



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA

Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche

TESI DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA

**STUDIO RETROSPETTIVO SULL'UTILIZZO DI FARMACI
NEFROTOSSICI NEI PAZIENTI AFFETTI DA INSUFFICIENZA
RENALE IN CURA PRESSO I MEDICI DI FAMIGLIA DI GENOVA**

Relatore: Andrea Stimamiglio

Candidato: Luca Spinelli

Anno Accademico 2017/2018

Indice

1.Introduzione.....	1
2.Fisiopatologia	2
3.Tossicità uremica	11
4.Screening	15
5.Il calcolo dell'eGFR e la variabilità nella scelta della formula	16
6.La diagnosi di CKD	18
7.L'effetto dei FANS sul rene	23
8.La consapevolezza della CKD e la sua gestione sul territorio	27
9.Le ragioni dello studio	30
10.Metodo	31
i.fonte	31
ii.millewin	31
iii.identificazione di farmaco nefrotossico	32
iv.popolazione studiata	33
11.Risultati e analisi statistica	34
12.Discussione	55
13.Conclusioni	60
14.Bibliografia e Sitografia	62
15.Ringraziamenti	72

Introduzione

L'insufficienza renale cronica è una condizione patologica largamente diffusa a livello mondiale e consiste nella perdita permanente e progressiva della funzione renale: vengono compromessi l'escrezione e la regolazione di acqua e soluti, dell'equilibrio acido-base, della funzione metabolica e anche della produzione di ormoni quali eritropoietina, renina e attivazione della vitamina D. E' dovuta ad un processo fisiopatologico ad eziologia multipla che causa una riduzione del numero e della funzione dei nefroni.

In base alle linee guida internazionali, si parla di insufficienza renale cronica in presenza di una riduzione per almeno tre mesi della velocità di filtrazione glomerulare (FG, in inglese GFR) al di sotto di $60\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ (National Kidney Foundation, Kidney Disease Outcome Quality Initiative K/DOQI). L'insufficienza renale cronica è inclusa nella definizione più generale di "malattia renale cronica", cioè un danno renale per un periodo superiore a 3 mesi accertato da anomalie strutturali o funzionali del rene (alterazioni istologiche alla biopsia renale o presenza di marcatori di danno renale), con o senza riduzione del GFR.

Fisiopatologia

In fase di CKD (Cronic Kidney Disease), il quadro clinico dipende dal grado di compromissione della funzione renale: essendo una malattia progressiva e con un peggioramento molto variabile in termini temporali, la malattia può rimanere asintomatica per lunghi periodi.

Caratteristica importante del rene è quella di adattarsi in maniera estremamente plastica al danno, compensando sia dal punto di vista anatomico che funzionale: il glomerulo diviene ipertrofico e così anche il tubulo, in più viene aumentata l'efficienza dei sistemi di pompa dell'acqua e dei soluti. Di conseguenza a questo sistema di compenso, in corso di CKD la malattia può rimanere asintomatica fino ad una perdita del 70/80% della popolazione nefrosica, cioè fino a quando il filtrato glomerulare non è calato a 20/25ml/min.

Dopo l'esordio della sintomatologia, la malattia si arricchisce di sintomi via via che la funzione glomerulare e tubulare viene compromessa fino a sfociare nella “fase terminale” o “fase dialitica”, dove venendo a mancare tutti i meccanismi di compenso si va incontro

alla cosiddetta crisi uremica e si rende necessario o l'intervento di un macchinario che inizi la dialisi o il trapianto renale.

La diuresi durante la CKD non si riduce, ma si riduce la capacità di far fronte ad un compenso in seguito ad un carico di acqua o di ridurre l'escrezione di acqua in seguito a restrizione idrica. La funzione di contrarre la diuresi viene persa prima della possibilità di aumentare la diluizione per il danneggiamento dei sistemi di pompa e quindi per la difficoltà progressiva a concentrare le urine. In fase avanzata il peso specifico urinario si attesta sui 1010, definito come isostenuria, con una diuresi di circa 2 litri/die. Il colore delle urine è quasi sempre più limpido del normale a seguito della diminuzione dell'escrezione dell'urocromogeno.

Il metabolismo del sodio viene mantenuto pressoché costante, attorno cioè a 10 g/die.

Questo avviene grazie ad una riduzione del riassorbimento del sodio che compensa in gran parte l'aumentato carico. Se il sodio non viene mantenuto sotto controllo con la dieta può succedere che questo compenso non sia perfetto e che l'aumentata escrezione non sia sufficiente ad eliminare il sodio in eccesso, per cui si può andare in contro ad un aumento

del volume extracellulare e conseguente ipertensione. Può altresì svilupparsi la situazione opposta e di conseguenza ad un paziente in CKD che si presenta spontaneamente ipoteso va indagato per “nefropatia con perdita salina”, cioè perdita di NaCl e contrazione del volume extracellulare. Questa condizione viene tamponata con aumento del carico salino poiché può causare in corso di CKD una riduzione repentina della funzionalità renale.

Stesso meccanismo avviene per il potassio, il quale viene eliminato facilmente anche a seguito dell'abbondante disponibilità di NaCl per la pompa Na/K e ridotto assorbimento: il limite del potassio si mantiene generalmente attorno a 5mEq /l, nei limiti superiori della norma. Può capitare però di trovare un'iperpotassiemia in seguito a diverse condizioni che non dipendono strettamente dalla compromissione renale ma che sono dovute ad aggravamenti dello stato generale di salute dovuta alla CKD o indipendenti dalla stessa (i pazienti sono in genere anziani e non è raro la concomitanza di diverse patologie, sia acute che croniche): prima tra tutte la acidosi metabolica, spesso presente quando la GFR scende sotto i 25 ml/min per mancanza di compenso delle pompe H⁺/ bicarbonati e frequente in caso di aumentato catabolismo come febbre, diarrea e sepsi.

Il metabolismo del fosforo è anch'esso tenuto sotto controllo grazie ad un sistema di autoregolazione data dalla secrezione di PTH (paratormone) da parte delle paratiroidi fino a livelli di filtrazione di circa 25ml/min: una condizione di iperparatiroidismo secondario costante ed ingravescente consente di tenere sotto controllo la fosfatemia. Questo è dovuto all'aumento della fosforemia che causa una alterata deposizione minerale di calcio nelle ossa, abbassando la calcemia e dando stimolo alle paratiroidi le quali, attraverso il fisiologico meccanismo di feedback, aumentano la secrezione di PTH e ripristinano la calcemia aumentando la secrezione di fosforo per ridotto assorbimento tubulare. Una volta che i valori della GFR scendono sotto i 25ml/min la fosforemia dipende in gran parte dall'apporto dietetico.

La sintesi del PTH è legata non solamente alla fosforemia ma anche all'alterata rielaborazione metabolica della vitamina D. La vitamina D di origine endogena e introdotti con la dieta vengono metabolizzati dal fegato con la produzione di 25-OH-D3 e 25-OH-D2, i quali a loro volta vengono idrossilati nel rene in posizione 1 formando quindi 1,25-(OH)2D3 (1,25 diidrossicolecalciferolo o calcitriolo); forma attiva e di massima attività, il

calcitriolo regola l'assorbimento intestinale di calcio, la mineralizzazione ossea e diminuisce il riassorbimento osseo. Un deficit franco di calcitriolo si osserva a partire da un valore di GFR inferiore a 30ml/min, ma anche in condizioni di deficit non grave si osservano alterazioni del sistema di feedback che regolano la calcemia/PTH poiché le richieste di vitamina D attiva non sono corrispondenti alla sua disponibilità. Il deficit di calcitriolo determina quindi due principali azioni sull'organismo che sono la riduzione dell'assorbimento di calcio intestinale, favorendo l'ipocalcemia, e un ridotto controllo genomico a livello dei precursori della sintesi del PTH.

Anche il metabolismo del glucosio, soprattutto nelle fasi moderata ed avanzata della CKD, è alterato: il livello di glicemia può essere normale o lievemente aumentato e la risposta orale al carico di glucosio è di tipo diabetico, cioè l'organismo ha ridotta sensibilità alla secrezione di insulina e viene secreta meno insulina del dovuto. ^[1] L'insulina stessa viene però metabolizzata in parte dal rene e durante l'insufficienza renale il paziente se diabetico ha necessità di riaggiustare correttamente la dose insulinica. Stessa accortezza va usata nel paziente diabetico in fase uremica per la somministrazione di insulina durante l'infusione di

soluzioni glucosate, limitando o evitando la somministrazione sottocutanea di insulina durante il trattamento.

Il paziente uremico nel 60% dei casi registra anche un aumento significativo dei trigliceridi e lieve del colesterolo, attuando modificazioni nel bilanciamento tra HDL e VLDL+LDL: una netta diminuzione delle HDL in favore di un aumento di VLDL+LDL. Questo quadro non è corretto ma a volte peggiorato dalla terapia dialitica. Il paziente uremico potrebbe andare incontro ad una aterosclerosi accelerata e questo potrebbe spiegare il motivo dell'aumento dei decessi per patologie cardiovascolari in corso di uremia o di insufficienza renale grave. [2]

Sintomatologia e possibili complicazioni in corso di CKD

Il rene, come visto nella parte fisiopatologica, è coinvolto in senso molto esteso nel mantenimento dell'omeostasi dell'organismo e la sua insufficienza funzionale può scatenare un corteo sintomatologico molto vario e con effetti a breve o lungo termine.

L'adattamento funzionale e anatomico del nefrone nella sua interezza può comunque

ritardare per lunghissimi periodi l'esordio della sintomatologia, per cui spesso la malattia rimane silente fino a stadi medio-gravi.

Una manifestazione pressoché costante nella insufficienza renale è l'anemia, che coinvolge l'organismo su tre livelli: emolisi, deficit nella produzione dell'eritropoietina e ridotta risposta all'azione dell'ormone da parte delle cellule progenitrici eritroidi.

L'emolisi è influenzata da più fattori, primo tra tutti la presenza di tossici nel sangue; anche in caso di trasfusione, difatti, le emazie hanno durata inferiore rispetto che in un paziente non CKD. In secondo luogo l'ipertensione, che è dovuta sia alla CKD oppure già presente nel paziente data l'alta prevalenza nella popolazione generale, diminuisce sensibilmente la durata delle emazie in un quadro già parzialmente compromesso dalla presenza di tossici.

L'emolisi di per se non sarebbe così massiva da causare anemia se il midollo fosse in grado di gestire in modo efficace l'aumento della richiesta, ma ciò non succede e questo è il motivo dell'anemia nel paziente uremico. L'anemia che ne consegue è di tipo normocromico e normocitico, di tipo iporigenerativo poiché i reticolociti sono in numero inadeguato rispetto al grado di anemia. Un buona ripresa si ottiene somministrando

eritropoietina ricombinante fino ad ottenere un livello di Hb di 11-12 g/dl, per cui non con piena ripresa dell'emoglobina ma mantenendo livelli stabili ai limiti inferiori a causa della ridotta risposta del midollo allo stimolo dell'eritropoietina.

