

Terapia della iperfosforemia nel paziente uremico

Trattamento farmacologico: qual è il ruolo dei “vecchi” chelanti?

M. Lombardi¹, S. Bandini²

¹U.O. Nefrologia e Dialisi, Ospedale SM Annunziata, Azienda Asl di Firenze

²U.O. Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Azienda Ospedaliera Careggi, Firenze



M. lombardi

Introduzione

Da oltre tre decenni è noto che le anomalie della omeostasi del calcio e del fosforo che conducono all'iperparatiroidismo secondario hanno inizio assai precocemente ov-

vero quando la funzione renale è solo modestamente depressa (VFG < 60-80 mL/min). È altresì noto a tutti che il controllo dell'iperfosforemia riveste un ruolo pivotale nella prevenzione dell'osteodistrofia uremica insieme all'adozione degli altri presidi terapeutici ampiamente trattati in questo numero dedicato al metabolismo calcio-fosforo nell'uremico.

Le Linee Guida K/DOQI nel 2003 consigliavano i valori di fosforemia da non superare, nei vari stadi dell'insufficienza renale cronica riportati nella Figura 1 (1).

Numerosi studi hanno dimostrato come la dieta a basso contenuto di fosfati in presenza di insufficienza renale cronica (IRC) lieve moderata (stadio 3-4 Linee K/DOQI) sia in grado di ridurre i livelli sierici di PTH indipendentemente dai livelli di calcitriolo e di calcio sierico (2, 3). In questo stadio dell'IRC la fosforemia consigliata per prevenire lo sviluppo dell'iperparatiroidismo secondario e dell'osteodistrofia uremica deve essere inferiore a 4.6

mg% e per ottenere tale controllo dei livelli sierici di fosforo oltre alla riduzione dell'introito alimentare dei fosfati mediante diete contenenti 800 mg/die di fosforo è spesso necessaria l'aggiunta di un suo chelante, perché una dieta ipofosforica di circa 800 mg/die necessita di una costante compliance da parte del paziente. Sappiamo infatti che nella maggior parte dei casi l'uso di chelanti intestinali del fosforo è un aiuto indispensabile al paziente per perseguire l'obiettivo predetto.

Tra i primi chelanti del fosforo usati nei pazienti uremici ci fu un antiacido a base di idrossido di alluminio che per i suoi rischi connessi alla deposizione di tale oligoelemento a livello osseo (osteomalacia da alluminio), encefalico (demenza da encefalopatia da Al) ed emopoietico (anemia ipocromico-microcitica) è stato progressivamente “dimesso” e abbandonato da molti nefrologi nonostante la sua grande efficacia. Infatti verso la metà degli anni Ottanta furono adottati dalla maggior parte dei Centri dialisi come chelanti del fosforo i cosiddetti sali di calcio, tra cui il carbonato e in minor percentuale l'acetato di calcio. Tali composti sono quindi rimasti il farmaco di riferimento per legare il fosfato alimentare e per quasi due decenni sono stati insieme alla dieta ipofosforica il *golden standard* (4). Ci sono voluti comunque 15 anni abbondanti e una messe di studi, non indifferente, per denunciare il fatto che con questo tipo di chelante del fosforo molti pazienti erano sottoposti all'aumento degli

K/DOQI - 2003

Stage	Phosphorus (mg/dL)	Calcium (mg/dL)	PTH pg/mL	Treatment
3	<4.6	<10.2	35-70	Dietary phosphate restriction, vitamin D (active)
4	<4.6	<10.2	70-110	Dietary phosphate restriction, vitamin D (active)
5	<5.5	<10.2	150-300	Dietary phosphate restriction, vitamin D (active)

National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in CKD. 2003.

Fig. 1 - Stadi dell'IRC: Stadio 3 della malattia renale cronica VFG 89-60 mL/min; stadio 4 VFG 59-30 mL/min; stadio 5 VFG < a 15 mL/min o alla dialisi.

episodi d'ipercalcemia (5).

