

PROBLEMI DI TERAPIA IMMUNOSOPPRESSIVA NELLE NEFROPATIE CON INSUFFICIENZA RENALE CRONICA

S. Savoldi, P. Mesiano, M. Rocchietti

U.O.A. Nefrologia e Dialisi, Ospedale di Cirié, ASL 6, Regione Piemonte, Cirié (TO)

Problems with immunosuppressive agents in nephropathies with chronic renal failure

Immunosuppressive treatment is widely used in transplant patients, who often have chronic renal failure, while its use in nephropathies of native kidneys with chronic renal insufficiency is still limited. In recent years a number of papers have reported advantages of its use also in this setting. A prerequisite for immunosuppression in this condition is accurate renal histology, in order to define the etiology, activity/chronicity index and prognosis. Although clinicians agree on the use of aggressive treatment for secondary nephropathies, the approach to primary forms in the presence of chronic renal failure remains controversial, as does the definition of a "point of no return" beyond which treatment could be ineffective or unsafe. Nonrandomized studies found that immunosuppressive drugs such as cyclophosphamide can be useful in membranous nephropathy with renal insufficiency. The use of immunosuppressive drugs in IgA nephropathy in the presence of established renal insufficiency seems to improve renal survival with a limited occurrence of side effects.

Since the pharmacokinetics of the current immunosuppressive agents (steroids, azathioprine, cyclophosphamide, chlorambucil, mycophenolate mofetil) is modified by renal insufficiency, attention should be paid to reducing drug doses and monitoring toxicity. Immunosuppressive treatment is a critical procedure in patients with chronic renal failure, in whom an increased risk of infection is already present. In conclusion, on the basis of the data of the literature, we can hypothesize that the "point of no return" exceeds the threshold generally considered safe by clinicians. Nevertheless, a strict definition of a cutoff value for renal function to establish whether or not a certain treatment should be given is not applicable in clinical practice, where the choice of an immunosuppressive approach must be tailored to the individual patient based on a global evaluation including renal histology, clinical conditions and previous immunosuppression. (G Ital Nefrol 2008; 25: (Suppl. S44) S38-47)

Conflict of interest: None

KEY WORDS:

Immunosuppressive treatment,
Glomerular nephropathies,
Chronic renal failure,
Pharmacokinetics

PAROLE CHIAVE:

Terapia immunosoppressiva,
Nefropatie glomerulari,
Insufficienza renale cronica,
Farmacocinetica

✉ Indirizzo degli Autori:

Dr.ssa Silvana Savoldi
U.O.A. Nefrologia e Dialisi
Ospedale Civile di Cirié ASL 6
Via Battitore, 7/9
10073 Cirié (TO)
e-mail: cirie2.dialisi@asl6.piemonte.it

INTRODUZIONE

La terapia immunosoppressiva è stata impiegata nelle glomerulonefriti dagli inizi degli anni '60 (1). Ricercando su PubMed "immunosuppressive therapy AND chronic renal failure" si estraggono 756 articoli, tra cui 142 review.

L'esperienza sull'utilizzo dei farmaci immunodepressori nei pazienti con insufficienza renale cronica è inoltre

molto ampia nei pazienti portatori di trapianto renale, che presentano questa condizione nel 70% dei casi (2).

Nonostante questa lunga esperienza, ai pazienti con malattia renale e insufficienza renale cronica viene riservato un percorso diagnostico e terapeutico spesso incompleto. La presenza di insufficienza renale da un lato è un indice prognostico negativo e dall'altro viene interpretata come condizione che controindica l'impiego di una terapia specifica.

Negli ultimi anni sono però comparse in letteratura casistiche cliniche sul trattamento di pazienti con nefropatia primitiva e insufficienza renale che sembrano dare risultati incoraggianti.

L'obiettivo del trattamento immunosoppressivo del paziente con nefropatia ed insufficienza renale cronica non è quello di ottenerne la guarigione ma di controllare l'evoluzione della malattia con il minimo degli effetti collaterali legati al trattamento.

La gestione della terapia immunosoppressiva in pazienti con insufficienza renale è condizionata da:

- azione su un sistema immunitario già alterato con maggior rischio di eccessiva immunosoppressione;
- maggiore tossicità da farmaci per la presenza di insufficienza renale (diversa farmacocinetica e difficoltà di monitoraggio).

La scelta della terapia immunosoppressiva implica inoltre un costante impegno da parte del nefrologo e richiede coinvolgimento e motivazione del paziente stesso.

VALUTAZIONE DEL PAZIENTE CON GLOMERULONEFRITE E INSUFFICIENZA RENALE CRONICA

Il primo problema da affrontare riguarda la diagnosi. Bisogna sempre fare la diagnosi. La diagnosi eziologica non può prescindere da quella istologica.

L'importanza di una corretta diagnosi, anche nei pazienti con insufficienza renale cronica, deriva da diverse necessità, tra le quali la definizione prognostica della malattia anche in previsione di un successivo trapianto di rene.

Una corretta diagnosi risulta di fondamentale importanza ai fini terapeutici, consentendo di instaurare un trattamento di tipo patogenetico, secondo schemi ben definiti per ogni tipo di patologia, piuttosto che un trattamento sintomatico dell'insufficienza renale cronica. Il tipo di trattamento patogenetico verrà altresì influenzato dal tipo di lesione riscontrata e dal grado di insufficienza renale. Per questo motivo è necessario:

- 1) uniformare il grado di insufficienza renale applicando per tutti i pazienti la definizione di insufficienza renale cronica secondo gli stadi K/DOQI;
- 2) definire istologicamente se la patologia è primitiva o secondaria in quanto hanno prognosi e trattamenti diversi;
- 3) definire il tipo di lesione (proliferativa o non proliferativa);
- 4) valutare la presenza o meno di sindrome nefrosica;
- 5) definire il grado di attività o cronicità della malattia;
- 6) valutare gli indicatori ed i predittori di prognosi per analizzare il rischio di evoluzione verso l'insufficienza renale cronica terminale.

