



Induzione e mantenimento della terapia immunosoppressiva nel trapianto di rene da vivente

Emanuele Cozzi, MD, PhD
S.S.D. Immunologia dei Trapianti
Azienda Ospedaliera di Padova

Centro Nazionale Trapianti

Considerazione n.1: le linee-guida **non fanno distinzione** tra immunosoppressione nel caso di donatore vivente vs deceduto

- Linee-guida **SIN-SITO** sull'immunosoppressione nel trapianto di rene (2019)
- **KDIGO** clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients (2009)

INITIAL IMMUNOSUPPRESSION

MAINTENANCE IMMUNOSUPPRESSION

Initial Maintenance

- Tailor IS regimen
- Recommend tacrolimus and an antiproliferative agent
- Recommend corticosteroids
 - Every other day for 12 weeks
 - Whenever rejection occurs
 - Whenever biopsy shows chronic changes or rejection
- Suggest using tacrolimus using 12-h trough levels
- Suggest monitoring tacrolimus AUC. [5.1.1 (b)]
- Suggest using tacrolimus monitoring mTORi levels
- Suggest that corticosteroid tapering should be individualized
- If using mammalian target of rapamycin (mTORi) levels.

Fill us ar

ACUTE REJECTION and CHRONIC ALLOGRAFT INJURY

TOXICITY PROFILES OF IMMUNOSUPPRESSIVE MEDICATIONS

Adverse Effect	Steroids	CsA	Tac	mTORi	MMF	AZA
New-onset diabetes mellitus	↑	↑	↑↑	↑		
Dyslipidemias	↑	↑		↑↑		
Hypertension	↑↑	↑↑	↑			
Osteopenia	↑↑	↑	(†)			
Anemia and leucopenia				↑	↑	↑
Delayed wound healing				↑		
Diarrhea, nausea/vomiting			↑		↑↑	
Proteinuria				↑↑		
Decreased GFR		↑	↑			

- The (HLA)
- Your
- Older
- African (in the)

- Rec delay
- Treat
- Sug

AZA, azathioprine; CsA, cyclosporine A; GFR, glomerular filtration rate; MMF, mycophenolate mofetil; mTORi, mammalian target of rapamycin inhibitor(s); Tac, tacrolimus.

↑ indicates a mild-moderate adverse effect on the complication.

↑↑ indicates a moderate-severe adverse effect on the complication.

(†) indicates a possible, but less certain adverse effect on the complication.

Considerazione n.2: il trapianto di rene da **vivente** è una **risorsa ancora poco sfruttata in Italia**



Solo 287 donatori viventi nel 2018

Considerazione n.3: Possibili incompatibilità immunologiche nel trapianto da vivente

- 25% dei donatori viventi è AB0 incompatibile
- Molti soggetti in lista sono immunizzati (hanno anticorpi anti-HLA)

Malati immunizzati ed in lista attiva per un trapianto di rene al 31/12/2018

- 4.993 malati in lista attiva per trapianto di rene
- 2.370 (47%) malati in lista sono immunizzati (hanno anticorpi anti-HLA)
- 841 (17%) malati in lista sono iperimmunizzati (cPRA \geq 90%)

Come orientarsi con tutti questi malati immunizzati?

Non tutti i livelli anticorpali (MFI) sono necessariamente associati ad esito sfavorevole

Rischio di AMR in presenza di bassi MFI

	RR	95% CI	P-value
No DSA (reference)	1.0		
DSA MFI 1000–2999	–	–	1.0 ^a
DSA MFI 3000–5999	65.3	14.7–289.6	<0.001
DSA MFI ≥ 6000	156.8	37.6–653.1	<0.001

[Malheiro et al, *Transplant Immunol* 2015]

Cosa possiamo proporre al paziente con donatore vivente davvero HLA o ABO incompatibile?

