

L'ottimizzazione delle cure e il "Timing" dell'intervento del nefrologo nell'Insufficienza Renale Cronica pre-dialitica

C. Sirignano¹, P. D'Urso², B.R. Di Iorio³

In collaborazione con i Medici di Medicina Generale del Distretto n° 9 di Montoro Superiore (AV)*

(*) Medici di Medicina Generale (MMG) del Distretto n° 9 di Montoro Superiore (AV):

B. Alberti (Montoro Inf.), V. Boccia (Solofra), L. Bongo (Montoro Inf.), P. Cerrato (Montoro Inf.), D. Cicala (Montoro Sup.), R. Citro (Montoro Inf.), S. D'Urso (Solofra), R. De Cicco (Serino), M. De Girolamo (Montoro Inf.), G. De Maio (Solofra), G. De Stefano (Solofra), Della L. Rocca (Montoro Sup.), S. Fortunato (Montoro Inf.), G. Caliano (Montoro Inf.), R. Ippolito (Montoro Inf.), M. Lanzara (Solofra), L. Lauria (Montoro Sup.), M. Lippiello (Serino), A. Luciano (Solofra), G. Maioli (Montoro Sup.), R. Masucci (Montoro Sup.), G. Montone (Solofra), A. Parisi (S. Lucia di Serino), M.R. Petrone (Solofra), G. Roberto (Serino), M. Roberto (Serino), E. Sabatino (Solofra), P. Vigorita (Serino), B. Vitale (Serino)

Early and late referral in ESRD

Background. Early referral to nephrologists of patients with chronic renal failure (CRF) reduces morbidity and mortality in dialysis. Aim of this work is to evaluate the condition of early and late referral, and whether the two different conditions can affect the treatments.

Materials and Methods. This is a prospective study with a 12-month follow-up period. During this time, we verified the prevalence of patients with serum creatinine > 1.5 mg/dL (CRF patients) and the condition of early or late referral, defined as referral to nephrologists for \geq or < 3 times during follow up, respectively. Diagnosis of diabetes mellitus and/or arterial hypertension, and the use of antihypertensive drugs, insulin, hypoproteic diet and erythropoietin was recorded in each patient.

Results. CRF (mean serum creatinine value = 2.11 ± 1.52 mg/dL) was observed in 190 patients aged 72.05 ± 11.62 years. The prevalence of CRF was 4718 pmp. Diabetes and hypertension were diagnosed in 107 subjects (56.3%) and 152 subjects (80%), respectively. Only 74.2% (no. 141) of the patients with CRF was habitually followed by the nephrologist and the frequency was directly correlated to the degree of CRF: 100% of the patients with Creatinine Clearance (Cr Cl) < 25 mL/min, 70% with Cr Cl > 25 < 50, and 0% with Cr Cl > 50 < 80 mL/min. Early referral was coupled with a wider use of a hypoproteic diet, erythropoietin, and the association ACE-I + Angiotensin II receptor antagonists.

Conclusion. In conclusion, our data show a prevalence of CRF that is at least 5 times greater than that of dialysis patients. The condition of late referral is present in about 30% of the CRF population from the time of the initial phases of renal disease. Referral time affects the modalities of the treatment. (G Ital Nefrol 2003; 20: 133-8)

KEY WORDS: Early referral, Late referral, Morbidity, Mortality, Cost

PAROLE CHIAVE: Riferimento precoce, Riferimento tardivo, Mortalità, Morbilità, Costi

Introduzione

È ormai dimostrato, in numerosi studi sia retrospettivi che prospettici che hanno valutato diversi aspetti clinici (quali la cura dell'ipertensione arteriosa, dell'anemia,

dell'iperlipidemia, del metabolismo calcio-fosforo) ed economici, il ruolo dell'intervento medico precoce nel paziente uremico in pre-dialisi per ridurre la morbilità e la mortalità di questi pazienti anche dopo l'inizio del trattamento sostitutivo (1-4). Tale intervento precoce consiste in

una razionale combinazione di *follow-up* clinico, strumentale, laboratoristico, terapeutico e, non per ultimo, educativo. Tutto ciò ha precisi riflessi sui costi di gestione, sugli accessi ospedalieri acuti e sulla mortalità (1, 5-6).

