

Protocollo assistenziale: nefrite (infiammazione dei reni)

Valutazione

Osservazione:

- Il paziente appare a disagio?
- Il paziente sembra malato?

Ascolto:

- Ci sono stati cambiamenti nelle urine?
 - o Colore delle urine?
 - o Frequenza?
- Quanti liquidi assume il paziente?
- Sono presenti sintomi associati?
 - o Nausea?
 - o Mal di testa?
 - o Malesse?
 - o Mancanza di respiro?
- Ci sono sintomi riguardanti:
 - o Infezione del tratto urinario?
 - o Pielonefrite?
 - o Scompenso cardiaco?
- I sintomi stanno limitando le attività quotidiane?
- Uso attuale o recente di farmaci nefrotossici (prescritti e da banco), altri agenti?
 - o FANS
 - o Antibiotici
 - o Mezzi di contrasto o altri agenti nefrotossici (mezzo di contrasto, aminoglicosidi, PPI)?

Riconoscimento:

- Anomalie dei valori di laboratorio (elevata creatinina, alterazioni elettrolitiche)
- Anomalie dell'esame urine (calcoli)
- Malattia addominale o pelvica che potrebbe causare sintomi
- Anamnesi pregressa di compromissione renale?
- Altri effetti avversi immunocorrelati?
- Presenza di tossicità immunomediata attuale o precedente, inclusa rhabdmiolisi
- Il paziente è ipovolemico?

Classificazione della tossicità

Lesione renale acuta, creatinina elevata

Definizione: Un disturbo caratterizzato dalla perdita acuta della funzione renale, tradizionalmente classificato come pre-renale, renale e post-renale.

Livello 1 (Lieve)

Aumento della creatinina >ULN - 1.5 X ULN

Livello 2 (Moderato)

Creatinina >1.5-3.0 X valore basale; >1.5-3.0 X ULN

Livello 3 (Grave)

Creatinina >3.0 X valore basale; >3.0-6.0 X ULN

Livello 4 (Potenzialmente letale)

Creatinina >6.0 X ULN; conseguenze potenzialmente letali; dialisi indicata

Livello 5 (Morte)

Gestione

Strategia generale

- Valutare altre eziologie, quali disidratazione (comune), infezione e recente somministrazione di contrasto ev
- Eliminare agenti potenzialmente nefrotossici
- Valutare le metastasi renali/surrenali/pelviche progressive che possono contribuire alla disfunzione renale
- Intervento precoce per mantenere o migliorare la funzione fisica e l'impatto sulla qualità della vita

Lieve aumento della creatinina (Livello 1)

- Prevedere di continuare con l'immunoterapia
- Eseguire una revisione dettagliata dei farmaci concomitanti (prescritti e da banco), di erbe, vitamine, prevedendo la possibile interruzione degli agenti nefrotossici
- Evitare/ridurre al minimo l'aggiunta di agenti nefrotossici, come i mezzi di contrasto per gli esami radiologici
- Prevedere un attento monitoraggio della creatinina e delle proteine delle urine (es. settimanalmente)
- Informare il paziente/la famiglia sull'importanza di un'adeguata idratazione quotidiana e fissare obiettivi di idratazione personalizzati
- Rivedere con il paziente e la famiglia i sintomi da riportare con attenzione e ricordare di effettuare una valutazione nelle visite successive

Moderato aumento della creatinina (Livello 2)

- Ipilimumab deve essere interrotto per qualsiasi evento di Livello 2 (fino al Livello 0/1) e sospeso per eventi che persistono per ≥6 settimane o per incapacità di ridurre il dosaggio di steroidi a 7,5 mg di prednisone/giorno
- Pembrolizumab o nivolumab da interrompere per eventi di Livello 2
- Prevedere di aumentare la frequenza del monitoraggio della creatinina (vale a dire, ogni 2-3 giorni fino al miglioramento)
- Iniziare la somministrazione di farmaci immunosoppressori per trattare la nefrite immuno-mediata
 - o Corticosteroidi sistemici* (ad es. prednisone) da 0,5-1 mg/kg/giorno fino a quando le alterazioni non ritornano ai valori basali seguito da una diminuzione graduale lenta di almeno 1 mese
 - o Prevedere l'aumento del dosaggio di corticosteroidi (ossia trattare come una nefrite di Livello 3) se la creatinina non migliora entro 48-72 ore
 - o Prevedere l'uso di ulteriori farmaci di supporto
- Dopo la regressione delle alterazioni ai valori basali del paziente, o Livello 1, iniziare a ridurre lentamente il dosaggio di corticosteroidi nell'arco di 1 mese
- Indicazioni preventive sulla corretta somministrazione
- Prevedere il ricorso a idratazione endovena per garantire un'adeguata idratazione
- Prevedere che il fornitore richiederà una valutazione nefrologica
- Valutare la comprensione da parte del paziente e della famiglia delle raccomandazioni e delle motivazioni
- Individuare le barriere all'aderenza

