

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

Dottorato di Ricerca: “Trapianto di fegato: immunologia clinica e di base ed immunodepressione”

Coordinatore: Prof. Roberto Bellusci

RUOLO DELLA RAPAMICINA NEI PAZIENTI SOTTOPOSTI A TRAPIANTO DI FEGATO CHE HANNO SVILUPPATO COMPLICANZE SECONDARIE ALL' USO DI FARMACI INIBITORI DELLA CALCINEURINA.

TESI DI DOTTORATO DI RICERCA

Presentata dal Dott.

GIOVANNI VAROTTI

Relatore: Chiar.mo Prof.

GIAN LUCA GRAZI

Anno Accademico 2006/2007 - XIX Ciclo

INDICE

Cenni sulla Rapamicina

- Introduzione pag. 3
- Meccanismo d'azione pag. 3
- Effetti cellulari pag. 4
- Proprietà farmacocinetiche pag. 5
- Indicazioni terapeutiche pag. 7
- Interazione con altri farmaci pag. 8
- Effetti indesiderati pag. 10
- Attività antitumorale pag. 11

Studio Clinico

Introduzione	pag. 13
Pazienti e metodi	pag. 15
Finalità dello studio	pag. 16
Analisi statistica	pag. 17
Risultati	pag. 18
Discussione	pag. 22
Bibliografia	pag. 28
Tabelle	pag. 31
Figure	pag. 35

CENNI SULLA RAPAMICINA

Introduzione

Dal punto di vista strutturale, la rapamicina è un macrolide derivato dalla fermentazione dell' actinomicete "*Streptomyces hygroscopicus*", originariamente isolato dal terreno nell'isola di Rapa Nui nel 1975¹ (figura 1).

Al farmaco, chiamato appunto "Rapamicina" dal nome dell'isola dove fu scoperto, è stato in seguito aggiunto il nome generico di "Sirolimus", mentre "Rapamune" è il nome registrato dall' industria farmaceutica che lo produce e lo distribuisce².

La rapamicina venne dapprima studiata come molecola antifungina ed antitumorale e solo in seguito l'interesse per il farmaco si spostò sulle sue potenti proprietà immunosoppressive.

Meccanismo d'azione

La rapamicina similmente ad altri farmaci immunosoppressori strutturalmente analoghi quali il tacrolimus e la ciclosporina, diffonde passivamente attraverso la membrana cellulare e successivamente si lega ad un recettore citosolico chiamato FKBP-12, particolare isoforma dell' FK 506 BP (Binding Protein) appartenente alla classe delle immunofilline³.

Le immunofilline sono recettori proteici enzimatici che si legano con alta affinità a determinate sostanze e comprendono: a) la ciclofillina che si lega alla ciclosporina, b) l'FK506 BD capace di interagire sia con tacrolimus che con sirolimus, c) le parvulline.

Tali complessi immunofillina-farmaco risultano potenti inibitori dell'attività peptidil propil cis/trans isomerasica o rotamasiaca⁴.

Ciclosporina e tacrolimus, legati alla loro specifica immunofillina agiscono successivamente andandosi a legare alla calcineurina ed inibendone la sua attività fosfatasi sul NF-ATc (Nuclear Factor of Activated T cells), cui fa seguito la mancata traslocazione di tale fattore di trascrizione dal citosol al nucleo, con conseguente

blocco dei meccanismi di attivazione a livello della regione “promoter” del gene dell’interleuchina 2 (IL-2).

Nonostante le analogie strutturali e l’interazione con lo stesso recettore del tacrolimus (FKBP-12), la rapamicina agisce con meccanismo completamente differente dai farmaci detti inibitori della calcineurina quali appunto ciclosporina ed FK506 (figura 2). La rapamicina infatti, una volta legata al recettore citoplasmatico FKBP-12, interagisce con il complesso proteico definito “mammalian Target of Rapamycin” (mTOR) bloccandone le sue funzioni. L’ interferenza sulle funzioni dell’ mTOR si traduce in sintesi in una potente inibizione della progressione cellulare IL-2 dipendente dalla fase G1 alla fase S del ciclo cellulare.