Anche l'ipertensione è una condizione patologica comune nel paziente CKD, data dal fatto che la ritenzione sodica dovuta alla compromissione renale. Purtroppo l'ipertensione aggrava il danneggiamento dei nefroni rimanenti ed è per questo che il paziente va avviato al più presto ad una terapia antipertensiva che mantenga valori stabili al di sotto di 130/80 come raccomandato dalle linee guida KDIGO del dicembre 2012.

L'iperparatiroidismo secondario è anch'esso una condizione patologica comune nel paziente in corso di CKD, poiché come spiegato prima il sistema di feedback che coinvolge i livelli di calcio, fosforo e calcitriolo è profondamente alterato per consentire all'organismo di mantenere livelli accettabili di calcio e fosforo nel sangue. Spesso questo sistema di feedback alterato causa deposizione di calcio a livello cardiovascolare e questo può spiegare l'aumento della morbilità e mortalità dell'apparato cardiovascolare.

Dopo alcuni anni di trattamento queste alterazioni del livello di calcemia e fosforemia possono provocare una sindrome chiamata “osteodistrofia renale”, che consiste in osteodistrofia fibrosa, osteoporosi, osteomalacia e osteosclerosi.

Le alterazioni neurologiche sono evidenti quando il filtrato glomerulare è inferiore a 10ml/min, e si manifestano con sintomi neurologici gravi quali confusione, allucinazione e coma; queste alterazioni sono dovute principalmente alla presenza eccessiva di composti azotati nel sangue. Prima della fase uremica, nel paziente in corso di CKD si possono manifestare gradualmente sintomi come ridotta memoria e capacità di concentrazione, insonnia, irritabilità, euforia, depressione o apatia.

La tossicità uremica

La fase uremica è causata dall'accumulo di tossine uremiche nel sangue. Queste tossine sono responsabili, assieme al disequilibrio idrosalino, acido base ed endocrino, del peggioramento dello stato di salute generale nel paziente in fase terminale di CKD.

Le tossine uremiche sono composte da urea, prodotto del catabolismo proteico così come i composti guanidinici; ammoniaca, prodotta in gran parte dai batteri intestinali che sono a contatto con l'urea; acido urico, quando la GFR è inferiore a 20 ml/min; urocromogeni, normalmente eliminati con le urine e responsabili del colore giallo delle urine: il composto, non eliminato, si deposita nel grasso cutaneo e per questo il paziente uremico si presenta giallastro e la sua minzione presenta un aspetto pallido; medie molecole, composti non identificati di peso molecolare tra 300 e 5000, responsabili di alcuni tra i sintomi uremici.

I sintomi sono molto variabili sia nel numero che nella gravità della manifestazione, ma i più frequenti sono astenia, pallore, alito maleodorante, alterazioni neurologiche e alterazioni gastroenteriche che possono condurre alla cachessia (nausea e vomito).

Casi particolari e molto gravi, di non rara presentazione, riguardano il tamponamento cardiaco, causato dal versamento pericardico che può condurre a morte improvvisa oppure edema polmonare, causato da scompenso cardiaco e aggravato dall'ipertensione quasi sempre presente.

La fase uremica è uno stadio pericoloso e da trattare nel più breve tempo possibile attuando la terapia medica adeguata oppure conducendo il paziente in dialisi o al trapianto renale.

I parametri di scelta per il calcolo dell'eGFR

La stima della GFR è un calcolo importante e necessario per valutare con precisione la funzionalità renale e in corso di CKD permette la stadiazione della gravità della patologia, oltre che di tenere sotto controllo temporalmente l'evoluzione e la risposta del paziente ad ogni trattamento medico a cui viene sottoposto.

Il gold standard per il calcolo del GFR prevede la valutazione di sostanze liberamente filtrabili dal glomerulo, non legate a proteine plasmatiche, escrete senza modificazioni e non soggette a riassorbimento o secrezione attiva da parte del tubulo: marker comuni sono

l'inulina, ⁵¹Cr-EDTA, ¹²⁵I-iothalamate e ioexolo. Questo standard tuttavia è difficilmente applicabile per lo screening della popolazione a rischio in quanto è costoso, richiede l'utilizzo di molte risorse e con tempi non adeguati allo screening di massa.

La stima della GFR nella pratica clinica è affidata principalmente a due parametri di laboratorio, la creatinina e la Cistatina-C, una proteina cationica da 13kDa secreta da tutte le cellule nucleate: mentre la prima è facilmente e universalmente disponibile come test di clearance renale, la seconda è più precisa e si presta meglio al calcolo della clearance ma non è supportata da standard internazionali e non è calcolabile da tutti i laboratori a causa di mancanza di apparecchiature adeguate.

La creatinina non è il miglior parametro di laboratorio disponibile per calcolare la GFR in quanto subisce notevoli oscillazioni dovute a parametri extrarenali e renali:

per fare un semplice esempio, l'ingestione di carne cotta, dove il processo di cottura trasforma la creatina in creatinina, libera nel sangue una rilevante quantità di creatinina che può influenzare i risultati di laboratorio; 86 µmol/l basale per salire fino a 175 µmol/l a 3 ore dal pranzo, $p < 0.001$ ^{[3][4]}

lo stato di idratazione del paziente, la sua età e costituzione fisica, le variazioni diurne e fisiologiche della chimica biologica, la centrifugazione delle provette dove viene raccolto il sangue^[5] e altro sono solo alcune delle variabili extrarenali.

Un metodo per aumentare la validità del calcolo del GFR è misurare le variazioni della creatinina nel corso delle 24h, anche se ci si espone a problemi relativi all'inaccuratezza e disagio del paziente nell'esecuzione della raccolta, oltre che essere sottoposti alla variabile della secrezione della creatinina da parte del tubulo renale. Nonostante queste problematiche è il parametro più utilizzato per lo screening di massa anche se come preannunciato ha minore sensibilità ed è poco indicato soprattutto nella diagnosi delle prime fasi della CKD.

Lo screening

La misurazione come screening viene proposta in situazioni cliniche che si possono presentare al medico durante l'anamnesi e in alcune categorie a rischio:

ipertensione, diabete, AKI per farmaci quali litio o FANS, malattie cardiovascolari, storia familiare positiva per CKD, LES.

La situazione clinica che ha più incidenza nel provocare danno renale è il diabete, che è il disordine metabolico che causa la maggior parte di ingressi alla dialisi nel mondo occidentale. Circa il 20% dei pazienti con nefropatia diabetica progredisce verso l'insufficienza renale terminale, mentre la restante parte muore per patologie cardiovascolari prima di raggiungerla.

La presenza persistente di proteinuria, albuminuria o ematuria può essere un campanello d'allarme che può richiedere l'esecuzione di un test di screening per CKD.

Il calcolo dell'eGFR e la variabilità nella scelta della formula

Valori normali di eGFR si attestano su 100 ml/min/1.73 m²

L'eGRF è fondamentale per la diagnosi della CKD ed è un parametro difficile da stimare:

Per calcolare la eGFR si possono utilizzare diverse formule: Cockcroft-Gault , MDRD, CKD-EPI sono le formule più utilizzate: tra queste, la MDRD a 4 variabili (creatinina, età, etnia e sesso) è la più utilizzata^[6]

Sono state mosse numerose critiche riguardo questo tipo di formula ^{[7][8][9]} proponendo la CKD-EPI^[11] per una maggiore e più precisa stadiazione, soprattutto nei casi con GFR>60ml/min (CKD stadio 1 e 2).

La CKD-EPI tuttavia non è definibile come il miglior modo in assoluto per calcolare l'eGFR, poiché sono stati pubblicati in risposta critiche riguardanti l'utilizzo della CKD-EPI in pazienti fortemente obesi, africani di sesso femminile, cirrotici e pazienti anziani^[10]

^{[11][12]} o articoli che sostengono che la CKD-EPI non sia migliore rispetto alla MDRD in alcune situazioni^{[13][14][15]}

Sono disponibili anche calcoli combinati CKD-Epi cysC-crea che, a seguito di un aumento di costo, possono diminuire il bias e si sono dimostrati essere più precisi anche se a livello di risultati non ci sono differenze enormi da un punto di vista clinico.

In questo studio la codifica di CKD è stata realizzata seguendo i parametri di Millewin e utilizzando quindi la MDRD.

La diagnosi di CKD

Ci sono sei fasi della malattia renale cronica basate sul eGFR che sono usate per indicare la progressione della CKD e per contribuire a guidare le raccomandazioni del trattamento. ^[16]

- Fase 1 (G1): eGFR normale (>90 mL/min) con prova di danno renale.
- Fase 2 (G2): eGFR leggermente in diminuzione (60-89).
- Fase 3a (G3a): eGFR leggermente in diminuzione (45-59) con danno leggero della funzionalità renale.
- Fase 3b (G3b): eGFR moderatamente in diminuzione (30-44) con danno da moderato a severo della funzionalità renale.
- Fase 4 (G4): eGFR severamente in diminuzione (15-29) con riduzione severa della funzionalità renale e possibili sintomi evidenti.
- Fase 5 (G5): eGFR severamente in diminuzione (<15) e riferito a come insufficienza renale.

Per i pazienti con CKD in fase 1 o della fase 2 non c'è solitamente esigenza del trattamento ma la circostanza dovrebbe essere monitorata con attenzione con prove regolari del eGFR per individuare tutti i cambiamenti.

I pazienti in fase 3a dovrebbero essere monitorati annualmente per osservare con attenzione ogni variazione. Nei pazienti in fase 3b o 4 il danno renale ha causato una riduzione severa della funzionalità renale: tale categoria dovrebbe ripetere gli esami semestralmente. I pazienti in fase 5 hanno una funzione renale severamente compromessa e dovrebbero essere monitorati con test specifici ogni tre mesi.

Vale la pena di notare che il eGFR può oscillare col passare del tempo: se un risultato dei test risulta anormale, ripetere la prova può dare un risultato differente. Per questo motivo, una diagnosi del CKD è confermata solitamente con ripetizione della prova a tre mesi di distanza. ^[17]

In Italia, lo studio CARHES (*Cardiovascular risk in Renal patients of the Health Examination Survey*) ha messo in evidenza una prevalenza di tutti gli stadi di CKD pari al 6,3% (dato standardizzato per età e sesso): 2,2 milioni di pazienti con CKD (*Chronic Kidney Disease*) di cui 1,3 milioni in stadio I e II e 860.000 in stadio III e IV. ^[18]

Gli stadi I e II, caratterizzati solo da albuminuria o proteinuria abnorme, sono prevalenti rispetto agli stadi III e IV (prevalenza 3.8 rispetto a 2.5).

