

## IN DEPTH REVIEW

# Gestione dei farmaci antireumatici nell'insufficienza renale



Rocco Manganelli<sup>1</sup>, Serena Manganelli<sup>2</sup>, Salvatore Iannaccone<sup>1</sup>, Walter De Simone<sup>1</sup>

(1) UO Nefrologia e Dialisi - Ao SG Moscati - Avellino

(2) IRCCS - Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri - Milano

Corrispondenza a: Rocco Manganelli; Via Campana, 6 83100 Avellino; Tel:+39 3392014918 Mail: [rocco.manganelli@tin.it](mailto:rocco.manganelli@tin.it)

## Abstract

Il nefrologo è impegnato nella gestione del paziente con patologia reumatica sia dal punto diagnostico che terapeutico. Egli deve stabilire se la compromissione renale è in relazione con la malattia reumatologica facendo ricorso il più delle volte alla biopsia renale; nel secondo caso deve conoscere il potenziale nefrotossico dei farmaci impiegati ed adeguarne la prescrizione al grado di insufficienza renale. Questo compito è reso difficoltoso dall'assenza di studi clinici controllati sul loro utilizzo nei pazienti con insufficienza renale e/o in dialisi cronica e pertanto la prescrizione sarà orientata dalle caratteristiche farmacocinetiche del farmaco. L'insufficienza renale può influenzare il metabolismo dei farmaci antireumatici determinandone accumulo da cui rischio di incrementata tossicità sia renale che sistemica. La dialisi viceversa può causarne eccessiva rimozione da cui effetti farmacologici sub-terapeutici e necessità di dosi aggiuntive. In questa breve rassegna prenderemo in considerazione l'azione nefrotossica di alcuni ed importanti farmaci utilizzati in reumatologia, con riferimento all'artrite reumatoide, esaminati singolarmente: metotrexate, leflunamide, idrossoclorochina, ciclosporina, DMARDS biologici. Il successo terapeutico nelle patologie reumatiche associate a deficit funzionale del rene è stato nel passato fortemente limitato dalla accertata nefrotossicità di farmaci come sali d'oro, D- penicillamina, FANS, Cox-2 inibitori, che se pure efficaci sono controindicati nella insufficienza renale. Attualmente le terapie biologiche hanno aperto nuove prospettive terapeutiche, ma la non completa conoscenza della loro azione, può esporre al rischio di nefropatie immuno-mediate.

Parole chiave: ciclosporina, Farmaci modificanti il decorso della malattia, idrossoclorochina, leflunomide, metotrexate

## Management of antirheumatic drugs in kidney failure

The nephrologist deals with the management of patients with rheumatic disease, both diagnostically and therapeutically. He must determine whether the renal pathology is related to the rheumatologic disease, mostly through the use of the renal biopsy. In the second case, he must know the nephrotoxic potential of the drugs prescribed and adjust their use to the degree of renal impairment. This task is made difficult by the absence of controlled clinical trials regarding their use on patients with renal insufficiency or on chronic dialysis. For this reason, the prescription will have to take into account the pharmacokinetics of the drugs. Kidney failure can affect the metabolism of antirheumatic drugs determining their accumulation, which can lead to increased toxicity, either renal or systemic. On the other hand, dialysis can cause excessive drug removal, leading to sub-therapeutic pharmacological effects and to the need for additional doses. In this brief review, we will consider the nephrotoxic effects of some important drugs used in rheumatology and examined individually, with specific reference to rheumatoid arthritis: methotrexate,

leflunamide, hydroxychloroquine, cyclosporine, biological DMARDs. In the past, therapeutic success in rheumatic diseases associated with kidney impairment was severely limited by the well-known nephrotoxicity of drugs such as gold salts, D-penicillamine, NSAIDs, COX-2 inhibitors. Although generally effective, they are contraindicated in case of kidney failure. Biologic therapies have recently opened new therapeutic perspectives. Nevertheless, it is worth stressing how our knowledge of their action is still incomplete and this may result in exposure to immune-mediated renal disease.

Key words: cyclosporine, hydroxychloroquine, leflunomide

## Introduzione

I farmaci utilizzati in reumatologia, con riferimento all'artrite reumatoide (AR), possono essere distinti in Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs (NSAIDs) che alleviano l'infiammazione ed il dolore, i Disease Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs) - che comprendono più classi di farmaci - che rallentano la progressione della malattia influenzandone i meccanismi patogenetici ed infine i glucocorticoidi che, somministrati a basse dosi ed in combinazione con farmaci più specifici, fanno parte del primo approccio al trattamento della malattia in fase iniziale. Una classificazione dei DMARDs è esposta nella Figura 1. I DMARDs comprendono farmaci di sintesi chimica ed agenti biologici, i quali includono recettori solubili delle citochine ed anticorpi monoclonali. Fra i DMARDs biologici i più diffusi sono gli inibitori del Tumor Necrosis- $\alpha$  (TN $\alpha$ ) che, comportandosi da falsi recettori del TN $\alpha$ , antagonizzano l'azione di questa citochina responsabile principale del danno infiammatorio e distruttivo articolare. Altri DMARDs biologici sono anticorpi monoclonali che interferiscono su tappe della flogosi a valle dell'attivazione del TN $\alpha$  (Inibitori di IL-1 ed IL-6). A parte va considerato il Rituximab che svolge un'azione preminente sul versamento autoimmunitario della malattia poiché, determinando deplezione delle B-cells, impedisce la produzione di autoanticorpi (fattore reumatoide ed anticorpi anticitrullina).

