

CONTROVERSIE NELL'USO DEGLI INIBITORI DELLA CALCINEURINA IN PEDIATRIA

L. Dello Strologo

Dipartimento Nefrologia Urologia, Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù", Istituto di Ricerca Scientifica, Roma

Controversies about the use of calcineurin inhibitors in pediatric patients

The availability of new drugs has prompted transplant physicians to devise new immunosuppressive protocols without the calcineurin inhibitors cyclosporine and tacrolimus in order to reduce the incidence of their side effects, particularly nephrotoxicity. However, recent data suggest that these drugs still procure the longest organ survival after transplant. In addition, although they have been used for a long time, it is not clear which calcineurin inhibitor is to be preferred: tacrolimus seems most effective in reducing the acute rejection rate, possibly associated with a better glomerular filtration rate in the following years, but its benefit in the long run is not definitely established. It may allow a dose reduction of steroids, which is of particular interest in pediatric age, but it is associated with a higher incidence of severe side effects, in particular post-transplant lymphoproliferative disorders and diabetes. In recent protocols, the reduction of the dose of this drug has led to a reduction of these side effects, even though they are still more frequent than side effects observed during cyclosporine treatment. (G Ital Nefrol 2008; 25: 317-24)

Conflict of interest: None

KEY WORDS:

Cyclosporine A,
Efficacy,
Side effects,
Pediatric,
Tacrolimus,
Renal transplant

PAROLE CHIAVE:

Ciclosporina,
Efficacia,
Effetti collaterali,
Pediatrico,
Tacrolimus,
Trapianto renale

✉ Indirizzo degli Autori:

Dr. Luca Dello Strologo
Dipartimento Nefrologia Urologia
Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù"
Istituto di Ricerca Scientifica
Piazza S. Onofrio, 4
00165 Roma
e-mail: dellostrologo@opbg.net

Negli ultimi anni sono stati messi a disposizione degli operatori di trapianto, numerosi nuovi farmaci immunosoppressori che hanno consentito la formulazione di schemi immunosoppressivi che non comprendono l'uso di inibitori della calcineurina. In età pediatrica, tuttavia, il registro Americano di trapianto mostra come oltre il 75% di tutti i bambini trapiantati venga ancora sottoposto a trattamento con ciclosporina o tacrolimus nella terapia di mantenimento.

L'utilizzo di entrambi questi farmaci presenta in pediatria alcune peculiarità che richiedono una trattazione specifica rispetto al loro utilizzo nell'adulto.

NOTE INTRODUTTIVE GENERALI

CENNI STORICI E MECCANISMO DI AZIONE

Ciclosporina (CsA)

La CSA (1, 2) è una molecola ad attività immunosoppressiva scoperta casualmente nel 1970 nel corso di ricerche volte ad identificare nuove sostanze ad attività antifungina. Fu, infatti, osservato che estratti crudi di alcuni funghi erano dotati di una modesta attività anti-

fungina. Successivamente si osservò che tali estratti erano in grado di inibire la formazione di emoaagglutinine nei confronti di eritrociti di pecora, dimostrandone così l'azione immunosoppressiva. Nel 1973 dagli estratti fungini fu isolata e purificata una molecola che fu definita ciclosporina A. Nel 1975 fu completamente chiarita la sua struttura molecolare ed infine nel 1980 la CSA venne per la prima volta sintetizzata chimicamente. Ciò rese possibile la produzione di grandi quantità del nuovo farmaco e la sua conseguente utilizzazione nella pratica clinica. La CSA diffonde passivamente attraverso la membrana cellulare e successivamente si lega ad un recettore citosolico, definito ciclofillina per la sua alta affinità al farmaco. La ciclofillina è una proteina di 17 kd e costituisce lo 0.1-0.4% delle proteine citosoliche con un alto grado di conservazione dal punto di vista filogenetico. Appartiene ad una famiglia di enzimi noti come *peptidil-prolil cis-trans* isomerasi o rotamasi che rivestono una grande importanza nei processi di "folding" delle proteine.

Fu quindi osservato che la CSA era un potente inibitore dell'attività rotamasi. Successivamente è stato

dimostrato che il complesso "ciclofillina-CSA" si lega a due proteine ad attività enzimatica: la calmodulina e la calcineurina. Quest'ultima è una fosfatasi calmodulina calcio dipendente, costituita da una attività catalitica (A) ad attività fosfataseica ed una unità regolatoria (B). Il complesso "ciclofillina-CSA" legandosi alla calcineurina è in grado di inibirne l'attività fosfataseica sul fattore di trascrizione (NF-FAT) del gene dell'IL-2, evento fondamentale per il passaggio di tale fattore dal citosol al nucleo. Tutto ciò rappresenta l'azione biologica fondamentale della CSA. Infatti, l'interazione dell'IL-2 con il suo recettore è richiesta per l'espansione clonale e l'attività dei linfociti T. Il blocco dell'interazione dell'IL-2 con il suo recettore inibisce l'amplificazione della risposta immune.

