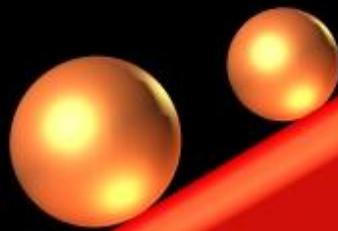


P
R
O
M
I
S
S
E

Galileo



IRC

**Riconoscimento precoce
delle categorie a rischio:
razionale di una scelta**

L. Puccetti

R. Rossi

IRC : Definizione

- 1) **Danno renale di durata \geq a 3 mesi con alterazioni della struttura o della funzione renale con o senza riduzione del GFR che si evidenziano:**

 - a) Alla biopsia renale
 - b) Come alterazioni dell'esame urine o di parametri ematici o dell'imaging

- 2) **GFR < 60 mL/min/1.73 m² per ≥ 3 mesi**

IRC : Stadiazione

1. **Soggetto a rischio** (es. diabetico) ovvero con malattia renale in atto e funzione conservata (GFR \geq 90 ml/min)
2. **Insufficienza renale lieve** (GFR 89-60 ml/min)
3. **Insufficienza renale moderata** (GFR 59-30 ml/min)
4. **Insufficienza renale severa** (GFR 29-15 ml/min)
5. **Insufficienza renale terminale** (GFR $<$ 15 ml/min o dialisi)

Malattia renale cronica

Stadio		GFR	Prevalenza USA %
1	Danno renale con GFR normale o ↑	> 90	3.3
2	Danno renale con GFR lievemente ↓	60-89	3.0
3	Moderata ↓ GFR	30-59	4.3
4	Severa ↓ GFR	15-29	0.2
5	Pre-uremia/ Uremia	<15 o Dialisi	0.1

Cause principali di IRC

- Nefropatia diabetica
- Ipertensione
- Nefriti- pielonefriti
- Rene policistico
- Altre

Consapevolezza del problema

- **The Gubbio Population Study ***
- N = 4574; età 18–95 anni; entrambi i sessi
- prevalenza di GFR < 60 ml/min 1.73 m² incrementa con l'età (da < 1% a 18–24 anni **fino a >30% a 75 anni**, P<0.001).
- **I soggetti con una scarsa funzionalità renale sono raramente consapevoli delle proprie nefropatie, a meno che non sia presente un livello di creatinina sierica molto elevato oppure non si manifestino parecchi disordini tipici delle nefropatie.**

* Kidney International 5 July 2006

Fattori correlati alla consapevolezza di IRC

- ipertensione
- iperuricemia
- iperfosforemia
- ipocalcemia
- iperpotassiemia
- malattia cardiovascolare
- anemia

Epidemia diabete

“ Il diabete sta rapidamente diventando una delle più grandi catastrofi sanitarie che il mondo abbia mai conosciuto.

Se i governi non dovessero agire subito, l'epidemia di diabete finirà col consumare le risorse disponibili per la tutela della salute”.

**Martin Silink, presidente designato
dell'International Diabetes Federation**

Progetto Leonardo

Diagnosi precoce di insufficienza renale
cronica **iniziale** in pazienti diabetici
ipertesi.

12 MMG ASL NA 3

19012 assistiti

2648 ipertesi

931 diabetici

Progetto Leonardo

Prevalenza di IRC iniziale

- Ipertesi 4,5%
- Diabetici 7,2%

Definizioni

Nefropatia diabetica: proteinuria $> 0,5$ gr/24h

Microalbuminuria: 20-199 microgr/min *

Macroalbuminuria: ≥ 200 microgr/min

* Già valori di 30 mg di albuminuria per g di creatinina indicano un significativo
AUMENTO DEL RISCHIO CV