- Desensibilizzazione
- Cross-over - Kidney pair donation

Cosa possiamo proporre al paziente con donatore vivente davvero HLA o ABO incompatibile?

- Desensibilizzazione
- Cross-over - Kidney pair donation

Come desensibilizziamo i malati?

Desensibilizzazione del paziente iperimmune: key approaches

- IVIG ad alte dosi (Jordan et al)
- Plasmaferesi + Immunoglobuline CMV-specifiche (Montgomery et al)
- Altri trattamenti desensibilizzanti (*rituximab*; immunoferesi; bortezomib, eculizumab)

Quali risultati a lungo termine?

The burden of desensitization

Clinical outcomes after ABO-incompatible renal transplantation: a systematic review and meta-analysis

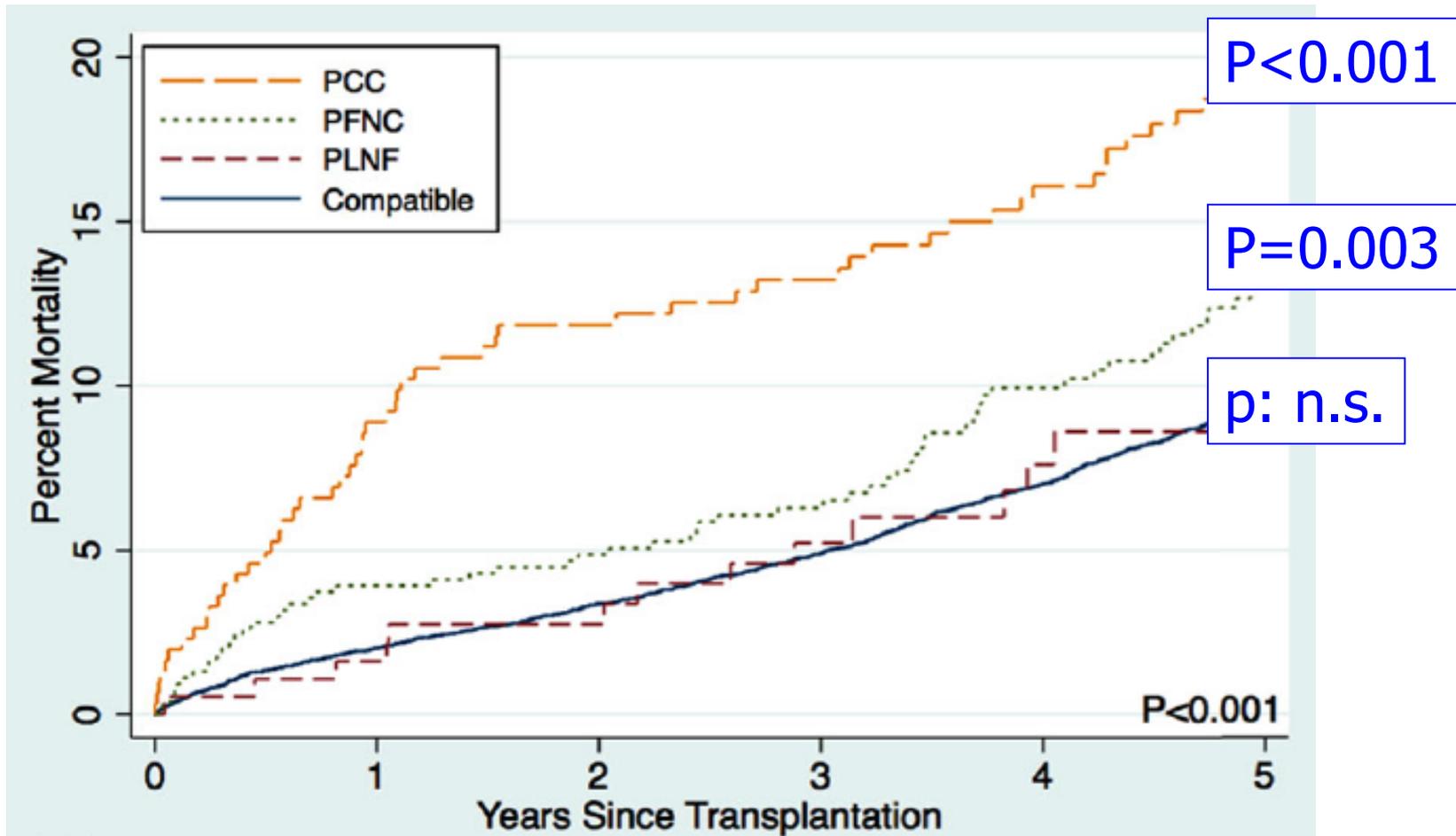
Florian G Scurt, Lara Ewert, Peter R Mertens, Hermann Haller, Bernhard MW Schmidt, Christos Chatzikyrkou