In realtà, la CSA esercita numerose azioni sul sistema immunitario. Tra queste ricordiamo che è in grado di inibire, anche se in misura minore, la trascrizione di numerose altre citochine quali IFN-gamma, GM-CSF, IL-4, IL-3 e TNF-alfa (1, 2).

Tacrolimus (Tac)

Il Tac venne individuato per la prima volta nel 1984 come componente di un campione di terreno ai piedi del monte Tsukuba a Tokio (3). Dopo i primi studi sull'animale, i primi dati sull'uomo sono stati ottenuti presso l'Università di Pittsburgh da Thomas E. Starzl.

Il Tac è un macrolide immunosoppressore che agisce attraverso una varietà di meccanismi differenti che includono l'inibizione della calcineurina. Il farmaco inibisce l'attivazione dei linfociti T e la trascrizione di geni inclusi quelli dell'IL-2. L'attività immunosoppressiva del tacrolimus si esplica prevalentemente sull'attività cellulare e in misura decisamente minore sulla componente umorale (4). Il suo meccanismo di azione è simile a quello della ciclosporina ma da 10 a 100 volte più potente. L'inibizione della calcineurina da parte del tacrolimus avviene attraverso la formazione di un complesso con una proteina denominata FK-506 *binding protein*.

Peculiarità farmacocinetiche in pediatria

Per quanto riguarda la CsA, le caratteristiche farmacocinetiche sono sensibilmente diverse tra adulto e bambino. L'assorbimento della ciclosporina è minore nel bambino rispetto all'adulto e la sua *clearance* è più rapida (5).

Queste caratteristiche pediatriche condizionano alcune scelte terapeutiche: nei bambini piccoli, se il farmaco viene somministrato due volte al giorno, come abituale nell'adulto e nel bambino di età superiore ai 5-7 anni, per ottenere un'esposizione adeguata alla CsA, la dose deve essere molto elevata. Per ottenere un livello accettabile per tutta la durata dell'intervallo tra le dosi, infatti, diventa necessario un picco massimo di ciclosporina molto elevato che può aggravare la tos-

sicità. Per ridurre questo rischio, molti nefrologi pediatrici sono soliti frazionare la dose complessiva in tre assunzioni giornaliere.

In questo modo, a parità di esposizione, misurabile con la determinazione dell'area sotto la curva, il picco massimo diventa ovviamente minore. L'utilità di questa politica è stata messa in dubbio da alcuni Autori che ritengono che il frazionamento della dose, a parità di dose, possa comunque concretizzare il rischio di una sottoposizione al farmaco (6).

Lo svantaggio principale del frazionamento è, tuttavia, legato soprattutto alla necessità di mantenere per anni, una somministrazione notturna con rischi di favorire la non *compliance*. Ricordo, infatti, che il frazionamento è indicato solo per i bambini più piccoli, per i quali i tempi di riposo sono in genere superiori alle otto ore.

Anche per il Tac la *clearance* è più rapida nel bambino che nell'adulto (4) e a questo si aggiunge un più ampio volume di distribuzione. Diventa quindi necessario, anche per questo farmaco, una dose maggiore rispetto all'adulto. Va però considerato che questo effetto è meno marcato di quanto avviene per la CsA. Pertanto non è abituale frazionare la somministrazione del farmaco in tre dosi quotidiane anziché due, neanche nei bambini più piccoli.

TEST DI VERIFICA

1. La ciclosporina ha un effetto esclusivo sull'inibizione dell'IL-2:

- a. Vero
- b. Falso: inibisce anche altre interleuchina tra cui IFN-gamma, GM-CSF, IL-4, IL-3 e TNF-alfa
- c. La ciclosporina non inibisce la produzione di IL-2 ma blocca la sua azione sui recettori.

2. Il tacrolimus ha un effetto prevalente:

- a. Sull'immunità cellulare
- b. Sull'immunità umorale
- c. Su entrambe.