Nonostante questa evidenza, pur in mancanza di studi controllati, stime riportate dal NIH mostrano che solo il 20-25% dei pazienti è inviato precocemente al nefrologo. Le motivazioni possono essere molteplici, quali la sottovalutazione del problema uremia da parte dello stesso paziente, il non precoce ricorso allo specialista da parte del medico di medicina generale (MMG) o il non precoce riconoscimento delle complicanze dell'uremia, differenze geografiche o di condizioni socio-economiche o di scolarità del paziente stesso; ed esistono pochi studi che affrontano il problema della gestione pre-dialitica del paziente uremico, così come abbastanza spesso non è strutturato un corretto flusso bidirezionale di informazioni tra nefrologo/medico di medicina generale/società civile/paziente.

Scopo del lavoro è la verifica dell'incidenza di nefropatie croniche con insufficienza renale cronica (IRC), in un distretto sanitario la cui popolazione generale è di circa 45 mila abitanti, attraverso una verifica negli ambulatori di medicina generale operanti nel territorio. È stata, inoltre, valutata l'incidenza di ipertensione arteriosa e diabete mellito in questi pazienti, verificando la condizione di precoce (*early*) o ritardato (*late*) riferimento dei pazienti al nefrologo, e come tali due diverse condizioni influenzino le terapie mediche (con particolare riguardo alla dieta ipoproteica, all'eritropoietina, all'insulina, agli antiipertensivi).

Materiali e Metodi

In collaborazione con MMG è stata verificata l'incidenza di IRC nel distretto sanitario di Montoro Superiore (Azienda Sanitaria Locale AV/2). Nel territorio di competenza del Distretto Sanitario di Montoro Superiore operano 30 MMG e 5 pediatri di libera scelta; tutti hanno collaborato al progetto consentendo un censimento "teorico" di oltre 40 mila soggetti.

Aspetti metodologici

Questo è uno studio prospettico osservazionale con 12 mesi di *follow-up*. In questo periodo è stato verificato il numero di pazienti con creatininemia (Cr) maggiore di 1.5 mg/dL che si rivolgevano a MMG per esecuzione di esami ematologici e/o strumentali o per prescrizione di farmaci o per impegnativa per ricovero ospedaliero. Erano, così, registrati i dati anagrafici (con l'uso di sigle) dei singoli pazienti ed era verificata la presenza di diabete mellito (DM) e/o ipertensione arteriosa (IA), l'uso di farmaci antiipertensivi e di insulina, l'uso o

meno di dieta ipoproteica e di eritropoietina, la frequenza di consultazione del nefrologo e del diabetologo (determinando, come appresso specificato, la condizione di riferimento). È stato verificato come le condizioni di *early* (ER) o *late referral* (LR) potessero influenzare l'uso stesso di dieta ipoproteica, eritropoietina, insulina, tipo e numero di farmaci antiipertensivi, qualità della terapia antiipertensiva usata (mono o terapia combinata).

Inoltre, MMG compilava una scheda riepilogativa in cui venivano raccolti dati sul numero complessivo di pazienti in carico e sul numero di eventuali pazienti in trattamento sostitutivo (in modo da poter verificare la prevalenza di questi ultimi e compararla con quella del Registro Campano -7-, come dato di confronto per convalidare indirettamente la completezza e affidabilità dei dati dei pazienti in IRC nel Distretto di Montoro).

I pazienti con IRC sono stati classificati in 3 gruppi a seconda della funzione renale residua: una Clearance della Creatinina (Cl Cr) (calcolata sec. Cockcroft-Gault) < 25 mL/min era lo stato di GRAVE UREMIA (GU), una Cl Cr >25<50 mL/min era lo stato di MEDIA UREMIA (MU), e una Cl Cr >50 <80 mL/min era lo stato di LIEVE UREMIA (LU).

La condizione di ER era differenziata da quella di LR per aver contattato il nefrologo nei 6 mesi precedenti questo studio per più di 2 volte oppure per almeno 3 volte durante i 12 mesi del *follow-up* (per i soggetti che avessero contattato per solo 2 volte il nefrologo nel periodo del *follow-up* si faceva riferimento ai 6 mesi precedenti per reperire almeno un altro contatto per poterli classificare ER).