PATOLOGIA SECONDARIA

La patologia secondaria trova concordi i nefrologi nell'impostazione clinica; l'esperienza ha dimostrato che un trattamento aggressivo in queste patologie, anche in presenza di insufficienza renale cronica avanzata, porta a miglioramento del quadro clinico ed istologico. Le glomerulonefriti secondarie sono patologie proliferative che presentano alla biopsia lesioni attive suscettibili di regressione con terapia immunosoppressiva; il miglioramento del quadro istologico coincide con il miglioramento della funzione renale. La terapia immunosoppressiva viene inoltre effettuata per controllare la patologia sistemica e l'associata morbilità e mortalità.

Dal trattamento delle vasculiti ANCA associate derivano numerose informazioni sull'utilizzo dei farmaci immunosoppressori in situazioni di insufficienza renale, presente nel 70% circa di questi pazienti (3). La terapia combinata con ciclofosfamide e prednisone consente la remissione del 70-85% dei pazienti con vasculiti ANCA associate (4).

In presenza di compromissione funzionale severa (creatininemia >5.7 mg/dL), la mortalità e il rischio di dialisi ad un anno è del 25% (5).

In questo gruppo di pazienti il controllo della patologia rappresenta un obiettivo di primaria importanza ed è imprescindibile dall'utilizzo di schemi terapeutici aggressivi.

Recentemente sono stati pubblicati i risultati dello studio MEPEX che confrontava il trattamento con plasma exchange verso metilprednisolone per via endovenosa in aggiunta alla terapia "standard" in pazienti con grave compromissione della funzione renale; per quanto si sia ottenuto un miglioramento della funzione renale nel 69% dei pazienti nel gruppo che aveva ricevuto plasma exchange e nel 49% dei pazienti nel gruppo trattato con boli di metilprednisolone ($p=0.02$), circa il 50% dei pazienti in entrambi i gruppi presentava eventi avversi severi o a rischio di vita (3).

Gli Autori ipotizzano che il maggior numero di eventi avversi riscontrato nello studio MEPEX rispetto ad altri studi che coinvolgevano pazienti con compromissione renale meno severa, trattati con i medesimi farmaci sia ascrivibile in parte alla ridotta clearance della ciclofosfamide e dei suoi metaboliti in presenza di insufficienza renale (6).

In un sottogruppo di pazienti dello studio MEPEX, già in dialisi al momento della diagnosi e con severa atrofia tubulare alla biopsia, il rischio di morte a causa della terapia era più alto rispetto alla probabilità di essere dialisi-indipendenti se la percentuale di glomeruli normali era inferiore al 18% e al 2% nel gruppo trattato rispettivamente con metilprednisolone o plasmaferesi (7).

TABELLA I - TRATTAMENTO CON CICLOFOSFAMIDE E CLORAMBUCILE IN PAZIENTI CON GLOMERULONEFRITE MEMBRANOSA IDIOPATICA ED INSUFFICIENZA RENALE

Citazione bibliografica	N. pazienti	Sesso (M/F)	Creatinemia (mg/dl)	Proteinuria (g/die)	Follow-up (mesi)	Remissione della proteinuria				Funzione renale		
						Iniziale		Finale		Migliorata	Stabile	Peggiorata
						Completa	Parziale	Completa	Parziale			
Ciclofosfamide												
Bruns et al. (17)	11	9/2	2.24 (1.80-4.20)	11.9 (6.2-22)	34 (12-54)	4	5	3	4	7	4	0
Jindal et al. (19)	9	7/2	2.51 (1.24-3.74)	11.1±7.6	83±13	4	4	3	4	3	3	3
Alexopoulos et al. (20)	17	12/5	1.30±0.5	5.1±1.4	58.9 (12-156)	5	7	3	4	1	12	4
du Buf-Vereijken et al. (13)	65	55/10	1.93 (1.20-5.79)	10 (2-23)	51 (5-132)	17	39	16	31	35	20	10
Totale	102					30(29)	55(54)	25(25)	43(41)	46(45)	39(3)	17(17)
Clorambucile												
Mathieson et al. (16)	8	7/1	2.19±0.7	15.3 (8.8-23.9)	17 (9-32)	1	3	0	4	6	1	1
Brunkhorst et al. (21)	9	6/3	2.57±0.44	>10	20 (12-24)	ND	ND	ND	ND	5	2	2
Warwick et al. (18)	21	19/2	2.71 (2.04-5.43)	14.1 (1.4-30.4)	39 (4-68)	ND	ND	2	4	7	5	9
Stirling et al. (22)	19	17/2	3.02	12.5	54	ND	ND	2	3	5	2	12
Branten et al. (23)	15	15/0	2.48±0.83	9±2.6	38 (8-71)	0	5	0	2	3	3	9
Torres et al. (14)	19	11/8	2.3±0.94	11.2±3.3	51.8±36.5	5	3	5	2	11	2	6
Totale	91					6(14)	11(26)	9*(11)	15*(18)	37(41)	15(1)	39(43)

Abbreviazione: ND, non disponibile; *percentuale di pazienti in remissione calcolata su 82 pazienti valutati Modificata da 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 (24).

I dati dello studio Cycazarem (*Randomised trial of cyclophosphamide versus azathioprine during remission in ANCA positive Systemic Vasculitis*), pubblicati nel 2003 dimostrano che, anche nel paziente in cui è stata indotta remissione, si assiste ad un progressivo miglioramento della funzione renale durante la terapia di mantenimento a prezzo però di un'incidenza di gravi eventi avversi in circa il 10% dei pazienti sia in azatioprina che in ciclofosfamide. Durante la fase di mantenimento circa il 50% dei pazienti in ciclofosfamide ed il 30% in azatioprina aveva sviluppato neutropenia, favorita secondo gli Autori dall'età avanzata e l'insufficienza renale, fattori predisponenti la mielosoppressione (8).

Il 10-28% dei pazienti con nefrite lupica ed insufficienza renale progressiva necessitante dialisi può avere una ripresa della funzione renale tale da con-

sentire la sospensione del trattamento dialitico (9), in particolare in presenza di indici di attività della malattia alla biopsia renale. Un trattamento immunosoppressivo aggressivo consente un recupero della funzione renale in una minoranza di pazienti anche in caso di nefropatia di lunga durata e presenza di indici di cronicità alla biopsia renale. Soltanto un indice di cronicità di 5 o superiore è predittivo di raddoppio della creatinina nel lungo tempo confermando che questo parametro è importante solo in presenza di lesioni diffuse e irreversibili (10).