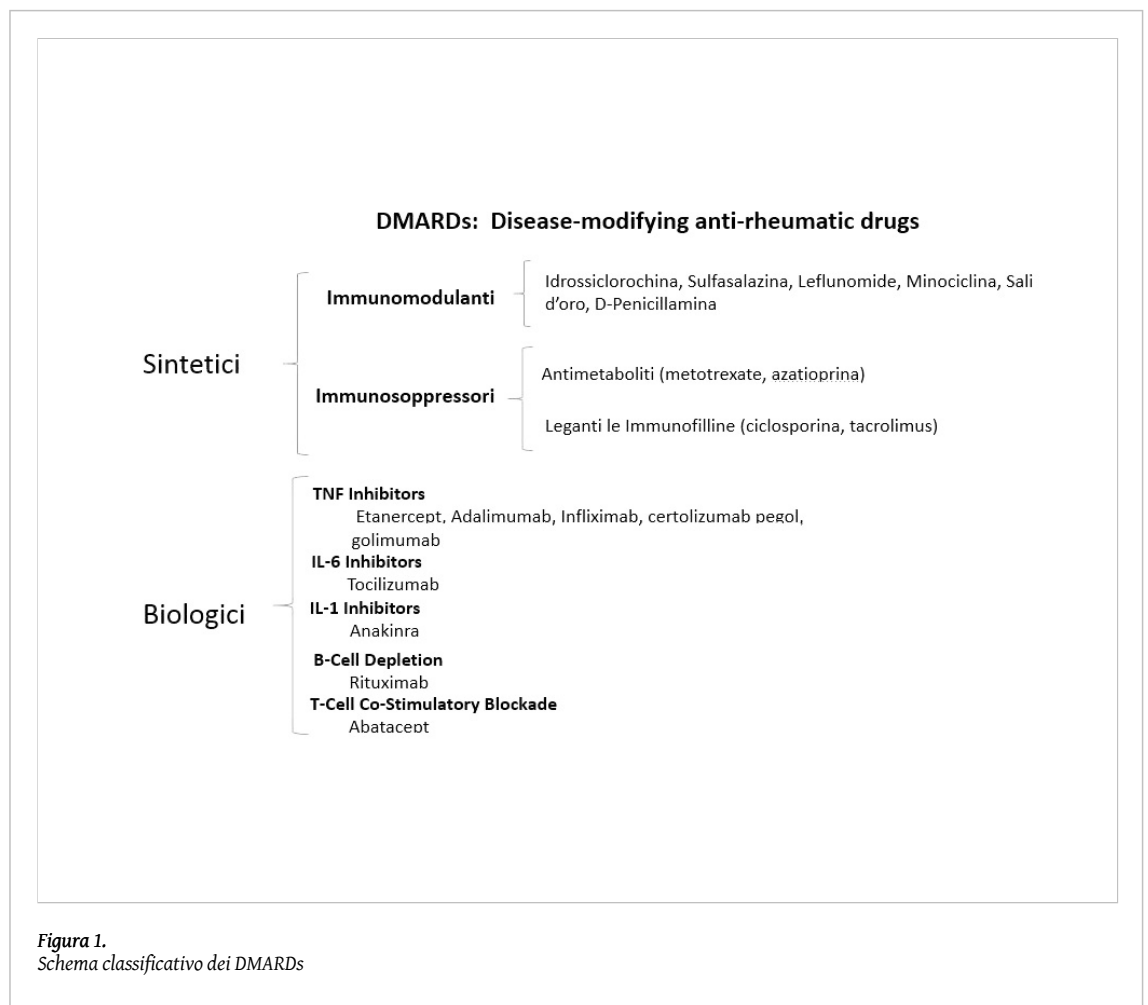
Molti farmaci sono stati utilizzati nel trattamento dell'AR, ma l'American College of Rheumatology (ACR) raccomanda l'uso solamente di alcuni di essi escludendone altri, nonostante siano approvati dalla *Food and Drug Administration (FDA)*, sulla base dell'incidenza di effetti avversi (D-penicillamina, ciclofosfamida, tacrolimus) o perché da non impiegare come trattamento iniziale (ciclosporina, sali d'oro, azatioprina). I DMARDs sintetici raccomandati dall'ACR comprendono: metotrexate, idrossiclorochina, leflunamide, sulfasalazina, minociclina [1] (full text). Fra i DMARDs sintetici il metotrexate è il farmaco di prima linea e viene considerato di riferimento in quanto negli studi clinici è utilizzato come confronto dell'efficacia di un nuovo antireumatico.

Molti farmaci antireumatici sono nefrotossici: alcuni sono controindicati in pazienti con disfunzione renale, altri sono consentiti dopo una riduzione della dose, altri ancora possono indurre deterioramento in reni precedentemente normali. Inoltre i pazienti con malattie reumatiche presentano frequentemente un ridotto filtrato glomerulare che li rende particolarmente esposti agli eventi avversi farmacologici. In questo articolo esaminiamo, considerandone l'azione e la farmacocinetica, aspetti di nefrotossicità ed impiego clinico di alcuni dei principali farmaci antireumatici (metotrexate, leflunomide, antimalarici, sulfasalazina, ciclosporina, DMARDs biologici) nel paziente con ridotta funzione renale, con l'obiettivo di offrire consigli pratici per antagonizzarne i rischi.

## Metotrexate

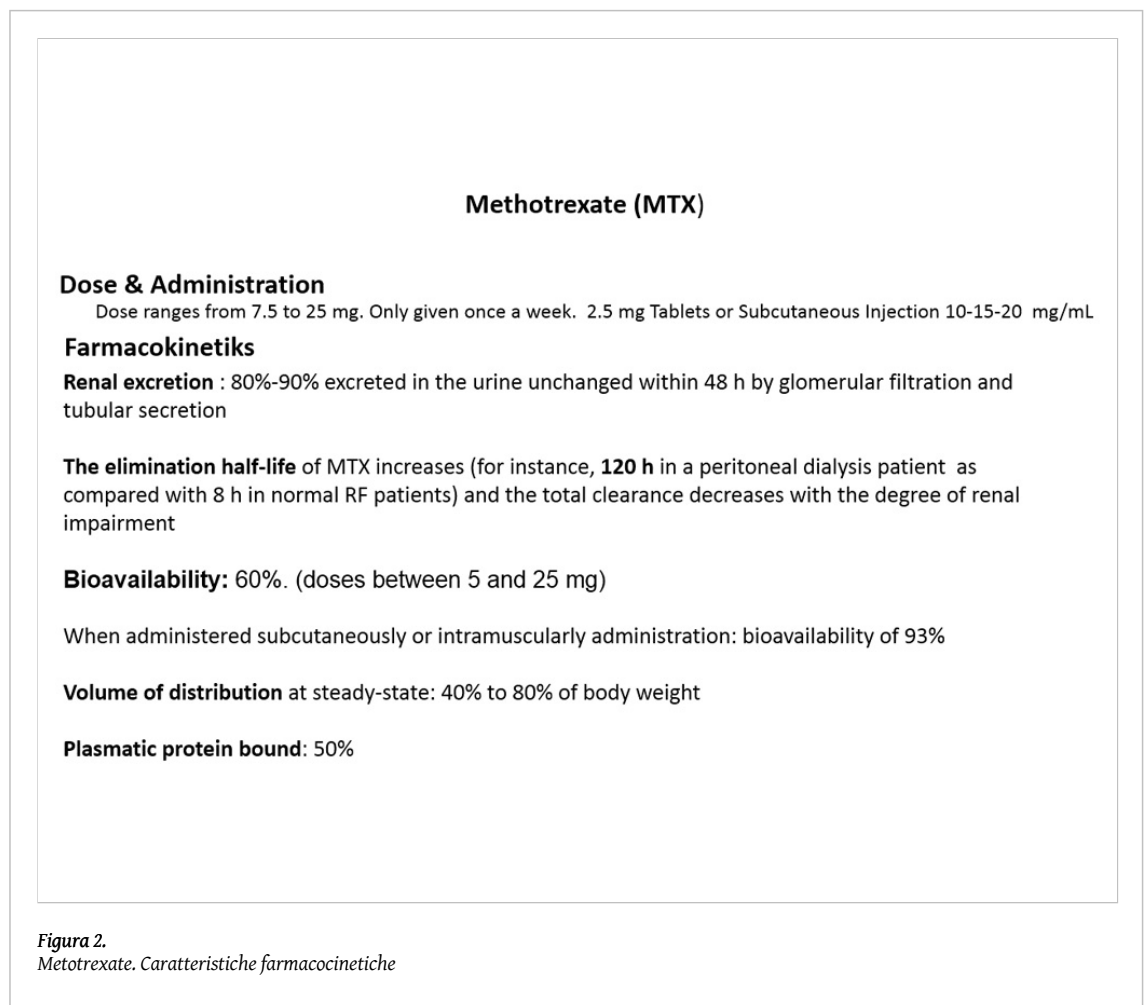
Il Metotrexate (MTX) è un antagonista competitivo dell'acido folico nei confronti della diidrofolato reductasi, enzima che partecipa alla sintesi del tetraidrofolato il cui risultato è l'inibizione della sintesi di timidilato, DNA, RNA e proteine. Questa azione, preminente in oncologia con l'utilizzo delle alte dosi di MTX, non sarebbe importante nell'artrite reumatoide, in cui prevarrebbero molteplici azioni: 1. inibizione di enzimi coinvolti nel metabolismo delle purine, che conducono ad accumulo di adenosina; 2. inibizione dell'attivazione delle T-cells e soppressione dell'espressione delle molecole di adesione da parte di queste; 3. down regulation selettiva delle T- cells ecc. [2] (full text). Nel soggetto con normale funzione renale il MTX non sembra comportare importante tossicità renale, anche se diversi studi riportano una riduzione della clearance della creatinina: in 21 pazienti che ricevevano una dose di 7.5 mg a settimana si manifestava riduzione dell'11% della clearance della creatinina dopo 6 mesi di terapia [3] [4]. Le caratteristiche farmacocinetiche del farmaco ne guidano l'uso nell'insufficienza renale. Il MTX è prevalentemente eliminato per via renale sia per filtrazione glomerulare che per secrezione tubulare, presenta un legame farmaco-proteico del 50% ed un ampio volume di distribuzione in quanto la maggior parte si accumula nelle cellule (Figura 2). La compromissione renale ne ritarda l'eliminazione e pertanto deve essere usato con molta cautela nel paziente con insufficienza renale risultandone un aumento della tossicità soprattutto gastrointestinale ed ematologica [5] [6].