Significato microalbuminuria

Precede la nefropatia clinica, anche di anni

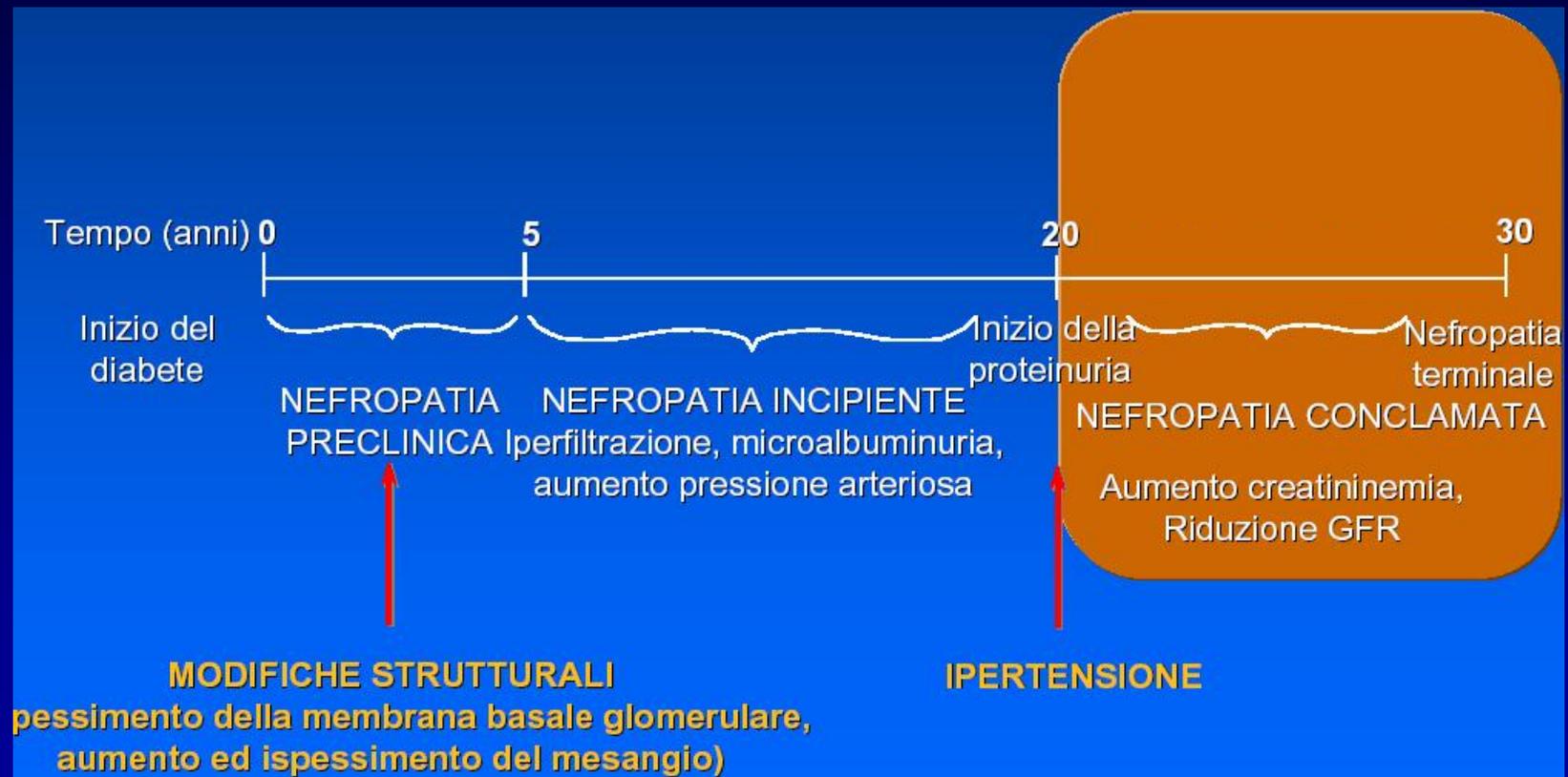
PREVALENZA

Diabete 1 : 12.6% a 7.3 anni e ~33% a 18-
anni di follow-up

Diabete 2: 2.0% per anno; 25% a 10 anni
dalla diagnosi

Fonti: UKPDS; EURODIAB

Storia naturale della nefropatia diabetica



Diabetic Nephropathy Stages: Cutoff Values of Urine Albumin for Diagnosis and Main Clinical Characteristics

Stages	Albuminuria cutoff values	Clinical characteristics
Microalbumin	20-199 $\mu\text{g}/\text{min}$ 30-299 $\text{mg}/24 \text{ h}$ 30-299 mg/g^*	Abnormal nocturnal decrease of BP and increased BP levels Increased triglycerides, total and LDL cholesterol Increased frequency of metabolic syndrome components Endothelial dysfunction Association with diabetic retinopathy and cardiovascular disease Increased cardiovascular mortality
Macroalbumin †	$\geq 300 \mu\text{g}/\text{min}$ $\geq 300 \text{ mg}/24 \text{ h}$ $> 300 \text{ mg}/\text{g}^*$	Severe hypertension Strongly increased triglycerides and total and LDL cholesterol Asymptomatic myocardial ischemia Progressive GFR decline

*Spot urine sample.

†Measurement of total proteinuria ($\geq 500 \text{ mg}/24 \text{ h}$ or $\geq 430 \text{ mg}/\text{l}$ in a spot urine sample) can also be used to define this stage.

Monitoraggio evoluzione IR

- La sola misura della creatininemia è un sistema poco accurato per la stima della funzione renale
- Nelle donne e negli anziani **piccoli aumenti della creatininemia possono essere correlati a diminuzioni rilevanti della FR**
NON DOBBIAMO ARRIVARE TARDI !

Monitoraggio evoluzione IR

- L'equazione MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) è un metodo più accurato per la stima del GFR
- La forma abbreviata (Levey-MDRD): $GFR = 186 \times [SCr]^{-1.154} \times [età \text{ in anni}]^{-0.203} \times [0.742 \text{ se donna}] \times [1.21 \text{ se paz. di colore}]$
- Misura della **cistatina C** un inibitore delle proteasi, ma metodo non ancora validato e costoso

Progressione - regressione microalbuminuria

La microalbuminuria non sempre progredisce in macroalbuminuria e può anche regredire.