3. La *clearance* della ciclosporina è:

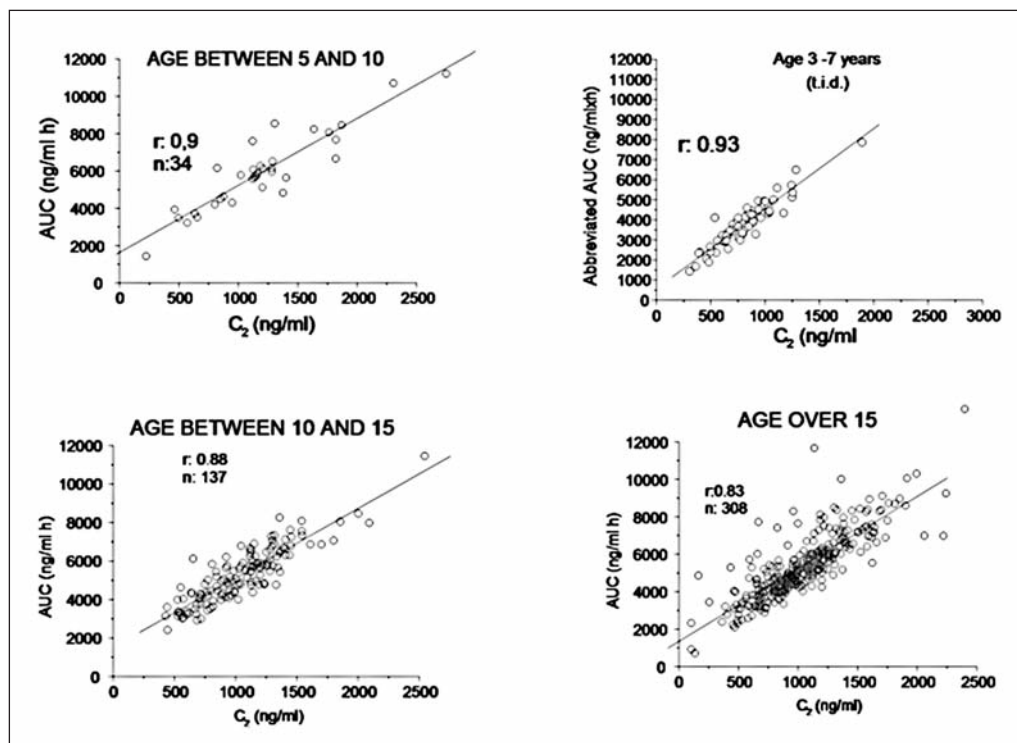
- a. Più rapida nel bambino
- b. Più rapida nell'adulto
- c. Uguale nell'adulto e nel bambino.

4. L'assorbimento della ciclosporina:

- a. Maggiore nel bambino
- b. Maggiore nell'adulto
- c. Uguale nell'adulto e nel bambino.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

Fig. 1 - Correlazione tra area sotto la curva ottenuta con formula abbreviata e misurazione del livello ematico della ciclosporina due ore dopo la somministrazione in bambini con assunzione del farmaco due volte al giorno di età compresa tra 5 e 10 anni (pannello superiore sinistro) tra 10 e 15 (pannello inferiore sinistro) e di adolescenti di età compresa tra 15 e 20 (pannello inferiore destro) e in bambini con assunzione ogni otto ore di età compresa tra 3 e 7 anni (pannello superiore destro).
Modificata da referenza 13 per gentile concessione di Lippincott Williams & Wilkins.



MONITORAGGIO

Il monitoraggio di un farmaco si rende necessario per tutti i farmaci con una ridotta finestra terapeutica, ovvero ogni volta che l'effetto farmacologico atteso è prossimo all'effetto tossico. Questo avviene per la stragrande maggioranza dei farmaci immunosoppressori che quindi necessitano del monitoraggio plasmatico.

Inizialmente è stato usato, per monitorare, sia la CsA che il TAC, il loro dosaggio immediatamente prima della sua assunzione, denominato "trough level" o dosaggio al tempo 0 (anche definito C12). È poi stato osservato per la ciclosporina che la correlazione tra area sotto la curva (AUC) e trough level era molto bassa (7-10). In età pediatrica la correlazione tra C0 e AUC corrisponde a 0.27 (11). Sono stati cercati quindi altri possibili parametri di misurazione.

Ovviamente il parametro di riferimento sarebbe la determinazione dell'AUC, ma questa non è praticamente realizzabile nella routine clinica per l'elevato numero di prelievi che richiede. Sono quindi state proposte metodiche abbreviate (7) che sono state successivamente validate in pediatria (11, 12). La necessità di frazionare la dose in tre somministrazioni quotidiane ha inoltre richiesto curve abbreviate diverse per le due modalità di somministrazione.

Anche le curve abbreviate richiedono tuttavia due campioni di sangue, rendendo disagiata la loro ese-

cuzione nella pratica. Si è quindi cercato un compromesso utilizzando un parametro unico, misurato due ore dopo l'assunzione della ciclosporina che si è dimostrato decisamente meglio correlato con l'AUC di quanto non fosse il trough level (8).

La validità della determinazione del C2 anche in pediatria è stata confermata nelle varie fasce di età pediatrica, sia nel caso di somministrazione ogni 12 ore che ogni otto ore (13), nonostante le citate differenze farmacocinetiche tra adulto e bambino (Fig. 1).

Anche per il tacrolimus sono state proposte curve abbreviate per ottimizzare il sistema di monitoraggio (14). Tuttavia, la correlazione tra trough level e AUC appare accettabile e non sono stati evidenziati sostanziali vantaggi clinici nell'uso dell'AUC, per cui la maggior parte dei centri trapianti utilizza il dosaggio del trough level.

TEST DI VERIFICA

5. Il metodo più esatto per monitorare il livello della ciclosporina è:

- Il dosaggio al tempo 0 (trough level)
- La determinazione dell'area sotto la curva e la misurazione del livello plasmatico al tempo 2 rappresenta un accettabile compromesso

c. La misurazione del livello plasmatico al tempo 2.

6. In età pediatrica:

- a. Il dosaggio della ciclosporina al tempo 2 non è adeguato
- b. Il dosaggio della ciclosporina al tempo 2 è adeguato solo in caso di somministrazione ogni 12 ore
- c. Il dosaggio della ciclosporina al tempo 2 è sempre adeguato.

