

[NEW]



I segnali di Farmacovigilanza – I semestre Anno 2013

*Data di pubblicazione:
Dicembre 2013*

Macrogol e rigetto trapianto di rene per interazione con Ciclosporina

Introduzione

La ciclosporina è un polipeptide ciclico composto da 11 aminoacidi. Essa inibisce lo sviluppo delle reazioni immunitarie mediate da cellule (tra cui l'immunità da trapianto allogenico e la reazione da trapianto verso ospite "graft-versus-host disease") e la produzione di anticorpi dipendenti dai linfociti T. A livello cellulare inibisce sia la produzione che il rilascio di linfocine, tra cui l'interleuchina 2 o fattore di crescita dei linfociti T (T-cell growth factor, TCGF). La ciclosporina blocca i linfociti quiescenti nella fase G0 o G1 del ciclo cellulare e impedisce che l'antigene promuova il rilascio di linfocine da parte delle cellule T attivate. Tutti i dati disponibili indicano che la ciclosporina agisce sui linfociti in modo specifico e reversibile¹.

Il macrogol, polietilenglicole ad alto peso molecolare (4000) è un lungo polimero su cui, mediante legami idrogeno, vengono adsorbite molecole d'acqua. Il macrogol aumenta il contenuto d'acqua nel lume intestinale, induce un aumento della massa fecale e rende più morbide le feci².

I dati della segnalazione

Nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza è presente un'unica segnalazione relativa ad un caso di rigetto acuto di trapianto che si è verificato il 24 aprile 2013 in una donna di 33 anni.

La paziente, a causa di tonsilliti ricorrenti, di natura verosimilmente streptococcica, aveva sviluppato un'endocardite ed una glomerulonefrite con successiva insufficienza renale.

I segnali di Farmacovigilanza – Anno 2013

*AIFA in collaborazione con i
Centri Regionali di Farmacovigilanza*

Per tale motivo, era stata sottoposta a trapianto di rene nel maggio del 2002 ed in concomitanza con l'intervento aveva iniziato una terapia immunosoppressiva con ciclosporina (Sandimmun Neoral), che continuava ad assumere al momento dell'evento, alla dose di 100 mg/die per via orale. Nel periodo immediatamente precedente (8-18 aprile 2013), la donna aveva assunto anche macrogol 4000, alla dose di 20 grammi/die per 10 giorni per una costipazione. Erano presenti numerosi farmaci concomitanti: metilprednisolone, nifedipina, atenololo, acido folico ed esomeprazolo.

E' stata eseguita una biopsia del rene trapiantato, che ha confermato la diagnosi di rigetto acuto di trapianto di tipo IIb secondo la classificazione di Banff (rigetto acuto mediato da cellule T e caratterizzato da arterite severa associata ad una perdita maggiore del 25% dell'area luminale).

Il valore della creatinina plasmatica al momento del rigetto era di 773 $\mu\text{mol/l}$ (8,78 mg/dl).

Le azioni intraprese hanno comportato dapprima la sospensione della ciclosporina, la somministrazione di corticosteroidi e.v. e di globuline anti-timociti e successivamente l'avvio di una terapia immunosoppressiva di mantenimento con tacrolimus.

Al momento della segnalazione, la reazione avversa era in via di risoluzione con ripresa della funzionalità renale: il dosaggio della creatinina, effettuato il 10 maggio, indicava un valore di 177 $\mu\text{mol/l}$ (2,01 mg/dl) e l'ultimo controllo del 15 settembre, di 174 $\mu\text{mol/l}$ (1,98 mg/dl).

Altre fonti di informazioni

Il riassunto delle caratteristiche del prodotto di Sandimmun Neoral¹ non contiene alcuna informazione riguardante una possibile interazione con macrogol. Riguardo ai pazienti sottoposti a trapianto si raccomanda di misurare frequentemente la concentrazione di ciclosporina nel sangue e, se necessario, correggerne il dosaggio, soprattutto durante l'inizio o l'interruzione della somministrazione del farmaco concomitante in grado di ridurre o aumentare la biodisponibilità della ciclosporina.

