

Terapia della nefropatia membranosa idiopatica: Linea Guida

P. Passerini, A. Lupo, C. Pozzi, C. Manno, G.F.M. Strippoli, L. Cagnoli, P. Stratta

Therapeutic strategies for membranous nephropathy: guideline from the Italian Society of Nephrology

Background. The current 3rd edition of the Italian Society of Nephrology guidelines has been drawn up to summarize evidence of key intervention issues on the basis of systematic reviews (SR) of randomized trials (RCT) or RCT data only. In the present guideline, evidence of interventions for idiopathic membranous nephropathy (MN) is presented.

Methods. SR of RCT and RCT on interventions for MN were identified referring to a Cochrane Library and Renal Health Library search (2005 update).

Results. Three SR and 18 RCT were available to address this issue. Methodological quality of available RCT was suboptimal according to current methodological standards. In patients with MN, nephrotic syndrome and normal renal function, methylprednisolone and chlorambucil or cyclophosphamide for 6 months alternately increase the probability of nephrotic syndrome remission (evidence from SR) and long-term renal protection (evidence from RCT). Other drugs (ACTH and cyclosporine) are associated with nephrotic syndrome remission, but there is no evidence of significant effects on renal function (evidence from RCT). In patients with impaired renal function, association of corticosteroids and cytotoxic agents is proven to cause a short-term delay of renal damage progression, even though benefits are counterbalanced by complications (evidence from RCT).

Conclusion. In patients with MN, nephrotic syndrome and normal renal function, current available evidence supports the hypothesis that primary intervention should be the association of corticosteroids and cytotoxic agents. Secondary therapeutic choices include ACTH and cyclosporine. Further studies are necessary to test new immunosuppressive agents such as mycophenolate mofetil. (*G Ital Nefrol* 2007; 24 (Suppl. 37): S13-29)

KEY WORDS: Membranous nephropathy, Corticosteroid, Cytotoxic drugs

PAROLE CHIAVE: Nefropatia membranosa, Corticosteroidi, Farmaci citotossici

LINEA GUIDA

Il trattamento di prima scelta nella Nefropatia Membranosa (NM) idiopatica con Sindrome Nefrosica (SN) e normale funzione renale è rappresentato dal metilprednisolone ad alte dosi alternato al clorambucil o alla ciclofosfamide per 6 mesi in quanto è in grado di determinare la remissione della SN nel 75% dei casi (livello di evidenza 1) e di garantire la protezione della funzione renale nel lungo termine (livello 2). La ciclofosfamide da sola può determinare una riduzione significativa della proteinuria e remissione della SN, sebbene i risultati siano sicuramente più consistenti quando viene associata al metilprednisolone (livello 1).

Come seconda scelta terapeutica trovano indicazione l'ACTH e la ciclosporina, in quanto sono in grado di indurre remissione della SN in elevata percentuale di pazienti (livello 2); attualmente mancano le evidenze di un effetto di protezione della funzione renale.

Nei pazienti con riduzione della funzione renale l'associazione metilprednisolone più citotossici per 6 mesi è l'unico schema in grado di rallentare, nel breve termine, la progressione del danno funzionale (livello 2). Tuttavia in presenza di disfunzione renale la terapia immunosoppressiva è gravata da numerosi e severi effetti collaterali e, pertanto, necessita di una attenta valutazione del bilancio rischio/beneficio.

Premesse

La Nefropatia Membranosa (NM) è la causa più frequente di sindrome nefrosica (SN) nell'adulto. I dati del Registro Italiano delle Biopsie Renali mostrano che essa rappresenta il 25% delle glomerulonefriti primitive. I Registri di Dialisi e Trapianto mostrano che essa è al 2°-4° posto tra le glomerulonefriti primitive come causa di uremia terminale o "end stage renal disease" (ESRD). In una minoranza di pazienti la NM è secondaria a neoplasie, farmaci, malattie infettive e autoimmuni, mentre nei 2/3 dei casi non è possibile identificare alcun agente eziologico e, pertanto, la malattia è considerata idiopatica.

La storia naturale della NM è variabile: il 20% circa dei pazienti sviluppa remissione completa della SN (1-4), mentre il 50% è esposto al rischio di evoluzione progressiva (5). La remissione della SN, spontanea o indotta dalla terapia, è l'unico fattore prognostico renale favorevole nel lungo termine (6, 7). Al contrario la persistenza e la gravità della proteinuria sono fattori correlati con un decorso sfavorevole; Pei e Cattran hanno dimostrato che una proteinuria superiore a 8 g/die che dura da oltre 6 mesi comporta un rischio di insufficienza renale pari al 66% (8). Anche la presenza di un danno funzionale renale al momento della diagnosi e la severità delle lesioni tubulointerstiziali alla biopsia renale si correlano significativamente con una prognosi sfavorevole (9).

Il trattamento della NM è tuttora oggetto di dibattito fra i nefrologi di tutto il mondo; non vi è ancora un accordo sul costo da pagare per bilanciare i benefici della terapia immunosoppressiva rispetto alla terapia sintomatica. Alcuni nefrologi ritengono inutile e rischioso il trattamento con immunosoppressori, altri invece ne raccomandano l'uso. Di conseguenza la sorte di un paziente che si rivolge agli esperti in Italia o all'estero è di sentirsi consigliare l'una o l'altra opzione terapeutica con la stessa convinzione.

Allo scopo di uniformare le scelte terapeutiche, l'obiettivo di questa Linea Guida è quello di verificare, sulla base delle evidenze che derivano dalle revisioni sistematiche e dagli studi randomizzati controllati (RCT), se la terapia immunosoppressiva è in grado di migliorare la prognosi della NM rispetto alla terapia sintomatica, qual è il regime immunosoppressivo ottimale e, infine, quali sono i rischi e gli effetti collaterali rispetto ai benefici della terapia immunosoppressiva.

Strategie di ricerca bibliografica

La ricerca bibliografica degli studi controllati sul trattamento della NM è stata condotta utilizzando la stringa *randomized controlled trials*, membranous nephropathy, con il ricorso alla *Renal Health Library* (<http://www.update-software.com/Publications/renal/>) prodotta dal *Cochrane Renal Group*, che contiene il più aggiornato elenco degli RCT

prodotti in Nefrologia, Dialisi e Trapianto. Questo elenco deriva da ricerche bibliografiche condotte in *Medline*, *Embase*, numerosi altri *database* di studi clinici e la ricerca bibliografica manuale negli Atti dei principali Congressi di interesse nefrologico e nelle pagine di bibliografia degli RCT inclusi in revisioni sistematiche di tipo *Cochrane*. Infine la ricerca bibliografica è stata completata manualmente, facendo uso di riviste Scientifiche, Atti Congressuali ed altre Linee-Guida.

Evidenza disponibile

Descrizione degli studi

Le fonti di ricerca utilizzate hanno individuato 36 RCT (10-45) e 3 studi di metanalisi (46-48). Sono stati successivamente selezionati gli RCT condotti su pazienti adulti, con diagnosi istologica di NM e con proteinuria ≥ 3.5 g/die. Nel caso di inclusione di una minoranza di pazienti con proteinuria < 3.5 g/die sono stati considerati solo i lavori che fornivano informazioni sufficienti per identificare questi pazienti ed escluderli dalla nostra analisi. Questi criteri di inclusione sono stati soddisfatti da 34 RCT (10-12, 14, 15, 17-45). Fra questi, 12 RCT sono stati successivamente esclusi per i seguenti motivi: a) mancanza di informazioni sul disegno dello studio (18, 44), sulle caratteristiche cliniche dei pazienti e/o sul decorso della malattia (10, 11, 40, 42, 43); b) inclusione di pazienti già arruolati in altri studi (33, 35, 41); c) discordanza dei risultati dello stesso studio pubblicato in tempi differenti (30, 31). Sono state escluse, a favore degli studi con periodo di osservazione più prolungato, altre 4 pubblicazioni di dati preliminari (17, 19, 21, 36), con successivo aggiornamento dei risultati.

I 18 RCT selezionati e considerati per la stesura di questa Linea Guida (12, 14, 15, 20, 22-29, 32, 34, 37-39, 45) sono stati condotti su un totale di 1036 pazienti (Tab. I), seguiti per un periodo compreso fra 12 e 120 mesi (media 35 ± 26 mesi); 14 RCT hanno considerato pazienti con NM idiopatica e funzione renale normale (12, 14, 15, 20, 22, 23, 25-27, 29, 34, 38, 39, 45), 4 hanno considerato pazienti con progressiva perdita di funzione (24, 28, 32, 37). Undici studi hanno confrontato la terapia immunosoppressiva con la terapia sintomatica o con placebo (12, 14, 15, 20, 22, 25, 29, 32, 37-39), 7 hanno confrontato fra loro 2 diversi regimi immunosoppressivi (23, 24, 26-28, 34, 45).

