Immunosoppressori: perché servono e quali sono i rischi CsA, TAC, MMF



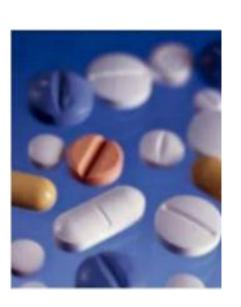
Laura Massella
U.O. di Nefrologia e Dialisi
Dpt. Nefro-Urologia

Roma, 4 Maggio 2013



Immunosoppressori non- steroidei

- Ciclosporina (CsA)
- Tacrolimus (TAC)
- Microfenolato mofetile (MMF)





Perché li usiamo

- Risparmiare/sospendere il cortisone
- Difficile controllo di malattia
- Entrambe le precedenti



Indicazioni

- SN a frequenti recidive
- SN cortico-dipendente
- SN cortico-resistente
- SN a non frequenti recidive con intolleranza glicemica/deficit vero GH



Inibitori di calcineurina

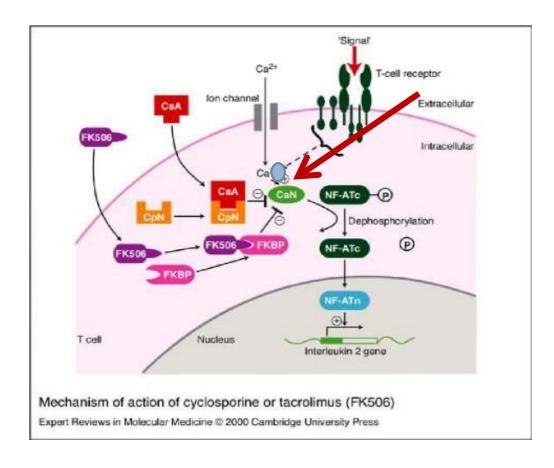
TACROLIMUS

CICLOSPORINA-A



HN

Meccanismo d'azione



- Entrambi i farmaci
 agiscono a livello della
 calcineurina, inibendone
 il funzionamento
- Vasoattivi
- Permeabilità di membrana



Ciclosporina - CsA



Deriva dal fungo Tolypocladium inflatum





EDITORIAL REVIEWS

Cyclosporine in the Treatment of Idiopathic Nephrosis¹

Patrick Nigudet² and Renée Habib

P. Niaudet, R. Habib, Service de Néphrologie Pédiatrique and Inserm U192, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris, France

(J. Am. Soc. Neptrol. 1994; 5:1049-1056)

ABSTRACT

Within the past decade, there have been numerous reports on the use of cyclosporine in idiopathic nephrosis. In this review, the results of both uncon-

(Ig)A nephropathy (5), and membranoproliferative glomerulonephritis (3). However, the most numerous reports concern idiopathic nephrosis and we will, therefore, focus our review on the results of cyclosporine therapy obtained in this condition.

Idiopathic nephrosis (idiopathic nephrotic syndrome) is defined by the combination of massive proteinuria with nephrotic syndrome and minimal glomerular changes by light microscopy. This "disease," in which the only anomaly is a fusion of foot processes of the podocytes on electron microscopy, is often called minimal change disease (MCD). In some in-

SNCS/CD e SNCR



Original Articles

Risk Factors for Cyclosporin A Nephrotoxicity in Children with Steroid-Dependant Nephrotic Syndrome

Severin Kengne-Wafo,* Laura Massella,* Francesca Diomedi-Camassei,† Alessandra Gianviti,* Marina Vivarelli,* Marcella Greco,* Gilda Rita Stringini,* and Francesco Emma*

Divisions of *Nephrology and Dialysis and †Pathology, Bambino Gesù Children's Hospital and Research Institute, Rome, Italy

Clin J Am Soc Nephrol 4: 1409-1416, 2009

53 pazienti

N° recidive/anno pre-CsA

 2.0 ± 1.1 (range 1-6)

recidive /anno post-CsA 0.5 ± 0.5 (range 0-3)



Avvertenze

Regolarità



(non facile se 3 vv/die!)

