

I nuovi farmaci immunodepressivi per la prevenzione ed il controllo del rigetto nel trapianto di rene

G.P. Segoloni

Cattedra di Nefrologia dell'Università di Torino - SCU Nefrologia, Dialisi e Trapianto Azienda Ospedaliera S. Giovanni Battista, Molinette, Torino

New immunodepressant drugs for the prevention and control of kidney transplant rejection

The increasing number of kidney transplantations performed yearly in Italy should prompt nephrologists to improve their knowledge in these patients that fall "by default" in the nephrologists' province. In taking on of this task in addition to a skilled clinical and organizational capacity, it demands experience and an updated knowledge of the immunosuppressive drug machinery currently available. Calcineurin inhibitors (cyclosporine and tacrolimus) are well-defined milestones, currently used. Less well known are some recent drugs such as rapamycin and its analogues, mycophenolate mofetil and mycophenolic acid, anti-CD 25 monoclonal antibodies, chimeric and humanized. These drugs are, or they have become, available commercially in the last few years or they are going to be registered in the near future. However, their registration is due to years of usage in the large majority of current immunosuppressive regimens where they can play the role of a primary or an ancillary drug. Other drugs such as FH778, FTY720, anti-CD 20 (rituximab) and anti-CD 52 (alemtuzimab) monoclonal antibodies are still undergoing trials in many collaborative phase 2 and 3, studies. Finally, a third group of drugs is targeted at the co-stimulatory molecule network and it is an interesting and challenging opportunity for the near future. A detailed knowledge of the overall therapeutic armamentarium is useful in the kidney transplantation field where all drugs, from the beginning to date, must always be kept in mind. The new drugs do not supplant the old drugs. Knowing the pros and cons of each immunosuppressive drug used in the therapeutic management of kidney transplantation is crucial in improving the clinical results in general, and in tailoring the best regimens in different clinical settings proposed by kidney recipients today. (G Ital Nefrol 2005; 22: 3-15)

KEY WORDS: Graft and immunosuppression, New immunosuppressants, Rejection therapy

PAROLE CHIAVE: Trapianto e immunosoppressione, Nuovi immunodepressori, Prevenzione rigetto

Commento Editoriale

Questa rassegna di ampio respiro parte da considerazioni sulla diversa "affezione" dei nefrologi italiani all'opinione terapeutica rappresentante del trapianto, alla discussione dei farmaci attuali più in uso nel protocollo di trattamento del trapianto renale, ai farmaci che rappresentano il prossimo futuro e quelli ancora in fase di prima sperimentazione e che faranno parte degli strumenti terapeutici di un futuro meno prossimo.

La sfida per i nefrologi che si occupano di trapianto

renale è quella di personalizzare la terapia antirigetto per ottenere il massimo del beneficio con il minimo di effetti collaterali non desiderati.

Introduzione

L'attività di trapianto renale, che per molti anni ha visto il nostro Paese relegato in una posizione di cronica retroguardia (Fig. 1) è andata in questi ultimi tempi incontro ad una inversione di tendenza conferendo all'Italia una posizione

di crescente rilievo in ambito Europeo (Fig. 2).

In questo cambiamento inaspettato quanto auspicato, hanno giocato un ruolo cruciale componenti differenti: dall'entrata in vigore della legge che ha comunque conferito un maggior ordine concettuale nel nostro Paese alla complessa materia del prelievo e del trapianto all'attivazione del Centro Nazionale Trapianti che ha impartito criteri di uniformità nazionale ad una attività prima frammentata in singole, pur gloriose, esperienze, dal diretto intervento del Ministero della Salute che ha riconosciuto all'attività di tra-

pianto d'organo una caratteristica di eccellenza premettendone una visibilità diretta da parte dei cittadini fino al costruttivo impegno delle Associazioni che hanno portato in modo capillare una efficace informazione di tutte le possibilità di trapianto nei differenti strati della comunità sociale.

In questo processo, a nostro parere, ha avuto un peso determinante anche il crescente interesse ed impegno di una parte dei nefrologi nei confronti di questa opzione terapeutica.

Effettivamente non credo esista oggi un nefrologo, nel nostro Paese, che, sul piano concettuale, abbia dei dubbi sul fatto che il trapianto renale rappresenti la soluzione ideale, in termini sia di qualità che di quantità di vita, per i pazienti in trattamento dialitico cronico o comunque in condizioni di uremia cronica terminale. Quando tuttavia si scende sul piano pratico delle indicazioni, cominciano ad affiorare valutazioni più differenziate fra centro e centro di Nefrologia.

Ad esempio, per quanto riguarda la regione dello scrivente, la percentuale di adesione al trapianto varia fra Centro e Centro tra il 25% al 7.7%.

La convinzione poi diviene ancor più sfumata ed incerta quando si parla di trapianto da vivente oppure quando si tratta di prendere una posizione nei confronti del trapianto da donatore vivente prima della dialisi o nel caso di candidati clinicamente complessi.

Una tale disomogeneità è probabilmente la conseguenza di due fattori, soprattutto.

Una meditata valutazione nefrologica di pro e contro che conduce a propendere per una posizione di cautela rispetto

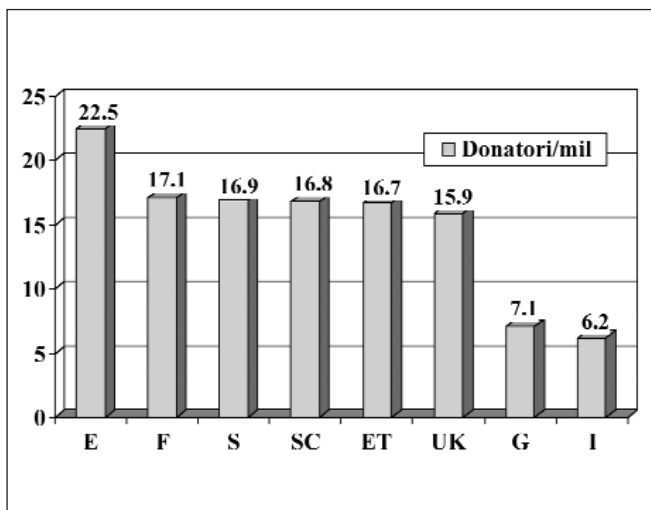


Fig. 1 - Donatori cadavere PMP nel 1993.
 Leggenda: E = Spagna; F = Francia; S = Svizzera; SC = Scandiatransplant; ET = Eurotransplant; UK = Gran Bretagna; G = Grecia; I = Italia.

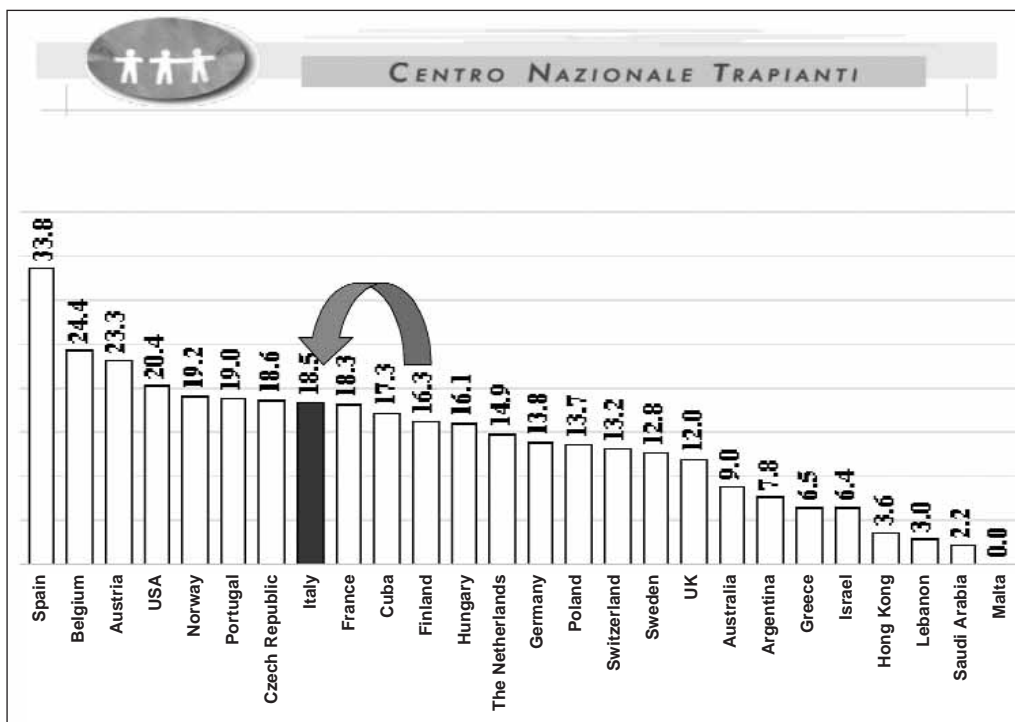


Fig. 2 - Donatori cadavere PMP nel 2003.

al trapianto o comunque ad una sua selezione restrittiva, forse estendendo al paziente le scelte che noi faremmo per noi stessi, oppure una mancata conoscenza rispetto a quanto oggi il trapianto renale può offrire rispetto a ieri, grazie all'incalzante affinamento dell'arsenale immunodepressivo oggi in nostro possesso.

