



# Farmaci immunosoppressori: il Buono, ... e il Cattivo

**Mirco Belingheri - Luciana Ghio**

U.O. di Nefrologia e Dialisi Pediatrica, Clinica De Marchi, Milano

SINP, Milano 24-27 Ottobre 2012



# Topics

- Outcome renale
  - Tumori
  - Crescita

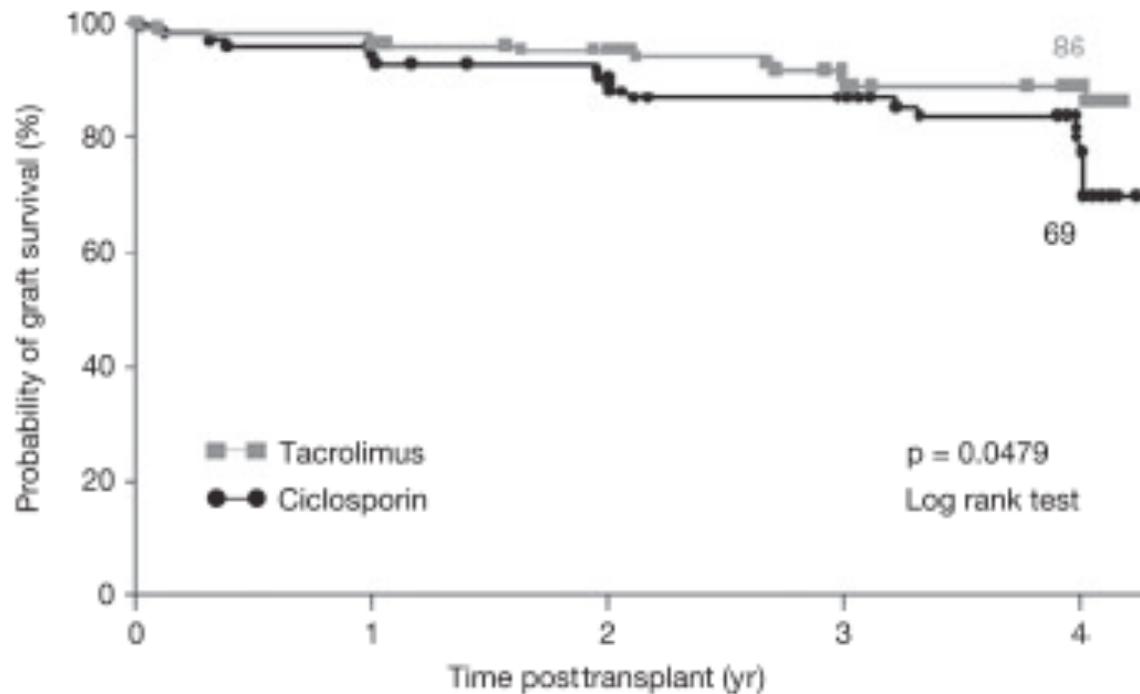


## Outcome renale: riduzione dell'incidenza di rigetto dopo introduzione dei CNI

PROBABILITY OF FIRST REJECTION AT 12 MONTHS				
Transplant Year	Living Donor		Deceased Donor	
	%	SE	%	SE
1987-1990	54.2	1.7	68.9	1.5
1991-1994	44.9	1.5	60.3	1.6
1995-1998	33.0	1.4	40.5	1.7
1999-2002	21.9	1.3	26.6	1.8
2003-2006	12.8	1.3	17.1	1.5
2007-2010	8.6	1.8	16.6	2.1

