



# **Rischio clinico nella terapia immunosoppressiva del trapianto renale**

**Dott. G. Gubbiotti**

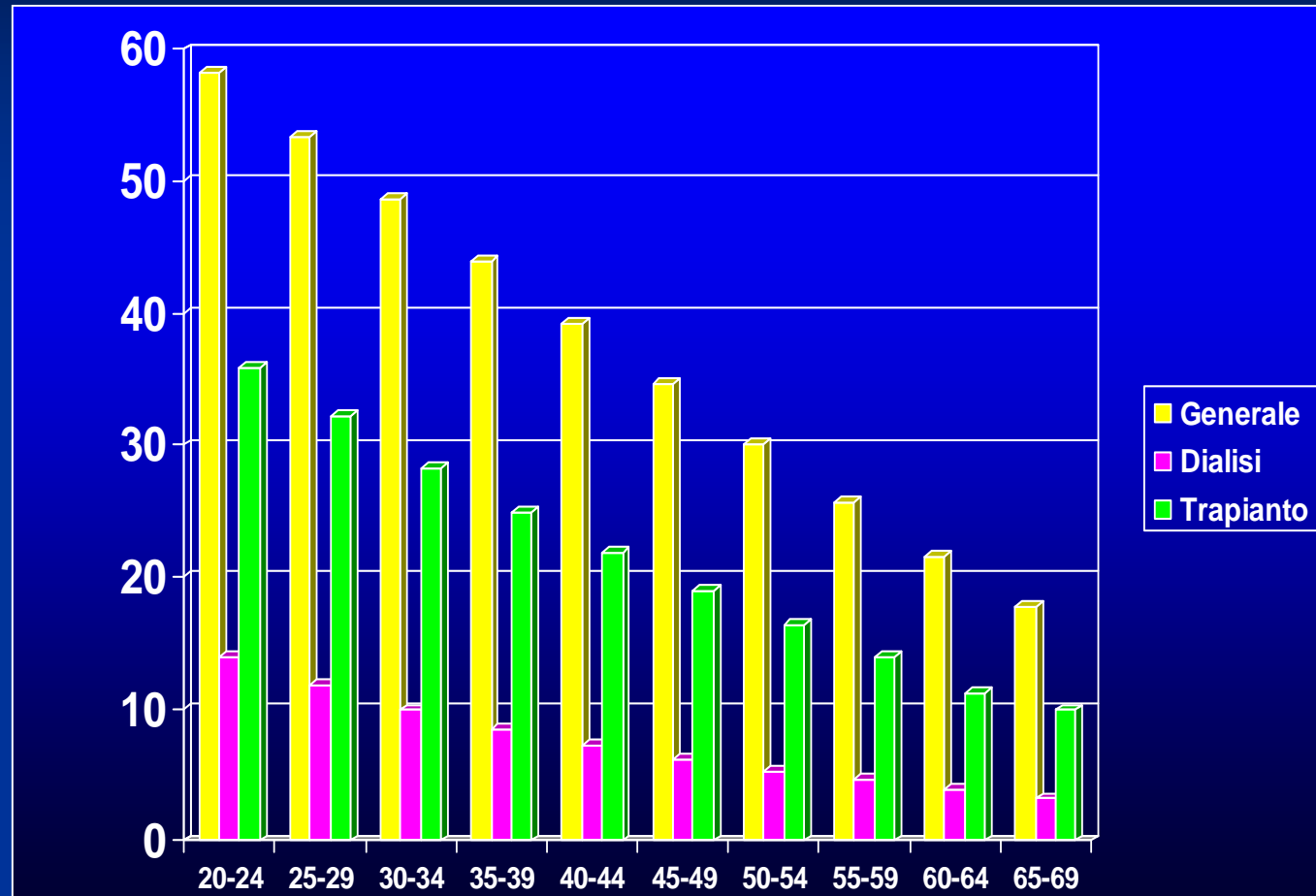
**SC Nefrologia Dialisi e Trapianto di Rene**

**Azienda Ospedaliera di Perugia**

**Perugia 08-Ottobre-2013**

# Trapianto renale . Aspettativa di vita

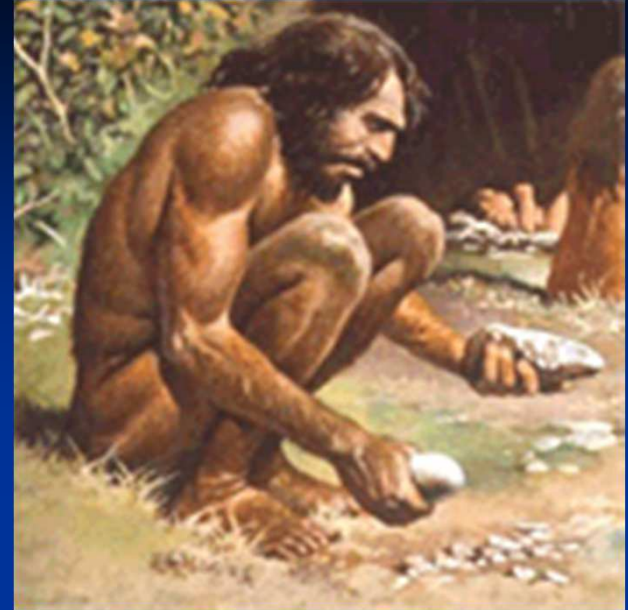
Aspettativa di vita (in anni) della popolazione generale U.S.A di razza bianca comparata con popolazione in dialisi e trapiantati renali