I fattori correlati con una regressione sono : *

- insorgenza da “breve tempo”
- HbA1c < 8 %
- P.a. sistolica < 115 mmHg
- colesterolo totale < 198 mg/dl
- trigliceridi < 145 mg/dl

* *N Engl J Med* 348:2285-2293, 2003

Progressione - regressione microalbuminuria: che fare

breve durata	→	screening precoce
HbA1c <8%	→	controllo glicemico
sistolica <115	→	controllo pressorio
colest. tot <198	→	controllo lipemico
trigliceridi <145	→	controllo lipemico

Screening microalbuminuria

TIMING

Diabete tipo 1: entro 5 anni dalla diagnosi

Diabete tipo 2: subito alla diagnosi (7% dei pazienti già presentano microalbuminuria alla diagnosi)

Sufficiente misura spot su urina del mattino o su urine 24 h;
3 volte in 3-6 mesi causa la variabilità dell'albuminuria.

cutoff di 17 mg/l su un campione random di urine: sensibilità 100% e specificità 80% rispetto alla raccolta 24h

cutoff di 20 mg/l raccomandato da European Diabetes Policy Group.

Genetica e microalbuminuria

Alcuni pazienti, nonostante un controllo glicemico e pressorio stretto sono più prone a sviluppare microalbuminuria per assetti genetici .

(Fattore non modificabile)

Fattori modificabili incidenti sulla progressione della microalbuminuria

- Iperglicemia prolungata
- Ipertensione
- Dislipemia
- Fumo
- Contenuto di proteine nella dieta (?)
- Contenuto di grassi saturi nella dieta

Restrizione apporto proteico

- Il beneficio di una dieta a basso contenuto proteico sulla progressione dell'insufficienza renale è trascurabile.
- Alcuni ricercatori hanno sottolineato che il ritardo del passaggio alla dialisi anche di pochi mesi può essere considerato un risultato positivo, ma un tale beneficio non è “**cost-effective**” e spesso comporta uno **scadente stato nutrizionale** che complica il quadro clinico con **ipercatabolismo**.

Lancet, 2002; 357:1601-1608.

Pazienti senza microalbuminuria con IRC

Ci sono diabetici che, pur non presentando microalbuminuria, hanno IRC:

- **Diabete tipo 1:** donne diabetiche da lungo tempo con ipertensione e retinopatia
- **Diabete tipo 2:** NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey; $n = 1,197$), basso GFR ($< 60 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$) nel 30% dei pazienti senza micro - macroalbuminuria.

Nefropatia ischemica

Una stenosi critica della/e arteria/e renali (>70%) si verifica nel **~17% dei diabetici tipo 2 ipertesi**.

In questi pazienti, l'uso di ACE inibitori o sartani riduce la pressione di filtrazione transcappillare e può causare una IRA o peggiorare una IRC, specie se la stenosi è bilaterale.

Un **aumento della creatininemia >50%** con l'uso di questi farmaci è **fortemente suggestivo di stenosi della arteria renale**.

Questa condizione deve essere sospettata anche in diabetici con **proteinuria minima od assente** e/o **macroangiopatia** (coronarica, carotidea, e periferica).

Controllo glicemico

Diabetes Control and Complications Trial (DCCT),

- Un trattamento intensivo del diabete riduce l'incidenza di microalbuminuria del 39%.
- La riduzione persiste a 7-8 anni

UKPDS e Kumamoto Study

- 30% di riduzione di microalbuminuria con il controllo intensivo
- HbA1c < 7% deve essere perseguita quanto prima per prevenire l'insorgenza di microalbuminuria.

Controllo del passaggio da micro a macroalbuminuria.

- Dati per lo più negativi in diabete tipo I (DCCT study, The Microalbuminuria Collaborative Study Group, anche se trials di potenza statistica non sufficiente per sotto - dimensionamento del campione)
- Ancora minori le evidenze di efficacia dello stretto controllo glicemico nel diabete tipo II

Controllo del passaggio da micro a macroalbuminuria.

- Anche con uno stretto controllo glicemico è difficile arrestare la progressione.
- Occorre agire precocemente, quando siamo a livello di microalbuminuria e possibilmente quando questa è appena insorta.

Farmaci per il controllo glicemico e IRC nel DM

Rosiglitazone, vs gliburide, diminuisce albuminuria in diabete tipo 2.

Metformina non dovrebbe essere usata nei maschi con creatininemia > 1.5 mg/dl e nelle donne con creatininemia > 1.4 mg/dl per rischio acidosi lattica.

Sulfaniluree, tranne glimepiride, sono escrete per via renale e non dovrebbero essere usate nei pazienti con IR

Repaglinide e nateglinide* hanno una breve durata d'azione, sono escrete indipendentemente dal livello di funzione renale e presentano un maggior profilo di sicurezza nei diabetici con IR.