Analisi statistica

È stato effettuato il t test di Student per dati non appaiati e l'analisi della varianza ad una via con correzione di Bonferroni.

È stato ritenuto significativo un valore di $p < 0.05$.

I dati sono mostrati come media \pm DS.

Risultati

Aspetti demografici

La provincia di Avellino, composta da 119 comuni, presenta una superficie di 2791 kmq, una popolazione di 438812 abitanti ed è divisa in 2 Aziende Sanitarie Locali. L'ASL AV/2 è quella comprendente il capoluogo e la zona nord-ovest della provincia ai confini delle province di Salerno e Benevento. La Tabella I mostra i confronti geografico-demografici tra il territorio del nostro studio, l'intera provincia di Avellino, la Campania, il Mezzogiorno e l'Italia (dati ISTAT 2000).

Il distretto è composto da n° 7 comuni e conta una

TABELLA I - DATI GEOGRAFICO-ECONOMICI DEL DISTRETTO DI MONTORO SUPERIORE (ASL AV/2) IN CONFRONTO AI DATI PROVINCIALI, REGIONALI E NAZIONALI

	Distretto Montoro Sup.	Provincia AV	Campania	Mezzogiorno	Italia
Superficie, km ²	133	2791	13595	123067	301278
Popolazione	40246	438812	5782244	14125407	57844017
Densità, popolazione/ km ²	303	157	425	115	192
Rapporto M/F, per cento	49.6/50.4	49.0/51.0	48.7/51.3	48.8/51.2	48.6/51.4
Under 15 anni	8989	70040	1179673	2652378	8887964
Over 64 anni	5639	75400	802669	2208944	10555935
Indice di Vecchiaia	62.73	104.83	68.04	83.28	118.77
Reddito pro-capite, milioni di lire	33.488	18.463	19.022	16.628	22.014
Componenti per singola famiglia	2.2	2.8	3.8	3.3	2.6
Superficie abitata, m ² per soggetto	38.3	31.6	26.1	26.7	33.0

popolazione di 40246 abitanti su una superficie di 133.14 kmq, ed è situato lungo l'asse viario Avellino-Salerno. I 7 Comuni del distretto presentano una popolazione per singolo comune compresa tra 2200 e 12000 abitanti, una posizione su livello del mare di tipo collinare (tra i 170 e i 545 msl), sebbene il territorio del distretto è attraversato ad est dall'altopiano dei monti Picentini dove è compreso il massiccio del monte Terminio (altezza di 1786 metri). Il distretto di Montoro ha un minor indice di vecchiaia (62.73) e un più alto reddito pro-capite per la presenza nella zona di un'intensa attività conciararia e di diverse industrie del pellame oltre ad una discreta attività turistica, rispetto al resto dell'Irpinia.

Aspetti clinici

Sono stati registrati 190 pazienti con Cr stabilmente maggiore di 1.5 mg/dL.

I pazienti con IRC erano per il 53% di sesso maschile e per il 47% di sesso femminile, presentavano un'età media di 72.05 ± 11.62 anni (con un range 41-90 anni) e presentavano una Cr di 2.11 ± 1.52 mg/dL (con un range 1.6-6.0 mg/dL) che rappresentava una Cl Cr 29.93 ± 10.91 mL/min (range 15-68).

I pazienti con GU erano n° 70 pazienti (M=40, 57%; F=30, 43%); con MU n° 74 pazienti (M=42, 57%; F=32, 43%), con LU n° 46 pazienti (M=20, 43%; F=26, 57%).

La prevalenza di pazienti con IRC nel distretto sede di studio è stata di 4718 pmp, a confronto ad una presenza di uremici in trattamento dialitico (n° 34) di 857 pmp.

La Tabella II mostra la prevalenza (corretta per milione di popolazione, pmp) di uremia cronica in trattamento sostitutivo in Italia (dati del Registro Nazionale, anno 1999), in Campania (dati II Registro uremia della Campania, anno 2001) (7) nel distretto di Montoro Superiore (ASL AV/2) confrontati con la prevalenza di soggetti con IRC: questi ultimi presentano una prevalenza che è circa 5 volte maggiore dei pazienti già in dialisi.