Nelle schede tecniche di alcune specialità medicinali contenenti macrogol² viene genericamente riportato che i lassativi possono abbreviare il tempo di permanenza nell'intestino e, di conseguenza, ridurre l'assorbimento di altri farmaci somministrati contemporaneamente per via orale: per tale ragione, si consiglia di lasciare un intervallo di almeno due ore tra le somministrazioni.

E' stata effettuata la ricerca di segnalazioni analoghe nel database olandese Lareb ed in quello inglese MHRA, con esito negativo.

Nessuna ulteriore informazione è reperibile nella banca dati Micromedex.

In letteratura è descritto il caso di un paziente di anni 28, affetto da glomerulosclerosi, condizionante emodialisi da due anni, sottoposto a trapianto di rene con esito positivo. E' stata immediatamente instaurata una terapia immunosoppressiva con ciclosporina (per via

endovenosa il giorno precedente ed il giorno dell'intervento e successivamente per via orale), globuline anti-linfociti, corticosteroidi, azatioprina e mizoribina.

A distanza di due settimane dall'intervento, a causa dell'insorgere di una costipazione, il paziente è stato trattato con una soluzione di macrogol 3350 (500-700ml bid) per 4 giorni. Durante tale periodo è stata rilevata una diminuzione della concentrazione plasmatica di ciclosporina da 238 a 55 ng/ml, che ha reso necessario il passaggio dalla somministrazione orale a quella endovenosa per riportarne i valori all'interno del range terapeutico.

Gli Autori hanno avanzato l'ipotesi che la diminuzione osservata fosse attribuibile ad un ridotto assorbimento del farmaco indotto dall'utilizzo concomitante di macrogol³ e per confermarla hanno effettuato successivamente uno studio di farmacocinetica in modelli animali (ratti maschi Winstar).

A tutti i soggetti è stata somministrata ciclosporina ed un gruppo è stato trattato contemporaneamente anche con una soluzione di macrogol. Le concentrazioni plasmatiche di ciclosporina (C_{max} e AUC) sono risultate significativamente più basse nel gruppo esposto a macrogol rispetto al gruppo di controllo, confermando l'ipotesi di partenza.⁴

Perché accade

Nell'uomo, la ciclosporina è assorbita prevalentemente nel piccolo intestino con una biodisponibilità compresa tra il 20% ed il 50%: pertanto, la diminuzione del tempo di transito intestinale ne riduce anche l'assorbimento.

Come comportarsi

La caduta delle concentrazioni plasmatiche di ciclosporina aumenta il rischio di rigetto; nel caso di disfunzioni del tratto gastroenterico, tra cui la diarrea o il concomitante utilizzo di lassativi quali il macrogol, è necessario un attento monitoraggio dei livelli plasmatici del farmaco.

Per saperne di più

1. Sandimmun Neoral. Riassunto delle caratteristiche del prodotto.
2. Laxipeg. Riassunto delle caratteristiche del prodotto
Macro-P. Riassunto delle caratteristiche del prodotto
Regolint. Riassunto delle caratteristiche del prodotto
Pergidal. Riassunto delle caratteristiche del prodotto
3. Santa T, Nishihara K, Horie S, Kotaki H, Yamamoto K, Shibuya F, Ito K, Sawada Y, Kawabe K, Iga T. Decreased cyclosporine absorption after treatment with GoLyteLy lavage solution in a kidney transplant patient. Ann Pharmacother. 1994 Jul-Aug;28(7-8):963-4.

4. Santa T, Nishihara K, Horie S, Kotaki H, Sawada Y, Kawabe K, Iga T. Decreased cyclosporin A absorption after treatment with GoLytely lavage solution in rats. J Pharm Pharmacol. 1994 Jul;46(7):606-7.