7. Il metodo più esatto per monitorare il livello del tacrolimus è:

- a. Il dosaggio al tempo 0 (*trough level*)
- b. La determinazione dell'area sotto la curva ma la misurazione del *trough level* è generalmente accettata
- c. La misurazione del livello plasmatico al tempo 6.

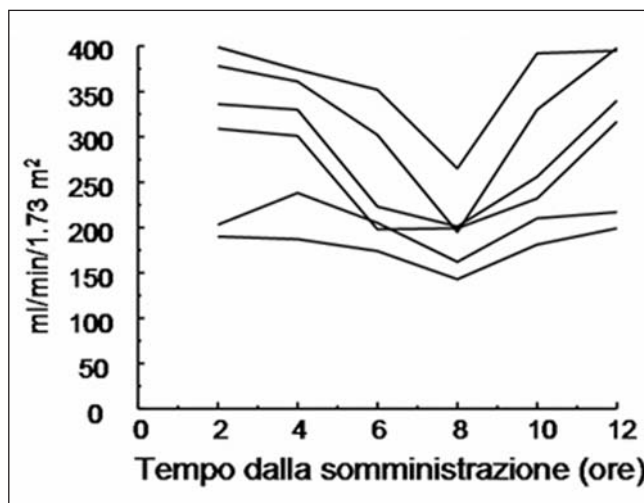


Fig. 2 - Variazione del flusso plasmatico renale misurate con clearance dell'acido paraaminoippurico eseguite ogni due ore, dopo somministrazione di ciclosporina.

Modificata da referenza 26. Per gentile concessione di Springer Science e Business Media.

EFFICACIA

Numerosi studi hanno confrontato l'efficacia del tacrolimus e della CsA nella prevenzione del rigetto in bambini portatori di trapianto renale. I risultati sono stati spesso contraddittori. In uno studio randomizzato, pubblicato nel 2002 (15), 196 bambini hanno ricevuto uno dei due farmaci in modo randomizzato, in associazione con azatioprina. A fronte di una identità nella sopravvivenza dell'organo ad 1 anno (96.1% vs 96.6%), la percentuale di rigetto acuto istologicamente confermato è risultato significativamente inferiore (p=0.001) nei pazienti che assumevano tacrolimus (16.5%) rispetto a quelli in terapia con ciclosporina (39.8%). Minore è risultata anche la percentuale di rigetto acuto corticoresistente per i pazienti in terapia con tacrolimus e, infine, sempre in questo gruppo, il GFR ad 1 e 2 anni era migliore (64.9 mL/min/1.73 m² vs 51.7 mL/min/1.73 m²) (16). Dati analoghi sono stati poi confermati da altri studi (17, 18). L'associazione con mofetil micofenolato comporta risultati più simili nei due gruppi, con percentuali di rigetto simili, anche se viene confermato un miglior filtrato glomerulare a 2 anni dal trapianto nei pazienti in terapia con tacrolimus (19).

Tuttavia, in uno studio retrospettivo (20) che ha coinvolto oltre 7000 pazienti (inclusi 700 pazienti di età compresa tra 0 e 20 anni), altri Autori hanno riportato una migliore sopravvivenza a 2 anni dell'organo trapiantato, in pazienti in terapia cronica con CsA rispetto a quelli in terapia con Tac: 94.3% vs 92.2% (p:0.0006).

Altro aspetto interessante è legato alla possibilità di

mantenere dosaggi di steroide più contenuti, in associazione con Tac, rispetto a quanto ottenibile in ciclosporina (21-23). La riduzione del cortisone, oltre agli evidenti vantaggi sulla crescita consentirebbe anche una riduzione dell'incidenza di diabete mellito. Tuttavia, la certezza che una terapia di mantenimento che non comprenda steroidi possa essere equivalente anche nel lungo periodo non è, ad oggi, disponibile.

VASOCOSTRIZIONE E NEFROTOSSICITÀ

La somministrazione degli inibitori della calcineurina è seguita da una vasocostrizione generalizzata che potrebbe contribuire in modo determinante alla tossicità renale di questa classe di farmaci.

La vasocostrizione dell'arteriola afferente è stata chiaramente dimostrata nell'adulto (24, 25) e confermata in seguito nel bambino (26).

In età pediatrica, la caduta di flusso dopo somministrazione di ciclosporina è pari a circa un terzo del flusso iniziale (p<0.01) (26), cui si associa una paragonabile caduta del filtrato glomerulare come dimostrato da clearance ripetute dell'acido paraaminoippurico e dell'inulina eseguite nell'ora precedente e nelle 12 ore successive alla somministrazione di una dose standard di ciclosporina in bambini portatori di trapianto renale. La caduta del flusso plasmatico renale è massima circa 6-8 ore dopo la somministrazione del farmaco e torna ai valori basali alla decima ora (Fig. 2). La vasocostrizione appare essere quindi leggermente ritardata rispetto ai dati ottenuti nell'adulto (25), forse a causa