La maggior parte dei diabetici tipo 2 con nefropatia diabetica dovrebbero essere trattati con insulina.

*non in commercio in Italia

Controllo pressorio in DM

- **Overlap tra diabete ed ipertensione**
- **Circa il 40% dei diabetici tipo 1 e fino al 70% di quelli tipo 2 con normoalbuminuria hanno livelli pressori >140/90 mmHg.**
- **Nel UKPDS, una riduzione da 154 a 144 mmHg della sistolica si è associata ad una diminuzione del 29% del rischio di insorgenza della microalbuminuria .**

Target pressori nel DM

130/80 mmHg

- Nello studio HOT (Hypertension Optimal Treatment), la riduzione della diastolica da 85 a 81 mmHg si è associata ad una riduzione del 50% del rischio di eventi cardiovascolari ma **solo negli ipertesi diabetici**.

Controllo pressorio in diabetici: concetti chiave

- Uno stretto controllo pressorio, indipendentemente dal tipo di trattamento, riduce l'albuminuria e diminuisce la riduzione del GFR.

Controllo pressorio in diabetici: concetti chiave

- ACE inibitori e sartani presentano un effetto positivo addizionale riducendo del 60% il rischio di passaggio a macroalbuminuria ed aumentando le probabilità di una riduzione della microalbuminuria
- L'effetto di ACEi e sartani è indipendente dall'effetto antipertensivo
- ACEi e sartani non migliorano però il tempo di raddoppio della creatinina rispetto ad altri antipertensivi, dati discordanti sull'effetto esercitato sulla mortalità
- La combinazione di spironolattone, e ACEi è più efficace nel ridurre l'albuminuria nei diabetici tipo 2 micro- e macroalbuminurici rispetto agli ACEi da soli
- **Dati scarsi e non a lungo termine per la combinazione ACEi e sartano**

Controllo pressorio in diabetici: concetti chiave

- All'inizio di una terapia con ACEi o ARB può manifestarsi un incremento della creatininemia fino al 30-35%, che tende a stabilizzarsi in 2 mesi circa, nei pazienti con proteinuria e creatininemia >1.4 mg/dl; ACEi o ARB non devono essere interrotti in questo caso
- Incrementi della creatininemia superiori al 50% devono far pensare ad una stenosi dell'arteria renale.
- Specie con ACEi può aumentare la potassiemia soprattutto nei pazienti con IR conclamata
- **albuminuria, creatininemia e potassiemia devono essere controllati mensilmente nei primi 2-3 mesi dopo l'inizio di una terapia con ACEi o ARB**

Controllo pressorio negli ipertesi non diabetici: concetti chiave

L'attenzione deve essere rivolta più al controllo pressorio che al tipo di farmaco da utilizzare come prima scelta anche perché solo in una minoranza di casi è possibile raggiungere i target con un solo farmaco.

Controllo pressorio negli ipertesi non diabetici: concetti chiave

- Le nuove Linee Guida NICE non includono più i beta-bloccanti come farmaci di prima e di seconda scelta nella terapia farmacologica dell'ipertensione essenziale. (+ rischio ictus vs altre classi)
- ACE inibitori sotto 50 aa, Diuretici e Ca-antagonisti negli anziani

Controllo pressorio negli ipertesi non diabetici: concetti chiave

- ARBs a chi non tollera gli ACEi (?)
- Betabloccanti in caso di CAD
- Diuretici dell'ansa invece di tiazidici in caso di IRC
- ACEI, ARBS, Calcio-antagonisti diminuiscono il rischio di insorgenza di **nuovi casi di diabete** rispetto a betabloccanti e diuretici ????????

Controllo pressorio negli ipertesi non diabetici: razionale per gli ACEi-ARBs

- Negli studi HOPE, PEACE ed EUROPA si ebbe una riduzione del rischio di sviluppo di diabete nei gruppi trattati con ACEi di circa il 15-34%.
- Anche una successiva meta-analisi di 12 RCT suggeriva che ACEi e sartani sono in grado di prevenire lo sviluppo di diabete in soggetti ipertesi a rischio.
- Tuttavia nessuno di questi studi era stato disegnato specificamente per dimostrare questo end-point e le evidenze derivavano da analisi secondarie.