Qualità degli studi

La qualità degli studi è stata definita in base alla metodologia utilizzata dalla *Cochrane* (Tab. II), che prevede una valutazione del metodo di segretezza della randomizzazione ("allocation concealment"), dell'utilizzo del cieco ("blinding"), dell'analisi per intenzione al trattamento ("intention-to-treat analysis") e delle perdite al follow ("lost to follow-

TABELLA I - CARATTERISTICHE DEGLI STUDI RANDOMIZZATI INCLUSI

Autore ed anno	N. pazienti	Disegno dello studio	Setting	Caratteristiche partecipanti	Intervento sperimentale	Intervento di controllo	Follow-up (mesi)	Commenti
Corticosteroidi versus terapia sintomatica/placebo								
Coggins CH, 1979 (15) <i>(Review Cochrane)</i>	72	RCT	Multicentrico (America)	Adulti (età media 39 anni) SN Funzione renale normale	Prednisone 100-150 mg/48 ore per 8 settimane 34 pazienti	Placebo 38 pazienti	23	Troppo breve durata del trattamento
Cattran DC, 1989 (20) <i>(Review Cochrane)</i>	158	RCT	Multicentrico (Nord America)	Adulti (età media 45 anni) Proteinuria ≥ 0.3 g/die FG ≥ 0.25 mL/sec	Prednisone 45 mg/m ² /48 ore per 6 mesi 81 pazienti	Terapia sintomatica 77 pazienti	48 \pm 32	Differenze basali significative nei valori medi di proteinuria e creatinina fra i due gruppi di studio
Cameron JS, 1990 (22) <i>(Review Cochrane)</i>	103	RCT	Multicentrico (Inghilterra)	Adulti, età media 44 anni SN Funzione renale normale	Prednisone 125-150 mg/kg/48 ore per 8 settimane 52 pazienti	Placebo 51 pazienti	49	Troppo breve la durata del trattamento
Azatioprina versus placebo								
Silverberg DS, 1976 (14) <i>(Review Cochrane)</i>	9	RCT	Multicentrico (Canada)	Adulti (età media 43 anni) SN Funzione renale normale	Azatioprina 2.5 mg/kg/die per 1 anno 5 pazienti	Placebo 4 pazienti	12	Basso numero di pazienti arruolati e breve follow-up
Ciclofosfamide versus terapia sintomatica								
Donadio JV, 1974 (12) <i>(Review Cochrane)</i>	22	RCT	Monocentrico (America)	Adulti (età 26-66 anni) Proteinuria > 2 g/die FG 33-117 mL/min	Ciclofosfamide 1.5-2.5 mg/kg/die per 1 anno 11 pazienti	Terapia sintomatica 11 pazienti	12	Basso numero di pazienti arruolati e breve follow-up
Murphy BF, 1992 (25) <i>(Review Cochrane)</i>	40	RCT	Multicentrico (Australia)	Adulti, età media 44 anni Proteinuria > 0.5 g/die Creatinemia 50-280 μ mol/L	Ciclof. 1.5 mg/kg/die per 6 mesi, più dipiridamolo 200-400 mg/die e warfarin per 2 anni 19 pazienti	Terapia sintomatica 21 pazienti	24	

segue

TABELLA I - CARATTERISTICHE DEGLI STUDI RANDOMIZZATI INCLUSI (segue)

Autore ed anno	N. pazienti	Disegno dello studio	Setting	Caratteristiche partecipanti	Intervento sperimentale	Intervento di controllo	Follow-up (mesi)	Commenti
Clorambucil o ciclofosfamide associati ai corticosteroidi versus terapia sintomatica								
Ponticelli C, 1995 (29) <i>(Review Cochrane)</i>	81	RCT	Multicentrico (Italia)	Adulti (età mediana 43 anni) SN Funzione renale normale	MESI 1, 3, 5: Metilprednisolone 1 g ev per 3 giorni seguiti da 0.4 mg/kg/die os per 27 giorni. MESI 2, 4, 6: Clorambucil 0.2 mg/kg/die os 42 pazienti	Terapia sintomatica 39 pazienti	120	
Jha V, 2001 (38)	89	RCT	Multicentrico (India)	Adulti SN Funzione renale normale	MESI 1, 3, 5: Metilprednisolone 1 g ev per 3 giorni seguiti da 0.4 mg/kg/die os per 27 giorni. MESI 2, 4, 6: Ciclof. 2 mg/kg/die os 47 pazienti	Terapia sintomatica 42 pazienti	54	Risultati presentati solo in forma di <i>abstract</i>
Ciclosporina versus placebo								
Cattran DC, 2001 (39) <i>(Review Cochrane)</i>	51	RCT	Multicentrico (Nord America)	Adulti (età media 48 anni) SN corticoreistente FG > 42 mL/min	Ciclosporina 3.5 mg/kg/die più Prednisone 0.15 mg/kg/die per 26 settimane 28 pazienti	Placebo 23 pazienti	19	Breve <i>follow-up</i>

segue

TABELLA I - CARATTERISTICHE DEGLI STUDI RANDOMIZZATI INCLUSI (segue)

Autore ed anno	N. pazienti	Disegno dello studio	Setting	Caratteristiche partecipanti	Intervento sperimentale	Intervento di controllo	Follow-up (mesi)	Commenti
Confronto fra 2 schemi di immunosoppressione								
Ponticelli C, 1992 (23) <i>(Review Cochrane)</i>	92	RCT	Multicentrico (Italia)	Adulti (età mediana 47 anni) SN Funzione renale normale	MESI 1, 3, 5: Metilprednisolone 1 g ev per 3 giorni seguiti da 0.4 mg/kg/die os per 27 giorni. MESI 2, 4, 6: Clorambucil 0.2 mg/kg/die os 45 pazienti	MESI 1, 3, 5: Metilprednisolone 1 g ev per 3 giorni seguiti da 0.4 mg/kg/48 ore os per 27 giorni. MESI 2, 4, 6: Prednisolone 0.4 mg/kg/48 ore os per 30 giorni 47 pazienti	54±17	
Pahari DK, 1993 (26) <i>(Review Cochrane)</i>	90	RCT	Indiano	Adulti Proteinuria ≥ 2 mg/24 ore Creat ≤ 2 mg/dL	CICLO A: Prednisone 4 mg/kg/die per 3 giorni, poi 0.5 mg/kg/die per 27 giorni CICLO B: Ciclofosfamide 2 mg/kg/die per 1 mese. Il CICLO A e B vengono alternati per 1 anno 42 pazienti	Prednisone 60 mg/die per 3 mesi 48 pazienti	46	
Ahmed S, 1994 (27) <i>(Review Cochrane)</i>	20	RCT	India	Adulti (età media 35 anni) SN Funzione renale normale	MESI 1, 3, 5: Metilprednisolone 1 g ev per 3 giorni seguiti da 0.4 mg/kg/die os per 27 giorni. MESI 2, 4, 6: Clorambucil 0.2 mg/kg/die os 10 pazienti	Prednisone 1-1.5 mg/kg/die per 8 settimane 10 pazienti	15	Basso numero di pazienti arruolati e breve follow-up

segue

TABELLA I - CARATTERISTICHE DEGLI STUDI RANDOMIZZATI INCLUSI (segue)

Autore ed anno	N. pazienti	Disegno dello studio	Setting	Caratteristiche partecipanti	Intervento sperimentale	Intervento di controllo	Follow-up (mesi)	Commenti
Ponticelli C, 1998 (34) (Review Cochrane)	95	RCT	Multicentrico (Italia)	Adulti (età mediana 49 anni) SN Funzione renale normale	MESI 1, 3, 5: Metilprednisolone 1 g <i>ev</i> per 3 giorni seguiti da 0.4 mg/kg/ <i>die os</i> per 27 giorni. MESI 2, 4, 6: Clorambucil 0.2 mg/kg/ <i>die os</i> 50 pazienti	MESI 1, 3, 5: Metilprednisolone 1 g <i>ev</i> per 3 giorni seguiti da 0.4 mg/kg/ <i>die os</i> per 27 giorni. MESI 2, 4, 6: Ciclofosfamide 2.5 mg/kg/ <i>die os</i> 45 pazienti	39	
Ponticelli C, 2006 (45)	32	RCT	Multicentrico (Italia)	Adulti (età media 49 anni) SN Funzione renale normale	ACTH 1 mg due volte la settimana per 1 anno 16 pazienti	MESI 1, 3, 5: Metilprednisolone 1 g <i>ev</i> per 3 giorni seguiti da 0.4 mg/kg/ <i>die os</i> per 27 giorni. MESI 2, 4, 6: Clorambucil 0.2 mg/kg/ <i>die os</i> o Ciclofosfamide 2.5 mg/kg/ <i>die os</i> per <i>os</i> 16 pazienti	21.8±7.5	Breve <i>follow-up</i>
Trattamento dei pazienti con perdita di funzione renale								
Reichert LJ, 1994 (28) (Review Cochrane)	18	RCT	Monocentrico (Olanda)	Adulti (età mediana 47 anni) SN Creatinemia > 150 µmol/L	MESI 1, 3, 5: Metilprednisolone 1 g <i>ev</i> per 3 giorni seguiti da 0.4 mg/kg/ <i>die os</i> per 27 giorni. MESI 2, 4, 6: Clorambucil 0.15 mg/kg/ <i>die os</i> 9 pazienti	Ciclofosfamide 750 mg/m ² mensili per 6 mesi più Metilprednisolone 1 g <i>ev</i> per 3 giorni a mesi alterni 9 pazienti	19.6±11.2	Nessuna informazioni sul quadro istologico alla biopsia renale

segue

TABELLA I - CARATTERISTICHE DEGLI STUDI RANDOMIZZATI INCLUSI (segue)

