

EFFETTI AVVERSI DELLA TERAPIA CON INIBITORI MTOR NEI TRAPIANTATI DI RENE IN VENETO

S. Pierobon⁽¹⁾, M. Nordio⁽²⁾, C. Abaterusso⁽³⁾, B. Rossi⁽⁴⁾, M.C. Corti⁽⁵⁾

(1) Registro Veneto Dialisi e Trapianto - Azienda Zero - Regione del Veneto, (2) U.O.C. Nefrologia e Dialisi - Treviso, (3) U.O.C. Nefrologia e Dialisi - Castelfranco Veneto, (4) U.O.C. Nefrologia 2 - Azienda Ospedaliera di Padova, (5) U.O.C. Servizio Epidemiologico Regionale e Registri - Azienda Zero - Regione del Veneto

Introduzione

Il trapianto renale (TPR) è la terapia ottimale per pazienti affetti da End Stage Renal Disease (ESRD), poiché offre qualità di vita e sopravvivenza stimata migliori rispetto alla dialisi.

La terapia immunosoppressiva si basa sulla combinazione di più farmaci:

- inibitori della calcineurina (CNI: tacrolimus o ciclosporina), efficaci ma nefrotossici;
- inibitori della proteina mTOR (mTORi: sirolimus o everolimus), non nefrotossici, ma con altri effetti avversi;
- altri farmaci di tipo tradizionale: micofenolato, azatioprina, corticosteroidi.

Studi su efficacia e sicurezza dei farmaci mTORi riportano ancora risultati contrastanti nel lungo termine. Questo studio confronta l'esito del trattamento immunosoppressivo con mTORi, rispetto ai trattamenti con altri farmaci, sopra elencati.

Risultati

190 pazienti hanno iniziato la terapia immunosoppressiva con mTORi, 2.231 non li hanno assunti. Anche se il primo gruppo ha un'età più elevata, la loro distribuzione per sesso, nefropatia primitiva e presenza di comorbidità è simile (tab. 1).

Durante il follow-up, nei due gruppi si registrano, rispettivamente, 22 e 283 decessi; inoltre, si contano 3 graft failure nel primo gruppo e 30 nel secondo.

Dopo l'aggiustamento con propensity score, i due gruppi hanno anche simile distribuzione per età e sono composti da 186 pazienti ciascuno.

La sopravvivenza e la durata dell'organo risultano leggermente inferiori nei pazienti trattati con mTORi, ma non in modo significativo (fig. 1 e 2). Anche il rischio di sperimentare eventi avversi e di sviluppare malattie croniche dopo il TPR non è differente in modo significativo nei due gruppi di pazienti.

Metodi

Nel Registro Veneto di Dialisi e Trapianto (RVDT) sono presenti 2.421 trapiantati, prevalenti al 01/01/2013. I soggetti sono seguiti dal TPR al 31/12/2016 e gli outcomes primari sono decesso e rientro in dialisi (graft failure). Gli outcome secondari sono l'insorgenza di malattie croniche (diabete, ipertensione, cardiopatia ischemica, tumori maligni della pelle) ed eventi avversi (IMA, ictus, ricoveri per infezioni).

Sono esclusi dallo studio gli ultra 75enni ed i TPR pre-emptive.

In base alla prima prescrizione registrata dopo il TPR, i pazienti sono divisi in due gruppi: trattati con mTORi (soli o in combinazione con altri farmaci) e trattati solo con altri farmaci.

La correzione delle differenze, fra i gruppi, nella distribuzione per sesso, età, nefropatia primitiva e comorbidità viene effettuata mediante matching 1:1 con propensity score. Gli esiti sono confrontati mediante analisi logistica e di sopravvivenza.

Fig. 1: curva di sopravvivenza e relativo intervallo di confidenza al 95%, di trattati (in rosso) e non trattati con mTORi (in blu), in anni, a partire dalla data di TPR.