Despite progress in desensitisation protocols and procedure optimization:

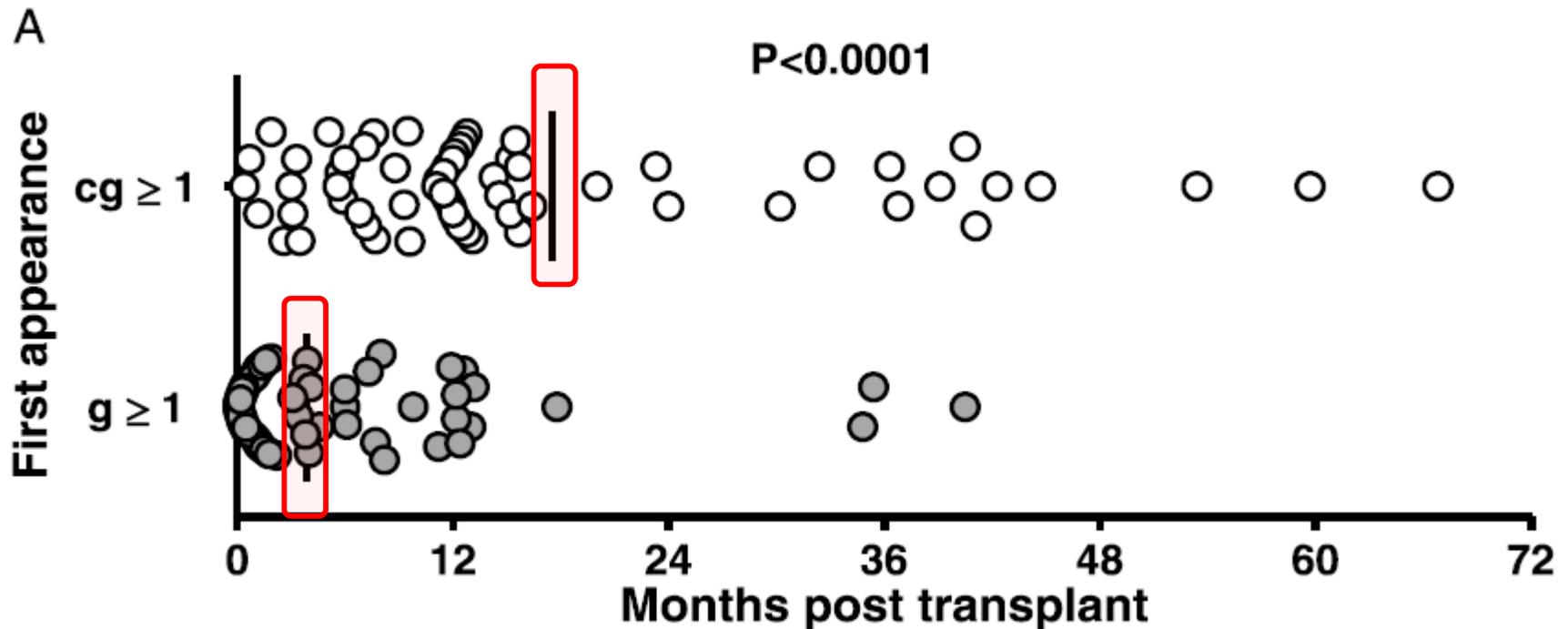
- Excess mortality and graft loss over ABOc-rTx within the first 3 years
- Only long-term outcomes after 5 years yielded equivalent survival rates and organ function.