2003 OPTN/SRTR Annual Report

# IERI

- Pochi farmaci
- Terapia meno selettiva
- Morte per infezione
- Perdita del tx per rigetto acuto

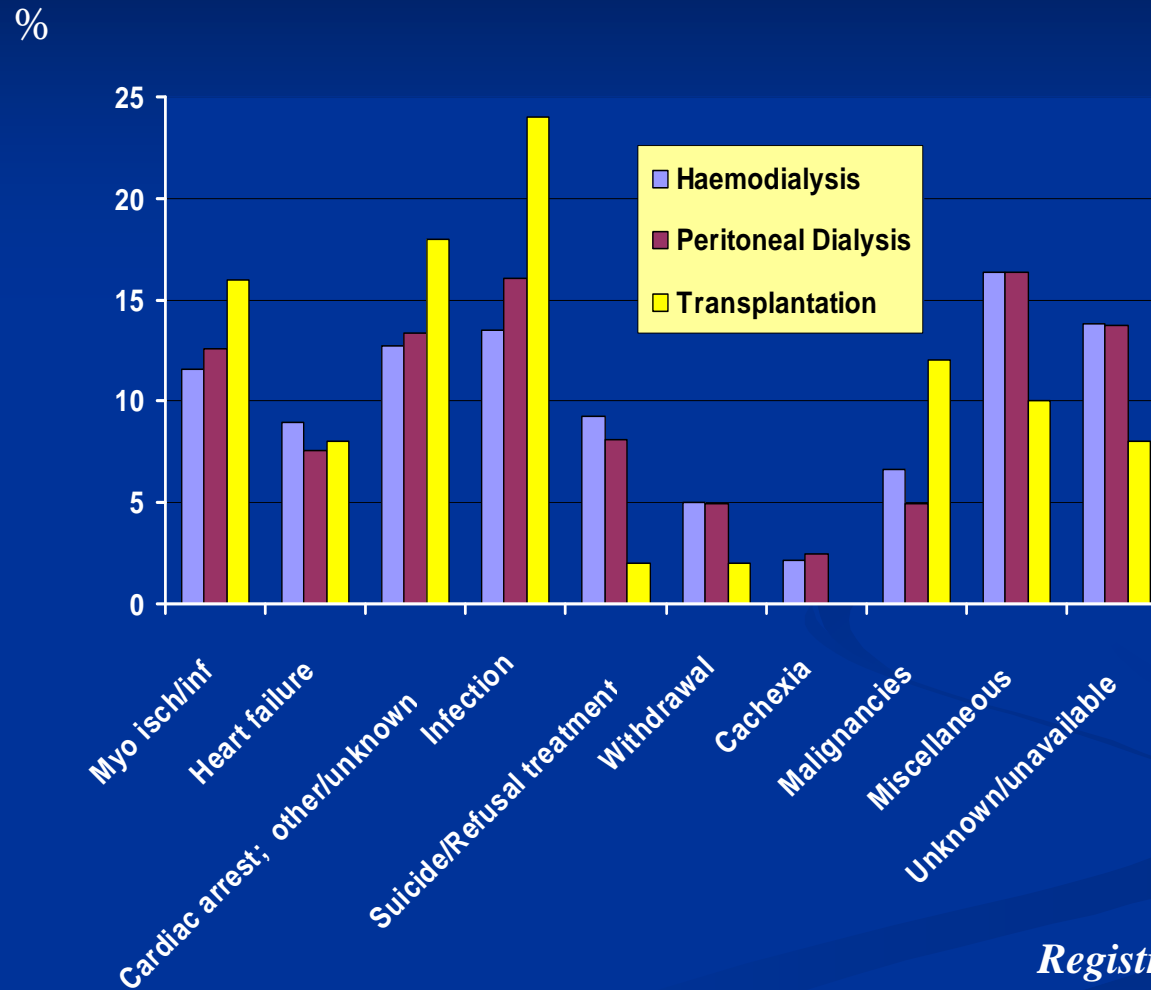


# OGGI



- + farmaci
- Terapia più selettiva
- Cause di morte: cardiovascolare  
tumori
- CAN

# Cause di morte in rapporto alla modalità di trattamento



*Registro ERA-EDTA 2000*

# Complicanze dell'immunosoppressione

La terapia immunosoppressiva rappresenta fattore di rischio per:

- Infezioni
- Neoplasie
- Nefropatia cronica da trapianto
- Patologia cardiovascolare

# Complicanze dell'immunosoppressione

La terapia immunosoppressiva rappresenta fattore di rischio per:

