

X SESSIONE COMUNICAZIONI – TRAPIANTO 2
SALA CABIRIA
Venerdì, 10 Ottobre 2008 – ore 15.20-16.30

INSORGENZA DI TUMORI (T) IN TRAPIANTATI RENALI CHE HANNO O NON HANNO ASSUNTO SIROLIMUS (SRL): ANALISI MONOCENTRICA SU 851 PAZIENTI

Lavacca A, Ariauo C, Messina M, Vigotti F.N, Mezza E, Giraudi R, Quercia A, Bussolino S, Fop F, Segoloni G
 Cattedra di Nefrologia, Dialisi e Trapianto renale, Centro Trapianti Renali, Ospedale San Giovanni Battista, Università degli Studi di Torino, Torino

Introduzione. La patologia tumorale è uno dei principali fattori che condizionano la sopravvivenza a lungo termine del paziente trapiantato. L'entità della terapia immunodepressiva (ID) e il meccanismo d'azione dei farmaci utilizzati, ancor più in un contesto di incremento dell'età media dei trapiantati, sono tra i principali fattori di rischio di insorgenza di tumore (T). Gli m-Tor inibitori, per la loro azione antiproliferativa e antiangiogenetica, possono rappresentare una opzione terapeutica per ridurre il rischio neoplastico. Dati in tal senso si ricavano da svariati lavori della letteratura; tra i più famosi e convincenti vi è quello di Kauffman (*Transplantation* 2005; 80:883-889)

Scopi. Valutare l'effetto di diversi schemi terapeutici (con SRL o senza) sulla insorgenza di neoplasie dal 25/5/97 (1° paziente in SRL) fino al 31/12/05.

Pazienti e metodi. 851 trapianti consecutivi sono stati divisi in 5 gruppi considerando l'uso di SRL come variabile di stratificazione.

Gruppo	n=851	%
1= SRL <i>ab initio</i>	37	4.3
2= SRL <i>ab initio</i> e sospensione	21	2.4
3= no SRL	721	84.7
4= SRL conversione	55 *	7.6
5= SRL conversione e sospensione	17	2

* in 21/55 SRL introdotto dopo insorgenza di T

Follow-up medio 59.1 ± 31 mesi (0.5-119.3). Età media al trapianto 48.9 ± 12.5 anni (12.8-75). Ratio M/F:2/1.

Risultati. 68 pazienti hanno sviluppato almeno una neoplasia dopo trapianto (7,99%). Tempo medio di insorgenza del T dal trapianto 32.4 ± 25 mesi (1.5-97.2). Età media dei pazienti che sviluppano neoplasia 56.1 ± 10.8 anni (18.8-73). Le principali neoplasie sviluppate sono quelle cutanee (39.7%), solide (36.76%), linfoproliferative (14.7%) e sarcoma di Kaposi (cutaneo e/o viscerale 8.8%). Nei confronti di questi T è stata messa in atto terapia specifica secondo i criteri standard per la patologia.

(segue)

MONITORAGGIO DELLA TERAPIA CON INIBITORI DELLE CALCINEURINE (CI) IN PAZIENTI HIV POSITIVI (HIV+) DOPO TRAPIANTO DI RENE

Chiappini R¹, Rozzi M¹, Sandrini S¹, Panzali A², Bossini N¹, Setti G¹, Valerio F¹, Cancarini G¹

¹Cattedra e Divisione di Nefrologia, Sezione Trapianto Rene, Università e Spedali Civili Brescia, Brescia; ²III Laboratorio analisi, Università e Spedali Civili di Brescia, Brescia

Introduzione. L'interazione farmacologica tra gli inibitori delle calcineurine (CI) e i farmaci antiretrovirali (HAART: associazione di inibitori delle proteasi ed inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa) rende difficile la gestione della terapia immunosoppressiva nei pazienti (pt) HIV+ con trapianto (Tx) di rene. Questi pt sono quindi più esposti a rischio di tossicità da sovraesposizione o di rigetto da sottoesposizione all'immunosoppressione. Tale problema assume importanza in considerazione della progressiva espansione, in Italia, del programma di Tx di rene nei pt HIV+.