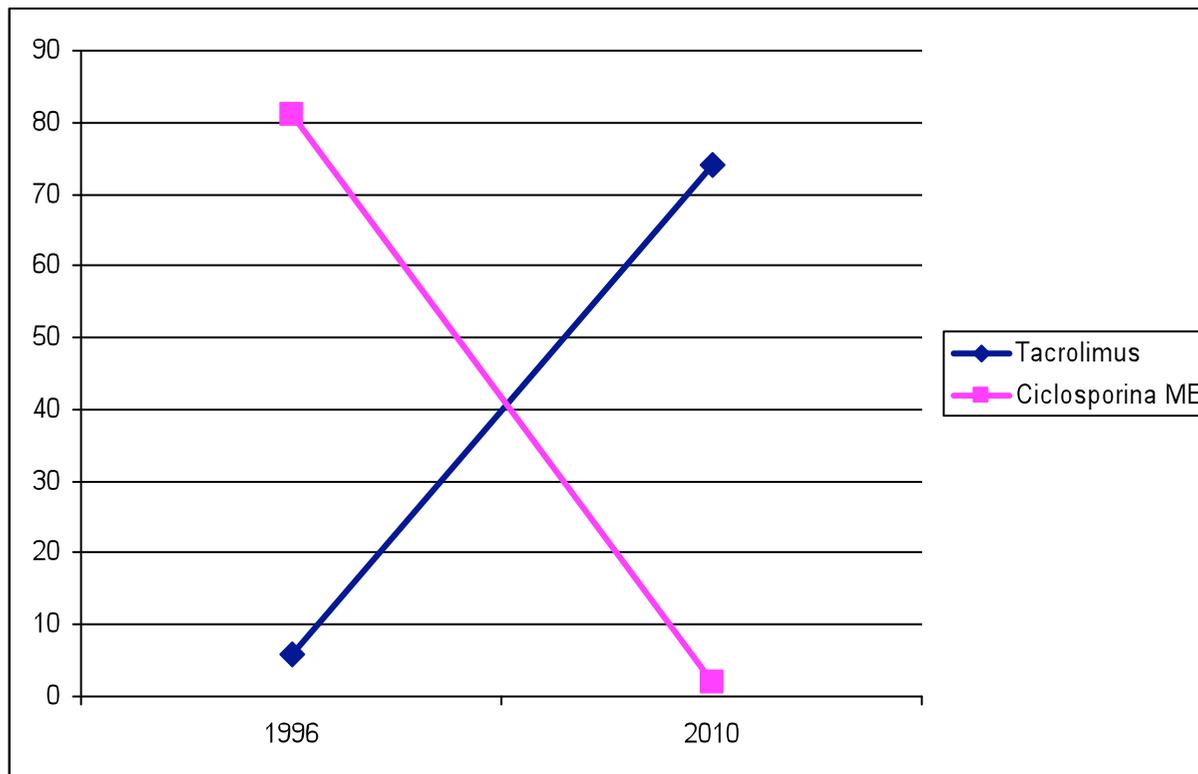
# GFR: Tac vs CsA

Confronto Tac vs CsA su 196 bambini. FU di 4 anni



TAC vs CsA → 18.5 ml/min a 4 anni

# Dalla Ciclosporina al Tacrolimus



# CNI toxicity

## Glomerular Abnormalities

*Transplant Glomerulopathy  
Recurrent Disease  
Glomerulosclerosis*

## Tubular Atrophy

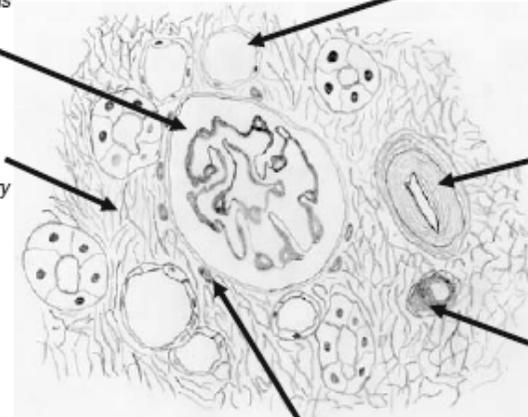
*Ischaemic-Reperfusion injury  
Acute severe rejection  
Subclinical rejection  
Calcineurin toxicity  
Polyoma virus*

## Interstitial Fibrosis

*Ischaemic-Reperfusion injury  
Subclinical rejection  
Calcineurin toxicity*

## Fibro intimal Hyperplasia

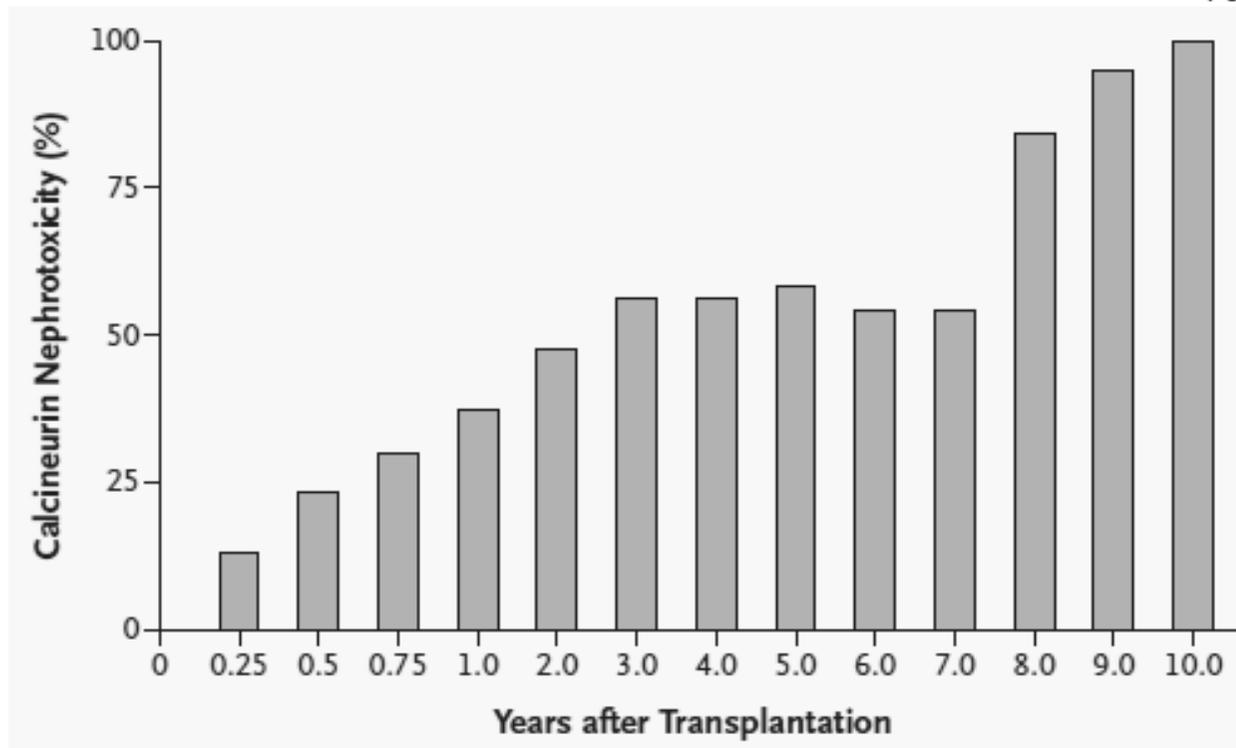
*True Chronic Rejection  
Donor Disease  
Hypertension*



## Arteriolar Hyalinosis

*Calcineurin toxicity  
(diabetes mellitus)*

Peritubular Capillary



# mTOR

- In ambito pediatrico l'mTOR non accompagnato da CNI presenta un rischio di rigetto (31% ad un anno) e di eventi avversi (94%) inaccettabile [Harmon W. 2006].
- **CONVERT** [Schena PF. 2009] e **ZEUS** [Budde K. 2012] STUDY riportano un aumento della proteinuria e del rischio di rigetto nel gruppo degli mTOR vs. CNI.



