

X SESSIONE COMUNICAZIONI - TRAPIANTO**SALA FIASCHI****Lunedì, 8 Ottobre 2007 - ore 16.00-17.00****FTY720 VS MICOFENOLATO MOFETILE (MMF) IN ASSOCIAZIONE CON CICLOSPORINA NEI TRAPIANTI RENALI DE NOVO: RISULTATI AD UN ANNO DI UNO STUDIO RANDOMIZZATO E CONTROLLATO IN EUROPA ED AUSTRALASIA**

Salvadori M¹, Larti A¹, Budde K², Charpentier B², Klempnauer J², Nashan B², Pallardo LM², Eris E², Schena FP², Eisenberger U², Rostaing J², Hmissi A², Aradhye S²
¹Nefrologia dei Trapianti, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Careggi, Firenze; ²For the FTY720 0124 Study Group

Gli studi in fase due del nuovo immunomodulatore FTY 720 nel trapianto renale *de novo* hanno documentato la possibilità che FTY 720 potesse avere efficacia nella prevenzione del rigetto acuto in associazione a dosi ridotte di inibitori della calcineurina.

Il presente studio di fase 3 è stato svolto con lo scopo di confrontare efficacia e sicurezza di FTY 5 mg/die in associazione a dosi ridotte di ciclosporina Neoral (RN) (gruppo 1), FTY 2.5 mg/die in associazione a dosi piene di ciclosporina Neoral (PN) (gruppo 2) nei confronti di MMF associato a PN (gruppo 3).

682 riceventi di trapianto renale a basso rischio immunologico erano randomizzati nei tre bracci. L'esposizione a ciclosporina nei riceventi 5 mg era ridotta del 50%. Tutti i bracci includevano steroidi. Obiettivo principale dello studio era di documentare la statistica non inferiorità di FTY nei confronti di MMF per l'endpoint composito: rigetto acuto documentato da biopsia (RADB), perdita dell'organo (PO) morte o discontinuazione dallo studio.

I dati demografici chiave erano bilanciati fra i tre gruppi. FTY a 5 mg associato a RN determinava una più elevata incidenza di rigetti ed è stato interrotto prematuramente. L'incidenza di endpoint compositi fra 2.5 mg di FTY e PN era simile a quella del braccio con MMF (32% vs 30%; p=NS).

	Componenti dell'endpoint primario		
	FTY720 5mg + RN (224)	FTY720 2.5mg + PN (219)	MMF + PN (225)
	N (%)		
RADB	81 (36.2)	49 (22.4)	51 (22.7)
PO	9 (4.0)	10 (4.6)	7 (3.1)
Morte	6 (2.7)	4 (1.8)	6 (2.7)
Discontinuazione	10 (4.5)	8 (3.7)	4 (1.8)

La gravità istologica degli episodi di rigetto acuto era simile fra FTY 2.5 mg e MMF, mentre si verificavano più rigetti anticorpo-mediati nei pazienti in FTY, in particolare quando associato a RN (13.6%, 12.2% e 5.9% rispettivamente). Gli endpoint secondari dello studio erano simili per i tre bracci. Il filtrato glomerulare era inferiore nei bracci in FTY per un

(segue)

LA SOSPENSIONE PRECOCE DELLO STEROIDE IN QUINTA GIORNATA POST-TRAPIANTO PREVIENE LE COMPLICANZE DELLA FERITA CHIRURGICA DA SIROLIMUS

Iovinella L, Sandrini S, Setti G, Bossini N, Maffei C, Tognazzi N, Cancarini G
 Divisione e Cattedra di Nefrologia, Spedali Civili e Università degli Studi di Brescia, Brescia

Introduzione. È segnalato che l'utilizzo del Sirolimus (Sir) nell'immediato post-trapianto aumenta il rischio di complicanze a carico della ferita chirurgica.

Scopo dello studio. Valutare il ruolo della associazione Sir+Steroide (St) verso solo Sir in questo tipo di complicanza.

Pazienti e metodi. L'analisi è stata condotta sui pazienti trattati con Sir e arruolati presso il nostro Centro in due studi prospettici che confrontavano la sospensione precoce dello St (in 5ª giornata) con quella tardiva (al 6º mese). Sono state considerate le seguenti complicanze chirurgiche della ferita: deiscenza, linfocele, leakage, ematoma e sieroma. Cinquantasei pazienti assumevano Sir+Prograf, 97 Sir+Neoral. Centoquarantotto pazienti sui 153 totali sono stati inseriti nell'analisi. Alla 15ª giornata post-trapianto 68 pazienti assumevano St (gA) e 80 pazienti no (gB). Le seguenti variabili sono state considerate: indice di massa corporea (BMI) e diabete al trapianto, rigetto acuto e creatininemia in 15ª giornata, durata della dialisi pre-trapianto, età del ricevente, terapia steroidea in 15ª giornata, terapia con Neoral vs Prograf, livelli plasmatici di Sir in 5ª, 10ª e 15ª giornata.