[Scurt et al, The Lancet 2019]

Nonostante vi sia un miglioramento di sopravvivenza (rispetto alla dialisi) la desensibilizzazione è associata ad infezioni ed aumentata mortalità (rispetto al compatibile)



Transplant glomerulopathy (definite come $cg \geq 1$) è presente nel 47% dei desensibilizzati

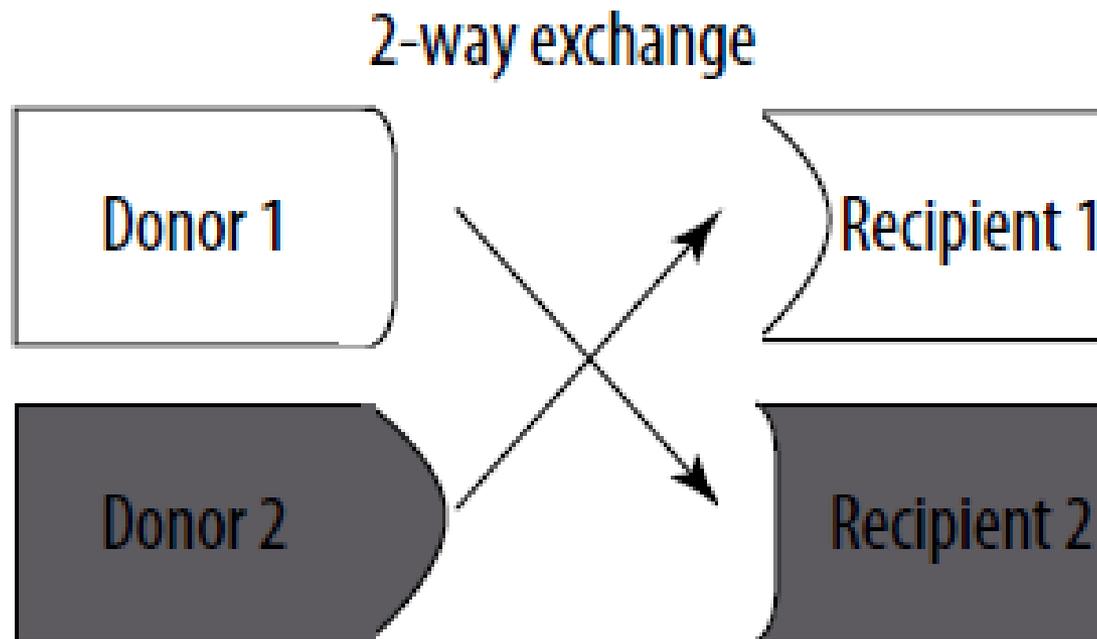


First detection of glomerulitis (3.88 ± 0.73 months) and TxGN (17.55 ± 2.11 months) throughout follow-up

Cosa possiamo proporre al paziente con donatore vivente davvero incompatibile?

