

IL RITIRO DELLE SOLUZIONI PER LA DIALISI PERITONEALE PER CONTAMINAZIONE DA ENDOTOSSINE: DA EMERGENZA AD OPPORTUNITÀ

Verso la metà del mese di Dicembre del 2010 la ditta Baxter S.p.A. ha informato la comunità nefrologica che, durante dei tests di routine erano stati riscontrati degli elevati livelli di endotossine in alcune soluzioni per la dialisi peritoneale prodotte, in una specifica linea produttiva, presso lo stabilimento di Castlebar (Irlanda), che è il sito produttivo per l'Europa della suddetta ditta. La contaminazione della linea produttiva sembrava dovuta a delle microfratture sulle pareti delle cisterne di produzione delle soluzioni in cui erano annidati alcuni ceppi batterici (*Stenotrophomonas maltophilia* e *Sphingomonas paucimobilis*), che rilasciavano endotossine. La ditta Baxter, in accordo con l'agenzia italiana per la farmacovigilanza (AIFA), decideva di ritirare tutti i lotti delle soluzioni implicate sia a domicilio dei pazienti che nei reparti ospedalieri: in pratica venivano ritirate tutte le soluzioni per dialisi peritoneale ambulatoriale continua (CAPD) contenenti lattato, con varie concentrazioni di glucosio, le soluzioni contenenti aminoacidi e le soluzioni contenenti icodestrina. Nei pazienti in CAPD si potevano utilizzare soltanto le soluzioni contenenti lattato/bicarbonato, ma nel giro di pochi giorni, le uniche soluzioni disponibili erano quelle contenenti concentrazioni di glucosio all' 1.36%, per l'elevata richiesta delle soluzioni con maggiori concentrazioni di glucosio in sostituzione dell'icodestrina.



È necessario precisare che, dei circa 4400 pazienti in dialisi peritoneale, alla data suddetta, circa 3100 pazienti utilizzavano il sistema Baxter e, di questi, circa la metà era in CAPD mentre circa 1600 pazienti utilizzavano l'icodestrina; di questi ultimi pazienti molti erano in dialisi peritoneale automatizzata (APD).

In estrema sintesi, vi era un numero molto elevato dei pazienti in dialisi peritoneale in Italia che, improvvisamente, non avevano più a disposizione né l'icodestrina né le soluzioni con maggiori concentrazioni di glucosio, necessarie per ottenere un'adeguata ultrafiltrazione peritoneale.

Nel resto d'Europa (a parte la Bulgaria, la Lituania e l'Italia), l'ente di farmacovigilanza europeo (EMA), considerando l'impossibilità di sostituirle, non disponeva il ritiro delle soluzioni potenzialmente implicate, ma consigliava una sostituzione graduale delle soluzioni implicate e un'attenta vigilanza, per valutare l'eventuale incremento di peritoniti sterili che, in parte, possono essere dovute alla contaminazione con endotossine delle soluzioni. Quindi, i Centri nefrologici italiani si sono trovati in prima linea nell'affrontare tale emergenza (in verità, anche il resto dell'Europa aveva dei problemi, in quanto si è cercato di utilizzare soluzioni diverse da quelle potenzialmente implicate con un rapido esaurimento delle scorte di tali soluzioni).

Per tale motivo, il Gruppo di Studio Dialisi Peritoneale (GdS DP), supportato in modo totale sia dalla Presidente che dal Segretario della Società Italiana di Nefrologia (SIN), si è immediatamente attivato con delle comunicazioni via mail a tutti i Nefrologi italiani in cui venivano riportati dei consigli su come affrontare tale emergenza e per evitare precipitosi shift verso l'emodialisi dei pazienti in dialisi peritoneale. Contemporaneamente, per valutare l'entità del problema e le sue implicazioni sulla sicurezza dei pazienti in dialisi peritoneale, il GdS DP della SIN allestiva un censimento sull'incidenza delle peritoniti sterili nel 2010 e negli ultimi due mesi del 2010 (epoca in cui, probabilmente, si utilizzavano le soluzioni potenzialmente contaminate); man mano che si ottenevano i dati, questi venivano elaborati ed i risultati venivano spediti a tutti i Centri che effettuano la dialisi peritoneale in Italia. Nonostante l'utilizzo di semplici mail, l'impossibilità di raggiungere molti Colleghi che si occupano della dialisi peritoneale e le lunghe festività natalizie, ben 133 Centri sui 223 Centri, cioè il 60%, che effettuano la dialisi peritoneale in Italia, rispondevano al questionario.