Comuni effetti avversi da MTX comprendono: nausea, malessere ed aumento degli enzimi epatici, e meno frequentemente soppressione del midollo osseo, epatotossicità e tossicità



polmonare, alopecia, teratogenesi. Riportiamo dalla nostra esperienza il caso di una paziente di 73 anni, in emodialisi da 3 anni, affetta da artrite psoriasica a cui sono state somministrate due dosi di MTX 10 mg sottocute a distanza di una settimana; assunzione di calcio folinato 5 mg per os dopo 24h dall'assunzione di MTX (17 e 24 gennaio 2013). A distanza di due giorni dalla seconda dose la paziente viene ricoverata per severe lesioni ulcerative sanguinanti della mucosa orofaringea (26 Gennaio 2013). I dati di laboratorio all'ingresso mostrano pancitopenia con granulocitopenia (WBC 1400/mm<sup>3</sup> con 60% di neutrofili; PLT 52000/mm<sup>3</sup>; Hgb 8,6 gr/dl). Viene istituita terapia con granulocyte colony stimulating factors (GCS). Due giorni dopo il quadro ematologico presenta un drammatico peggioramento: WBC 0,800/ mm<sup>3</sup> con 10% di neutrofili, PLT 5000/mm<sup>3</sup>, Hgb 7 gr/dl (28 gennaio 2013). Il decorso clinico si complica per la comparsa di emorragia gastrointestinale e febbre associata a broncopolmonite. La paziente riceve trasfusioni piastriniche (29, 30, 31 gennaio, 2 febbraio), trasfusioni ematiche (28, 30, 31 gennaio), plasma fresco congelato (29 gennaio), viene istituita appropriata terapia antibiotica, terapia per profilassi antifungina ed antimicotica, calcio folinato ev, bicarbonato dialisi quotidiana. Exitus dopo otto giorni dall'ammissione in ospedale per arresto cardiocircolatorio.

Lo studio Matrix sulla prescrizione degli antireumatici nella insufficienza renale ci ha informato che quasi la metà dei pazienti con GFR < 60 ml/min non riceveva un appropriato aggiustamento posologico al riguardo dello stadio di malattia renale. Oggi sappiamo che nei pazienti con stadio 3 e 4 (GFR fra 15 e 60 ml/min) la dose iniziale deve essere ridotta a 2,5- 7,5 mg alla settimana e può essere incrementata fino ad un massimo di 12,5 mg alla settimana (50% della dose normalmente utilizzata) [7] (full text). Bressolle et al. raccomandano la mo-



nitorizzazione dei livelli ematici del farmaco, piuttosto che una generica riduzione della dose, che comunque va ridotta della metà se la creatinina basale è < 45ml/min, in considerazione della alta variabilità interindividuale della farmacocinetica e della capacità stessa del MTX di causare lieve disfunzione renale [8] (full text).

La prescrizione del MTX nei paz. con GFR particolarmente ridotto (<15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), è responsabile, come nel caso da noi riportato, di severe ed anche fatali conseguenze in quanto può determinare mielosoppressione con rischio di vita specialmente nel paziente in dialisi. Nei pazienti non in emodialisi, l'incidenza della pancitopenia da basse dosi di MTX è dell'1,7% e la mortalità oscilla dal 17% [9] al 28% dopo una dose mediana di 12,5 mg alla settimana ed una durata della terapia di 36 mesi [10] (full text). In una recente review della letteratura, la mortalità nei 16 pazienti dializzati riportati, di cui 4 sottoposti a dialisi peritoneale, aumentava al 44%, dopo una durata mediana di terapia di due settimane e una dose mediana di MTX di 5 mg [11] (full text).

A causa dell'alto volume di distribuzione l'emodialisi e dialisi peritoneale diminuiscono i livelli di MTX in modo transitorio e marginale, perciò molti case reports sono contrari all'uso del MTX in HD [12] (full text). I più vecchi reports suggeriscono che MTX è scarsamente depurato da emodialisi e dialisi peritoneale. Isolati case reports hanno suggerito clearances accettabili con emodialisi da sola o associata con emoperfusione al carbone, emoperfusione al carbone da solo. Le più moderne membrane High-Flux consentirebbero una ragionevole clearance del MTX. È stato di recente suggerito che cicli intensivi di chronic ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) ed emodialisi High- Flux rappresentano valide opzioni per la rimozione del MTX [13] [14].

## Leflunomide

Leflunomide è un derivato isoxazolico convertito nel fegato ed intestino nel metabolita attivo A77 1726 (M1). M1 inibisce la diidroorotato deidrogenasi, enzima coinvolto nella sintesi de novo delle pirimidine (Figura 3). Il linfocita T attivato richiede un incremento di otto volte dei nucleotidi pirimidinici per progredire dalla fase G1 ad S del ciclo cellulare ed M1, inducendo down-regulation della sintesi pirimidinica inibisce la sintesi di nuovo DNA e la proliferazione delle T-cells, processo importante nello sviluppo dell'autoimmunità della artrite reumatoide [15] (full text) [16]. Le azioni antiinfiammatorie di M1 comprendono: 1. interferenza con le citochine prodotte dalle T-cells prevenendo l'attivazione dell'espressione genica del nuclear factor kB (NF-kB) richiesto per l'espressione delle citochine; 2. aumentata produzione di Transforming growth factor  $\beta$  (TGF $\beta$ ) dotato di azione immunosoppressiva, diminuita produzione del Tumor necrosis- $\alpha$  (TN- $\alpha$ ) ed interleuchina 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) con azione proinfiammatoria; 3. Inibizione dell'enzima cicloossigenasi-2 (COX-2) nel sito di infiammazione [17] (full text).