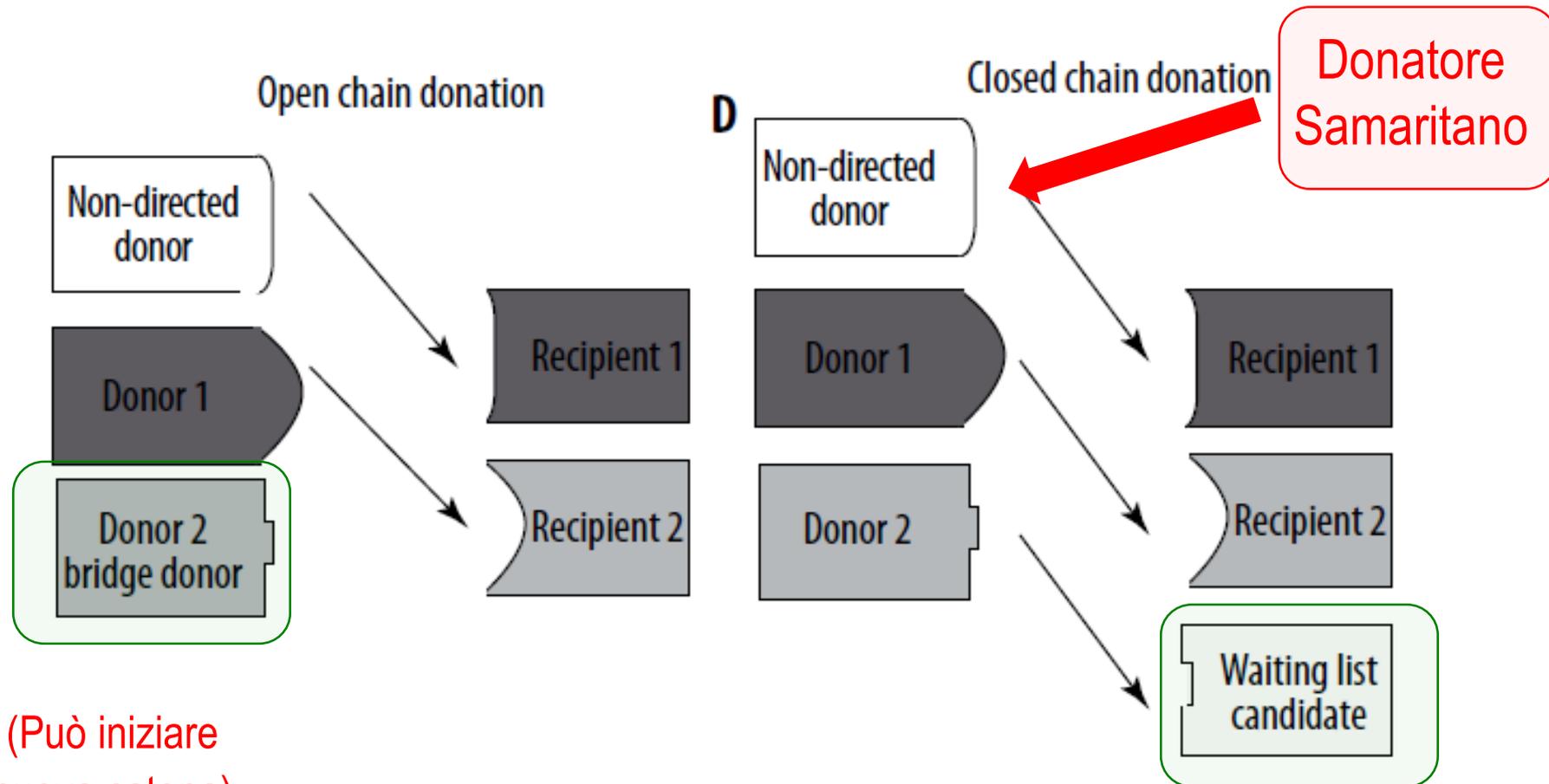
- Desensibilizzazione
- **Cross-over** - Kidney pair donation

Cross-over – Kidney Pair Donation



[Montgomery et al, Curr Op organ transplant, 2012]