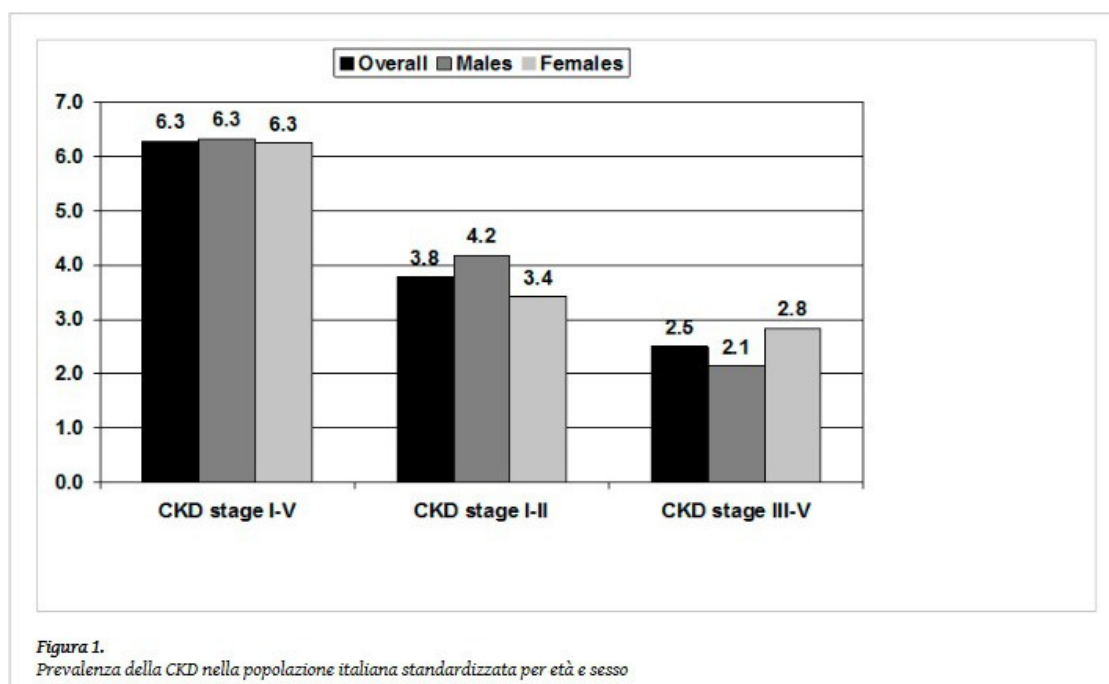


Immagine da "studio CARHES", giornale italiano di nefrologia.

In particolare, per gli stadi III e IV la probabilità di dover ricorrere alla dialisi o al trapianto renale è un rischio concreto (*ERSD-Insufficienza renale terminale*).^[19]

L'evoluzione della CKD in ERSD ha influenze estremamente negative sulla qualità di vita e sui costi a carico del SSN e per questo motivo è necessario prevenire il più possibile il peggioramento della funzionalità renale^{[20][21]}.

Spesso il peggioramento della funzionalità renale in corso di CKD è dovuto all'utilizzo di FANS (*NSAIDs- Non steroidal anti-inflammatory drugs*), soprattutto in caso di utilizzo a lungo termine e con un dosaggio massimo^[22].

Per questo motivo, l'utilizzo di FANS in un paziente con CKD dovrebbe essere evitato o limitato il più possibile. I FANS sono tossici a livello renale per molteplici meccanismi, in quanto possono causare, ad esempio, tossicità tubulare, cambiamenti nell'emodinamica intraglomerulare, microangiopatia trombotica e nefropatia da precipitazione di cristalli urici.^[23]

Questo studio si ripropone di valutare l'utilizzo dei FANS ed aminoglicosidi nei pazienti con CKD analizzando le prescrizioni dei medici di famiglia a Genova nel periodo 2011/2017; lo studio viene condotto anche per confronto ad uno studio analogo effettuato in Sud Italia, "The burden of Nephrotoxic Drug Prescription in Patients with Chronic Kidney Disease: A Retrospective Population-Based Study in Southern Italy" ^[24]

L'effetto dei FANS sul rene

I farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) sono largamente prescritti e usati da moltissime persone grazie alla loro ottima efficacia e sicurezza nel trattamento di molte patologie sia acute che croniche, oltre che nel dolore post chirurgico.

I FANS sono farmaci disponibili sia con prescrizione medica che da banco, il che li rende ancora più facilmente accessibili al consumo da parte del paziente.

Nonostante abbiano molti aspetti positivi e rivestano un ruolo importante nella terapia, questi farmaci hanno comprovati effetti negativi sull'organismo e in particolare sulla funzione renale: questo non stupisce poiché la principale linea di azione dei FANS è quella di bloccare la trasformazione dell'acido arachidonico in endoperossido prostaglandinico da parte dell'enzima appartenente alla classe delle ossidoriduttasi, la COX (ciclossigenasi).

Il flusso renale viene regolato da diversi fattori, quali l'angiotensina II, noraepinefrina, vasopressina e il tono simpatico in senso di vasocostrizione, mentre le prostaglandine in senso di vasodilatazione. Normalmente questi sistemi entrano in gioco e si bilanciano

durante una fase di alterazione volemica: assumendo un FANS, questo delicato equilibrio subisce una profonda alterazione e il flusso dell'arteria renale e del microcircolo interno al rene potrebbe essere compromesso.

Durante la fase euvolemica e basale, la sintesi prostaglandinica è molto ridotta; è difficile dimostrare che un farmaco FANS in questo caso possa influire in maniera decisiva sul flusso renale. E' stato chiaramente dimostrato invece che il FANS agisce quando vi è una alterazione emodinamica in senso positivo o negativo, cioè quando viene stimolata la produzione di prostaglandine per mantenere costante il flusso renale a seguito dell'alterazione emodinamica.

La maggior parte delle persone sane che assumono FANS per brevi periodi o comunque sotto attento controllo medico non sperimentano effetti collaterali di alcun tipo: l'effetto collaterale più comune è una transitoria gastralgia dovuta all'assunzione del farmaco lontano dai pasti e/o senza tutela gastrica.

Gli effetti renali possono manifestarsi però a causa dell'effetto sull'inibizione dell'enzima COX che provoca una diminuzione del flusso dell'arteria e del microcircolo renale. Questo

effetto può causare una insufficienza renale acuta de novo su rene sano, un aggravamento transitorio della funzione renale su rene in corso di CKD o una catastrofica ARF (acute renal failure) su un rene CKD.

La ARF si presenta con una sintomatologia subdola, con oliguria e diminuzione dell'escrezione del sodio; normalmente e su un rene sano la sospensione del trattamento dovrebbe ripristinare il corretto flusso renale e ristabilire l'euvolemia con corretto bilanciamento idrosalino. Se la vasocostrizione è sufficientemente violenta e perpetrata nel tempo, fattori soggetti alla variabilità dello stato di salute del rene, si può instaurare una necrosi tubulare acuta e danneggiare in modo permanente il rene e quindi perdere parte della funzione renale: questo evento può essere compensato dagli altri nefroni se la perdita di funzionalità renale non è così grave e avviene su un rene sano, mentre su un rene in corso di CKD si può rivelare un evento così tragico da poter decretare l'ingresso del paziente alla fase dialitica.

Per questo motivo, l'utilizzo dei FANS deve essere ristretto a pazienti con reni la cui funzionalità è corretta e attiva, per periodi brevi o comunque per il tempo necessario al

trattamento sotto controllo medico, istruendo il paziente ad accorgersi e riferire al medico i subdoli sintomi di presentazione in modo da poter correggere o interrompere la somministrazione in caso di problemi. Resta imperativo il concetto di non somministrare FANS a pazienti in corso di CKD perché i rischi relativi al trattamento superano di gran lunga i benefici: bisogna preferire altre classi di farmaci per il controllo del dolore.

Il controllo del dolore a breve termine può essere gestito somministrando acetaminofene (paracetamolo), il quale si è dimostrato il più sicuro antidolorifico non narcotico in corso di CKD: il suo utilizzo non deve comunque essere a lungo termine ad alte dosi. ^[25]

Per quanto riguarda il dolore moderato e grave l'utilizzo di oppioidi a bassa potenza può essere una valida alternativa ai FANS: il tramadolo non è stato ancora segnalato per effetti renali avversi. Oppioidi senza potenziale accumulo come fentanil, buprenorfina e idromorfone sono valide alternative. Bisogna tenere comunque conto che la loro eliminazione va tenuta sotto controllo poiché spesso si richiede un aggiustamento del dosaggio, fino all'interruzione per accumulo, in caso di utilizzo durante le fasi più avanzate della CKD. ^{[26][27]}

La consapevolezza della CKD e la sua gestione sul territorio

La consapevolezza dei medici di famiglia in Italia sulla diagnosi e gestione dei pazienti CKD è scarsa. Lo conferma uno studio effettuato nel 2013 ^[28], dove 320 MMG sono stati oggetto di analisi e con essi 451.458 pazienti: di questi, solo il 17,2% aveva la creatinina dosata e una percentuale minima la proteinuria.

Questo mancato dosaggio causa l'impossibilità di valutare i primi due stadi della CKD.

Inoltre, l'eGFR non veniva calcolato e la stima sulla funzionalità renale avveniva solo tramite la misurazione della creatinina il che, come spiegato prima, non è un parametro sufficiente e attendibile per valutare con obiettività clinica il dato richiesto.

Dai dati disponibili sullo studio sopracitato, una scarsa quantità di pazienti (15,2%, 1913 pazienti su 12560) con filtrato glomerulare inferiore a 60ml/min era stata codificata per CKD secondo l'ICD-9-CM (sigla di identificazione della CKD usata nello studio in esame). Una percentuale ancora inferiore, quasi non considerabile, (dallo 0,1 allo 0,5%) aveva una diagnosi specifica per il tipo di nefropatia (es: diabetica, ipertensiva, ecc).

Nel 54% dei casi di pazienti con filtrato inferiore a 60ml/min la creatininemia era etichettata come normale, cioè inferiore a 1,2mg/dl per le femmine e 1,4mg/dl per i maschi. Di questo 54%, l'85% era senza diagnosi di CKD secondo ICD-9.