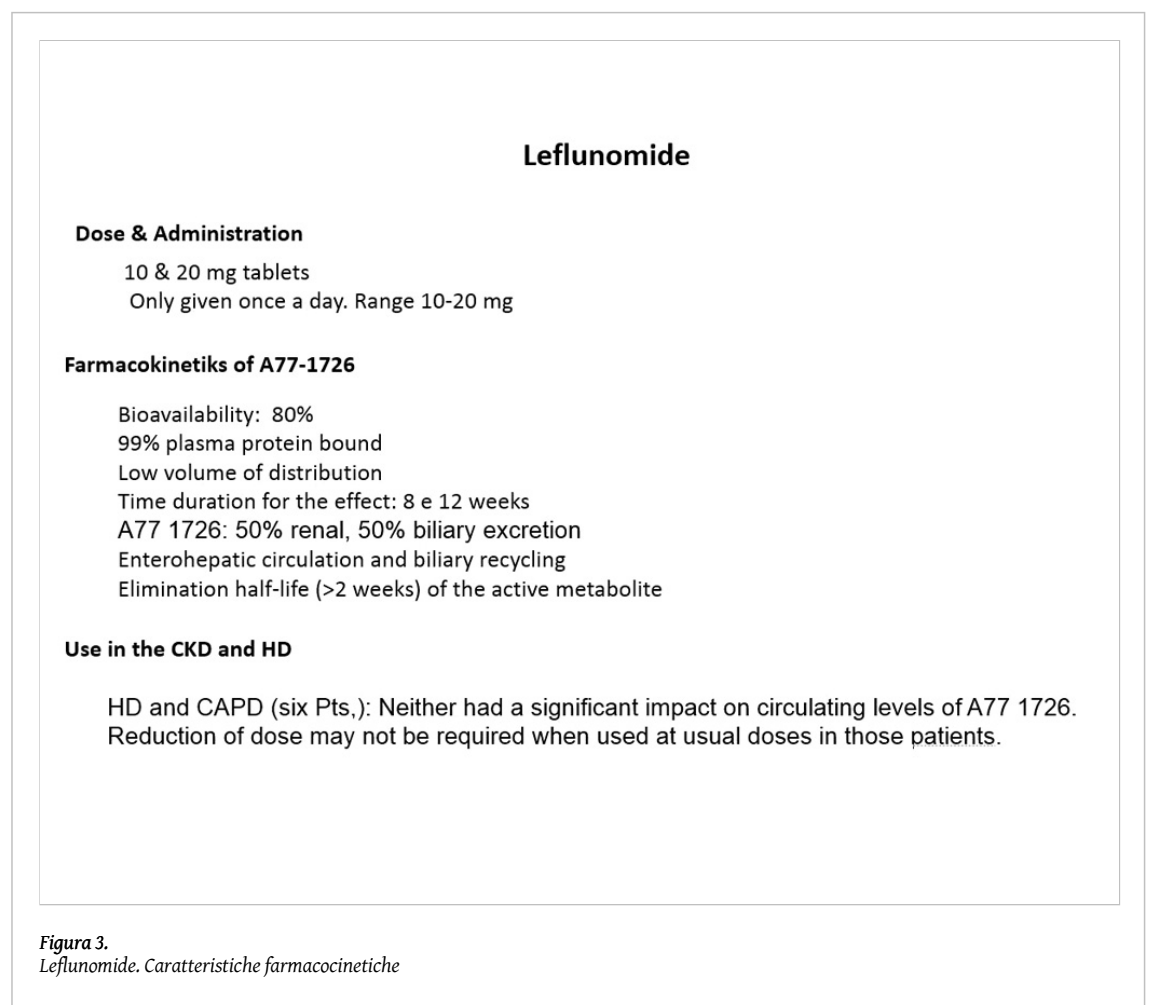
La biodisponibilità orale di leflunomide è elevata ed il picco plasmatico del metabolita attivo è raggiunto 6-12 ore dopo la somministrazione. Circa il 90% della dose di leflunomide è eliminata approssimativamente per metà per via renale e per via epatica dopo più di due settimane e sia la circolazione enteroepatica che la ricircolazione biliare possono contribuire alla lunga emivita di eliminazione (Figura 3). M1 è per il 99% legato alle proteine plasmatiche, ha un basso volume di distribuzione e la comparsa dell'azione farmacologica è ritardata fra le 8 e 12 settimane [18]. Poiché mancano adeguati studi sull'uso di leflunomide nei pazienti con insufficienza renale ed in base al ruolo che il rene gioca nella eliminazione del farmaco, esso dovrebbe essere usato con molta prudenza in pazienti con insufficienza renale. In virtù dell'elevato legame proteico, M1 non è dializzabile né in emodialisi né in CAPD, ma la riduzione della dose non è necessaria quando usato alle dosi abituali in questi

pazienti [19]. I più comuni eventi avversi associati con leflunomide includono sintomi gastrointestinali, allergia, alopecia ed aumento delle transaminasi, di regola di severità lieve-moderata e risolvibili senza sequele [20].

## Antimalarici

Si ritiene che la cloroquina e la idrossocloroquina (HCQ) interferiscano con la processazione dell'antigene. Per la loro natura leggermente basica, i farmaci penetrano facilmente nei macrofagi, incrementandone il pH. Un basso pH è necessario per l'attività delle idrolasi lisosomiali che devono digerire le proteine antigeniche i cui peptidi saranno esposti sulla superficie cellulare sottoforma di complessi peptide-MCH a loro volta necessari alla stimolazione delle CD4 + T-cells.

Come risultato gli antimalarici inibiscono la presentazione antigenica con down-regulation delle T-cells helper [21] [22]. Questo meccanismo che differisce dagli altri farmaci antireumatici, li rende un utile complemento nella terapia della AR. Gli antimalarici sono considerati relativamente sicuri ed il loro principale evento avverso è la retinopatia che richiede controlli oftalmologici prima dell'inizio della terapia e ogni sei mesi successivamente [23]. Clinicamente, l'uso di HCQ è caratterizzato da una comparsa di azione molto ritardata, dalla grande variabilità interindividuale dei livelli ematici che ne rendono scarsamente prevedibile la efficacia e la tossicità, e dalla estensiva deposizione tessutale nei tessuti pigmentati e nelle cellule mononucleate e nel muscolo [24] (Figura 4). Poiché il 40% della HCQ è escreta in forma immodificata dal rene, il rischio di tossicità retinica è aumentato nei pazienti con

