

Roma - Istituto Superiore di Sanità, 10/12/2012
XXI Seminario Nazionale di Farmacoepidemiologia
“La valutazione dell’uso e della sicurezza dei farmaci: esperienze in Italia”

Studio di popolazione su pazienti con insufficienza renale cronica nell’ASP di Caserta: quali criticità legate alle terapie farmacologiche?

Ingrasciotta Ylenia¹, Giorgianni F.¹, Muscianisi M.¹, La Spada A.¹, Caputi A. P.¹, Santoro D.¹, Savica V.¹, Arcoraci V.¹, Tari M.², Trifirò G.¹

¹ Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Messina

² Azienda Sanitaria Locale di Caserta

Insufficienza renale cronica (IRC)



- ❑ FGR <60 ml/min/1,73 m² da tre o più mesi, con o senza danno renale
- ❑ Riduzione graduale ed irreversibile della funzione renale, fino alla necessità di avviare un trattamento sostitutivo (dialisi o trapianto di rene)¹
- ❑ Nella **popolazione adulta italiana** il **13%** ha insufficienza renale cronica moderata (funzione renale dimezzata), rispetto al **20% degli USA**²

¹KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) [National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis. 2002 Feb;39(2 Suppl 1):S166]

² Sistema Nazionale Linee Guida-Istituto Superiore di Sanità; Società Italiana di Nefrologia. Ministero della Salute; Gennaio 2012

Stadi di IRC

- STADIO I: FGR= 120-90 ml/min → malattia renale senza IRC
- STADIO II: FGR=89-60 ml/min → IRC lieve
- STADIO III: FGR=59-30 ml/min → IRC moderata
- STADIO IV: FGR=29-15 ml/min → IRC moderata-severa (fase predialisi)
- STADIO V: FGR<15 ml/min → IRC terminale (fase uremica)

KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) [National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis. 2002 Feb;39(2 Suppl 1):S166]

Quali criticità legate ai farmaci?

1. Uso di farmaci causa di danno renale diretto

Effetti potenziali :

- Nefrite interstiziale (es. PPI, Rifampicina, Penicillina)
- Necrosi tubulare (es. Litio)
- Insufficienza renale acuta (es. Pantoprazolo, Rifampicina)
- Insufficienza renale cronica (es. FANS)

2. Uso di farmaci nefrotossici in pazienti con IRC

- Decadimento funzionalità renale

3. Uso di farmaci con tossicità da accumulo in IRC

Ad oggi ci sono poche informazioni epidemiologiche su pazienti con IRC in Italia ed in particolare non vi sono studi di popolazione sull'uso di farmaci nefrotossici in tali pazienti

Obiettivo dello studio



Esplorare l'uso di farmaci nefrotossici in pazienti con IRC e senza nella popolazione generale di Caserta negli anni 2005-2010

Valutare gli effetti dell'uso dei farmaci nefrotossici come causa di IRC o della sua progressione

Fonte Dati

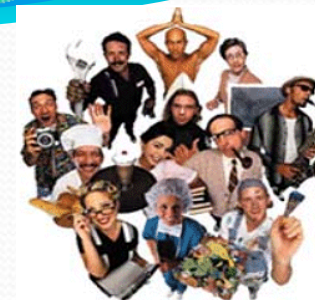
Banca dati Arianna - Azienda Sanitaria Locale di Caserta

150 MMG che coprono una popolazione di circa 200.000 assistiti ($\approx 25\%$):

- Follow-up dal 2002
- Prescrizioni con indicazioni d'uso
- Ospedalizzazioni
- Distribuzione diretta



Popolazione in studio



Prima diagnosi IRC (N=2.753; 1,8%):

- cause di ospedalizzazione primaria/secondaria
- procedure (es. dialisi)
- indicazioni d'uso associate alla prescrizione di farmaci



CONTROLLI (N=8.259):

- 3 per ogni caso
- stesso sesso
- stessa età \pm 1 anno
- paziente senza IRC

DIALIZZATI (N=91):

- diagnosi
- procedure



CONTROLLI (N=91):

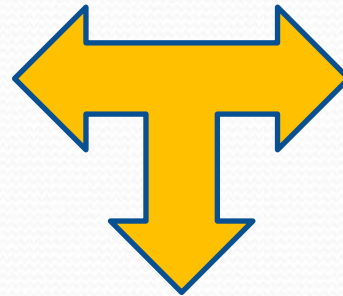
- 1 per ogni caso
- stesso sesso
- stessa età \pm 1 anno
- stessa durata follow-up
- paziente IRC non in dialisi

Quali farmaci nefrotossici?

