

IN DEPTH REVIEW

Uso dei farmaci nell'insufficienza renale: primum non nocere! I casi esemplificativi di azatioprina, metformina e denosumab



Francesco Locatelli, Lucia Del Vecchio, Vincenzo La Milia

Dipartimento di Nefrologia e Dialisi, Ospedale Alessandro Manzoni, ASST-Lecco, Lecco

Corrispondenza a: Prof. Francesco Locatelli; Dipartimento di Nefrologia, Dialisi e Trapianto Renale Ospedale "A. Manzoni" Via dell'Eremo 9/11 23900 Lecco; E-mail: f.locatelli@ospedale.lecco.it

Abstract

La riduzione della funzione renale pone importanti problemi nella gestione delle terapie. L'aspetto più conosciuto è la necessità di ridurre il dosaggio dei farmaci con eliminazione renale, in modo proporzionale alla progressiva riduzione della funzione renale. Essa deve essere quantificata come filtrato glomerulare e non basandosi sui soli valori della creatinina plasmatica. Meno nota è la tossicità dei farmaci o i loro effetti collaterali, anche metabolici, non semplicemente legati al loro accumulo. Analizziamo qui, a titolo esemplificativo, i problemi posti dall'uso di azatioprina, metformina e denosumab in presenza di importante riduzione della funzione renale.

Parole chiave: accumulo, azatioprina, denosumab, insufficienza renale cronica, metformina, tossicità da farmaci

The use of drugs in chronic renal insufficiency: primum non nocere! (First do not harm!). The paradigmatic cases of azathioprine, metformin and denosumab

Renal function reduction rises difficulties in dealing with many drugs. These problems are mainly due to the need of decreasing progressively the doses of the drugs that are cleared by the kidneys, in parallel with the progressive reduction in renal function. The degree of renal impairment should be better measured as the estimated glomerular filtration rate, avoiding to simply rely on plasma creatinine. Physicians should also be aware of the important potential side effects of some very effective and safe drugs, when they are used in patients with relevant reduction in renal function, independently of their possible plasma accumulation. As paradigmatic, we will discuss here the case of azathioprine, metformin and denosumab use, when renal function is heavily decreased.

Key words: denosumab, azathioprine, chronic renal insufficiency, drug toxicity, metformin, renal accumulation

Introduzione

Noi nefrologi, figli di una specialità giovane, nata per confrontarsi con problemi vitali, abbiamo forse per questo nel nostro DNA uno spirito innovativo, che tende a portarci a sperimentare tutto quanto possa essere potenzialmente utile a migliorare la prognosi, spesso severa, dei nostri pazienti. Non a caso siamo stati i primi a far continuare a vivere i pa-

zienti sebbene i loro organi vitali avessero esaurito la loro funzione. Dialisi prima e trapianto renale poi hanno consentito ad un numero sempre crescente di pazienti di sopravvivere all'inizio e di vivere poi anche per decenni, nonostante i loro reni fossero stati irrimediabilmente distrutti da varie patologie. Correre inevitabili rischi legati all'utilizzo di terapie innovative, quando l'attività clinica quotidiana era di fatto essa stessa sperimentazione, era ampiamente giustificato dalla necessità di cercare la via della sopravvivenza per pazienti altrimenti destinati a morte certa.

Ora che abbiamo raggiunto importanti traguardi e la medicina basata sull'evidenza è entrata a gran voce nel mondo scientifico, un atteggiamento di maggior cautela diventa eticamente obbligatorio, specialmente quando non si debbano fare interventi salva-vita ed esistano alternative terapeutiche, magari di minor efficacia ma di maggior sicurezza.

Questa riflessione non deve essere fraintesa e non deve portare al nichilismo terapeutico, ma al contrario ad una scelta decisionale responsabile, anche aggressiva ed innovativa quando necessario.

Facciamo qualche esempio per capirci e vediamo di analizzare l'uso nella malattia renale cronica (MRC) di farmaci in uso da tempo, come l'azatioprina e la metformina e di un farmaco solo da poco a nostra disposizione, come il denosumab.