Autore ed anno	N. pazienti	Disegno dello studio	Setting	Caratteristiche partecipanti	Intervento sperimentale	Intervento di controllo	Follow-up (mesi)	Commenti
Falk RJ, 1992 (24) <i>(Review Cochrane)</i>	26	RCT	Multicentrico (America)	Adulti (età media 45 anni) SN Raddoppio della creatinemia in 2 anni o riduzione del 50% del FG	Boli mensili di Ciclofosfamide <i>ev</i> 0.5 g /m ² per 6 mesi più Metilprednisolone <i>ev</i> 7 mg/kg per 3 giorni seguiti da 1 mg/kg/48 ore per 2 mesi 13 pazienti	Prednisone 2 mg/kg/48 ore per 8 settimane 13 pazienti	29.2± 17.1	Nessuna informazione sul quadro istologico alla biopsia renale
Cattran DC, 1995 (32) <i>(Review Cochrane)</i>	17	RCT	Multicentrico Nord America	Adulti (età media 42 anni) SN Perdita di FG > 8 mL/min in 1 anno	Ciclosporina 3.5 mg/kg/die per 1 anno 9 pazienti	Placebo 8 pazienti	21	Basso numero di pazienti arruolati e breve <i>follow-up</i>
Pisomi R, 2000 (37) <i>(Review Cochrane)</i>	21	RCT	Multicentrico	Adulti (età media 49 anni) SN Perdita di funzione renale	Ciclosporina 5 mg/kg/die per 6 mesi 10 pazienti	Terapia sintomatica 11 pazienti	12	Risultati presentati solo in forma di <i>abstract</i>

Legenda: FG = filtrato glomerulare, SN = sindrome nefrosica

up”). Il metodo di randomizzazione è risultato adeguato in 12 RCT (12, 14, 20, 22-24, 29, 32, 34, 37, 39, 45). L'utilizzo dell'analisi per intenzione al trattamento era specificato da 7 Autori (14, 20, 22, 23, 29, 37, 45). Sei studi sono stati condotti in doppio cieco (12, 14, 15, 22, 32, 39). La percentuale di pazienti persi al *follow-up*, specificata o prevedibile in tutti i casi, era compresa fra lo zero e il 23% (mediamente 7.4%; 77/1036 pazienti cumulativamente).

Analisi statistica

I risultati dell'analisi statistica sono riportati come differenza pesata tra le medie [“*weighted mean difference*” (WMD)] con intervalli di confidenza (IC) al 95% per gli *outcomes* continui, quali proteinuria, creatininemia e filtrato glomerulare (Tab. III), come rischio relativo [“*relative risk*” (RR)] con IC al 95% e differenza di rischio per gli *outcomes* dicotomici, quali ESRD, raddoppio o aumento del 50% della creatininemia basale (Tab. IV). Alcuni *outcomes* dicotomici sono stati analizzati con il *test* del Chi-quadro.

Risultati

Trattamento dei pazienti con normale funzione renale

Corticosteroidi versus terapia sintomatica/placebo. Tre RCT multicentrici (15, 20, 22), hanno impiegato il prednisone alla dose di 125 mg a giorni alterni per 8 settimane o di 45 mg/m² a giorni alterni per 6 mesi. Non vi erano differenze nell'incidenza di remissione della SN (36/150 vs 30/145, $p=0.587$), di ESRD (12/167 vs 15/166, $p=0.676$) e di morte (4/167 vs 7/166, $p=0.533$) tra il gruppo trattato e il gruppo di controllo. Gravi effetti collaterali riguardavano 8/167 pazienti. L'inefficacia deriva probabilmente dalla somministrazione di schemi terapeutici inadeguati, in quanto in uno studio Italiano sperimentale sull'associazione metilprednisolone più clorambucil, che ha utilizzato nel gruppo di controllo i boli endovenosi di metilprednisolone seguiti dal prednisolone orale per 6 mesi, si otteneva una probabilità di remissione della SN pari al 55% (23).

Azatioprina versus placebo. Un RCT effettuato su un campione di soltanto 9 pazienti ha utilizzato azatioprina per 1 anno (14). Il trattamento, rispetto al placebo, non modificava la severità della proteinuria (5.2 g/die vs 4.1 g/die) né i valori di creatininemia (159 μmol/L vs 212 μmol/L). Non erano segnalati effetti collaterali severi.

Ciclofosfamide versus terapia sintomatica. Due RCT hanno utilizzato ciclofosfamide, somministrata da sola per 1 anno nel primo e in associazione a dipiridamolo e warfarin per 6 mesi nel secondo (12, 25). Il trattamento otteneva in 13/22 casi la remissione della SN, contro 6/22 remissioni nei pazienti assegnati alla terapia sintomatica ($p=0.067$). Effetti collaterali severi si sviluppavano in 4/30 pazienti.

Clorambucil o ciclofosfamide associati ai corticosteroidi versus terapia sintomatica. Due RCT condotti in Italia e in India (29, 38), hanno riportato 58/89 casi di remissione della SN nei pazienti in terapia di associazione contro 22/81 nei pazienti in terapia sintomatica ($p<0.0001$). Lo studio Italiano ha inoltre dimostrato che il trattamento con metilprednisolone alternato a clorambucil otteneva una funzione renale significativamente migliore nel lungo termine ($p=0.035$), e una sopravvivenza a 10 anni del 92%, contro il 60% nel gruppo di controllo ($p=0.0038$). Effetti collaterali severi erano riportati in 9/89 pazienti.

Ciclosporina versus placebo. Un solo RCT condotto in Canada (39) ha dimostrato che nei pazienti corticoresistenti il trattamento per 6 mesi con ciclosporina e basse dosi di prednisone, otteneva una incidenza maggiore di remissioni della SN rispetto al placebo ($p<0.001$); la differenza si confermava anche dopo la sospensione della terapia, nonostante l'elevato numero di recidive di SN ($p=0.007$). Non vi erano segnalazioni di casi di nefrotossicità o di effetti collaterali severi.

Confronto fra 2 schemi di immunosoppressione. Tre RCT hanno confrontato la terapia di associazione con steroidi più citotossici per 6 mesi *versus* i corticosteroidi somministrati da soli per 6 mesi (23, 26, 27). La remissione della SN si verificava in 69/91 pazienti in terapia di associazione e in 46/92 pazienti in terapia steroidea ($p=0.0005$). Nel gruppo assegnato alla terapia di associazione vi erano 7 casi di disfunzione renale, 1 caso di ESRD e 1 decesso, contro 15 casi di disfunzione renale, 4 casi di ESRD e 1 decesso nel gruppo assegnato ai corticosteroidi. Effetti collaterali severi erano riportati in 10 pazienti in terapia di associazione e 6 pazienti in terapia steroidea. Un altro RCT ha invece confrontato la terapia di associazione prednisolone più clorambucil con uno schema analogo nel quale il clorambucil veniva sostituito da dosi equivalenti di ciclofosfamide (34). I due schemi ottenevano una incidenza sovrapponibile di remissione della SN come primo evento (82% vs 93%; $p=0.116$) e un miglioramento significativo del reciproco medio della creatininemia. L'incidenza di effetti collaterali severi era rispettivamente del 12% e del 4% dei casi.

Recentemente sono stati pubblicati i risultati di un RCT che ha confrontato un anno di terapia con ormone adrenocorticotropo in forma sintetica (ACTH), somministrato alla dose di 1 mg intramuscolo per 2 volte alla settimana, con la terapia di associazione metilprednisolone più clorambucil o ciclofosfamide per 6 mesi (45). I due schemi terapeutici ottenevano una significativa riduzione della proteinuria ($p=0.049$ e $p=0.004$ rispettivamente) e dei valori medi di colesterolo plasmatico ($p<0.0001$ e $p=0.003$ rispettivamente). All'ultimo controllo 14/16 pazienti assegnati all'ACTH (87.5%), e 12/16 pazienti in terapia di associazione (75.0%) mostravano una remissione della SN ($p=0.650$). Un paziente trattato con ACTH sviluppava un quadro di ESRD. Effetti collaterali severi riguardavano il 12% dei pazienti in entrambi i gruppi di studio.