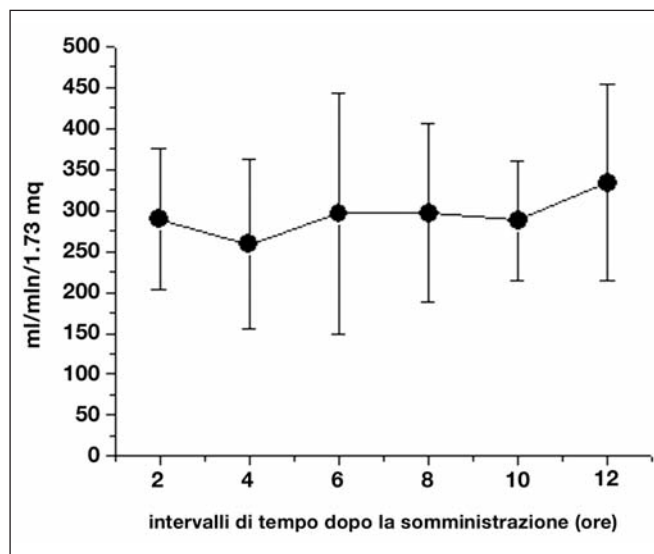


Fig. 3 - Variazione del flusso plasmatico renale misurate con clearance dell'acido paraaminoippurico eseguite ogni due ore, dopo somministrazione di tacrolimus. I dati rappresentano la media dei risultati di otto pazienti. Modificata da referenza 27. Per gentile concessione di Springer Science e Business Media.

delle differenze farmacocinetiche del farmaco. È stato speculato che le ripetute, reversibili, contrazioni dell'arteriola afferente possano condizionare nel lungo periodo un'ipertrofia della tunica muscolare e determinare modificazioni strutturali del vaso stesso, responsabili della tossicità.

La ripetizione dello studio in bambini in terapia cronica con tacrolimus (27) ha dato risultati diversi: la vasoconstrizione avviene in modo incostante e con entità minore rispetto a quanto osservato dopo somministrazione di ciclosporina (26) (Fig. 3). Lo stesso risultato è stato confermato con studi eseguiti con ecodoppler (28).

I risultati attuali del trapianto pediatrico sono oggi eccellenti. Oltre l'80% dei bambini trapiantati ha ancora un rene funzionante a 10 anni (29). La tossicità dei farmaci immunosoppressori deve quindi essere considerata sul lungo periodo. La tossicità renale della ciclosporina, ad esempio, è facilmente dimostrabile osservando i dati relativi a pazienti con trapianto di organi diversi dal rene: pochi anni dopo un trapianto di cuore circa un terzo dei pazienti già presenta un'insufficienza renale di grado severo ($GFR < 29 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) (30). È pur vero che anche questi organi possono aver subito danni a causa di altri farmaci (in particolare antibiotici nefrotossici), va tuttavia considerato che si tratta pur sempre di reni nativi in origine non affetti da malattie renali primitive. È anche possibile che la suscettibilità individuale possa incidere in misura determinante nella genesi dell'insufficienza renale, come dimostrato dalla assenza di insufficienza renale nel

70% di una coorte di pazienti con trapianto di cuore eseguito in età pediatrica (31) nei quali l'evenienza di insufficienza renale cronica (presente in circa un terzo della popolazione studiata) non è risultata correlata con la dose cumulativa di ciclosporina somministrata negli anni post-trapianto ma anzi appariva un evento precoce già dimostrabile nei primi 24-36 mesi post-trapianto, trascorsi i quali si osservava una scarsa probabilità di svilupparla, se non già presente, nei dieci anni successivi.

SINDROME LINFOPROLIFERATIVA POST-TRAPIANTO

Una temibile complicanza dei trapianti in età pediatrica è costituita dall'insorgenza della cosiddetta sindrome linfoproliferativa post-trapianto (PTLD).

La PTLD è generalmente associata ad una infezione da virus di Epstein Barr (EBV) ed è più frequente nei pazienti che hanno una infezione primaria da EBV. La popolazione adulta ha una elevata presenza di anticorpi anti-EBV, per cui la maggior parte dei pazienti che giungano al trapianto ha già incontrato questo virus, mentre nell'età pediatrica la probabilità di essere sieronegativi contro questo virus è più elevata: circa il 17% di bambini di età inferiore a 6 anni non ha ancora incontrato l'EBV (32) ed è quindi ad elevato rischio di contrarre un'infezione primaria da EBV dopo il trapianto.

Il rischio di sviluppare PTLD è molto variabile nelle varie casistiche, soprattutto in relazione al periodo storico cui si riferiscono: mentre la percentuale di PTLD nei pazienti trattati con CsA è sostanzialmente stabile nel tempo intorno all'1%, nei pazienti in trattamento con tacrolimus, l'incidenza è profondamente diversa tra le vecchie e nuove casistiche. Le prime esperienze nel trattamento di trapianto con tacrolimus indicavano, infatti, un'incidenza superiore al 10%. Oggi l'incidenza di PTLD è scesa a meno del 2% nelle serie più recenti grazie all'ottimizzazione del trattamento e alla riduzione delle dosi di farmaco somministrato (33, 34).

