

## Appropriatezza della farmacoterapia nel paziente anziano nefropatico

Maria Antonietta Rizzo<sup>1</sup>, Andrea Stucchi<sup>2</sup>,  
Matthias A. Cassia<sup>3</sup>, Maurizio Gallieni<sup>3,4</sup>

*Choosing the right medications in elderly patients with chronic kidney disease.*

**Summary.** With the aging of the population, the prevalence of chronic kidney disease (CKD) is increased. Measurement of glomerular filtration rate as a screening tool may over-diagnose CKD, especially when proteinuria is normal, but it can be very useful when considering drug metabolism. Renal dysfunction is a factor predisposing to potential adverse drug reactions, because drug can accumulate to toxic levels. In addition, some drugs are nephrotoxic and can more easily damage the kidneys in the elderly. Limited data are available on the risks of drugs in the elderly population with CKD. Drugs with no clear evidence-based indication, drugs with higher risks of adverse side effects compared to their benefits, and drugs which are not cost-effective, have been defined "potentially inappropriate medications" (PIMs). Even if criteria to evaluate PIMs and adverse drug reactions are available to clinical management, we strongly support the idea that the issue of PIMs in the elderly affected by CKD should be better studied and defined. The Italian website Slow Medicine, based on the US project "Choosing Wisely", opened a new strategy in this field, taking into consideration both economic issues and patients quality of life. The main goal of this initiative is avoiding wasteful or unnecessary medical tests, treatments and procedures.

In questi ultimi decenni, il medico ospedaliero e il medico di famiglia si sono trovati sempre più coinvolti nella gestione clinica del paziente anziano, spesso fragile e affetto da plurime comorbilità. Quanti di noi medici, nella pratica clinica quotidiana, passando nelle corsie ospedaliere e nelle aree di attesa per le visite ambulatoriali, si sono ritrovati a volgere lo sguardo sui pazienti valutando come l'età avanzata sia protagonista indiscussa: respiri affannosi anche dopo piccoli sforzi, deambulazione resa difficile da vasculopatia e patologia ossea, incontinenza urinaria e lunghe liste di farmaci da assumere. Del resto la popolazione anziana affetta da multiple comorbilità riceve gran parte delle prescrizioni farmacologiche, determinando un importante impatto economico sulla società.

Come comportarsi di fronte all'invecchiamento della popolazione? I medici hanno a disposizione gli strumenti di conoscenza necessari per una ge-

stione clinica ottimale dell'anziano e della patologia geriatrica? Come valutare l'appropriatezza delle terapie farmacologiche nel paziente anziano?

Sia per i medici di medicina generale sia per gli specialisti è fondamentale confrontarsi con la comorbilità geriatrica e acquisire gli strumenti necessari per valutare l'appropriatezza della terapia farmacologica basandosi sui dati disponibili in letteratura scientifica, allo scopo di riconoscere un percorso di gestione clinico-terapeutica che si prefigga come obiettivi la "safety" del paziente e la sua qualità di vita, senza perdere di vista il problema della risorse economiche.

Nel processo decisionale, oltre all'allocatione delle risorse economiche e al prolungamento della vita, occorre considerare la qualità della vita che si può offrire al paziente a seguito del nostro intervento terapeutico. La qualità della vita esprime la percezione soggettiva che un individuo ha della propria salute fisica, di quella psicologica, emotiva, del livello di indipendenza, delle relazioni sociali e della interazione con il proprio contesto ambientale.

Una questione cruciale è come definire un farmaco appropriato. In generale, l'appropriatezza di una terapia farmacologica implica che il potenziale beneficio di un farmaco superi il suo rischio, ma il rapporto rischio/beneficio può variare secondo la tipologia del paziente.