Controllo pressorio negli ipertesi non diabetici: lo studio DREAM

Il razionale dello studio DREAM si basa sul fatto che studi precedenti avevano suggerito che sia gli ACEi che i glitazoni possono ridurre il rischio di sviluppo di diabete in soggetti a rischio

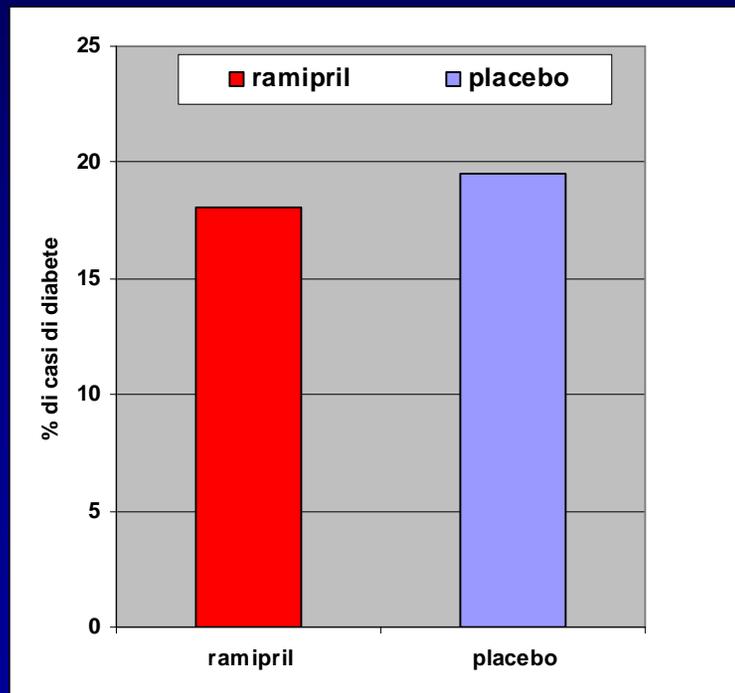
Nello studio **DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication)** sono stati arruolati 5.269 soggetti (età > 30 anni) senza malattia cardiovascolare, ma con ridotta tolleranza al glucosio oppure con alterata glicemia a digiuno.

I pazienti sono stati randomizzati a ricevere ramipril (fino a 15 mg/die) oppure placebo e rosiglitazone (4 mg/die per i primi 4 mesi ed in seguito 8 mg/die) oppure placebo.

Il Follow-up medio è durato 3 anni.

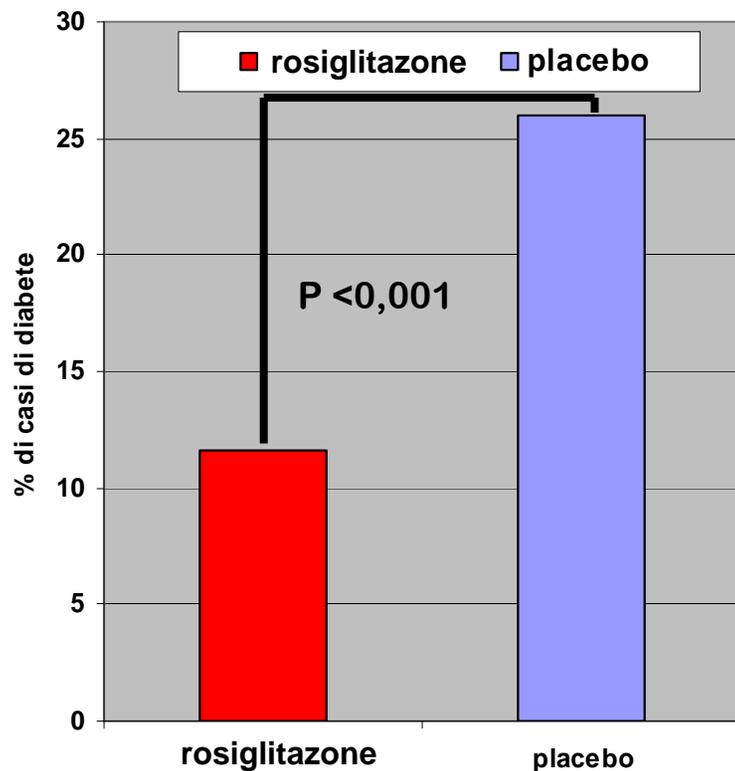
L'**end-point primario** dello studio era lo **sviluppo di diabete** oppure il **decesso**. Fra gli **outcomes secondari** veniva valutata anche la **regressione a normoglicemia**.

Controllo pressorio negli ipertesi non diabetici: studio DREAM



il ramipril, in soggetti con alterata glicemia a digiuno o con intolleranza al glucosio, **non riduce dopo 3 anni di trattamento, lo sviluppo di diabete, i decessi o gli eventi** anche se si assiste ad una maggior regressione a normoglicemia

Controllo pressorio negli ipertesi non diabetici: studio DREAM



il rosiglitazone, in soggetti con alterata glicemia a digiuno o con intolleranza al glucosio, riduce significativamente dopo 3 anni di trattamento, lo sviluppo di diabete **MA NON GLI EVENTI OD I DECESSI** e si assiste ad una maggiore incidenza di scompenso cardiaco