Azatioprina

Sino agli anni 80 vi era un atteggiamento terapeutico astensionista rispetto alla glomerulonefrite a depositi di IgA e la stessa terapia steroidea veniva considerata contro-indicata e potenzialmente dannosa. Spinti dallo spirito innovativo nefrologico tipico di quel periodo, supportati dai successi che avevamo ottenuto nella terapia della glomerulonefrite membranosa con lo schema steroidi ed immunosoppressori a mesi alterni per 6 mesi, che poi sarebbe stato utilizzato in tutto il modo come lo "schema Ponticelli" [1], il nostro Gruppo disegnò uno studio multicentrico randomizzato, che valutasse gli effetti degli steroidi per 6 mesi, secondo lo schema Ponticelli, ma senza terapia immunosoppressiva [2]. I risultati sono stati decisamente favorevoli [3], con un significativo rallentamento della progressione della malattia verso il raddoppio della creatinina plasmatica nel gruppo trattato con steroidi. Sulla scorta di questi risultati, decidemmo di disegnare un ulteriore studio multicentrico randomizzato, per valutare se l'aggiunta agli steroidi dell'immunosoppressione con azatioprina fosse in grado di migliorare ulteriormente gli effetti terapeutici [3]. Nonostante le aspettative, il risultato è stato negativo [4]. Inoltre gli effetti collaterali negativi dell'azatioprina erano particolarmente evidenti nei pazienti con significativa riduzione della funzione renale.

Questo non vuole certo minimizzare la necessità e l'efficacia della terapia immunosoppressiva, laddove indicata come nelle vasculiti o nel LES, nelle glomerulonefriti con proliferazione extra-capillare o nella glomerulonefrite membranosa e via dicendo; vuole piuttosto essere uno spunto di riflessione sulla necessità di attenersi alle corrette indicazioni terapeutiche. Dobbiamo inoltre tenere in debita considerazione che la riduzione della funzione renale riduce sensibilmente la tolleranza ai farmaci e ne aumenta spesso gli effetti collaterali, senza incrementare i vantaggi terapeutici. La nostra esperienza sull'aggiunta dell'azatioprina agli steroidi nella terapia della glomerulonefrite a depositi di IgA è quindi un forte invito prudenziale a considerare gli effetti collaterali dei farmaci, soprattutto se amplificati dalla presenza di insufficienza renale.

Metformina

Anche la metformina è un farmaco che si presta bene a questa riflessione. Essa è un ottimo farmaco, considerato di prima linea per il trattamento farmacologico del diabete di tipo 2, con buona tollerabilità e scarsi effetti collaterali (eccetto quelli gastro-intestinali) [5]. La metformina è estremamente economica, cosa non da poco per la sostenibilità del Servizio Sanitario Nazionale. Essa agisce migliorando la sensibilità all'insulina e si associa a una riduzione significativa non solo del rischio di severe complicanze, quali l'infarto del miocardio, ma persino della mortalità, in pazienti con diabete di tipo 2 in sovrappeso o obesi. L'unico importante aspetto negativo del farmaco è il rischio di acidosi lattica, quando utilizzato in presenza di severa riduzione della funzione renale. La FDA (Food and Drug Administration) ha recentemente emanato una revisione delle indicazioni prescrittive per l'uso della metformina nei pazienti con valori di filtrato glomerulare stimato (eGFR) fino a 30 ml/min [6].

Negli ultimi anni si è discusso molto sul fatto che il rischio di acidosi lattica nei pazienti con insufficienza renale, soprattutto in quelli con MRC di grado lieve-moderato, fosse sovrastimato. L'aspetto negativo di questa sovrastima implica il mancato utilizzo della metformina per il controllo del diabete dove sarebbe estremamente necessaria, cioè nelle fasi più avanzate di malattia. Questi pazienti tipicamente sono affetti da insulino-resistenza, condizione ove la metformina è molto efficace. Inoltre, proprio a causa dell'insufficienza renale, hanno un maggiore rischio d'ipoglicemie severe sia con molti ipoglicemizzanti orali che con l'insulina.

