

## RASSEGNA DELLA LETTERATURA RECENTE

a cura di S. Brardi

### Linee guida per il dosaggio del Calcitriolo endovena nei pazienti in dialisi con iperparatiroidismo

Fernandez E, Llach F

*Nephrol Dial Transplant* 1996; 11 (S3): 96-101

Lo scopo di questo lavoro è quello di illustrare le linee guida per l'impiego del Calcitriolo per via endovena (EV) nei pazienti in dialisi con iperparatiroidismo (IPT) in quanto, sebbene nell'ultimo decennio siano stati pubblicati diversi studi su questo argomento, attualmente non esistono al riguardo direttive specifiche.

È stato dimostrato infatti che il Calcitriolo EV ha un potente effetto inibitorio sul PTH plasmatico nei pazienti in dialisi ed inoltre che la soppressione della sintesi di PTH è maggiore con la somministrazione di Calcitriolo in bolo che con quella continua, ed ancora che il Calcitriolo EV induce meno ipercalcemia ed iperfosfatemia degli analoghi della vitamina D *per os*. Infine, pur non essendo chiaro se la somministrazione di Calcitriolo EV faccia regredire l'iperplasia paratiroidea, si è notata una riduzione del diametro delle ghiandole paratiroidee.

Per quel che riguarda più propriamente le linee guida per il dosaggio del Calcitriolo EV si è convenuto, dopo una consensus conference tenuta ad Orlando nel 1994, che la presenza di un livello di PTH > 200 pg/ml sia l'indicazione per impiegare il Calcitriolo EV. A seconda dell'entità dell'IPT si sono poi stabiliti sulla base di appropriate sperimentazioni cliniche i dosaggi del farmaco da utilizzare.

Così in caso di IPT lieve o moderato (livelli plasmatici di PTH > 200 pg/ml e < 600 pg/ml) è stato dimostrato (Sprague et al) che la dose iniziale di 0.5-1 µg/dialisi abbassava efficacemente il PTH senza ipercalcemia od iperfosfatemia, mentre ottimale per la terapia di mantenimento era una dose di 0.5 µg/dialisi.

In caso invece di IPT di entità variabile da moderata a grave (valori di PTH > 600 pg/ml e < 1200 pg/ml) si è convenuto, come più opportuno, un dosaggio di 2-4 µg/dialisi.

Nella peggiore delle evenienze, quella di un IPT gra-

ve conclamato (valori plasmatici di PTH > 1200 pg/ml), allorché sembra che la grave iperplasia diffusa delle paratiroidi possa divenire nodulare con riduzione numerica dei recettori della vitamina D, gli stessi Autori dell'articolo hanno riscontrato una riduzione "spettacolare" dei livelli plasmatici di PTH con l'impiego di Calcitriolo EV in dosi variabili da 2 µg/dialisi a 4µg/dialisi e fino a 6 µg/dialisi, a seconda che il valore plasmatico di PTH fosse rispettivamente compreso tra 1200 e 1500 pg/ml, > 1500 pg/ml ed infine > di 1800 pg/ml.

A questa dose di attacco gli Autori hanno fatto seguire una graduale riduzione del dosaggio nella fase di mantenimento che si è rivelata però sempre maggiore del previsto (dose media 1.2 µg/dialisi) probabilmente per la presenza di voluminose ghiandole iperplastiche non proporzionate al PTH plasmatico.

Per ottenere questi risultati, nei pazienti con IPT grave conclamato, si è reso necessario controllare l'iperfosfatemia, in quanto quest'ultima stimola direttamente la secrezione di PTH aggravando così l'IPT, ed inoltre un livello di fosforo sierico maggiore di 8 mg/dl induce resistenza all'inibizione del PTH indotta dal Calcitriolo EV.

Risulta pertanto essenziale mantenere la concentrazione sierica di fosforo al di sotto di 6.5 mg/dl.