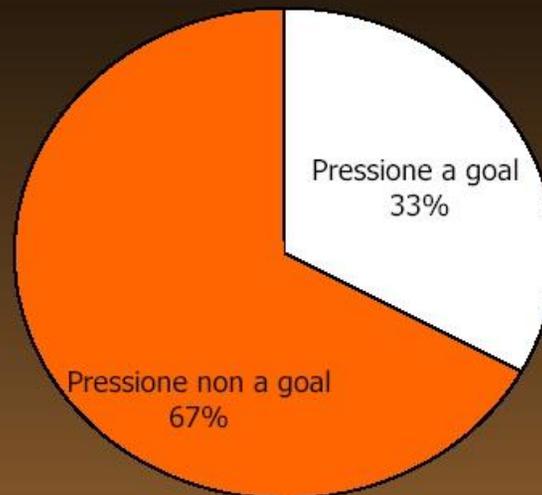
PRESCRIZIONE DI ANTIPERTENSIVI NELLA MG (Health Search 2004)

	Ipertesi senza DM e senza eventi CV maggiori (N=47578)		Ipertesi + DM	
		senza eventi CV maggiori (N=8095)	con eventi CV maggiori (N=1205)	
	%	%	%	
Diuretici	18,0	24,0	37,0	
BB	21,3	20,0	35,0	
CAA	19,8	28,6	33,8	
ACEi	22,7	32,5	41,3	
ACEi + Diuretici	16,7	19,0	15,6	
ARBs	11,5	15,4	17,0	
ARBs + Diuretici	11,5	15,4	11,0	
Nessuna prescrizione	23,3	11,5	11,4	

Controllo pressorio

Percentuale di pazienti a goal

dati
italiani



Percentuale di pazienti trattati e a goal pressorio –studio condotto su MMG italiani

Roccatagliata Ricerca e Pratica 2001 17 205 2001

Indagine sui target pressori

Verona

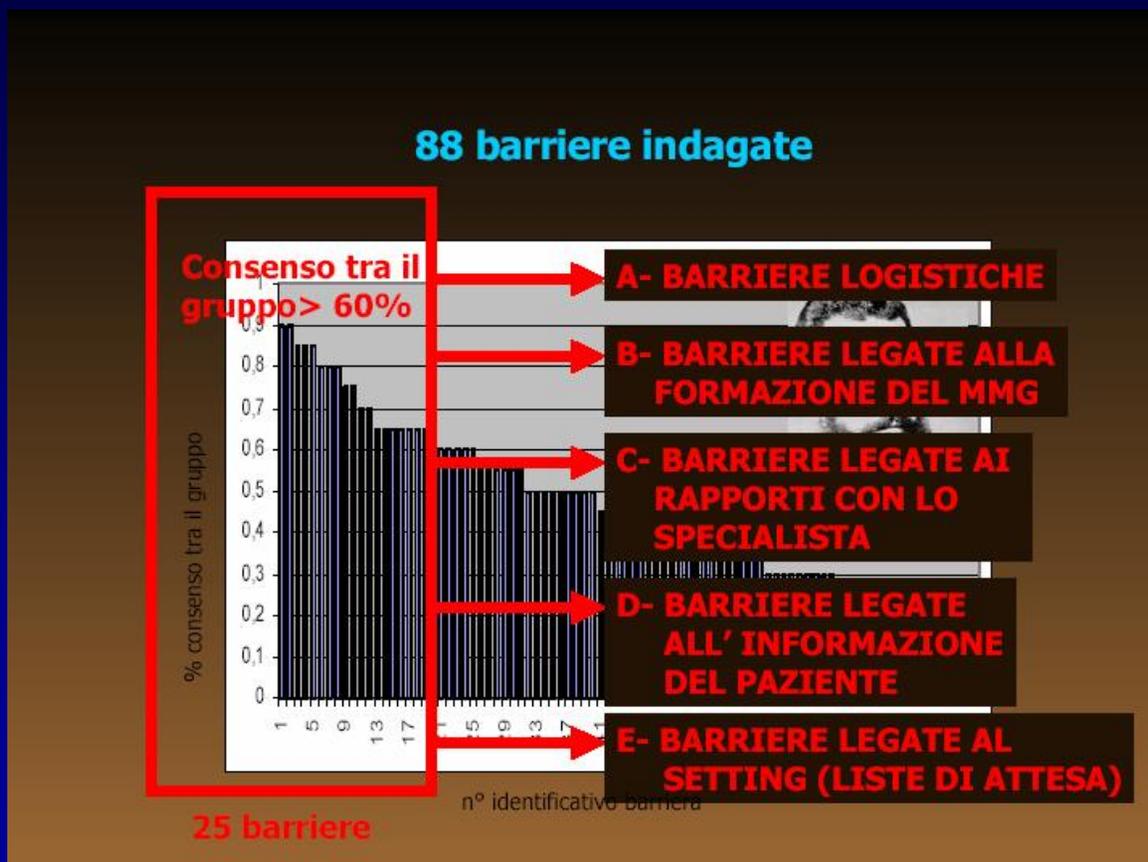
medicina di gruppo 4 medici

4386 assistiti

1180 ipertesi

A target 40%

Cause di mancato target di PA



Cause di mancato target di PA

- **logistico-strutturali**

Mancanza di ambulatori dedicati, di personale, di reminders nei software gestionali