Idealmente, la definizione di criteri di appropriatezza di un trattamento esige revisioni sistematiche dei trial clinici e un consenso multidisciplinare per lo sviluppo di linee-guida e raccomandazioni basate sulle prove scientifiche. Tuttavia, nella pratica clinica molti trattamenti continuano a essere prescritti per abitudine, per soddisfare le richieste dei pazienti, per evitare problemi medico legali, per dimostrare al paziente di aver fatto tutto il possibile: nel 30% dei casi, inoltre, tali terapie non apportano nessun beneficio ai pazienti e di conseguenza si rivelano uno spreco per l'economia sanitaria<sup>1</sup>.

I continui progressi della medicina nel campo delle vasculopatie e dei danni multiorgano hanno comportato un aumento della sopravvivenza a eventi cardiovascolari e un prolungamento della vita media, associandosi a un aumento di prevalenza di diverse patologie croniche, tra cui la malattia renale cronica (chronic kidney disease - CKD). L'aumento dell'età media della popolazione ha portato a un incremento della frequenza di CKD, a causa di un fisiologico declino della funzione renale con una riduzione del filtrato glomerulare stimato di circa 10 ml/min ogni 10 anni dopo i 40 anni<sup>2</sup>.

La prevalenza della CKD è aumentata negli ultimi anni, raggiungendo il 35% nella popolazione con più di 65 anni di età<sup>3</sup> e il 40% nella popolazione con più di 70 anni di età<sup>4</sup>. Il fisiologico declino della funzione renale legato all'età risulta poi ac-

<sup>1</sup>UO Nefrologia e Dialisi, AO Ospedale di Circolo di Busto Arsizio (Varese); <sup>2</sup>UO Nefrologia e Dialisi, IRCCS Multimedica, Sesto San Giovanni (Milano); <sup>3</sup>Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche Luigi Sacco, Università di Milano; <sup>4</sup>UO Nefrologia e Dialisi, Ospedale San Carlo Borromeo, Milano.

*Pervenuto su invito il 28 luglio 2015.*

“L'appropriatezza di una terapia farmacologica implica che il potenziale beneficio di un farmaco superi il suo rischio, ma il rapporto rischio/beneficio può variare secondo la tipologia del paziente.”

celerato da patologie di frequente riscontro, come ipertensione arteriosa e diabete. Un appropriato approccio terapeutico alla patologia ipertensiva e alla cardiopatia risulta essenziale. Nei pazienti che sono anche affetti da CKD va inoltre considerato che l'utilizzo di farmaci nefro-protettivi, quali gli inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone, appare utile nel rallentare il declino della funzione renale nel contesto di un quadro di nefropatia glomerulare primitiva e secondaria, in particolare quando è presente proteinuria significativa. Peraltro, è stato recentemente segnalato un basso rischio di peggioramento della funzione renale nella popolazione anziana trattata con farmaci cardiovascolari, che quindi non dovrebbero essere limitati nel loro utilizzo<sup>5</sup>.

Considerando l'invecchiamento come un predittore di morbilità e mortalità, la popolazione anziana appare ad alto rischio di ospedalizzazione e perdita di autonomia nella vita quotidiana, soprattutto in presenza di comorbilità invalidanti. La maggior parte della spesa farmaceutica è impiegata per la cura del paziente anziano, con un forte impatto economico sulla società. Negli USA gli anziani, che rappresentano il 15% della popolazione totale, sono i destinatari del 30% delle prescrizioni farmacologiche<sup>6</sup>. Inoltre, il 91% dei pazienti anziani viene trattato con almeno un farmaco e più del 50% con 5 o più farmaci in associazione<sup>7</sup>.

Uno screening di base atto a valutare la presenza di CKD appare di primaria importanza nella gestione del paziente anziano, sia come approccio di prevenzione sia come approccio prognostico, considerando che il deficit di funzione renale rappresenta non solo una causa potenziale di eventi avversi da farmaci, ma anche un predittore di mortalità da tutte le cause e cardiovascolare<sup>8</sup>. Tuttavia, il dosaggio della creatinina sierica non può essere considerato da solo un indicatore esaustivo della funzione renale. Per valutare la presenza di CKD e la sua gravità, è necessario considerare il filtrato glomerulare misurandolo o stimandolo (estimated glomerular filtration rate - eGFR), con formule quali quella sviluppata dalla CKD-Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)<sup>9</sup>. Occorre considerare che un filtrato glomerulare <50 ml/min richiede generalmente un adeguamento della posologia dei farmaci.