Da ultimo è opportuno mantenere la concentrazione sierica di Ca compresa tra i valori di 10 ed 11.5 mg/dl, in quanto nell'uremico vi è una ridotta sensibilità delle cellule paratiroidee al calcio sierico circostante ed il set point del Ca è spostato a destra; è necessaria quindi una maggior concentrazione di Ca per inibire la secrezione del PTH.

### L'ACE inibizione nell'insufficienza renale cronica: un passo avanti

Johannes FE Mann: a nome del gruppo che ha realizzato lo studio AIPRI

*Nephrol Dial Transplant* 1996; 11

Sebbene fosse già stata dimostrata l'utilità degli ACE inibitori nei pazienti affetti da nefropatia diabetica,

non c'era ancora uno studio che provasse la capacità degli ACE inibitori di rallentare la progressione dell'IRC indipendentemente dall'eziologia.

Lo studio che per primo ha mostrato ciò è l'AIPRI (dalle iniziali di: ACE inibizione nella progressione del danno renale) realizzato in doppio cieco e confrontato con placebo.

Nello studio AIPRI sono stati arruolati quasi 600 pazienti con valori di creatininemia  $\geq 1.5-4$  mg/dl ai quali, dopo esser stati riconosciuti come affetti da una stabile e provata insufficienza renale cronica durante un periodo di stretto controllo protrattosi per tre mesi, sono stati somministrati per 3 anni, in aggiunta alla loro usuale terapia, il placebo oppure l'ACE inibitore Benazepril.

Il risultato è stato che l'ACE inibitore ha ridotto il rischio di un raddoppiamento della creatininemia di circa il 50% rispetto al placebo.

Il beneficio in termini di rallentamento della progressione del danno renale è risultato evidente nei pazienti con una proteinuria  $\geq 1$  mg/dl, mentre non si è potuti giungere ad una simile conclusione, con altrettanta certezza, in caso di gradi minori di proteinuria; si è visto infine che il beneficio si è rivelato esser tanto maggiore quanto più precoce è stato l'inizio del trattamento.

I pazienti affetti da malattia renale policistica dominante dell'adulto non hanno invece tratto beneficio dall'ACE inibizione, in quanto 17 di essi (su un totale di 64) non hanno evitato il raddoppiamento della creatininemia senza alcuna differenza tra placebo e Benazepril.

Per quel che riguarda i pazienti ipertesi, si è osservato che il Benazepril ha ridotto in media di 4-6 mmHg la pressione arteriosa e che la percentuale complessiva di riduzione del rischio, una volta che i dati sono stati elaborati sulla base della differenza della pressione sanguigna nei due gruppi, è scesa dal 53% al 38% per cui sembra che una piccola porzione del beneficio apportato dal Benazepril sia da imputare alla differenza nella pressione sanguigna.

Possiamo concludere infine osservando come lo studio AIPRI, oltre a tutto quanto detto sopra, ha fatto anche giustizia delle classiche obiezioni all'uso degli ACE inibitori dell'IRC, particolarmente in caso di stenosi delle arterie renali, in quanto pur essendosi osservato un leggero incremento iniziale della creatininemia, solo tre dei pazienti trattati con Benazepril hanno dovuto sospendere il trattamento per un rapido incremento della creatininemia stessa, contro i cinque che hanno mostrato un simile incremento pur essendo trattati con il placebo.

### **Trial controllato in doppio cieco sull'effetto del Ramipril (inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina II) sulla velocità di riduzione del filtrato glomerulare e sulla progressione verso l'insufficienza renale terminale delle nefropatie croniche non diabetiche con proteinuria**

GISEN (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia)

*The Lancet* 1997; 349: 1857-63

Lo scopo di questo studio, che è stato chiamato REIN (dalle iniziali di Ramipril Efficacy in Nephropathy), era quello di verificare in che modo l'eventuale modificazione con farmaci ACE inibitori della proteinuria potesse influenzare la progressione del danno renale ed inoltre in quale misura tale effetto potesse dipendere dal grado di controllo della pressione arteriosa.