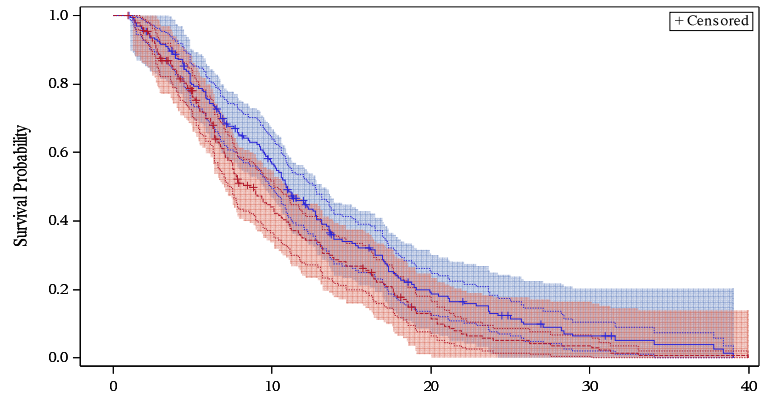
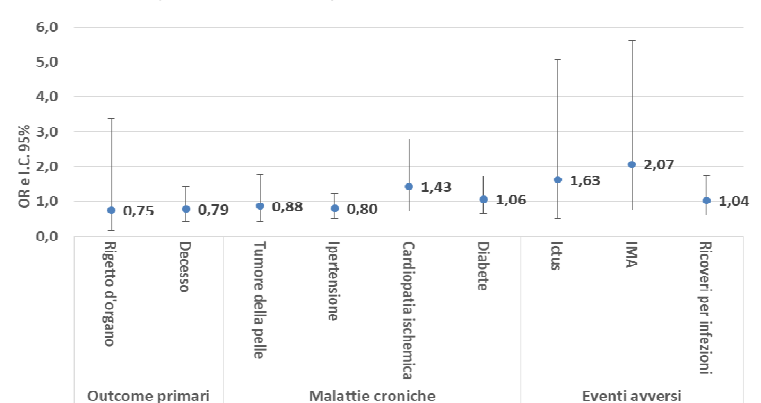


Fig. 2: Odds Ratio (OR) e relativi intervalli di confidenza al 95%, per la probabilità di avere decesso, rigetto, eventi avversi post-TPR (trattati vs. non trattati con mTORi)



Tab. 1: distribuzione per sesso, età, nefropatia primitiva e comorbidità nei pazienti trattati con e senza mTORi, prima del matching.

Classe d'età	mTORi n = 190		Non mTORi n = 2,231		p-value
	N	%	N	%	
0 - 25	15	7,9%	318	14,3%	<0,001
25 - 44	37	19,5%	918	41,1%	
45 - 64	110	57,9%	903	40,5%	
65 - 74	28	14,7%	92	4,1%	
Sesso					
F	60	31,6%	782	35,1%	0,33
M	130	68,4%	1449	64,9%	
Nefropatia primitiva					
Glomerulonefrite prim.	57	30,0%	754	33,8%	0,04
Malattia vascolare	26	13,7%	184	8,2%	
Nefropatia diabetica	8	4,2%	87	3,9%	
Rene policistico	34	17,9%	318	14,3%	
Altro	65	34,2%	888	39,8%	
Comorbidità					
Cardiopatia ischemica	21	11,1%	198	8,9%	0,31
Diabete (escl. nefropatia diabetica)	5	2,6%	32	1,4%	0,20
Epatopatia cronica	3	1,6%	98	4,4%	0,06
Infezioni	9	4,7%	167	7,5%	0,16
Iperensione	100	52,6%	1036	46,4%	0,10
Malattia polmonare cronica	1	0,5%	5	0,2%	0,42
Malattia vascolare cerebrale	4	2,1%	32	1,4%	0,46
Malattia vascolare periferica	2	1,1%	73	3,3%	0,09
Scenpenso cardiaco	6	3,2%	89	4,0%	0,57
Tumori	12	6,3%	112	5,0%	0,44

Conclusioni

I risultati dello studio, di tipo ITT, non confermano una maggiore sopravvivenza nei trattati con mTORi, né una maggiore tendenza a sviluppare diabete, riscontrata in altri studi.

Questo studio, tuttavia, ha alcuni limiti: non tiene in considerazione il dosaggio dei farmaci assunti e non classifica ulteriormente i non trattati con mTORi in base al farmaco alternativo (es. NCI, steroidi, etc.). Sarebbe, inoltre, opportuno un ulteriore studio su base almeno nazionale, per aumentare la numerosità dei pazienti e poter meglio analizzare le conseguenze di abitudini cliniche differenti nel trattamento dei trapiantati.