L'impiego di formule automatizzate per il calcolo del filtrato glomerulare consente di identificare soggetti a rischio di insufficienza renale negli ambulatori di medicina generale<sup>10</sup>. A tale strategia appare utile associare anche la ricerca di un'eventuale proteinuria, il controllo dei valori pressori arteriosi e la gestione delle complicanze della CKD, allo scopo di rallentare l'evoluzione verso la dialisi.

La presenza di CKD è fattore di rischio per eventi avversi da farmaci: essi possono essere causati da una riduzione di metabolismo ed eliminazione renale del farmaco stesso. Recentemente, commentando un articolo sulla prescrizione di farmaci potenzialmente inappropriati a pazienti dializzati<sup>11</sup>, abbiamo espresso alcune motivazioni per le quali il paziente anziano nefropatico possa presentare un alto rischio di tossicità da farmaci<sup>12</sup>. Tra questi ricordiamo la riduzione della volemia effettiva, la malnutrizione con ridotti livelli di albumina sierica che aumenta la frazione libera del farmaco, la mancata attenzione da parte del caregiver, la scarsa disponibilità di studi clinici randomizzati e, non da ultimo, le interazioni tra farmaci. Infine, la farmaco-tossicità espone il paziente anziano all'ospedalizzazione con una prevalenza stimata del 5-17%. Il rischio di sviluppare un evento avverso è stimato del 20%, con un rischio di ospedalizzazione del 10,7% per i pazienti anziani, rispetto a una percentuale del 5,3% nella popolazione generale<sup>13</sup>.

I principali farmaci con alto rischio di eventi avversi nell'anziano appartengono a diverse categorie farmacologiche: anticoagulanti, farmaci cardiovascolari (inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone, diuretici), analgesici (antinfiammatori non steroidei e oppioidi), farmaci steroidei, ipoglicemizzanti. La duplice o triplice terapia di associazione con farmaci anti-infiammatori non steroidei, inibitori del sistema renina-angiotensina e/o terapia diuretica espone a un più alto rischio di danno renale<sup>14</sup>. In un trial randomizzato controllato, è stato dimostrato che programmi di formazione per i medici di medicina generale e l'utilizzo di programmi per stimare il filtrato glomerulare siano in grado di ridurre l'errore di prescrizione negli ambulatori di primo livello<sup>15</sup>.

Le reazioni avverse possono essere evitate mediante differenti strategie, come la riduzione della dose, l'aumento dell'intervallo tra le dosi, o la prescrizione di un farmaco alternativo. Infine, un monitoraggio attento della funzione renale è raccomandato qualora risulti strettamente necessario l'impiego di un farmaco nefrotossico.

La prescrizione di farmaci potenzialmente inappropriati (potentially inappropriate medications o PIM) è oggi un problema emergente. I farmaci con un rischio elevato di eventi avversi che superi il loro reale beneficio, con scarsa indicazione secondo la "evidence-based medicine", sono da considerarsi PIM. È stata segnalata una prevalenza di PIM del 13%, includendo anche la prescrizione di farmaci in fase di acuzie clinica; farmaci anti-ipertensivi e antibiotici costituirebbero i principali PIM<sup>16</sup>.

La letteratura scientifica ci offre la possibilità di attingere a diversi criteri di appropriatezza. Per esempio, in Europa, sono stati sviluppati i criteri STOPP (Screening Tool of Older People's potentially inappropriate Prescriptions)<sup>17</sup> e i criteri START (Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment)<sup>18</sup>, che hanno affiancato i criteri Beers<sup>19</sup>. Rispetto ai criteri Beers, essi appaiono clinicamente più esaustivi in quanto in grado di indirizzare non solo sulle principali categorie di PIM, ma anche sull'omissione di prescrizioni necessarie.