Questo secondo aspetto ci sembra meriti una particolare riflessione. È venuto forse il momento che il nefrologo si appropri in modo più incisivo delle potenzialità farmacologiche oggi offerte dalla terapia immunodepressiva e di appoggio del trapianto d'organo in generale, e di quello renale in particolare:

Questo obiettivo trova la sua motivazione primaria nell'esigenza di sapersi integrare con la necessaria competenza con i centri trapianti con i quali è necessario collaborare per la gestione a lungo termine del trapiantato renale. Altrettanto importante tuttavia è l'opportunità di acquisire una maggior familiarità con il potenziale terapeutico dei nuovi immunodepressori che, pur con tutte le dovute precauzioni etiche e scientifiche, è probabile siano utilizzabili anche in altri settori della nefrologia, trattamento delle glomerulonefriti in primis. È quindi con questo spirito che proponiamo questa carrellata sintetica e necessariamente incompleta in tema di nuovi farmaci immunodepressori all'attenzione ed alla discussione dei nefrologi.

La terapia immunodepressiva per il controllo del rigetto nel trapianto renale: alla ricerca del nuovo senza accantonare l'acquisito

Il successo del trapianto (di rene) ed il timore di insorgenza del rigetto, complicità in grado di vanificarne le aspettative, rappresentano ancora oggi cruciali obiettivi della ricerca medica, ma costituiscono anche le due componenti emotive che hanno conferito all'immagine "pubblica" del trapianto d'organo un *pathos* del tutto unico. La rilevanza di questi due elementi contrastanti è stata massima nelle fasi iniziali dell'esperienza trapiantologica allorché le conseguenze del rigetto acuto costituivano di fatto un ostacolo talmente insormontabile da far concludere nel 1951 a David Hume, dopo una sfortunata serie di 9 trapianti renali da cadavere egualmente falliti, che ".... *allo stato attuale delle conoscenze l'allottrapianto renale non sembra suscettibile di applicazioni in ambito clinico*" (1). Il corrispettivo speculare di questa realtà negativa era rappresentato dalla positiva esperienza ottenuta nel 1954 da Murray al Peter Bent Brigham Hospital in un contesto di gemelli monozigoti dove il peso negativo del rigetto era annullato dalla completa identità genetica fra ricevente e donatore (2).

Oggi la realtà è drasticamente mutata, come indica la progressiva diminuzione di incidenza del rigetto acuto riportata sia in esperienze monocentriche (3) che nei *trials* nella letteratura (Tab. I). Nonostante questi miglioramenti, tuttavia, il rigetto ha mantenuto relativamente immutato il suo deterrente psicologico sui pazienti e sui medici non

TABELLA I - TASSI DI RIGETTO ACUTO A 1 ANNO IN DIVERSI STUDI A SECONDA DELLE "ERE" DELLA TERAPIA IMMUNODEPRESSIVA

Anno	Incidenza di rigetto acuto (%)	
	Ohio State University (3)	altri Autori
1977-80		64 Crosnier et al Proc EDTA 1980
1982-92	47	
1992-95	49	48 Ponticelli C et al Am Soc Nephrol 1997
1995-98	22.5	16 Segoloni GP et al Tranpl Int 2000
1998-00	7.5	6.5 Leonardi G et al Clin Transpl (in press)

Adattato da Ferguson R, Henry ML, Elkhammas EA, Davies EA, Bumgardner GL, Pelletier RP, Rajab A. Twenty years of renal transplantation at Ohio State University: the results of five eras of immunosuppression. Am J Surg 2003; 186: 306-11.

direttamente coinvolti nelle problematiche trapiantologiche.

Testimoniano questa convinzione studi recenti che dimostrano come la paura del rigetto raccolga i più elevati punteggi di significatività fra i differenti *items* indagati dalla *Kidney Transplant Recipient Stressor Scale* (Hayward 1989) in una popolazione di trapiantati. È interessante notare come la "*fear of rejection*" raccolga lo *score* più elevato non solo nel campione di riceventi cronologicamente più recenti (6 mesi) ma mantenga il primato di voce più importante anche nei trapianti a medio e lungo termine (4). Anche solo per questo aspetto è evidente come il problema del rigetto rimanga una problematica aperta (5, 6) e rappresenti un settore farmacologico in continua evoluzione, animato da una costante ricerca di nuove alternative (7-9).

Deve tuttavia essere specificato come in ambito di terapia del rigetto il concetto di NUOVO debba essere considerato in un'accezione del tutto particolare, differente da quanto abituale per altri settori della terapia (per esempio la terapia antibiotica e la chemioterapia antitumorale). Due sono gli aspetti differenziali più importanti:

- 1) In talune situazioni il nuovo può essere rappresentato da una revisione critica che "soverte" per così dire abitudini e dogmi fino a quel momento considerati intoccabili.
- 2) In altre situazioni nelle quali interviene effettivamente un nuovo farmaco, questo si inserisce nell'armamentario terapeutico complessivo senza, in genere, soppiantare quanto precedentemente in uso. Nella maggioranza dei casi quindi il nuovo si aggiunge piuttosto che soppiantare.

Un esempio emblematico del primo caso è rappresentato

dalla conversione da elevati dosi di steroide, consuetudine di tutti i centri trapianti fino agli anni '80, alla strategia delle cosiddette "basse dosi". Si è trattato di un'opzione assolutamente innovativa e contro corrente proposta da Mary Mc Gowan nel 1980, dopo oltre dieci anni di esperienza in questo senso presso il centro di Belfast. Il gruppo irlandese segnalava su un numero di *Transplantation* del 1980 (10) la possibilità di ottenere risultati di sopravvivenza del ricevente significativamente migliori, senza compromettere i risultati della sopravvivenza del rene, utilizzando fin dal primo mese dosi di steroide dieci volte inferiori a quelle in uso in quegli anni. L'esperienza di M. Mac Gowan venne accolta con notevole entusiasmo soprattutto dai nuovi Centri, ma incontrò inizialmente un manifesto scetticismo da parte della maggioranza dei Centri di più consolidata esperienza. Nel volgere di pochi anni, tuttavia, la strategia delle basse dosi divenne dominante conquistando tutta la comunità trapiantologica.

Un altro esempio di come si debba essere pronti a rivedere le proprie posizioni senza arroccamenti concettuali troppo rigidi è rappresentato dall'"effetto trasfusionale" che costituisce un capitolo ancora enigmatico della terapia del trapianto e del quale oggi si è persa memoria almeno nei più giovani tra gli "addetti ai lavori".

Nella prima metà degli anni '70 emerse con grande sorpresa l'evidenza che i risultati del trapianto renale nel Nord America andavano incontro con il trascorrere degli anni ad un progressivo peggioramento dei risultati nonostante il miglioramento dell'esperienza clinica e degli affinamenti chirurgici. Ad una analisi multivariata condotta all'UCLA risultò che il fattore peggiorativo era correlato alla politica di riduzione delle trasfusioni di sangue proscritte ai candidati al trapianto renale per il dimostrato rischio di sviluppare anticorpi contro i potenziali donatori. Questa misura protettiva condivisa da tutti i centri trapianti rappresentava in quegli anni un *must* assolutamente definito ed è quindi comprensibile il grande scalpore suscitato in tutti gli ambienti trapiantologici da quelle segnalazioni controcorrente.

Quando venne riconosciuta, anche in Europa la correttezza dell'ipotesi secondo la quale le trasfusioni di sangue intero, fino a quel giorno unanimemente "scomunicate", erano anche dotate di un effetto "salvifico" nei confronti del rigetto acuto si scatenò una vera e propria rivoluzione concettuale che condizionò le politiche nazionali di preparazione dei candidati, attivò la ricerca di soluzioni originali (trasfusioni di piastrine, trasfusione di sangue HLA compatibile, trasfusione da donatore specifico, trasfusioni sotto terapia immunodepressiva etc etc) fino a coinvolgere anche le Associazioni dei pazienti.

Questo cosiddetto favorevole "effetto trasfusionale" del quale rimase sempre controverso il meccanismo immunologico (sviluppo di cloni T-soppressivi?, sviluppo di anticorpi anti-idiotipo?) si dimostrò in quegli anni in grado di ridurre di circa il 20% il rischio di rigetto acuto nei pazienti trasfusi rispetto agli altri. Questo vantaggio tuttavia andò

progressivamente (e secondo alcuni, inspiegabilmente) attenuandosi fino a scomparire completamente in termini statistici con gli inizi degli anni '80 in coincidenza con l'avvento della ciclosporina.

Oggi queste trasfusioni di sangue cosiddette di condizionamento non sono più utilizzate e tutti i clinici sono tornati a considerare le trasfusioni, quando eseguite con sangue non filtrato, un fattore di rischio assolutamente da evitare.