TABELLA II - PREVALENZA DEI PAZIENTI IN TRATTAMENTO SOSTITUTIVO IN ITALIA (DATI DEL REGISTRO NAZIONALE 1999) E IN CAMPANIA (DATI DEL II REGISTRO CAMPANO DELL'UREMIA 2001) CONFRONTATI CON LA PREVALENZA DI IRC NEL TERRITORIO OGGETTO DELLO STUDIO

	Trattamento sostitutivo	IRC
Italia 1999, pmp	800	???
Campania 2001, pmp	817	???
Distretto di Montoro Superiore 2001, pmp	857	4718

pmp = unità per milione di popolazione

La presenza di DM è stata diagnosticata in 107 soggetti (56.3% della popolazione studiata) e di IA in 152 soggetti (80% della popolazione studiata).

I pazienti con IRC + DM presentavano un'età media di 75.15 ± 8.04 anni (range 65-90) ed un rapporto M/F di 55/45%. Essi presentavano una Cr di 1.95 ± 1.75 md/dL (range 1.6-4.0) corrispondenti ad una Cl Cr calcolata di 32.12 ± 9.31 mL/min (range 18-63); 47 pazienti erano in trattamento con insulina (62.7%) e tale trattamento non era legato alla gravità dell'IRC; 89% di essi era anche iperteso.

I pazienti con IRC + IA presentavano un'età media di 71.7 ± 11.9 anni (range 41-90) e un rapporto M/F di 50/50 %. Essi presentavano una Cr di 2.14 ± 1.82 md/dL (con un range 1.6-6.0) corrispondenti ad una Cl Cr calcolata di 30.32 ± 8.02 mL/min (con un range 15-53). Il trattamento antiipertensivo era rappresentato da ACE-I nel 37.7 % dei casi, Sartanici nel 45.2%, associazione ACE-I + sartanici nel 9.4%, calcio-antagonisti nel 18.9%, diuretici nel 39.6%, beta-bloccanti nel 4.7%, altri (clonidina o alfa-litici) nell'1%. Il 21% usava monoterapia.

TABELLA III - PAZIENTI CHE CONSULTANO PERIODICAMENTE UN NEFROLOGO DISTINTI PER LIVELLI DI FUNZIONE RENALE RESIDUA NEL TERRITORIO OGGETTO DELLO STUDIO

Clearance della Creatinina	Pazienti ER/Totali	(%)
< 25 mL/min	70.70	(100)
25-60 mL/min	52.74	(70)
60-80 mL/min	0.46	(0)

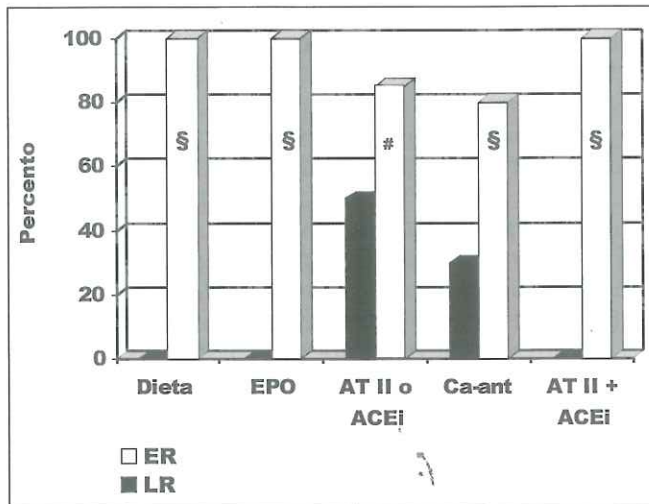


Fig. 1 - Uso di terapia in Early (ER) e Late (LR) referral nei pz con IRC nel Distretto di Montoro Superiore (ASL AV/2)

\$ p<0.01

p<0.05

pia antiipertensiva, il 63.1% usava 2 farmaci, il 15.9% usava 3 o più farmaci.

Il 63.1% dei pazienti con IRC (n° 120) erano in trattamento con dieta ipoproteica, e il 21% (n° 40) erano in trattamento con rHuEPO.