- **Infezioni**
- Neoplasie
- Nefropatia cronica da trapianto
- Patologia cardiovascolare

# Rischio infettivo nel Trapiantato Renale

## ■ Esposizione epidemiologica

In ospedale

In comunità

## ■ Stato di immunosoppressione

- Farmaci immunosoppressori (tipo, dose, durata, sequenza temporale)
- Deficit immune sottostante (malattia autoimmune, deficit nutrizionali)
- Integrità delle barriere: cateteri, ferite
- Stato metabolico (uremia, malnutrizione, diabete)
- Infezioni con virus immunomodulanti (CMV, EBV, HBV, HCV, HIV)

# Immunosoppressori e Difese Immunitarie

	Steroidi	AZA	CsA	Tac	mTOR in	MMF
Neutrofili	+		+			
Monociti		+				
Macrofagi	+					
Lifociti T	+	+	+	+	+	+
Linfociti B	+	+				+
Cellule NK		+				
Risposta infiamm.	+					
Barriera	+					

# CALENDARIO DELLE INFEZIONI

<i>Infezione</i>	<i>Post-trapianto precoce</i>		<i>Post-trapianto tardivo</i>
	gg 0-30	gg 31-180	gg > 180
<i>Virali</i>	Herpes simplex HHV-6 Parvovirus B19	<b>Citomegalovirus</b> Parvovirus B19 HHV-8 EBV (primaria) HBV, HCV	Varicella-zoster Adenoviru RSV Influenza <b>BK virus</b> EBV <b>HBV, HCV</b> CMV (corioretinite)
<i>Batteriche</i>	<b>Polmoniti nosocomiali</b> Cateteri Ferite	Tubercolosi Nocardiosi	<b>IVU</b> <b>Polmoniti comunitarie</b> Listeriosi Actinomicosi
<i>Micotiche</i>	Aspergillosi Candidosi Mucormicosi	Aspergillosi <b>Pneumocistosi</b> Altre micosi rare	Pneumocistosi Criptococcosi Altre micosi rare
<i>Protozoarie</i>		Toxoplasmosi	Leishmaniosi Criptosporidiosi

# LE INFEZIONI COME COMPLICANZA DEL TRAPIANTO RENALE

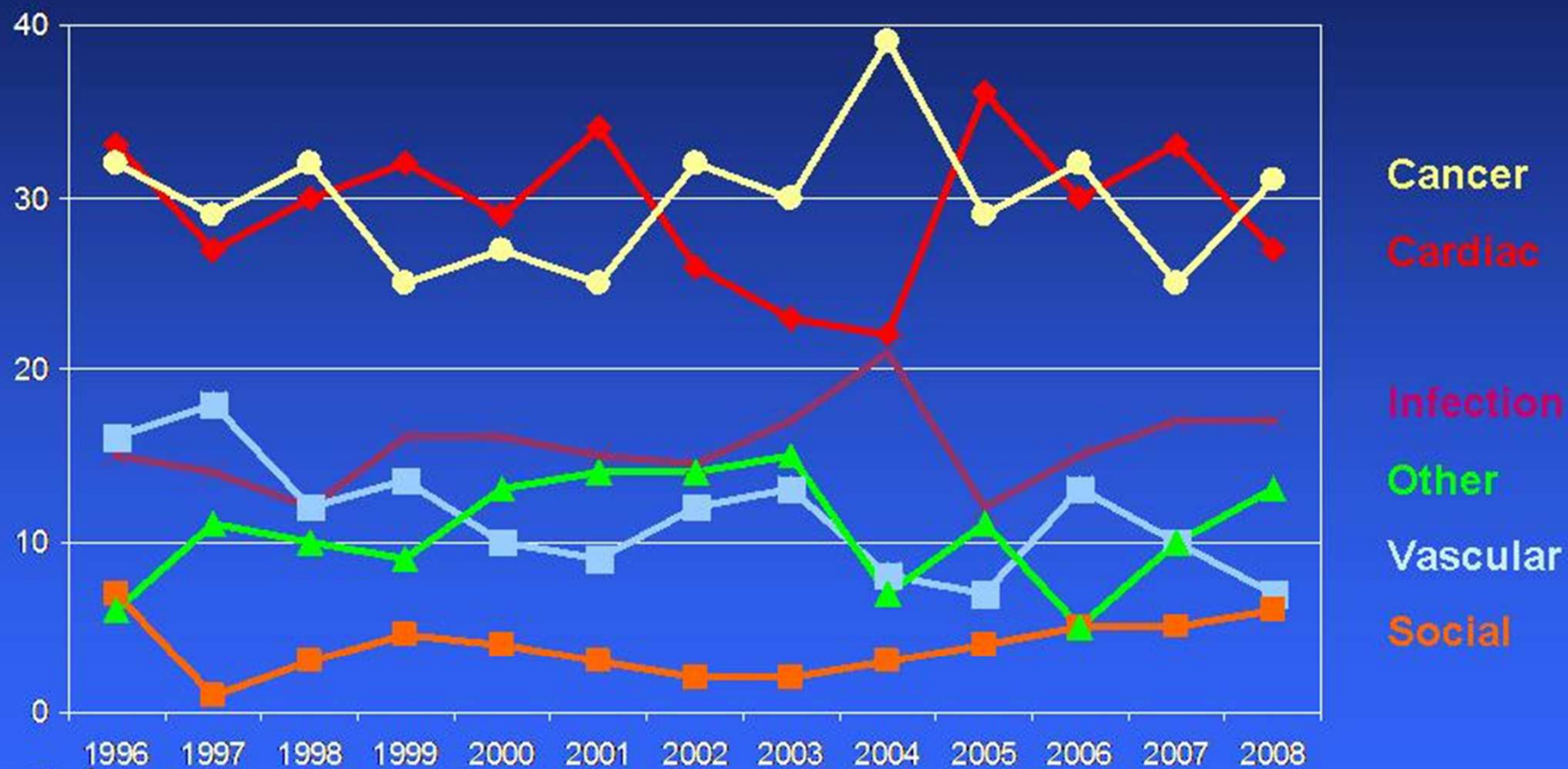
- La più comune complicanza della terapia immunosoppressiva a lungo termine
- La **seconda causa di morte** nel trapiantato renale, dopo gli accidenti cardiovascolari
- >50% dei trapiantati renali presentano almeno 1 episodio di infezione nel corso del I° anno post-trapianto