Con gli attuali schemi di trattamento, quindi, l'incidenza di PTLD viene considerata solo lievemente maggiore nei pazienti in trattamento con tacrolimus rispetto a quelli in trattamento con CsA (35).

DIABETE MELLITO

L'incidenza di diabete mellito è maggiore nei pazienti trattati con tacrolimus rispetto a quelli trattati con ciclosporina, con un rischio relativo compreso tra 1.7 e 3.2 a secondo della durata del *follow-up* (36). Anche in questo caso, tuttavia l'ottimizzazione del trattamento con l'introduzione di schemi a basso contenuto di

steroidi ha condotto ad una riduzione dell'incidenza di questa complicanza.

In un recente studio pediatrico multicentrico Europeo, l'incidenza di diabete mellito *de novo* risultava solo lievemente superiore nel braccio che assumeva tacrolimus rispetto a quello che assumeva ciclosporina (18), anche se è necessario notare il numero relativamente contenuto dei pazienti rispetto all'incidenza attesa e che lo studio non era disegnato per studiare specificatamente l'insorgenza di intolleranza glicemica.

ALTRI EFFETTI COLLATERALI

Entrambi i farmaci presentano effetti collaterali, cosiddetti "minori", che, pur non ponendo a rischio né la vita del paziente né l'organo trapiantato, sono spesso di difficile accettazione, in particolare per gli adolescenti.

L'incidenza è diversa a seconda della terapia somministrata (4), come riportato nella seguente tabella:

| Effetto collaterale | Incidenza percentuale a secondo della terapia in atto | |
|----------------------|---|------------|
| | Ciclosporina | Tacrolimus |
| Acne | 10 | 3 |
| Alopecia | 1-6 | 11-20 |
| Anemia | 17-38 | 17-47 |
| Ipertrafia gengivale | 5-6 | 0.5-1 |
| Irsutismo | 9-31 | 0-7 |
| Prurito | 7-20 | 15-36 |
| Tremore | 12-46 | 35-56 |

In età pediatrica questi effetti collaterali sono particolarmente pericolosi: gli adolescenti presentano un rischio elevato di perdita dell'organo trapiantato per irregolare assunzione dei farmaci immunosoppressivi (37, 38). Certamente la comparsa di effetti collaterali in grado di modificare l'aspetto estetico rappresenta uno stimolo a rifiutare, soprattutto in questa fascia di età delicata, l'assunzione della terapia. Questo avviene in particolare per l'irsutismo e l'ipertrafia gengivale più frequenti con la ciclosporina ma anche per il tremore, generalmente più avvertito in pazienti in terapia con tacrolimus.

È sempre necessario cercare di modulare la terapia in modo da minimizzare questi effetti collaterali, even-

tualmente sostituendo i due farmaci tra loro quando necessario. Nella nostra esperienza l'ipertrafia gengivale è una causa non infrequente di *shift* da CsA a tacrolimus.

TEST DI VERIFICA

8. La vasocostrizione indotta sull'arteriola afferente è maggiore:

- In corso di terapia con tacrolimus
- In corso di terapia con ciclosporina
- Uguale con i due farmaci.

9. Il rischio di diabete mellito con gli attuali schemi immunosoppressivi:

- È maggiore in corso di terapia con ciclosporina
- È maggiore in corso di terapia con tacrolimus
- È uguale con i due farmaci.

10. Tra gli effetti collaterali cosiddetti "minori":

- La ciclosporina è più spesso causa di tremori del tacrolimus
- Il tacrolimus è più spesso causa di irsutismo della ciclosporina
- La ciclosporina è più spesso causa di irsutismo del tacrolimus.

11. Tra gli effetti collaterali cosiddetti "minori":

- La ciclosporina è più spesso causa di ipertrofia gengivale del tacrolimus
- Il tacrolimus è più spesso causa di ipertrofia gengivale della ciclosporina
- L'ipertrafia gengivale è ugualmente presente con i due farmaci.

12. La sindrome linfoproliferativa post-trapianto:

- È più frequente nel bambino perché più spesso sieronegativo per virus di *Epstein Barr*
- È maggiormente associato con il tacrolimus
- Entrambe le affermazioni sono esatte.

CONCLUSIONE

Gli inibitori della calcineurina sono gravati da numerosi effetti collaterali che hanno suggerito l'introduzione di schemi di immunosoppressione che non comprendono questi farmaci.

Tuttavia anche molto recentemente è stato confermato che la mancata introduzione degli inibitori della calcineurina nelle prime fasi post trapianto o la loro successiva sospensione, si associa ad un aumento del rischio di rigetto e ad un peggioramento della funzione renale ad 1 anno (39). In sintesi, per quanto proprio in questi ultimi mesi stiamo assistendo alla introduzione di protocolli immunosoppressivi che non com-

prendono gli inibitori della calcineurina, è ancora corretto affermare che la loro inclusione nei protocolli di trattamento rappresenta ancora oggi la soluzione che offre la migliore probabilità di successo nel lungo periodo, anche se è verosimile che questa affermazione possa essere smentita nel prossimo futuro.