Nello stadio successivo ovvero dell'uremia terminale (stadio 5), la fosforemia consigliata dalle Linee Guida deve essere comunque mantenuta inferiore a 5.5 mg%. In questa fase della malattia uremica gli strumenti a disposizione del nefrologo per controllare l'iperfosforemia sono le già citate restrizione dietetica del fosforo e uso dei suoi chelanti intestinali associati a una sua adeguata rimozione dialitica.

Infatti, una dieta ipofosforica in un paziente come quello in emodialisi ove l'apporto proteico dovrebbe esser di almeno 1.0- 1.2 g/kg/die non è attuabile se non per contenuti di fosforo certamente superiori ai 1000 mg/die (6). Una quantità superiore al grammo/die comporta l'assorbimento di una quantità di fosforo sicuramente superiore a quanto possa essere rimosso con le usuali tecniche emodialitiche standard e non. Seppur in presenza di una dose dialitica adeguata ($Kt/V > 1.2$) ovvero di una dialisi adeguata per ritmo, durata e con una normale/buona funzionalità dell'accesso vascolare, non è pensabile di mantenere i livelli di fosforemia nella norma con una dieta contenente 1000 mg di fosforo/die. Se si considera che una emodialisi convenzionale di 4 ore non è in grado di eliminare certamente più di 800 mg di P e che il ritmo dialitico standard è trisettimanale, è ovvio che la rimozione dialitica settimanale è inadeguata per siffatti intake giornalieri di fosforo o anche poco inferiori: a fronte di una rimozione dialitica settimanale di 2-3000

mg, l'introduzione di fosforo con la dieta nello stesso intervallo temporale è di circa 5-6000 mg con un guadagno netto di fosforo tra 2-3000 mg/settimana. Anche con l'utilizzo di membrane dialitiche di maggior superficie o con tecniche di dialisi convettive più efficienti non è verosimile pensare di correggere adeguatamente i livelli di fosforemia dei nostri pazienti in dialisi. Un discorso diverso è quello che vede incrementare il tempo di dialisi (sino alle dialisi giornaliere o notturne di 6-8 ore) o il numero delle sedute dialitiche settimanali (dialisi giornaliera). Questo tipo di dialisi non standard è effettivamente in grado di ridurre i livelli della fosforemia, ma non è certo un regime applicabile alla maggior parte dei pazienti e quindi la stragrande maggioranza degli uremici in trattamento sostitutivo non può fare a meno di utilizzare ogni giorno i chelanti intestinali dei fosfati.

Chelanti a base di alluminio

È a tutti noto il classico lavoro di Lotz ove veniva prodotta una sindrome ipofosforemica nei soggetti normali quando venivano somministrati antiacidi contenenti OH-Al (7). Da qui a concepire l'uso di questi antiacidi come chelanti del fosforo negli uremici il passo è stato breve e sino alla metà degli anni Ottanta tale trattamento è stato considerato dai nefrologi il *golden standard*. Ma l'alluminio, elemento ubiquitario in natura, non è presente se non in bassissima concentrazione nei sistemi biologici. I