Tuttavia, è stato sviluppato in questi ultimi anni un approccio più innovativo, basato su un rapporto di dialogo e collaborazione tra medico e paziente. L'iniziativa è stata intrapresa negli USA e denominata Choosing Wisely (sito web: <http://www.choosingwisely.org/>) e mira a contrastare l'idea che la salute si possa assicurare con un sempre crescente numero di farmaci. Ogni intervento terapeutico comporta dei rischi e in particolare per quelli inappropriati il rapporto rischio-beneficio è sfavorevole. Essere consapevoli di tali rischi, anche contrastando la richiesta di farmaci da parte dei pazienti, è un obiettivo basilare di tale strategia, che appare di rilevante utilità in una società con problemi emergenti di ristrettezze economiche e invecchiamento della popolazione.

Nel 2010 è stato proposto a ogni società scientifica specialistica di creare una "Top Five List", una lista di cinque test diagnostici o trattamenti che fossero prescritti molto comunemente, fossero tra i più costosi, esponessero i pazienti a rischi e che, secondo prove scientifiche di efficacia, non apportassero benefici significativi<sup>20</sup>. La Top Five List della nefrologia<sup>21</sup> è riassunta nella tabella 1.

In linea con questa iniziativa, nel dicembre 2012 Slow Medicine (<http://www.slowmedicine.it/>) ha proposto in Italia il progetto "Fare di più non significa fare meglio" nella convinzione che, come avvenuto negli Stati Uniti per il progetto Choosing Wisely, la spinta all'utilizzo appropriato delle risorse dispo-

nibili implichi un'assunzione di responsabilità da parte dei medici in alleanza con i pazienti. Occorre che i cittadini siano consapevoli che non sempre il medico che prescrive più terapie è il medico più competente; nelle organizzazioni sanitarie dovrebbero essere premiate la qualità e l'appropriatezza delle prescrizioni, senza dover rinunciare ai farmaci innovativi, con l'obiettivo primario di promuovere sempre la qualità di vita del paziente.

#### Take home messages

- Non in tutti i pazienti la stima del eGFR basata sul livello plasmatico di creatinina è affidabile. In alcuni casi è preferibile misurare la clearance della creatinina per valutare correttamente la funzione renale.
- Giudicare il paziente nella sua complessità, per valutare nel singolo caso l'effettivo rapporto rischio/beneficio della terapia.
- Adeguare la posologia dei farmaci al grado di insufficienza renale, considerando la dose di attacco e di mantenimento.
- Monitorare l'andamento della funzione renale in caso di assunzione strettamente necessaria di farmaci potenzialmente nefrotossici.
- Revisionare frequentemente le prescrizioni farmacologiche.
- Ridurre il numero di compresse da assumere per ridurre i rischi.
- Avviare tempestivamente il paziente allo specialista nefrologo, proseguendo una gestione clinica di collaborazione tra medico di medicina generale e specialista.
- Eseguire una valutazione del filtrato glomerulare (eGFR) prima di ogni prescrizione, considerando probabile la presenza di CKD nel paziente anziano che giunge alla nostra attenzione.

Tabella 1. "Top five list" della nefrologia.

1. Non eseguire screening di routine per neoplasie in pazienti in dialisi con limitate prospettive di vita, in assenza di segni o sintomi.
2. Non somministrare agenti stimolanti l'eritropoiesi (ESA) a pazienti affetti da malattia renale cronica (CDK) con un livello di emoglobina  $\geq 10$  g/dl e asintomatici per anemia.
3. Evitare l'uso di farmaci antinfiammatori non steroidei (NSAIDS) in individui affetti da ipertensione arteriosa, scompenso cardiaco o malattia renale cronica (CKD) di qualsiasi eziologia, inclusa la nefropatia diabetica.
4. Non utilizzare PICC (Peripherally Inserted Central Catheters, ovvero cateteri venosi centrali inseriti in vena periferica) in pazienti affetti da malattia renale cronica in stadio III-V senza consultare lo specialista nefrologo.
5. Non iniziare la terapia dialitica cronica senza aver condotto un processo decisionale condiviso tra pazienti, familiari e medici curanti.