Nonostante la semplicità e, quindi, la non completa scientificità del questionario, dai dati emergeva che, nel 2010, si erano verificate 141 peritoniti sterili da cui si poteva calcolare, essendo il campione molto rappresentativo, che le peritoniti sterili nel 100% dei Centri, dovevano essere circa 236. Tale dato veniva confrontato con i dati in nostro possesso cioè quelli dei Censimenti effettuati dal GdS DP nel 2005 e nel 2008 (www.dialisiperitoneale.org). Nel 2005, si erano verificate 263 peritoniti sterili, pari a circa il 17% di tutte le peritoniti dell'anno, mentre, nel 2008, si erano verificate 200 peritoniti sterili, pari sempre a circa il 17% delle peritoniti totali. L'incidenza delle peritoniti sterili nel 2010 non mostrava, quindi, una differenza con gli anni precedenti

di cui avevamo i dati e si posizionava circa a metà fra l'incidenza relativa al 2005 e quella del 2010.

Anche l'analisi dell'incidenza delle peritoniti sterili nell'ultimo bimestre del 2010, cioè 35 episodi, non era molto differente dall'incidenza bimestrale relativa al 2005 (43 episodi) e al 2008 (33 episodi) (Fig. 1). Quindi, l'incidenza delle peritoniti sterili, molto probabilmente, non aveva mai superato la soglia del 20%, come raccomandato dalle Linee Guida Internazionali (1).

Altro dato interessante che emergeva dal questionario era che la maggior parte delle peritoniti sterili si era verificata in pazienti che utilizzavano il sistema Baxter (o icodestrina e altri sistemi), cioè 92 peritoniti sterili (il 65%) si erano verificate in pazienti che utilizzavano soluzioni Baxter; poiché la maggior parte dei pazienti (circa 3100 pazienti, cioè il 70% di tutti i pazienti in dialisi peritoneale) utilizzavano soluzioni Baxter, da questi dati si può concludere che non vi era una sostanziale differenza nell'incidenza di peritoniti sterili fra i pazienti che utilizzavano soluzioni Baxter e pazienti che utilizzavano altre soluzioni. Infatti le peritoniti sterili non sono dovute necessariamente alla presenza di endotossine ma possono essere dovute ad altri motivi (terreni di coltura inadeguati, uso recente o concomitante di antibiotici, etc).

Infine, dal censimento si ricavava che il ritiro di alcune soluzioni Baxter (soprattutto l'icodestrina) aveva creato delle criticità, ma che i Collegli (e qui si è vista la flessibilità clinica dei peritonealisti) hanno saputo affrontare egregiamente; dopo il ritiro delle soluzioni, soltanto 7 pazienti erano stati shiftati in emodialisi ma, in quasi tutti i casi, per sopraggiunti problemi clinici e non per la mancanza delle soluzioni.

Il quadro complessivo era che sicuramente non vi era stata un'epidemia di peritoniti sterili nonostante un uso, per un periodo di tempo non definito, delle soluzioni incriminate.

Contemporaneamente, il GdS DP ha richiesto alla ditta Baxter un aggiornamento settimanale sulla situazione produttiva e delle scorte a disposizione e tale aggiornamento veniva comunicato ai Collegli "peritonealisti".