Risultati. L'incidenza di complicanze della ferita chirurgica era significativamente minore nel gB rispetto al gA (18.8 vs 45.6%; p<0.0004); più precisamente: linfocele 5.0 vs 32.3% (p<0.0001), deiscenza 0 vs 10.3% (p<0.009), leakage 6.2 vs 8.8% (p=NS), sieroma 1.4 vs 7.5% (p=NS). L'incidenza di rigetto acuto era maggiore nel gA (31 vs 0%; p<0.003). In 5ª giornata post-trapianto i livelli plasmatici di Sir erano inferiori nel gB (5.0±2.7 vs 6.2±2.8 ng/ml; p<0.01). In 15ª giornata 43% dei pazienti del gB e 85% di quelli del gA assumevano Neoral (p<0.0001); non era diversa la percentuale di pazienti che assumeva Sir (100 vs 97%; p=NS). I parametri che si confermavano fattori di rischio indipendenti per complicanze chirurgiche della ferita all'analisi logistica multivariata binaria erano i seguenti: l'assunzione di St in 15ª giornata (p<0.001), il diabete (p<0.016) e i livelli plasmatici medi di Sir (p<0.014).

Conclusioni. La sospensione precoce dello St è una strategia efficace nel prevenire l'incidenza e la severità delle complicanze della ferita chirurgica nei pazienti in terapia con Sir, anche quando l'inizio della terapia prevede una dose di carico. Un regime terapeutico senza St rende sicuro l'utilizzo del Sir anche nei pazienti con BMI elevato e con diabete.

2

anno di osservazione, a partire dal 28º giorno, raggiungendo il massimo ad 1 anno (53.1 56.0 vs 65.1 mL/min; p<0.001).

Il profilo di sicurezza del farmaco era buono ed in accordo con quanto conosciuto farmacologicamente. L'edema della macula è emerso come un effetto indesiderato del farmaco. Le infezioni da citomegalovirus erano più elevate nel braccio con MMF (6.2% e 10.6% vs 18.1% p<0.0001 e p= 0.0139, rispettivamente).

In questo contesto FTY non consente la riduzione del 50% dell'esposizione a Neoral. Nonostante una simile efficacia fra FTY 2.5 e MMF, FTY anche per un ridotto filtrato glomerulare non sembra fornire vantaggi sullo standard of care. Tuttavia, anche per i buoni risultati che FTY sta fornendo in studi per altre patologie, studi ulteriori nel trapianto in associazione ad altri farmaci non inibitori della calcineurina sono meritevoli di attenzione.

1

LA RAPAMICINA RIDUCE L'ESPRESSIONE GENICA E PROTEICA DELLE PRINCIPALI PROTEINE STRUTTURALI DELLO SLIT DIAPHRAGM: EFFETTO DOSE-DIPENDENTE

Pontrelli P, Gigante M, Montemurro E, De Fazio V, Roca L, Ranieri E, Infante B, Stallone G, Gesualdo L

Dipartimento di Scienze Biomediche, Sezione di Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Università degli Studi di Foggia, Foggia

Introduzione. La rapamicina è un agente immunosoppressivo, utilizzato per la profilassi del rigetto d'organo in pazienti sottoposti a trapianto renale. Il 64% dei pazienti portatori di trapianto renale trattati con rapamicina sviluppa proteinuria in range nefrosico. Il meccanismo molecolare alla base di tale complicanza è ancora del tutto sconosciuto. La proteinuria si accompagna a difetti strutturali e funzionali dei processi pedicellari dei podociti. I processi pedicellari adiacenti sono uniti da sottili diaframmi (slit diaphragms, SD) caratterizzati da una struttura zipper-like. Gli SD sono strutture di adesione cellulare, essenziali per l'ultrafiltrazione glomerulare. Gli SD, esprimono numerose proteine, tra cui la nefrina, la podocina, la CD2AP che rivestono un ruolo cruciale sia nella formazione del framework, caratteristico degli slit diaphragms, sia nel garantire una corretta funzionalità della barriera di filtrazione glomerulare. Scopo del nostro lavoro è stato quello di valutare l'effetto della rapamicina sull'espressione genica e proteica delle proteine strutturali dello SD e specificamente di nefrina, podocina e CD2AP.

Metodi. Una linea differenziata di podociti umani, stabilizzata con virus Adeno5/SV40, è stata coltivata in presenza di ciclosporina (2-5 µg/ml) o di rapamicina (5-20 ng/ml) per 6h e 24h. L'espressione genica e proteica di nefrina, podocina e CD2AP è stata valutata, rispettivamente, mediante tecniche di real-time PCR, western blotting e microscopia confocale.

Risultati. Dopo 24h, la rapamicina, ad elevate concentrazioni (20 ng/ml) ma non a basse dosi (5 ng/ml), determinava una significativa riduzione dell'espressione proteica delle 3 proteine studiate rispetto al basale (p=0.02). Al contrario, la presenza di ciclosporina sia a 2 che a 5 µg/ml non determinava alcun effetto significativo. È stato interessante notare che l'espressione genica delle proteine studiate, valutata agli stessi tempi, mostrava una significativa riduzione già dopo 6 ore di incubazione con la rapamicina ad entrambe le concentrazioni (p=0.03) mentre aumentava significativamente ed in maniera dose dipendente con la ciclosporina (p=0.01 ciclosporina 5 µg/ml vs basale).