NEFROPATIE PRIMITIVE

Nel trattamento delle nefropatie primitive diversi quesiti rimangono ancora aperti:

1) È indicato un trattamento immunosoppressivo anche in assenza di lesioni attive?

2) Con che grado di insufficienza renale è meglio non fare terapia? Esiste e dove si colloca "il punto di non ritorno"?

3) Vi è maggior rischio di immunosoppressione? Quali farmaci impiegare?

4) La presenza di insufficienza renale determina maggiore tossicità? Quale la dose e la durata della terapia?

L'istologia renale è estremamente importante ma è solo uno degli aspetti che dobbiamo prendere in considerazione nella scelta terapeutica. Una attenta valutazione delle condizioni cliniche e della eventuale precedente terapia devono guidare la nostra decisione terapeutica. Risulta inoltre difficile prevedere la risposta alla terapia anche in casi con prevalenza di lesioni croniche.

Non esiste un consenso sul livello di insufficienza renale oltre il quale non vi è indicazione ad instaurare un trattamento immunosoppressivo. In particolare in Letteratura sono effettuati tentativi di trattamento in stadi diversi di compromissione funzionale nelle nefropatie più comunemente trattate con tali farmaci.

CON CHE GRADO DI INSUFFICIENZA RENALE È MEGLIO NON FARE TERAPIA?

Glomerulonefrite membranosa

La glomerulonefrite membranosa è una delle cause più frequenti di sindrome nefrosica dell'adulto. Vi è evidenza che un trattamento immunodepressivo con prednisone ed agenti alchilanti in pazienti con glomerulonefrite membranosa idiopatica e funzione renale conservata è efficace nel favorire la remissione della sindrome nefrosica e preservare la funzione renale (11-15).

Alcuni Autori hanno ristretto le indicazioni al trattamento immunosoppressivo a pazienti che presentano un maggior rischio di progressione di malattia, in particolare in presenza di insufficienza renale. Si tratta per lo più di piccoli studi con *follow-up* limitati (16-18), che evidenziano però soddisfacente risposta alla terapia immunosoppressiva in termini di funzione renale e proteinuria; tutti gli Autori sottolineano la necessità di adeguare la dose dei farmaci al grado di insufficienza renale e di porre cautela al maggior numero di eventi avversi.

Nella Tabella I sono riportati i risultati dei principali studi che hanno utilizzato immunodepressori (ciclofosfamide e clorambucile) in presenza di insufficienza renale. In questi lavori sono stati sottoposti a terapia pazienti con insufficienza renale avanzata e si è ottenuta una remissione completa e/o parziale della pro-

teinuria nel 65% dei pazienti trattati con ciclofosfamide e nel 30% dei pazienti trattati con clorambucile; la funzione renale è migliorata nel 40% dei pazienti trattati (24). La ciclofosfamide sembrerebbe avere un profilo di maggior efficacia e minore tossicità rispetto al clorambucile.

Anche la ciclosporina si è dimostrata efficace nel ridurre l'evoluzione dell'insufficienza renale in pazienti con una riduzione del filtrato glomerulare del 50%. Tuttavia nel gruppo trattato con ciclosporina si sono verificati con maggiore frequenza un rialzo transitorio dei valori di creatinemia, ipertensione arteriosa necessitante modifiche del trattamento anti-ipertensivo e sintomatologia gastroenterica rispetto al gruppo che aveva ricevuto il placebo (25). Anche se vi sono incertezze a trattare pazienti con creatinemia >3 mg/dL, non vi è neppure evidenza che vi sia un punto di non ritorno (24) oltre il quale non vi sono benefici in termini di miglioramento o stabilizzazione della funzione renale; una terapia con immunosoppressori può essere quindi presa in considerazione individualizzando il trattamento sulla base delle caratteristiche cliniche (età, comorbidità) ed istologiche del singolo paziente.

Nefropatia IgA

La nefropatia IgA è una delle malattie glomerulari più frequentemente diagnosticata nei paesi industrializzati (26), il cui trattamento con steroidi, in presenza di funzione renale conservata, pur essendo ancora oggetto di accesi dibattiti (27, 28), riduce chiaramente la proteinuria e il rischio di peggioramento della funzione renale (29).

Tamura et al. (30), nel 2001 hanno pubblicato un'analisi retrospettiva su 8 pazienti con nefropatia IgA ed insufficienza renale trattati con boli di metilprednisolone. Il trattamento steroideo era in grado di rallentare la progressione dell'insufficienza renale e ridurre la proteinuria.

Ballardie (31), in uno studio prospettico randomizzato monocentrico pubblicato nel 2002, ha ristretto il trattamento della nefropatia IgA a 19 pazienti con funzione renale contratta. I risultati di questo studio dimostrano una sopravvivenza cumulativa renale significativamente aumentata sia a tre anni che a cinque anni nel gruppo trattato con immunosoppressori rispetto al gruppo di controllo. I due gruppi di pazienti presentavano le stesse caratteristiche istologiche con un grado di cronicità sovrapponibile; il gruppo trattato presentava inoltre aspetti istologici più severi dal punto di vista vascolare. Recentemente sono stati pubblicati in forma di *abstract* i risultati di un *trial* che confrontava gli effetti di steroidi e ACE-inibitori *versus* soli ACE-inibitori in pazienti con IgA, proteinuria e filtrato glomerulare >30 mL/min 1.73 m². L'aggiunta di steroide produceva un

effetto antiproteinurico maggiore ed era in grado di preservare la funzione renale soprattutto in pazienti con lesioni renali più avanzate (32).

AZIONE SU UN SISTEMA IMMUNITARIO GIÀ ALTERATO CON MAGGIOR RISCHIO DI ECCESSIVA IMMUNOSOPPRESSIONE

La terapia immunosoppressiva nei pazienti con insufficienza renale può determinare un maggior rischio di infezione in quanto il sistema immunitario di questi pazienti è già compromesso a vari livelli (33).