Grave (Livello 3) o potenzialmente letale (Livello 4)

- Pembrolizumab deve essere definitivamente sospeso in caso di nefrite G3 (grave) o G4 (potenzialmente letale)
- Nivolumab deve essere sospeso per aumento della creatinina sierica G3 (grave) e interrotto definitivamente per aumento della creatinina sierica G4 (potenzialmente letale)
- Prendere in considerazione il ricovero in ospedale
- Ipilimumab da sospendere per qualsiasi evento di Livello 3/4
- Iniziare la somministrazione di farmaci immunosoppressori per trattare la nefrite immuno-mediata
 - o Corticosteroidi* (ad es. prednisone da 1-2 mg/kg/die, in dosi separate) fino a quando le alterazioni non ritornano ai valori basali seguito da una diminuzione graduale lenta di almeno 1 mese
 - o Se i sintomi non migliorano entro 48-72 ore, verranno presi in considerazione ulteriori farmaci immunosoppressori (ad es. azatioprina, ciclofosfamide, ciclosporina, infliximab, micofenolato mofetile)
- Prevedere che il fornitore richiederà una valutazione nefrologica
- Prevedere che verrà presa in considerazione la biopsia renale
- L'emodialisi potrebbe essere presa in considerazione

Esecuzione:

- Identificare persone con disfunzione renale preesistente prima di iniziare l'immunoterapia. Assicurarsi che sia stato ottenuto il valore basale della creatinina
- Controllare la funzionalità renale prima di ogni dose di immunoterapia
- Continuare a valutare i farmaci nefrotossici nel corso del trattamento
- Monitorare la creatinina e le proteine delle urine più frequentemente se i livelli sembrano aumentare e per la tossicità del livello 1
- Informare i pazienti che eventuali nuovi sintomi urinari devono essere segnalati immediatamente
- Prevedere che i requisiti di steroidi per gestire la nefrite immuno-mediata sono alti (fino a 1-2 mg/kg/giorno) e che i pazienti saranno sottoposti a terapia con corticosteroidi per almeno 1 mese
- Informare i pazienti e la famiglia in merito alle motivazioni della sospensione dell'immunoterapia nei pazienti che sviluppano una grave nefrite

*Somministrazione di corticosteroidi:

Istruzioni/calendario di decalage degli steroidi sono un riferimento ma non una regola assoluta

- Il decalage dovrebbe considerare l'attuale profilo dei sintomi del paziente
- Attento follow-up di persona o per telefono, in base alle esigenze e alla sintomatologia individuale
- Gli steroidi causano eventi avversi gastrointestinali (ipercloridria); fornire quotidianamente una terapia antiacido come prevenzione dell'ulcera gastrica durante la somministrazione di steroidi (ad es. inibitore della pompa protonica o antagonista dell'H2 se il dosaggio di prednisone è >20 mg/giorno)
- Riesaminare gli effetti collaterali dei farmaci contenenti steroidi: cambiamenti dell'umore (rabbia, reattività, iperattività, euforia, maniacalità), aumento dell'appetito, insonnia, mughetto orale, ritenzione idrica
- Prestare attenzione ai sintomi ricorrenti durante il decalage e segnalarli (potrebbe essere necessario un decalage graduale)

Steroidi ad alto dosaggio a lungo termine:

- Prendere in considerazione la profilassi antimicrobica (sulfametossazolo/trimetoprim doppia dose tre volte a settimana (lun-mer-ven); singola dose se usata quotidianamente) o alternativa in caso di allergia (ad es. Atovaquone [Mepron®] 1500 mg PO al giorno)
- Prendere in considerazione un'ulteriore copertura antivirale e antimicotica
- Evitare l'alcool/il paracetamolo o altri farmaci epatotossici
- In caso di uso prolungato di steroidi, rischio di osteoporosi; avviare integratori di calcio e vitamina D

ALLARME ROSSO:

- **Rischio di insorgenza acuta**
- **Rischio di mortalità in caso di mancato riconoscimento ovvero se il trattamento è ritardato**
- **Il rischio di nefrite immuno-mediata è maggiore nei pazienti sottoposti a regimi di immunoterapia combinata e inibitori di PD-1**
- **Oltre alla nefrite interstiziale acuta osservata dagli inibitori di PD-1, ci sono casi clinici di nefrite simile al lupus e nefrite interstiziale acuta granulomatosa**