# Gruppo Italiano trapianto di rene pediatrico.

## Protocollo di minimizzazione CNI con Everolimus: Safety e Rigetto acuto a 6 e 12 mesi

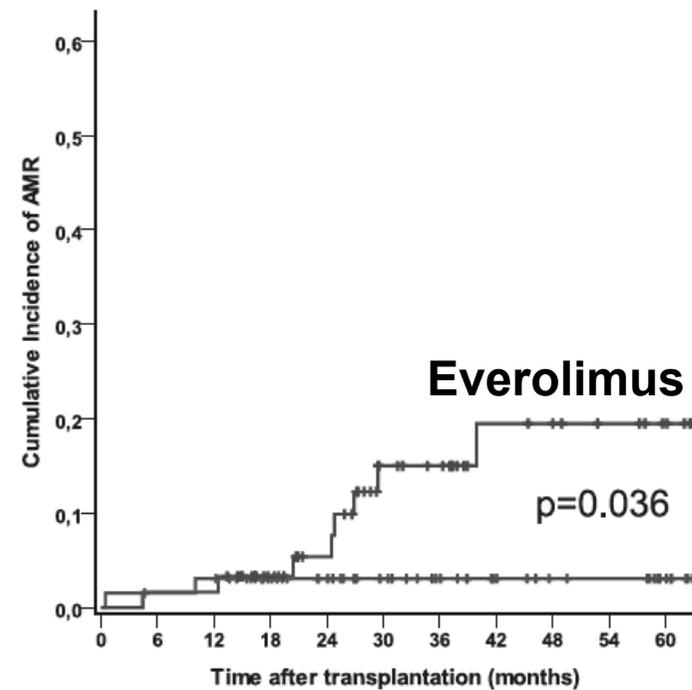
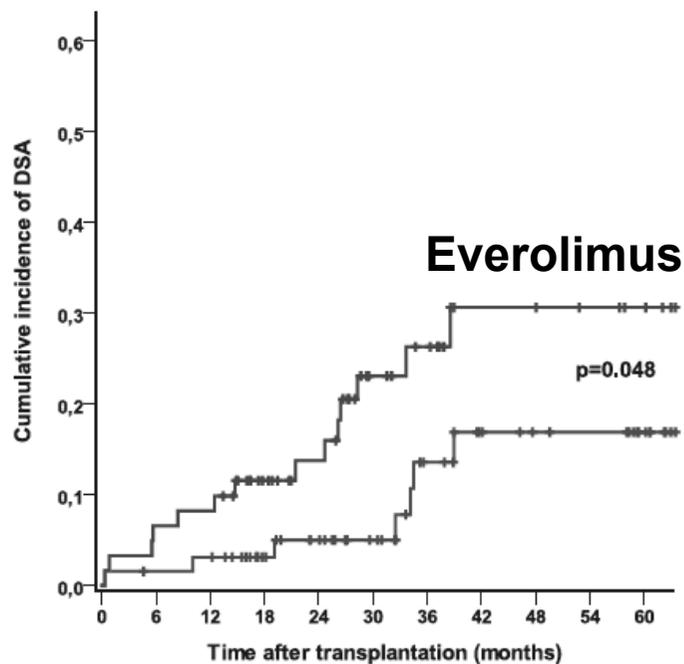
	6 months	12 months
Normal	18	13
Antibody-mediated changes:		
AAMR	0	2
CAMR	1(?)	0
Borderline BPAR	3	1
T cell-mediated rejection:		
Grade IA	1	1
Grade IB	1	1
Grade IIA	0	0
Grade IIB	0	0
Grade III	0	0
IFTA	0	2
CIN toxicity	1	2
<b>Total</b>	<b>26</b>	<b>23</b>

	N°	
<b>Uscita dalla studio</b>	<b>6/37 pts 16%</b>	<b>n°3 proteinuria n°1 Ipertricosi n°2 Conv. Post. rigetto</b>
<b>Infezioni</b>	<b>9 3 2 1</b>	<b>IVU Riatt./Inf prim EBV Riatt./Inf prim CMV Varicella</b>
<b>Altro</b>	<b>0 1 1</b>	<b>Deiscenza ferita Artralgie Interst. Polmonare</b>
<b>Sopravvivenza</b>	<b>Paziente 100% Organo 100%</b>	