I pazienti con diagnosi di CKD in stadio iniziale sono stati inviati dal nefrologo (referreal nefrologico) solo nel 10% dei casi; con eGFR tra 30 e 45 solo nel 14%; con eGFR tra 15 e 30 solo nel 47% e con stadio terminale/malattia avanzatissima nel 63% dei casi. [29]

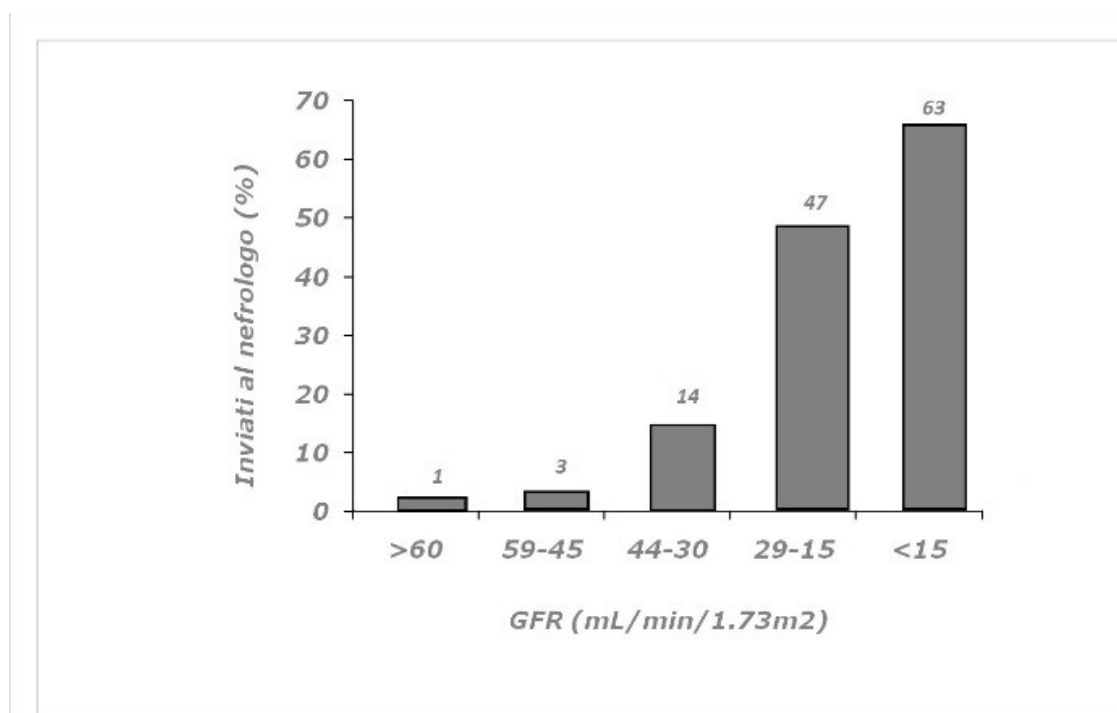


Figura 5.
Referral nefrologico nei soggetti con GFR minore di 60 ml/min

Immagine da "studio CARHES", giornale italiano di nefrologia.

La consapevolezza sul territorio italiano riguardo la diagnosi della CKD da parte dei medici di famiglia è quindi scarsa e i pazienti sono indirizzati ad un referral nefrologico in una percentuale molto bassa rispetto a quanto ci si aspetterebbe.

Le ragioni dello studio

Ho deciso di effettuare questo studio in quanto, a seguito di una accurata ricerca su pubblicazioni online su varie fonti, non è ancora stato fatto una ricerca o una valutazione di questo tipo sul Nord Italia e tanto meno su Genova.

Come detto in precedenza, l'attenzione dei medici di famiglia in Italia sul tema della CKD è bassa e questo potrebbe portare a conseguenze gravi sulla salute dei pazienti stessi, influenzando in maniera pesantemente negativa sia sulla quantità sia sulla qualità della vita, e sul carico economico del SSN.

Con questo studio mi ripropongo di analizzare il trattamento dei pazienti CKD nella zona di Genova da parte dei medici di famiglia e di confrontare questi dati con uno studio analogo effettuato in Sud Italia, in modo da fornire dati per una futura analisi e con la speranza che il tema porti ad un aumento di attenzione nei confronti di questa gravissima condizione medica.

Metodo

1.Fonte

Per selezionare la coorte è stato richiesto ai medici di famiglia a Genova di inviare in forma anonima i dati relativi a propri pazienti, utilizzando i dati raccolti con il software Millewin.

I dati raccolti riguardavano la finestra temporale 2011/2017 e indicavano età, sesso con la prescrizione in numero di scatole di FANS e aminoglicosidi, oltre che indicazioni sulla creatinina e valori pressori arteriosi.

Analizzando i dati, sono stati ritenuti adeguati e inclusi nello studio 12 medici di famiglia con un totale di 17.489 pazienti.

2.Millewin

Millewin è un software in uso presso molti medici di famiglia sul territorio e consente di gestire elettronicamente la cartella del paziente e coadiuva il Medico nella diagnosi e gestione di terapie.

E' nato su specifiche professionali della S.I.M.G. (Società Italiana di Medicina Generale)

ed è costantemente aggiornato ed implementato da una rete di medici di medicina generale.

Grazie a questo programma è stato possibile formulare una query e raccogliere i dati che hanno permesso di iniziare e sviluppare questo studio.

La raccolta dei dati è stata possibile grazie all'adesione volontaria ed anonima da parte di 12 medici di famiglia a Genova: inserendo la query nel programma tramite un modulo apposito sono stati estratti in forma anonima e raccolti i dati di 17,489 pazienti in cura presso i medici di famiglia a Genova.

3. Identificazione di “farmaco nefrotossico”

Utilizzando MeSH, è stata fatta una ricerca utilizzando le parole chiave “drug-induced renal failure” e “nephrotoxic drug” e selezionando le pubblicazioni più rilevanti. Questa ricerca ha portato all'identificazione di 127 farmaci nefrotossici, di cui la quasi totalità è costituita da FANS e aminoglicosidi. Sono stati quindi analizzati in questo studio queste due categorie di farmaci.

4. Popolazione Studiata

Per la valutazione della prescrizione dei farmaci nefrotossici in pazienti con CKD codificata sono stati selezionati i pazienti con codifica di CKD nel periodo 2011/2017 con almeno un anno di permanenza presso il medico di famiglia da loro scelto.

Come conteggio nel numero di FANS si è ricorsi da una interpolazione che ha permesso di valutare con una approssimazione statistica accettabile per lo studio la quantità di FANS prescritti nei 12 mesi prima della diagnosi e nei 12 mesi dopo. Questa interpolazione è spiegata nel capitolo successivo.

Quando specificato, il campione non CKD è stato selezionato in base all'età per essere meglio confrontabile con il campione CKD: come età di confronto è stata selezionata la soglia ISTAT di anzianità, ≥ 65 anni. Il perché della selezione è spiegato per esteso nel prossimo capitolo.

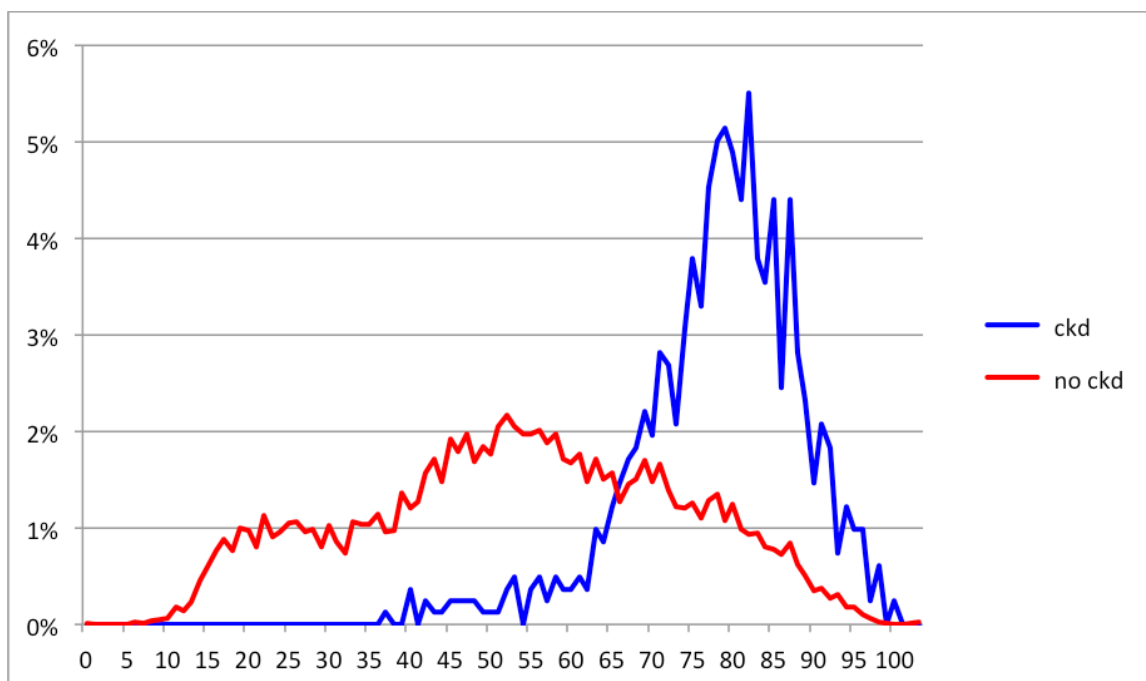
Risultati e analisi statistica

A seguito della selezione sopracitata è stata selezionata una coorte di 817 pazienti con CKD codificata nel periodo 2011/2017 (4,67% del totale, 17.489).

Descrizione dei campioni

Pazienti con diagnosi CKD	817
M	392 (48%)
F	425 (52%)
diagnosi anteriore al 1/1/2011	289
diagnosi 2011-2017	528
età media	78,2 anni
errore standard	10,2 anni (78,2±10,2)
percentuale con età ≥ 65 anni	91,80%
età media alla diagnosi	73,5 anni
errore standard	11,2 anni (73,5±11,2)
Pazienti non CKD	16664
M	8025 (48,2%)
F	8639 (51,8%)
età media	53,3 anni
errore standard	19,8 anni (53,3±19,8)
percentuale con età ≥ 65 anni	30,80%

Grafico della distribuzione per età



Le due differenti linee dimostrano graficamente la distribuzione in base all'età del totale della propria categoria, cioè CKD e non CKD. Come si può vedere dal grafico, la maggior parte dei pazienti CKD si trova nella fascia di anzianità (cioè >65 anni)

Durante il periodo di osservazione 2011/2017 528 pazienti sono stati codificati con CKD.

Diagnosi CKD 817 pazienti pari al 4,67% del totale.

La seguente tabella viene redatta per calcolare la variabilità dei pazienti con diagnosi di CKD rispetto al totale dei pazienti in cura presso ogni medico di famiglia.

Medico	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9	M10	M11	M12
ckd	19	176	31	202	14	14	128	81	36	82	27	7
%	1,1 %	10,7 %	2,4 %	13,4 %	0,9 %	0,9 %	9,4 %	5,7 %	2,7 %	5,4 %	2,2 %	0,4 %

La variabilità di percentuali a seconda del medico è estremamente elevata.

Si noti come le tabelle seguenti perdono lievemente di affidabilità per i pazienti CKD con diagnosi nel periodo 2011-2017 in quanto essi, in questo periodo, apparterebbero in parte (prima della diagnosi) alla categoria non CKD. Di conseguenza vengono redatte per avere un quadro generale della situazione, senza ricorrere quindi all'interpolazione spiegata in seguito.