TABELLA II - QUALITÀ DEGLI STUDI RANDOMIZZATI INCLUSI

Autore ed anno	Metodo di segretezza della randomizzazione (<i>allocation concealment</i>)	Utilizzo del cieco (<i>blinding</i>)			Utilizzo analisi per intenzione al trattamento (<i>Intention-to-treat analysis</i>)	Perdite al <i>follow-up</i> (%)
		Pazienti	Ricercatori	Medici che hanno valutato l' <i>outcome</i>		
Coggins CH, 1979 (15)	Non Specificato	Si	Si	Non Specificato	Non Specificato	2/72 (2.7%)
Cattran DC, 1989 (20)	Adeguito	No	No	No	Si	27/158 (17%)
Cameron JS, 1990 (22)	Adeguito	Si	Si	Si	Si	7/103 (6.8%)
Silverberg DS, 1976 (14)	Adeguito	Si	Si	Si	Si	0/9
Donadio JV, 1974 (12)	Adeguito	No	Si	No	Non Specificato	2/22 (9%)
Murphy BF, 1992 (25)	Non Chiaro	No	No	No	Non Specificato	0/40
Ponticelli C, 1995 (29)	Adeguito	No	No	No	Si	19/81 (23%)
Jha V, 2001 (38)	Non Specificato	Non Specificato	Non Specificato	Non Specificato	Non Specificato	0/89
Ponticelli C, 1992 (23)	Adeguito	No	No	No	Si	1/92 (1%)
Pahari DK, 1993 (26)	Non Specificato	Non Specificato	Non Specificato	Non Specificato	No	10/90 (11%)
Ahmed S, 1994 (27)	Non Specificato	Non Specificato	Non Specificato	Non Specificato	Non Specificato	0/20
Ponticelli C, 1998 (34)	Adeguito	No	No	No	Non Specificato	5/95 (5%)
Ponticelli C, 2006 (45)	Adeguito	No	No	No	Si	0/32
Cattran DC, 2001 (39)	Adeguito	Si	No	Si	Non Specificato	3/51
Falk RJ, 1992 (24)	Adeguito	No	No	No	Non Specificato	1/26 (3.8%)
Reichert LJ, 1994 (28)	Non Specificato	No	No	No	Non Specificato	0/18
Cattran DC, 1995 (32)	Adeguito	Si	No	No	Non Specificato	0/17
Pisoni R, 2000 (37)	Adeguito	No	No	No	Si	0/21

Trattamento dei pazienti con perdita di funzione renale

In un RCT la terapia di associazione con steroidi più clorambucil rispetto ai boli mensili di ciclofosfamide associati ai boli di metilprednisolone è risultata in grado di migliorare, nel breve termine, la funzione renale di 8/9 pazienti con NM e progressivo deterioramento funzionale renale (28). Un altro RCT non ha trovato differenze tra i boli endovenosi di ciclofosfamide associati ai boli di metilprednisolone rispetto ai corticosteroidi per via orale per 6 mesi (24). Entrambi gli studi sono stati effettuati su un piccolo numero di pazienti (18 e 26 rispettivamente) ed hanno riportato una bassa percentuale di successi nei due gruppi di trattamento; inoltre l'incidenza di effetti collaterali severi, in particolare rappresentati da complicanze infettive, era superiore rispetto a quanto riportato nei pazienti con normale funzione renale.

I risultati cumulativi di 2 RCT che hanno valutato la risposta alla ciclosporina (32, 37), mostravano che l'inci-

denza di progressione del danno funzionale fino all'ESRD non differiva fra i pazienti del gruppo sperimentale e quelli assegnati a ricevere sola terapia sintomatica (4/19 vs 5/19, $p=1.0000$). Entrambi gli studi sono stati effettuati su un piccolo numero di pazienti (17 e 21, rispettivamente); uno studio riportava una significativa riduzione della proteinuria (32).

Studi di metanalisi e Revisioni sistematiche

Due studi di metanalisi e una revisione sistematica *Cochrane* hanno valutato l'efficacia della terapia immunosoppressiva nei pazienti con NM idiopatica (46-48).

Nella prima metanalisi, Imperiale et al. hanno considerato i risultati di 5 RCT condotti su 228 pazienti trattati con corticosteroidi e/o citotossici, corticosteroidi da soli o terapia sintomatica (46). La metanalisi ha dimostrato che solo il trattamento con clorambucil o con ciclofosfamide aumentava in maniera significativa la probabilità di ottene-

TABELLA III - RISULTATI DEGLI STUDI INCLUSI (VARIABILI CONTINUE)

Autore ed anno	Outcomes	Gruppo di intervento (pazienti, media, deviazione standard)	Gruppo di controllo (pazienti, media, deviazione standard)	Differenza tra le medie (intervallo di confidenza 95%)
Cameron JS, 1990 (22)	Proteinuria	43 pazienti, 5.6 (0.7) g/24 ore	43 pazienti, 5.6 (0.7)	0.0 (da -0.30 a 0.30)
	Creatininemia	48 pazienti, 317 (38) µmol/L	46 pazienti, 297 (25) µmol/L	20 (da 7.05 a 32.95)
Silverberg DS, 1976 (14)	Proteinuria	5 pazienti, 5.2 (2.9) g/24 ore	4 pazienti, 4.1 (3) g/24 ore	1.10 (da -2.79 a 4.99)
	Creatininemia	5 pazienti, 159 (106) µmol/L	4 pazienti, 212 (141) µmol/L	-53 (da -219.51 a 113.51)
Donadio JV, 1974 (12)	Proteinuria	11 pazienti, 4.2 (3.1) g/24 ore	11 pazienti, 5.1 (3.7) g/24 ore	-0.90 (da -3.77 a 1.97)
Murphy BF, 1992 (25)	Creatininemia	13 pazienti, 139 (108) µmol/L	13 pazienti, 108 (41) µmol/L	31 (da -31.80 a 93.80)
Ponticelli C, 1995 (29)	Creatininemia	42 pazienti, 105.1 µmol/L	39 pazienti, 146.7 µmol/L	NE
Ponticelli C, 1992 (23)	Proteinuria	23 pazienti, 1.3 (1.6) g/24 ore	24 pazienti, 1.9 (1.9) g/24 ore	-0.60 (da -1.60 a -0.40)
	Creatininemia	26 pazienti, 106 (59) µmol/L	24 pazienti, 155 (198) µmol/L	-49 (da -131.40 a 33.40)
Ahmed S, 1994 (27)	Proteinuria	10 pazienti, 1.85 (3.1) g/24 ore	10 pazienti, 2.6 (2.2) g/24 ore	-0.75 (da -3.13 a 1.63)
	Creatininemia	10 pazienti, 128.1 (30.9) µmol/L	10 pazienti, 210.4 (247.5) µmol/L	-82.30 (da -236.89 a 72.29)
Ponticelli C, 1998 (34)	Proteinuria	44 pazienti, 2.11 (2.89) g/24 ore	43 pazienti, 1.69 (2.36) g/24 ore	0.42 (da -0.69 a 1.53)
	Creatininemia	44 pazienti, 110 (121) µmol/L	43 pazienti, 117 (152) µmol/L	-7 (da -64.81 a 50.81)
Ponticelli C, 2006 (45)	Proteinuria	16 pazienti, 2.1 g/24 ore	16 pazienti, 0.3 g/24 ore	NE
	Creatininemia	16 pazienti, 88.4 µmol/L	16 pazienti, 88.4 µmol/L	NE
Falk RJ, 1992 (24)	Proteinuria	13 pazienti, 8.9 (6.8) g/24 ore	13 pazienti, 6.8 (4.3) g/24 ore	2.10 (da -2.27 a 6.47)
	Creatininemia	13 pazienti, 424 (327) µmol/L	13 pazienti, 495 (628) µmol/L	-71 (da -455.88 a 313.88)
Reichert LJ, 1994 (28)	Creatininemia	9 pazienti, 381 (310) µmol/L	9 pazienti, 558 (422) µmol/L	-177 (da -519.0 a 165.10)
Cattran DC, 1995 (32)	Proteinuria	9 pazienti, 4.5 (4) g/24 ore	8 pazienti, 9.2 (5) g/24 ore	-4.70 (da -9.04 a -0.36)
Pisoni R, 2000 (37)	Proteinuria	10 pazienti, 7.5 (7.6) g/24 ore	11 pazienti, 2.8 (2.5) g/24 ore	4.70 (da -0.24 a 9.64)
	Creatininemia	10 pazienti, 189 (65) µmol/L	11 pazienti, 178 (79) µmol/L	11.0 (-50.66 a 72.66)

NE = non eseguibile

re la remissione della SN (RR 4.6; IC 95% da 3.2 a 8.4).

In un'altra metanalisi, Hogan et al. hanno considerato 7 RCT condotti su 493 pazienti assegnati a ricevere citotossici, corticosteroidi, o terapia sintomatica (47). La metanalisi ha confermato che solo i citotossici aumentavano significativamente la probabilità di remissione della SN (RR 4.8; IC 95% da 1.44 a 15.96, $p < 0.05$).