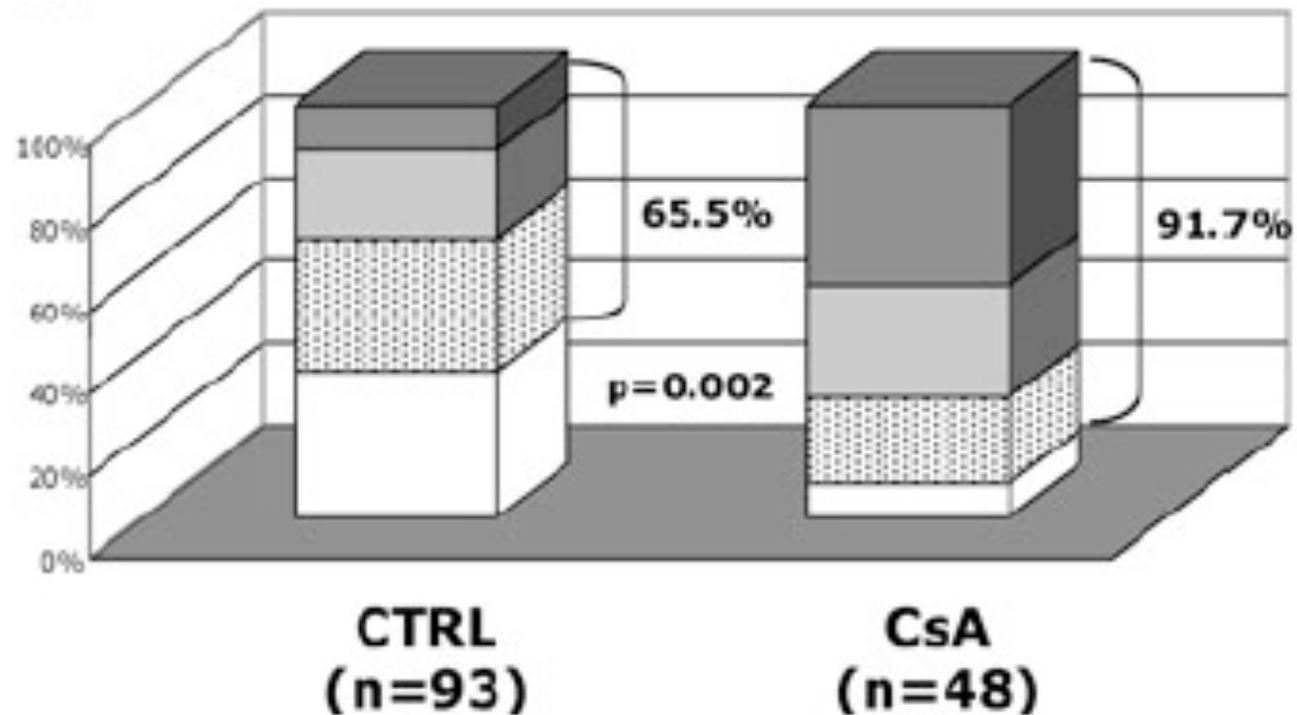
# Everolimus: DSA e AMR

- CsA (n 66) vs Everolimus (n 61)
- Follow up 60 mesi



# CNI Toxicity: CNI vs Control

- A 10 anni di FU: segni di CNI tox



# CNI arteriopathy: altre cause

	Muscular arteriopathy 10 year (n = 59)	No arteriopathy 10 year (n = 82)	OR [CI 95%]	p-Value
Cyclosporine group	33 (55.9)	15 (18.3)	5.67 [2.65–12.12]	<b>&lt;0.0001</b>
Recipient age	35.7 ± 10.4	34.4 ± 8.9	1.07 <sup>1</sup> [0.9–1.28]	0.4
Recipient sex (male)	45 (76.3)	46 (56.1)	2.5 [1.20–5.26]	<b>0.014</b>
Donor age	29.8 ± 11.1	28.5 ± 11.1	1.06 <sup>1</sup> [0.91–1.23]	0.46
Donor deceased	58 (98.3)	69 (85.2)	per 5 year 10.09 [1.27–79.91]	<b>0.008</b>
Rank of transplant (1 <sup>st</sup> )	54 (91.5)	76 (92.7)	1.17 [0.34–4.04]	0.80
HLA mismatches 0 vs. 1,2,3	1 (1.7)	13 (15.8)	9.69 [1.21–77.29]	<b>0.032</b>
vs. 4,5,6	38 (64.4)	51 (62.2)	14.44 [1.71–121.71]	<b>0.014</b>
Posttransplant hypertension	20 (33.9)	18 (22)	1.95 [0.98–3.89]	0.057
Acute rejection	46 (78.0)	54 (65.9)	1.83 [0.85–3.95]	0.12
Cold ischemia time > 20 h	54 (93.1)	58 (71.6)	5.35 [1.74–16.48]	<b>0.002</b>

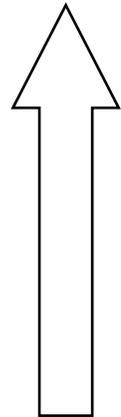
# Perdita del rene trapiantato: cause

	Index Graft Failures		Subsequent Graft Failures		All Graft Failures	
	N	%	N	%	N	%
<b>Total transplants with graft failure</b>	2585	100.0	335	100.0	2920	100.0
<b>Cause of Graft Failure</b>						
Death with functioning graft	238	9.2	25	7.5	263	9.0
Primary non-function	58	2.2	2	0.6	60	2.6
Vascular thrombosis	247	9.6	38	11.3	285	9.8
Other technical	29	1.1	4	1.2	33	1.1
Hyper-acute rejection	15	0.6	4	1.2	19	0.7
Accelerated acute rejection	33	1.3	8	2.4	41	1.4
Acute rejection	342	13.2	44	13.1	386	13.2
Chronic rejection	913	35.3	126	37.6	1039	35.6
Recurrence of original kidney disease	170	6.6	32	9.6	202	6.9
Renal artery stenosis	15	0.6	0	0.0	15	0.5
Bacterial/viral infection	47	1.8	5	1.5	52	1.8
Cyclosporine toxicity	13	0.5	0	0.0	13	0.5
De novo kidney disease	8	0.3	2	0.6	10	0.3
Patient discontinued medication	120	4.6	8	2.4	128	4.48
Malignancy	34	1.3	2	0.6	36	1.2
Other/Unknown	303	11.7	35	10.5	338	11.6

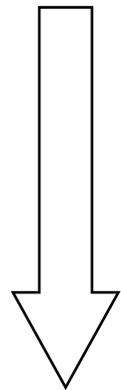
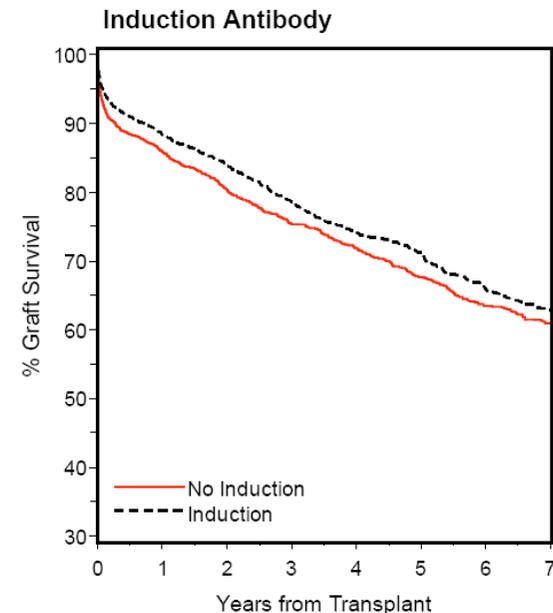
} 51%

# Outcome renale: terapia di induzione.

## Dati contrastanti



- Il registro pediatrico NAPRTCS riporta un aumento del rischio di rigetto acuto nei bambini che non ricevono gli antagonisti del recettore dell'IL2. [NAPRTCS 2010]



Webb et al. Con un FU di 2 anni non riporta alcuna differenza di sopravvivenza nel gruppo di pazienti trattati con basiliximab.