Vale a dire che nel volgere di poco più dieci anni, per poter offrire ai pazienti le migliori possibilità di successo nelle differenti ere, è stato necessario invertire a 180° alcuni indirizzi metodologici, talora sostenuti con eccessivo integralismo concettuale.

Un esempio della seconda condizione è costituita dalla lezione che ci derivò dall'avvento della ciclosporina (CyA). Sulla scia degli entusiasmi sollevati dai risultati ottenuti nel corso del 1° *trial* europeo multicentrico (11, 12) che paragonava, con risultati significativamente migliori, la monoterapia con la CyA di allora (*Sandimmun*) con la terapia *standard* del tempo (azatioprina e steroide), alcuni Autori profetizzarono una definitiva semplificazione del trapianto in generale e di quello renale in particolare. In realtà ben presto ci si accorse che la CyA rappresentava certamente un formidabile nuovo strumento terapeutico del quale sarebbe stato difficile fare a meno, ma che era proprio la possibilità di poterla combinare, in modo personalizzato, con i farmaci precedentemente in uso, che configurava la strategia innovativa che permetteva di modificare indicazioni e risultati del trapianto renale. È quanto emerse in modo esplicito in quegli anni dallo studio italiano del SIM 3 che testimoniava la possibilità di un suo impiego in mono, duplice e triplice terapia (13). La versatilità della ciclosporina a combinarsi con effetto sinergico risultò in seguito ulteriormente ampliata dalla documentata efficacia della sua associazione con il micofenolato di mofetile, con la rapamicina e con gli anticorpi poli e monoclonali di vario tipo.

Un profilo analogo è stato assunto dal tacrolimus che, insieme alla CyA, costituisce uno dei farmaci di immunodepressione primaria di più ampio uso. Ciascuno di questi due farmaci, fra di loro mai associabili, è attualmente utilizzato in combinazione praticamente con tutti gli altri disponibili. Da segnalare, per quanto riguarda il Tacrolimus, una maggior frequenza e facilità nella monoterapia (14). Ambedue questi inibitori delle calcineurine costituiscono ormai farmaci talmente consolidati che non possono più essere considerati come nuovi farmaci.

Tenendo conto di queste considerazioni generali non c'è dubbio che, nonostante i notevoli successi raggiunti dal trapianto renale, permangono e si acquiscono le istanze di richiesta di nuovi farmaci per il trattamento del rigetto in grado di migliorare, se possibile, l'efficacia già buona, ma soprattutto di ridurre il rischio iatrogenico dell'attuale terapia immunodepressiva aspecifica col quale dobbiamo confrontarci nella pratica clinica. Talune motivazioni scaturi-

TABELLA II - PRINCIPALI CAUSE DI PERDITA DEL RENE A BREVE, MEDIO E LUNGO TERMINE

	<1 anno	1-5 anni	>5 anni
Rigetto acuto e rigetto acuto + infezione o ritardata ripresa funzionale	15%	2.3%	
Rigetto cronico	65	28%	25%
Complicanze chirurgiche	25%		
Mancata compliance	4%	9%	11%
Morte con rene funzionante	41%	52%	57%

da Five preventable causes of graft losses in the 1990s: a single-center analysis A J Matas, A Humar, K J Gillingham et al *Kidney International* 2002; 704-14.

TABELLA III - INCIDENZA DELLA MORTE CARDIOVASCOLARE NEI TRAPIANTATI DECEDUTI CON RENE FUNZIONANTE

Autore	n° trapianti	%	referenza
Ojo O et al	86.502	42	Kidney Int 2000; 57: 307-13
Matas AJ et al	1467	48	Kidney Int 2002; 62: 704-14
Rigatto C et al	638	46	J Am Soc Nephrol 2002; 13: 1084-90
Diaz JM et al	233	38	Transplant Proc 2003; 35: 1722-24

scono dal problema del rigetto di per sé: il rigetto acuto, per quanto ridotto nella sua incidenza e severità, non è stato azzerato ed una minima quota di trapianti viene ancora perduta per rigetti non controllabili dalla terapia. Anche nel caso in cui il rigetto sia controllato estemporaneamente, vi è sempre il rischio che possa essere il preludio di un successivo decadimento funzionale e restano per molti aspetti indefiniti i limiti fra un rigetto acuto non risolto e l'inizio un rigetto cronico (15, 16). I farmaci oggi disponibili per la prevenzione ed il trattamento del rigetto sono notevolmente migliorati sotto il profilo dell'efficacia, ma restano insoddisfacenti sotto quello della sicurezza.

Altre considerazioni derivano dalle modificazioni che si sono instaurate nel contesto generale del trapianto renale. L'aumento della durata della sopravvivenza dell'organo, passata da un'emivita di 7.5 anni nel periodo 1982-84 a oltre 17 anni nel periodo 1997-99 (17), aumenta proporzionalmente l'esposizione alla farmacologia immunodepressiva; l'impiego di donatori sempre più anziani da una parte rende ancor più critico il potenziale nefrotossico dei farmaci immunodepressivi disponibili, consigliandone un impie-

go il più possibile limitato; dall'altra può esporre ad un maggior rischio di rigetto per le alterazioni vascolari già presenti nel donatore. L'aumento dell'età dei riceventi dal suo canto comporta una loro maggior vulnerabilità agli effetti specifici e collaterali della farmacologia immunodepressiva (18).

In tutte le casistiche infine, la morte con il rene funzionante (Tab. II) rappresenta la causa preminente di perdita del trapianto (circa il 50% delle perdite del rene a medio lungo termine sono dovute a questa motivazione) ed emerge quindi, sempre più evidente, come solo abbattendo il tasso di mortalità, pur già molto ridotto in termini assoluti rispetto a dieci anni or sono, si potrà far compiere un salto di qualità anche alla sopravvivenza del rene.

La mortalità in corso di trapianto è certamente un fenomeno a genesi multifattoriale ed in progressiva trasformazione anche in ragione dell'aumentata durata del periodo di copertura immunodepressiva. Nella scelta del protocollo di mantenimento quindi queste considerazioni devono essere sempre tenute presenti e soprattutto interpretate alla luce del ruolo pre-dominante assunto dalla patologia cardiovascolare come causa di morte (Tab. III).

Test di verifica

1) Il tasso di rigetto acuto in corso di trapianto renale attualmente si pone nell'ordine del:

- >60%
- Fra il 50 ed il 60%
- Fra il 40 ed il 50%
- Fra il 30 ed il 40%
- <25%.

2) La ciclosporina (sbarrare la voce considerata corretta):

- Deve essere usata solo come monoterapia
- Può essere associata al Tacrolimus per un più efficace effetto immunodepressivo
- Può essere utilizzata con steroide, inibitori della sintesi del DNA, anticorpi antiCD-25, rapamicina
- Non può essere utilizzata con la rapamicina
- Non può essere utilizzata se sono stati precedentemente impiegati anticorpi policlonali antilinfocitari.

3) Qual è la principale causa di perdita del rene sul medio termine:

- Il rigetto acuto
- Il rigetto cronico
- La recidiva della malattia di base
- La morte del ricevente con il rene funzionante
- Il reflusso vescico-ureterale complicato da pielonefrite.

4) Qual è la percentuale di morte cardiovascolare rispetto alla globalità delle morti a rene funzionante?

- <10%
- 10-20%
- >80%

- d. 20-30%
- e. 40-50%.

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

I nuovi farmaci in uso nella pratica clinica

Sul finire degli anni '90 numerosi farmaci immunodepressivi sono usciti dalle fasi di studio di preregistrazione e sono entrati nella pratica clinica abituale (7, 8). La curva di apprendimento del loro uso è stata complessivamente completata, anche se permangono ancora aspetti suscettibili di un più preciso approfondimento.

Micofenolato di mofetile

Il micofenolato di mofetile (MMF) è stato sviluppato come immunodepressore a maggiore biodisponibilità rispetto all'acido micofenolico e introdotto nella pratica clinica nel 1995. Il meccanismo d'azione si basa sull'inibizione reversibile dell'inosina monofosfato deidrogenasi (IMPD), enzima critico della cosiddetta via della sintesi "de novo" delle purine, che catalizza la sintesi di nucleotidi guanidinici a partire dall'inosina. La deplezione di questi nucleotidi determina un effetto antiproliferativo selettivo sui linfociti, che non posseggono una via "di salvataggio" per la loro sintesi (19).

Il MMF è risultato in grado di ridurre l'incidenza di rigetto acuto in diversi studi multicentrici randomizzati, che ne hanno valutato l'efficacia in protocolli di associazione inizialmente con la ciclosporina, e successivamente con il tacrolimus e con la rapamicina.