Per questo sono stati arruolati 352 pazienti, affetti da nefropatie croniche non diabetiche, che prima della randomizzazione ai due trattamenti con Ramipril e placebo sono stati divisi in due strati a seconda della proteinuria basale: nello strato 1 sono stati riuniti i pazienti con proteinuria compresa tra 1.0 e 2.9 g/24h mentre nello strato 2 sono stati riuniti i pazienti con proteinuria  $> 3.0$  g/24h.

A tutti i pazienti è stata somministrata una terapia antiipertensiva finalizzata ad ottenere per tutta la durata dello studio un pari controllo dei valori pressori ed infine, come parametro principale, si è utilizzato la velocità di riduzione del filtrato calcolata attraverso ripetute misurazioni del GFR reale.

Al momento della seconda analisi intermedia, tutti i pazienti di cui erano disponibili almeno 3 misurazioni del GFR compresa quella basale, sono stati inseriti nell'analisi statistica (177 su 352) e si è così visto che, nello strato 2, la velocità media di riduzione del GFR per mese era significativamente inferiore nei 38 pazienti in trattamento con Ramipril rispetto ai 49 pazienti con il placebo e la differenza era altamente significativa (0.39 [0.10] vs 0.89 [0.11] ml/min;  $p=0.001$ ).

In base a questi dati, il Comitato Etico ha deciso di interrompere la sperimentazione nello strato 2 assegnando a tutti i pazienti il Ramipril, mentre nello strato 1 si è deciso di continuare, come programmato, la sperimentazione.

Analizzando in dettaglio i dati dello strato 2, si è visto che nei pazienti in trattamento con Ramipril la proteinuria, rispetto al valore basale, si riduceva dopo 1, 3, 6, 12, 24 e 36 mesi in media del 23%, 35%, 23%, 33%, 50% e 55% rispettivamente e tale riduzione era cor-

relata inversamente con la velocità di riduzione del GFR a lungo termine.

Per contro, la proteinuria non mostrava variazioni significative nel gruppo placebo, con un rischio di raggiungere un raddoppiamento della creatinemia o l'insufficienza renale terminale significativamente maggiore rispetto al gruppo con Ramipril.

Infine, siccome i valori pressori arteriosi basali, sia diastolici che sistolici, erano pressoché sovrapponibili nei due gruppi ed inoltre, dopo l'inizio della sperimentazione, tali valori si riducevano in entrambi i gruppi con variazioni percentuali paragonabili, da questo studio emerge quindi con chiarezza come la velocità di riduzione del GFR ed il rischio di raddoppiamento dei valori di creatinemia o di insufficienza renale terminale siano indipendenti dai valori pressori arteriosi sia basali che nel periodo di follow-up.

### **La farmaceutica di una singola dose di Piperacillina e Tazobactam in pazienti affetti da vari gradi di insufficienza renale**

Johnson CA, Halstenson CE, Kelloway JS, et al  
*Clin Pharmacol Ther* 1996; 51: 32-41

Il Tazobactam è un inibitore irreversibile di molte  $\beta$ -lattamasi che, combinato con la Piperacillina, conferisce a quest'ultima efficacia nei confronti di molti batteri altrimenti resistenti.

Lo scopo di questo studio è stato quello di indagare la farmacocinetica della suddetta associazione in pazienti affetti da vari gradi di insufficienza renale.

A tale scopo, sono stati reclutati 8 volontari sani, 42 pazienti con vari gradi di insufficienza renale cronica, 5 soggetti in emodialisi e 5 in dialisi peritoneale; tutti sono stati sottoposti a ripetuti prelievi ematici ed urinari (raccolgendo anche campioni del dialisato), scaglionati a vari intervalli temporali, dopo la somministrazione di una singola dose di 3 g di Piperacillina e 0.375 g di Tazobactam.

Il dosaggio dei farmaci nei suddetti campioni è stato poi eseguito con la tecnica della cromatografia su strato liquido.