L’ mTOR agisce attivando l’enzima detto S6K1, che ha attività fosfatase sulla proteina ribosomiale S6 e quindi nella sintesi proteica; il sirolimus agirebbe principalmente inibendo fortemente tale processo a cascata^{1,2} (figura 3).

Effetti cellulari

L’attività immunosoppressiva della rapamicina si esplica a livello cellulare in primo luogo mediante l’inibizione dell’attività dei linfociti T e B.

Il farmaco inibisce, in maniera dose dipendente, la proliferazione delle cellule T indotta da IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-6, IL-7, IL-12 ed IL-15 oltrechè da alloantigeni e mitogeni. Il blocco dell’attivazione delle cellule T avviene mediante meccanismi comprendenti segnali di trasduzione sia Ca⁺ dipendenti, come per avviene per ciclosporina e tacrolimus, che Ca⁺ indipendenti^{2,5}.

Sirolimus agisce bloccando il passaggio dalla fase intermedia alla fase tardiva della fase G1 del ciclo cellulare.

Sempre con un meccanismo Ca⁺ indipendente la rapamicina è capace inoltre di inibire la proliferazione di linfociti B indotta da antigeni e citochine, nonché la

differenziazione IL-2 ed IL-6 dipendente dei linfociti B con conseguente riduzione della sintesi anticorpale.

Sirolimus ha inoltre dimostrato effetti inibitori sulla proliferazione mediata dal fattore di crescita (GF) di cellule non appartenenti al sistema immunitario. In particolare tale attività inibitoria è stata evidenziata sulla proliferazione GF mediata di fibroblasti e cellule di tessuto muscolare liscio^{1,3}.

Proprietà farmacocinetiche

Sirolimus dopo somministrazione orale viene rapidamente assorbito dall' intestino e raggiunge il picco ematico entro 1 ora nei soggetti sani ed entro 2 ore nei soggetti sottoposti a trapianto di rene con graft funzionante⁵.

La biodisponibilità del farmaco utilizzato in associazione ad altri immunosoppressori inibitori della calcineurina è circa del 15%. L'emivita del farmaco in soggetti trapiantati di rene con graft funzionante è di 62 ± 16 ore per la soluzione orale e la concentrazione media allo steady-state è raggiunta dopo 5-7 giorni⁶.

Per limitare le possibili fluttuazioni nell' esposizione giornaliera si raccomanda che i pazienti assumano il farmaco in modo consistente sempre a stomaco pieno o a stomaco vuoto.

Nel sangue il sirolimus si ritrova prevalentemente nei globuli rossi e in quantità minore nel plasma legato ad albumina ed a lipoproteine.

Il farmaco viene metabolizzato a livello epatico ed intestinale dal citocromo p450 IIIA4 del sistema microsomiale, lo stesso enzima che interviene nel metabolismo degli inibitori della calcineurina. Sirolimus è ampiamente metabolizzato attraverso una O-demetilazione e/o idrossilazione. Sono stati identificati nel sangue sette metaboliti maggiori, compresi l'idrossi, il demetil e l'idrossidemetil. Sirolimus è il componente

maggiore nel sangue umano intero e contribuisce per più del 90% dell'attività immunosoppressiva.

Il farmaco viene escreto prevalentemente per via fecale e solo in minima percentuale (circa 2.2%) per via urinaria.

La rapamicina presenta una sostanziale variabilità farmacocinetica inter- ed intra-paziente non riconducibile ad età, sesso, peso ed altre variabili antropometriche.

Il sirolimus è disponibile sul mercato come sospensione orale (1mg/ ml) e come compresse da 1 o 2 mg.

Data l'emivita di oltre 60 ore, il farmaco può essere somministrato in un' unica dose giornaliera. Nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica è stato osservato un aumento dei valori medi di AUC ed emivita di sirolimus (61% e 43% rispettivamente).