Scopi. Studiare la farmacocinetica e le interazioni delle CI e degli inibitori delle proteasi (PI) per ottimizzare immunosoppressione e terapia antivirale nei pt HIV+ con Tx di rene.

Pazienti e metodi. Dal Giugno 2007 al Gennaio 2008 abbiamo sottoposto a Tx di rene da donatore cadavere 6 pt emodializzati, HIV+. Cinque pt erano in terapia con HAART, tutti soddisfacevano i criteri di inclusione in lista previsti dal protocollo italiano. L'induzione è stata effettuata con Basiliximab e Steroide, sospeso in tutti i pt in V° giornata; il mantenimento prevedeva Ciclosporina (CsA) e Acido Micofenolico (My). In 2 pt è stato necessario uno shift a Tacrolimus (FK), in associazione a My, al nono e al primo mese, rispettivamente per iperplasia gengivale e rigetto.

Tre pt hanno presentato un episodio di rigetto acuto nel primo mese, trattato con boli di steroide, poi proseguito nel mantenimento.

Dal Tx tutti erano in terapia HAART. Cinque pt assumevano PI boosterato con Ritonavir (PIB+) e CsA in monosomministrazione die o FK in monosomministrazione settimanale, un pt PI non boosterato (PIB-) e CsA in due somministrazioni die.

La farmacocinetica delle CI è stata valutata mediante AUCs. I livelli ematici di PI sono stati monitorati mensilmente.

Risultati. I risultati sono riassunti nella tabella sottostante:

(segue)

	SRL	1 (1.47%)
Insorgenza di T in corso di terapia ID	Altro	67
	Tot.	68

Solo 1/37 pazienti (2.7%) che hanno assunto SRL per tutta la durata del follow-up (GRUPPO 1) ha sviluppato un tumore (spinalioma; non recidiva dopo escissione).

L'8.35% (62/742) dei pazienti che non hanno mai assunto SRL (GRUPPO 3 + 21 del GRUPPO 4) ha sviluppato una neoplasia nel post trapianto.

L'odd ratio è pari a 3,3 fra questi due gruppi (pur essendo p=0.36, a causa della differente numerosità dei gruppi).

Confrontando i tumori convertiti a SRL (n=21) con quelli non convertiti (n=47) la recidiva di T è 10.5 % vs 14.6 % mentre l'insorgenza di T diverso dal primo è 0% vs 4.9%.

Sull'intera casistica si sono registrati 38 decessi (4.46%; 10 per causa tumorale, 28 per cause CV o infettive).

Conclusioni. I risultati ottenuti presso il nostro Centro ci paiono confortanti per ciò che riguarda l'effetto protettivo dell'SRL verso le neoplasie ed in linea con gli ormai parecchi dati della letteratura.

Sulla base anche della nostra esperienza operiamo - ove non seriamente controindicato - la conversione ad m-TOR inibitore in pazienti con T o a forte rischio per T, precancerosi o tumore *in situ* (a maggio 2008 in tot. 54 pazienti).

	PIB+	PIB-
AUC ng.h.xml (*) ¹	7973	3445
Cav mg/ml (*) ²	332	287
r ² CO ³	0.85	x
r ² C ² ³	0.1	x
r ² C ¹ ² ³	0.95	x
CsA mg/Kg (*)	0.48	1.66
DoseCsA mg/die(*)	30	112
AUC ng.h.xml (*) ⁴	2305	
Cav mg/ml (*) ⁵	16.7	
FK(*) mg/Kg	0.0005	
FK (*) mg	0.5/ 6 giorni	

*valori medi

1: Area sotto la curva della CsA

2: Concentrazione media CsA

3: Coefficiente di correlazione

4: Area sotto la curva dell'FK

5: Concentrazione media FK

Conclusioni. I dati preliminari della nostra pur breve esperienza suggeriscono che: 1) basse dosi di CI sono sufficienti per garantire una adeguata immunosoppressione soprattutto nei pt in terapia con PIB+ 2) Vi è una correlazione migliore tra AUC e CO/C12 e non tra AUC e C2; quindi il C2 potrebbe non essere il parametro di riferimento in questi pt; il CO o il C12 sembrerebbero più efficaci nel monitoraggio della terapia con CsA nei pt trattati con PIB+.