Solo il 68.9% (n° 131) con IRC era seguito abitualmente dal nefrologo con almeno 3 visite annue, mentre il 91.5% dei pazienti (n° 98) con DM era seguito regolarmente dallo specialista diabetologo. L'esigenza di ricorrere in modo continuato alla consulenza nefrologica era direttamente correlata al grado di IRC: infatti mentre il 100% dei pazienti (n° 70/70) con CI Cr < 25 mL/min era in cura con uno specialista nefrologo, solo il 70% (52/74) con CI Cr >25<50, e lo zero % (n° 0/46) dei pazienti con CI Cr >50 <80 mL/min erano abitualmente curati dallo specialista (Tab. III).

Lo stato di *late* o *early referral* diversificava l'uso di dieta ipoproteica, di eritropoietina e dei farmaci antiipertensivi. Infatti i pazienti che effettuavano dieta ipoproteica erano per il 100% dei pazienti ER e lo zero % pazienti LR (p<0.01); ugualmente l'eritropoietina 100% in ER e zero

% in LR (p<0.01); i sartanici e gli ACEi 85% in ER e 50% in LR (p<0.05), viceversa i Ca-antagonisti 30% in ER e 80% in LR (p<0.01), l'associazione sartanici+ ACEi nel 100% in ER e nello zero % in LR (p<0.01) (Fig. 1).

Discussione

Dati del National Health and Nutrition Examination (NHANES III) in 12 mila soggetti hanno mostrato negli USA la prevalenza 0.8-10.9 milioni di pazienti con IRC iniziale (8); dati inglesi hanno stimato una prevalenza di 600 per milione di popolazione di soggetti con creatinemia maggiore di 300 mmol/mL (9).

Nei pazienti con uremia cronica la funzione renale declina progressivamente, con una velocità che MDRD study ha quantificato in circa 4 mL/min/anno nei pazienti con Clearance della creatinina tra 13 e 55 mL/min. Mentre diversi studi hanno mostrato un beneficio derivante dall'uso di ACE-I, dal controllo della pressione arteriosa, dal controllo dell'iperglicemia (10), i benefici della dieta ipoproteica sono più controversi, sebbene una meta-analisi suggerisca che anche questo presidio terapeutico è utile per ritardare la progressione dell'uremia (10, 11). Ma tale intervento necessita di un precoce riferimento al nefrologo per prevenire o rallentare quelle complicanze uremiche che condizionano la morbilità e la mortalità dei pazienti durante la terapia sostitutiva: l'ipoalbuminemia, l'anemia, le alterazioni del prodotto calcio-fosforo e del PTH, le alterazioni dell'assetto lipidico, le complicanze cardio-vascolari.

Una recente indagine italiana su 1137 soggetti uremici all'inizio del trattamento dialitico ha mostrato che poco più del 50% di essi erano conosciuti (*early referral*) al nefrologo (12). Diversi studi indicano che i pazienti ER hanno risultati migliori in termini di morbilità e mortalità rispetto a LR e impiegano minor risorse (13-20): Arora et al (4) hanno dimostrato che LR presentano all'inizio del trattamento dialitico una maggiore incidenza di ipoalbuminemia (80 versus 56%) e di grave anemia (ematocrito <28%: 55 versus 35%), una minore incidenza di accesso vascolare funzionante alla prima dialisi (4 versus 40%); Jungens et al (16) hanno dimostrato che la sopravvivenza nel primo anno di dialisi è direttamente correlata alla durata del riferimento al nefrologo in predialisi. Gli stessi AA hanno rilevato che il regolare rivolgersi alla struttura nefrologica nella fase uremica pre-dialitica è il determinante maggiore per la successiva sopravvivenza, al di là dei rischi aggiuntivi propri del diabete mellito, dell'età, dell'ipertensione arteriosa e delle malattie cardiovascolari.

Il nostro studio ha effettuato un'analisi di tipo "prospettica", verificando, durante il periodo pre-dialitico, quali differenze potessero indurre il precoce o tardivo riferimento al nefrologo nella terapia specifica dell'uremia. Del

resto, sono poi queste determinanti che differenzieranno i pazienti durante la dialisi, soprattutto nel primo anno di trattamento sostitutivo, e spesso anche il tipo di trattamento sostitutivo (emodialisi o dialisi peritoneale).