In una revisione sistematica *Cochrane*, Perna et al. hanno analizzato i risultati di 18 RCT condotti su un totale di 1025 pazienti, assegnati a ricevere regimi terapeutici a base di immunosoppressori o di sintomatici/placebo (48). Sono state considerate quattro classi di terapia immunosoppressiva: 1) corticosteroidi da soli; 2) agenti citotossici da soli o in associazione agli steroidi; 3) inibitori delle calcineurine

(ciclosporina) da sola o in associazione agli steroidi; 4) agenti antiproliferativi. La metanalisi ha dimostrato che fra i diversi schemi immunosoppressivi impiegati, nessuna terapia determinava una riduzione del rischio dell'*endpoint* combinato di ESRD o morte. Per quanto concerne gli altri *outcome* considerati, soltanto l'utilizzo di citotossici permetteva un aumento significativo dell'incidenza di remissione completa della SN, sia nei confronti del non trattamento (RR 2.37; IC 95% da 1.32 a 4.25; $p = 0.004$) che degli steroidi (RR 1.89; IC 95% da 1.34 a 2.67; $p = 0.0003$) e una riduzione significativa della proteinuria (WMD -2.36 g/die; IC 95% da -4.27 a -0.46; $p = 0.02$). Non vi era nessuna differenza di remissioni complete tra due agenti citotossici, quali clorambucil verso ciclofosfamide (RR 0.46; IC 95%

TABELLA IV - RISULTATI DEGLI STUDI INCLUSI (VARIABILI DICOTOMICHE)

Autore ed anno	Outcomes	Gruppo di intervento (numero di pazienti con evento/numero totale di pazienti in quel gruppo)	Gruppo di controllo (numero di pazienti evento/numero totale di pazienti in quel gruppo)	Rischio relativo (intervallo di confidenza 95%)	Differenza di rischio (%)
Coggins CH, 1979 (15)	RC	4/34 (11.7%)	4/38 (10.5%)	1.12 (da 0.30 a 4.13)	1.2
	RP	8/34 (23.5%)	3/38 (7.9%)	2.98 (da 0.86 a 10.34)	15.6
	RC + RP	12/34 (35.3%)	7/38 (18.4%)	1.92 (da 0.85 a 4.30)	16.9
	ESRD	1/34 (2.9%)	5/38 (13.1%)	0.22 (da 0.03 a 1.82)	-10.2
	Morte	0/34	2/38 (5.2%)	0.22 (da 0.01 a 4.48)	-5.2
	Morte + ESRD	1/34 (2.9%)	7/38 (18.4%)	0.16 (da 0.02 a 1.23)	-15.5
	EAG	1/34 (2.9%)	1/38 (2.6%)	1.12 (da 0.07 a 17.19)	0.3
Cattran DC, 1989 (20)	RC	14/64 (21.9%)	16/56 (28.6%)	0.77 (da 0.41 a 1.42)	-6.7
	ESRD	3/81 (3.7%)	4/77 (5.2%)	0.71 (da 0.16 a 3.08)	-1.5
	Morte	3/81 (3.7%)	1/77 (1.3%)	2.85 (da 0.30 a 26.83)	2.4
	Morte + ESRD	6/81 (7.4%)	5/77 (6.5%)	1.14 (da 0.36 a 3.59)	0.9
	EAG	5/81 (6.2%)	0/77	10.46 (da 0.59 a 186.1)	6.2
Cameron JS, 1990 (22)	Remissione	10/52 (19.2%)	7/51 (13.7%)	1.40 (da 0.58 a 3.40)	5.5
	ESRD	8/52 (15.4%)	6/51 (11.8%)	1.31 (da 0.49 a 3.50)	3.6
	Morte	1/52 (1.9%)	4/51 (7.8%)	0.25 (da 0.03 a 2.12)	-5.9
	Morte + ESRD	9/52 (17.3%)	10/51 (19.6%)	0.88 (da 0.39 a 1.99)	-2.3
	EAG	2/52 (3.8%)	1/51 (1.9%)	1.96 (da 0.18 a 20.97)	1.9
Silverberg DS, 1976 (14)	RC	0/5	0/4	NE	0
	RP	0/5	1/4 (25.0%)	0.28 (da 0.01 a 5.43)	-25.0
	ESRD	0/5	0/4	NE	0
	Morte	0/5	0/4	NE	0
Donadio JV, 1974 (12)	RC	0/9	0/9	NE	0
	RP	4/9 (44.4%)	2/9 (22.2%)	2.0 (da 0.48 a 8.31)	22.2
	ESRD	0/11	0/11	NE	0
	Morte	0/11	0/11	NE	0
	EAG	3/11 (27.3%)	0/11	7.00 (da 0.40 a 121.39)	27.3
Murphy BF, 1992 (25)	RC	2/13 (15.4%)	1/13 (7.7%)	2.0 (da 0.21 a 19.44)	7.7
	RP	7/13 (53.8%)	3/13 (23.1)	2.33 (da 0.77 a 7.10)	30.7
	RC + RP	9/13 (69.2%)	4/13 (30.8%)	2.25 (da 0.92 a 5.49)	38.4
	ESRD	0/19	0/21	NE	0
	Morte	1/19 (5.3%)	0/21	3.30 (da 0.14 a 76.46)	5.3
	EAG	1/19 (5.3%)	0/21	3.30 (da 0.14 a 76.46)	5.3
Ponticelli C, 1995 (29)	RC	17/42 (40.5%)	2/39 (5.1%)	7.89 (da 1.95 a 31.97)	35.3
	RP	9/42 (21.4%)	11/39 (28.2%)	0.76 (da 0.35 a 1.63)	-6.8
	RC + RP	26/42 (61.9%)	13/39 (23.3%)	1.86 (da 1.12 a 3.07)	28.6
	ESRD	2/42 (4.8%)	9/39 (23.1%)	0.21 (da 0.05 a 0.90)	18.3
	Morte	1/42 (2.4%)	3/39 (7.7%)	0.31 (da 0.03 a 2.85)	-5.3
	Morte + ESRD	3/42 (7.1%)	12/39 (30.8%)	0.23 (da 0.07 a 0.76)	-23.7
	EAG	4/42 (9.5%)	0/39	8.37 (da 0.47 a 150.62)	-9.5

segue

TABELLA IV - RISULTATI DEGLI STUDI INCLUSI (VARIABILI DICOTOMICHE) (segue)

Autore ed anno	Outcomes	Gruppo di intervento (numero di pazienti con evento/numero totale di pazienti in quel gruppo)	Gruppo di controllo (numero di pazienti evento/numero totale di pazienti in quel gruppo)	Rischio relativo (intervallo di confidenza 95%)	Differenza di rischio (%)
Jha V, 2001 (38)	RC	12/47 (25.5%)	4/42 (9.5%)	2.68 (da 0.94 a 7.68)	16
	RP	20/47 (42.5%)	5/42 (11.9%)	3.57 (da 1.47 a 8.68)	30.6
	RC + RP	32/47 (68.1%)	9/42 (21.4%)	3.18 (da 1.72 a 5.86)	46.7
	EAG	5/47 (10.6%)	3/42 (7.1%)	1.49 (da 0.38 a 5.86)	3.5
Ponticelli C, 1992 (23)	RC	14/45 (31.8%)	10/47 (21.3%)	1.46 (da 0.73 a 2.95)	9.8
	RP	14/45 (31.1%)	8/47 (17.0%)	1.83 (da 0.85 a 3.93)	14.1
	RC + RP	28/45 (62.2%)	18/47 (38.3%)	1.62 (da 1.06 a 2.49)	23.9
	ESRD	0/45	2/47 (4.2%)	0.21 (da 0.01 a 4.23)	-4,2
	Morte	1/45 (2.2%)	1/47 (2.1%)	1.04 (da 0.07 a 16.20)	0,1
	Morte + ESRD	1/45 (2.2%)	3/47 (6.4%)	0.35 (da 0.04 a 3.22)	-4.2
Pahari DK, 1993 (26)	RC	33/36 (91.7%)	15/35 (42.8%)	2.14 (da 1.44 a 3.18)	48.9
	RP	0/36	7/35 (20.0%)	0.06 (da 0.0 a 1.09)	-20
	RC + RP	33/36 (91.7%)	22/35 (62.8%)	1.46 (da 1.11 a 1.92)	28.9
	ESRD	1/36 (2.8%)	2/35 (5.7%)	0.49 (da 0.05 a 5.12)	- 2.9
	Morte	0/36	0/35	NE	0
	EAG	6/42 (14.3%)	5/48 (10.4%)	1.37 (da 0.45 a 4.17)	3.9
Ahmed S, 1994 (27)	RC	5/10 (50%)	3/10 (30%)	1.67 (da 0.54 a 5.17)	20
	RP	3/10 (30%)	3/10 (30%)	1.00 (da 0.26 a 3.81)	0
	RC + RP	8/10 (80%)	6/10 (60%)	1.33 (da 0.74 a 2.41)	20
	ESRD	0/10	0/10	NE	0
	Morte	0/10	0/10	NE	0
Ponticelli C, 1998 (34)	RC	12/44 (27.3%)	16/43 (37.2%)	0.73 (da 0.39 a 1.36)	- 9.9
	RP	24/44 (54.5%)	24/43 (55.8%)	0.0 (da 0.67 a 1.43)	- 1.3
	RC + RP	36/44 (81.8%)	40/43 (93%)	0.88 (da 0.75 a 1.03)	- 11.2
	ESRD	1/50 (2%)	1/45 (2.2%)	0.90 (da 0.06 a 13.97)	- 0.2
	Morte	0/50	0/45	NE	0
	EAG	0/50	0/45	NE	0
Ponticelli, 2006 (45)	RC	8/16 (50%)	4/16 (25%)	2.00 (da 0.75 a 5.33)	25
	RP	6/16 (37.5%)	8/16 (50%)	0.75 (da 0.34 a 1.67)	-12.5
	RC + RP	14/16 (87.5%)	12/16 (75%)	1.17 (da 0.83 a 1.64)	12.5
	ESRD	1/16 (6.2%)	0/16	3.00 (da 0.13 a 68.57)	6.2
	Morte	0/16	0/16	NE	0
	EAG	2/16 (12.5%)	2/16 (12.5%)	1.00 (da 0.16 a 6.25)	0
Cattran DC, 2001 (39)	RC	2/28 (7.1%)	1/23 (4.3%)	1.64 (da 0.16 a 16.99)	2.8
	RP	9/28 (32.1%)	2/23 (8.6%)	3.70 (da 0.89 a 15.44)	23.5
	RC + RP	11/28 (39.3%)	3/23 (13%)	3.01 (da 0.95 a 9.52)	26.3
	EAG	0/28	0/23	NE	0

segue

TABELLA IV - RISULTATI DEGLI STUDI INCLUSI (VARIABILI DICOTOMICHE) (segue)