IL TRAPIANTO DI RENE NEL PAZIENTE HIV POSITIVO: ESPERIENZA MONO-CENTRICA

Rozzi M¹, Chiappini R¹, Sandrini S¹, Casari S², Bossini N¹, Setti G¹, Valerio F¹, Cancarini G¹
¹Cattedra e Divisione di Nefrologia, Sezione Trapianto Rene, Università e Spedali Civili di Brescia, Brescia; ²Cattedra e Divisione Malattie Infettive e Tropicali Università e Spedali Civili di Brescia, Brescia

Introduzione. La terapia antiretrovirale (HAART) ha fortemente ridotto nei pazienti (Pt) HIV le manifestazioni cliniche AIDS correlate e migliorato l'aspettativa di vita (90% a 4 anni nei soggetti AIDS-free), ma anche aumentato morbilità e mortalità da insufficienza d'organo a lungo termine; insufficienza renale con necessità dialitica nel 5%. Ciò ha indotto a considerare il trapianto (Tx) di rene anche nel Pt HIV+.

Scopi. Valutare nel breve termine l'efficacia e la sicurezza del Tx di rene in pt HIV+ al centro.

Pazienti e metodi. Da Giugno 2007 al Gennaio 2008, abbiamo sottoposto a Tx di rene da donatore cadavere 6 Pt HIV positivi, 5 erano in terapia HAART e avevano HIV-RNA negativo persistentemente, tutti avevano CD4>200/mm³, nessuno aveva AIDS.

Al Tx l'età media dei Pt era 45 (30-55) anni, tutti erano in trattamento emodialitico (HD) in media da 39 (23-69) mesi ed in lista d'attesa in media da 11 (1-21) mesi. L'età media dei donatori era 38 (20-67) anni, tutti "a rischio infettivo non calcolabile", tutti i riceventi hanno firmato consenso informato.

L'induzione è stata effettuata in tutti i Pt con Basiliximab e Steroide (St), tutti hanno sospeso St in V° giornata; la terapia di mantenimento prevedeva Ciclosporina (CsA) e Ac Micofenolico (My). 5 pt hanno mantenuto la terapia HAART, 1 pt l'ha introdotta al Tx.

In tutti si è osservata rapida ripresa della diuresi, la durata media della degenza al Tx è stata di 14 (10-21) giorni, alla dimissione la creatinemia media (Crm) era di 2 (1-2.4) mg/dl.

In 3 Pt abbiamo osservato rigetto acuto dopo una media di 26 (10-43) giorni dal trapianto, Crm al rigetto 3 (1.9-3.6) mg/dl, nessuno presentava Anticorpi anti donatore; tutti sono stati trattati con boli di St, ed hanno ripreso St nel mantenimento; il 50% dei Pt (3/6) è libero da St; in 2 Pt CsA è stata sostituita con Tacrolimus (per iperplasia gengivale e dopo rigetto acuto rispettivamente al nono e primo mese). Nessun Pt ha presentato complicanze infettive maggiori; un Pt ha sviluppato malaria, da donatore positivo, nel primo mese; un Pt con intolleranza glucidica anamnestica ha sviluppato diabete (follow-up medio di 11 (4-11) mesi).

	3° mese	6° mese
Crm (mg/dl)*	1 (0.8-1.6)	1.6 (1.3-1.9)
Dose CsA (mg/die)*	25 (20-35)	21.6 (20-25)
CO (ng/ml)*	201 (186-258)	178 (87-289)

*valori medi

Conclusioni. 1) La sospensione dello St in questi Pt è una strategia perseguibile 2) Nel nostro follow-up non si sono verificati eventi infettivi seri 3) La nostra esperienza, seppure preliminare, conferma che il Tx di rene rappresenta una terapia efficace e sicura della IRC anche in pazienti HIV+ purchè adeguatamente selezionati.