Per quanto negli USA la percentuale relativa dei due farmaci in pediatria si è progressivamente modificata a favore del tacrolimus ed oggi la percentuale di nuovi pazienti che iniziano una terapia con questo farmaco supera quella dei pazienti che assumono CsA, allo stato attuale non esiste ancora una evidenza chiara che possa indicare in modo inequivocabile la superiorità di uno dei due farmaci rispetto all'altro.

I dati in nostro possesso sembrano indicare che il tacrolimus sia più efficace nella prevenzione del rigetto e probabilmente sia in grado di consentire un maggior risparmio di cortisone, migliorando, quindi, anche le potenzialità di accrescimento staturale ma che sia gravato da una maggiore incidenza di sindromi linfoproliferative post-trapianto e di diabete mellito.

RIASSUNTO

L'introduzione di numerosi nuovi farmaci immunosoppressori ha condotto all'ideazione di protocolli di trattamento per la prevenzione del rigetto dopo trapianto che

non prevedono gli inibitori della calcineurina. Tuttavia, anche recentemente, è stato dimostrato che questi farmaci, sia pure con dosi minori che in passato, sono ancora associati al miglior outcome post trapianto. Tra i due farmaci attualmente disponibili, ciclosporina e tacrolimus, non è ancora definita con chiarezza la superiorità di uno nei confronti dell'altro.

Il tacrolimus appare essere più efficace nella prevenzione del rigetto nelle prime fasi post trapianto, e associato ad un miglior filtrato glomerulare negli anni successivi, ma è meno evidente il suo beneficio nel lungo periodo. Il suo uso consente, in genere, l'uso di dosi di steroidi inferiori che, in particolare in pediatria, garantirebbe numerosi vantaggi, con particolare riguardo alla maggiore possibilità di accrescimento staturale. È tuttavia gravato da una maggiore incidenza di effetti collaterali significativi tra i quali lo sviluppo della sindrome linfoproliferativa post trapianto e il diabete mellito. Va però precisato che, negli ultimi anni, l'ottimizzazione degli schemi che comprendono questo farmaco ha condotto ad una riduzione della sua dose con concomitante riduzione anche degli effetti menzionati, per quanto questi rimangano ancora superiori a quelli riscontrati in corso di terapia con ciclosporina

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

- Noble S, Markham A. Cyclosporin. A review of the pharmacokinetic properties, clinical efficacy and tolerability of a microemulsion-based formulation (Neoral). *Drugs* 1995; 50: 924-41.
- Dunn CJ, Wagstaff AJ, Perry CM, Plosker GL, Goa KL. Cyclosporin: an updated review of the pharmacokinetic properties, clinical efficacy and tolerability of a microemulsion-based formulation (neoral) in organ transplantation. *Drugs* 2001; 61: 1957-2016.
- Fung JJ. Tacrolimus and transplantation: a decade in review. *Transplantation* 2004; 77 (Suppl. 9): S41-3.
- Plosker GL, Foster RH. Tacrolimus: a further update of its pharmacology and therapeutic use in the management of organ transplantation. *Drugs* 2000; 59: 323-89.
- Hoyer PF. Cyclosporin A (Neoral) in pediatric organ transplantation. *Neoral Pediatric Study Group. Pediatr Transplant* 1998; 2: 35-9.
- Filler G, de Barros VR, Jagger JE, Christians U. Cyclosporin twice or three times daily dosing in pediatric transplant patients - it is not the same! *Pediatr Transplant* 2006; 10: 953-6.
- Amante AJ, Kahan BD. Abbreviated area-under-the-curve strategy for monitoring cyclosporine microemulsion therapy in immediate posttransplant period. *Clin Chem* 1996; 42 (8 Pt 1): 1294-6.
- Kahan BD. Therapeutic drug monitoring of cyclosporine: 20 years of progress. *Transplant Proc* 2004; 36 (Suppl. 2): S378-91.
- Kahan BD. The evolution of therapeutic drug monitoring of cyclosporine. *Transplant Proc* 2001; 33 (7-8): 3086-8.
- Kahan BD, Welsh M, Rutzky LP. Challenges in cyclosporine therapy: the role of therapeutic monitoring by area under the curve monitoring. *Ther Drug Monit* 1995; 17: 621-4.
- Dello Strologo L, Campagnano P, Federici G, Rizzoni G. Cyclosporine A monitoring in children: abbreviated area under curve formulas and C2 level. *Pediatr Nephrol* 1999; 13: 95-7.
- Filler G, Mai I, Filler S, Ehrich JH. Abbreviated cyclosporine AUCs on Neoral-the search continues! *Pediatr Nephrol* 1999; 13: 98-102.
- Dello Strologo L, Pontesilli C, Rizzoni G, Tozzi AE. C2 monitoring: a reliable tool in pediatric renal transplant recipients. *Transplantation* 2003; 76: 444-5.
- Scholten EM, Cremers SC, Schoemaker RC, et al. AUC-guided dosing of tacrolimus prevents progressive systemic overexposure in renal transplant recipients. *Kidney Int* 2005; 67: 2440-7.
- Trompeter R, Filler G, Webb NJ, et al. Randomized trial of tacrolimus versus cyclosporin microemulsion in renal trans-