1. Revisione della letteratura (*Naughton C. A. et al., Drug-induced nephrotoxicity. Am Fam Physician, 2008*)
2. Consensus con nefrologi
3. Valutazione delle schede tecniche

1= Controindicazione d'uso

- FANS
- AGENTI ANTINEOPLASTICI
- SULFONAMIDI
- TIAZIDI
- AMINOGLICOSIDI
- ALTRO (*Ofloxacin, Sali D'Oro, Acido Zoledronico, Litio*)



3= Possibile ADR

- IPP
- SARTANI (*es. Losartan*)
- ANTIBIOTICI (*es. Rifampicina*)
- PARACETAMOLO

2= Precauzione d'uso

- AMFOTERICINA B
- AGENTI ANTITROMBOTICI (*es. Clopidogrel*)
- ACEI
- PENICILLINA
- CEFALOSPORINE
- FLUOROCHINOLONI
- VANCOMICINA
- H₂-ANTAGONISTI (*es. Ranitidina*)
- ANTIVIRALI (*es. Aciclovir, Ganciclovir, Foscarnet, Indinavir*)
- INIBITORI DELLA CALCINEURINA (*es. Tacrolimus, Ciclosporina*)
- FARMACI ANTIGOTTA (*es. Allopurinolo*)
- BIFOSFONATI (*es. Ac. Pamidronico*)
- ANTIPROTOZOARI (*es. Pentamidina*)