(segue)

3

DIABETE MELLITO POST-TRAPIANTO DI RENE. CONFRONTO TRA TACROLIMUS E CICLOSPORINA IN PROTOCOLLI IMMUNOSOPPRESSIVI CON SIROLIMUS E PRIVI DI STEROIDE

Bossini N, Londrino F, Sandrini S, Setti G, Chiappini R, Valerio F, Cancarini G
 Divisione e Cattedra di Nefrologia, Spedali Civili e Università di Brescia, Brescia

Introduzione. Il diabete mellito post-trapianto (PTDM) è una complicanza comune e potenzialmente severa, che colpisce dal 4 al 25% dei pazienti sottoposti a trapianto (Tx) di rene. Gli inibitori delle calcineurine (IC) sono tra gli agenti immunosoppressivi riconosciuti come fattori di rischio per PTDM. Dati contrastanti e non conclusivi emergono da vari studi di confronto tra tacrolimus (FK) e ciclosporina (CsA), ma si tratta di studi in cui gli IC sono generalmente associati allo steroide.

Scopo. Confrontare l'effetto diabetogeno di FK e CsA in regimi immunosoppressivi privi di steroide e basati sull'uso del sirolimus (SRL).

Pazienti e metodi. Sono stati valutati retrospettivamente tutti i pazienti sottoposti a 1° Tx di rene da donatore cadavere nel periodo compreso tra l'1 gennaio 2001 ed il 31 luglio 2006. Tra i criteri di inclusione sono stati considerati: terapia immunosoppressiva con SRL+IC e senza steroide, immodificata per almeno 6 mesi e tempo di osservazione non inferiore ad 1 anno. I pazienti con diagnosi di diabete mellito prima del Tx sono stati esclusi. Le diagnosi di PTDM e di alterata glicemia a digiuno (IFG) sono state poste secondo i criteri ADA. La popolazione in esame è stata suddivisa in 2 gruppi sulla base dello schema immunosoppressivo impiegato. Gruppo 1 (G1): FK + SRL; Gruppo 2 (G2): CsA + SRL. I due gruppi sono stati confrontati per i seguenti parametri: incidenza di PTDM ed IFG, età, sesso, indice di massa corporea (BMI) al momento del Tx, incompatibilità HLA, infezione da HCV e da CMV, malattia renale di base, rigetti acuti trattati con boli di steroide.

Risultati. Sono risultati eleggibili nello studio 62 pazienti, 36 appartenenti al G1 e 26 al G2. L'incidenza complessiva di PTDM è risultata 21% e di IFG 15%, con un tempo di insorgenza medio di 2.1± 1.6 mesi dal Tx. Solo l'età (p 0.001), il BMI al Tx (p 0.0001) e l'assunzione di FK (p 0.01) sono risultati fattori di rischio indipendenti di PTDM ed IFG. Non è stata rilevata alcuna correlazione con l'impiego di CsA. Il confronto tra i gruppi G1 e G2, sovrapponibili per fattori di rischio quali l'età, il sesso ed il BMI, ha evidenziato un'incidenza di PTDM e di IFG significativamente superiore nel gruppo di pazienti in terapia con FK (vedi tabella).

	G1 (FK+ SRL)	G2 (CsA + SRL)	p
Pazienti N.	36	26	
Età	49.9±11.4	45.1±9.6	NS
Sesso (M/F)	64%/36%	54%/46%	NS
BMI (>25/<25)	22%	27%	NS
PTDM	31%	8%	0.02
IFG	24%	14%	0.06
PTDM + IFG	47%	12%	0.003

Conclusioni. Questi dati suggeriscono che l'FK possiede un'azione diabetogena significativamente più potente rispetto alla CsA, indipendentemente dall'impiego dello steroide. Non è escludibile che l'SRL possa svolgere un ruolo di amplificazione dell'effetto diabetogeno dell'FK.

(segue)

4