La terapia iniziale consigliata nel trapianto di rene (fino a 2 - 3 mesi dopo il trapianto) consiste in una dose di carico di 6 mg per via orale, somministrata appena possibile dopo il trapianto, seguita da una dose di 2 mg una volta al giorno. La dose di farmaco deve essere poi adattata su base individuale, per ottenere dosaggi ematici pre-dose compresi tra 4 e 12 ng/ml. La terapia con rapamicina deve essere ottimizzata con un regime decrescente di steroidi e di ciclosporina in microemulsione. I range delle concentrazioni pre-dose suggeriti per la ciclosporina nei primi 2-3 mesi dopo il trapianto sono di 150-400 ng/ml.

La terapia di mantenimento consigliata prevede che la ciclosporina venga progressivamente eliminata nell'arco di 4 – 8 settimane e la dose di sirolimus venga aggiustata per ottenere dosaggi ematici pre-dose compresi tra 12 e 20 ng/ml.

Indicazioni terapeutiche

Nel 1999 la rapamicina ha ottenuto negli Stati Uniti da parte della "Food and Drugs Administration" l'autorizzazione al commercio come farmaco immunosoppressore da impiegare nel trapianto di rene⁷.

Tuttora anche in Europa il sirolimus è indicato solo per la profilassi del rigetto d'organo in pazienti adulti con rischio immunologico da lieve a moderato sottoposti a trapianto di rene. L'utilizzo del farmaco viene raccomandato inizialmente in combinazione con ciclosporina microemulsione e corticosteroidi per un periodo da 2 a 3 mesi. La rapamicina può essere continuata come terapia di mantenimento in associazione a corticosteroidi soltanto se la ciclosporina può essere progressivamente eliminata^{6,7}.

E' interessante notare come tra le avvertenze riportate dalla casa produttrice del farmaco nelle indicazioni terapeutiche venga specificatamente segnalato come l'efficacia e la sicurezza della rapamicina nel trapianto di fegato e di polmone non sia ancora stata definita, e come pertanto il farmaco venga tuttora sconsigliato in questi tipi di trapianto.

Negli ultimi anni sono stati tuttavia pubblicati molteplici studi mono- e multicentrici che hanno riportato risultati sull'utilizzo della rapamicina nei pazienti sottoposti a trapianto di fegato.

Attualmente l'uso del farmaco nel trapianto di fegato è ancora limitato e trova soprattutto indicazione nei casi di pazienti che abbiano sviluppato effetti collaterali severi secondari all'utilizzo di inibitori della calcineurina, quali insufficienza renale o neurotossicità.

Ultimamente inoltre sta emergendo un'ulteriore indicazione all'utilizzo della rapamicina nel trapianto di fegato, utilizzata al fine di prevenire la recidiva di epatocarcinoma.

Interazioni con altri farmaci

Sirolimus viene estensivamente metabolizzato dall'isoenzima del CYP3A4 nella parete intestinale e nel fegato⁶. Sirolimus è anche un substrato per la pompa di efflusso multi-farmaco, la P-glicoproteina (P-gp) situata nell'intestino tenue. Pertanto, l'assorbimento e la successiva eliminazione del sirolimus assorbito sistemicamente possono essere influenzati dalle sostanze che interagiscono con queste proteine.

Ciclosporina (substrato del CYP3A4): la velocità ed il grado dell'assorbimento di sirolimus sono significativamente influenzati dalla ciclosporina. La ciclosporina microemulsione, somministrata 4 ore prima di sirolimus, ha aumentato la AUC, il C_{max} e il t_{max} di sirolimus rispettivamente di 1,8 volte, 1,4 volte e 1,6 volte. In volontari sani, una dose singola di sirolimus non ha influenzato la farmacocinetica della ciclosporina (microemulsione) sia quando è stata somministrata simultaneamente sia quando è stata somministrata a distanza di 4 ore. Sulla base del disegno degli studi clinici di Fase III allargata, si raccomanda di somministrare il sirolimus 4 ore dopo la somministrazione di ciclosporina (microemulsione).