Se confrontiamo l'incidenza di complicanze (nella maggioranza dei casi infezioni), riportata nello studio di Ponticelli (34) (nefropatia membranosa con normofunzione renale) con quanto riportato nei lavori di du Buf-Vereijken (13) e Branten (23) (membranosa con insufficienza renale di vario grado) notiamo che, nonostante una dose ridotta di farmaci, i pazienti con insufficienza renale presentano un'incidenza di complicanze da 4 a 6 volte maggiore (Fig. 1) (13, 23). Per quanto questo confronto presenti ampi limiti, è però indicativo di quanto sia difficile l'equilibrio fra la scelta di intervenire e quella di non nuocere. Anche nel lavoro di Torres (14), che analizza retrospettivamente i dati di 19 pazienti con glomerulonefrite membranosa idiopatica ed insufficienza renale trattati con clorambucile per 14 settimane, emergono effetti collaterali severi (due pazienti avevano sviluppato infezione polmonare da *Pneumocystis Carinii*), indicando la necessità di uno stretto monitoraggio infettivologico.

I dati positivi riportati con la terapia immunosoppressiva nelle nefropatie con insufficienza renale sembrano bilanciare l'alta incidenza di effetti collaterali; una seria valutazione del rischio beneficio di un trattamento deve quindi essere sempre alla base di qualsiasi scelta medica.

MAGGIORE TOSSICITÀ DA FARMACI PER LA PRESENZA DI IR (DIVERSA FARMACOCINETICA E DIFFICOLTÀ DI MONITORAGGIO)

I farmaci maggiormente usati nel trattamento delle nefropatie su base immunologica sono elencati nella Tabella II.

Molti di questi farmaci non sono facilmente monitorizzabili ed inoltre mancano chiare indicazioni rispetto alla dose da impiegare in presenza di insufficienza renale; le informazioni sulla farmacodinamica sono spesso indirette, legate all'effetto terapeutico o tossico. L'effetto di un farmaco, sia come efficacia che come tossicità, è legato in larga misura alla sua farmacocinetica; è dipendente dalla dose prescritta, dal suo assorbimento, dal legame alle proteine, dal metabolismo ed eliminazione ed infine alla distribuzione nell'organismo (legame non specifico in molti tessuti e legame al recettore specifico).

STEROIDI

I corticosteroidi di sintesi, in virtù delle loro proprietà anti-infiammatorie ed immunosoppressive, sono ampiamente utilizzati a dosi farmacologiche per il trattamento di alcune nefropatie.

I fattori che influenzano gli effetti terapeutici e quelli avversi dei glucocorticoidi includono le proprietà farmacocinetiche, il dosaggio giornaliero, l'ora di somministrazione nell'arco della giornata nonché differenze individuali nel metabolismo (35). I corticosteroidi hanno un buon assorbimento orale, che ne rende la via orale praticamente sovrapponibile per biodisponibilità a quella endovenosa. La concentrazione massima plasmatica viene in genere raggiunta in 1 ora. Il cortisolo lega avidamente le proteine plasmatiche mentre gli steroidi sintetici legano debolmente l'albumina o

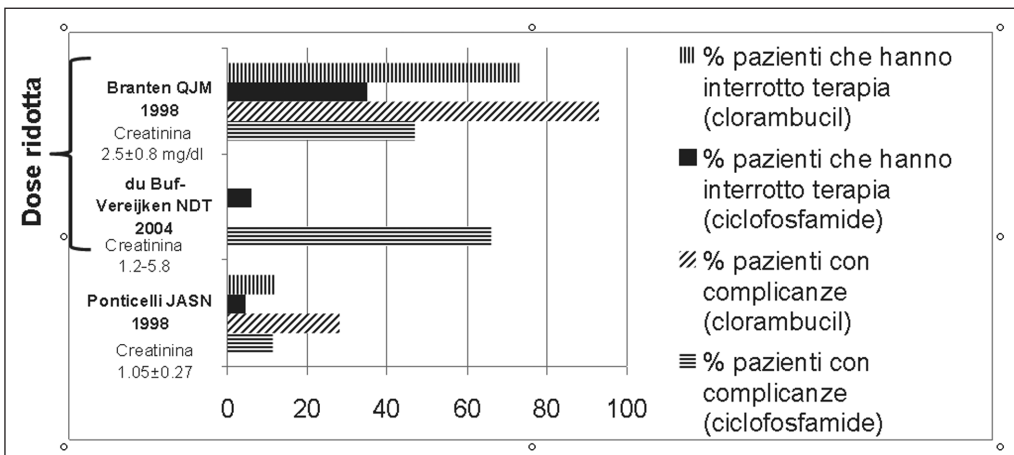


Fig. 1 - Complicanze e necessità di sospendere la terapia citotossica in pazienti con nefropatia membranosa con o senza insufficienza renale (da ref. 13, 23, 34).

TABELLA II - FARMACI AD ATTIVITÀ IMMUNOSOPPRESSIVA PIÙ COMUNEMENTE USATI IN NEFROLOGIA**Inibitori della trascrizione di alcune citochine**

Steroidi

Antiproliferativi, antimetaboliti e citotossici

Azatioprina

Ciclofosfamide

MMF

Inibitori della calcineurina

Ciclosporina

Tacrolimus

circolano come steroidi liberi (36). La cinetica è quindi condizionata dal tipo di legame prevalente con le proteine plasmatiche.

Il metabolismo epatico determina grande variabilità nelle concentrazioni plasmatiche, soprattutto in relazione alle interazioni farmacologiche (citocromo P450), con fenomeni di riduzione della *clearance* per competizione (es. benzodiazepine, nifedipina, warfarin) e aumento della *clearance* per induzione enzimatica (es. omeprazolo, carbamazepina).