La ripresa della produzione nel suddetto stabilimento, che inizialmente doveva avvenire dopo pochi giorni (entro la fine del 2010), ritardava sempre di più e, quasi subito, veniva quantificata nell'ordine di 3-5 mesi (o oltre). Inoltre veniva ventilata la possibilità che anche le soluzioni per APD da 5 litri contenenti lattato, con varie concentrazioni di glucosio, visto che venivano prodotte nello stesso stabilimento di Castlebar, potessero essere ritirate dal commercio. Questa eventualità avrebbe comportato, quasi sicuramente, che un numero elevatissimo di pazienti (1000? 1500?) avrebbero dovuto cambiare la modalità dialitica passando all'emodialisi: naturalmente, questa eventualità avrebbe comportato dei rischi elevatissimi per questi pazienti sia per la necessità di posizionare un accesso vascolare in tempi rapidissimi che per la mancanza sia delle postazioni tecniche per l'emodialisi che del personale infermieristico ad esse addetto. Oltretutto, la capacità di assorbimento dei pazienti in dialisi peritoneale da parte di altre ditte (Fresenius-Gambro) si era rapidissimamente esaurita, limitandosi a 100-200 pazienti.

Per fortuna, a questo punto, la collaborazione dell'AIFA con la SIN (che ha immediatamente investito il GdS DP della problematica), prima di prendere ulteriori decisioni, si è intensificata.

La posizione del GdS DP e della SIN è stata netta e chiara: il rischio potenziale delle peritoniti sterili era nettamente inferiore a quello che si sarebbe verificato per la mancanza delle soluzioni per la dialisi peritoneale con la conseguente necessità di un passaggio all'emodialisi. Tale presa di posizione veniva inviata all'AIFA e,

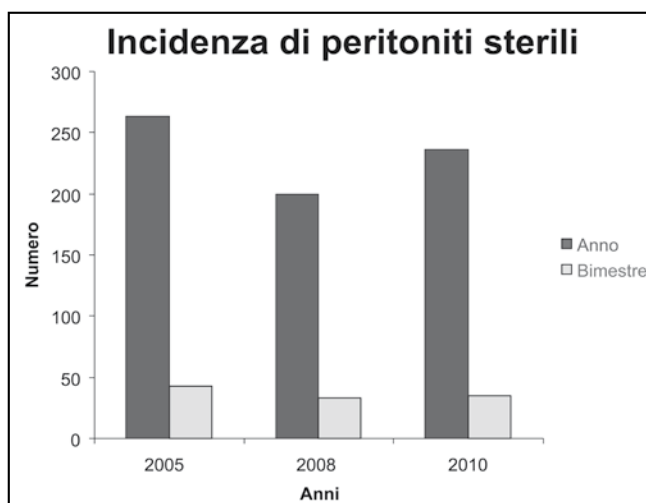


Fig. 1 -

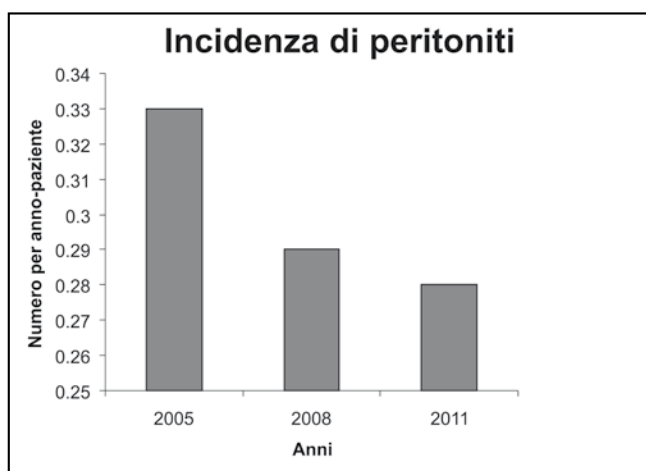


Fig. 2 -

successivamente, a tutti i Soci SIN. A questo punto l'AIFA, confortata anche dalla nostra capacità di monitoraggio e dal non aumento dell'incidenza delle peritoniti sterili nel 2010 e nell'ultimo bimestre del 2010, ha deciso di non procedere ad ulteriori ritiri delle soluzioni per la dialisi peritoneale.

Tuttavia il GdS DP e la SIN, a questo punto, avevano il dovere di continuare ad effettuare il monitoraggio delle peritoniti sterili. Tale monitoraggio è stato effettuato per il mese di Gennaio del 2011 in modo più particolareggiato per essere più corretto scientificamente.