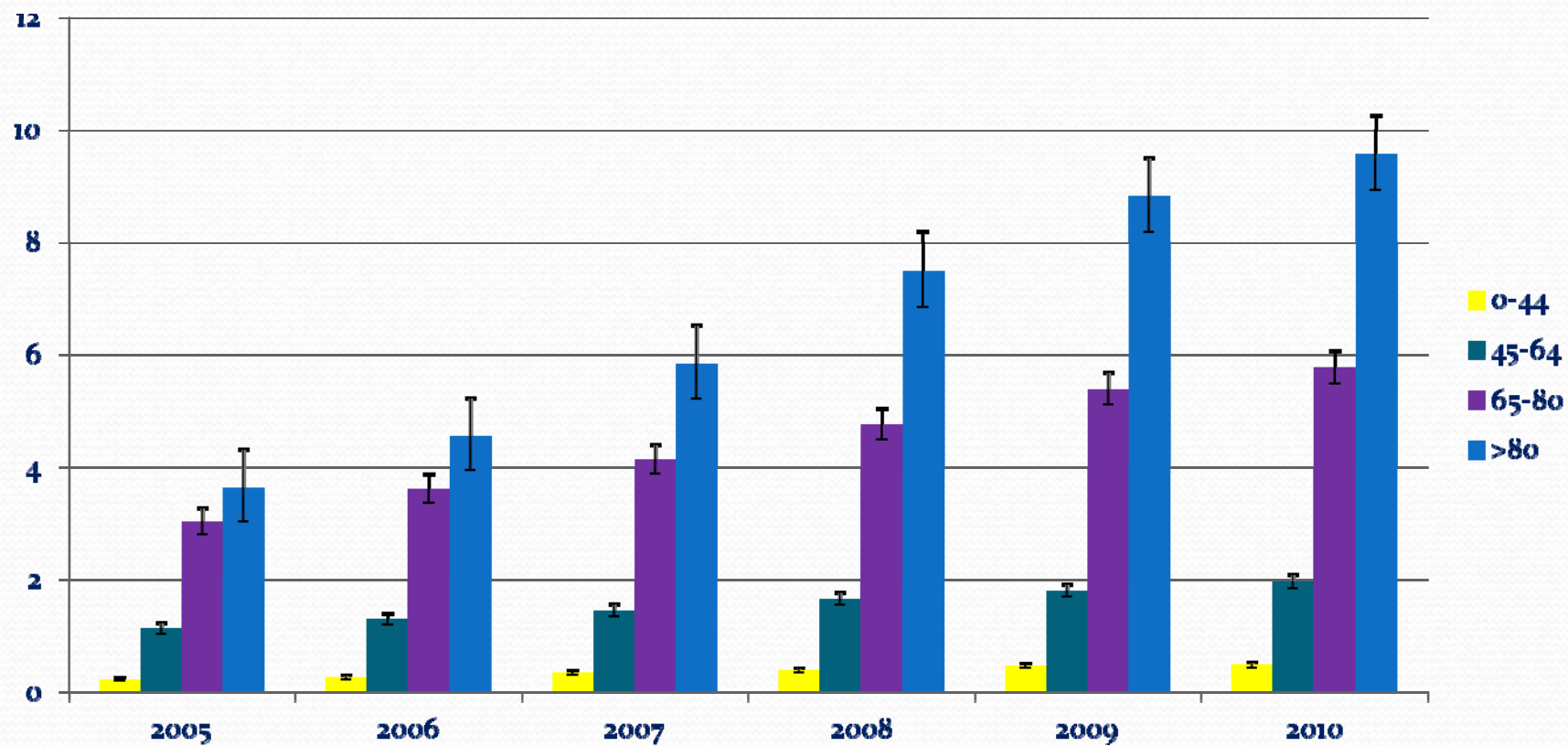
Analisi

- Analisi di **frequenza di farmaci nefrotossici** in pazienti con IRC e controlli nella popolazione generale di Caserta
- Analisi stratificate per raccomandazioni riportate in SPC e per farmaco
- Analisi di **regressione logistica condizionale** per valutare se l'esposizione a farmaci nefrotossici sia associata ad aumento di:
 - a) rischio di IRC nella popolazione generale
 - b) rischio di inizio di dialisi in pazienti già affetti da IRC