Rifampicina (induttore del CYP3A4): la somministrazione di dosi multiple di rifampicina diminuisce le concentrazioni ematiche di sirolimus dopo una dose singola di 10 mg di Rapamune soluzione orale. La rifampicina aumenta la clearance di sirolimus di circa 5,5 volte ed ha diminuito l'AUC e la C_{max} rispettivamente dell'82% e del 71% circa. Se la rifampicina viene somministrata con sirolimus, la dose di sirolimus deve essere inizialmente aumentata a 8 volte la dose di mantenimento, seguita da un campionamento pre-dose entro 5 - 7 giorni, al fine di monitorare i livelli terapeutici del farmaco. Al termine della terapia con rifampicina, la dose di sirolimus deve essere gradualmente ridotta alla dose di mantenimento originale.

Ketoconazolo (inibitore del CYP3A4): la somministrazione di dosi multiple di ketoconazolo significativamente influenza la velocità ed il grado dell'assorbimento e dei livelli di esposizione del sirolimus, come evidenziato dagli incrementi della C_{max} , t_{max} e dell'AUC di sirolimus di 4,3 volte, 1,4 volte e 10,9 volte, rispettivamente. Se il ketoconazolo viene somministrato con sirolimus, la dose di sirolimus deve essere inizialmente ridotta ad 1/6 della dose di mantenimento, seguita da un campionamento pre-dose entro 5 - 7 giorni, al fine di monitorare i livelli terapeutici del farmaco. Al termine della terapia con ketoconazolo, la dose di sirolimus deve essere aumentata alla dose di mantenimento originale.

Diltiazem (inibitore del CYP3A4): la somministrazione orale simultanea di 10 mg di rapamicina soluzione orale, e di 120mg di diltiazem influenza significativamente la biodisponibilità di sirolimus. La C_{max} , il t_{max} , e l'AUC di sirolimus sono aumentate, rispettivamente, di 1,4 volte, 1,3 volte e 1,6 volte. Sirolimus non ha influenzato la farmacocinetica né del diltiazem né dei suoi metaboliti desacetildiltiazem e desmetildiltiazem. Se viene somministrato il diltiazem, i livelli ematici di sirolimus devono essere monitorati e può essere necessario un aggiustamento del dosaggio.

Altre interazioni possibili: inibitori del CYP3A4 possono diminuire il metabolismo di sirolimus e aumentarne i livelli ematici (es. calcio antagonisti: nicardipina, verapamil; antifungini: clotrimazolo, fluconazolo, itraconazolo; antibiotici macrolidi: claritromicina, eritromicina, troleandomicina; agenti gastrointestinali procinetici: cisapride, metoclopramide; altre sostanze: bromocriptina, cimetidina, danazolo, inibitori delle proteasi). Gli induttori del CYP3A4 possono aumentare il metabolismo di sirolimus riducendone i livelli ematici (es. Iperico (*Hypericum perforatum*), anticonvulsivanti: carbamazepina, fenobarbital, fenitoina; antibiotici: rifabutina). Sebbene il sirolimus inibisca in vitro il sistema microsomiale epatico umano citocromo P₄₅₀ CYP2C9,

CYP2C19, CYP2D6 e CYP3A4/5, non si prevede che il farmaco inibisca l'attività di questi isoenzimi in vivo, poiché le concentrazioni di sirolimus necessarie a determinare l'inibizione sono molto più alte di quelle osservate nei pazienti che ricevono Rapamune a dosi terapeutiche. Gli inibitori della P-gp possono ridurre l'efflusso di sirolimus dalle cellule intestinali, aumentandone i livelli ematici. Il succo di pompelmo influisce sul metabolismo mediato dal CYP3A4 e pertanto deve essere evitato.

Effetti indesiderati

I principali effetti collaterali riportati della rapamicina sono rappresentati dalla mielodepressione e dall'iperlipidemia⁷⁻⁹. Per quanto concerne gli effetti a livello del midollo osseo è possibile la comparsa di piastrinopenia, anemia e leucopenia.

L'iperlipidemia può manifestarsi mediante ipercolesterolemia e ipertrigliceridemia.

La rapamicina inoltre, interferendo negativamente sull'attività fibroblastica, può ritardare o compromettere la riparazione dei tessuti e delle ferite.

Sono stati segnalati casi di cefalea, poliartralgie, stomatite, epistassi, diarrea ed ipokaliemia e manifestazioni cutanee quali l'acne⁹.