preparati di Al sono tutti assumibili *per os* e pur essendo l'Al non facilmente assorbibile dal tratto gastro-enterico la sua tossicità è stata ben dimostrata, specie nei pazienti uremici in trattamento sostitutivo. A onor del vero la maggior parte delle osservazioni di pazienti intossicati da accumulo di alluminio non è stata annoverata per l'assunzione dell'elemento esclusivamente per via enterale. Chiari segni di osteomalacia (fratture ed episodi di ipercalcemia specie durante il trattamento con modeste dosi di calcitriolo *per os*), encefalopatia e anemia ipocromica e microcitica, sono stati frequentemente riscontrati nei pazienti che hanno subito l'intossicazione da Al per via parenterale. A ricordanza di chi scrive ci sono pochi pazienti negli anni Novanta con una clinicamente chiara intossicazione da alluminio: uno per via parenterale con sacche di peritoneale, inquinate dall'Al; una paziente che era dedita ad assumere continuativamente da anni grandi quantità di OH-Al con l'aranciata (citrato!); infine un paziente in dialisi domiciliare per verosimile carico parenterale da inquinamento delle acque utilizzate per la dialisi al proprio domicilio; segnalazioni del genere erano purtroppo frequenti all'epoca e nel decennio precedente e non solo nel Regno Unito (8). La grande risonanza che ancor echeggia sull'epidemia da intossicazione da alluminio è iscritta nella letteratura scientifica internazionale e qui si evita di riportare anche una sola delle tante voci bibliografiche che il lettore potrà reperire con una semplice ricerca bibliografica su Medline (oltre 200 voci bibliografiche dal 1975 con *Al-intossicazione-dialisi*). Se questo è stato il principale motivo per la drastica riduzione dell'uso dei chelanti a base di alluminio, ancora oggi, a causa della sua notevole efficacia come chelante del fosforo (certamente superiore a quella dei chelanti a base di calcio, Tabella I (9, 10)), l'idrossido di alluminio viene ancora utilizzato quando le altre misure terapeutiche sono insufficienti. Molti autori ad esempio lo usano per periodi di tempo limitato soprattutto in presenza di elevati valori di fosforemia in pazienti poco complianti ai regimi dietetici prescritti per riportarli rapidamente a valori accettabili. Nonostante i rischi associati al suo utilizzo, Ritz (11) ha evidenziato come da solo o in associazione con chelanti a base di calcio sia ancora usato nel 33% dei pazienti per ridurre il rischio della ipercalcemia, e sono sicuramente ancora svariati i Centri nei quali si prescrive OH-Al alla minor dose possibile e quindi in associazione con gli altri chelanti a disposizione, certamente in pazienti selezionati. Certo le dimostrazioni di accumulo di Al in letteratura non mancano: Jenkins nel 1989 riportava accumulo osseo nel 12.5% dei dializzati indagati e che assumevano meno di 3 g/die di OH-Al (12); ancora Ritz nel 1996 riportava che anche con l'uso di dosi giornaliere continuative non elevate (1-2g/die) per pochi

anni, si può determinare la comparsa di una osteopatia da alluminio (11). Pur tuttavia, in considerazione della loro elevata efficacia chelante, in presenza di elevati livelli di fosforo è tuttora consigliato l'utilizzo dei sali di alluminio (1-2 gr/die) per periodi di tempo limitato verosimilmente in associazione ad altri chelanti non in fase Al (1).

Infine una particolare attenzione deve esser posta verso quei pazienti di cui è noto l'alto rischio di tossicità dell'OH-Al quali pazienti diabetici e/o con malattia adinamica dell'osso (ABD), nel periodo immediatamente successivo a un intervento di paratiroidectomia e nei pazienti che rientrano in dialisi dal trapianto renale per rigetto dell'organo trapiantato.

Chelanti a base di calcio o magnesio

Da oltre due decenni è noto che le calcificazioni metastatiche ed extra scheletriche, e in particolar modo le vascolari, riconoscono svariati fattori di rischio. Primo fra tutti l'iperPTH o l'ipoPTH ma anche l'iperfosforemia, l'ipercalcemia e un prodotto Ca-P elevato, l'intossicazione da Al, l'uso di dialisati ad elevato tenore di calcio, l'alcalosi, e infine l'età anagrafica e dialitica del paziente (13). Credo che oggi si possa tranquillamente annoverare tra i fattori di rischio noti anche l'assunzione dei chelanti del fosforo in cosiddetta fase calcica, specialmente in quei pazienti dializzati o uremici con altri fattori di rischio quali ad esempio diabete, note di basso turnover osseo o di franca ABD, iniziali note di calcificazioni vascolari, e quelli *irriducibili* per scarsa compliance alle prescrizioni dietetiche.