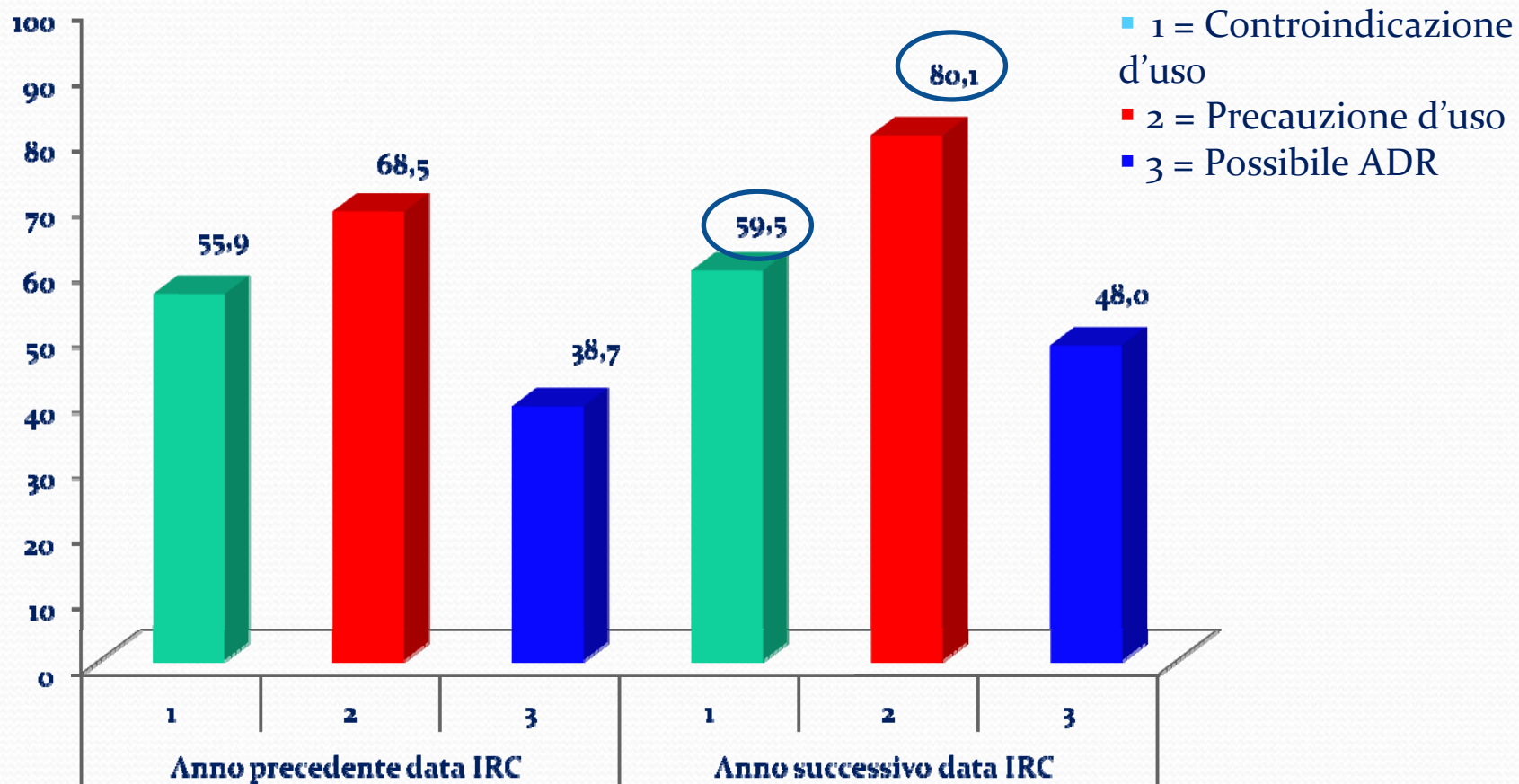
Risultati



Prevalenza annuale (per 100 ab.) di IRC nella popolazione generale di Caserta negli anni 2005-2010, stratificata per fascia di età



Percentuale di pazienti con IRC incidente che hanno ricevuto almeno una prescrizione di farmaco nefrotossico un anno prima o un anno dopo la diagnosi di IRC (N= 2.753)