Sono stati riportati casi di aumento di incidenza di infezioni polmonari, più spesso risoltesi con la cessazione dell'utilizzo del farmaco.

Due studi multicentrici in fase sperimentale II e III eseguiti in pazienti sottoposti ad OLT, hanno evidenziato un aumento di incidenza di trombosi dell'arteria epatica nei pazienti sottoposti a trattamento con rapamicina rispetto ai gruppi di controllo^{10,11}.

Anche per questo motivo la "Food and Drugs Administration" ha obbligato la casa farmaceutica produttrice a dichiarare nelle avvertenze che il farmaco non è indicato nel trapianto di fegato. Ulteriori studi clinici eseguiti nel trapianto di fegato hanno

tuttavia ridimensionato tale problematica evidenziando come la rapamicina non sia in realtà responsabile di un incrementato rischio di trombosi dell'arteria epatica.

Attività antitumorale

La rapamicina è dotata di attività antitumorale. Diversi studi eseguiti sia in vitro sia in vivo su modelli sperimentali, hanno evidenziato infatti come il farmaco sia in grado di interferire sulla crescita tumorale mediante un meccanismo antiangiogenetico. Il sirolimus sembra infatti in grado di inibire la produzione di VEGF (vascular endothelial growth factor) e di ridurre sensibilmente la risposta delle cellule endoteliali allo stimolo da parte del VEGF stesso ^{12,13}.

E' stato inoltre dimostrato come l' mTOR giochi un ruolo importante in alcuni tipi di tumore, nell' attivazione di segnali modulazione di crescita e di proliferazione di cellule tumorali.

Diversi studi clinici in fase I e II di sperimentazione hanno già evidenziato come la rapamicina e i suoi analoghi abbiano dimostrato un' efficace attività antiproliferativa in diverse neoplasie tra cui l'epatocarcinoma¹⁴.

Il reale ruolo del farmaco utilizzato come antitumorale nella pratica clinica è comunque ancora da definire.

STUDIO CLINICO

Introduzione

Il trapianto ortotopico di fegato (OLT) rappresenta oggi una tra le più efficaci opzioni terapeutiche per i pazienti portatori di epatopatia in fase terminale.

I registri internazionali europeo e statunitense riportano tassi di sopravvivenza dei pazienti superiori all'80% ad 1 anno e superiori al 70% a 5 anni dal trapianto di fegato^{16,17}.

Rispetto alla prima fase sperimentale, negli ultimi decenni si sono succedute fondamentali tappe che hanno segnato il passaggio di vere e proprie ere nella storia di questa procedura chirurgica; in particolare nei primi anni '80, i progressi nel campo dell'immunologia clinica con l'avvento sul mercato della ciclosporina e più tardi del tacrolimus, hanno di fatto chiuso la fase pionieristica dell'OLT, aprendo lo scenario alla vera e propria realtà clinica.

Nonostante la successiva scoperta e commercializzazioni di diverse classi di nuovi farmaci abbia permesso una sempre più vasta scelta nella strategia terapeutica di prevenzione al rigetto, gli inibitori della calcineurina (CNI) rimangono tuttora gli immunosoppressori di prima scelta utilizzati nell'OLT.

Nonostante la loro comprovata efficacia, è stato ormai largamente evidenziato come ciclosporina e tacrolimus siano non privi di effetti collaterali. In particolare si è visto come l'utilizzo a lungo termine di CNI sia associato ad un aumentato rischio di disfunzione renale, neurotossicità, ipertensione arteriosa, diabete e sviluppo di neoplasie de novo¹⁸.

Non è stata evidenziata una sostanziale differenza di rischio di tali effetti collaterali tra ciclosporina e tacrolimus¹⁹.

Studi clinici di diversi centri riportano un'incidenza di insufficienza renale cronica del 3-4.5% a 5 anni e del 9-10% a 10 anni dopo OLT; si è dimostrato inoltre come l'

insufficienza renale cronica dopo OLT sia correlata ad una diminuita sopravvivenza dei pazienti^{20,21}.