# Complicanze dell'immunosoppressione

La terapia immunosoppressiva rappresenta fattore di rischio per:

- Infezioni
- **Neoplasie**
- Nefropatia cronica da trapianto
- Patologia cardiovascolare

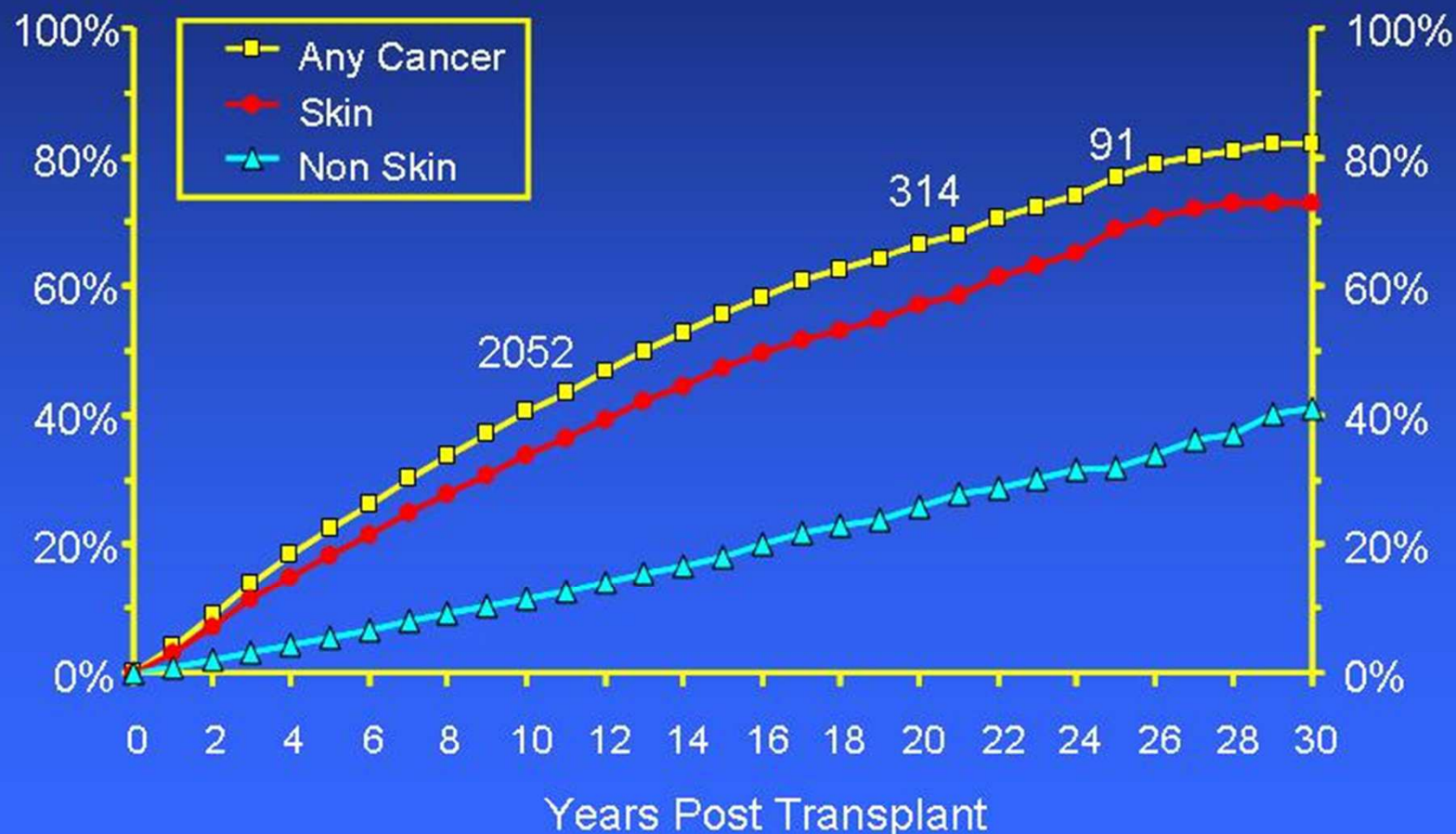
# Causes of death in the transplant population in Australia