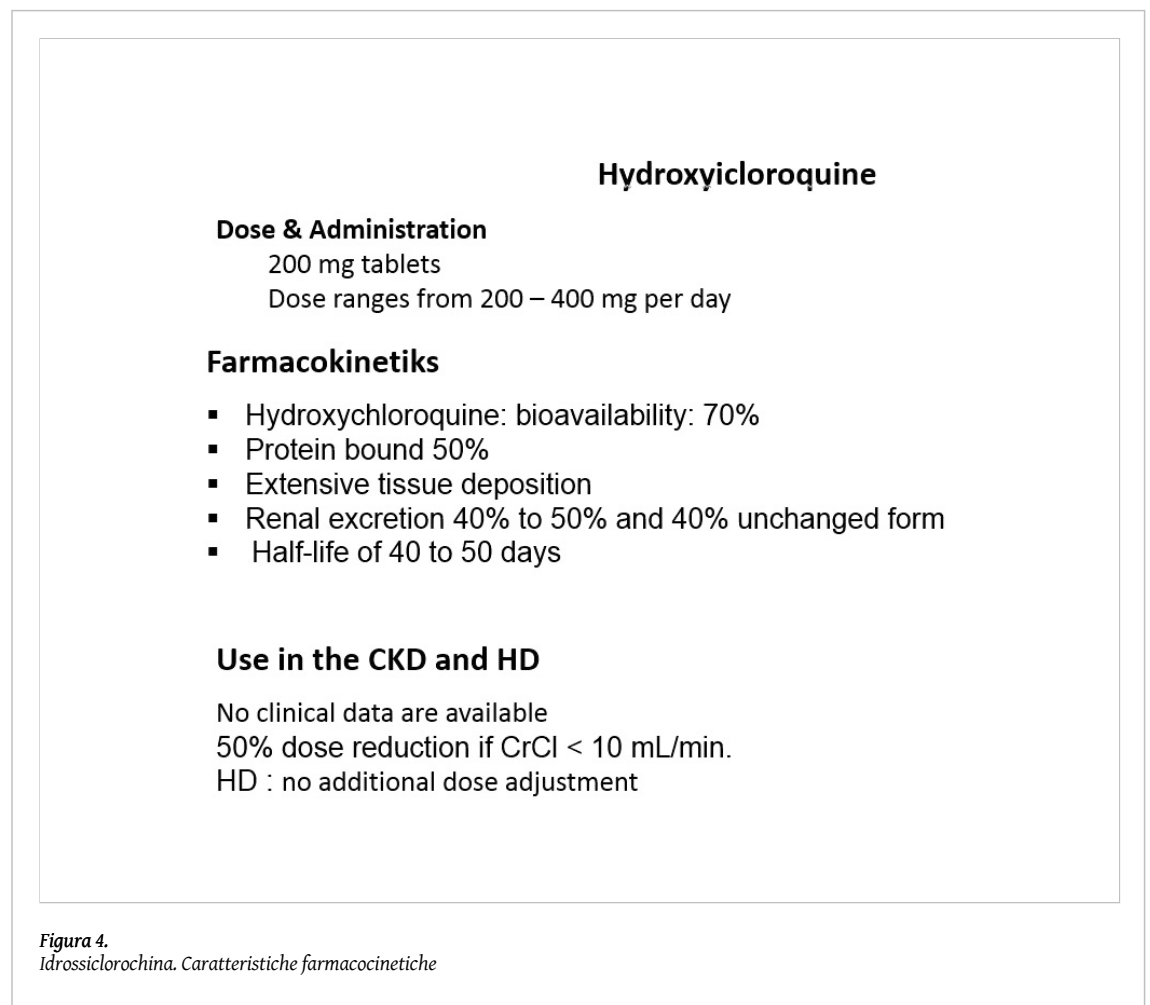


insufficienza renale. Non sono disponibili dati clinici e farmacocinetici nei pazienti con compromissione renale ma comunque è consigliata dimezzamento della dose per valori di  $CrCl < 10$  ml/min [25]. La rimozione dialitica è minima a causa dell'ampio volume di distribuzione dovuto alla rapida ed estensiva deposizione intracellulare; pertanto non sono richieste dosi aggiuntive [26].

## Sulfasalazina

Sulfasalazina (SSZ) è frequentemente usata nel trattamento dell'AR a causa della sua efficacia e della relativamente scarsa incidenza di effetti collaterali. SSZ inibisce l'infiammazione articolare diminuendo la formazione dei prodotti della via ciclo-ossigenasica e lipo-ossigenasica; inibisce anche vie coinvolte nella sintesi di citochine proinfiammatorie mediate da NF- $\kappa$ B [27].

La SSZ deriva dalla combinazione di sulfapiridina (SP) e acido 5-aminosalicilico (5-ASA) mediante un azo-legame. Circa il 90% del farmaco ingerito raggiunge il grosso intestino dove metà di SP è assorbita, mentre 5-ASA è largamente escreto con le feci e questo spiega la sua utilità nella malattia infiammatoria intestinale [27] [28] (full text). SP è successivamente metabolizzata nel fegato per idrossilazione ed acetilazione ed i prodotti intermedi eliminati principalmente dal fegato, ma circa il 37% è eliminato per via renale (Figura 5). L'emivita della SSZ aumenta ed il farmaco tende all'accumulo nei pazienti con ridotta funzione renale. Viene pertanto raccomandato che la dose sia aggiustata, anche se specifiche riduzioni del dosaggio della SSZ non sono ben definite. I produttori del farmaco racco-



mandano che SSZ sia usata con approccio critico nei pazienti con danno renale. In letteratura si ritrovano pochi reports sulla nefrotossicità da SSZ. Si ritiene che l'azione tossica sia indotta dall'assorbimento di 5-ASA libero nel contesto di una reazione di ipersensibilità dal momento che il danno renale è raro e non correlato alla dose né alla durata della terapia [29] (full text). Sono descritte nefrite interstiziale acuta e cronica [30] [31] (full text), proteinuria e sindrome nefrosica [32]. Anche se raramente SSZ può provocare cristalluria e nefrolitiasi [33], per cui è necessario un adeguato apporto di liquidi durante la somministrazione del farmaco. Il paziente deve essere avvertito circa la possibilità della colorazione giallo-arancio delle urine. Seri effetti collaterali avvengono più frequentemente entro le prime 12 settimane di terapia ed includono leucopenia ed epatotossicità [34].

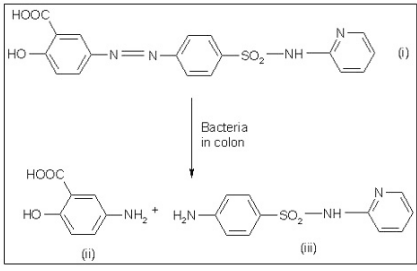
## Ciclosporina

La capacità immunosoppressiva della Ciclosporina A (CSA) deriva del legame intracellulare con la ciclofillina con formazione di un complesso che a sua volta inibisce la calcineurina.

Quest'ultima è una fosfatasi calcimodulina dipendente responsabile della defosforilazione del fattore nucleare delle T-cells attivate (NFAT) che regola la trascrizione di IL-2 e altre citochine soprattutto interferone gamma. L'azione anti-calcineurica della CSA blocca la secrezione di queste citochine che avviene durante l'attivazione delle T-cells [35].

Molteplici trials clinici controllati sono stati effettuati nel corso degli anni '90 per studiare la nefrotossicità e i profili di sicurezza della CSA nei pazienti con AR e malattie autoimmunitarie [36] [37] (full text) culminati con le linee guida per l'uso della CSA nell'AR [38]. Una riduzione acuta della funzione renale può comparire precocemente nel corso della terapia ed è secondaria a vasocostrizione dell'arteriola afferente che riduce la filtrazione glomerulare. Questo effetto è dose dipendente e risponde alla riduzione della dose. La terapia a lungo termine per 12-24 mesi si associa a disfunzione renale cronica anche se in alcuni

### Sulphasalazin



The diagram illustrates the metabolic breakdown of Sulphasalazin (i) in the colon. It shows the chemical structure of Sulphasalazin (i) as a conjugate of 5-aminosalicylic acid (5-ASA) and sulfapyridine (SP) linked by an azo bond (-N=N-). An arrow labeled 'Bacteria in colon' points to the products: 5-aminosalicylic acid (ii) and sulfapyridine (iii).