La revisione delle indicazioni della FDA è molto dettagliata e prevede una valutazione del eGFR, invece che della sola creatininemia, prima dell'inizio del trattamento. Inoltre sottolinea la controindicazione all'uso della metformina in pazienti con eGFR al di sotto di 30 ml/min e l'opportunità di evitare l'inizio del trattamento in pazienti con eGFR tra 30 e 45 ml/min. Il eGFR deve essere controllato almeno annualmente in tutti i pazienti già in terapia con metformina e più frequentemente in quelli che sono a maggiore rischio di peggioramento della funzione renale, come i pazienti anziani. Secondo la FDA, la metformina deve essere sospesa qualora l'eGFR dovesse scendere sotto i 30 ml/min. Sono di recente pubblicazione anche le Linee Guida dell'European Renal Best Practice (ERBP) sulla terapia del diabete nei pazienti con malattia renale cronica (MRC) avanzata [7], che sostengono una posizione ancora più estrema, lasciando la possibilità ai medici di prescrivere la metformina, con cautela, anche ai pazienti in dialisi.

Le indicazioni della FDA sono allineate con la proposta dell'EMA (European Medicines Agency) di rivedere le indicazioni all'utilizzo della metformina nei pazienti con MRC moderata [8], per cercare di colmare le importanti differenze tra le indicazioni ufficiali dei foglietti illustrativi dei farmaci contenenti metformina e le raccomandazioni delle linee guida, cercando di risolvere il delicato problema dell'uso off-label (al di fuori delle indicazioni), con i suoi importanti risvolti medico-legali.

Se da una parte si può convenire che sia giusto allargare le indicazioni d'uso della metformina per non rinunciare ai suoi benefici anche in presenza di MRC moderata, non si deve sottovalutare che l'uso del farmaco al di sotto di eGFR di 30 ml/min è controindicato anche nelle indicazioni della FDA, per il rischio di acidosi lattica.

Si sottolinea così nuovamente la problematica dell'uso di farmaci, anche estremamente efficaci, in presenza di importante riduzione della funzione renale.

Denosumab

Il denosumab è un farmaco estremamente innovativo e molto efficace nel trattamento dell'osteoporosi. Esso agisce tramite un innovativo meccanismo di inibizione del riassorbimento osseo, mediante un'azione mirata sul "RANK Ligand" (RANKL). A differenza dei difosfonati, che sono contro-indicati nei pazienti con eGFR <35-30 ml/min, il denosumab non ha un'escrezione renale; è quindi utilizzabile anche in pazienti con MRC moderata-severa.

Ma un farmaco, per il solo fatto che non venga eliminato per via renale, può essere tranquillamente utilizzato in presenza di insufficienza renale grave o in pazienti in dialisi?

Dobbiamo sempre tener presente che, in presenza di riduzione della funzione renale, esiste spesso una minor tolleranza ai farmaci, non necessariamente legata solo alla farmacocinetica. È noto che i difosfonati sono stati sotto osservazione per la loro possibilità di indurre ipocalcemia. Concettualmente l'ipocalcemia è più frequente con la progressiva riduzione della funzione renale. L'utilizzo quindi nella MRC avanzata di un inibitore del riassorbimento osseo molto più potente ed efficace, come il denosumab, non può che provocare qualche apprensione, particolarmente per quanto riguarda il rischio di ipocalcemia, non certo mitigata dalla mancata eliminazione renale del farmaco e quindi dall'assenza di accumulo in presenza di IRC.

Ma facciamo un passo indietro per chiarire meglio il concetto e ricordiamo che i difosfonati, esattamente come il denosumab, sono indicati per il trattamento dell'osteoporosi.

Come possiamo arrivare ad una diagnosi certa di osteoporosi nei pazienti con importante riduzione della funzione renale, a maggior ragione se in dialisi, che vorremmo trattare con un anti-riassorbitivo osseo? Nei pazienti con MRC, specie in fase avanzata, la diagnosi di osteoporosi non è semplice. In presenza di una bassa densità minerale ossea e fratture da fragilità è di fondamentale importanza una diagnosi differenziale tra osteoporosi ed altre patologie ossee. Se gli anti-riassorbitivi sono certamente efficaci ed appropriati per il trattamento dell'osteoporosi, sono non solo controindicati, ma anche potenzialmente dannosi, in altre forme di osteodistrofia renale, quali l'osteomalacia e la malattia adinamica dell'osso. Questo vale anche per il denosumab, nonostante non sia controindicato in presenza di severa riduzione della funzione renale.

Quali evidenze abbiamo che l'uso di questo farmaco nell'insufficienza renale severa sia sicuro?