# Risk of cancer post-transplant 1965 to 31 March 2001 Primary CD & LD – ANZDATA Registry

Patients at Risk (Caucasoid 7797)

Australia and NZ

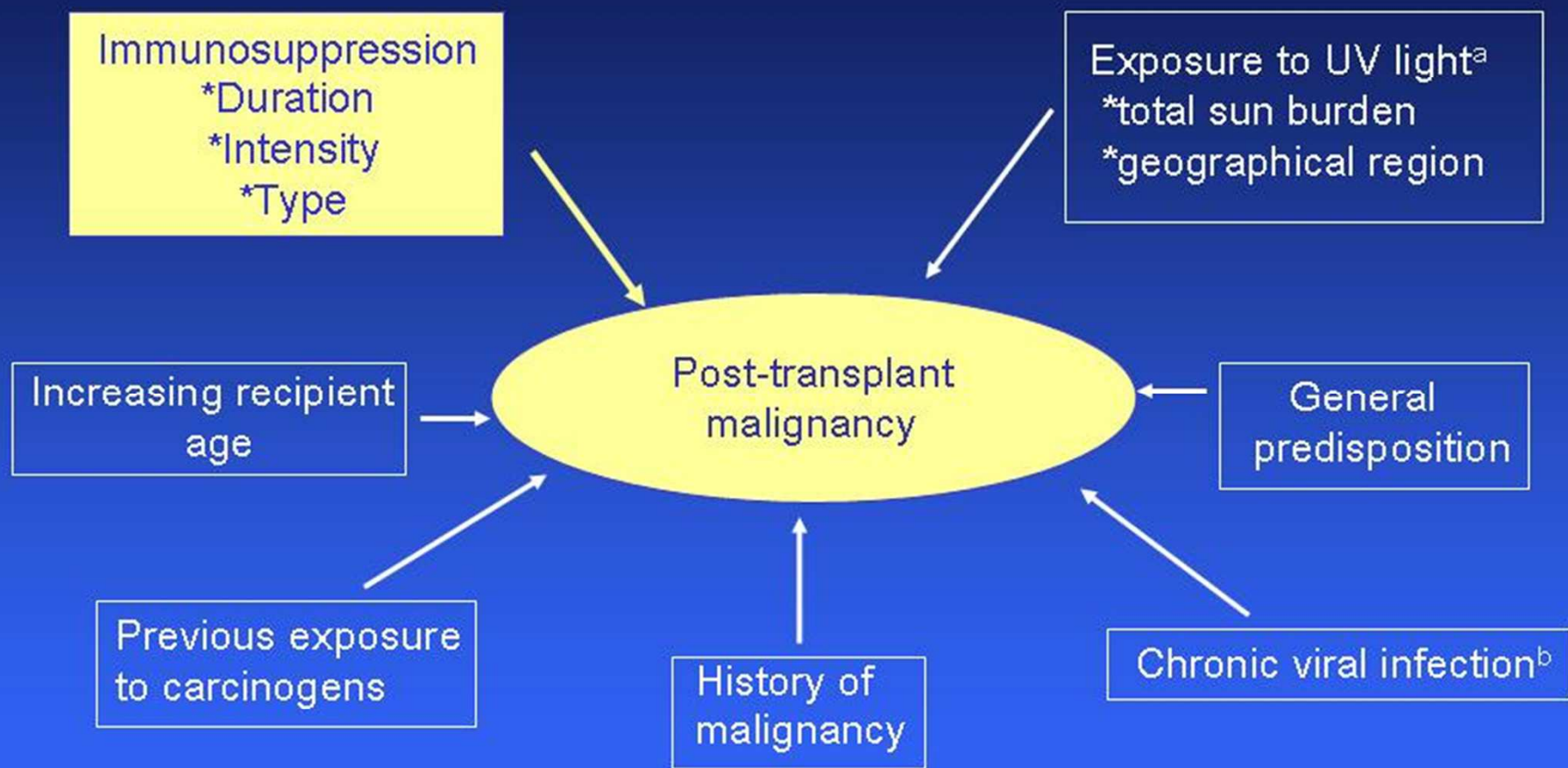


Immunosuppression  Cancer – tumours

### Risk of cancer: Transplant population vs. General population

		<i>RR</i>
Mild Risk	Colon, lung, prostate, gastric, esophagus, pancreas, ovarium and breast	2
	Testes and urinary bladder	3
Moderate Risk	Cutaneous melanoma, leukemia, liver and gynecological tumours	5
	Kidney	15
High Risk	Kaposi's Sarcoma, PTLD, skin cancer	>20