[Webb – Ped Nephrol 2009, 24; 177]



# Take Home Message: Outcome

- Il rischio maggiore per l'outcome renale è rappresentato dal rigetto cronico. I protocolli con CNI garantiscono una buona protezione verso la comparsa di DSA e quindi del rigetto cronico.
- L'uso degli mTOR è una possibilità ancora non testata con adeguati follow up in ambito pediatrico.
- Sulla reale utilità della terapia di induzione vi sono ancora dati contrastanti.



# Tumori

## Durante e dopo dialisi

- Incidenza di tumori in 28.855 nefropatici durante la dialisi e dopo il: FU 3 anni.
- Dati ANZDATA (1982-2003)
  - In dialisi: attesi 643 → 870 (+35%)
  - Dopo Tx: attesi 378 → 1236 (+226%)

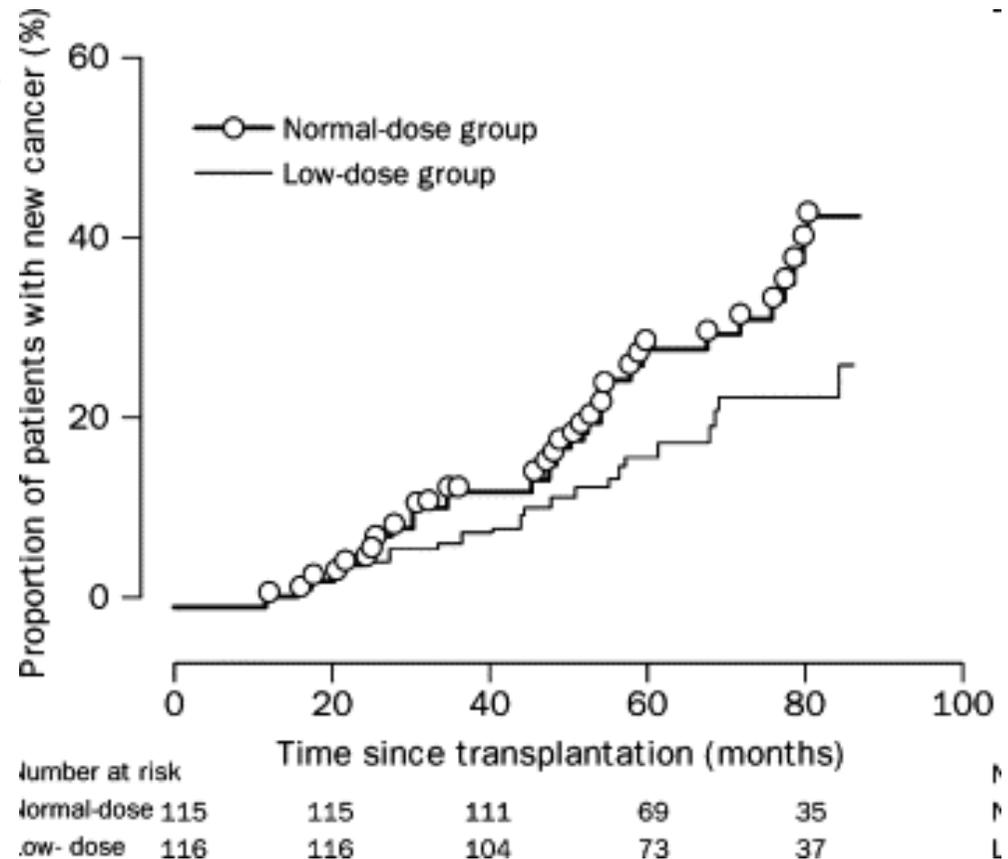
# Tumori nel trapianto pediatrico di rene

- Incidenza complessiva 2.33%
- Quando? Tra i 2-5 anni post Tx

	Malignancies*	
	N	%
<b>All Transplants</b>	270	<b>2.33%</b>
<b>Donor Source</b>		
Living Donor	137	2.34
Deceased Donor	132	2.33
<b>Age at Transplant</b>		
0-1 years	15	2.44
<b>2-5 anni</b>	70	<b>4.11%</b>
6-12 years	89	3.26
>12 years	96	1.75
<b>Sex</b>		
Male	163	2.36
Female	107	2.27
<b>Race</b>		
White	197	2.84
Black	30	1.53
Hispanic	31	1.60
Other	12	1.59
<b>Transplant Year</b>		
1987-1990	44	2.07
1991-1994	64	2.65
1995-1998	82	3.30
1999-2002	62	3.00
<b>2003-11</b>	18	<b>0.72%</b>

# Incidenza di Tumori e Terapia Immunosoppressiva

- End point: rischio di sviluppare un tumore:
  - CNI standard vs. CNI low.
- Il rischio di sviluppare tumore è risultato superiore nel gruppo a dose Standard