Dall'analisi dei dati così ottenuti, si è visto che la massima concentrazione plasmatica della Piperacillina e del Tazobactam aumenta con il diminuire della clearance della creatinina ( $CL_{CR}$ ) senza apprezzabili differenze tra i due composti ed ancora che il  $t_{1/2}$  degli stessi aumenta progressivamente, sempre con il decrescere della  $CL_{CR}$ , in modo più marcato per il Tazobactam rispetto alla Piperacillina anche se non in ma-

niera tale da richiedere un aggiustamento della dose del primo rispetto alla seconda.

Per quel che riguarda i trattamenti sostitutivi della funzione renale, si è visto poi che l'emodialisi rimuove rispettivamente il 31% ed il 39% della dose somministrata di Piperacillina e Tazobactam mentre la dialisi peritoneale (CAPD) ha un effetto minimo sulla rimozione di entrambe i composti (nel dialisato di 28h sono stati riscontrati infatti solo il 5.5% della Piperacillina ed il 10.7% del Tazobactam).

Da tutto questo emerge quindi che i parametri farmacocinetici della Piperacillina e del Tazobactam in soggetti con vari gradi di insufficienza renale sono simili a quelli già conosciuti per la sola Piperacillina, per cui l'adattamento nei suddetti pazienti, della dose di questa associazione, si può basare sulla farmacocinetica della Piperacillina, attuandolo mediante una riduzione della frequenza della somministrazione piuttosto che attraverso una riduzione del dosaggio della singola quantità assunta.

Infine, mentre in caso di emodialisi è raccomandabile somministrare la dose consueta dopo la fine del trattamento sostitutivo, in dialisi peritoneale la dose deve essere adattata alla  $CL_{CR}$  secondo gli schemi conosciuti.

### **L'insufficienza renale acuta in corso di malaria, in alcune aree dell'India**

Prakash J, Gupta A, Kumar O, et al  
*Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 2414-6

L'interessamento del rene in corso di malaria varia ampiamente: sono descritte infatti anomalie del sedimento urinario, proteinuria di modesta entità, alterazioni idroelettrolitiche ed insufficienza renale acuta (IRA) la cui incidenza, complessivamente <1%, sembra in aumento nell'India orientale a causa del crescente squilibrio tra incremento della popolazione ed inadeguatezza delle strutture sanitarie.

In questo studio sono stati analizzati 26 casi di insufficienza renale acuta in corso di malaria, in ciascuno dei quali la diagnosi della malattia parassitaria è stata confermata dalla dimostrazione del *plasmodium falciparum* in uno striscio di sangue periferico.

I dati raccolti hanno permesso di riscontrare quali fattori capaci di precipitare l'IRA soprattutto la disidratazione causata da vomito, febbre e scarso introito di liquidi (nel 65.3% dei casi); altre cause scatenanti sono state riconosciute nell'iperparassitemia (nel qual caso la prevalenza di IRA sale fino al 60%), nell'emolisi in-

travascolare e nell'ittero colestatico, mentre soltanto in uno dei sei pazienti biopsiati è stata riscontrata una glomerulonefrite necrotizzante.

Due sono i meccanismi coinvolti nella patogenesi dell'IRA, il cui inizio avviene solitamente a 4-7 giorni di distanza dalla comparsa della febbre, e cioè il rallentamento della microcircolazione, dovuto agli eritrociti parassitati che risultano più rigidi, e gli effetti, non specifici, dell'infezione che includono l'ipovolemia, l'emolisi intravascolare (riscontrata nel 30.8% dei casi esaminati) e l'ittero colestatico.

In particolare l'ittero è di origine emolitica e può di-

venire severo poiché la bilirubina si accumula a causa della oligoanuria, anche se una marcata iperbilirubinemia (osservata nel 23% dei pazienti esaminati) indica la coesistenza di una colestasi intraepatica.

Sia la bilirubina coniugata che quella non coniugata sono perciò coinvolte nella patogenesi dell'IRA in corso di malaria, in quanto l'iperbilirubinemia aumenta sia la risposta vascolare alle catecolamine che l'attività reninica plasmatica ed inoltre l'iperuricosuria, legata anch'essa all'ittero, può ulteriormente compromettere la funzione renale in una condizione di scarso flusso urinario.