• Assumere mangiando, evitare il pompelmo



- Diarrea (C₀ o C₂)
- Interferenza con antibiotici





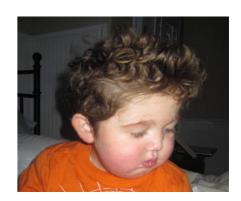
Monitoraggio

- Funzione renale ed epatica, uricemia, C₂ (o C₀)
- Misurazioni regolari della pressione arteriosa
- Biopsia renale dopo 3 anni, se necessario continuare il trattamento



Effetti collaterali - CsA

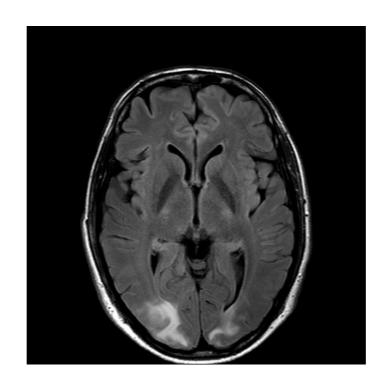
- Ipertrofia gengivale
- Ipertricosi



- Ipertensione arteriosa
- Neurotossicità, PRES
- Nefrotossicità (se con ACE-i/sartani)
- Iperuricemia, tremori



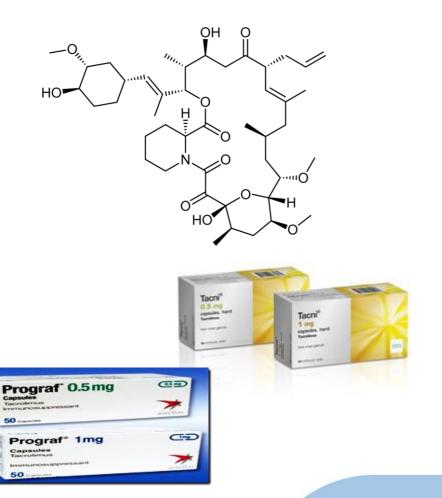
Effetti collaterali - PRES



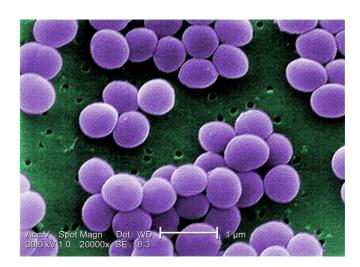
Posterior reversible encephalopathy syndrome



Tacrolimus



Deriva dallo *Strptomyces tsukubaensis*





Avvertenze

Regolarità



Assumere mangiando, evitare il pompelmo



Intereferenza con antibiotici









Effetti collaterali - TAC

- Diabete
- Ipertensione
- Nefrotossicità (se con ACE-i/sartani)
- PRES
- Diarrea



Monitoraggio

- OGTT pre-terapia (HbA1c ogni 4-6 mesi, se steroidi associati)
- Funzione renale ed epatica, T₀
- Misurazione regolare della pressione arteriosa
- Biopsia renale dopo 3 anni, se necessario continuare il trattamento



Tacrolimus - SN

- Uno studio di confronto con la CsA
- Dati simili raccolti dai centri italiani
- Diversi studi, con bassa numerosità



Tacrolimus - SN

- Non ha l'indicazione per la patologia indicata
- La letteratura indica che può essere vantaggioso per alcuni pazienti selezionati, per i quali il medico può assumersi la responsabilità della prescrizione (D.L: 23/98 art.3)
- I farmaci fuori indicazione possono risultare non rimborsabili



Tacrolimus - prescrivibilità

- Brevetto scaduto → farmaci generici
- Per i trapianti, non sostituibile
- Farmaco off-label per la sindrome nefrosica
- Distribuzione diretta (DD) o per conto (DPC)



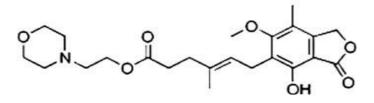
Distribuzione per conto (DPC)

......la distribuzione "per conto" è basata sull'acquisto diretto dei farmaci da parte delle Aziende Sanitarie Locali a maggiore sconto e sulla distribuzione tramite le farmacie convenzionate aperte al pubblico con la remunerazione del solo servizio reso.......