- SSZ is a conjugate of 5-aminosalicylic acid (5-ASA) and sulfapyridine (SP) by azo-bond
- Intestinal bacteria metabolize SSZ in 5-ASA and SP.
- SP is well absorbed in the colon ( 60%), 5-ASA much less well ( 10-30%)
- Acetylation of SP and 5-ASA occurs in the liver ed intestine
- SP is primarily excreted by the liver after acetylation and hydroxylation and by kidney ( 37%)
- Absorbed 5-ASA is acetylated and excreted in the urine.
- The unabsorbed 5-ASA is further metabolized in the colon and excreted in the feces.
- SSZ is primarily excreted unchanged in the urine.

**Figura 5.**  
Sulfasalazine. Caratteristiche farmacocinetiche



pazienti la creatinina non aumenta. La nefrotossicità cronica aumenta con la lunghezza dell'esposizione e la dose cumulativa: una dose > 5 mg/ Kg ne aumenta il rischio, anche se dosi più basse possono essere nefrotossiche in associazione a fattori quali l'età avanzata, la preesistente riduzione funzionale renale e la somministrazione di farmaci che aumentano i livelli ematici di CSA inibendo il P450, come amlodipina, eritrocina etc [39] [39]. L'hallmark delle alterazioni istologiche croniche è la ialinosi della tonaca media dell'arteriola afferente, associata ad atrofia tubulare e fibrosi interstiziale a strisce.

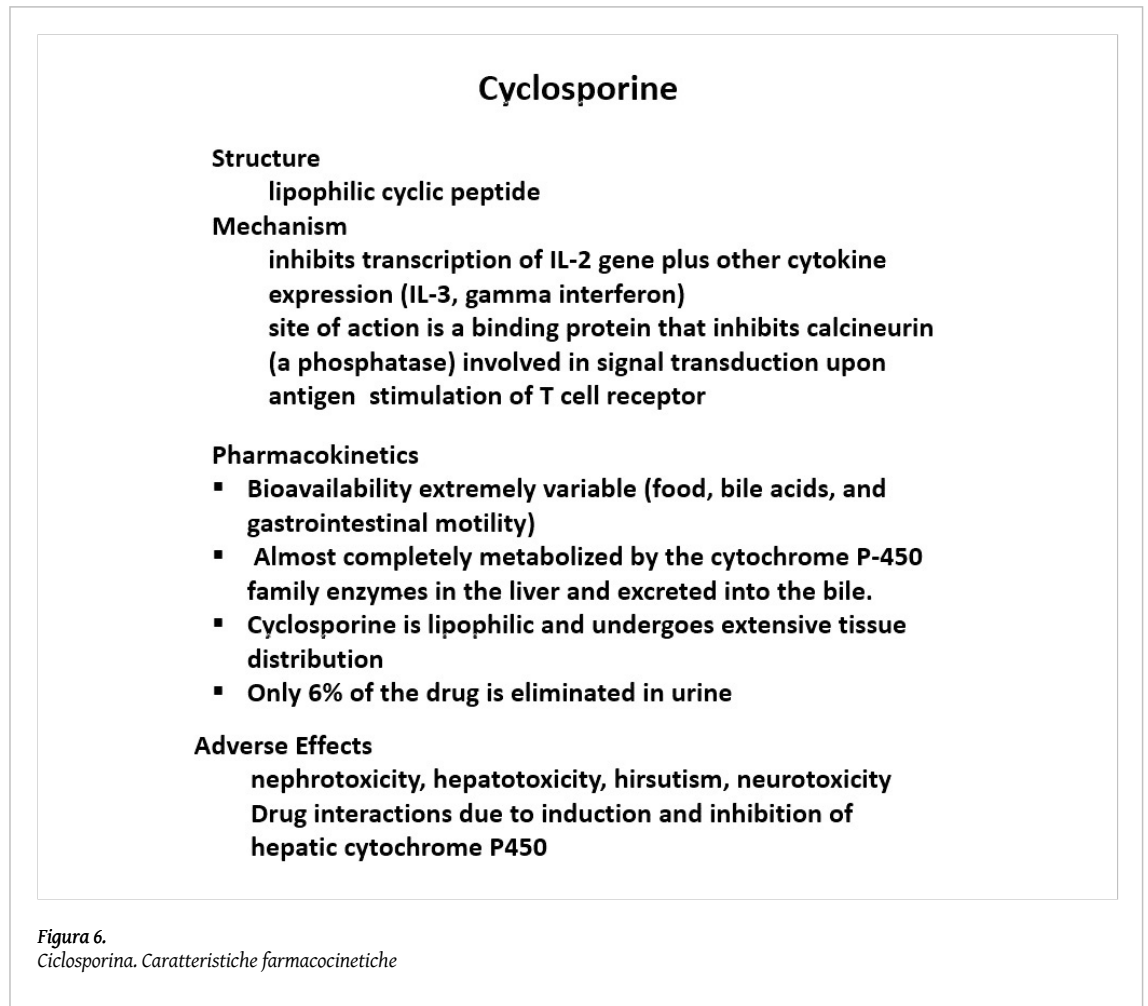
Le modificazioni croniche non sono responsive alla riduzione o cessazione del farmaco e possono condurre a progressiva insufficienza renale ed end stage renale failure (ESRD). La dose iniziale della CSA deve essere bassa: 2.5 mg/kg/die con aumenti progressivi da 0.5 a 0.75 mg/kg/die ogni 4- 8 settimane fino alla dose massima di 4 mg/kg/die per la forma di CSA in microemulsione.

La funzione renale deve essere monitorata attentamente e ripetutamente e, se la creatinemia è aumentata del 30% o più in due misurazioni a distanza di una settimana, la dose deve essere ridotta. Bisogna interrompere la somministrazione se l'incremento è stabilmente superiore al 30%, fino alla normalizzazione dei valori.

L'eliminazione della CSA immodificata non appare essere differente nei pazienti con avanzata insufficienza renale rispetto a quelli con funzione renale normale in quanto l'escrezione renale è minima. L'emodialisi non ne altera significativamente la clearance corporea totale in quanto la CSA ha un ampio volume di distribuzione dovuto alla lipofilia che ne condiziona una elevata distribuzione tissutale; inoltre è significativamente legata alla plasmaproteine [40](Figura 6). Perciò la CSA può essere usata nei pazienti con ESRD in emodialisi e non sono necessarie modificazioni del dosaggio prima o dopo la emodialisi [41].