Cross-over – Kidney Pair Donation



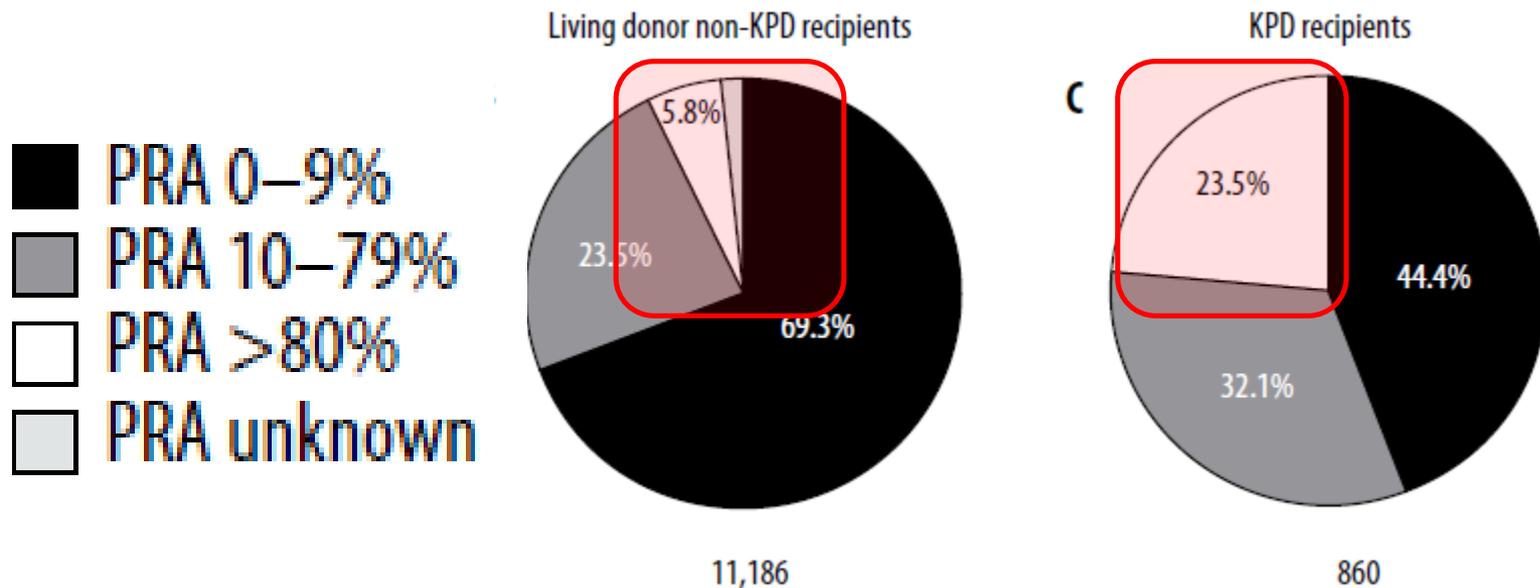
(Può iniziare nuova catena)



Vantaggi di un programma Cross-over

- Pazienti ABO incompatibili
- Pazienti immunizzati HLA
- Migliorare la qualità del trapianto (taglia, età, matching HLA)

Cross-over – Kidney Pair Donation



Conclusioni

- La donazione di rene da **vivente** rappresenta una fonte preziosissima di organi di **ottima qualità**.
- In **almeno il 25 % dei casi** (ricevente iperimmunizzato o AB0 incompatibile), una **incompatibilità immunologica** rappresenta una **controindicazione al trapianto con il donatore vivente che si è offerto**.
- Ci sono 2 vie d'uscita:
 - La **desensibilizzazione** permette spesso il trapianto ma con **risultati inferiori e mortalità aumentata** rispetto al trapianto con rene compatibile (- vantaggioso)
 - Il **cross over** permette spesso l'accesso al trapianto con un donatore **vivente naturalmente compatibile** (+ vantaggioso)
- Per favorire il trapianto nel malato con insufficienza renale, è **necessario sostenere maggiormente la donazione da vivente ed il programma nazionale crossover coordinato dal CNT**.