# Risk factors associated with post-transplant malignancy



a = Non-melanoma skin cancer

b = Predominantly PTLD and Kaposi

# Complicanze dell'immunosoppressione

La terapia immunosoppressiva rappresenta fattore di rischio per:

- Infezioni
- Neoplasie
- **Nefropatia cronica da trapianto**
- Patologia cardiovascolare

## Causes of kidney transplant failure

---

Death with function ..... 40–45%

Failure of the kidney ..... 55–60%

Allograft nephropathy/"chronic rejection" (Transplant glomerulopathy 5%)	30%
Recurrent or <i>de novo</i> renal disease (including BK nephropathy 2%?)	10%
Miscellaneous and mixed picture	10%
Technical and thrombosis	2%
Outright rejection	5%

# Fattori coinvolti etiopatogenesi CAN

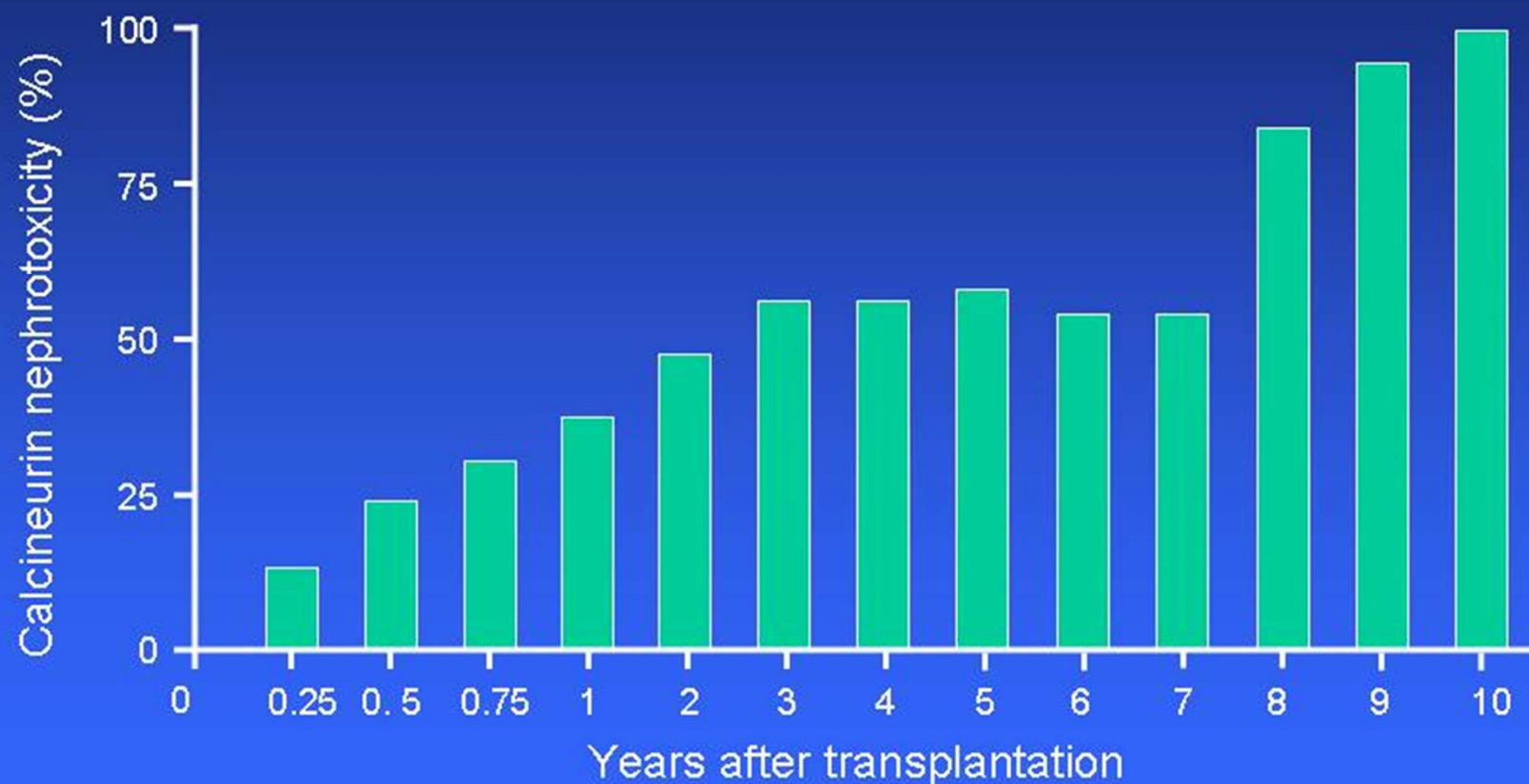
## IMMUNOLOGICI

- HLA match
- Anticorpi anti-HLA
- Rigetto acuto
- Rigetto subclinico
- Immunosoppressione subottimale
- Non compliance
- Biodisponibilità variabile