Prescrizioni FANS periodo 2011-2017

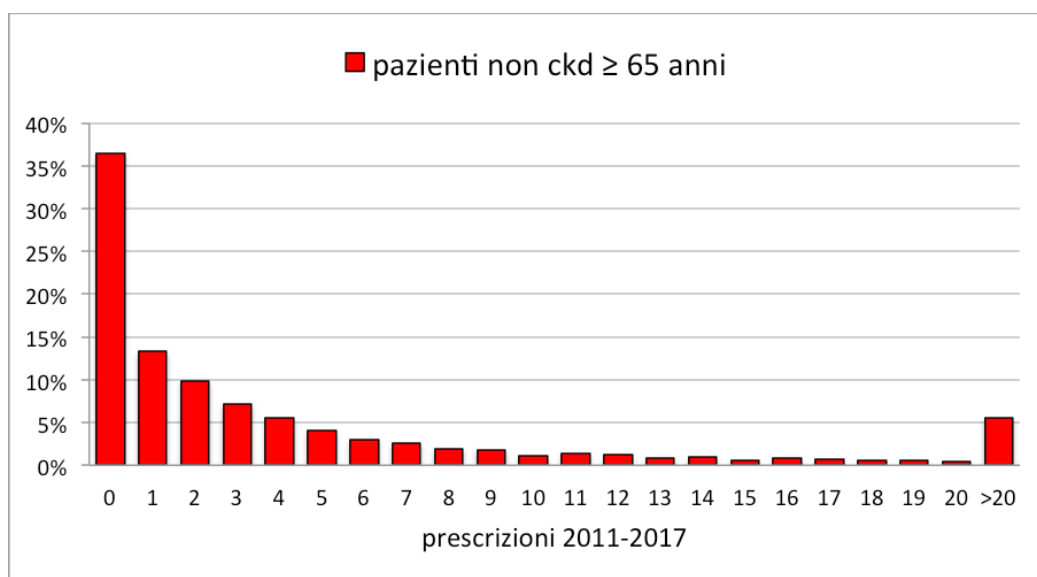
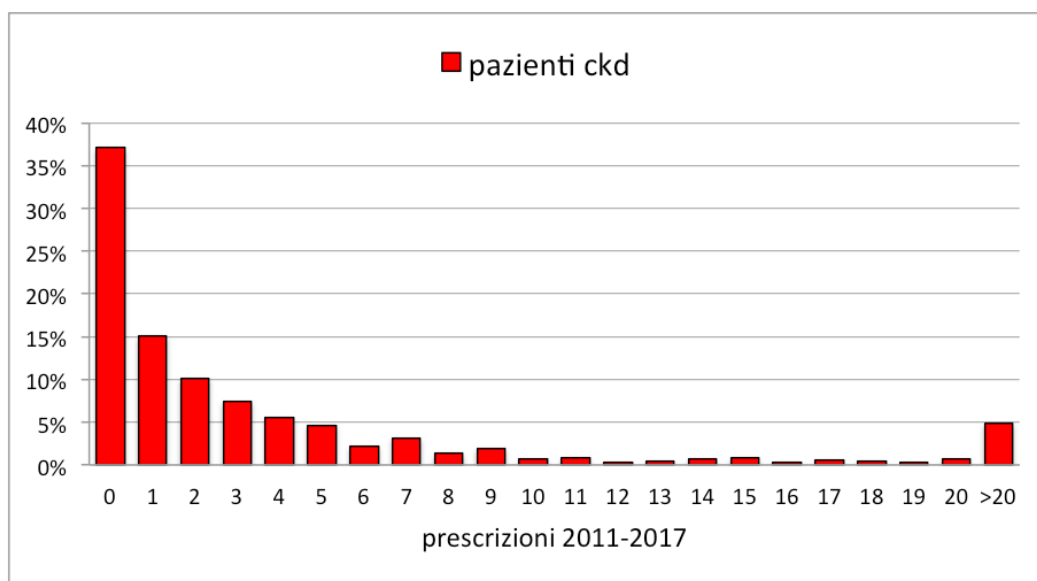
	Pazienti	Prescrizioni scatole FANS	FANS/ Paziente	Pazienti ≥1 FANS	% Pz. con ≥1 FANS / tot
CKD	817	3741	4,58	515	62,9%
no CKD ≥ 65 anni	5136	25458	4,96	3266	63,6%
no CKD < 65 anni	11535	19004	1,65	4743	41,1%

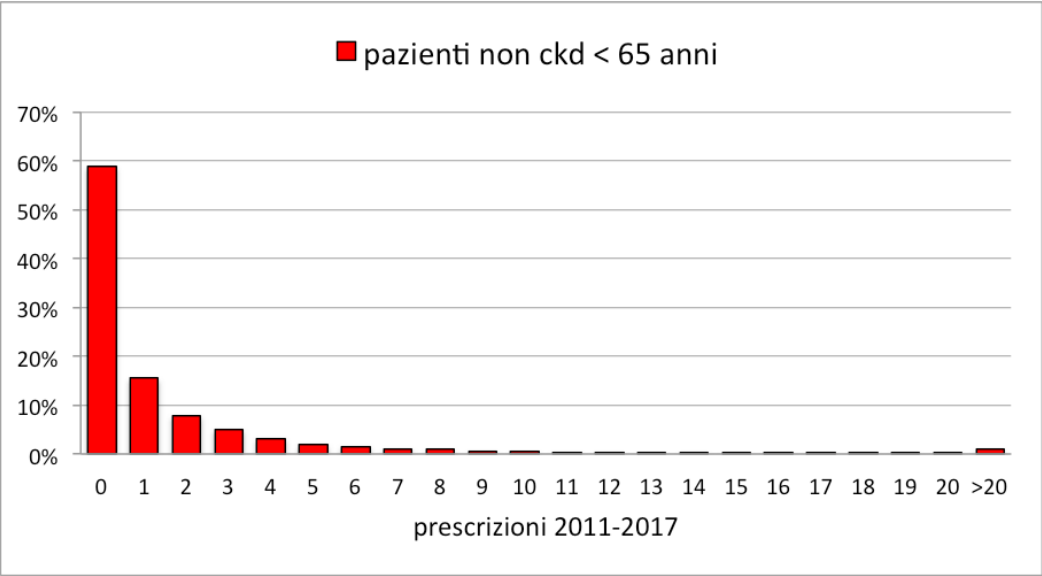
codice medico	Numero prescrizioni pazienti CKD	prescriz. x paziente	pazienti non CKD ≥ 65 anni	prescriz. x paziente	pazienti non CKD < 65 anni	Media numero prescriz. x paziente
M1	72	3,79	2472	5,75	2698	2,36
M2	914	5,19	1993	4,43	1507	1,48
M3	269	8,68	2920	7,21	2090	2,41
M4	1117	5,53	1625	4,89	1915	1,96
M5	138	9,86	3970	8,24	2276	2,21
M6	60	4,29	3186	6,91	1863	1,73
M7	427	3,34	1487	3,33	1501	1,92
M8	232	2,86	1396	4,53	1454	1,42
M9	167	4,64	1471	3,49	907	1,06
M10	226	2,76	1001	2,08	460	0,49
M11	21	0,78	649	1,77	375	0,46
M12	98	14*	3292	5,97	1958	1,96

Da questa tabella non appare un'evidente attenzione dei singoli medici a prescrivere meno FANS ai pazienti con diagnosi di CKD, rispetto a pazienti non CKD con età maggiore o eguale di 65 anni, anche se nella tabella precedente appariva una significativa differenza (CKD 4,58 vs non CKD 4,96).

Per la presenza di numerosi outliers (numero di prescrizioni assai elevato, si arriva fino a 167) la distribuzione del numero di prescrizioni per soggetto in tutti i casi esaminati è più che esponenziale, poiché l'errore standard (che è la radice quadra della varianza) è circa il doppio rispetto alla media. Questo fatto si riflette nella grande variabilità del valore medio del numero di prescrizioni per paziente nei singoli medici; Ad esempio il valore 14 relativo al Medico numero 12 (M12) dipende dal fatto che uno dei 7 pazienti CKD relativi a tale codice ha avuto 82 prescrizioni. Utilizzando la mediana (che non tiene conto degli outliers) si pone in tutti i casi tra 1 e 2 prescrizioni per paziente, cioè con una variabilità decisamente inferiore.

In ogni caso lo scopo principale di questa prima analisi consiste nell'osservare come alcuni medici sembrano più restii di altri a prescrivere FANS, soprattutto ad alte dosi, indipendentemente (o quasi) dal trovarsi di fronte a soggetti CKD o a soggetti anziani non CKD.





Questa parte è dedicata al confronto tra pazienti non CKD ultrasessantacinquenni e pazienti con diagnosi CKD, sia per quanto riguarda il numero di prescrizioni di FANS sia il numero di pazienti a cui tali farmaci sono stati prescritti.

A questo punto si presenta, come già accennato, il problema di valutare correttamente i pazienti con diagnosi CKD.

Se non vi sono problemi per quanto riguarda coloro la cui diagnosi risale a prima del 1/1/2011, in quanto il periodo preso in considerazione ricade interamente nel periodo successivo alla diagnosi, lo stesso non si può dire per quei pazienti a cui la patologia è stata riconosciuta nel periodo 1/1/2011-31/12/2017, in quanto solo una parte degli anni 2011-2017 ricade nella sezione post diagnosi.

Poiché è nota la data esatta della diagnosi, ma non la data delle singole prescrizioni si è deciso di suddividere le prescrizioni avvenute nell'anno della diagnosi nei periodi pre e post diagnosi a seconda del mese in cui quest'ultima è stata formulata.

Per essere precisi, se la diagnosi è avvenuta nel marzo 2015 (terzo mese dell'anno), si è deciso di attribuire 2/12 delle prescrizioni del 2015 al periodo pre diagnosi e i rimanenti 10/12 al periodo post diagnosi. L'affidabilità di questa interpolazione è stata confermata dal confronto con i pazienti con diagnosi precedenti l'1/1/2011.

Una simile interpolazione verrà utilizzata anche in seguito, quando, allo scopo di confrontare i dati in nostro possesso con quelli elaborate nel lavoro "The burden of Nephrotoxic Drug Prescription in Patients with Chronic Kidney Disease [...] in Southern Italy" si esamineranno le prescrizioni dell'anno precedente la diagnosi con quelle dell'anno seguente.

Riprendendo in esame l'esempio precedente, diagnosi avvenuta nel marzo 2015, si considereranno, come prescrizioni dell'anno precedente la diagnosi, sia i 2/12 di quelle del 2015, sia i 10/12 di quelle dell'anno 2014. E, analogamente, le prescrizioni dell'anno successive "saranno" i 10/12 del 2015 più i 2/12 del 2016.

Per effetto di queste interpolazioni, alcuni valori presenti nelle successive tabelle possono non essere degli interi.