Nel citoplasma gli steroidi sintetici legano invece con maggiore affinità del cortisolo i recettori citoplasmatici per i glucocorticoidi (cGCR). Il prednisone ha invece una bassa affinità per tali recettori e deve pertanto essere convertito a livello epatico a prednisolone (37-39). I principali glucocorticoidi utilizzati in nefrologia sono il prednisone ed il metilprednisolone, che hanno una durata d'azione intermedia (18-36 ore) e bassa attività mineralocorticoide. Il metilprednisolone è abbastanza maneggevole: non ha effetti sodio-idroritenti, $t_{1/2}$ plasmatici lunghi, durata azione intermedia, cinetica lineare.

L'insufficienza renale altera la cinetica di alcuni steroidi: accelerato metabolismo del desametasone, ridotto metabolismo di prednisolone e cortisolo (40), ridotta escrezione urinaria di prednisone e prednisolone (41). Al contrario la farmacocinetica e la farmacodinamica del metilprednisolone non sembrano essere influenzate dalla presenza di insufficienza renale (42). Durante una seduta emodialitica il metilprednisolone viene significativamente dializzato (43).

AZATIOPRINA

L'azatioprina è stata il primo farmaco ad attività immunosoppressiva ad essere impiegato nelle nefropatie. È un profarmaco convertito a 6-mercaptopurina

(6-MP) a livello epatico dalla glutatione s-transferasi (GST). Successivamente attraverso una via metabolica intracellulare la 6-MP viene convertita in 6-TGNs (6-tioguanina nucleoside), forma attiva, mediante l'ipoxantina-guanina fosforibosiltransferasi (HGPRT), a tiouracile mediante la xantina ossidasi e a 6-metilmercaptopurina (6-MMP) ad opera della tiopurina metiltransferasi (TPMT) (44). Di quest'ultimo enzima è noto un polimorfismo genetico con conseguente espressione variabile dell'enzima. In assenza dell'enzima si ha una maggiore conversione della 6-mercaptopurina alla forma attiva di 6-TGNs con maggior rischio di mielotossicità (45). La biodisponibilità dell'azatioprina è poi caratterizzata da una variabilità intraindividuale e interindividuale responsabile di differenza negli effetti terapeutici e tossici. La 6-tioguanina media la maggioranza degli effetti immunosoppressivi e tossici dell'azatioprina che si realizzano a livello epatico e a livello midollare con macrocitosi, leucopenia e trombocitopenia (46). Poiché nella pratica clinica il dosaggio del farmaco viene modulato sulla base degli effetti tossici, si è studiato se la concentrazione eritrocitaria della 6-TGN potesse ritenersi una utile guida alla terapia (47). Chrzanowska et al. (48) hanno condotto uno studio comparativo tra un gruppo di pazienti sottoposti a trapianto renale, alcuni dei quali in terapia con allopurinolo, e con diverso grado di compromissione funzionale renale e un gruppo di controllo di pazienti in terapia con azatioprina per glomerulonefrite con normofunzione renale. Il metabolismo dell'azatioprina è stato studiato misurando la concentrazione eritrocitaria di 6-TGNs e 6-MP. Sono emersi i seguenti risultati:

- il dosaggio della 6-TGNs, a parità di dose somministrata, non era sostanzialmente diverso nei trapiantati con insufficienza renale rispetto ai pazienti con normofunzione renale mentre era significativamente più elevato nei soggetti che assumevano allopurinolo;

- nei pazienti trapiantati con vario grado di insufficienza renale il dosaggio della 6-TGNs e 6-MMP e la conta leucocitaria non correlano con il dosaggio del farmaco assunto;

- vi è un rapporto inversamente proporzionale tra conta leucocitaria e 6-TGN.

L'azatioprina è eliminata durante una seduta di emodialisi di 4 ore di circa il 45%, che rappresenta solo una lieve riduzione di rimozione rispetto alla *clearance* renale (49).

CICLOFOSFAMIDE

È un agente alchilante con proprietà citotossiche e immunodepressive. Come profarmaco va incontro ad un esteso metabolismo epatico che lo trasforma dapprima nella forma farmacologicamente attiva e succes-

sivamente in forma inattiva. Sia i metabolici che una frazione di circa il 25% della forma immodificata, vanno incontro ad escrezione renale (50). In letteratura sono però stati riportati dati contrastanti: alcuni Autori non suggeriscono alcuna modifica del dosaggio anche in presenza di insufficienza renale (50-52), altri all'opposto evidenziano aumentata tossicità in presenza di clearance diminuita (53).

Solo un recente lavoro (6) ha chiarito definitivamente come si modifichi la farmacocinetica della ciclofosfamida in corso di insufficienza renale. Lo studio ha dimostrato che:

- esiste una correlazione inversa tra concentrazione ematica di ciclofosfamida e funzionalità renale;
- la seduta di bicarbonato dialisi della durata di 3 ore, effettuata 7 ore dopo la somministrazione endovenosa del farmaco è efficace nella rimozione del 22% del farmaco somministrato;
- nei pazienti con ridotta funzionalità renale l'AUC del farmaco aumenta dal 42 al 77% rispetto ai controlli;
- la clearance renale del farmaco è praticamente ininfluente nei pazienti con insufficienza renale riducendosi del 76-97% già per valori di filtrato di 50 cc/min.

Gli Autori concludono che in presenza di insufficienza renale la dose di ciclofosfamida dovrebbe essere ridotta del 20-30% ed una eventuale seduta dialitica non dovrebbe essere condotta prima di 12 ore dalla somministrazione del farmaco in modo da prevenirne la rimozione durante la fase precoce di distribuzione.

CICLOSPORINA

La ciclosporina, dapprima impiegata nel trapianto, è ormai ampiamente utilizzata in nefrologia sia nelle nefropatie primitive con sindrome nefrosica che nelle glomerulonefriti secondarie. Sotto il profilo farmacocinetico l'attuale formulazione in commercio della ciclosporina (Neoral®) ha un buon assorbimento gastrointestinale con una biodisponibilità che varia tra il 20-50%. È metabolizzata dalla subunità IIIA del citocromo P 450 a livello intestinale e microsomale epatico. L'escrezione del farmaco avviene con la bile, e non necessita di conseguenza di aggiustamenti di dosaggio in caso di ridotta funzionalità renale, né viene rimossa con l'emodialisi. Nella pratica clinica è invece fondamentale tenere presente le interferenze dovute alla concomitante somministrazioni di altri farmaci che siano metabolizzati attraverso la stessa subunità del citocromo.