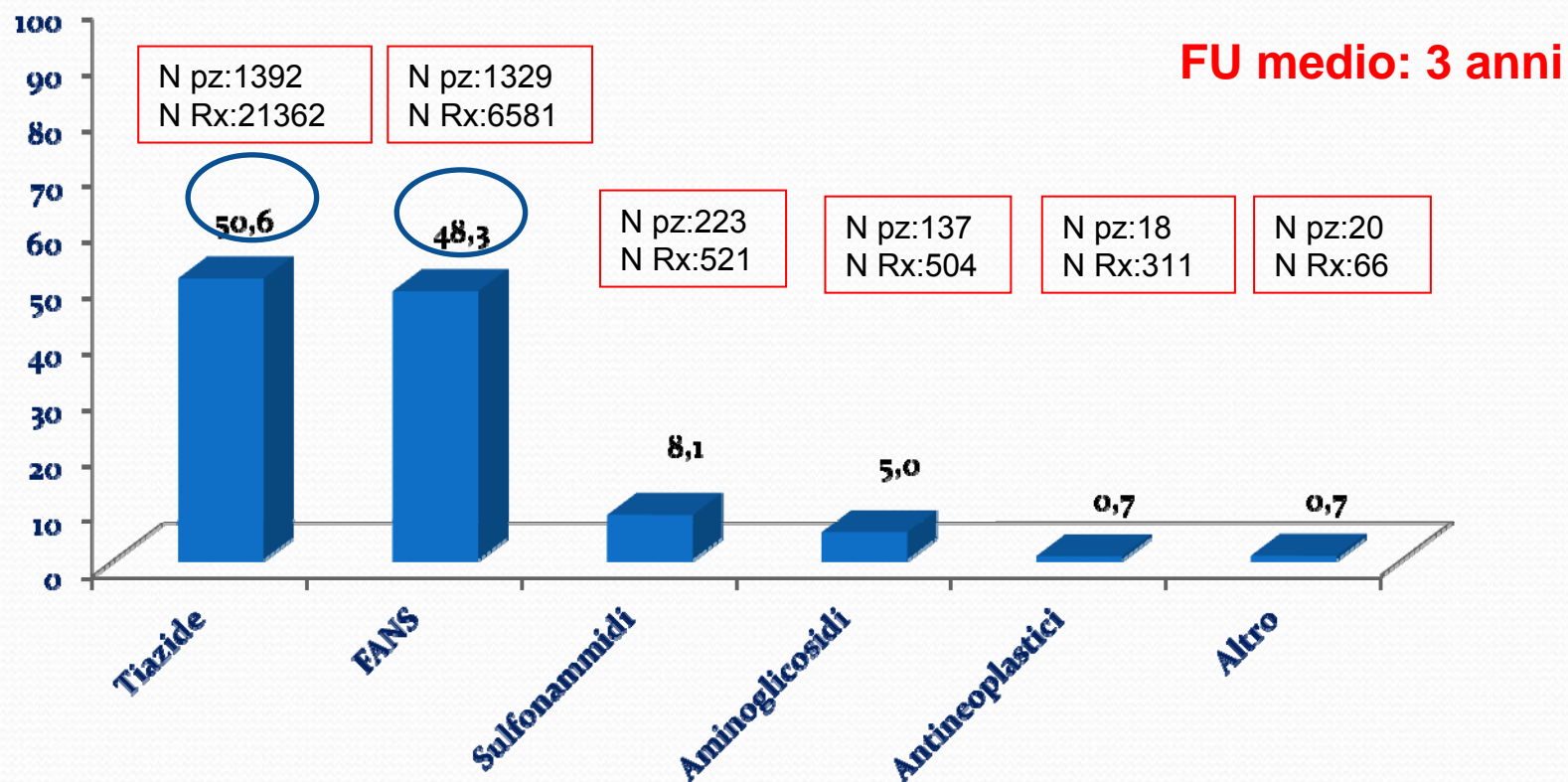


Rischio di IRC ed esposizione a farmaci nefrotossici controindicati

	Casi N= 2753(%)	Controlli N= 8259 (%)	Odds ratio aggiustato	IC 95%		P-value
				Inferiore	Superiore	
Iperensione	2234 (81,1)	4287(51,9)	3,33	2,85	3,90	0,000
Dislipidemia	1147 (41,7)	1185(14,3)	1,93	1,70	2,20	0,000
Diabete	781 (28,4)	1236(15,0)	1,32	1,16	1,50	0,000
Cardiopatia ischemica	1372 (49,8)	1366 (16,5)	2,80	2,47	3,17	0,000
Aritmia	660 (24,0)	757 (9,2)	1,88	1,62	2,18	0,000
Patologie Cerebrovascolari	378 (13,7)	474(5,7)	1,20	1,00	1,43	0,045
Epatopatia	219 (8)	344(4,2)	1,56	1,26	1,93	0,000
Esposizione a farmaci nefrotossici nell'anno precedente						
<u>No esposizione</u>	1220 (44,3)	5545 (67,1)	Comparatore			
<u>Almeno un giorno di esposizione</u>	1533 (55,7)	2714 (32,9)	1,71	1,51	1,94	0,000
< 30 gg di esposizione	527 (19,1)	1180 (14,3)	1,64	1,42	1,88	0,000
30 - 179 gg di esposizione	690 (25,1)	1220 (14,8)	1,63	1,42	1,88	0,000
180 – 364 gg di esposizione	234 (8,5)	251 (3,0)	2,23	1,77	2,80	0,000
> 365 gg di esposizione	82 (3,0)	63 (0,8)	2,37	1,61	3,50	0,000

Aumento dello **0.2% del rischio di IRC** ogni giorno aggiuntivo di esposizione a terapia con farmaci nefrotossici

Distribuzione percentuale di farmaci nefrotossici (controindicati) assunti dai pazienti con IRC dopo la prima diagnosi di IRC (N=2.753)