Anche a questo ulteriore, e più complesso, questionario ha risposto un buon numero di Centri, cioè 95 Centri su 223 (il 43%) che gestivano 2029 pazienti su un totale stimato (nel Gennaio del 2011) di 4100-4200 pazienti). Da questo ulteriore questionario risultava che il numero totale delle peritoniti nel mese di Gennaio del 2011 era di 48 episodi per un'incidenza di 1 episodio/42 mesi-paziente o di 0.28 episodi/anno-paziente: dati perfettamente in linea o addirittura migliori con il nostro storico, in base ai Censimenti del 2005 e del 2008 (Fig. 2).

Di queste peritoniti, 9 erano risultate sterili, cioè il 19% di tutte le peritoniti (e, quindi, inferiore al limite dettato dalle Linee Guida Internazionali) e, di queste, 6 (66.6%) erano in trattamento con soluzioni Baxter.

Nel Gennaio del 2011 si sono avuti 25 shift in emodialisi e, di questi, 4 (16%) per la mancanza delle soluzioni.

Era stata diagnosticata una sola peritonite sclerosante incapsulante (EPS).

Quindi, nonostante la persistenza in commercio delle soluzioni da 5 litri per APD, potenzialmente contaminate dalle endotossine, non si erano verificati, anche nel Gennaio del 2011, picchi di peritoniti sterili. D'altra parte la persistente mancanza di alcune soluzioni (soprattutto l'icodestrina) aveva determinato un certo numero di shift verso l'emodialisi che, altrimenti, non sarebbe avvenuto.

Oggi, all'inizio di Marzo 2011, l'emergenza delle soluzioni per la dialisi peritoneale si sta lentamente risolvendo grazie all'importazione delle soluzioni da siti extra-europei.

Tale emergenza poteva tradursi in una grave battuta di arresto per la dialisi peritoneale, con una riduzione massiva del numero dei pazienti incidenti e prevalenti alla metodica dialitica e la probabile marginalizzazione ulteriore della tecnica stessa con grave danno per i pazienti che necessitano di una terapia sostitutiva renale.

È soltanto grazie alle capacità dei Nefrologi che si occupano della dialisi peritoneale di "modulare" tale tecnica dialitica che tale evento non si è verificato.

Tuttavia, questo non è il solo aspetto positivo di tutta la vicenda; infatti le comunicazioni rapide con i Colleghi hanno permesso il continuo monitoraggio del problema e ciò ha contribuito al prestigio e all'autorevolezza delle posizioni sia del GdS DP che della SIN nei confronti degli organi di controllo come l'AIFA. Inoltre, l'attività del GdS e della SIN fa comprendere come i compiti di una Società Scientifica possono realmente incidere in modo positivo sulla quotidianità dei pazienti e dei medici.

Naturalmente rimangono dei problemi che tale vicenda ha sollevato e che non sono risolti:

1. La mancanza di piani di emergenza dell'industria produttrice in casi simili a questo;
2. La presenza in commercio di soluzioni esclusive (per esempio, l'icodestrina) non prodotte da altre ditte;
3. L'incompatibilità dei sistemi di connessione fra le varie ditte;
4. La mancanza di riferimenti istituzionali a cui rivolgersi, in caso di dubbi, da parte degli istituti di farmacovigilanza;
5. La mancanza di un sistema di monitoraggio in tempo reale di alcuni eventi sentinella nella dialisi peritoneale (ma ciò è estensibile a molti campi della Nefrologia).

Probabilmente la risoluzione di tali problemi può rappresentare il prossimo obiettivo sia per il GdS DP che per la SIN.

Un sentito ringraziamento va a tutti i Colleghi che hanno partecipato attivamente alle iniziative del GdS DP.

Vincenzo La Milia

Coordinatore del Gruppo di Studio Dialisi Peritoneale
della Società Italiana di Nefrologia

BIBLIOGRAFIA

1. Li PK, Szeto CC, Piraino B, et al. Peritoneal dialysis-related infections recommendations: 2010 update. *Perit Dial Int* 2010; 30 (4): 393-423.