Al fine arginare o ridurre l' impatto di tali effetti collaterali iatrogeni secondari all'uso di farmaci CNI nei pazienti trapiantati, la ricerca si è molto spesa negli ultimi anni per trovare nuovi farmaci e nuove strategie terapeutiche di immunosoppressione.

La rapamicina è un macrolide derivato dalla fermentazione dell' actinomicete "*Streptomyces hygroscopicus*" recente introdotto sul mercato, che nonostante l'affinità strutturale con l'FK506, presenta un meccanismo d'azione profondamente diverso da quello dai CNI¹⁻³.

Infatti mentre ciclosporina e tacrolimus agiscono bloccando la sintesi di IL-2 attraverso l'inibizione dell'attività fosfatase della calcineurina, la rapamicina agisce invece ad un livello più avanzato del ciclo cellulare, bloccando la proliferazione cellulare IL-2 dipendente attraverso l'interazione con una classe di chinasi chiamata mTOR (mammalian target of rapamicyn)⁴⁻⁸.

Nel 1999 la rapamicina ha ricevuto l'autorizzazione da parte della "Food and drugs administration" per essere utilizzata come farmaco immunosoppressore associato a ciclosporina e steroidi nei pazienti sottoposti a trapianto di rene⁸.

La rapamicina è dotata di potente attività immunosoppressiva e non sembra avere effetti nefrotossici; per questo motivo negli ultimi anni numerosi studi hanno investigato sul potenziale ruolo del farmaco come immunosoppressori, da utilizzare affiancato o in sostituzione a ciclosporina e tacrolimus, nei pazienti che presentassero effetti collaterali riconducibili all'uso di CNI post OLT²².

Questo studio clinico si propone di analizzare in maniera retrospettiva i risultati clinici del Centro Trapianti di Bologna nell' impiego della rapamicina nei pazienti sottoposti ad OLT che hanno sviluppato danni nefrologici e neurologici secondari all'utilizzo di farmaci CNI.

Pazienti e metodi

I dati clinici relativi ai pazienti sottoposti ad OLT presso il Centro Trapianti di Bologna dal Gennaio 2004 al Dicembre 2006 sono stati analizzati in maniera retrospettiva.

Tra questi sono stati selezionati i pazienti che hanno sviluppato nel corso del follow-up danni nefrologici e/o quadri neurologici riconducibili all'uso di CNI, ed hanno iniziato per questo un trattamento con rapamicina.

Nei casi di insorgenza di nefropatia i pazienti erano eleggibili per il trattamento con rapamicina ed inclusi nello studio nei casi in cui: a) la creatinina sierica fosse ≥ 1.8 mg/dl in almeno due rilevazioni consecutive, b) fosse stata esclusa ogni altra possibile causa di nefrotossicità, c) fosse stato precedentemente ridotto al minimo il dosaggio giornaliero di FK o ciclosporina.

Nei casi di insorgenza di alterazioni neurologiche le indicazioni al trattamento con rapamicina erano: a) segni di neurotossicità moderata o severa secondo i criteri di Bechstein²³, b) esclusione di ogni altra possibile causa di neurotossicità, c) precedente riduzione al minimo il dosaggio giornaliero di FK o ciclosporina.

La severa piastrinopenia (piastrine $< 50000/\text{mm}^3$) ed elevati livelli di colesterolo sierico ($>250\text{mg/dl}$) erano considerati una controindicazione al trattamento con rapamicina.

Il regime immunosoppressivo standard iniziale prevedeva l'utilizzo di tacrolimus o ciclosporina utilizzati in associazione con dosi scalari di steroidi.

Nei casi selezionati, il sirolimus veniva somministrato mediante una prima dose di carico di 5 mg ed in seguito aggiustato in base ai dati di laboratoristici e clinici, cercando di mantenere un livello sierico del farmaco compreso tra 4.0 e 10.0 ng/ml. Contemporaneamente i dosaggi di FK o ciclosporina venivano progressivamente ridotti e talora sospesi, in base all'andamento clinico e laboratoristico.