Autore ed anno	Outcomes	Gruppo di intervento (numero di pazienti con evento/numero totale di pazienti in quel gruppo)	Gruppo di controllo (numero di pazienti evento/numero totale di pazienti in quel gruppo)	Rischio relativo (intervallo di confidenza 95%)	Differenza di rischio (%)
Falk FJ, 1992 (24)	ESRD	4/13 (30.8%)	4/13 (30.8%)	1.0 (da 0.32 a 3.17)	0
	Morte	0/13	0/13	NE	0
	EAG	1/13 (7.7%)	1/13 (7.7%)	1.0 (da 0.07 a 14.34)	0
Reichert LJ, 1994 (28)	RC	0/9	2/9 (22.2%)	0.20 (da 0.01 a 3.66)	-22.2
	RP	1/9 (11.1%)	1/9 (11.1%)	1.0 (da 0.07 a 13.64)	0
	RC + RP	1/9 (11.1%)	3/9 (33.3%)	0.33 (da 0.04 a 2.63)	-22.2
	ESRD	1/9 (11.1%)	4/9 (44.4%)	0.25 (da 0.03 a 1.82)	-33.3
	Morte	0/9	1/9 (11.1%)	0.33 (da 0.02 a 7.24)	-11.1
	Morte + ESRD	1/9 (11.1%)	5/9 (55.5%)	0.20 (da 0.03 a 1.39)	-44.4
	EAG	5/9 (55.5%)	0/9	11 (da 0.70 a 173.66)	55.5
Cattran DC, 1995 (32)	ESRD	1/9 (11.1%)	4/8 (50%)	0.22 (da 0.03 a 1.60)	-38.9
	Morte	1/9 (11.1%)	0/8	2.70 (da 0.13 a 58.24)	11.1
	Morte + ESRD	2/9 (22.2%)	4/8 (50%)	0.44 (da 0.11 a 1.81)	-27.8
	EAG	0/9	0/8	NE	0
Pisoni R, 2000 (37)	RC	0/10	1/11 (9.1%)	0.36 (da 0.02 a 8.03)	-9.1
	RP	2/10 (20%)	3/11 (27.3%)	0.73 (da 0.15 a 3.53)	-7.3
	RC + RP	2/10 (20%)	4/11 (36.4%)	0.55 (da 0.13 a 2.38)	-16.3
	ESRD	3/10 (30%)	1/11 (9.1%)	3.30 (da 0.41 a 26.81)	20.9
	Morte	0/10	0/11	NE	0
	EAG	2/10 (20%)	0/11	5.45 (da 0.29 a 101.55)	20

Legenda: RC = remissione completa, RP = remissione parziale, ESRD = *end stage renal disease*, EAG = eventi avversi gravi, NE = non eseguibile.

da 0.14 a 1.49; $p=0.20$); il clorambucil tuttavia determinava una maggior numero di sospensioni temporanee o definitive del trattamento rispetto alla ciclofosfamide (RR 2.34; IC 95 % da 1.25 a 4.39; $p=0.008$) per la comparsa di gravi effetti collaterali (soprattutto leucopenia). Gli Autori concludono che la riduzione della proteinuria e la remissione completa sono da considerare “*surrogate endpoints*”, in quanto nessuna terapia immunosoppressiva dimostra un’efficacia sulla sopravvivenza del paziente o del rene.

Commenti. Nonostante le precedenti conclusioni, occorre considerare che, di fatto, la remissione della SN costituisce uno degli obiettivi del trattamento; infatti, da un lato rappresenta l’unico marker di buona prognosi renale nel lungo termine, dall’altro annulla il rischio di complicanze cardiovascolari e trombotiche, che hanno un’incidenza particolarmente elevata nei pazienti con NM e SN severa (49, 50). A causa del breve *follow-up* degli studi considerati, le metanalisi disponibili in letteratura non forniscono eviden-

ze di un effetto renoprotettivo dei diversi regimi terapeutici impiegati.

Sintesi dell’evidenza

Le evidenze della letteratura mostrano che nei pazienti con NM idiopatica la terapia immunosoppressiva aumenta l’incidenza di remissione della SN (livello 1) e migliora la sopravvivenza renale (livello 2). I risultati più favorevoli sono stati ottenuti con lo schema metilprednisolone più citotossici (clorambucil o ciclofosfamide) per 6 mesi (livello 1). L’efficacia di questa terapia di associazione, che rappresenta il trattamento di prima scelta in quanto determina una remissione duratura della SN nel 75% circa dei pazienti, ed è attualmente l’unico regime terapeutico in grado di garantire una funzione renale ed una sopravvivenza eccellenti nel lungo termine, è stata confermata dagli RCT e

TABELLA V - COSA DICONO LE ALTRE LINEE GUIDA

Linea Guida	Nazione	Anno	Raccomandazione
<i>International Society of Nephrology (56)</i>		1999	I corticosteroidi e l'azatioprina non sono efficaci (grado A, grado C) Gli alchilanti ottengono buoni risultati soprattutto quando associati ai corticosteroidi, ma hanno una potenziale tossicità (grado A) La ciclosporina può essere utile nei pazienti a rischio di progressione (grado B)
<i>Società Italiana di Nefrologia (57)</i>	Italia	2003	Astenersi dal trattamento immunosoppressivo nei pazienti senza SN Schema terapeutico di associazione metilprednisolone più clorambucil o ciclofosfamide per 6 mesi nei pazienti con SN grave Adeguatezza delle dosi dello schema di associazione nel paziente di oltre 65 anni Provvedimenti sintomatici o ciclosporina a basse dosi nei non responders

dagli studi di metanalisi; anche i farmaci citotossici (clorambucil o ciclofosfamide) da soli aumentano la probabilità di remissione della SN. Al contrario le esperienze con l'utilizzo dell'azatioprina e dei corticosteroidi da soli sono risultate negative. Nel caso dei corticosteroidi, però, l'inefficacia riportata in letteratura deriva probabilmente dalla somministrazione di schemi terapeutici inadeguati. In definitiva, la associazione dei citotossici con il metilprednisolone comporta il vantaggio di una minore durata del trattamento e garantisce, allo stesso tempo, risultati più favorevoli.

Anche la ciclosporina è provvista di un potente effetto antiproteinurico. Il 75% dei pazienti trattati sviluppa remissione della SN e, nonostante l'elevato numero di recidive, il 40% circa dei *responders* mantiene la remissione anche dopo sospensione della terapia.

Risultati promettenti sono stati riportati recentemente con l'utilizzo dell'ACTH. In uno studio randomizzato controllato multicentrico Italiano, il gruppo che riceveva ACTH otteneva una riduzione significativa della proteinuria e della colesterolemia e una elevata incidenza di remissione della SN (45). Il trattamento con ACTH ottiene, nel breve termine, gli stessi risultati dello schema di associazione metilprednisolone più clorambucil o ciclofosfamide per 6 mesi e risultava complessivamente ben tollerato. Per l'ACTH e per la ciclosporina mancano tuttavia le evidenze di un miglioramento della sopravvivenza renale nel lungo termine, ma poiché la remissione della SN rappresenta uno degli obiettivi del trattamento, questi due agenti assumono il ruolo di farmaci alternativi allo schema di prima scelta, sia per i pazienti non *responders* che per quelli con controindicazioni ai farmaci citotossici.