#### Bibliografia

1. Fisher ES, Bynum JP, Skinner JS. Slowing the growth of health care costs - lessons from regional variation. *N Engl J Med* 2009; 360: 849-52.
2. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006; 354: 2473-83.
3. Zhang QL, Rothenbacher D. Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: systematic review. *BMC Public Health* 2008; 8: 117.
4. Stevens LA, Viswanathan G, Weiner DE. Chronic kidney disease and end stage renal disease in the elderly population: current prevalence, future projections, and clinical significance. *Adv Chronic Kidney Dis* 2010; 17: 293-301.
5. Bequemont L, Bauduceau B, Benattar-Zibi L, et al. Association between cardiovascular drugs and chronic kidney disease in non-institutionalized elderly patients. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2015; 117: 137-43.
6. Culbertson JW, Ziska M. Prescription drug misuse/abuse in the elderly. *Geriatrics* 2008; 63: 22-31.

7. Kato DM, Alexander GC, Conti RM, Johnson M, Schumm P, Lindau ST. Use of prescription and over-the-counter medications and dietary supplements among older adults in the United States. *JAMA* 2008; 300: 2867-78.
8. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010; 375: 2073-81.
9. Levey AS, Stevens LA. Estimating GFR using the epidemiology collaboration (CKD-EPI) creatinine equation: more accurate GFR estimates, lower CKD prevalence estimates, and better risk predictions. *Am J Kidney Dis* 2010; 55: 622-7.
10. Joosten H, Drion I, Boogerd KJ et al. Optimising drug prescribing and dispensing in subjects at risk for drug errors due to renal impairment: improving drug safety in primary healthcare by low eGFR alerts. *BMJ Open* 2013; 3: e002068.
11. Kondo N, Nakamura F, Yamazaki S, et al. Prescription of potentially inappropriate medications to elderly hemodialysis patients: prevalence and predictors. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30: 498-505.
12. Gallieni M, Cancarini G. Drugs in the elderly with chronic kidney disease: beware of potentially inappropriate medications. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30: 342-4.
13. Routledge PA, O'Mahony MS, Woodhouse KW. Adverse drug reactions in elderly patients. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 57: 121-6.
14. Dreischulte T, Morales DR, Bell S, Guthrie B. Combined use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with diuretics and/or rennin-angiotensin system inhibitors in the community increases the risk of acute kidney injury. *Kidney Int* 2015; 88: 396-403.
15. Erler A, Beyer1 M, Petersen JJ, et al. How to improve drug dosing for patients with renal impairment in primary care - a cluster randomized controlled trial. *BMC Family Practice* 2012; 13: 91.
16. Jones SA, Bhandari S. The prevalence of potentially inappropriate medication prescribing in elderly patients with chronic kidney disease. *Postgrad Med J* 2013; 89: 247-50.
17. Gallagher P, Ryan C, Byrne S, et al. STOPP (Screening Tool of Older Persons' Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert Doctors to Right Treatment). Consensus validation. *Int J Clin Pharm Ther* 2008; 46: 72-83.
18. Barry PJ, Gallagher P, Ryan C, et al. START (Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment): an evidence-based screening tool to detect prescribing omissions in elderly patients. *Age Ageing* 2007; 36: 632-8.
19. Beers MH. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly: an update. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1531-6.
20. Brody H. Medicine's ethical responsibility for health care reform: the Top Five list. *N Engl J Med* 2010; 362: 283-5.
21. Williams AW, Dwyer AC, Eddy AA, et al. Critical and honest conversations: the evidence behind the "Choosing Wisely" campaign recommendations by the American Society of Nephrology. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 1664-72.