In questa tabella vengono analizzati i parametri in legenda per tutti i pazienti con codifica di CKD precedente al periodo in studio ai quali sono stati prescritti dei FANS

diagnosi ckd pre 2011						
	Pazienti	FANS	FANS/Pz.	Pz. FANS ≥1	% Pz. FANS ≥1 su totale CKD	Numero di FANS per Pz.
2011	289	207	0,716	79	27,3%	2,62
2012	289	213	0,737	75	26,0%	2,84
2013	289	202	0,700	81	28,0%	2,49
2014	289	222	0,768	80	27,7%	2,77
2015	289	217	0,751	76	26,3%	2,86
2016	289	199	0,689	65	22,5%	3,06
2017	289	152	0,526	61	21,1%	2,49

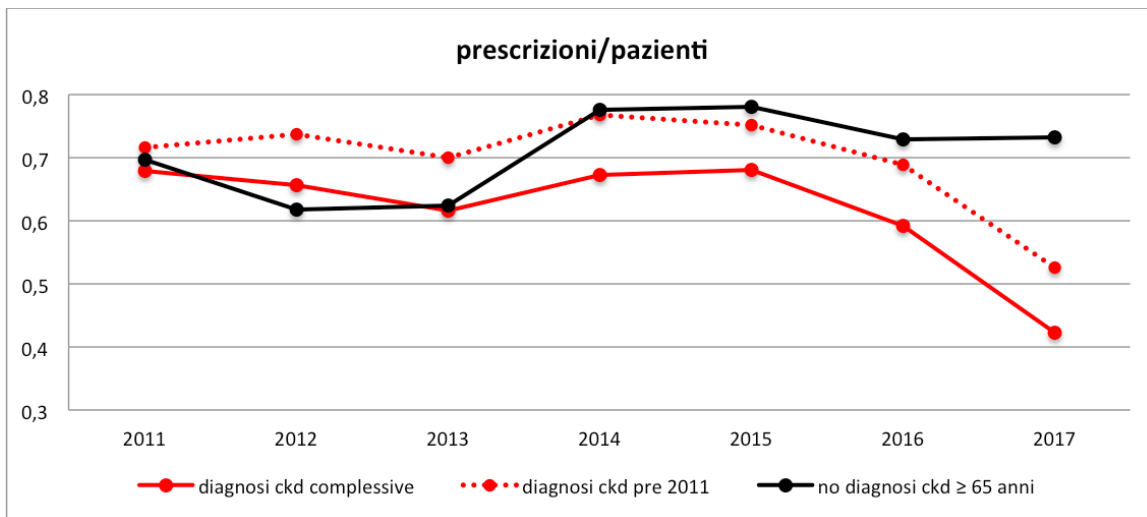
In questa seconda tabella gli stessi parametri sono stati utilizzati per analizzare i pazienti senza diagnosi di CKD ≥ 65 anni, in modo da avere una comparazione accettabile con i pazienti CKD che, come visto nella distribuzione grafica bicolore all'inizio del capitolo, ricadono nella quasi totalità nell'intervallo ≥ 65 anni.

no diagnosi ckd ≥ 65 anni						
	tot	prescr.	prescr/ind	soggetti	% su tot	prescr/sogg..
2011	5136	3577	0,696	1322	25,7%	2,71
2012	5136	3168	0,617	1234	24,0%	2,57
2013	5136	3207	0,624	1275	24,8%	2,52
2014	5136	3988	0,776	1465	28,5%	2,72
2015	5136	4005	0,780	1405	27,4%	2,85
2016	5136	3746	0,729	1399	27,2%	2,68
2017	5136	3767	0,733	1460	28,4%	2,84

In questa terza tabella invece abbiamo il numero di diagnosi per anno con conseguente analisi per il numero di prescrizioni e % sul totale dei pazienti CKD.

diagnosi ckd complessive						
	tot	prescr.	prescr/ind	soggetti	% su tot	prescr/sogg.
2011	316	214,5	0,679	85,5	27,1%	2,51
2012	352	231,4	0,657	87,0	24,7%	2,66
2013	434	267,4	0,616	118,8	27,4%	2,25
2014	526	353,8	0,673	143,8	27,3%	2,46
2015	574	390,6	0,680	147,1	25,6%	2,65
2016	637	377,3	0,592	146,6	23,0%	2,57
2017	817	345,9	0,423	149,7	18,3%	2,31

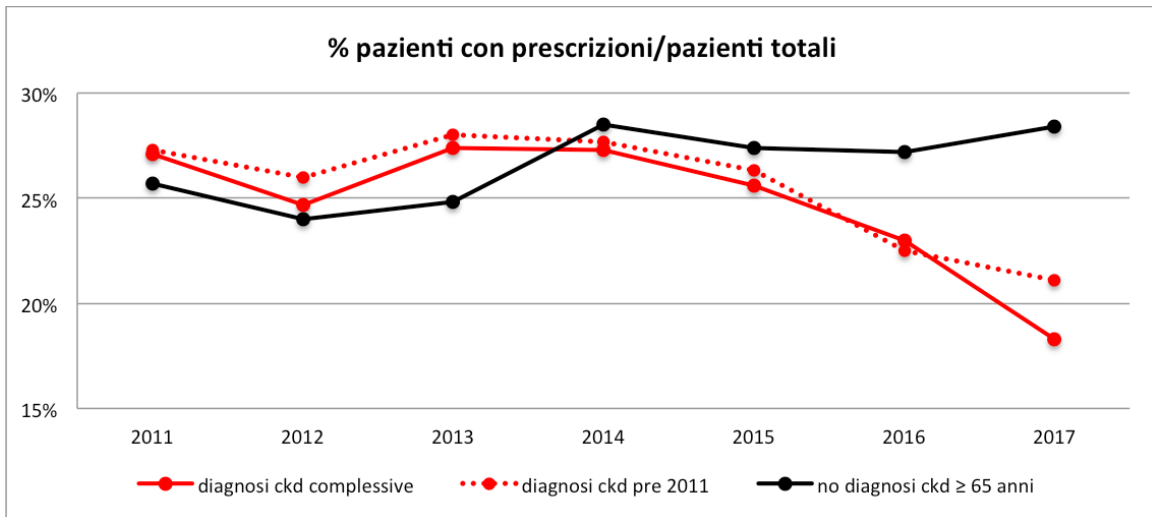
Per rendere più espresse queste tabelle è opportuno tradurle in grafici di confronto.



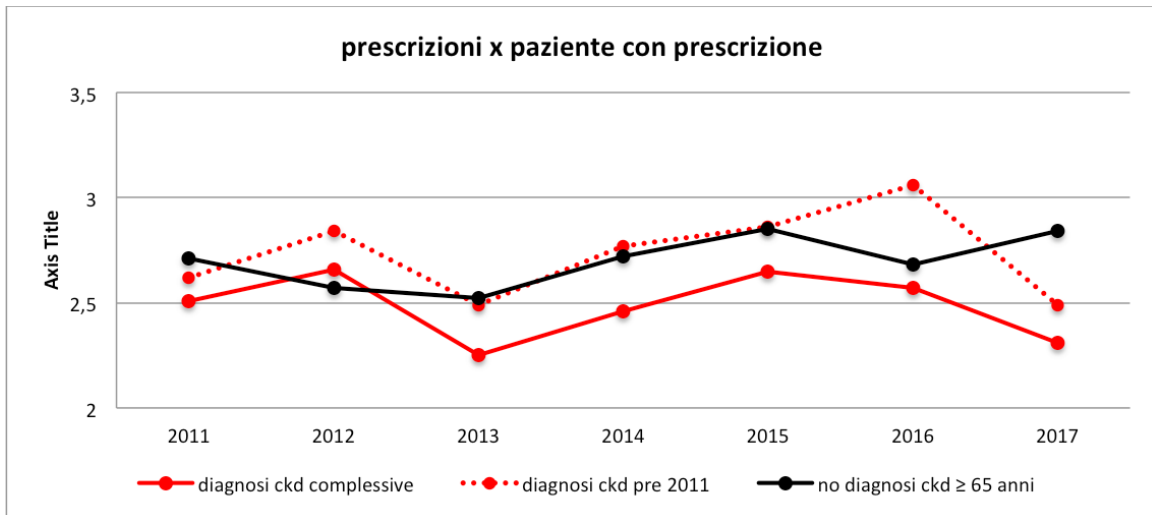
Da questo primo grafico appaiono evidenti due fatti.

Il primo è che, mentre il numero di prescrizioni di FANS per paziente, si mantiene sostanzialmente costante, con una lieve tendenza al rialzo, per quanto riguarda i pazienti non CKD ultra 65, per i pazienti CKD si assiste dal 2015 ad un netto calo di questo parametro. (quasi il 38% in meno dal 2015 al 2017), tanto che il valore di questo rapporto nel 2017, risulta per i CKD di oltre il 42% rispetto ai non CKD anziani.

Il secondo fatto significativo è il sostanziale parallelismo tra la linea relativa ai dati certi relativi ai pazienti CKD pre 2011 e quella relativa ai dati complessivi dei pazienti CKD .



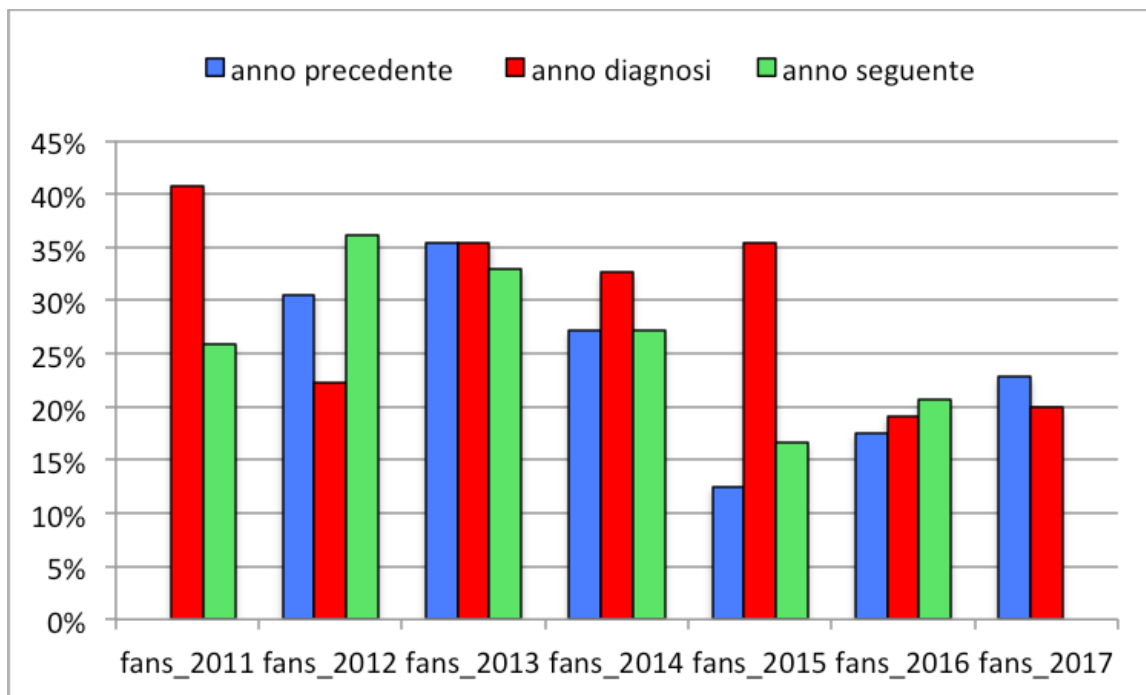
Questo secondo grafico relativo alla percentuale di pazienti a cui è stato prescritto (almeno) una volta un FANS rispetto al numero totale di pazienti non fa che confermare le precedenti osservazioni.