Nel nostro studio la condizione di *late referral* interessa il 30% circa della popolazione di nefropatici ed è maggiormente diffusa, come prevedibile, nelle fasi iniziali di uremia, proprio quando le possibilità terapeutiche di tipo nefrologiche presentano un più ampio margine di successo (tale dato è riportato anche da Wilson et al (21) in Canada, USA and UK, mentre altri dati internazionali mostrano un'incidenza di *late referral* del 70% circa). Sicuramente, anche solo il 30% di LR condiziona un incremento dei costi sanitari per dialisi d'urgenza (per il conseguente maggiore uso di risorse per esami ematochimici e strumentali urgenti, terapie mediche più costose, incremento delle risorse ospedaliere messe in campo per l'emergenza) che è stimabile in un incremento tra il 30 e il 60% dei costi (5, 22-27).

I nostri dati, sebbene condizionati dal bias di non aver effettuato uno screening "diretto" di tutta la popolazione, ma di aver considerato solo i pazienti che si rivolgevano al MMG per prescrizioni o per ricoveri ospedalieri (e ciò ha potuto produrre una sottostima dei pazienti con IRC, sebbene il lungo *follow-up* di 12 mesi ha potenzialmente ridotto l'eventuale errore di stima), mostrano una prevalenza di IRC di almeno 5 volte superiore alla prevalenza dei pazienti in dialisi (è opportuno sottolineare che, nel territorio del nostro studio, la prevalenza dei pazienti in dialisi registrata dai MMG è in linea con la prevalenza verificata dal II Censimento dell'uremia in Campania - 7). Questa stima fa presupporre in Campania la presenza di oltre 25 mila nefropatici con un'età media over 70 anni, di cui il 56% con diabete mellito e l'80% con ipertensione arteriosa. È facile prevedere nel prossimo futuro, perciò, l'incremento esponenziale nelle sale dialisi di pazienti anziani e con complicanze, come *continuum* già registrabile attualmente nei Censimenti di dialisi regionali, europei ed americani (28).

La modalità del riferimento al nefrologo condiziona la terapia specifica nefrologica: infatti, il 100% dei pazienti ER effettuano terapia conservativa ipoproteica rispetto allo zero % di LR, e la stessa cosa avviene anche per l'uso di eritropoietina. Differenze meno importanti sono registrate per l'uso di ACE-I, sartanici e calcio-antagonisti, presumibilmente legate anche a convinzioni o abitudini personali (sebbene è peculiare che ACE-I e sartanici siano usati con più frequenza nei ER che nei LR, e viceversa per i Ca-antagonisti). Ma caratteristica degli ER è l'uso combinato di ACE-I e sartanici, associazione praticamente assente nei LR (dove è più diffuso, sebbene non riportato in Figura, l'uso dell'associazione di ACE-I o sartanici con idroclorotiazide).

Il potenziale effetto benefico di ER nel ridurre la mortalità dei pazienti emodializzati è dovuto alla possibilità

di ricevere quello che Levinsky in un recente editoriale definisce "*good medical care*" (29), cioè lo stretto controllo dell'ipertensione, il management dell'iperlipidemia, il trattamento dell'anemia e la meticolosa cura delle complicanze del diabete (30).

Pertanto, il ritardato riferimento al nefrologo determina un incremento delle risorse impiegate per la cura dei pazienti con uremia cronica sia per gli effetti più tardivi nel ritardare la progressione dell'uremia sia per il maggior ricorso a dialisi d'urgenza (4-5, 22-27). Infatti, pur ritenendo valida la prevalenza di pazienti con uremia cronica e la frequenza dei LR del 30% del nostro studio, è agevole calcolare che il rallentare la progressione dell'ESRD di un solo anno (e più precoce è il riferimento al nefrologo, più è possibile tale opzione terapeutica) porterebbe al risparmio di risorse (costo emodialisi meno costo uremia in pre-dialisi: 31.000 - 5.200 euro) di 25.8 mila euro per paziente per anno, che significherebbe il risparmio di 15 milioni di euro nel distretto di Montoro Superiore (calcolando i 59 LR). Applicando le stesse proporzioni in Campania si potrebbe ottenere un risparmio di 193.500.000 euro (calcolando come probabili 7500 LR).