Sono stati condotti tre studi multinazionali randomizzati allo scopo di valutare l'efficacia di due diverse posologie di MMF (2 o 3 g); tutti i pazienti ricevevano CyaA e steroide come terapia di base. Nello studio Tricontinentale (20) i pazienti venivano randomizzati a ricevere, in aggiunta a questi due farmaci, o l'azatioprina o il MMF alla dose di 2 g o 3 g. Nello studio Americano (21) i tre gruppi ricevevano anche la globulina antilinfocitaria come terapia di induzione, mentre nello studio Europeo (22) il gruppo di controllo riceveva il placebo anziché l'azatioprina. L'analisi globale dei tre studi ha dimostrato la superiorità del MMF rispetto all'azatioprina e al placebo, con riduzione dell'incidenza di rigetto acuto (dal 41% con l'azatioprina a meno del 20% in entrambi i gruppi col MMF) e della necessità di ricorso a trattamento con anticorpi e con steroide ad alte dosi.

Per quanto riguarda l'impiego del MMF in associazione al tacrolimus, nel *trial* Europeo (23) il MMF, in combinazione con tale inibitore delle calcineurine in due diversi dosaggi (1 o 2 g), è risultato superiore alla duplice terapia

con tacrolimus e steroide. Anche il *trial* multicentrico americano ha rilevato una percentuale inferiore di rigetto nei pazienti trattati con tacrolimus e MMF (1 o 2 g) rispetto all'associazione di tacrolimus, azatioprina e steroide, ma in questo caso la posologia di 2 g era significativamente più protettiva rispetto a quella di 1 g (24).

Il MMF ha trovato anche applicazione nel trattamento del rigetto vascolare acuto steroide-resistente, in associazione col tacrolimus e altri presidi (plasmaferesi, immunoglobuline e.v.), grazie alle sue proprietà di inibizione della sintesi di alloanticorpi (25).

Nell'ambito della terapia di induzione di riceventi di reni "marginali", la necessità di minimizzare o eliminare il danno nefrotossico ha indotto a impiegare il MMF in protocolli che prevedevano o l'impiego di MMF e steroide con introduzione "sequenziale" dell'inibitore delle calcineurine (26), oppure la sua completa eliminazione attraverso l'associazione MMF-rapamicina "ab initio" (27, 28).

Nell'ambito della terapia di mantenimento, l'introduzione del MMF in protocolli basati sugli inibitori delle calcineurine al fine di minimizzare la nefrotossicità, consente una riduzione dei livelli di tacrolimus e la riduzione o la sospensione della ciclosporina, sia in fase precoce che tardiva, senza un significativo incremento del rischio di rigetto acuto e con un netto miglioramento della funzione renale (29). Per questa caratteristica, oltre che per la sua capacità di prevenire lo sviluppo e la progressione dell'arteriopatia proliferativa, il MMF ha anche assunto un ruolo nel trattamento della "chronic allograft nephropathy" (30).

Infine, è probabile che nella definizione della sue indicazioni si debba tenere conto anche di alcune prerogative che non riguardano direttamente l'attività immunodepressiva.

Tra queste, il suo possibile impiego al posto dell'azatioprina in pazienti con necessità di trattamento con allopurinolo, il quale in associazione con l'azatioprina può provocare una grave mielotossicità (19, 31).

Il MMF sembrerebbe inoltre avere effetti antivirali verso l'*Herpes Simplex* (HSV) ed il virus di *Ebstein Barr* (EBV) (19, 32) e avrebbe la capacità di inibire lo sviluppo dello *Pneumocystis Carinii* (19, 33) in quanto tale microrganismo risente dell'inibizione dell'inosinmonofosfatodeidrogenasi.

Potenzialmente promettente appare anche l'impiego in pazienti HIV-positivi, per la possibile sinergia con i farmaci antiretrovirali (19, 34).

Del tutto recentemente (2004) è stato segnalato in base ai registri del CTS, (il più ampio registro di trapianto d'organo mondo organizzato da G. Opelz ad Heilderberg), e nel Registro dell'UNOS (che raccoglie tutti i trapianti d'organo degli stati Uniti) un effetto protettivo del Micofenolato di mofetile nei confronti dello sviluppo di neoplasie sia di organi solidi che di tipo linfoproliferativo. Questo dato del tutto inaspettato, verosimilmente correlato con le proprietà antiproliferative del farmaco, rappresenta una caratteristica della quale sarà importante tenere conto in futuro in tutte

quelle situazioni dove o per evenienza anamnesticamente pre-trapianto o per insorgenza a trapianto avvenuto, la comorbilità neoplastica costituisce un fattore di rischio, sempre di difficile gestione. Mancano infatti fino ad oggi Linee Guida condivise su come comportarsi in queste evenienze. Nel caso sia confermata un suo effetto di riduzione del rischio neoplastico (preventivo o diretto), il Micofenolato di mofetile utilizzato in protocolli ad *hoc* potrebbe fornire una alternativa più razionale dell'attuale empirismo terapeutico adottato oggi in queste difficili situazioni.

Anticorpi monoclonali anti-CD25

Gli anticorpi monoclonali anti-CD25 sono diretti contro la catena alfa del recettore per l'IL 2 (CD 25 o TAC), la cui espressione è aumentata solo sui linfociti T attivati. La selettività di questi farmaci, la lunga emivita, la mancanza di immunogenicità, la minima tossicità acuta, la possibilità di uso ricorrente e di somministrazione intermittente hanno contribuito alla loro diffusione (35-40), che sta consentendo una maggiore flessibilità nell'impiego dei farmaci della terapia di mantenimento.

In particolare l'induzione sia con basiliximab che con daclizumab ha consentito di adottare protocolli che minimizzano o eliminano completamente lo steroide (41, 42) e/o l'inibitore delle calcineurine (43, 44) con tassi di rigetto acuto a 1 anno che si collocano per lo più intorno al 15-25%.

Sirolimus

Il sirolimus (SRL) o rapamicina, è un antibiotico macrolide strutturalmente simile al tacrolimus, introdotto nella pratica clinica nel 1999. Come gli inibitori delle calcineurine, si lega ad una calcineurina (la medesima cui si lega il tacrolimus, FKBP); il complesso SRL-FKBP si lega quindi ad una proteina denominata *target of rapamycin* (TOR), la cui inibizione determina il blocco della progressione da G1 ad S del ciclo cellulare e quindi della proliferazione sia delle cellule emopoietiche che di quelle non emopoietiche (45).

In considerazione del comune legame con la stessa proteina vettrice, fu inizialmente considerato controindicato il suo in associazione con il tacrolimus; successivamente in considerazione dell'ampia disponibilità del substrato tale controindicazione fu completamente rimossa.

Una serie di *trial* clinici hanno inizialmente dimostrato che, quando usato in combinazione con ciclosporina e prednisone, il sirolimus ha prodotto a 6 mesi una riduzione nell'incidenza di rigetto acuto e nella necessità di terapia anticorpale (al dosaggio di 5 mg/die) rispetto al placebo (46).

Il SRL è stato quindi paragonato con la ciclosporina in schemi di associazione con lo steroide e l'azatioprina (47) oppure con lo steroide ed il MMF (48): in entrambi il farmaco dimostrava una efficacia statisticamente simile a quella della CyA nel prevenire il rigetto acuto a 12 mesi (27.5% vs 18.4% SRL vs CyA) ma un profilo di tossicità

molto differente, caratterizzato soprattutto da un marcato effetto dislipemizzante e dall'assenza di nefrotossicità.

In uno studio randomizzato (49) il SRL ha consentito di sospendere gradualmente la ciclosporina dal III mese e di proseguire con una duplice terapia (SRL e steroide), ottenendo, dopo un *follow-up* di 3 anni, una sopravvivenza del *graft* e livelli funzionali significativamente migliori rispetto al gruppo di pazienti che aveva proseguito una triplice terapia con ciclosporina, SRL e steroide. Benchè la duplice terapia si associasse ad una tendenziale maggior incidenza di rigetto acuto, questa raggiungeva la significatività statistica (15.3% vs 4.5% $p = 0.047$) solo in presenza di un numero di *mismatches* dell'HLA superiore a 3 (50).

Degno di nota appare il rilievo che la percentuale di neoplasie a 36 mesi era inferiore nei pazienti in terapia con duplice terapia, con un *trend* ai limiti della significatività (11.2% vs 5.6% $p = 0.054$).

In effetti sono sempre più frequenti in letteratura le segnalazioni circa le proprietà antiproliferative e proapoptiche del SRL (51), che lo rendono un farmaco promettente in diverse aree di fondamentale importanza. Come inibitore della proliferazione delle cellule muscolari lisce e dei fibroblasti il SRL è impiegato topicamente a protezione degli *stent* coronarici (52) e grazie alle medesime proprietà, in ambito trapiantologico, come farmaco elettivo per il *rescue treatment* della CAN (53), anche attraverso protocolli di conversione che prevedono la sospensione dell'inibitore delle calcineurine (54).

Le interferenze della rapamicina sulla patologia neoplastica costituiscono certamente uno degli aspetti più interessanti di questo farmaco.