## NON IMMUNOLOGICI

- Età del donatore
- Comorbidità del donatore
- Provenienza del donatore
- Età del ricevente
- Ischemia-riperfusione
- BMI
- Ipertensione
- Iperlipidemia
- Infezioni virali (CMV)
- **Tossicità da CNI**

## The progressive nature of calcineurin-inhibitor nephrotoxicity



# CNIs

## Chronic renal ischemia

### Functional changes

- ↑ Vasoconstriction
- ↑ Vasoactive substances
- ↑ Growth factors
- Vascular remodeling

### Structural lesions

- Tubular atrophy
- Interstitial fibrosis
- Glomerulosclerosis
- Arteriolopathy

## Chronic CNI nephropathy

## Chronic renal allograft dysfunction

# Complicanze dell'immunosoppressione

La terapia immunosoppressiva rappresenta fattore di rischio per:

- Infezioni
- Neoplasie
- Nefropatia cronica da trapianto
- **Patologia cardiovascolare**

# Fattori di rischio cardiovascolare

## Tradizionali

(Studio Framingham)

- **Età**
- **Sesso Maschile**
- **Familiarità**
- **Ipertensione**
- **Ipertrofia Ventricolare Sx**
- **Aumento LDL, riduzione HDL**
- **Diabete mellito**
- **Tabagismo**
- **Inattività Fisica**
- **Menopausa**

## Malattia Renale Cronica

- **GFR**
- **Proteinuria**
- **Eccesso di Angio II**
- **Sovraccarico idrico/EC**
- **Anormalità Ca/PO4**
- **PTH**
- **Anemia**
- **IperTrigliceridemia**
- **Iperomocisteinemia**
- **Infiammazione cronica**
- **Stress ossidativo**
- **Aumento Lp (a)**
- **Aumento di Procoagulanti**
- **Malnutrizione**

# Fattori di rischio cardiovascolare nel trapianto renale

- Iperensione
- Iperglicemia
- Iperlipidemia
- Tabagismo
- Iperomocistinemia
- Età > 40 anni
- Sesso maschile
- Nefropatia di base
- BMI
- Malattia Cardiovascolare pre-esistente al trapianto
- Numero di rigetti acuti
- **Terapia immunosoppressiva**
- Nefropatia cronica del trapianto
- Anemia

# Effetti degli Immunosoppressori sui fattori di rischio cardiovascolare

## ■ **Steroidi:**

- Sovrappeso/obesità
- Diabete
- Dislipidemia
- Ipertensione

## ■ **Ciclosporina:**

- Ipertensione
- Dislipidemia
- Diabete

## ■ **Tacrolimus:**

- Diabete
- Ipertensione
- Dislipidemia

## ■ **Sirolimus – Everolimus:**

- Dislipidemia
- Diabete (??)