I seguenti parametri clinici sono stati valutati nell' analisi dei pazienti inclusi nello studio: età, sesso, peso al momento del trapianto, indicazione all'OLT, giorni intercorsi tra OLT e prima somministrazione di rapamicina, giorni di trattamento con rapamicina, eventuali cause di sospensione della rapamicina, numero di rigetti acuti istologicamente provati, numero di infezioni che hanno richiesto uno specifico trattamento, numero di trombosi dell'arteria epatica, sopravvivenza dei graft e dei pazienti ad 1 anno dal trapianto. I seguenti parametri laboratoristici sono stati inoltre valutati al giorno del trapianto, ed ai giorni 0, 3, 7, 14, 30, 60, 90, 120, 180 e 360 dall'inizio del trattamento con sirolimus: conteggio piastrine, conteggio globuli bianchi, creatinina sierica, clearance della creatinina (calcolata con la formula di Cockcroft e Gault), livelli sierici di tacrolimus o ciclosporina, livelli sierici di rapamicina.

Al fine di meglio valutare l' andamento clinico del gruppo di pazienti sottoposti a trattamento con rapamicina, è stato creato un gruppo di controllo, costituito dai 2 pazienti sottoposti ad OLT subito successivamente a ciascun paziente incluso nel gruppo trattato con rapamicina.

Finalità dello studio

Le finalità dello studio sono state:

1. Valutare nei pazienti che hanno sviluppato dopo l'OLT una disfunzione renale secondaria all'uso di inibitori della calcineurina, l'efficacia della rapamicina somministrata da sola o in associazione a basse dosi di tacrolimus o ciclosporina e a dosi scalari di steroidi, nel miglioramento della funzionalità renale, monitorata con dosaggi seriatî della creatinina plasmatici e della clearance della creatinina.
2. Valutare nei pazienti che hanno sviluppato dopo l'OLT una disfunzione neurologica secondaria all'uso di inibitori della calcineurina, l'efficacia della

rapamicina somministrata da sola o in associazione a basse dosi di tacrolimus o ciclosporina e a dosi scalari di steroidi, nel miglioramento della funzionalità neurologica valutata in base ai referti delle consulenze specialistiche neurologiche.

3. Valutare l'efficacia del regime immunosoppressivo comprendente la rapamicina, confrontando il gruppo di pazienti inclusi nello studio con il gruppo di controllo in termini numero di rigetti acuti, numero di infezioni che hanno richiesto uno specifico trattamento, numero di trombosi dell'arteria epatica e sopravvivenza ad 1 anno dei graft e dei pazienti.
4. Valutare la tollerabilità del regime immunosoppressivo comprendente la rapamicina, valutando l'incidenza e le cause di cessazione dell'utilizzo del farmaco nei pazienti in studio, e gli eventuali effetti indesiderati riscontrati durante il follow-up.

Analisi statistica

I risultati sono stati espressi come medie \pm deviazione standard. Le variabili continue e categoriche sono state analizzate utilizzando i *t* di Student o il chi-quadrato. Per l'analisi delle sopravvivenze è stato utilizzato il metodo Kaplan-Meier, mentre le differenze tra i gruppi sono state valutate con il log-rank test. L'analisi statistica è stata effettuata con il programma di software SPSS 13 (SPSS Inc., Chicago, IL).

Risultati

Dal Gennaio 2004 al Dicembre 2006 sono stati eseguiti presso il Centro Trapianti di Bologna 273 OLT su 253 pazienti adulti portatori di epatopatia in fase terminale.

un deficit della funzionalità renale, mentre 7 (2.8%) hanno manifestato alterazioni neurologiche.

Il follow-up medio dei 20 pazienti è stato di 19.9 ± 8.2 mesi.

I 19 pazienti erano 13 maschi e 6 femmine, con un'età media di 53.1 ± 7.3 anni ed un peso medio di 67.7 ± 16 Kg; il MELD medio al momento del trapianto era di 25, e l'indicazione all' OLT è stata cirrosi HCV-relata in 7 casi (36%), cirrosi HBV-relata in 1 caso (5%), HCC su cirrosi in 5 casi (26%), cirrosi alcol-relata in 2 casi (11%), colangite sclerosante in 2 casi (11%) e cirrosi biliare primitiva in 2 casi (11%).