Studi sperimentali ne hanno messo in evidenza il potenziale anti-tumorale, con risultati incoraggianti anche nell'ambito di tumori metastatici umani (55, 56), delineando sempre più il ruolo di immunodepressore d'elezione in presenza di neoplasie in trapiantati.

Supportano questa impressione anche recenti segnalazioni cliniche che hanno soprattutto richiamato l'attenzione sulla capacità della rapamicina di prevenire i tumori cutanei. Questo effetto protettivo è particolarmente evidente in assenza di ciclosporina, ma resta evidente anche in sua presenza.

È ragionevole pensare che alcuni dei meccanismi coinvolti in questo effetto siano anche comundenominatore patogenetico di alcuni peculiari effetti collaterali del farmaco, come il ritardo nella riparazione della ferita chirurgica, lo sviluppo di linfocele (35, 57), rallentata rigenerazione tubulare nell'insufficienza renale acuta post-trapianto (58, 59).

Test di verifica

4) Il micofenolato di mofetile agisce:

- a. Inibendo la sintesi delle basi puriniche
- b. Bloccando la sintesi della basi pirimidiniche
- c. Legandosi con le calcineurine

- d. Legandosi direttamente al recettore dell'IL-2
- e. Segregando i linfociti circolanti a livello splenico.

5) Il micofenolato di mofetile (sbarrare la voce considerata corretta):

- a. Deve essere utilizzato solo in presenza di azatioprina
- b. Non può essere utilizzato in associazione con l'allopurinolo
- c. Deve essere sempre utilizzato in associazione con l'allopurinolo
- d. Può essere associato con l'allopurinolo se necessario
- e. Favorisce l'infezione dello P. Carinii.

6) La rapamicina può essere utilizzata in associazione solo con:

- a. Il tacrolimus
- b. La ciclosporina
- c. Lo steroide
- d. Il micofenolato
- e. Tutti i precedenti.

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

Farmaci prossimi alla registrazione e all'ingresso nella pratica clinica

Everolimus

L'everolimus (RAD) è un derivato del sirolimus, col quale condivide il meccanismo d'azione basato sull'inibizione di TOR. La molecola del RAD è più polare e possiede una maggiore biodisponibilità orale rispetto al SRL. In associazione alla ciclosporina ed ai corticosteroidi, si è dimostrato efficace nel prevenire l'insorgenza del rigetto acuto. Tassi inferiori di rigetto acuto si sono ottenuti attraverso una quadruplicata terapia (*everolimus* + MMF + steroide + ciclosporina a basse dosi), che consentivano anche il raggiungimento di una migliore funzione renale rispetto ad un analogo schema con dosi piene di ciclosporina (60).

Gli studi in corso suggeriscono che l'*everolimus* possa incidere sulle cause primarie della CAN, consentendo la riduzione della dose di ciclosporina, inibendo il rimodellamento vascolare attraverso la sua azione antiproliferativa e pro-apoptotica e esercitando probabilmente effetti antivirali nei confronti del CMV (60). In modelli sperimentali il farmaco è risultato in grado di ritardare la progressione della CAN non solo quando somministrato in fase precoce, ma anche in situazioni di danno avanzato (61).

Di interesse è anche il marcato effetto inibitorio del farmaco su cellule derivate da PTLD *in vitro* e *in vivo*, a dosaggi compatibili con quelli impiegati per la prevenzione del rigetto, che lo rendono un farmaco potenzialmente efficace sia per la prevenzione che per il trattamento dei disordini linfoproliferativi nei pazienti trapiantati (62).

Acido micofenolico

L'acido micofenolico è un derivato del micofenolato mofetil caratterizzato da un rilascio ritardato a livello dell'intestino tenue, e quindi da una migliore tollerabilità gastrica (63).

Farmaci in fase di pre-registrazione

FTY 720

L'FTY 720 è un derivato sintetico della miriocina dotato di un meccanismo d'azione del tutto peculiare: attraverso l'aumento dell'espressione dell'integrina VLA 4 provoca il sequestro dei linfociti T e B negli organi linfatici secondari (linfonodi e placche del Peyer), senza effetti sulle loro funzioni, con la possibilità, documentata in modelli animali, di ottenere un'immunodepressione che non interferisca con la capacità protettiva del sistema immune nei confronti delle infezioni sistemiche. Nonostante una riduzione del 30% dei linfociti periferici fra le 3 e le 6 ore dalla somministrazione e la soppressione dell'infiltrato linfocitario nell'organo trapiantato, rimangono, infatti, invariati il numero totale e la percentuale dei *subset* linfocitari a livello di timo, milza e linfonodi, e vengono mantenute le funzioni di memoria immunologica e quella granulocitaria. Nell'uomo il farmaco è in grado di ridurre l'incidenza di rigetto acuto ed è stato associato ad un'unica reazione avversa: un effetto cronotropo negativo, soprattutto dopo la dose di carico. Questo avvento avverso compare nel 15% dei pazienti trattati, con maggior frequenza nei primi 2 giorni dall'inizio del trattamento. Tale bradicardia è stata generalmente modesta, con un decremento medio della frequenza cardiaca di 13-15 b.p.m e con tendenza alla risoluzione spontanea. Nel 12% dei casi tuttavia ha condotto all'uso di atropina e di beta-mimetici. Questo effetto cronotropo negativo del tutto inaspettato, ha trovato la sua spiegazione nella capacità dell'FTY 720 di attivare i recettori S1PR1 ed S1PR2 a livello cardiaco, l'attivazione dei recettori SPRs riduce l'attività della adenil-ciclastasi ed il livello di *adensonin* monofosfato ciclico. Il potenziale clinico del farmaco è difficile da valutare prima del completamento della fase III, ma i risultati preliminari sembrano promettenti soprattutto per la possibilità di sinergia sia con gli inibitori della calcineurina, per l'assenza di effetti collaterali tipici degli altri farmaci (dislipemia, diabete, nefrotossicità, mielotossicità) e per una buona biodisponibilità orale (64, 65).

Leflunomide - FK778

La leflunomide, farmaco largamente impiegato nella terapia dell'artrite reumatoide, esercita un effetto antiproliferativo sui linfociti B attraverso l'inibizione della dididroorotato deidrogenasi, enzima coinvolto nella sinte-

si pirimidinica, e ha dimostrato sperimentalmente di possedere un'attività nei confronti del rigetto cronico, una sinergia con gli inibitori delle calcineurine e un effetto inibitorio sulla replicazione dei virus erpetici. Per queste proprietà è stata impiegata in riceventi di trapianto di fegato e di rene con risultati promettenti, in schemi di associazione con la CyA o col tacrolimus e lo steroide, consentendo anche in alcuni pazienti una significativa riduzione o la sospensione dell'inibitore delle calcineurine (66). Altri Autori segnalano risultati positivi ottenuti in quadri di CAN attraverso la conversione da triplice terapia con azatioprina/MMF, CyA e steroide ad uno schema con leflunomide, CyA e steroide (67).

L'FK 778 è un derivato del metabolita attivo A 77 1726 della leflunomide, al momento in studio in *trials* di fase II nell'uomo. Il meccanismo d'azione si basa sull'inibizione della sintesi pirimidinica con un meccanismo che per alcuni aspetti ricorda quello del micofenolato di mofetile sulla linea purinica. Il farmaco possiede un migliore profilo farmacocinetico rispetto al precursore, col quale condivide alcune proprietà fondamentali, tra cui un'attività anti-virale potenzialmente utilizzabile anche contro il BK. In diversi modelli sperimentali il farmaco è risultato efficace nella prevenzione del rigetto acuto ma soprattutto ha determinato un netto miglioramento funzionale e istologico in quadri di rigetto cronico (68). In uno studio su primati non umani è stato impiegato in associazione al tacrolimus, dimostrando un prolungamento della sopravvivenza del *graft* rispetto alla monoterapia con tacrolimus, che risultava triplicata se veniva introdotto in un secondo tempo (a distanza di 7 giorni) rispetto all'inibitore delle calcineurine (69).

Anticorpi monoclonali anti-CD52

Il Campath 1H (o alemtuzumab) è un anticorpo monoclonale umanizzato anti-CD 52, IgG1 fissante complemento, impiegato nella terapia della leucemia linfatica cronica refrattaria,

L'alemtuzumab determina una deplezione dei linfociti T maturi e, in minor misura, dei linfociti B dal sangue periferico per diversi mesi, seguita da una graduale ripopolazione che induce, in alcuni modelli animali, una iporesponsività immunologica verso il donatore.

In uno studio il farmaco è stato utilizzato come unico immunodepressore (a parte lo steroide somministrato per prevenire il rilascio di citochine in concomitanza con l'infusione delle prime tre dosi del farmaco) in 7 riceventi di trapianto renale da vivente (0.3 mg/kg per dose, 3-4 dosi nel periodo perioperatorio). Benchè si sia verificato un rigetto acuto in tutti i pazienti al 1° mese, questo è risultato reversibile con terapia steroidea e/o con SRL ed è stato possibile proseguire con una monoterapia con rapamicina, con sopravvivenza di tutti gli organi e buoni livelli funzionali a 1 anno (70).