Vi sono poi farmaci che esaltano la nefrotossicità della ciclosporina potenziando l'effetto vasocostrittore (54). Studi effettuati in 212 pazienti trapiantati hanno

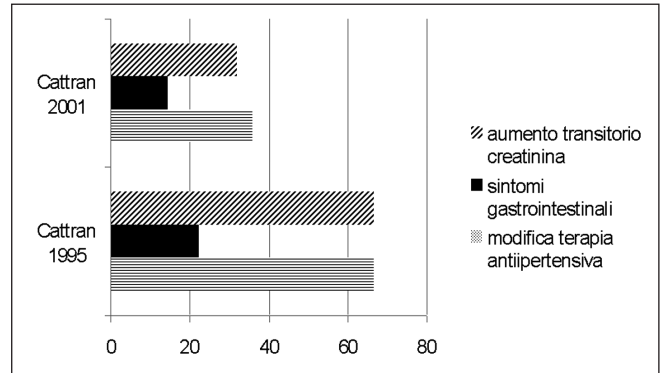


Fig. 2 - Complicanze in corso di terapia con ciclosporina in pazienti con nefropatia membranosa con e senza insufficienza renale (da ref. 25, 56).

dimostrato che l'età, il sesso e la funzionalità epatica sono fattori che possono influenzare la farmacocinetica della ciclosporina (55). La possibilità del dosaggio ematico della ciclosporina consente un facile monitoraggio del farmaco e un aiuto nella sua gestione. In campo nefrologico, a differenza di quello trapiantologico, l'utilizzo di dosi meno elevate protegge dagli effetti tossici acuti. Un peggioramento transitorio della funzione renale ed un peggioramento dell'ipertensione sono però più frequenti in pazienti con insufficienza renale preesistente rispetto ai pazienti con funzione renale conservata (Fig. 2) (25, 56). Per quel che concerne lo sviluppo di tossicità cronica da calcineurine i dati della letteratura sono positivi, benché non completamente esaustivi (57).

MICOFENOLATO

Il micofenolato è un profarmaco la cui forma attiva (MPA acido micofenolico) è un inibitore reversibile dell'inosina monofosfato deidrogenasi, enzima cruciale nella sintesi *de novo* delle purine. È un antimetabolita selettivo che blocca la proliferazione dei linfociti B e T inibendo la formazione di anticorpi. Date queste sue caratteristiche trova oggi impiego nelle nefropatie primitive e secondarie. Dopo somministrazione orale viene assorbito e idrolizzato ad acido micofenolico a livello epatico, successivamente viene glucuronizzato alla forma inattiva escreta con la bile. Il micofenolato ha un'ottima biodisponibilità con un'emivita di 12 ore e benché l'AUC aumenti in presenza di ridotta funzionalità renale non sono richiesti aggiustamenti di dosaggio. Non è dializzabile (58, 59). Dopo una dose standard di MMF, la concentrazione ematica di MPA dimostra una variabilità interindividuale (60).

Dall'analisi di oltre 13000 determinazioni ematiche di MPA in 468 pazienti sottoposti a trapianto renale si è evidenziata una significativa relazione tra clearance

dell'acido micofenolico e filtrato glomerulare, livelli ematici di albumina e emoglobina (62). In particolare: la clearance dell'acido micofenolico diminuisce con il miglioramento della funzionalità renale e la ridotta funzionalità renale pare avere un impatto clinico solo per valori di filtrato inferiori a 25 cc/min. La modificazione della funzionalità renale o della concentrazione di albumina non deve però indurre ad una variazione del dosaggio del farmaco, ma solo suggerire un indicazione ad un attento monitoraggio dei livelli.

CONCLUSIONI

Il trattamento di ogni forma di nefropatia presuppone una diagnosi istologica, una valutazione del grado di attività e degli indici di cronicità; inoltre è necessaria una attenta analisi clinica che valuti il rischio di evoluzione. I dati ora in nostro possesso non sembrano confermare l'esistenza di un "punto di non ritorno" e se questo esiste forse si colloca ben oltre quanto affermato fino ad ora. Nei pazienti con insufficienza renale avanzata, il trattamento della malattia di base non si deve prefiggere una guarigione ma un rallentamento nell'evoluzione. Avere conoscenze patogenetiche e di funzionamento dei farmaci determina: consapevolezza della prescrizione e ausilio alla scelta in casi difficili. Il paziente con IRC, per le caratteristiche legate alle modificazioni del sistema immune, determinate dalla sua condizione, è più esposto a complicanze infettive anche gravi e quindi necessita di un attento monitoraggio. Conoscere la farmacocinetica dei farmaci impiegati ci permette di aggiustarne la posologia in modo da non esporre il paziente a tossicità. È inoltre sempre necessario considerare le interazioni con altri farmaci e i fattori che possono influenzare la reattività tissutale.

Emerge quindi, in questi pazienti, la necessità di un trattamento personalizzato, che tenga conto dei fattori di rischio di progressione ma anche delle condizioni cliniche generali del paziente, delle patologie associate e di eventuali precedenti trattamenti immunosoppressivi; i valori di funzione e i dati dell'istologia renale sono fattori aggiuntivi che non devono però condizionare da soli la scelta terapeutica. I progressi della medicina porteranno presto ad un vero progresso nel

trattamento delle glomerulonefriti; nel frattempo resta di primaria importanza quanto detto dal Prof. Ponticelli: "Non c'è nulla che può rimpiazzare l'esperienza ed il buon senso del medico nel decidere se, quando e come trattare un paziente".