Implicazioni per la pratica clinica

Una scelta terapeutica razionale, basata sulla valutazione del bilancio rischio/beneficio della terapia immuno-

soppressiva, deve tener conto dei fattori più strettamente correlati con la prognosi della malattia, che sono stati identificati nella severità e durata della proteinuria, nei valori iniziali di creatinina plasmatica, e nella severità del danno tubulointerstiziale e della sclerosi glomerulare alla biopsia renale. Sulla base di questi presupposti la terapia immunosoppressiva è controindicata nei pazienti senza SN in quanto essi sviluppano eccezionalmente un deterioramento della funzione renale e non sono esposti al rischio di complicanze della SN stessa. In questi casi è sufficiente l'uso di farmaci provvisti di effetto antiproteinurico come gli ACE-inibitori e gli antagonisti recettoriali dell'angiotensina. Al contrario, in presenza di SN vi è indicazione alla somministrazione di farmaci immunosoppressori. È ancora indefinito se un intervento terapeutico precoce è preferibile ad uno più tardivo; nei pazienti asintomatici la decisione terapeutica può essere supportata dalla osservazione di una proteinuria elevata persistente per oltre 6 mesi, mentre in presenza di SN severa e sintomatica la terapia va istituita precocemente. La tempestività dell'intervento ha lo scopo di prevenire sia l'insorgenza di complicanze della SN, che lo sviluppo di un deterioramento della funzione renale o di un severo danno tubulointerstiziale, condizioni che riducono le probabilità di risposta al trattamento e ne aumentano la tossicità.

Il principale e più temuto limite con l'uso dei citotossici è il rischio oncogeno, che però è stato descritto con dosi cumulative medie di 7 g per il clorambucil e di 80 g per la ciclofosfamide, quindi decisamente superiori a quelle impiegate nello schema terapeutico di associazione. Di fatto, negli studi Italiani, la morbilità riportata con la terapia di associazione era inferiore al 10%, tuttora non sono stati riferiti casi di morte attribuibili all'immunosoppressione e non è stata segnalata un'aumentata incidenza di neoplasie (34). Il trattamento di 3 mesi con 0.2 mg/kg/die di clorambucil o con 2.0 mg/kg/die di ciclofosfamide può però esitare in azoospermia, per cui nel paziente giovane è

indicata la raccolta e conservazione del liquido seminale prima di iniziare la terapia.

La considerazione del rapporto rischio/beneficio del trattamento assume importanza particolarmente rilevante in presenza di età avanzata e di insufficienza renale. Nel paziente di età superiore ai 65 anni, la terapia di associazione ottiene gli stessi risultati favorevoli descritti nei più giovani, ma comporta una incidenza decisamente superiore di tossicità iatrogena (51). Nell'anziano, pertanto, possono valere gli stessi orientamenti terapeutici del paziente di età inferiore, riducendo però il dosaggio del clorambucil e della ciclofosfamide, e praticando un accurato monitoraggio durante il trattamento. La presenza di insufficienza renale è un'altra condizione che aumenta sensibilmente l'incidenza e la severità degli effetti collaterali, che in alcuni studi della letteratura arrivano ad interessare il 100% dei pazienti. In aggiunta, l'efficacia della terapia diminuisce con l'aggravarsi del danno renale. Pertanto, la reale utilità del trattamento deve essere valutata sulla base dei valori di creatinemia, dell'aspetto ecografico dei reni e della severità delle lesioni istologiche in termini di alterazioni tubulointerstiziali e di sclerosi glomerulare (52). Anche in questo caso nei pazienti destinati al trattamento è richiesta una riduzione delle dosi dei farmaci impiegati.

In presenza di controindicazioni allo schema di associazione, la somministrazione di ACTH 2 volte a settimana per un anno costituisce un trattamento alternativo, in quanto ottiene remissione della SN in elevata percentuale di pazienti ed è ben tollerato. La ciclosporina costituisce una ulteriore alternativa terapeutica, con particolare indicazione per i pazienti con SN severa, persistente dopo sospensione della terapia di associazione. La risposta ottimale alla ciclosporina richiede un trattamento di almeno un anno (53), al termine del quale la sospensione deve avvenire gradualmente (0.5 mg/kg/die al mese) per prevenire la comparsa di recidive della SN. Il principale limite del trattamento con ciclosporina è rappresentato dalla sua nefrotossicità, che tuttavia è un evento raro con somministrazioni giornaliere di circa 4 mg/kg/die, ed è insolito nei pazienti con funzione renale normale e in assenza di fibrosi interstiziale o sclerosi glomerulare estese.

Infine, per quanto riguarda le proposte terapeutiche alternative a questi schemi più consolidati, rappresentate da micofenolato mofetile, tacrolimus e rituximab, non esistono ancora in letteratura dati sufficienti per stabilire un effettivo ruolo di questi agenti nel trattamento della NM.

Applicabilità

Non vi è motivo per ritenere che i dati ottenuti dall'esame degli RCT internazionali meritino una particolare rivalutazione per una loro applicazione ai pazienti Italiani con nefropatia membranosa idiopatica. D'altra parte gli studi principali sono costituiti da RCT multicentrici effettuati in

Italia e, pertanto, le evidenze sopra riportate sono ovviamente applicabili ed utilizzabili nella nostra popolazione.

Implicazioni per la ricerca

Lo studio multicentrico Italiano del 1995 ha dimostrato che nei pazienti con NM e SN, la somministrazione di metilprednisolone alternato ai citotossici per 6 mesi, ottiene ottimi risultati, che si confermano anche nel lungo termine (29). L'utilizzo dei citotossici ha, tuttavia, suscitato pareri controversi, e ha stimolato la ricerca di nuovi schemi di trattamento. L'ACTH rappresenta una delle più recenti proposte terapeutiche alternative. La prima segnalazione dell'efficacia di questo agente nei pazienti con NM e SN risale ad uno studio non controllato del 1999 (54), che dimostrava che il trattamento con ACTH otteneva un significativo miglioramento del profilo lipoproteico, della proteinuria e della funzione renale. Questi primi risultati favorevoli sono stati successivamente confermati da un piccolo studio non controllato pubblicato nel 2004 (55), e da un RCT multicentrico Italiano del 2006 (45). Tali risultati, se confermati su casistiche più ampie e con periodi di osservazione più prolungati, potrebbero identificare in questo agente una valida alternativa terapeutica allo schema di associazione. Per tale motivo è stata proposta, a numerosi centri Nefrologici Italiani, la partecipazione alla estensione di questo studio, e appare questa la giusta occasione per rinnovare l'invito.

Altre Linee Guida

La letteratura Scientifica sull'argomento contiene numerose indicazioni terapeutiche nell'ambito di revisioni e di opinioni degli Autori, che riuniscono evidenze ed impressioni personali. Le Linee Guida basate sulle evidenze purtroppo non sono molte, in quanto vi sono pochi RCT adeguatamente dimensionati. In Tabella V si accludono le raccomandazioni di due Linee Guida (56, 57).

Indirizzo degli Autori:
Dr.ssa Patrizia Passerini
Fondazione Ospedale Maggiore
Policlinico Mangiagalli e Regina Elena
U.O. di Nefrologia e Dialisi-Pad. Croff
Via della Commenda, 15
20122 Milano
e-mail: passerini@policlinico.mi.it