La deplezione indotta da questo monoclonale interessa tutti i *subsets* linfocitari ad eccezione dei CD34+. Raggiunge il suo *nadir* circa due settimane dopo il trapianto, e si riduce molto lentamente. La conta linfocitaria raggiunge un *plateau* dopo circa sei mesi, ma, a distanza di 1 anno, resta ancora dimezzata rispetto ai valori pretrapianto.

Altri studi hanno ottenuto risultati incoraggianti, utilizzando il Campath-1 come terapia di induzione in associazione a basse dosi di ciclosporina o di rapamicina (71, 72). Meritano attenzione peraltro isolate segnalazioni di una maggior propensione dei pazienti trattati con Campath-1H a sviluppare rigetti umorali o rigetti acuti caratterizzati dalla presenza di prevalenti infiltrati monocitari al controllo biotico.

Un dato molto incoraggiante è la segnalazione da parte del gruppo di Miami di un ridotto tasso di complicanze infettive nei riceventi trattati con Campath-1H in combinazione con ridotte dosi di tacrolimus e micofenolato. Solo 2 dei 44 pazienti trattati hanno richiesto ricovero per complicanze infettive. Non si sono avute peraltro evidenze di infezione da CMV, polyoma ed herpes.

Farmaci di potenziale interesse in prospettiva

Anticorpi monoclonali anti-CD20

Il Rituximab è un anticorpo chimerico anti-CD 20 (linfociti B), approvato per la terapia di linfomi della cellule B. È stato impiegato aneddoticamente in due contesti: in pazienti con elevati livelli di PRA (73, 74) o con *cross-match* positivo successivamente sottoposti a trapianto renale da donatore vivente, nell'ambito di un trattamento con plasmaferesi pre-trapianto, immunoglobuline endovena e splenectomia (75) e in casi di rigetto vascolare acuto, analogamente a quanto segnalato in pazienti sottoposti a trapianto di cuore (73, 76).

Anticorpi monoclonali anti-CD 45 RB

Il CD 45 è una proteina transmembrana con attività tirosina fosfatase che è coinvolta nell'accoppiamento del segnale dal recettore della cellula T all'apparato di trasduzione intracellulare. Gli anticorpi contro alcune isoforme (RB) di questa proteina hanno indotto la tolleranza in diversi modelli sperimentali e *trial* clinici con anticorpi umanizzati anti-CD 45 sono in corso di valutazione (77).

Blocco delle molecole di costimolazione

Le molecole di costimolazione sono critiche nell'innescare l'attivazione e la proliferazione delle cellule T. I due sistemi CD 154, CD 40 e CD 28-B7 rappresentano probabilmente il miglior bersaglio della terapia immunosoppressiva e sono stati i più studiati (39).

L'approccio con anticorpi monoclonali *anti-CD 154* è stato abbandonato perché, pur avendo fornito risultati incoraggianti a livello sperimentale, è risultato associato a eventi tromboembolici (39, 78).

La via CD28-B7 (CD 80- CD 86) è stata bloccata con **anticorpi monoclonali umanizzati anti-CD 80 (h1F1) e anti-CD 86 (h3D1)**, che, impiegati in associazione, impediscono il legame col CD 28, responsabile della trasmissione del segnale di costimolazione all'interno del linfocita T.

In uno studio di fase I sono stati associati ad uno schema con CyA, MMF e steroide con risultati preliminari che indicano un buon profilo di sicurezza e potenzialmente di efficacia (39, 79, 80).

Anche **LEA 29Y** (CTL4AIg di II generazione), una proteina di fusione recettoriale, blocca il CD 80 e il CD 86. È in corso uno studio in fase di I che valuta l'efficacia di due schemi con LEA 29Y, basiliximab, MMF e steroide *versus* un regime *standard* costituito da basiliximab, CyA, MMF e steroide (39, 81).

L'Efalizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato IgG1 diretto contro la catena CD 11a di LFA 1, con conseguente blocco dell'adesione (mediata da LFA 1-ICAM 1) e dell'attivazione T-linfocitaria. È stato impiegato con successo in *trial* di fase 3 in pazienti con psoriasi. In uno studio di fase 1-2 è stato somministrato a trapiantati renali in associazione con CyA, SRL o MMF e steroide. Il tasso cumulativo di rigetto acuto a 6 mesi era del 10.4% con un tasso di rigetto acuto irreversibile del 7.8%. L'impiego dell'efalizumab a dosaggio elevato (2 mg/kg) pare associato allo sviluppo di malattie linfoproliferative in una quota importante di pazienti (39, 82).

Test di verifica

7) Quale fra questi farmaci immunodepressivi sembra potenzialmente in grado di agire in senso antivirale?

- a. Ciclosporina
- b. Steroide
- c. Tacrolimus
- d. FK 778
- e. FTY 720.

8) L'Alentuzimab

- a. Determina una profonda deplezione delle cellule mononucleate CD 52 positive
- b. Inibisce specificatamente il recettore solubile dell'IL-2
- c. Compartimentalizza i linfociti B nei linfonodi
- d. Blocca selettivamente la via di costimolazione CD 28-B7
- e. Inibisce la sintesi purinica della via di salvataggio.

9) Quale di questi farmaci immunodepressivi è privo di effetti metabolici clinicamente rilevanti

- a. Sirolimus
- b. Tacrolimus

- c. Everolimus
- d. Tutti i precedenti
- e. Nessuno dei precedenti.

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

Conclusioni

In questo panorama complesso ed in rapida evoluzione la prevenzione ed il controllo del rigetto acuto appaiono obiettivi ragionevolmente consolidati, benchè ulteriori progressi siano possibili, mentre resta aperto il problema di approcci farmacologici efficaci per il trattamento della CAN, che, insieme alla morte del paziente (per lo più per cause cardiovascolari), è la principale responsabile della perdita del *graft* dopo il primo anno (15).

I nuovi farmaci con azione anti-proliferativa e anti-fibrogenica (SRL, everolimus, leflunamide, acido micofenolico) potrebbero risultare decisivi proprio in queste aree critiche, che limitano le potenzialità a lungo termine del trapianto: la CAN e le complicanze cardiovascolari e neoplastiche (83).

Oltre all'efficacia immunodepressiva ed a tali proprietà "secondarie", assume inoltre sempre più importanza la tollerabilità dei farmaci, che vengono impiegati per tempi protratti in una popolazione di riceventi spesso anziana e gravata da comorbidità.

Le combinazioni che permettono una riduzione progressiva dei farmaci sono probabilmente quelle con il rapporto costo/beneficio più rilevante. Lo steroide costituisce allo stato attuale delle conoscenze la componente farmacologica più coinvolta nella morbilità-mortalità cardiovascolare che come abbiamo visto rappresenta la causa predominante di decesso.

Riteniamo che la chiave per migliorare questi tre aspetti sia nella possibilità di disporre di un repertorio di farmaci con profili differenti, tra di loro associabili, e nella nostra capacità di innestare il "nuovo" sul "vecchio", traendo lezioni dall'esperienza del passato.

Riassunto

Lo sviluppo del trapianto renale ha conferito anche nel nostro Paese un ruolo di primo piano a questa opzione terapeutica. Il crescere della popolazione trapiantata richiede tuttavia anche un parallelo impegno dei nefrologi nel farsi carico di questi pazienti che per le caratteristiche della loro storia clinica pre e post-trapianto ricadono "naturalmente" sotto la competenza del nefrologo. Questa assunzione di impegno richiede, oltre ai comprensibili requisiti di competenza clinica e gestionale, anche una conoscenza aggiornata

nata dei farmaci immunodepressori. L'armamentario farmacologico disponibile è in continua evoluzione. Gli inibitori delle calcineurine (Ciclosporina e Tacrolimus) rappresentano ormai strumenti relativamente ben conosciuti. Meno noti invece farmaci più recenti quali la Rapamicina ed i suoi analoghi, il Micofenolato di mofetile e l'acido micofenolico, gli anticorpi monoclonali anti CD 25, tutti da diversi anni sul mercato o di imminente entrata, ma comunque ormai abitualmente utilizzati negli schemi terapeutici correnti. Altri farmaci quali FK778, FTY720, il rituximab, l'alentuzimab, sono in differenti fasi di valutazione e come tali sono già utilizzati dai riceventi in corso di trial clinici. Un terzo gruppo infine, prevalentemente indirizzato verso l'intervento sulle molecole di costimolazione, rappresenta un terreno estremamente interessante anche da un punto di vista speculativo.

Una conoscenza complessiva dei farmaci disponibili è particolarmente strategica per quanto concerne il trapianto

renale dove il miglioramento dei risultati è stato ottenuto coniugando l'adozione del nuovo con una continua rivisitazione dell'acquisito. Solo grazie a questa combinazione infatti, si può ottenere quella personalizzazione della terapia immunodepressiva indispensabile per un continuo miglioramento dei risultati e per criteri di indicazione sempre più estesi.