## DMARDs biologici

Con il termine DMARDs biologici si designa un gruppo di agenti terapeutici con proprietà biologiche, che include anticorpi monoclonali e recettori solubili delle citochine (Figura 1). Gli studi postmarketing hanno evidenziato fenomeni autoimmunitari farmaco-indotti come la comparsa di anticorpi antinucleo, anti-dsDNA ed Antineutrophil cytoplasmic autoantibody (ANCA), isolati o associati a LES, sindromi lupus-like o vasculiti [42] (full text) [43] (full text). Stokes et al. descrivono la comparsa di Acute kidney injury(AKI) successiva all'introduzione di TN $\alpha$ -inibitori sostenuta da: GN proliferativa lupica, accompagnata a specifica sierologia autoanticorpale ed ipocomplementemia (2 paz.); GN extracapillare paucimmune (2 paz.), associata in un caso a p-ANCA; GN membranosa, associata a vasculite da immunocomplessi (1 caso) [44] (full text). I meccanismi patogenetici dello sviluppo di autoimmunità e glomerulopatie dovute a disregolazione del sistema immunitario è sconosciuto e varie ipotesi sono state formulate [45] (full text) [46] (full text). La casistica di Piga et al. prende in esame 29 pz di cui la maggior parte in terapia con Etanercept ed Adalimumab (rispettivamente 15 e 9 casi) [47], le cui diagnosi istologiche sono riportate in tabella (Tabella 1). Una revisione della letteratura sulla nefrotossicità da DMARDs biologici è stata di recente affrontata da Rollino et al. [48]. Gli autori sottolineano le difficoltà nella diagnostica differenziale fra nefropatia farmaco indotta e/o associata alla patologia reumatica di base. Ad esempio non è semplice stabilire se una GN membranosa accompagni il decorso dell'artrite reumatoide o sia causata dall'agente biologico [49] (full text). Il ruolo eziologico degli agenti biologici nell'indurre la nefropatia è suggerito: 1. dalla relazione temporale fra l'introduzione del farmaco e la comparsa della nefropatia; 2. dall' assenza di precedenti alterazioni renali; 3. dal miglioramento dei sintomi clinici e di laboratorio dopo la sospensione del farmaco. La terapia consiste nella sospensione del farmaco e nell'utilizzo di brevi



cicli di terapia corticosteroidica e/o immunosoppressiva che consente nella maggior parte dei casi remissione clinica completa e/o parziale della nefropatia. Si raccomanda, prima dell'introduzione del farmaco biologico, di eseguire esami basali comprendenti funzione renale e screening per autoanticorpi, al fine di cogliere precocemente nuovi fenomeni autoimmuni nei rari pazienti che svilupperanno la nefropatia.

**Tabella 1.** Nefropatie indotte da DMARDs biologici

Vaculiti ANCA positive	n° 8
GN membranosa	n° 5
GN lupica	n° 4
GN proliferativa extracapillare	n° 2
GN in Sindrome di Shoelein-Henoch	n° 2
GN mesangiale	n° 1
GN a lesioni minime	n° 1
Nefrite interstiziale granulomatosa	n° 1

*Piga M, Chessa E, Ibba V et al. 2014*

## Conclusioni

La potenziale nefrotossicità dei farmaci antireumatici deve essere attentamente considerata quando vengono trattati i pazienti con artrite reumatoide ed altre patologie reumatiche. Il metotrexate non determina nefrotossicità acuta alle bassi dosi usate in reumatologia, ma può determinare progressiva riduzione della funzione renale e nel paziente in dialisi si rivela pericoloso per il rischio di accumulo con tossicità midollare. Nota e documentata è la tossicità da ciclosporina che si manifesta sottoforma di danno acuto e reversibile mentre la prevenzione del danno cronico richiede attenta monitorizzazione laboratoristica ed adeguamento della dose farmacologica. Leflunomide è controindicato sia nei pazienti con insufficienza renale da “moderata a grave” perché in tali pazienti non esistono sufficienti esperienze cliniche, sia nei pazienti con grave ipoprotidemia come la sindrome nefrosica. Per la idrossiclorochina non è riportata tossicità renale ma sono raccomandati frequenti esami del fondo oculare per il rischio di aumentata tossicità retinica nell'insufficienza renale e riduzione della dose se il GFR è fortemente compromesso. In base ai pochi casi di insufficienza renale da sulfasalazina presenti in letteratura, i produttori ne controindicano l'uso nell'insufficienza renale “grave” [49] (full text). I DMARDs biologici possono determinare nefropatie farmaco-indotte su base autoimmunitaria, le cui segnalazioni sono in crescente aumento [50].

## Bibliografia

[1] Singh JA, Furst DE, Bharat A et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis care & research* 2012 May;64(5):625-39 (full text)

[2] Wessels JA, Huizinga TW, Guchelaar HJ et al. Recent insights in the pharmacological actions of methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford, England)* 2008 Mar;47(3):249-55 (full text)

[3] Kremer JM, Pettilo GF, Hamilton RA et al. Pharmacokinetics and renal function in patients with rheumatoid arthritis receiving a standard dose of oral weekly methotrexate: association with significant decreases in creatinine clearance and renal clearance of the drug after 6 months of therapy. *The Journal of rheumatology* 1995 Jan;22(1):38-40

[4] Izzedine H, Launay-Vacher V, Karie S et al. Is low-dose methotrexate nephrotoxic? Case report and review of the literature. *Clinical nephrology* 2005 Oct;64(4):315-9

[5] Bannwarth B, Péhourcq F, Schaeffer T et al. Clinical pharmacokinetics of low-dose pulse methotrexate in rheumatoid arthritis. *Clinical pharmacokinetics* 1996 Mar;30(3):194-210

[6] Chatham WW, Morgan SL, Alarcón GS et al. Renal failure: a risk factor for methotrexate toxicity. *Arthritis and rheumatism* 2000 May;43(5):1185-6

[7] Karie S, Gandjbakhch F, Janus N et al. Kidney disease in RA patients: prevalence and implication on RA-related drugs management: the MATRIX study. *Rheumatology (Oxford, England)* 2008 Mar;47(3):350-4 (full text)