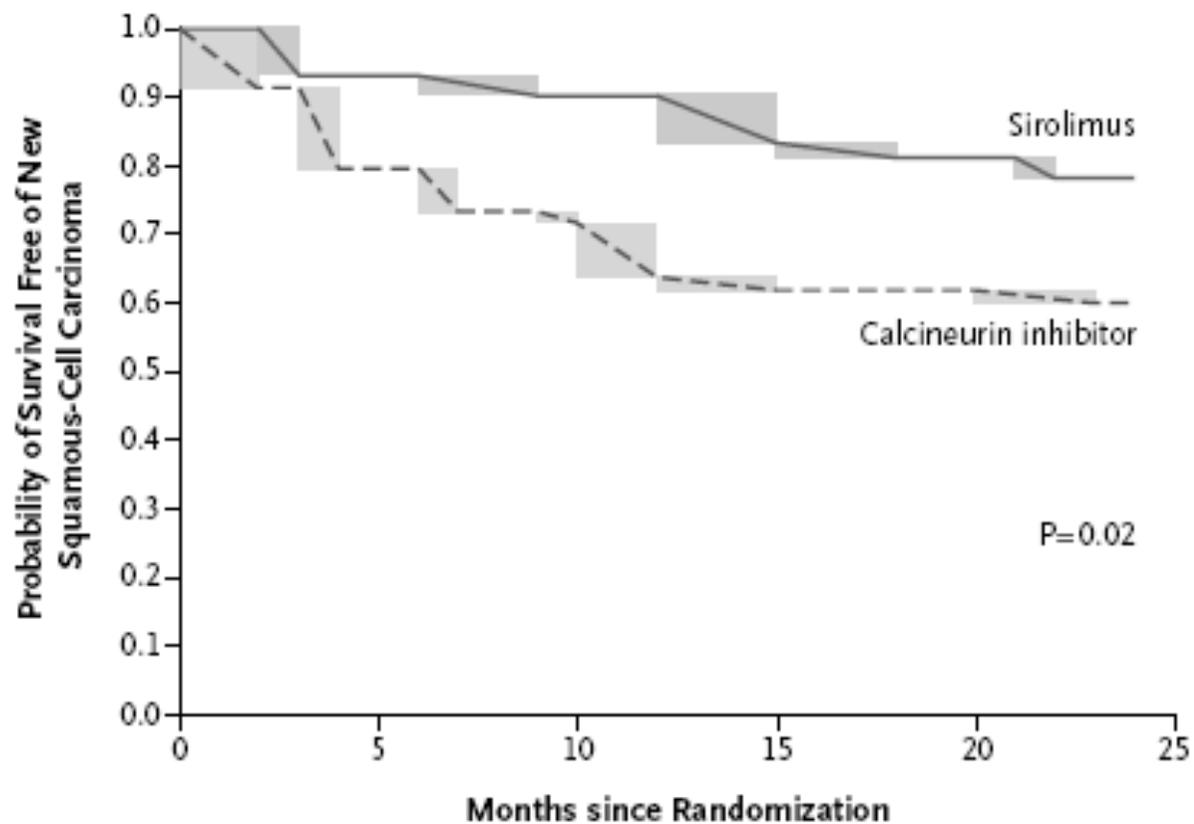
# Induzione e tumori

- Un'analisi su 38.519 riceventi di rene mostra un aumentato rischio di PTLD nei pazienti che hanno ricevuto una induzione con ATG (+29%) o anti-IL2r (+14%).

# mTOR e Tumori: qualche vantaggio?

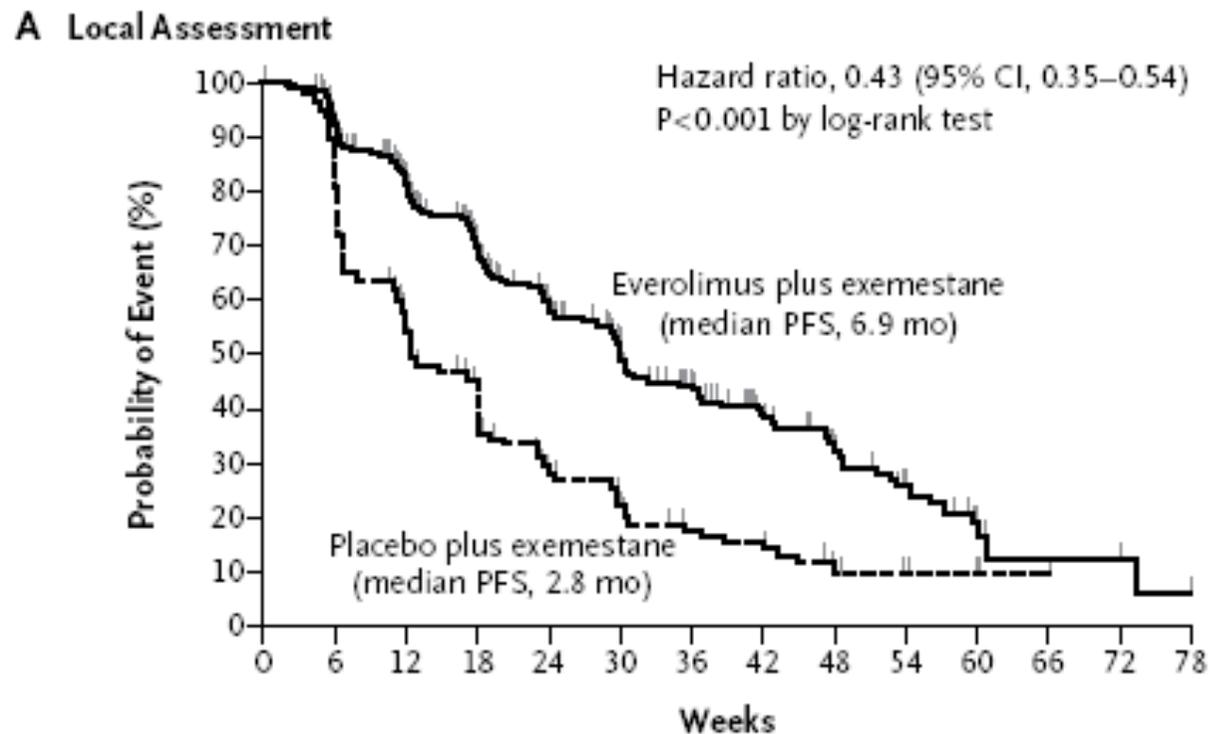
- Euvrard riporta un effetto protettivo del sirolimus rispetto a CNI sulla recidiva di carcinoma cutaneo a cellule squamose.
- Sirolimus 64 vs. CNI 56