RIASSUNTO

Gli immunosoppressori sono ampiamente utilizzati nel trapianto renale pur in presenza di insufficienza renale cronica; nelle nefropatie primitive il loro utilizzo è limitato dall'insufficienza renale, anche se negli ultimi anni sono comparse casistiche incoraggianti. L'approccio terapeutico non può prescindere dall'istologia, per definire la diagnosi, il grado di attività/cronicità e la prognosi. Mentre un trattamento immunosoppressivo aggressivo trova i clinici concordi nelle nefropatie secondarie con insufficienza renale anche avanzata, nel trattamento delle nefropatie primitive rimangono quesiti aperti, in particolare su quale sia il punto di non ritorno oltre il quale i rischi di tossicità siano superiori ai vantaggi del trattamento. Studi clinici non randomizzati evidenziano un beneficio, in particolare della ciclofosfamide, nella glomerulonefrite membranosa con contrazione della funzione renale. Anche nella nefropatia IgA con insufficienza renale è segnalato un miglioramento della sopravvivenza renale dopo trattamento con steroidi o immunosoppressori, a fronte di effetti collaterali limitati. Gli immunosoppressori maggiormente impiegati (steroidi, azatioprina, ciclofosfamide, clorambucile, ciclosporina, micofenolato mofetile) subiscono, in presenza di insufficienza renale, modifiche farmacocinetiche, con necessità di riduzioni posologiche e monitoraggio della tossicità. Inoltre la terapia immunosoppressiva agisce su un sistema immunitario già alterato per la presenza di insufficienza renale aumentando il rischio di infezioni.

In conclusione, i dati della letteratura sembrano far ipotizzare che il punto di non ritorno si collochi al di là di quanto sino ad ora affermato, ma la scelta del trattamento dovrebbe essere sempre ponderata sulla base delle caratteristiche cliniche del paziente ed in ogni caso individualizzata.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Riffat G, Potton F. Treatment of nephrotic syndromes with an antimitotic agent. *J Med Lyon* 1963; 44: 727-39.
2. Karthikeyan V, Karpinski J, Nair RC, Knoll G. The burden of chronic kidney disease in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2004; 4: 262-9.
3. Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, et al. European Vasculitis Study Group. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjuncts

- ve therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2180-8. Epub 2007 Jun 20.
4. Levy J. New aspects in the management of ANCA-positive vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1314-7.
 5. Buhaescu I, Covic A, Levy J. Systemic vasculitis: still a challenging disease. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 173-85.
 6. Haubitz M, Bohnenstengel F, Brunkhorst R, Schwab M, Hofmann U, Busse D. Cyclophosphamide pharmacokinetics and dose requirements in patients with renal insufficiency. *Kidney Int* 2002; 61: 1495-501.
 7. de Lind van Wijngaarden RA, Hauer HA, Wolterbeek R, et al. EUVAS. Chances of renal recovery for dialysis-dependent ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2189-97.
 8. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, et al. European Vasculitis Study Group. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 2003; 349: 36-44.
 9. Cheigh JS, Stenzel KH. End-stage renal disease in systemic lupus erythematosus. *Am J Kidney Dis* 1993; 21: 2-8.
 10. Moroni G, Pasquali S, Quaglini S, et al. Clinical and prognostic value of serial renal biopsies in lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 530-9.
 11. Schieppati A, Mosconi L, Perna A, et al. Prognosis of untreated patients with idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1993; 329 (2): 85-9.
 12. 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.
 13. du Buf-Vereijken PW, Branten AJ, Wetzels JF; Membranous Nephropathy Study Group. Cytotoxic therapy for membranous nephropathy and renal insufficiency: improved renal survival but high relapse rate. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1142-8. Epub 2004 Feb 19.
 14. Torres A, Domínguez-Gil B, Carreño A, et al. Conservative versus immunosuppressive treatment of patients with idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int* 2002; 61 (1): 219-27.
 15. 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.
 16. Mathieson PW, Turner AN, Maidment CG, Evans DJ, Rees AJ. Prednisolone and chlorambucil treatment in idiopathic membranous nephropathy with deteriorating renal function. *Lancet* 1988; 2: 869-72.
 17. Bruns FJ, Adler S, Fraley DS, Segel DP. Sustained remission of membranous glomerulonephritis after cyclophosphamide and prednisone. *Ann Intern Med* 1991; 114: 725-30.
 18. Warwick GL, Geddes CG, Boulton-Jones JM. Prednisolone and chlorambucil therapy for idiopathic membranous nephropathy with progressive renal failure. *Q J Med* 1994; 87: 223-9.
 19. Jindal K, West M, Bear R, Goldstein M. Long-term benefits of therapy with cyclophosphamide and prednisone in patients with membranous glomerulonephritis and impaired renal function. *Am J Kidney Dis* 1992; 19: 61-7.
 20. Alexopoulos E, Sakellariou G, Memmos D, Karamitsos K, Leontini M, Papadimitriou M. Cyclophosphamide provides no additional benefit to steroid therapy in the treatment of idiopathic membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1993; 21: 497-503.
 21. Brunkhorst R, Wrenger E, Koch KM. Low-dose prednisolone/chlorambucil therapy in patients with severe membranous glomerulonephritis. *Clin Investig* 1994; 72: 277-82.
 22. Stirling CM, Simpson K, Boulton-Jones JM. Immunosuppression and outcome in idiopathic membranous nephropathy. *QJM* 1998; 91: 159-64.
 23. Branten AJ, Reichert LJ, Koene RA, Wetzels JF. Oral cyclophosphamide versus chlorambucil in the treatment of patients with membranous nephropathy and renal insufficiency. *QJM* 1998; 91: 359-66.
 24. 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.
 25. Cattran DC, Greenwood C, Ritchie S, et al. A controlled trial of cyclosporine in patients with progressive membranous nephropathy. Canadian Glomerulonephritis Study Group. *Kidney Int* 1995; 47: 1130-5.
 26. D'Amico G. The commonest glomerulonephritis in the world: IgA nephropathy. *Q J Med* 1987; 64: 709-27.
 27. Barratt J, Feehally J. Treatment of IgA nephropathy. *Kidney Int* 2006; 69 (11): 1934-8.
 28. Locatelli F, Andrulli S, Pozzi C. Steroids and immunoglobulin A nephritis. *Kidney Int* 2006; 70: 1661; author reply 1661-2.
 29. Pozzi C, Andrulli S, Del Vecchio L, et al. Corticosteroid effectiveness in IgA nephropathy: long-term results of a randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 157-63.
 30. Tamura S, Ueki K, Ideura H, et al. Corticosteroid therapy in patients with IgA nephropathy and impaired renal function. *Clin Nephrol* 2001; 55: 192-5.
 31. Ballardie FW, Roberts IS. Controlled prospective trial of prednisolone and cytotoxics in progressive IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 142-8.
 32. Lv J, Zhang H, Chen Y, et al. Addition of Steroids to ACE Inhibitors Is More Preferred to Patients with IgA Nephropathy: A Prospective Randomized Controlled Trial. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 57A (Abstract).
 33. Cameron JS. Problems with immunosuppressive agents in renal disease. *J Clin Pathol Suppl (R Coll Pathol)* 1975; 9: 24-35.
 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. Axelrod L. Glucocorticoid therapy. *Medicine (Baltimore)* 1976; 55: 39-65.
 36. Brien TG. Human corticosteroid binding globulin. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1981; 14: 193-212.
 37. Meikle AW, Weed JA, Tyler FH. Kinetics and interconversion of prednisolone and prednisone studied with new radioimmunoassays. *J Clin Endocrinol Metab* 1975; 41: 717-21.
 38. Stahn C, Löwenberg M, Hommes DW, Buttgerit F. Molecular mechanisms of glucocorticoid action and selective glucocorticoid receptor agonists. *Mol Cell Endocrinol* 2007; 275: 71-8. Epub 2007 Jun 2.
 39. Song LH, Buttgerit F. Non-genomic glucocorticoid effects to provide the basis for new drug developments. *Mol Cell Endocrinol* 2006; 246: 142-6. Epub 2006 Jan 18.
 40. Kawai S, Ichikawa Y, Homma M. Differences in metabolic properties among cortisol, prednisolone, and dexamethasone in liver and renal diseases: accelerated metabolism of dexamethasone in renal failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60 (5): 848-54.
 41. Perignon F, Pecquinot MA, Ged C, et al. Pharmacokinetics of prednisone after oral administration in children with renal grafts. Changes induced by phenobarbital and renal insufficiency. *Arch Fr Pediatr* 1985; 42 (Suppl. 1): 639-44.
 42. Jusko WJ, Milad MA, Ludwig EA, Lew KH, Kohli RK. Methylprednisolone pharmacokinetics and pharmacodynamics in chronic renal failure. *Clin Nephrol* 1995; 43 (Suppl. 1): S16-9.
 43. Sherlock JE, Letteri JM. Effect of hemodialysis on methylprednisolone plasma levels. *Nephron* 1977; 18: 208-11.