Ad oggi ci sono pochi dati in letteratura relativi all'uso del denosumab in pazienti con severa compromissione renale. Uno studio di fase 1 in aperto ne ha valutato la farmacocinetica in 55 pazienti con vari gradi di riduzione della funzione renale, compresi 8 pazienti in emodialisi [9] (full text). La farmacocinetica e la farmacodinamica del Denosumab non è stata influenzata dalla riduzione della funzione renale. Gli effetti avversi più frequenti sono stati l'ipocalcemia (15%), dolori alle estremità (15%) e nausea (11%). La supplementazione con calcio e vitamina D non era inizialmente prevista dal protocollo. Dopo avere osservato un caso d'ipocalcemia tra i primi 24 pazienti arruolati con severa riduzione della funzione renale, è stato fatto un emendamento per prevederne l'uso. Trentuno dei 55 pazienti arruolati hanno ricevuto una supplementazione di calcio e vitamina D e non si sono più osservati episodi di ipocalcemia. Il nadir della calcemia < 1.88 mmol/L (<7.5 mg/dL) è stato osservato solo in 5 pazienti, con ritorno in tutti i pazienti a valori di > 2 mmol/L (>8.0 mg/dL) alla fine dello studio. Anche alcuni Case Reports hanno segnalato la comparsa d'ipocalcemia in pazienti con insufficienza renale trattati con denosumab [10] [11] [12] [13].

Altri studi clinici hanno confermato non solo l'efficacia, ma anche il rischio di ipocalcemia in pazienti con insufficienza renale trattati con denosumab [14] [15] [16], a testimoniare che

il rischio non va affatto sottovalutato.

A tutti i medici è stata inviata una “Dear doctor letter” (Tabella 1), in cui si mette in guardia sul rischio di ipocalcemia utilizzando il denosumab in pazienti con MRC. Va precisato che, quando si sono verificati gli episodi di ipocalcemia, le dosi di farmaco utilizzate erano spesso decisamente più elevate rispetto a quelle indicate per il trattamento dell'osteoporosi, essendo dosaggi per pazienti neoplastici con metastasi ossee.

L'efficacia e la sicurezza del denosumab nei pazienti con osteoporosi e normale funzione renale non è certamente in discussione; estrema cautela è consigliabile nell'uso di questo farmaco quando vi sia una riduzione della funzione renale in fase conservativa e sempre più a mano a mano che la funzione renale si deteriora (a maggior ragione in dialisi).

Non sempre nella pratica clinica quotidiana è possibile prevenire il rischio di severa ipocalcemia sintomatica con supplementi di calcio e vitamina D, tra l'altro contro-indicati nei pazienti con livelli di fosforemia non controllati, per il grave rischio di peggiorare le calcificazioni cardio-vascolari. Questo rischio è comunque presente anche nei pazienti normofosforemici.

Il trattamento con denosumab nei pazienti dializzati renderebbe poi problematico anche il trattamento con altri farmaci, come i calciomimetici, per il trattamento di uno stato di iperparatiroidismo secondario (sottolineando così ancora una volta la difficoltà di una corretta diagnostica della patologia ossea in presenza di insufficienza renale).

Stesso discorso può essere fatto per l'uso del farmaco nei pazienti trapiantati [10] [10], dove l'esperienza sull'utilizzo del denosumab è decisamente modesta e la presenza di un certo grado di riduzione della funzione renale pressoché una costante.

Tutto ciò non vuol dire che il denosumab non possa essere utilizzato, in mani esperte, anche in presenza di insufficienza renale, in centri specializzati ed allenati all'attenta monitoraggio dei pazienti trattati con questi farmaci, Quello che deve preoccupare è il suo possibile largo uso nella pratica clinica quotidiana, dove l'abitudine e le risorse per un'attenta monitoraggio di terapie impegnative scarseggiano.

Conclusioni

La MRC è una situazione clinica peculiare, dove l'uso dei farmaci di provata efficacia e sicurezza in presenza di funzione renale normale, deve essere considerato con estrema cautela.