* Altro = Ofloxacina, Sali D'Oro, Acido Zoledronico, Litio **CF4**

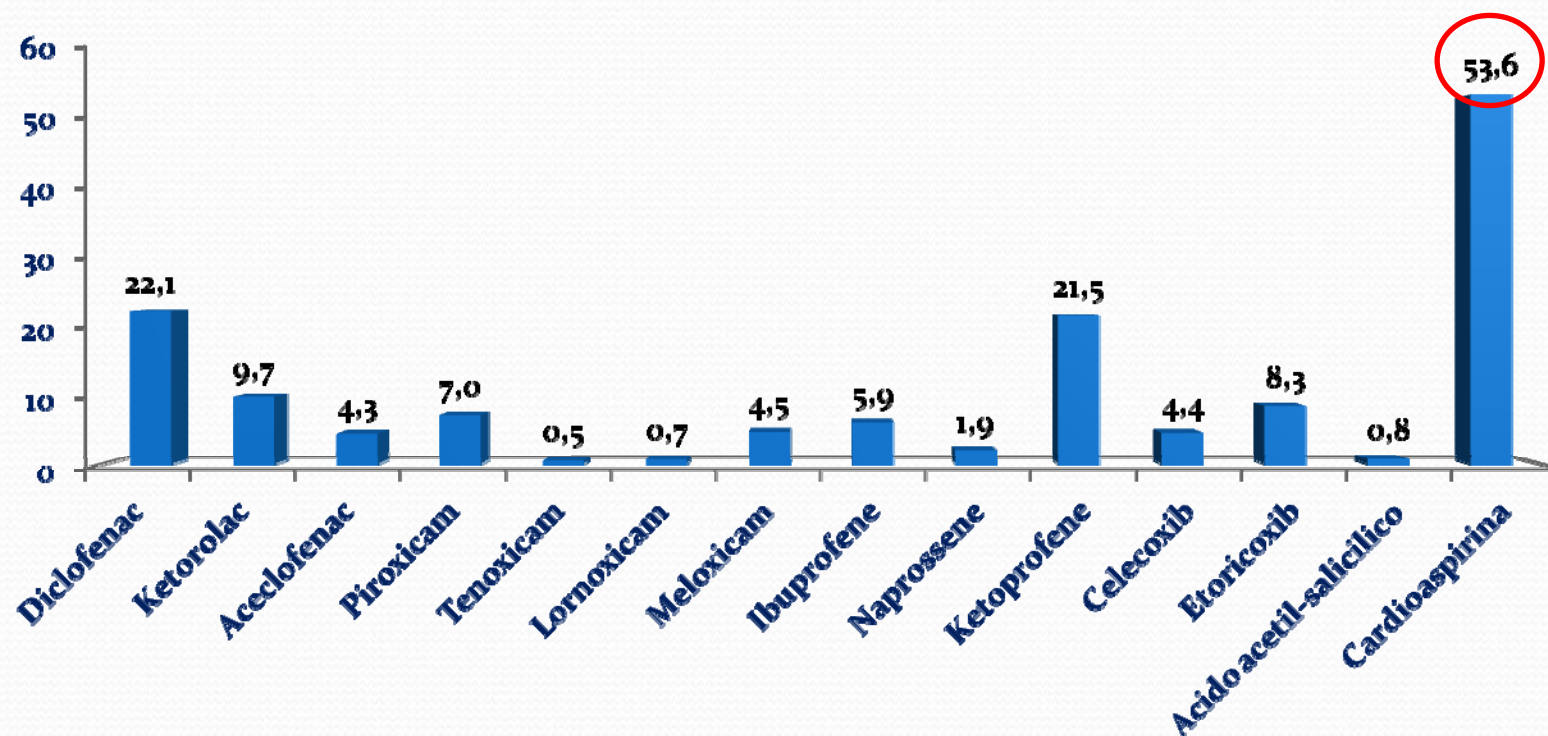
Diapositiva 14

CF4

dillo a voca che un solo pz con 10 prescrizioni prendeva litio ed aveva IRC

Carmen; 07/12/2012

Distribuzione percentuale di FANS assunti dai pazienti con IRC dopo la prima diagnosi di IRC (N=2.753)



SPC CARDIOASPIRIN:

“Controindicazioni: grave insufficienza renale

Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego: L'acido acetilsalicilico dev'essere utilizzato con particolare cautela nei seguenti casi: pazienti con compromissione della funzionalità renale ad es. vasculopatia renale, poiché l'acido acetilsalicilico può incrementare ulteriormente il rischio di compromissione della funzionalità renale ed insufficienza renale acuta ”

Rischio di ingresso in dialisi in pazienti con IRC ed esposizione a farmaci nefrotossici controindicati

	Casi N=91 (%)	Controlli N=91 (%)	Odds Ratio aggiustato	IC 95%		P-value
				Inferiore	Superiore	
Non uso di farmaci nefrotossici	10 (11,0)	36 (39,6)	Comparatore			
Uso di farmaci nefrotossici	81 (89,0)	55 (60,4)	2,81	1,13	6,96	0,03
< 30 gg	6 (6,6)	11 (12,1)	1,93	0,40	9,39	0,42
30-179 gg	19 (20,9)	25 (27,5)	1,55	0,55	4,42	0,41
≥ 180 gg	55 (60,4)	19 (20,9)	10,26	2,54	41,41	0,001

Limiti dello studio



- Incompleta tracciabilità di alcune prescrizioni (es. FANS OTC, farmaci oncologici)
- Assenza di dati di laboratorio (creatininemia): impossibilità di validare e stadiare i pazienti con IRC
- Possibilità di misclassificazione IRA vs IRC
- Dati di prescrizione: nessuna informazione sulla reale assunzione del farmaco

Conclusioni

- Elevato utilizzo di farmaci nefrotossici, **controindicati o da usare con cautela**, in pazienti con IRC;
- **TIAZIDI** e **FANS** sono i farmaci nefrotossici più comunemente utilizzati in pazienti con IRC;
- Aumento del **rischio di IRC e di ingresso in dialisi** in pazienti già con IRC, in seguito ad esposizione a farmaci nefrotossici;
- Necessità di mettere a punto strategie per prevenire l'uso di farmaci nefrotossici in pazienti con IRC.

GRAZIE