Infine, quest'ultimo grafico rappresenta che, una volta effettuata la prescrizione, non vi è un'apprezzabile differenza nel numero di prescrizioni pro capite tra CKD e non CKD anziani. Al fine di ottenere la confrontabilità dei due campioni si è scelto di paragonare la popolazione anziana come ≥ 65 anni, così da avere un campione simile in età e di conseguenza in richiesta di utilizzo di farmaci dovuti all'età avanzata e allo stato di salute medio di una persona in età avanzata.

Confronto anno prima vs anno dopo

% soggetti con diagnosi CKD con prescrizione, dia CKD 2011-2017



In questo grafico viene preso in esame la percentuale rispetto al complesso dei pazienti

CKD con diagnosi nel periodo 2011-2017, di coloro a cui è stato prescritto almeno una

volta un FANS, l'anno precedente la diagnosi, l'anno della diagnosi e l'anno successivo.

Ovviamente per il 2011 manca la colonna relativa all'anno precedente e per il 2017 quella

relativa all'anno successivo.

Questo grafico non permette tuttavia un confronto corretto con il lavoro “The burden of Nephrotoxic Drug Prescription in Patients with Chronic Kidney Disease [...] in Southern Italy” in cui si esamina il dato relativo all’anno precedente e all’anno successivo rispetto alla data esatta della diagnosi.

Per fare ciò è necessario, come spiegato in precedenza, ricorrere ad una interpolazione.

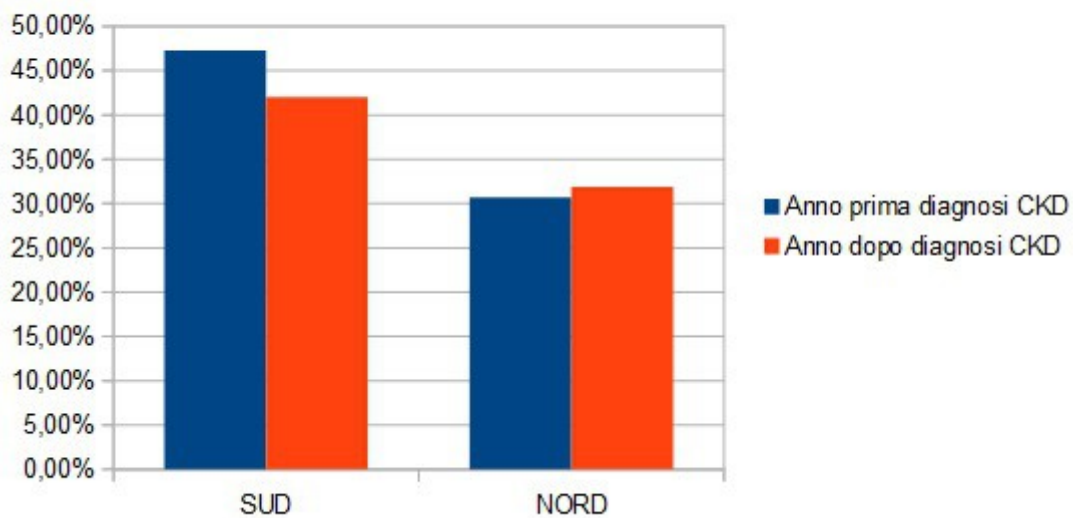
Se ci limitiamo alle diagnosi del periodo 2012-2016 si ottiene la seguente tabella (F/PF = numero medio di prescrizioni per paziente con almeno una prescrizione)

	diagnosi ckd 2012-2016				
	tot 321				
	anno prec. diagnosi	anno diagnosi	anno succ. diagnosi	1 anno prima diagnosi interpolato	1 anno dopo diagnosi interpolato
N° pz.con prescriz.	82	96	86	98,65	102,32
% su totale CKD	25,5%	29,9%	26,8%	30,7%	31,9%
N°prescrizioni	215	224	207	227,65	226,34
Media scatole FANS	2,62	2,33	2,41	2,31	2,21

Da questa tabella non appare una significativa differenza di trattamento tra prima e dopo la diagnosi, almeno per quel che riguarda il numero di pazienti soggetti a trattamento FANS (p 79,57% , ricordo che si rifiuta l'ipotesi della significativa differenza se $p > 5\%$), se non in una lieve (ma non ancora statisticamente significativa, p 95,09%) diminuzione delle prescrizioni pro capite. Tuttavia si rileva una notevole differenza con le percentuali riportate nel lavoro “The burden of Nephrotoxic Drug Prescription in Patients with Chronic Kidney Disease [...] in Southern Italy” riguardante il SUD Italia (47,3% di pazienti trattati con FANS prima della diagnosi, contro il 42% dopo).

Bisogna comunque sottolineare che lo studio in esame si riferisce ad un intervallo temporale precedente (2006/2011). Risulta così particolarmente significativa un'analisi del “prima” e del “dopo” suddiviso per anni, confrontato con i dati del SUD.

Comparazione prima vs dopo prescrizioni tra NORD e SUD



Ricordando che le lievi differenze tra le colonne blu e rosse sono del tutto NON significative statisticamente (cioè non esiste differenza tra il trattamento prima e dopo la diagnosi di FANS), viene di mostrato che esiste una netta differenza tra il numero dei pazienti in trattamento con i FANS al SUD e i pazienti al NORD.

Nessun aminoglicoside è stato prescritto.

Sul totale della coorte, 817 pazienti, 210 non avevano valori PA riportati in cartella.

Dei 608 pazienti che avevano valori riportati in cartella, la media dei valori pressori arteriosi è 135/76.

La creatinina non è stata riportata per 180 pazienti, il 22% del totale. Il fatto che non sia presente la creatinina non vuol dire che non sia stata presa, ma che semplicemente non è stata riportata in cartella.

Nel 2017 la creatinina è stata segnata in cartella per 433 pazienti (53%), di cui solo 3 valori sono riportati come normali . La media dei valori della creatinina riportati è 1,27

Discussione

Questo studio ha punti di forza come limitazioni:

non si può escludere un errore di classificazione di una insufficienza renale acuta (AKI) come insufficienza renale cronica (CKD). Non è stato usato un criterio di codifica multipla di CKD come nello studio eseguito in Sud Italia, per cui esiste la possibilità di aver considerato CKD come AKI da parte dei MDF e qui che siano stati riportati questi dati, causando bias.

La codifica stessa di CKD potrebbe essere un bias importante: non tutti i medici di famiglia codificano CKD i pazienti con CKD.

Come evidenziato prima, gli studi sono effettuati in finestre temporali differenti e di conseguenza la nascita e l'utilizzo di nuovi farmaci antidolorifici non FANS (es: ad azione centrale) può modificare il valore dello studio.

In questo studio non si è indagato come FANS l'utilizzo di una bassa dose di acido acetilsalicilico in quanto la suddetta classe di farmaci viene riportata dalla ATC come

“antiaggregante”. Oltre a questo, l'utilizzo di basse dosi del farmaco sopracitato nelle prime fasi della CKD è un fattore protettivo per salvaguardare il sistema cardiovascolare, poiché la CKD aumenta i rischi cardiovascolari in termini di morbilità e mortalità ^{[30][31]}. Dall'altro canto, i pazienti CKD presentano alterazioni nella coagulazione per alterazioni piastriniche, per cui l'utilizzo deve essere prudente e ponderato al caso in trattamento ^[32] In ogni caso, uno studio ha dimostrato che per i pazienti CKD in stadio precoce il trattamento con acido acetilsalicilico ha effetti positivi per prevenire eventi cardiovascolari con un rischio di sanguinamento accettabile ^{[33][34]}

Come rapporto rischi/benefici quindi, l'utilizzo di una bassa dose di acido acetilsalicilico ha un effetto benefico rispetto ai possibili effetti collaterali, considerando anche che una gran parte di pazienti CKD sono anziani e già in trattamento con il farmaco per rischi cardiovascolari non dipendenti dalla CKD.

Altro dato allarmante riguarda l'assenza totale di dati riguardanti la pressione arteriosa in cartella in 210 su 817 pazienti codificati CKD.

Dei pazienti in cui è stata riportata la pressione, la media risulta essere 135/76, al di fuori degli standard raccomandati dalle linee guida Kdigo

La pressione arteriosa è un dato molto importante nel follow up di un paziente in CKD e consente di monitorare ed aggiustare la terapia in corso, oltre che prevenire l'ipertensione arteriosa che può essere motivo di aggravamento della condizione clinica del paziente in cura. Non mantenere la pressione entro valori di 130/80 , espone il paziente al rischio di peggiorare e favorire la progressione della malattia, come riferito dalle linee guida del Kdigo. ^[35]

La misurazione della pressione arteriosa, inoltre, è uno dei primi e più semplici atti del medico durante la visita: la sua assenza dimostra quindi una scarsa attenzione nell'esame obiettivo e/o una scarsa attenzione al tema, gestione e trattamento di un paziente in CKD,

oppure può essere stata omessa per problemi di ristrettezza a livello di tempo e quindi essere stata monitorata ma non riportata in cartella: l'omissione non è comunque corretta e andrebbe sempre riportato in cartella come deve essere fatto per ogni atto medico.

Si fa menzione e si segnala comunque che spesso nella pratica clinica è lo stesso paziente che non si presenta o non si sottopone a controlli medici per motivi di varia natura (si dimentica, non ha tempo, non vuole, ecc) e lo stesso si serve di un delegato (di solito un familiare) per ritirare le ricette mediche, evitando quindi il controllo da parte del medico di famiglia. La responsabilità quindi non è solo del medico ma anche del paziente stesso che non si sottopone a controlli costanti come sicuramente gli è stato raccomandato.

Per il 22% dei pazienti non è stata riportata la creatinina in cartella: il fatto non vuol dire che essa non sia stata mai misurata, poiché la codifica di CKD è avvenuta e questo fa sospettare che il dato non sia stato riportato in cartella per la maggioranza dei casi; l'omissione non è comunque corretta e, anche se per motivi riguardanti la scarsità di tempo

disponibile ai medici di famiglia, andrebbe sempre riportata per motivi di completezza della cartella.

Conclusioni

Questo studio dimostra che, anche se controindicato, la prescrizione di FANS su pazienti in CKD è una pratica comune e diffusa presso i medici di famiglia a Genova.

La diagnosi e codifica di CKD non sembra influire negativamente sulla prescrizione di FANS poiché questi pazienti continuano a ricevere FANS anche dopo la nuova diagnosi di CKD.

Si denota una discesa negli ultimi anni nel numero dei pazienti a cui viene prescritto almeno 1 FANS grazie all'avvento di alcuni farmaci antidolorifici non nefrotossici come ad esempio i farmaci ad azione centrale.

Rispetto ai medici di famiglia del Sud Italia nel periodo 2006/2011 i medici di famiglia Genovesi nel periodo 2011/2017 sono più attenti e prescrivono meno farmaci nefrotossici: nessun aminoglicoside e decisamente meno pazienti sono sotto trattamento FANS.

Data la notevole nefrotossicità dei farmaci FANS si augura un'attenzione ancora maggiore nei confronti di questo problema attraverso una migliore formazione e corsi di aggiornamento per formare e informare i medici di famiglia sull'argomento.