A All Patients



# Everolimus e Breast cancer

L'everolimus aumenta la sopravvivenza di pazienti con stato avanzato di tumore della mammella.



# Take Home Message: Tumori

- L'impiego indiscriminato della terapia di induzione, soprattutto ATG, è associata ad un aumentato rischio di sviluppo di tumori.
- Gli mTOR sono associati ad un minor rischio neoplastico.

# Crescita

- Una delle principali differenze tra il trapianto nell'adulto e nel bambino è l'impatto della terapia immunosoppressiva sulla crescita e lo sviluppo nel bambino.

# Crescita e Steroidi

## Glucocorticoidi

Down-regulation dei recettori del GH [Jux C – 1988]

Inibisce la sintesi dell'IGF [Jux C – 1988]

Riduce la proliferazione dei condrociti [Smink JJ – 2003]

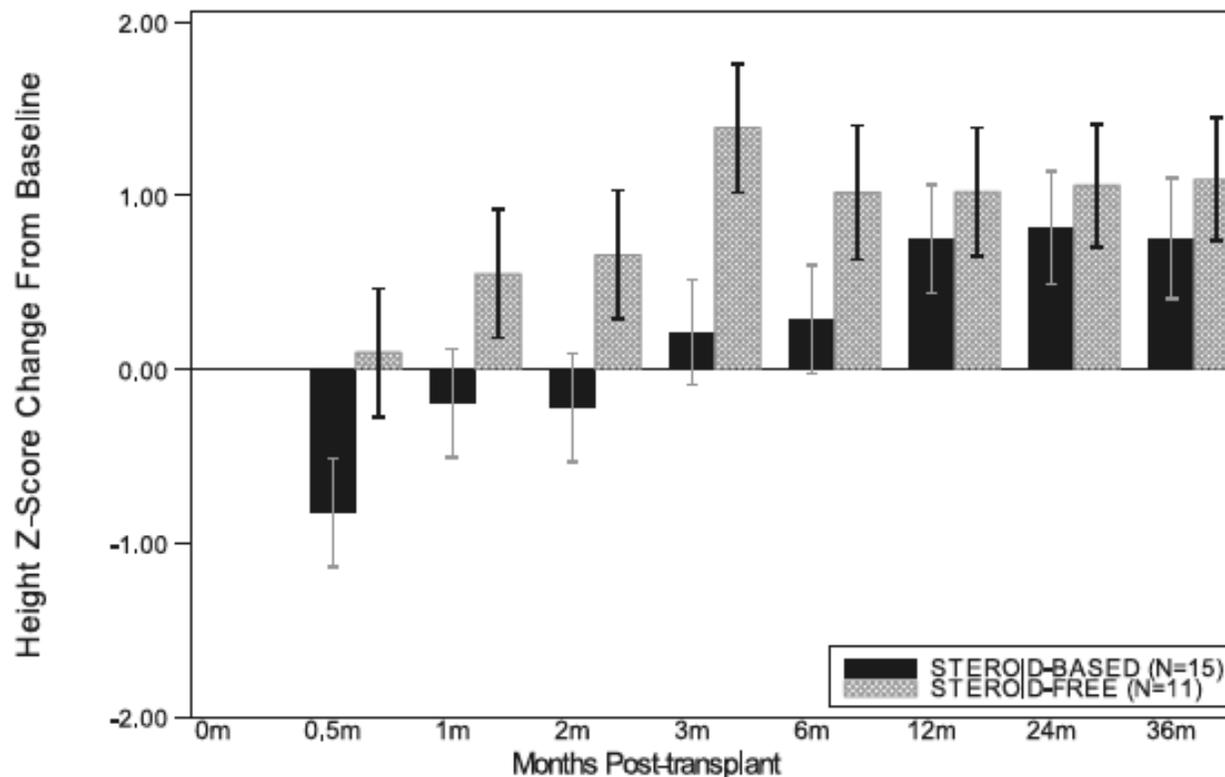
Altera la ossificazione endocrondrale [Chrysis D – 2003]

Nel passato tentativi di riduzione o sospensione dello steroide o l'impiego di protocolli steroide-free sono stati accompagnati da un incremento non accettabile del rischio di rigetto.

[Stratta RJ 1988 – Vincenti F 2008 - Srinivas TR 2008]