In conclusione, il concetto di "*referral*" deve considerarsi un concetto "*in progress*", cioè adattato ai diversi gradi di uremia, ma il maggior problema del riferimento dei pazienti al nefrologo rimane ancora la non corretta definizione della popolazione a rischio, la difficoltà di ricercare procedure condivise e di organizzare un proficuo interfaccia Nefrologi/MMG/Società Civile/Paziente e Familiari.

Riassunto

Introduzione. L'intervento medico precoce in pre-dialisi è importante per ridurre la morbilità e la mortalità dei pazienti anche dopo l'inizio della dialisi. Scopo del lavoro è la verifica di come due diverse condizioni di riferimento (precoce o tardivo) influenzino le terapie mediche.

Materiali e Metodi. Questo è uno studio prospettico osservazionale con 12 mesi di *follow-up*. È stato verificata, in pazienti con creatininemia maggiore di 1.5 mg/dL, la presenza di diabete mellito e/o ipertensione arteriosa, l'uso di farmaci antiipertensivi e di insulina, l'uso di dieta ipoproteica e di eritropoietina, la frequenza di consultazione del nefrologo.

Il consulto del nefrologo nei 6 mesi precedenti o per almeno 3 volte durante il *follow-up* differenziava il riferimento precoce da quello tardivo.

Analisi statistica. È stato effettuato il t test di Student per dati non appaiati e l'analisi della varianza. È stato ritenuto significativo un valore di $p < 0.05$. I dati sono mostrati come media \pm DS.

Risultati. Sono stati studiati 190 pazienti con creatinemia stabilmente maggiore di 1.5 mg/dL con un'età media di 72.05±11.62 anni e una creatinemia di 2.11±1.52 mg/dL. La prevalenza di pazienti con insufficienza renale cronica è stata di 4718 pmp. Il diabete mellito è stato diagnosticato in 107 soggetti (56.3 %) e l'ipertensione arteriosa in 152 soggetti (80 %); 49 pazienti (26%) non erano seguiti abitualmente dal nefrologo; il riferimento al nefrologo è direttamente correlato al grado di IRC: il 100 % dei pazienti con Cl Cr < 25 mL/min, il 70% con Cl Cr >25<50, e lo zero % con Cl Cr >50 <80 mL/min.

Conclusioni. La condizione di *Late referral* è mag-

giormente diffusa nelle fasi iniziali di uremia; condiziona la terapia dei pazienti; il maggior problema del riferimento dei pazienti al nefrologo rimane la non corretta definizione della popolazione a rischio e la difficoltà di ricercare procedure condivise tra specialista e medici di Medicina Generale.

Indirizzo degli Autori:
Dr. Biagio R. Di Iorio
C.da S. Tommaso, 286
83100 Avellino
e-mail: bidiior@tin.it