- **formative**

Scarsa conoscenza delle L-G

Scarsa fiducia nelle L-G

- **di rapporto con specialisti**

Spesso lo specialista non prescrive in base alle L-G

Scarse informazioni dai MMg agli specialisti riguardo i problemi (personali, familiari, ambientali di comorbidità) del paziente

Scarse informazioni dagli specialisti ai MMG dopo le consulenze

- **di informazione**

Sottovalutazione della malattia

Autogestione tramite giornali, parenti, amici e..... Internet

- **organizzative**

Tempi di attesa lunghi per esami specialistici e consulenze

A. Battaglia et. Al.

Controllo dietetico

- **Dieta a basso contenuto di proteine (0.9 g · kg· die)**
- **Dieta a basso contenuto di grassi saturi a vantaggio dei polinsaturi**

Controllo lipemico

Considerando end point cardiovascolari o di mortalità e non riferendosi a quelli renali:

Target : LDL colesterolo < 100 mg/dl per i diabetici e < 70 mg/dl nei diabetici con CAD

Controllo lipemico

Nello studio HPS (Heart Protection Study), 40 mg simvastatina hanno ridotto del 25% il declino del GFR nei diabetici, in modo indipendente dalla colesterolemia.

Due RCT (SHARP e AURORA) sono in corso al fine di valutare l'effetto delle statine (rispettivamente simvastatina + ezetimibe e rosuvastatina) vs placebo sugli eventi CV e sulla mortalità in pazienti con IRC (inclusi quelli in dialisi)

Trattamento multifattoriale

Studio Steno-2

- **Intervento aggressivo multifattoriale vs terapia convenzionale in pazienti diabetici tipo 2 con microalbuminuria**
- **targets <130/80 mmHg, colesterolo <175 mg/dl, trigliceridi <150 mg/dl, HbA1c <6.5%**
- **Intervento a scalini con cambiamenti nello stile di vita, dieta, esercizio fisico, cessazione fumo, ACEi o ARBs ed aspirina**

Trattamento multifattoriale

Studio Steno-2

Risultati:

- 61% di riduzione del rischio di sviluppo di macroalbuminuria 58% e 63% di riduzione del rischio di retinopatia e neuropatia autonoma, rispettivamente.
- **Riduzione del 55% dell'indice composito** costituito da morte cardiovascolare, IMA non fatale, rivascolarizzazioni, ictus non fatale, ed amputazioni.

Trattamento multifattoriale

Studio Steno-2

Risultati ottimi

ma quale implementabilità di un tale complesso trattamento aggressivo multifattoriale nella pratica clinica al di fuori di un RCT?

Quale la sostenibilità “long term” dell'intervento nella pratica clinica?

Antinfiammatori

Due studi prospettici di coorte [1], il Nurses' Health Study I su 1903 donne di età compresa tra i 51 e i 77 anni e il Nurses' Health Study II su 3220 donne di 34-53 anni, suggeriscono che:

- l'uso di analgesici e antinfiammatori non steroidei (FANS) è associato ad un aumento del rischio di sviluppare un'ipertensione arteriosa, mentre l'uso dell'aspirina non comporta rischi particolari.
- Il rischio relativo di ipertensione per chi assume più di 500 mg di paracetamolo al giorno è di 1,93 (IC95% 1,30-2,88) fra le donne anziane e di 1,99 (1,39-2,85) fra quelle più giovani.
- Per i FANS il rischio relativo è rispettivamente di 1,78 (1,21-2,61) e di 1,60 (1,10-2,32).
- L'aspirina invece non mostra alcuna associazione positiva con il rischio di sviluppare ipertensione.

Risultati diametralmente opposti arrivano invece dal Physicians' Health Study [2], uno studio prospettico di coorte su 8229 medici di sesso maschile. Dopo un follow-up medio di 5,8 anni

non si notò alcuna associazione positiva tra l'uso di paracetamolo, FANS o aspirina e comparsa di ipertensione.

Il rischio relativo, rispetto a chi non usava analgesici, era di 1,05 (0,89-1,24) per i FANS, di 1,16 (0,92-1,48) per l'aspirina e di 1,08 (0,87-1,34) per il paracetamolo.