44. Van Scoik KG, Johnson CA, Porter WR. The pharmacology and metabolism of the thiopurine drugs 6-mercaptopurine and azathioprine. *Drug Metab Rev* 1985; 16: 157-74.
45. Weinsilboum RM, Sladek SL. Mercaptopurine pharmacogenetics: monogenic inheritance of erythrocyte thiopurine methyltransferase activity. *Am J Hum Genet* 1980; 32 (5): 651-62.
46. Soria-Royer C, Legendre C, Mircheva J, Premel S, Beaune P, Kreis H. Thiopurine-methyl-transferase activity to assess azathioprine myelotoxicity in renal transplant recipients. *Lancet* 1993; 341: 1593-4.
47. Cuffari C, Dassopoulos T, Turnbough L, Thompson RE, Bayless TM. Thiopurine methyltransferase activity influences clinical response to azathioprine in inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 410-7.
48. Chrzanowska M, Krzymański M. Determination of 6-thioguanine and 6-methylmercaptopurine metabolites in renal transplantation recipients and patients with glomerulonephritis treated with azathioprine. *Ther Drug Monit* 1999; 21: 231-7.
49. Schusziarra V, Ziekursch V, Schlamp R, Siemensen HC. Pharmacokinetics of azathioprine under haemodialysis. *Int J Clin Pharmacol Biopharm* 1976; 14: 298-302.
50. Grochow LB, Colvin M. Clinical pharmacokinetics of cyclophosphamide. *Clin Pharmacokinet* 1979; 4: 380-94.
51. Moore MJ. Clinical pharmacokinetics of cyclophosphamide. *Clin Pharmacokinet* 1991; 20: 194-208.
52. Bramwell V, Calvert RT, Edwards G, Scarffe H, Crowther D. The disposition of cyclophosphamide in a group of myeloma patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 1979; 3: 253-9.
53. Bagley CM Jr, Bostick FW, DeVita VT Jr. Clinical pharmacology of cyclophosphamide. *Cancer Res* 1973; 33: 226-33.
54. Danovitch GM. Immunosuppressive medications and protocols for kidney transplantation. In: *Handbook of kidney transplantation*. Lippincott Williams & Wilkins, 2004; 75-91.
55. Kahan BD, Kramer WG, Wideman C, Flechner SM, Lorber MI, Van Buren CT. Demographic factors affecting the pharmacokinetics of cyclosporine estimated by radioimmunoassay. *Transplantation* 1986; 41: 459-64.
56. Cattran DC, Appel GB, Hebert LA, et al. North America Nephrotic Syndrome Study Group. Cyclosporine in patients with steroid-resistant membranous nephropathy: a randomized trial. *Kidney Int* 2001; 59: 1484-90.
57. Gregory MJ, Smoyer WE, Sedman A, et al. Long-term cyclosporine therapy for pediatric nephrotic syndrome: a clinical and histologic analysis. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 543-9.
58. Danovitch GM. Immunosuppressive medications and protocols for kidney transplantation. In: *Handbook of kidney transplantation*. Lippincott Williams & Wilkins, 2004; 91-3.
59. Shaw LM, Korecka M, Venkataramanan R, Goldberg L, Bloom R, Brayman KL. Mycophenolic acid pharmacodynamics and pharmacokinetics provide a basis for rational monitoring strategies. *Am J Transplant* 2003; 3: 534-42.
60. van Hest RM, Mathot RA, Pescovitz MD, Gordon R, Mamelok RD, van Gelder T. Explaining variability in mycophenolic acid exposure to optimize mycophenolate mofetil dosing: a population pharmacokinetic meta-analysis of mycophenolic acid in renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 871-80. Epub 2006 Feb 1.