Indirizzo degli Autori:

Prof. Giuseppe P. Segoloni

Cattedra di Nefrologia dell'Università di Torino

SCU Nefrologia, Dialisi e Trapianto

Azienda Ospedaliera S. Giovanni Battista-Molinette

10100 Torino

e-mail: giuseppe.segoloni@unito.it

Bibliografia

- Hume DM, Merrill JP, Miller BF, Thorn GW. Experiences with renal homotransplantation in the human: Report of nine cases. *J Clin Invest* 1955; 34: 327-82.
- Flye MW. History of transplantation. In Saunders Ed. Principles of organ transplantation. 1989; 10-11.
- Ferguson R, Henry ML, Elkhmmas EA, et al. Twenty years of renal transplantation at Ohio State University: the results of five eras of immunosuppression. *Am J Surg* 2003; 186: 306-11.
- Fallon M, Gould D, Wainwright SP. Stress and quality of life in the renal transplant patient: a preliminary investigation. *J Adv Nurs* 1997; 25: 562-70.
- Chan L, Gaston R, Hariharan S. Evolution of immunosuppression and continued importance of acute rejection in renal transplantation. *Am J Kid Dis* 2001; 38: (6 suppl 6): S2-9.
- Loucaidou M, Mc Lean AG, Cairns TDH, et al. Five-year results of kidney transplantation under tacrolimus-based regimens: the persisting significance of vascular rejection. *Transplant* 2003; 76: 1120-30.
- Masri MA. The mosaic of immunosuppressive drugs. *Mol Immunol* 2003; 39: 1073-7.
- Gourishankar S, Turner P, Halloran P. New developments in immunosuppressive therapy in renal transplantation. *Exp Opin Biol Ther* 2003; 2(5): 483-501.
- Djamali A, Premasathian N, Pirsch JD. Outcomes in kidney transplantation. *Semin Nephrol* 2003; 23(3): 306-16.
- Mc Geown M, Douglas JF, Brown W, et al. Advantages of low dose steroid from the day after renal transplantation. *Transplantation*, 1980; 29(4): 287-9.
- European Multicentre Trial Group. Cyclosporin A as a sole immunosuppressive agent in recipients of kidney allografts from cadaver donors. Preliminary results of a European multicentre trial. *The Lancet* 1982; Jul 10, 2 (8289): 57-60.
- Calne RY, Wood AJ. Cyclosporin in cadaveric renal transplantation: 3-year follow-up of a European multicentre trial. *Lancet* 1985; 2 (8454): 549.
- Ponticelli C, Tarantino A, Segoloni GP, et al; for the Italian multicentre study group: a randomized study comparing three Cyclosporine based regimens in cadaveric renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 638-46.
- Scott LJ, McKeage K, Keam SJ, Plosker GL. Tacrolimus. A further update of its use in the management of organ transplantation. *Drugs* 2003; 63(12): 1247-97.
- Pascual M, Theurvath T, Kawai T, Tolkoff-Rubin N, Cosimi AB. Strategies to improve long-term outcomes after renal transplantation. *N Engl J Med* 2002; 346 (8): 580-90.
- Sijkens YWJ, Doxiadis IIN, Mallat MJK, et al. Early versus late acute rejection episodes in renal transplantation. *Tranplant* 2003; 75: 204-8.
- website <http://www.ctstransplant.org/publicdata.html> CTSK14103-Feb 2003.
- Ponticelli C. Should transplantation be offered to older patients? *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 315-7.
- Allison AC, Eugui EM. Mycophenolate mofetil and its mechanism of action. *Immunopharmacol* 2000; 74: 85-118.
- Tricontinental Mycophenolate Mofetil Comparative Study Group. A blinded randomized trial of mycophenolate mofetil for prevention of acute rejection in cadaveric renal transplantation. *Tranplantation* 1996; 61: 1029-37.
- Sollinger HW. Mycophenolate Mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients. *US Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group. Tranplantation* 1995; 60: 225-32.
- European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group. Placebo-controlled study of mycophenolate mofetil combined with cyclosporin and corticosteroids for prevention of acute rejection. *Lancet* 1995; i: 1321-5.
- Squifflet JP, Backman L, Claesson K, et al; for the European Tacrolimus-MMF Renal Study Group. Dose optimization of mycophenolate mofetil when administered with a low dose of tacrolimus in cadaveric renal transplant recipients. *Transplantation* 2001; 72: 63-9.
- Miller J, Mendez R, Pirsch JD, Jensik SC. Safety and efficacy of tacrolimus in combination with mycophenolate mofetil (MMF) in cadaveric renal transplant recipients. *FK-506/MMF Dose-Ranging Kidney Transplant Study Group.*
- Pascual M, Saidman S, Tolkoff-Rubin N, et al. Plasma exchange