# EFFETTI COLLATERALI dei FARMACI IMMUNOSOPPRESSORI

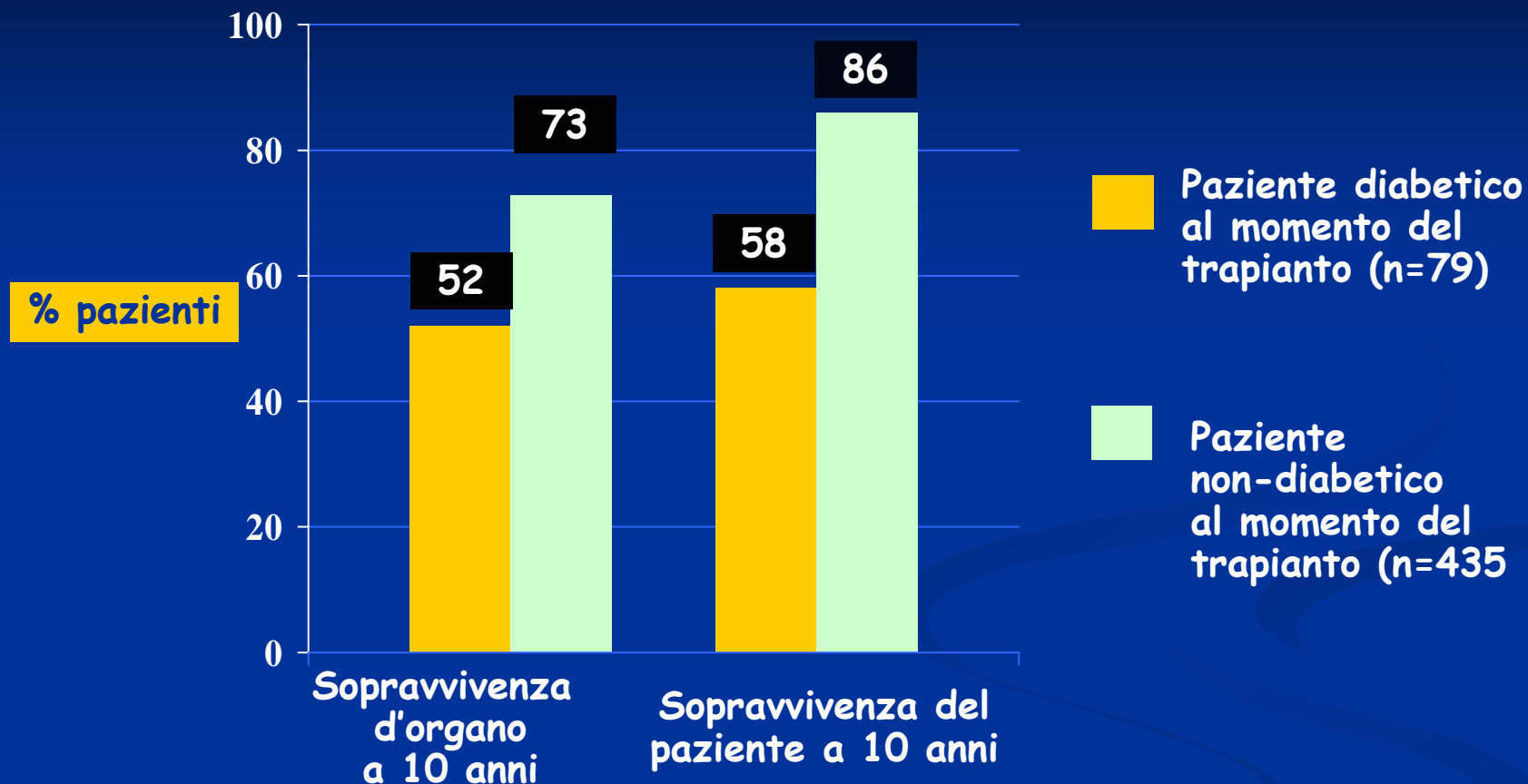
EFFETTO COLLATERALE	CICLOSPORINA	TACROLIMUS	SIROLIMUS	MMF
Ipert. arteriosa	+++	++	-	-
Irsutismo	+++	-	-	-
Ipertrofia gengivale	+++	-	-	-
Neurotossicità	+	+++	-	-
Nefrotossicità	+++	+++	-	-
Epatotossicità	++	-	-	-
Diabete	+	+++	-?	-
Dislipidemia	++	+	+++	-
Intolleranza gastrica	+	+	+	++
Tossicità midollare	-	-	++	+++
Vasculite	+	-	+	-

# Effetto dei farmaci immunosoppressori sulla dislipidemia

- *Effetto significativo*
  - Ciclosporina
  - Corticosteroidi
  - Sirolimus
- *Effetto limitato*
  - Tacrolimus
- *Effetto trascurabile*
  - Micofenolato
  - Azatioprina



# Impatto del diabete sugli esiti del trapianto



Dati acquisiti da pazienti sottoposti a trapianto renale nel periodo 1983-1998  
Nampoory MR *et al.* Med Princ Pract 2002; 11: 29-34

# Fattori di Rischio per Diabete Mellito Post-Trapianto

<b>Non Modificabili</b>	<b>Modificabili</b>
<b>Età</b>	<b>Obesità</b>
<b>Etnia</b>	<b>Epatite C</b>
<b>Familiarità</b>	<b>Terapia immunosoppressiva (Cs, TAC, Cya)</b>

# Il Ruolo degli Steroidi

Per ogni 0.01 mg/kg/die di incremento di prednisolone il rischio di diabete aumenta del 5 % e il rischio di intolleranza ai carboidrati del 4%

Lo sospensione dello steroide può ridurre l'incidenza del diabete del 10 %

Ogni riduzione di 1 mg/die dello steroide è associato ad una diminuzione di circa 2 mg/dl della glicemia a 2 ore dal carico orale di glucosio

# Diabete di nuova insorgenza post-trapianto

L'incidenza del diabete mellito di nuova insorgenza post-trapianto (NODM) varia a seconda dei criteri usati

La più ampia casistica al riguardo, utilizzando i criteri ADA (Kasiske, Am. J. Transplant. 2003) stima una incidenza del 16% a 12 mesi e del 24% a 36 mesi

La maggior parte dei casi di NODM si sviluppa nei primi 6 mesi post-trapianto

Il NODM non è sempre permanente e può normalizzarsi, talvolta senza terapia, entro settimane o mesi.

# Diabete di nuova insorgenza post-trapianto

Il diabete riduce la sopravvivenza dell'organo a 10 anni (45% vs 65%)

Il diabete riduce la sopravvivenza del paziente a 10 anni (49% vs 75%)

Il diabete comporta una maggiore incidenza di rigetti acuti (64% vs 27%)

Il diabete comporta una maggiore incidenza di infezioni (54% vs 17%)

**Sovrappeso**

**Dislipidemia**

**CAN**

**infezioni**

**Ipertensione**

**neoplasie**

**Diabete**

*Nuovi Farmaci?*

**TOLLERANZA ?**