Micofenolato Mofetile - MMF

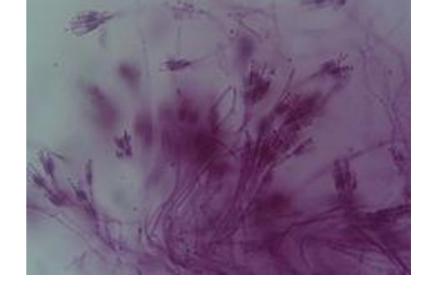
Mycophenolate Mofetil (MMF)



Mycophenolic Acid (MPA)



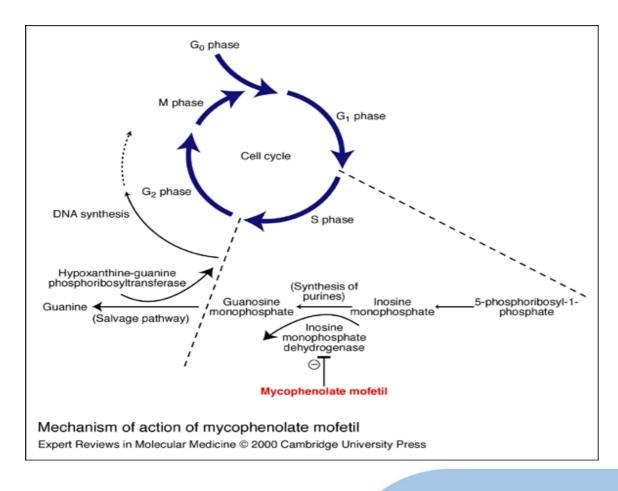




Penicillium Stoloniferum



Meccanismo d'azione



Inibizione della proliferazione cellulare dei linfociti T e B



Avvertenze

Regolarità



- Non masticare, non triturare
- Possibilità di preparare lo sciroppo



• Solitamente, non intereferisce con altri farmaci (attenzione ad alcuni anticonvulsivanti)



Effetti collaterali - MMF

- Disturbi gastrointestinali
- Tossicità midollare
- Tossicità epatica (rara)
- Non nefrotossicità nè ipertensione



Monitoraggio

 Funzione epatica ed emocromo (emocromi più frequenti all'inizio della terapia)

Non necessari controlli istologici



Prescrivibilità MMF

- Estensione di indicazione per la SNCD e CR
- Piano terapeutico e distribuzione diretta (o per conto)
- Farmaco generico (liste di trasparenza regionali)



Indicazione MMF

- SNCD e SNCR
- MMF vs. CsA
 - lavoro comparativo (Dorrestejin EN, 2008)
 - proporlo prima della CsA, ove possibile
 - efficacia buona
- MMF vs. Ciclofosfamide in corso



In conclusione

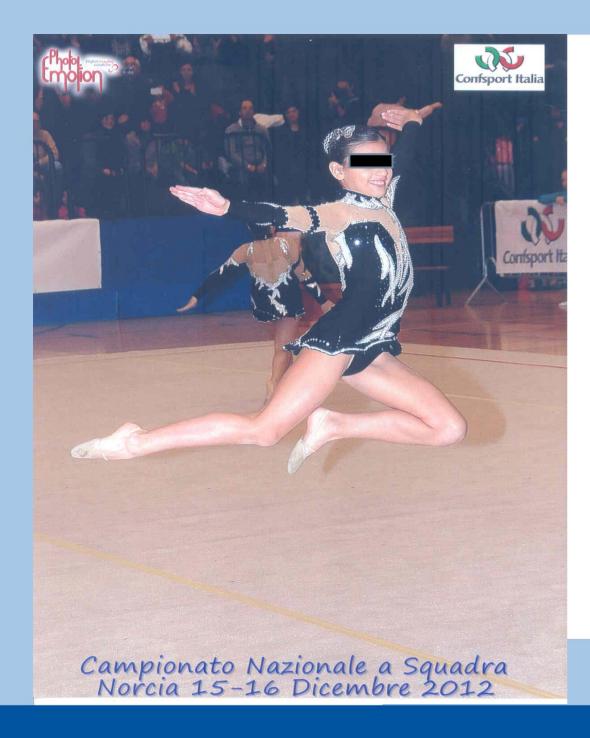
I possibili, seppure non frequenti, esiti a distanza di questa malattia possono dipendere, oltre che dalla malattia stessa, soprattutto dagli effetti collaterali dei famaci necessari per curarla.



In conclusione

La personalizzazione dei trattamenti e la loro alternanza in relazione agli effetti collaterali osservati, alla lunghezza della storia malattia e alla sua severità, permettono, in larga misura, di ridurre al minimo le sequele a lungo termine.





Ad majora!