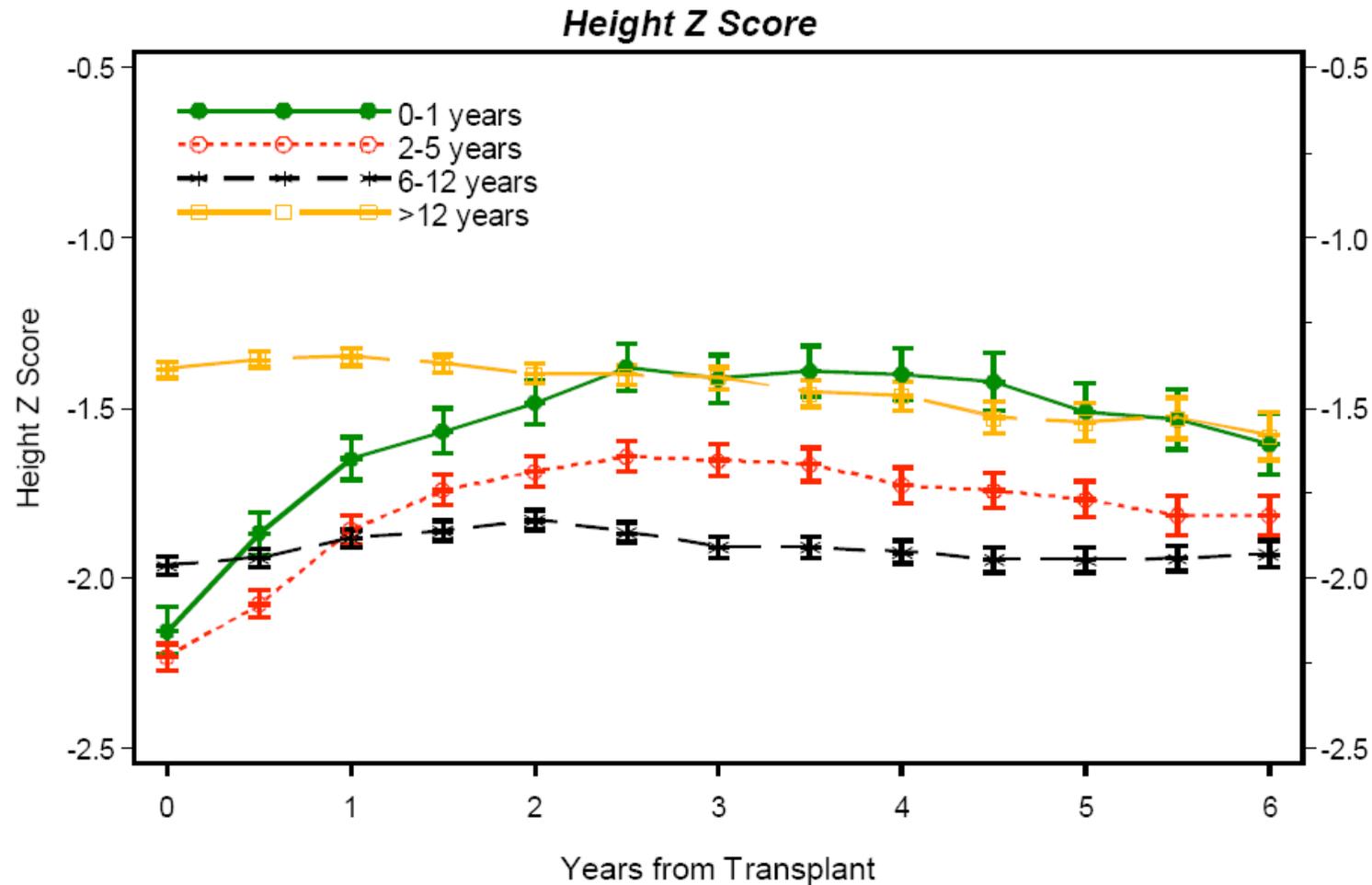
# Crescita: senza steroidi si può?

- Trial multicentrico, randomizzato con 3aa di FU: Steroid-FREE vs Steroid-Based protocol



# Crescita: trapiantare <5 anni

STANDARDIZED SCORE (MEAN  $\pm$  SE) BY AGE AT TRANSPLANT  
(Index transplants with functioning graft)



# Crescita: oltre i farmaci

- Prima del trapianto:
  - Ricevente 2-5 anni  
[Harambat – 2009]
  - Ridurre la durata della dialisi con il pre-emptive.  
[Englund – 2003]
  - Incentivare il trapianto da vivente.  
[Pape – 2005]



# Crescita: anche gli mTOR sono cattivi?

- L.Pape, studio monocentrico, prospettico con 3 anni di FU.
- Protocollo di minimizzazione della CsA con Everolimus.
  - Età media  $10,3 \pm 6,3$  aa
  - Altezza z-score medio  $-0,6 \rightarrow 0,2$  sDS.

L. Pape – Transpl. 2011

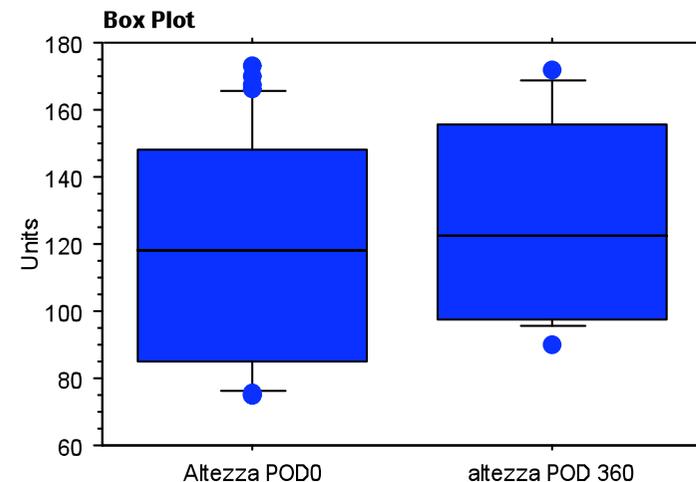
---

## Gruppo italiano di trapianto ped (dati non pubblicati)

$\Delta H = 7.7\text{cm} + 6.7\text{cm/anno}$

Follow up 1 anno

Altezza z-score medio  $-1,5 \rightarrow -1$  sDS.



# Take Home Message: Crescita

- L'uso degli mTOR in protocolli di minimizzazione dei CNI non sembra influire negativamente sulla crescita.
- Se accompagnata da un adeguato incremento della IS, la sospensione dello steroide può non essere più un tabù neppure in ambito pediatrico.