- [8] Bressolle F, Bologna C, Kinowski JM et al. Effects of moderate renal insufficiency on pharmacokinetics of methotrexate in rheumatoid arthritis patients. *Annals of the rheumatic diseases* 1998 Feb;57(2):110-3 (full text)
- [9] Gutierrez-Ureña S, Molina JF, García CO et al. Pancytopenia secondary to methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism* 1996 Feb;39(2):272-6
- [10] Lim AY, Gaffney K, Scott DG et al. Methotrexate-induced pancytopenia: serious and under-reported? Our experience of 25 cases in 5 years. *Rheumatology (Oxford, England)* 2005 Aug;44(8):1051-5 (full text)
- [11] Liu WC, Chen HC, Chen JS et al. Clinical dilemma over low-dose methotrexate therapy in dialysis patients: a case report and review of literature. *Iranian journal of kidney diseases* 2014 Jan;8(1):81-4 (full text)
- [12] Basile C, Montanaro A, Semeraro A et al. Should low-dose methotrexate therapy be prescribed to dialysis patients? *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2002 Mar;17(3):530-1 (full text)
- [13] Swarup A, Sachdeva N, Schumacher HR Jr et al. Dosing of antirheumatic drugs in renal disease and dialysis. *Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases* 2004 Aug;10(4):190-204
- [14] Murashima M, Adamski J, Milone MC et al. Methotrexate clearance by high-flux hemodialysis and peritoneal dialysis: a case report. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2009 May;53(5):871-4
- [15] Breedveld FC, Dayer JM Leflunomide: mode of action in the treatment of rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases* 2000 Nov;59(11):841-9 (full text)
- [16] Li EK, Tam LS, Tomlinson B et al. Leflunomide in the treatment of rheumatoid arthritis. *Clinical therapeutics* 2004 Apr;26(4):447-59
- [17] Mehta V, Kisalay S, Balachandran C et al. Leflunomide. *Indian journal of dermatology, venereology and leprology* 2009 Jul-Aug;75(4):422-4 (full text)
- [18] Rozman B Clinical pharmacokinetics of leflunomide. *Clinical pharmacokinetics* 2002;41(6):421-30
- [19] Beaman JM, Hackett LP, Luxton G et al. Effect of hemodialysis on leflunomide plasma concentrations. *The Annals of pharmacotherapy* 2002 Jan;36(1):75-7
- [20] Siva C, Eisen SA, Shepherd R et al. Leflunomide use during the first 33 months after food and drug administration approval: experience with a national cohort of 3,325 patients. *Arthritis and rheumatism* 2003 Dec 15;49(6):745-51
- [21] Fox RI Mechanism of action of hydroxychloroquine as an antirheumatic drug. *Seminars in arthritis and rheumatism* 1993 Oct;23(2 Suppl 1):82-91
- [22] Kaufmann AM, Krise JP Lysosomal sequestration of amine-containing drugs: analysis and therapeutic implications. *Journal of pharmaceutical sciences* 2007 Apr;96(4):729-46
- [23] Marmor MF, Kellner U, Lai TY et al. Revised recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. *Ophthalmology* 2011 Feb;118(2):415-22
- [24] Furst DE Pharmacokinetics of hydroxychloroquine and chloroquine during treatment of rheumatic diseases. *Lupus* 1996 Jun;5 Suppl 1:S11-5
- [25] Mackenzie AH Dose refinements in long-term therapy of rheumatoid arthritis with antimalarials. *The American journal of medicine* 1983 Jul 18;75(1A):40-5
- [26] Aronoff GR, Bennet WM, Berns JS, et al. *Drug Prescribing in Renal Failure: Dosing Guidelines for Adults and Children*. 5th ed. Philadelphia, PA: American College of Physicians; 2007. Review
- [27] Smedegård G, Björk J Sulphasalazine: mechanism of action in rheumatoid arthritis. *British journal of rheumatology* 1995 Nov;34 Suppl 2:7-15
- [28] Box SA, Pullar T Sulphasalazine in the treatment of rheumatoid arthritis. *British journal of rheumatology* 1997 Mar;36(3):382-6 (full text)
- [29] Dwarakanath AD, Michael J, Allan RN et al. Sulphasalazine induced renal failure. *Gut* 1992 Jul;33(7):1006-7 (full text)
- [30] Arend LJ, Springate JE Interstitial nephritis from mesalazine: case report and literature review. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 2004 May;19(5):550-3
- [31] Ransford RA, Langman MJ Sulphasalazine and mesalazine: serious adverse reactions re-evaluated on the basis of suspected adverse reaction reports to the Committee on Safety of Medicines. *Gut* 2002 Oct;51(4):536-9 (full text)
- [32] Helliwell PS Should tests for proteinuria be included in the monitoring schedule of sulphasalazine? *British journal of rheumatology* 1995 Aug;34(8):790-1
- [33] Oikonomou K, Kapsoritakis A, Eleftheriadis T et al. Renal manifestations and complications of inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases* 2011 Apr;17(4):1034-45
- [34] Plosker GL, Croom KF Sulfasalazine: a review of its use in the management of rheumatoid arthritis. *Drugs* 2005;65(13):1825-49
- [35] Matsuda S, Koyasu S Mechanisms of action of cyclosporine. *Immunopharmacology* 2000 May;47(2-3):119-25
- [36] Landewe RB, Goei The HS, van Rijthoven AW et al. Cyclosporine in common clinical practice: an estimation of the benefit/risk ratio in patients with rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology* 1994 Sep;21(9):1631-6
- [37] Feutren G, Mihatsch MJ Risk factors for cyclosporine-induced nephropathy in patients with autoimmune diseases. *International Kidney Biopsy Registry of Cyclosporine in Autoimmune Diseases*. *The New England journal of medicine* 1992 Jun 18;326(25):1654-60 (full text)
- [38] Cush JJ, Tugwell P, Weinblatt M et al. US consensus guidelines for the use of cyclosporin A in rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology* 1999 May;26(5):1176-86
- [39] Sund S, Forre O, Berg KJ, Kvien TK, Hovig T. Morphological and functional renal effects of long-term low-dose cyclosporin A treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Nephrol* 1994;41:33-40. 6- International Kidney Biopsy Registry of Cyclosporin(Sandimmune) in Autoimmune Diseases. *Renal morphology after cyclosporin A therapy in rheumatoid arthritis patients*. *Br J Rheumatol* 1993;32 (suppl 1):65-71.
- [40] Fahr A Cyclosporin clinical pharmacokinetics. *Clinical pharmacokinetics* 1993 Jun;24(6):472-95
- [41] Venkataramanan R, Ptachcinski RJ, Burckart GJ et al. The clearance of cyclosporine by hemodialysis. *Journal of clinical pharmacology* 1984 Nov-Dec;24(11-12):528-31
- [42] Ferraro-Peyret C, Coury F, Tebib JG et al. Infliximab therapy in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis-induced specific

antinuclear and antiphospholipid autoantibodies without autoimmune clinical manifestations: a two-year prospective study. *Arthritis research & therapy* 2004;6(6):R535-43 (full text)

[43] De Bandt M, Sibilia J, Le Loët X et al. Systemic lupus erythematosus induced by anti-tumour necrosis factor alpha therapy: a French national survey. *Arthritis research & therapy* 2005;7(3):R545-51 (full text)

[44] Stokes MB, Foster K, Markowitz GS et al. Development of glomerulonephritis during anti-TNF-alpha therapy for rheumatoid arthritis. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2005 Jul;20(7):1400-6 (full text)

[45] Theofilopoulos AN, Lawson BR Tumour necrosis factor and other cytokines in murine lupus. *Annals of the rheumatic diseases* 1999 Nov;58 Suppl 1:149-55 (full text)

[46] Ehrenstein MR, Evans JG, Singh A et al. Compromised function of regulatory T cells in rheumatoid arthritis and reversal by

anti-TNFalpha therapy. *The Journal of experimental medicine* 2004 Aug 2;200(3):277-85 (full text)

[47] Piga M, Chessa E, Ibba V et al. Biologics-induced autoimmune renal disorders in chronic inflammatory rheumatic diseases: systematic literature review and analysis of a monocentric cohort. *Autoimmunity reviews* 2014 Aug;13(8):873-9

[48] Rollino C, Roccatello D [Biologic drug-induced nephropathies]. *Giornale italiano di nefrologia : organo ufficiale della Societa italiana di nefrologia* 2015 Mar-Apr;32(2)

[49] Kronbichler A, Mayer G Renal involvement in autoimmune connective tissue diseases. *BMC medicine* 2013 Apr 4;11:95 (full text)

[50] Bingham S, Emery P. Renal toxicity of anti-rheumatic drug. In: Adu D, Emery P, Madaio M, ed. *Rheumatology and the Kidney*, Oxford: Oxford University Press, 2012