

Inibitori della calcineurina: minimizzazione del dosaggio

Gentile Direttore,

L'articolo di Dello Strologo (1) delinea bene i meccanismi d'azione, le caratteristiche farmacocinetiche tipiche del bambino e i principali effetti collaterali degli inibitori della calcineurina.

Vorrei però sottolineare un aspetto peculiare all'età pediatrica e che viene poco considerato quando si discutono argomenti così importanti: chi si occupa di bambini deve sempre tenere presente il lungo orizzonte temporale con il quale è assolutamente necessario confrontarsi e che rappresenta uno scenario inusuale per il trapiantatore dell'adulto. Ad un bambino che esegue un trapianto di rene, dobbiamo assicurare un'aspettativa di vita di molte decine d'anni. Visto che la sopravvivenza a breve termine dell'organo trapiantato è molto buona e che l'incidenza di rigetti acuti è notevolmente diminuita con l'avvento degli inibitori della calcineurina (forse soprattutto del Tacrolimus), dobbiamo tenere in partico-

lare considerazione protocolli terapeutici che minimizzino gli effetti collaterali più gravi e che possono avere ripercussione nella vita adulta dei nostri bambini. Tra questi le possibili complicanze cardiovascolari associate o meno ad ipertensione e gli effetti nefrotossici dei farmaci stessi, e in secondo luogo le infezioni virali generalizzate e/o del rene trapiantato; in particolare le infezioni da parvovirus, con la microangiopatia trombotica del rene trapiantato, da EBV con la sindrome linfoproliferativa, e quelle da BK con la nefropatia correlata. Poiché protocolli immunosoppressori senza inibitori della calcineurina non sono attualmente proponibili nella routine clinica pediatrica, l'obiettivo attuale è quello di sviluppare strategie che permettano la sinergia di più farmaci al dosaggio più basso, minimizzando la morbilità degli inibitori della calcineurina. Il rigetto acuto non rappresenta più un problema. Mancano invece in letteratura studi prospettici, che prendano in considerazione l'uso, a dosi minime, della

Ciclosporina e del Tacrolimus con la possibilità di sospendere la somministrazione dello steroide, per valutare l'efficacia e la sicurezza nel lungo termine di combinazioni alternative di immunosoppressori.

Concordo con il Dr. Dello Strologo che allo stato attuale, sulla base dei costi simili dei farmaci, del più basso numero di episodi di rigetto e degli effetti "cosmetici" favorevoli, il Tacrolimus sembra essere preferibile nel bambino, mantenendo però un livello ematico non superiore a 5-6 µg/L per ridurre le complicanze infettive, in un'età già di per sé predisposta a tale complicanza.

Dr. Giovanni Montini

Unità di Nefrologia, Dialisi e Trapianto
Dipartimento di Pediatria
Azienda Ospedaliera di Padova
Via Giustiniani, 3
35128 Padova
✉ montini@pediatria.unipd.it

1. Dello Strologo L. Controversie nell'uso degli inibitori della calcineurina in pediatria. G Ital Nefrol 2008; 25: 317-24.

Re: Inibitori della calcineurina: minimizzazione del dosaggio

Dr. Luca Dello Strologo

Dipartimento Nefrologia Urologia
Ospedale Pediatrico "Bambin Gesù"
Istituto di Ricerca Scientifica
Piazza S. Onofrio, 4
00165 Roma
✉ e-mail: dellostrologo@opbg.net

Sono sostanzialmente d'accordo con le considerazioni espresse dal Dr. Montini.

L'articolo era fondamentalmente dedicato alla descrizione delle caratteristiche della ciclosporina e del tacrolimus e in misura minore al paragone tra i due farmaci dal quale si evince che il bilancio tra gli effetti collaterali e l'efficacia dei due farmaci non consente di definire la superiorità di uno dei due.

Dalla letteratura appare però chiaramente che, nel lungo periodo, i pazienti che hanno ricevuto un trapianto in età pediatrica, pur avendo generalmente una buona qualità di vita, presentano una morbilità e mortalità di gran lunga superiori a quelle della popolazione generale. In particolare le complicanze cardiocircolatorie si verificano inoltre molto più precocemente di quanto atteso (1). In larga parte ciò è imputabile all'azione proprio dei farmaci immunosoppressori.

Questo aspetto è alla base del rationale di protocolli di minimizzazione non solo degli inibitori della calcineurina ma anche degli steroidi.

La comunità pediatrica ha già da tempo iniziato a ridurre le dosi degli steroidi utilizzando schemi che ne prevedono la somministrazione a giorni alterni, ottenendo brillanti risultati, in particolare per quanto riguarda l'accrescimento staturale ed ha ora iniziato il cammino anche verso la riduzione degli inibitori della calcineurina.

A questo proposito è appena iniziato un protocollo nazionale che prevede uno schema immunosoppressivo con dosaggi di ciclosporina molto bassi grazie all'introduzione contemporanea di everolimus. L'uso di più farmaci a basso dosaggio consente, infatti, di ridurre gli effetti collaterali propri dei singoli principi terapeutici.

Bibliografia

1. Bartosh SM, Leveson G, Robillard D, Sollinger HW. Long-term outcomes in pediatric renal transplant recipients who survive into adulthood. *Transplantation* 2003; 76 (8): 1195-200.