Fonti:

1. Hypertension 2005; 46:500-507
2. Arch Intern Med. 2005 Sept 12;165:1903-1909.

Paracetamolo

- **Donne che assumono per lungo tempo il Paracetamolo, possono andare incontro a danni renali anche se le dosi sono relativamente basse.**
- **I Ricercatori del Brigham and Women Hospital di Boston hanno infatti trovato che le donne che assumono tra le 3 e le 17 compresse di Paracetamolo alla settimana hanno un rischio di danni renali del 64% maggiore rispetto alle donne che non ne fanno uso o lo usano solo raramente.**
- **Non sono invece stati riscontrati effetti indesiderati a livello renale tra le donne che hanno fatto impiego per lungo periodo di Aspirina o Ibuprofene.**

Fonte: Archives of Internal Medicine, 2004

Coxib

una meta-analisi sui coxib * ha preso in esame 19 RCT, pubblicati prima del maggio 2004, per un totale di 45.451 partecipanti:

- i coxib erano associati ad un aumento non significativo del rischio di ipertensione (RR 1,61; IC95% 0,91-2,84; P = 0,10)
- e così pure i FANS non selettivi (RR 1,25; IC95% 0,87-1,78; P = 0,23);
- solo per il rofecoxib l'aumento della pressione sistolica sfiorava, senza raggiungerla, la significatività statistica (RR 1,50; IC95% 1,00-2,26; P = 0,05).
- (Arch Intern Med 2005;165:490-496)

Coxib vs FANS

Una post hoc analysis del CLASS* indica che dosi sopratherapeutiche di Celecoxib presentano un profilo di sicurezza cardiorenale simile e, per alcuni aspetti migliore, rispetto a dosi terapeutiche di diclofenac ed ibuprofene.

Nello studio 2183 pazienti affetti da AR e 5785 da OA sono stati randomizzati a celecoxib, 400 mg due volte al dì (N=3987); ibuprofene, 800 mg 3 volte al dì (N=1985); o diclofenac, 75 mg due volte al dì (N=1996).

Fonte: *Kidney International* advance online publication, 30 Agosto 2006;

Coxib vs FANS

Risultati

- Il Celecoxib ha presentato un'incidenza di edema o ipertensione simile a quella osservata con il diclofenac, ma significativamente inferiore a quella riscontrata nel gruppo ibuprofene rispetto al quale meno pazienti trattati con celecoxib avevano iniziato ad assumere nuovi antipertensivi.
- Aumenti della sistolica oltre 140 mmHg sono risultati significativamente meno frequenti con celecoxib che con diclofenac o ibuprofene.
- Le variazioni della creatinina sono state non dissimili nei 3 gruppi.
- **Nei pazienti con iperazotemia prerenale, un numero significativamente inferiore di casi trattati con celecoxib ha mostrato una riduzione della funzione renale (3.7%), rispetto a quelli osservati con il diclofenac (7.3%; $P < 0.05$) o ibuprofene (7.3%; $P < 0.05$).**

Fonte: *Kidney International* advance online publication, 30 Agosto 2006;

Coxib vs FANS

METANALISI di 114 RCT coinvolgenti 116094 pazienti.

6394 eventi correlati a disturbi della funzione renale (2670 edemi periferici, 3489 ipertensioni, 235 insufficienze renali)

- **Rispetto ai controlli, rofecoxib è stato associato ad un aumento dell'indice composito renale (RR, 1.53; 95% CI, 1.33-1.76);**
- **il rischio di eventi avversi renali era correlato con la dose e con la durata del trattamento antinfiammatorio (P.05).**
- **Rofecoxib è risultato associato ad un aumento del rischio di edema periferico (RR, 1.43; 95% CI, 1.23-1.66), ipertensione (RR, 1.55; 95% CI, 1.29-1.85), ed insufficienza renale (RR, 2.31; 95% CI, 1.05-5.07).**
- **Rispetto ai controlli celecoxib invece è risultato associato con una diminuzione del rischio di insufficienza renale (RR, 0.61; 95% CI, 0.40-0.94) ed ipertensione (RR, 0.83; 95% CI, 0.71-0.97) .**
- **Altri FANS non erano associati a variazioni significative del rischio rispetto ai controlli.**

Fonte: JAMA 12 Settembre 2006

Condizioni a rischio per IRC

Diabete

Ipertensione

Aggravate da:

Fumo

Dislipidemia

Alimentazione incongrua (???)

Mancato controllo glicemico e pressorio

Anziani con scompenso (digitale!) o CAD

Consumo incongruo di antinfiammatori

AGGRAVAMENTO DI UNA IRC IN ATTO

- IPOVOLEMIA
- FARMACI NEFROTOSSICI
- OSTRUZIONE VIE ESCRETRICE
- INFEZIONI SISTEMICHE O URINARIE
- IPERTENSIONE MALIGNA
- IPERCALCEMIA
- IPERFOSFATEMIA
- STIPSI (peggiora iperkaliemia)

COSA POSSIAMO FARE?

- POCO ! Attenzione a “disease mongering”
- Interventi devono essere “**cost effective**” sulla **base di dati EBM su esiti FORTI** (non surrogati !) e devono **essere implementabili** (difficile riprodurre i risultati degli RCT nella pratica clinica)
- Cambio totale dell’organizzazione sanitaria con gestione delle malattie croniche a livello territoriale in modo integrato con responsabilizzazione ed incentivazione economica e di carriera del MMG sugli indicatori di processo e, nel tempo, di esito .
- Referral specialistico in timing solo per i casi che possono beneficiarne sulla base non di sentimentalismi o consuetudini, ma di dati EBM.