Bibliografia

1. Row PG, Cameron JS, Turner DR, et al. Membranous Nephropathy. Long-term follow-up and association with neoplasia. *Q J Med* 1975; 174: 207-39.
2. Honkanen E. Survival in idiopathic membranous glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 1986; 25: 122-8.
3. MacTier R, Boulton-Jones JM, Payton CD, McLay A. The natural history of membranous nephropathy in the West of Scotland. *Q J Med* 1986; 60: 793-802.
4. Schieppati A, Mosconi L, Perna A, et al. Prognosis of untreated patients with idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1993; 329: 85-9.
5. du Buf-Vereijken PW, Branten AJ, Wetzels JF. Idiopathic membranous nephropathy: outline and rationale of a treatment strategy. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 1012-29.
6. Passerini P, Pasquali S, Cesana B, Zucchelli P, Ponticelli C. Long-term outcome of patients with membranous nephropathy after complete remission of proteinuria. *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4: 525-9.
7. Troyanov S, Wall CA, Miller JA, Scholey JW, Cattran DC. Toronto Glomerulonephritis Registry Group. Idiopathic membranous nephropathy: definition and relevance of a partial remission. *Kidney Int* 2004; 66: 1199-205.
8. Cattran DC, Pei Y, Greenwood CM, Ponticelli C, Passerini P, Honkanen E. Validation of a predictive model of idiopathic membranous nephropathy: its clinical and research implication. *Kidney Int* 1997; 51: 901-7.
9. Ponticelli C, Passerini P. Membranous nephropathy. In: Ponticelli C, Glasscock RJ, eds. *Treatment of primary glomerulonephritis*. New York: Oxford University Press, 1997; p. 147-85.
10. Black DAK, Rose G, Brewer DB. Controlled trial of prednisone in adult patients with the nephrotic syndrome. *Br Med J* 1970; 3: 421-6.
11. Medical Research Council Working Party. Controlled trial of azathioprine and prednisone in chronic renal disease. *BMJ* 1971; 2: 239-41.
12. Donadio JV, Holley KE, Anderson CF, Taylor WE. Controlled trial of cyclophosphamide in idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int* 1974; 6: 431-9.
13. Lagrue G, Bernard D, Bariety J, Druet P, Guenel J. Traitement par le chlorambucil et l'azathioprine dans les glomerulonephrites primitives: resultats d'une étude contrôlée. *J Urol Nephrol* 1975; 9: 655-72.
14. Silverberg DS, for the Western Canadian Glomerulonephritis Study Group. Controlled trial of azathioprine in the nephrotic syndrome secondary to idiopathic membranous glomerulonephritis. *Can Med Assoc J* 1976; 115: 1209-13.
15. Coggins CH, for the Collaborative Study of the Adult Idiopathic Nephrotic Syndrome. A controlled study of short-term prednisone treatment in adults with membranous nephropathy. Collaborative Study of the Adult Idiopathic Nephrotic Syndrome. *N Engl J Med* 1979; 301: 1301-6.
16. Tiller DJ. A prospective randomized trial in the use of cyclophosphamide, dipyridamole and warfarin in membranous and mesangiocapillary glomerulonephritis. In: Zurukzoglu W, Papadimitriou M, Pyrpassopoulos M, Sion M, Zamboulis C, eds *Proc 8th Int Cong Nephrol*, University Studio and Karger, Tessaloniki and Basel 1981; p. 345-54.
17. Ponticelli C, Zucchelli P, Imbasciati E, et al. Controlled trial of methylprednisolone and chlorambucil in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1984; 310: 946-50.
18. West ML, Jindal KK, Bear RA, Goldstein MB. A controlled trial of cyclophosphamide in patients with membranous nephropathy. *Kidney Int* 1987; 32: 579-84.
19. Cameron JS. The MRC Trial of Prednisolone in Membranous Nephropathy. The Working Party of the UK MRC Glomerulonephritis Registry. *Nephrol Dial Transplant* 1988; 3: A507. (abs)
20. Cattran DC, Delmore T, Roscoe J, et al. A randomized controlled trial of prednisone in patients with idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1989; 320: 210-5.
21. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, et al. A randomized trial of methylprednisolone and chlorambucil in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1989; 320: 8-13.
22. Cameron JS, Healy MJR, Adu D. The Medical Research Council Trial of short-term high-dose alternate day prednisolone in idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome in adults. *Q J Med* 1990; 74: 1313-56.
23. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, Cesana B, and the Italian Idiopathic Membranous Nephropathy Treatment Study Group. Methylprednisolone plus chlorambucil as compared with methylprednisolone alone for the treatment of idiopathic membranous nephropathy. *New Engl J Med* 1992; 327: 599-603.
24. Falk RJ, Hogan SL, Muller KE, Jennette JC, and the Glomerular Disease Collaborative Network. Treatment of progressive membranous glomerulopathy. A randomized trial comparing cyclophosphamide and corticosteroids with corticosteroids alone. *Ann Intern Med* 1992; 116: 438-45.
25. Murphy BF, McDonald I, Fairley KF, Kincaid-Smith PS. Randomized controlled trial of cyclophosphamide, warfarin and dipyridamole in idiopathic membranous glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 1992; 37: 229-32.
26. Pahari DK, Das S, Dutta BN, Banerjee D. Prognosis and management of membranous nephropathy. *J Assoc Physicians India* 1993; 41: 350-1.
27. Ahmed S, Rahman M, Alam MR, et al. Methylprednisolone plus chlorambucil as compared with prednisolone alone for the treatment of idiopathic membranous nephropathy - A preliminary study. *Bangladesh Ren J* 1994; 13: 51-4.
28. Reichert LJ, Huysmans FT, Assmann K, Koene RA, Wetzels JF. Preserving renal function in patients with membranous nephropathy: daily oral chlorambucil compared with intermittent monthly pulses of cyclophosphamide. *Ann Intern Med* 1994; 121: 328-33.
29. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, et al. A 10-year follow-up of a randomized study with methylprednisolone and chlorambucil in membranous nephropathy. *Kidney Int* 1995; 48: 1600-4.
30. Braun N, Erley C, Benda N, et al. Therapy of membranous glomerulopathy with nephrotic syndrome. 5 years follow-up of a prospective, randomized multi-center study. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: A967.
31. Braun N, Erley C, Benda N, et al. Therapy of membranous glomerulopathy with nephrotic syndrome. 5 years follow-up of a prospective, randomized multi-center study. *Clin Nephrol* 1995; 44: A413.
32. Cattran DC, Greenwood C, Ritchie S, et al. Controlled trial of cyclosporin in patients with progressive membranous nephropathy. *Kidney Int* 1995; 7: 1130-5.
33. Branten JW, Reichert LJ, Koene AP, Wetzels JF. Cyclophosphamide is superior to chlorambucil in the treatment of patients with membranous nephropathy and renal insufficiency (abstract). *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: A82.
34. Ponticelli C, Altieri P, Scolari F, et al. A randomized study comparing methylprednisolone plus chlorambucil versus methylprednisolone plus cyclophosphamide in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 444-50.
35. Branten AJ, Reichert LJ, Koene AP, Wetzels JF. Oral cyclophosphamide versus chlorambucil in the treatment of patients with membranous nephropathy and renal insufficiency. *Q J Med* 1998; 91: 359-62.
36. Cattran DC, Pohl M, Maxwell D, et al. Randomized controlled trial of cyclosporine vs placebo in steroid resistant, nephrotic patients with membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: A85.
37. Pisoni R, Grinyo JM, Salvadori M, et al. Cyclosporine versus conservative therapy in patients with idiopathic membranous nephropathy (IMN) and deteriorating renal function: results of

- the CYCLOMEN trial. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: A95.
38. Jha V, Kohli HS, Sud K, et al. Randomized controlled trial of steroids and cyclophosphamide in adults with idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: A213.
 39. Cattran DC, Appel GB, Hebert LA, et al. Cyclosporine in patients with steroid-resistant membranous nephropathy: a randomized trial. *Kidney Int* 2001; 59: 1484-90.
 40. Dyadyk AL, Bagriy AE, Yarovaya NF, Dyadyk LA. Results of long-term randomised study of immunosuppressive treatment of patients with idiopathic membranous glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: A64
 41. Branten AJW, du Buf-Vereijken PW, Wetzels JF. Defining the optimal time of treatment start in patients with membranous nephropathy: a randomized study. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: A668
 42. Sahay M, Anuradha, Narayen G. Ponticelli regimen for membranous nephropathy - do indians respond differently? *Indian J Nephrol* 2002; 12: A180.
 43. Gopal KA, Sahay M, Raman A, Narayen G. Ponticelli regime for membranous nephropathy - do Indians respond differently? *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: A615.
 44. Michail S, Filiopoulos V, Kosmadakis G, et al. Comparison of three regimens in patients with idiopathic membranous nephropathy (IMN) associated with nephrotic syndrome (NS). ERA - EDTA Congress, May 15 - 18, 2004, Lisbon, Portugal 2004; p. 34.
 45. Ponticelli C, Passerini P, Salvadori M, et al. A randomized pilot trial comparing methylprednisolone plus a cytotoxic agent versus synthetic adrenocorticotrophic hormone in idiopathic membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 233-40.
 46. Imperiale TF, Goldfarb S, Berns JS. Are cytotoxic agents beneficial in idiopathic membranous nephropathy? A meta-analysis of the controlled trials. *J Am Soc Nephrol* 1995; 5: 1533-58.
 47. Hogan SL, Muller KE, Jenette C, Falk RJ. A review of therapeutic studies of idiopathic membranous glomerulopathy. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 862-75.
 48. Perna A, Schieppati A, Zamora J, Giuliano GA, Braun N, Remuzzi G. Immunosuppressive treatment for idiopathic membranous nephropathy: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 385-401.
 49. Ordonez JD, Hiatt RA, Killebrew EJ, Fireman BH. The increased risk of coronary heart disease associated with nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1993; 44: 638-42.
 50. Sarasin FP, Schifferli JA. Prophylactic oral anticoagulation in nephrotic patients with idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int* 1994; 45: 169-74.
 51. Passerini P, Como G, Viganò E, et al. Idiopathic membranous nephropathy in the elderly. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 1321-5.
 52. Brunkhorst R, Wrenger E, Koch KM. Low-dose prednisolone/chlorambucil therapy in patients with severe membranous glomerulonephritis. *Clin Invest* 1994; 72: 277-82.
 53. Fritsche L, Budde K, Faber L, et al. Treatment of membranous glomerulopathy with cyclosporin A: how much patience is required? *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1036-8.
 54. Berg AL, Nilsson-Ehle P, Arnadottir R. Beneficial effects of ACTH on the serum lipoprotein profile and glomerular function in patients with membranous nephropathy. *Kidney Int* 1999; 56: 1534-43.
 55. Picardi L, Villa G, Galli F, et al. ACTH therapy in nephrotic syndrome induced by idiopathic membranous nephropathy. *Clin Nephrol* 2004; 62: 403-4. (letter)
 56. Muirhead N. Management of idiopathic membranous nephropathy: Evidence-based recommendations. *Kidney Int* 1999; 55 (Suppl.): S47-55.
 57. Cagnoli L, Fuiano G, Imbasciati E, et al., per la Società Italiana di Nefrologia. Linee Guida sulle indicazioni ed esecuzione della biopsia renale percutanea e sulla terapia delle nefropatie glomerulari. *G Ital Nefrol* 2003; (Suppl. 24): S3-47.