- plantation. *Pediatr Nephrol* 2002; 17: 141-9.
16. Filler G, Trompeter R, Webb NJ, et al. One-year glomerular filtration rate predicts graft survival in pediatric renal recipients: a randomized trial of tacrolimus vs cyclosporine microemulsion. *Transplant Proc* 2002; 34: 1935-8.
 17. Jurewicz WA. Tacrolimus versus cyclosporin immunosuppression: long-term outcome in renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 (Suppl. 1): i7-11.
 18. Murphy GJ, Waller JR, Sandford RS, Furness PN, Nicholson ML. Randomized clinical trial of the effect of microemulsion cyclosporin and tacrolimus on renal allograft fibrosis. *Br J Surg* 2003; 90: 680-6.
 19. Neu AM, Ho PL, Fine RN, Furth SL, Fivush BA. Tacrolimus vs. cyclosporine A as primary immunosuppression in pediatric renal transplantation: a NAPRTCS study. *Pediatr Transplant* 2003; 7: 217-22.
 20. Bunnapradist S, Daswani A, Takemoto SK. Graft survival following living-donor renal transplantation: a comparison of tacrolimus and cyclosporine microemulsion with mycophenolate mofetil and steroids. *Transplantation* 2003; 76: 10-5.
 21. Boots JM, van Duijnhoven EM, Christiaans MH, Wolffenbuttel BH, van Hooff JP. Glucose metabolism in renal transplant recipients on tacrolimus: the effect of steroid withdrawal and tacrolimus trough level reduction. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 221-7.
 22. Ellis D. Growth and renal function after steroid-free tacrolimus-based immunosuppression in children with renal transplants. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 689-94.
 23. Chakrabarti P, Wong HY, Scantlebury VP, et al. Outcome after steroid withdrawal in pediatric renal transplant patients receiving tacrolimus-based immunosuppression. *Transplantation* 2000; 70: 760-4.
 24. Myers BD, Ross J, Newton L, Luetscher J, Perloth M. Cyclosporine-associated chronic nephropathy. *N Engl J Med* 1984; 311: 699-705.
 25. Perico N, Ruggenenti P, Gaspari F, et al. Daily renal hypoperfusion induced by cyclosporine in patients with renal transplantation. *Transplantation* 1992; 54: 56-60.
 26. Dello Strologo L, Massella L, Rizzoni G. Cyclosporine-induced transient renal hypoperfusion in adolescent transplant recipients. *Pediatr Nephrol* 1996; 10: 81-3.
 27. Dello Strologo L, Pontesilli C, Montini G, et al. Renal hemodynamic effect of tacrolimus in renal transplanted children. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 773-6.
 28. Nankivell BJ, Chapman JR, Bonovas G, Gruenewald SM. Oral cyclosporine but not tacrolimus reduces renal transplant blood flow. *Transplantation* 2004; 77: 1457-9.
 29. Kelly DA. Current issues in pediatric transplantation. *Pediatr Transplant* 2006; 10: 712-20.
 30. Ojo AO, Held PJ, Port FK, et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med* 2003; 349: 931-40.
 31. Dello Strologo L, Parisi F, Legato A, et al. Long-term renal function in heart transplant children on cyclosporine treatment. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 561-5.
 32. Ammatuna P, Di Stefano R, Arista S, et al. Immune status towards Epstein-Barr virus in a group of Sicilian children. *Eur J Epidemiol* 1989; 5: 219-23.
 33. Dharnidharka VR, Ho PL, Stablein DM, Harmon WE, Tejani AH. Mycophenolate, tacrolimus and post-transplant lymphoproliferative disorder: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatr Transplant* 2002; 6: 396-9.
 34. Dharnidharka VR, Sullivan EK, Stablein DM, Tejani AH, Harmon WE. Risk factors for posttransplant lymphoproliferative disorder (PTLD) in pediatric kidney transplantation: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *Transplantation* 2001; 71: 1065-8.
 35. Kari JA, Trompeter RS. What is the calcineurin inhibitor of choice for pediatric renal transplantation? *Pediatr Transplant* 2004; 8: 437-44.
 36. Webster AC, Woodroffe RC, Taylor RS, Chapman JR, Craig JC. Tacrolimus versus cyclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: meta-analysis and meta-regression of randomised trial data. *BMJ* 2005; 331 (7520): 810. Epub 2005 Sep 12.
 37. Rianthavorn P, Ettenger RB. Medication non-adherence in the adolescent renal transplant recipient: a clinician's viewpoint. *Pediatr Transplant* 2005; 9: 398-407.
 38. Hsu DT. Biological and psychological differences in the child and adolescent transplant recipient. *Pediatr Transplant* 2005; 9: 416-21.
 39. Ekberg H, Grinyo J, Nashan B, et al. Cyclosporine sparing with mycophenolate mofetil, daclizumab and corticosteroids in renal allograft recipients: the CAESAR Study. *Am J Transplant* 2007; 7: 560-70.