Un'alternativa valida al trattamento FANS se usato come antidolorifico è la somministrazione di farmaci alternativi e non nefrotossici come ad esempio oppioidi o acetaminofene, sempre se l'insufficienza renale non sia in stadio molto avanzato.

Per migliorare la posizione dei pazienti ai quali non sono stati registrati in cartella i valori pressori o la creatinina si propone un sistema di richiamo attivo del paziente al controllo medico, di modo da dare al medico di famiglia la possibilità di allertare il paziente per poter monitorare e modificare al meglio il suo follow up e completare la cartella in maniera esaustiva.

Bibliografia e Sitografia

1. Impaired Glucose and Insulin Homeostasis in Moderate-Severe CKD , Leila

Zelnick, Maryam Afkarian, Ernest Ayers, Laura Curtin, Jonathan Himmelfarb, T.

Alp Ikizler, Ian H. de Boer, Bryan Kestenbaum, Kristina Utzschneider J Am Soc

Nephrol. 2016 Sep; 27(9): 2861–2871. Published online 2016 Jan 28. doi:

10.1681/ASN.2015070756

2. Cholesterol Metabolism in CKD, Allison B. Reiss, MD, Iryna Voloshyna, Joshua

DeLeon, Nobuyuki Miyawaki, and Joseph Mattana, Am J Kidney Dis. 2015 Dec;

66(6): 1071–1082. Published online 2015 Sep 1. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.06.028

3. Jacobsen FK, Christensen CK, Mogensen CE, Andreasen F, Heilskov NS.

Postprandial serum creatinine increase in normal subjects after eating cooked meat.

Proceedings of the European Dialysis and Transplant Association European

Dialysis and Transplant Association. 1979;16:506–512

4. Mayersohn M, Conrad KA, Achari R. The influence of a cooked meat meal on creatinine plasma concentration and creatinine clearance. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 1983;15(2):227–230.
5. Ford L, Berg J. Delay in separating blood samples affects creatinine measurement using the Roche kinetic Jaffe method. 2008.
6. National Kidney Foundation (February 2002). "K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification". *American Journal of Kidney Diseases*. (2 Suppl 1): S1–266.
7. Kallner A, Ayling PA, Khatami Z (2008). "Does eGFR improve the diagnostic capability of S-Creatinine concentration results? A retrospective population based study". *International Journal of Medical Sciences*. 5 (1): 9–17.

doi:10.7150/ijms.5.9. PMC 2204044 . PMID1821937
8. Twomey PJ, Reynolds TM (November 2006). "The MDRD formula and validation". *QJM*. 99 (11): 804–510.1093/qjmed/hcl108. *PMID17041249*

9. Davey RX (January 2006). "Chronic kidney disease and automatic reporting of estimated glomerular filtration rate". *The Medical Journal of Australia*. **184** (1): 42–3; author reply 43. PMID16398632.

10. CKD classification in SPRINT: Comparison using MDRD and CKD-EPI definitions. Michael V. Rocco, MD, MSCE, Arlene Chapman, MD, Glenn M. Chertow, MD, Debbie Cohen, MD, Jing Chen, MD, Jeffrey A. Cutler, MD, Matthew J Diamond, DO, Barry I. Freedman, MD, Amret Hawfield, MD, Eric Judd, MD, Anthony A. Killeen, MD, PhD, Kent Kirchner, MD, Cora E. Lewis, MD, MPSH, Nicholas M. Pajewski, PhD, Barry M. Wall, MD, and Jerry Yee, MD, for the SPRINT Research Group

11. Hougardy, JM; Delanaye, P; Le Moine, A; Nortier, J (2014). "Estimation of the glomerular filtration rate in 2014 by tests and equations: strengths and weaknesses". *Rev Med Brux. (in French)*. **35** (4): 250–7. PMID25675627

12. “difference between CKD-EPI and MDRD equations in calculating glomerular filtration rate in patients with cirrhosis”. Yu-Wei Chen, Han-Hsiang Chen, Tsang-En Wang, Ching-Wei Chang, Chen-Wang Chang, and Chih-Jen Wu

13. Performance of Cockcroft-Gault, MDRD, and CKD-EPI in estimating prevalence of renal function and predicting survival in the oldest old. Jorien M Willems, Tom Vlasveld, Wendy PJ den Elzen, Rudi GJ Westendorp, Ton J Rabelink, Anton JM de Craen, and Gerard J Blauw^{1,5}

14. The Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation does not improve the underestimation of Glomerular Filtration Rate (GFR) in people with diabetes and preserved renal function. Richard J. MacIsaac, Elif I. Ekinci, Erosha Premaratne, Zhong X. Lu, Jas-mine Seah, Yue Li, Ray Boston, Glenn M. Ward, and George Jerums

15. Relative Performance of the MDRD and CKD-EPI Equations for Estimating Glomerular Filtration Rate among Patients with Varied Clinical Presentations.

Kazunori Murata, Nikola A. Baumann, Amy K. Saenger, Timothy S. Larson,

Andrew D. Rule, and John C. Lieske

16. K/DOQI, National Kidney Foundation, Clinical Practices Guidelines for chronic

kidney disease, pag.44

https://www.kidney.org/sites/default/files/docs/ckd_evaluation_classification_stratification.pdf

17. KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes)

https://web.archive.org/web/20110725131557/http://www.kdigo.org/meetings_events/pdf/KDOQI-KDIGO_Editorial_on_CKD_Classification.pdf p. 2

18. Epidemiology of chronic kidney disease in Italy: current state and contribution of

the CARHES study. De Nicola L., Donfrancesco C, Minutolo R, Lo Noce C, De

Curtis A, Palmieri L, Iacovello L, Conte G, Chiodini P, Sorrentino F, Coppo R,

Vannuzzo D, Scherillo M, Giampaoli S.

19. De Nicola L, Chiodini P, Zoccali C, Borrelli S, Cianciaruso B, et al. (2011)

Prognosis of CKD patients receiving outpatient nephrology care in Italy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 6(10) : p 2421-8.

20. Economic burden of chronic kidney disease. Khan S, Amedia CA Jr *J Eval Clin Pract.* 2008 Jun; 14(3):422-34

21. Prevalence of chronic kidney disease in the Kidney Early Evaluation Program (KEEP) México and comparison with KEEP US. Obrador GT, García-García G, Villa AR, Rubilar X, Olvera N, Ferreira E, Virgen M, Gutiérrez-Padilla JA, Plascencia-Alonso M, Mendoza-García M, Plascencia-Pérez S *Kidney Int Suppl.* 2010 Mar; (116):S2-8.

22. A review of epidemiologic studies of nonnarcotic analgesics and chronic renal disease. Delzell E, Shapiro S. *Medicine (Baltimore).* 1998 Mar; 77(2):102-21.

23. Drug-induced acute kidney injury. Schetz M, Dasta J, Goldstein S, Golper T. *Curr Opin Crit Care.* 2005 Dec; 11(6):555-65.

24. The Burden of Nephrotoxic Drug Prescriptions in Patients with Chronic Kidney

Disease: A Retrospective Population-Based Study in Southern Italy, Ylenia

Ingrasciotta, Janet Sultana, Francesco Giorgianni, Achille Patrizio Caputi,

Vincenzo Arcoraci, *Daniele Ugo Tari, Claudio Linguiti, Margherita Perrotta,*

Andrea Nucita, Fabio Pellegrini, Andrea Fontana, Lorenzo Cavagna, Domenico

Santoro, and Gianluca Trifirò , PLoS One. 2014; 9(2): e89072. Published online

2014 Feb 18. doi:10.1371/journal.pone.0089072 PMID: PMC3928406 PMID:

24558471

25. Broadbent A, Khor K, Heaney A (2003) Palliation and chronic renal failure: opioid

and other palliative medications-Dosage guidelines. . Prog Palliat Care. 11: p. p

183–190.

26. Opioid pharmacology. Trescot AM, Datta S, Lee M, Hansen H, Pain Physician.

2008 Mar; 11(2 Suppl):S133-53.

27. Murtagh F (2007) Opioids in special circumstances. In Forbes K: Opioids in

Cancer Pain. . Oxford University Press. p. p 131–43.

28. Detection and awareness of moderate to advanced CKD by primary care practitioners: a cross-sectional study from Italy. Minutolo R¹, De Nicola L, Mazzaglia G, Postorino M, Cricelli C, Mantovani LG, Conte G, Cianciaruso B. *Am J Kidney Dis*. 2008 Sep;52(3):444-53. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.03.002. Epub 2008 May 12.
29. Risk of ESRD and death in patients with CKD not referred to a nephrologist: a 7-year prospective study. Minutolo R, Lapi F, Chiodini P, Simonetti M, Bianchini E, Pecchioli S, Cricelli I, Cricelli C, Piccinocchi G, Conte G, De Nicola L. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014 Sep 5;9(9):1586-93. doi: 10.2215/CJN.10481013. Epub 2014 Jul 29
30. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Cullerton B, Hamm LL, McCullough PA, Kasiske BL, Kelepouris E, Klag MJ,

Parfrey P, Pfeffer M, Rajj L, Spinosa DJ, Wilson PW, American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. Hypertension. 2003 Nov; 42(5):1050-65.

31. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE, Zoungas S, Pillai A, Jardine M, Patel A, Cass A, Neal B, Poulter N, Mogensen CE, Cooper M, Marre M, Williams B, Hamet P, Mancia G, Woodward M, Macmahon S, Chalmers J, ADVANCE Collaborative Group. J Am Soc Nephrol. 2009 Aug; 20(8):1813-21.
32. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration., Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T, Patrono C, Roncaglioni MC, Zanchetti A Lancet. 2009 May 30; 373(9678):1849-60.

33. Aspirin is beneficial in hypertensive patients with chronic kidney disease: a post-hoc subgroup analysis of a randomized controlled trial. Jardine MJ, Ninomiya T, Perkovic V, Cass A, Turnbull F, Gallagher MP, Zoungas S, Lambers Heerspink HJ, Chalmers J, Zanchetti A. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Sep 14; 56(12):956-65.
34. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. Antithrombotic Trialists' Collaboration. *BMJ*. 2002 Jan 12; 324(7329):71-86.
35. KDIGO guidelines , *Kidney International Supplements* p.358 cpt. 3.2 December (2012)2, 357–362

Ringraziamenti

Ringrazio la mia famiglia per il supporto morale ed economico che mi ha dato in questi anni.

Ringrazio in particolare mio nonno Salvatore per avermi seguito con grande pazienza ed avermi sempre consigliato e aiutato nel migliore dei modi possibili.

Ringrazio la mia ragazza e futura moglie Caterina per avermi sostenuto, spronato e sorretto nei momenti peggiori, per essere riuscita a non farmi mai abbattere dalle numerose difficoltà che mi si sono presentate grazie alle sue parole e sorrisi; grazie per essermi sempre accanto in tutti i momenti per darmi la serenità che solo tu mi puoi dare.

Ringrazio il Professor Andrea Stimamiglio per avermi fornito i dati e avermi seguito con dedizione nella corretta rielaborazione della tesi.

Ringrazio il Professor Saverio Giulini per avermi seguito nella rielaborazione statistica.