I chelanti a base di calcio più comunemente usati sono: il calcio carbonato (contiene circa il 40% di calcio elementare), il calcio acetato (circa il 25% di Ca elementare), il lattato, il gluconato (12-8% di calcio elementare) e il citrato di calcio (21% di calcio elementare); ovviamente sconsigliato è il cloruro di

TABELLA I - POTERE LEGANTE DEI "VECCHI" CHELANTI DEL FOSFORO

Per mg di	Fosforo chelato (mg)
OH-Alluminio	1.85
Calcio carbonato	1.04
Calcio acetato	0.57
Calcio citrato	0.43



calcio che può aggravare l'acidosi metabolica. Il calcio carbonato e il calcio acetato in particolare hanno la caratteristica di essere efficaci e poco costosi, il primo agisce a pH acido, il secondo entro un maggior range di pH, motivo per cui alcuni autori lo preferirebbero al carbonato.

L'uso dei sali di calcio nel tempo si è rivelato problematico non tanto per i noti effetti collaterali gastro-intestinali (stipsi, alterazioni varie dell'alvo, dispepsia, dolori addominali) quanto per la frequente insorgenza di fattori che ne sconsigliano l'uso indiscriminato quantomeno a dosaggio elevato (il dosaggio richiesto per controllare l'iperfosforemia può variare da 1 fino a 10 g/die):

- 1) incremento dell'incidenza degli episodi d'ipercalcemia, variabile dal 17% al 40%;
- 2) bilancio calcico positivo;
- 3) aumentata incidenza dell'osteopatia adinamica come conseguenza della eccessiva soppressione della secrezione di paratormone.

Per questi motivi le Linee Guida DOQI suggeriscono di non superare la dose complessiva di 1.5 grammi/die di calcio elementare (1, 14-16). Non deve esser dimenticato di variare la concentrazione del calcio nel bagno di dialisi nei pazienti che sono a rischio di manifestare episodi di ipercalcemia. Con un tenore di calcio nel dialisato (DCa^{2+}) di 1.75 mmol/L gli episodi di ipercalcemia sono veramente frequenti e il bilancio di calcio è ovviamente positivo. In tali casi l'incompleto controllo della fosforemia è disastroso poiché - come è esperienza comune - valori di CaxP superiori a 70 e anche sino a 100 mg^2/dL^2 possono esser repertati anche per lunghi periodi di tempo. Alla luce del fatto ormai noto che aumenti di 10 mg^2/ml^2 di CaxP aumentano il rischio di morte cardiovascolare del 6-7% (17, 18) è da ritenere che una concentrazione di DCa^{2+} pari a 1.5 mmol/L debba esser considerata come lo standard di partenza nei pazienti emodializzati e che questa debba esser modulata ed eventualmente ridotta a 1,25 mmol/L in coloro che mostrano tendenza agli episodi di ipercalcemia specie se stanno assumendo chelanti del fosforo a base di calcio e preparati ormonali a base di vitamina D o i suoi analoghi.

I sali di magnesio sono utilizzati per lo più come carbonato di Mg o anche acetato di Mg; più spesso sono usati in associazione a basse dosi di calcio carbonato. Tali chelanti hanno una buona capacità di legare il P (nei soggetti sani l'assorbimento frazionato di P si ridurrebbe dal 70 al 50%) e solitamente il loro uso (che non è frequente nel nostro Paese) viene associato a una lieve riduzione della concentrazione di Mg nel dialisato. Tali sali possono determinare ipermagnesemia e frequentemente diarrea.

Conclusione

Concludere una qualsiasi trattazione con un quesito è effettivamente cosa inusuale ma sorge spontanea la domanda se «*È effettivamente appropriato ancor oggi l'utilizzo dei vecchi chelanti del fosforo per i nostri pazienti uremici?*» e se si «*Esiste una dose sicura con i "vecchi" chelanti?*»

Nonostante che l'uso di tali chelanti dati alcuni decenni non credo che si possa ancora oggi dare una risposta definitiva, chiara e certa. Probabilmente come spessissimo accade la verità è data da tali e molteplici aspetti che non è possibile coglierli tutti e soprattutto adattarli a quello che potrebbe essere il paziente ideale dato che quest'ultimo non esiste e ogni paziente è un caso a sé.