Bibliografia

1. NIH Consensus Statement: morbidity and mortality of dialysis. *Ann Intern Med* 1994; 121: 62-70.
2. Innes A, Rowe PA, Burden RP, Morgan AG. Early deaths on renal replacement therapy: the need for early nephrological referral. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7: 467-71.
3. Jurgens P, Zingraff J, Page B, Albouze G, Hannedouche T, Man NK. Detrimental effects of late referral in patients with chronic renal failure: a case-control study. *Kidney Int* 1993; 43 (suppl 4): S170-3.
4. Lameire N, van Biesen W. The pattern of referral patients with end stage renal disease to the nephrologist: a European survey. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14 (suppl 6): S116-23.
5. Schmidt RJ, Domico JR, Sorkin MI, Hobbs G. Early referral and its impact on emergent first dialysis, health care costs and outcome. *AJKD* 1998; 32: 278-83.
6. Pereira BJC. Optimization of pre-ESRD care: the key to improved dialysis outcome. *Kidney Int* 2000; 57: 351-65.
7. Di Iorio B, Cillo N, Avella F, Cirillo M, De Santo NG. Registro Uremia: Censimento Regione Campania anno 2001. In: Atti III Congresso Interregionale della sezione Campano-Siciliana della SIN, Catania 20-21 settembre 2002, pp 39-50.
8. Jones CA, McQuillan GM, Kusek JW. Serum creatinine levels in the US population: third National Health and Nutrition Examination Survey. *AJKD* 1998; 32: 992-9.
9. Khan IH, Catto GRD, Edward N, Macleod AM. Chronic renal failure: factors influencing nephrology referral. *QJM* 1994; 87: 559-64.
10. Pedrini MT, Levey AS, Lau J, Chalmers TC, Wang PH. The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and non-diabetic renal disease: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1996; 124: 627-32.
11. London R, Solis A, Goldberg GA, Wade S, Ryu S. Health care resource utilization and the impact of anemia management in patients with chronic kidney disease. *AJKD* 2002; 40: 539-48.
12. Ballerini L, Conte F, Paris V. Modalità di accesso precoce e tardivo all'inizio del trattamento dialitico in 1137 pazienti di 15 centri dialisi italiani. *Giorn Ital di Nefrologia* 2002; 19: 419-24.
13. Arora P, Obrador GT, Ruthazer R, et al. Prevalence, predictor and consequences of late nephrology referral at tertiary care centres. *JASN* 1999; 10: 1281-6.
14. Hood SA, Sondheimer JH. Impact of pre-ESRD management on dialysis outcomes: a review. *Seminars in Dialysis* 1998; 3: 175-80.
15. Obrador GT, Pereira BJC. Early referral to nephrologists and timely initiation of renal replacement therapy: a paradigm shift in the management of patients with chronic renal failure. *AJKD* 1998; 31: 398-417.
16. Jungers P, Massy ZA, Nguyen-Khoa T, et al. Longer duration of predialysis care is associated with improved long-term survival of dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 2357-64.
17. Ratcliffe PJ, Phillips RE, Oliver DO. Late referral for maintenance dialysis. *BMJ* 1984; 288: 441-3.
18. Campbell JD, Ewigman B, Hosokawa M, Nan Stone JC. The timing of referral of patients with ESRD. *Dial Transplant* 1989; 18: 2124-6.
19. Ifudu O, Dawood M, Homel P, Friedman EA. Excess morbidity in patients starting uremia therapy without prior care by nephrologist. *AJKD* 1996; 28: 841-5.
20. Levin A, Lewis M, Mortiboy P, et al. Multidisciplinary predialysis programs: quantification and limitations of their impact on patient outcomes in two Canadian settings. *AJKD* 1997; 29: 533-40.
21. Wilson R, Godwin M, Seguin R, et al. ESRD: factors affecting referral decision by family physicians in Canada, the United States and Britain. *AJKD* 2001; 38: 42-8.
22. Mann BJ, Taub KJ, Donaldson C. Economic evaluation in ESRD: from basic to bedside. *AJKD* 2000; 36: 12-28.
23. Hamel MB, Phillips RS, Davis RB, et al. Outcome and cost-effectiveness of initiating dialysis and continuing aggressive care in seriously ill hospitalized adults. *Ann Intern Med* 1997; 127: 195-202.
24. Hirth RA, Held PJ, Orzol SM, Dor A. Practice patterns, case-mix, Medicare payment policy, and dialysis facility costs. *Health Serv Res* 1999; 33: 1567-92.
25. Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers: Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 1998; 317: 235-40.
26. Bonomini V, Baldrati L, Stefoni S. Comparative cost/benefit analysis in early and late dialysis. *Nephron* 1983; 33: 1-4.
27. Pereira BJC. Optimization of pre-ESRD care: the key to improved dialysis outcomes. *Kidney Int* 2000; 57: 351-5.
28. Levin A. Consequences of late referral on patients outcomes. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (suppl 3): S8-13.
29. Levinsky NG. Specialist evaluation in chronic kidney disease: too little, too late. *Ann Intern Med* 2002; 137: 542-3.
30. Kinchen KS, Sadler J, Fink N, et al. The timing of specialist evaluation in chronic kidney disease and mortality. *Ann Intern Med* 2002; 137: 479-86.

Giunto in Redazione il 2.11.2002
Accettato il 13.2.2003