- and tacrolimus-mycophenolate rescue for acute humoral rejection in kidney transplantation 1998; 66: 1460-4. [Erratum Transplantation 1999; 67: 495].
26. Grinyò JM, Gil-Vernet S, Seroín D, Hueso M, Fulladosa X (1998) Primary immunosuppression with mycophenolate mofetil and antithymocyte globulin for kidney transplant recipients of a suboptimal graft. *Nephrol Dial Transplant* 13 (10): 2601-4.
 27. Hong JC, Kahan BD. A calcineurin antagonist-free induction immunosuppressive strategy for delayed graft function in renal transplantation. *Transplant Proc* 2001; 33: 1271-2.
 28. Kreis H, Cisterne JM, Land W, et al; for the Sirolimus European Renal Transplant Study Group. Sirolimus in association with mycophenolate mofetil induction for the prevention of acute graft rejection in renal allograft recipients. *Transplantation* 2000; 69 (7): 1252-60.
 29. Abramowitz D, Manas D, Lao M, et al; for the Cyclosporine withdrawal study group. Cyclosporine withdrawal from a Mycophenolate mofetil-containing immunosuppressive regimen in stable kidney transplant recipients: a randomized, controlled study. *Transplantation* 2002; 74 (12): 1725-34.
 30. Meier-Kriesche HU, Steffen BJ, Hochberg AM, et al. Mycophenolate mofetil versus azathioprine therapy is associated with a significant protection against long-term renal allograft function deterioration. *Transplantation* 2003; 75 (8): 1341-6.
 31. Bernstein LS. The interaction between allopurinol and azathioprine. *J Intern Med* 1993; 233(5): 426-7.
 32. Alfieri C, Allison AC, Kieff E. Effect of mycophenolic acid on Epstein-Barr virus infection of human B-lymphocytes. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 126-9.
 33. O'Gara MJ, Lee CH, Weinberg GA, Nott JM, Queener SF. IMP Dehydrogenase from *Pneumocystis carinii* as a potential drug target. *Antimicrob Ag and Chemoter* 1997; 41(1): 40-8.
 34. Gow PJ, Pillay D, Mutimer D. Solid organ transplantation in patients with HIV infection. *Transplantation* 2001; 72(2): 177-81.
 35. Adu D, Cockwell P, Ives NJ, Shaw J, Wheatley K. Interleukin-2 receptor monoclonal antibodies in renal transplantation: meta-analysis of randomised trials. *Br Med J* 2003; 326: 789-93.
 36. Vincenti F. New monoclonal antibodies in renal transplantation. *Minerva Urol Nephrol* 2003; 55 (1): 67-79.
 37. Ashan N. Induction Immunotherapy with IL-2 R₀ monoclonal antibody in kidney transplantation. *Minerva Urol Nephrol* 2003; 55: 67-79.
 38. Ciancio G, Mattiazzi A, Miller J, Burke GW. Daclizumab as induction therapy in kidney and simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Minerva Urol Nephrol* 2003; 55: 43-56.
 39. Rengel M, Rodriguez AF, Huertas EG, et al. Immunoprophylaxis with Simulect (Basiliximab) in Kidney Transplantation: results from routine practice at 18 Kidney Transplant Units. *Transplant Proc* 2003; 35: 1691-3.
 40. Kode R, Fa K, Chowdhury S, et al. Basiliximab plus low-dose cyclosporin versus OKT3 for induction immunosuppression following renal transplantation. *Clin Transplant* 2003; 17: 369-76.
 41. Vincenti F, Monaco A, Grinyo J, Kinkhabwala M, Roza A. Rapid steroid withdrawal versus standard steroid therapy in patients treated with basiliximab, cyclosporine and mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in renal transplantation. *Transplant Proc* 2001; 33: 1011-2.
 42. Cole E, Landsberg D, Russel D, Zaltzman J, Kiberd B, Caravaggio C. A pilot study of steroid-free immunosuppression in the prevention of acute rejection in renal allograft recipients. *Transplantation* 2001; 72: 845-50.
 43. Vincenti F, Ramos E, Brattstrom C, Cho S, Ekberg H, Grinyo J. Multicenter trial exploring calcineurin inhibitors avoidance in renal transplantation. *Transplant* 2001; 71: 1282-7.
 44. Flechner SM, Cook DJ, Goldfarb D, Modlin C, Mastroianni B, Savas K. A randomized trial of sirolimus vs cyclosporine in kidney transplantation: impact on blood cells, lymphocyte subsets and flow crossmatches (Abstract). *Am J Transplant* 2002; 2: 470.
 45. Kahan B, Camardo J. Rapamycin: results and future opportunities. *Transplantation*, 2001; 72 (7): 1181-93.
 46. MacDonald AS for the Rapamune Global Study Group. A worldwide, phase III, randomized, controlled, safety and efficacy study of a sirolimus/cyclosporine regimen for prevention of acute rejection in recipients of primary mismatched renal allografts. *Transplantation* 2001; 71 (2): 271-80.
 47. Groth CG, Bäckman L, Morales JM, et al; for the Sirolimus European Renal Transplant Study Group. Sirolimus (rapamycin)-based therapy in human renal transplantation: similar efficacy and different toxicity compared with Cyclosporine. *Transplantation* 1999; 67 (7): 1036-42.
 48. Kreis H, Cisterne JM, Land W, et al; for the Sirolimus European Renal Transplant Study Group. Sirolimus in association with mycophenolate mofetil induction for the prevention of acute graft rejection in renal allograft recipients. *Transplantation* 2000; 69 (7): 1252-60.
 49. Johnson RWG, Kreis H, Oberbauer R, Brattstrom C, Claesson K, Eris J. Sirolimus allows early cyclosporine withdrawal in renal transplantation resulting in improved renal function and lower blood pressure. *Transplantation* 2001; 72 (5): 777-86.
 50. Oberbauer R, Kreis H, Johnson RW, et al; Rapamune maintenance Study Group. Long-term improvement in renal function with sirolimus after early cyclosporine withdrawal in renal transplant recipients: 2-year results of the Rapamune Maintenance Regimen Study Group. *Transplantation* 2003; Jul 27; 76 (2): 364-70.
 51. Lieberthal W, Levine J. Mechanisms of apoptosis and its potential role in renal tubular epithelial cell injury. *Am J Physiol Renal Fluid Electrolyte Physiol* 1996; 271: 477-8.
 52. Grube E, Gerckens U, Buellesfeld L. Drug-eluting stents: clinical experiences and perspectives. *Minerva Cardioangiol* 2002; 50 (5): 469-73.
 53. Ikonen T, Gummert J, Hayase M, et al. Sirolimus (rapamycin) halts and reverses progression of allograft vascular disease in non-human primates. *Transplantation* 2000; 70 (6): 969-9.
 54. Diekmann F, Waiser J, Fritsche L, Dragun D, Neumayer HH, Budde K. Conversion to Rapamycin in Renal Allograft Recipients With Biopsy-Proven Calcineurin Inhibitor-Induced Nephrotoxicity. *Transplant Proc* 2001; 33: 32-4.
 55. Luan FL, Hojo M, Maluccio M, Yamaji K, Suthanthiran M. Rapamycin blocks tumor progression: unlinking immunosuppression from antitumor efficacy. *Transplantation* 2002; 73 (10): 1565-72.
 56. Luan FL, Ding R, Sharma VK, Chon WJ, Lagman M, Suthanthiran M. Rapamycin is an effective inhibitor of human renal cancer metastasis. *Kid Int* 2003; 63: 917-26.
 57. Langer RM, Kahan BD. Incidence, therapy, and consequences of lymphocele after sirolimus-cyclosporine prednisone immunosuppression in renal transplant recipients. *Transplantation* 2002; 74 (6): 804-8.
 58. Lieberthal W, Fuhro R, Andry Christopher C, et al. SRL impairs recovery from acute renal failure: role of cell-cycle arrest and apoptosis of tubular cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001; 281 (4): 693-706.
 59. Davis CL, Marsh C, Smith K, Pollisar N, Wrenshall L. Rapamycin (RAPA) increases delayed graft function (DGF) following renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 12A (abstract).
 60. Nashan B. Review of the proliferation inhibitor everolimus. *Expert Opin Investig Drugs* 2002; 11 (12): 1845-57.
 61. Lutz J, Zou H, Liu S, Antus B, Heeman U. Apoptosis and treatment of chronic allograft nephropathy with everolimus. *Transplantation* 2003; 76 (3): 508-15.
 62. Majewski M, Korecka M, Joergensen J, et al. Immunosuppressive TOR kinase inhibitor everolimus (RAD) suppresses growth of cells derived from posttransplant lymphoproliferative disorder at allograft-protecting doses. *Transplantation* 2003; 75 (10): 1710-7.
 63. Gabardi S, Tran JL, Clarkson MR. Enteric-coated mycophenolate sodium. *Ann Pharmacother* 2003; 37 (11): 1685-93.
 64. Aki FT, Kahan BD. FTY 720: a new kid on the block for transplant immunosuppression. *Exp Opin Biol Ther* 2003; 3 (4): 665-81.
 65. Koshiha T, Van Damme B, Rutgeerts O, Waer M, Pirenne J. FTY

- 720, an immunosuppressant that alters lymphocyte trafficking, abrogates chronic rejection in combination with cyclosporin A. *Transplantation* 2003; 15: 945-52.
66. Williams JM, Mital D, Chong A, et al. Experiences with leflunomide in solid organ transplantation. *Transplantation* 2002; 73 (3): 358-66.
67. Hardinger KL, Wang CD, Schnitzler MA, et al. Prospective, pilot open-label, short term study of conversion to leflunomide reverses chronic allograft dysfunction. *Am J Transplant* 2002; 2 (9): 867-71.
68. Qi S, Zhu S, Xu D, et al. Significant prolongation of renal allograft survival by delayed combination therapy of FK 778 with tacrolimus in nonhuman primates. *Transplantation* 2003; 75 (8): 1124-8.
69. Pan F, Ebbs A, Wynn C, et al. FK 778, a powerful new immunosuppressant, effectively reduces functional and histologic changes of chronic rejection in rat renal allografts. *Transplantation* 2003; 75 (8): 1110-4.
70. Kirk A, Hale D, Mannon RB, et al. Results from a human renal allograft tolerance trial evaluating the humanized CD52-specific monoclonal antibody alemtuzumab (CAMPATH-1H). *Transplant* 2003; 76 (1): 120-9.
71. Calne R, Moffatt SD, Friend PJ, et al. Campath-1 allows low-dose CyA monotherapy in 31 cadaveric renal allograft recipients. *Transplant* 1999; 68: 1613-6.
72. Knechtle SJ, Pirsch JD H, Flechner J, et al. Campath-1 induction plus rapamycin monotherapy for renal transplantation: results of a pilot study. *Am J Transplant* 2003; 3 (6): 722-30.
73. Sollinger HW, Becker Y, Pirch J. The use of rituxan in transplantation. *Am J Transplant* 2001; 1: A 489.
74. Vieira CA, Agarwal A, Book BK, Sidner RA, Zeni T, Gebel HM. Rituxan for reduction of anti-HLA antibodies in patients awaiting renal transplantation (abstract n° 870). *Am J Transplant* 2002; (suppl 3): S56.
75. Gloor JM, DeGoey SR, Pineda AA, et al. Overcoming a positive cross-match in living-donor kidney transplantation. *Am J Transplant* 2003; 3: 1017-23.
76. Garrett HE, Groshart K, Duvall-Seaman D, Combs D, Suggs R. Treatment of humoral rejection with rituximab. *Ann Thor Surg* 2002; 74: 1240-2.
77. Rothstein DM, Basadonna GP. Anti-CD 45: a new approach towards tolerance induction. *Graft* 1999; 2: 239-45.
78. Kirk AD, Knechtle SJ, Sollinger HW, Vincenti FG, Stecher S, Nadeau K. Preliminary results of the use of humanised anti-CD 154 in human renal allotransplantation. *Am J Transplant* 2001; 1 (suppl 1): S90.
79. Kirk AD, Tadaki DK, Celniker A, Batty DS, Berning JD, Colonna JO. Induction therapy with monoclonal antibodies specific for CD 80 and CD 86 delays the onset of acute renal allograft rejection in non-human primates. *Transplant* 2001; 72: 377-84.
80. Haanstra KG, Ringers J, Sick EA, et al. Prevention of kidney allograft rejection using anti-CD 40 and anti-CD 86 in primates. *Exp Transplant* 2003; 75 (5): 637-43.
81. Ossevoort MA, Ringers J, Kuhn E-M, Boon L, Lorrè K, Van der Hout Y. Prevention of renal allograft rejection in primates by blocking the B7-CD 28 pathway. *Transplantation* 1999; 68: 1010-8.
82. Vincenti F, Mendez R, Rajagopalan PR, Wilkinson A, Butt K, Laskow D. A phase I-II of anti-CD 11a monoclonal antibody in renal transplantation. *Am J Transplant* 2001; 1 (suppl 1): S276.
83. Braun WE. Long-term renal transplantation. Recent successes and new problems. *Minerva Urol Nefrol* 2003; 55 (1): 13-24.