In realtà i vecchi chelanti sono ancora in uso e probabilmente anche in modo maggiore di quanto la letteratura scientifica ci fa credere. L'utilizzo di questi farmaci a dosi "le minori possibili" e quindi in associazione con altri chelanti nuovi o vecchi è probabilmente sostenibile e infatti è realtà attuale in molti Centri. All'uopo i Centri dialisi della Toscana hanno aderito a una semplice survey epidemiologica sull'argomento che sarà oggetto di pubblicazione in un prossimo numero di questa rivista.

Indirizzo degli Autori:
Dr. Marco Lombardi
U.O. Nefrologia e Dialisi
Ospedale SM Annunziata
Azienda ASL di Firenze
Via dell'Antella
50011 Firenze
lombardim@tin.it

Bibliografia

1. NKF-K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 44 (Suppl 3).
2. Naveh-Many T, Rahaminov R, Silver J. Parathyroid cell proliferation in normal and chronic renal failure rats: the effect of calcium, phosphate and vitamin D. *J Clin Invest* 1995; 96: 327-33.
3. Llach F, Massry SG. On the mechanism of secondary hyperparathyroidism in moderate renal failure. *J Clin End Met* 1985; 61: 601-6.
4. Slatopolsky E, Weerts C, Lopez-Hilker S, et al. Calcium carbonate as a phosphate binder in patients with chronic renal failure undergoing dialysis. *N Engl J Med* 1986; 315: 157-61.
5. Brancaccio D, Zoccali C. The continuous challenge of cardiovascular and bone disease in uremic patients: clinical consequences of hyperphosphatemia and advanced therapeutic approaches. *J Nephrol* 2006; 19: 12-20.
6. Schoenfeld P, Henry R, Laird N. Assessment of nutritional status of the NCDS population. *Kidney Int* 1980; 23: 580-8.
7. Lotz M, Zisman E, Bartter FC. Evidence for a phosphorus-depletion syndrome in man. *N Engl J Med* 1968; 278: 409-15.
8. Parkinson IS, Feest TG, Ward MK, et al. Fracturing dialysis osteodystrophy and dialysis encephalopathy: an epidemiological survey. *Lancet* 1979; 1: 406-8.
9. Ramirez JA, Emmett M, White MG, et al. The adsorption of dietary phosphorus and calcium in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1986; 30: 753-9.
10. Sheikh MS, Maguire JA, Emmett M, et al. Reduction of dietary phosphorus absorption by phosphate binders: A theoretical, in vitro and in vivo study. *J Clin Invest* 1989; 83: 66-73.
11. Ritz E, Hergesell O. Oral phosphate binders without aluminium and calcium a pipe dream? *Nephrol Dial transplant* 1996; 11: 766-8.
12. Jenkins DA, Goulesbrough D, Mith GD, et al. Can low-dosage aluminum hydroxide control the plasma phosphate without bone toxicity? *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4: 51-6.
13. Parfitt AM. Soft tissue calcification in uremia. *Arch Intern Med* 1969; 124: 544-55.
14. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, Yoon C, Gales B, Sider D, Elashoff R, Salusky IB. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who undergo dialysis. *N Engl J Med* 2000; 342: 1478-83.
15. Guerin AP, London GM, Marchais S, Metivier F. Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1014-21.
16. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais S, London GM. Arterial calcifications, arterial stiffness and cardiovascular risk in end stage renal disease. *Hypertension* 2001; 38: 938-42.
17. Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, Hulbert-Shearon T, Port FK. Association of elevated serum PO(4), Ca x PO(4) product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2131-8.
18. Slinin Y, Foley RN, Collins AJ. Calcium, phosphorus, parathyroid hormone, and cardiovascular disease in hemodialysis patients: the USRDS waves 1, 3, and 4 study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1788-93.