Tabella 1. Nota Informativa Importante concordata con le Autorità Regolatorie Europee e l'Agenzia Italiana del Farmaco sul rischio d'ipocalcemia con denosumab nei pazienti con alterata funzionalità renale

L'ipocalcemia è un rischio identificato in pazienti trattati con denosumab, che aumenta con il grado di compromissione renale

L'ipocalcemia pre-esistente deve essere corretta prima dell'inizio della terapia con denosumab

Un'adeguata assunzione di calcio e vitamina D è importante in tutti i pazienti, ed è importante specialmente nei pazienti con insufficienza renale grave

Il monitoraggio dei livelli di calcio deve essere effettuato:

Prima di ogni dose di denosumab

Entro due settimane dalla dose iniziale in pazienti predisposti a sviluppare ipocalcemia (pazienti con clearance della creatinina <30 ml/min)

Se si manifestano sintomi sospetti di ipocalcemia o se è diversamente indicato sulla base della condizione clinica del paziente

Informare i pazienti di riportare i sintomi di ipocalcemia

Non è solo l'aspetto di farmacocinetica e farmacodinamica che deve essere tenuto presente, ma anche l'interazione tra effetti collaterali dei farmaci e presenza di riduzione della funzione renale, con il conseguente rischio di serie complicanze cliniche.

Bibliografia

- [1] Ponticelli C, Zucchelli P, Imbasciati E et al. Controlled trial of methylprednisolone and chlorambucil in idiopathic membranous nephropathy. *The New England journal of medicine* 1984 Apr 12;310(15):946-50
- [2] Pozzi C, Bolasco PG, Fogazzi GB et al. Corticosteroids in IgA nephropathy: a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)* 1999 Mar 13;353(9156):883-7
- [3] Locatelli F, Pozzi C, Del Vecchio L et al. Combined treatment with steroids and azathioprine in IgA nephropathy: design of a prospective randomised multicentre trial. *Journal of nephrology* 1999 Sep-Oct;12(5):308-11
- [4] Pozzi C, Andrulli S, Pani A et al. IgA nephropathy with severe chronic renal failure: a randomized controlled trial of corticosteroids and azathioprine. *Journal of nephrology* 2013 Jan-Feb;26(1):86-93
- [5] Palmer SC, Mavridis D, Nicolucci A et al. Comparison of Clinical Outcomes and Adverse Events Associated With Glucose-Lowering Drugs in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *JAMA* 2016 Jul 19;316(3):313-24
- [6] Proposta di revisione delle indicazioni della metformina nei pazienti con malattia renale cronica da parte della Food and Drug Administration.
- [7] Guideline development group Clinical Practice Guideline on management of patients with diabetes and chronic kidney disease stage 3b or higher (eGFR <45 mL/min). *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2015 May;30 Suppl 2:ii1-142
- [8] Proposta di revisione delle indicazioni della metformina nei pazienti con malattia renale cronica da parte della European Medicines Agency.
- [9] Block GA, Bone HG, Fang L et al. A single-dose study of denosumab in patients with various degrees of renal impairment. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 2012 Jul;27(7):1471-9 (full text)
- [10] Torregrosa JV. Dramatic increase in parathyroid hormone and hypocalcaemia after denosumab in a kidney transplanted patient. *Clin Kidney J* 2013;6:122.
- [11] Ivanov P, Khedr M Prolonged hypocalcaemia following a single dose of 60 mg denosumab in two patients with CKD 4/5 on cinacalcet treatment for tertiary hyperparathyroidism. *Clinical kidney journal* 2013 Apr;6(2):245
- [12] McCormick BB, Davis J, Burns KD et al. Severe hypocalcemia following denosumab injection in a hemodialysis patient. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2012 Oct;60(4):626-8
- [13] Dave V, Chiang CY, Booth J et al. Hypocalcemia post denosumab in patients with chronic kidney disease stage 4-5. *American journal of nephrology* 2015;41(2):129-37
- [14] Ungprasert P, Cheungpasitporn W, Srivali N et al. Life-threatening hypocalcemia associated with denosumab in a patient with moderate renal insufficiency. *The American journal of emergency medicine* 2013 Apr;31(4):756.e1-2
- [15] Agarwal M, Csongradi E, Koch CA, et al. Severe symptomatic hypocalcemia after denosumab administration in an end stage renal disease patient on peritoneal dialysis with controlled secondary hyperparathyroidism. *Br J Med Res* 2013;3:1398-1406.
- [16] Al kaabi F, Hussain Q, Afandi B, Bernieh B. Safety of denosumab in CKD 5 patients. *Endocr Rev* 2013;34:Abstract SUN-254.