Conclusioni. I nostri dati dimostrano che la rapamicina potrebbe indurre, in maniera dose-dipendente, la comparsa di proteinuria intervenendo sulla espressione genica e proteica delle principali proteine strutturali dello SD.

3

EFFETTI DEGLI IMMUNOSOPPRESSORI SUL DANNO RENALE DA ISCHEMIA-RIPERFUSIONE

Fasoli G¹, Grosjean F¹, Torreggiani M¹, Esposito V¹, Rosso R², Molinaro M³, Serpieri N¹, Mangione F¹, Esposito C¹, Dal Canton A¹

¹Nefrologia, Policlinico San Matteo, Università Pavia, Pavia; ²Anatomia Patologica, Policlinico San Matteo, Università Pavia, Pavia; ³Farmacologia, Policlinico San Matteo, Università Pavia, Pavia

Introduzione. Il danno da ischemia-riperfusion (I/R) è una delle cause di ritardata ripresa e di ridotta sopravvivenza del rene trapiantato. Gli immunosoppressori possono modulare la risposta infiammatoria del danno da I/R ma possono anche essere causa di ulteriore danno.

Scopi. Lo scopo dello studio è stato valutare gli effetti degli immunosoppressori sul danno renale di I/R nel ratto.

Metodi. Abbiamo indotto danno renale da I/R monolaterale in ratti Sprague-Dawley clampando l'arteria renale destra per 60 min. I ratti sono stati poi randomizzati in 5 gruppi che ricevevano rispettivamente ciclosporina (A), tacrolimus (B), salina (C), salina (D, ratti sham operati), sirolimus (E) per 30 giorni per os. I livelli ematici di immunosoppressore venivano misurati ogni 10 giorni. I ratti venivano poi anestetizzati con Inactin e il filtrato (VFG) per ogni rene veniva misurato con la clearance della inulina. Dopo il sacrificio i reni venivano perfusi con salina sterile, pesati e utilizzati per gli studi istologici e per l'analisi molecolare di componenti della matrice extracellulare mediante real-time PCR.

Risultati. Il peso corporeo del gruppo E risultava significativamente ridotto rispetto al gruppo C e D (301 ± 11.9 vs 371 ± 28.6 vs 400.8 ± 20.1 g, $p < 0.01$ e $p < 0.001$) mentre non si osservava alcuna differenza con i gruppi A e B (352.0 ± 28.8 e 332.6 ± 37.5 g). I livelli di ciclosporina, tacrolimus e sirolimus erano 419.3 ± 134.4 ng/ml, 13.2 ± 6.7 ng/ml e 13.2 ± 7.2 ng/ml rispettivamente. Il trattamento con immunosoppressori riduceva significativamente il peso del rene ischemico rispetto ai gruppi controllo e sham operati (1.3 ± 0.2 vs 0.76 ± 0.1 vs 1.99 ± 0.1 vs 1.8 ± 0.1 vs 1.29 ± 0.1 g, A, B, C, D, E rispettivamente, $p < 0.001$). Tuttavia solo nei gruppi A e B questo era significativamente ridotto rispetto al controlaterale sano. Il VFG del rene ischemico rispetto al controlaterale sano era significativamente ridotto solo nei gruppi trattati con ciclosporina e tacrolimus (403.2 ± 302.5 vs 1006 ± 483.7 μ l/min $p = 0.05$; 125.8 ± 169.6 vs 567.3 ± 374.1 μ l/min $p = 0.05$ A and B rispettivamente). Il VFG del rene ischemico era significativamente ridotto nel gruppo B rispetto agli altri gruppi (125.8 ± 169.6 vs 403.2 ± 302.5 vs 618.8 ± 241.7 vs 736.8 ± 350.2 vs 633 ± 293.5 μ l/min B,A,C,D ed E rispettivamente $p < 0.05$).

I reni ischemici presentavano infiltrato interstiziale diffuso e denso di cellule mononucleate ED1+ nei ratti controllo. Nei gruppi trattati con inibitori delle calcineurine (A e B) l'infiltrato infiammatorio era marcatamente ridotto ma era significativamente aumentata la fibrosi

(segue)

interstiziale con ispessimento dell'intima dei piccoli vasi per deposizione di materiale PAS positivo. Nel gruppo E erano significativamente ridotti l'infiltrato e la fibrosi. Non si osservavano differenze dei livelli di mRNA per TGF- β 1 e fibronectina tra i gruppi.

Conclusione. Il nostro studio mostra che le alterazioni indotte da I/R sono ancora presenti dopo 30 giorni dall'ischemia. I farmaci immunosoppressori possono modulare il danno da ischemia ripersione con una riduzione della componente infiammatoria ma gli inibitori delle calcineurine e non il sirolimus aumentano la progressione verso la cronicità delle lesioni con alterazione funzionale.