Tre dei 19 pazienti (15.7%) simultaneamente all'OLT erano stati sottoposti a trapianto combinato di rene, per una concomitante nefropatia cronica in fase terminale.

La terapia immunosoppressiva di base al momento dell'OLT è stata per tutti i 19 pazienti con tacrolimus e dosi scalari di steroidi.

L'introduzione della rapamicina è avvenuta dopo un periodo medio di 67 ± 103 giorni (range 2-383 giorni), ed in 13 casi (68.4%) è avvenuta precocemente entro le prime 3 settimane dal trapianto.

La somministrazione di tacrolimus in 6 pazienti (31.5%) è stata completamente sospesa appena raggiunti i livelli sierici desiderati rapamicina, mentre negli altri 13 casi il tacrolimus è stato lasciato a bassi dosaggi associato alla rapamicina.

L'andamento nel tempo dei valori medi dei livelli ematici della rapamicina e del tacrolimus nei pazienti è riassunto nella figura 4.

L'outcome dei 19 pazienti in studio è riassunto nella tabella 1.

La terapia con rapamicina è stata bene tollerata da 16 pazienti (84.2%), mentre in 3 casi (15.8%) si è dovuta sospendere la somministrazione del farmaco rispettivamente

dopo 53, 109 e 260 giorni. In un caso per la sopraggiunta severa anemia, ed in 2 casi per pancitopenia resistente a terapia con granulokine ed eritropoietina.

Tre dei 19 pazienti (15.8%) sono deceduti rispettivamente dopo 47, 148 e 686 giorni dall' OLT. Il primo paziente era stato sottoposto a ReOLT per una PGNF; in seguito al ReOLT è stato a lungo sottoposto a ventilazione meccanica ed ha sviluppato una sepsi batterica da *Pseudomonas* che ne ha causato il decesso. Gli altri 2 pazienti sono entrambi deceduti per recidiva di HCV.

La sopravvivenza ad un anno dal trapianto dei graft e dei pazienti sono state entrambe del 89.4%.

Effetti della rapamicina nei pazienti con nefrotossicità da tacrolimus

Gli effetti nefrotossici secondari all'uso di tacrolimus erano clinicamente caratterizzati da oliguria associata ad elevazione della creatinina e dell'azotemia plasmatiche, che in 3 casi hanno richiesto trattamento emodialitico.

Dei 12 pazienti trattati, 3 (25%) hanno dovuto sospendere la terapia con rapamicina per lo sviluppo di anemia in un caso, e di pancitopenia nei restanti 2 casi, resistenti a terapia con granulokine ed eritropoietina.

Un paziente (8.4%), 47 giorni dopo il ReOLT dovuto ad una PGNF, è deceduto per sepsi da *Pseudomonas*, intervenuta però già prima dell'inizio del trattamento con rapamicina.

I restanti 8 pazienti (66.6%) hanno viceversa ben tollerato la terapia immunosoppressiva, dimostrando un significativo miglioramento nella funzionalità renale (tabella 1).

I valori medi della creatinina plasmatica sono infatti passati da 2.05 mg/dl del primo giorno, a 1.35 mg/dl dopo un anno di trattamento con rapamicina ($p < 0.05$).

Parallelamente, i valori medi della clearance della creatina sono passati da 30.9 del

primo giorno, a 64.4 dopo un anno di trattamento con rapamicina ($p < 0.05$) (figure 5,6 e 7).

Effetti della rapamicina nei pazienti con neurotossicità da tacrolimus

Gli effetti neurotossici secondari all'uso di tacrolimus erano clinicamente caratterizzati in 3 casi da disartria e dislalia, mentre in 4 casi si sono manifestati con l'insorgenza di tremori degli arti superiori, confusione mentale e psicosi.

Nessuno dei 7 pazienti ha dovuto interrompere la terapia con rapamicina.

Un paziente è deceduto per una recidiva precoce di epatite HCV-relata, 148 giorni dopo il trattamento con un quadro neurologico sostanzialmente invariato rispetto al momento della sua insorgenza.

I restanti 6 pazienti (85.7%) erano vivi al termine del follow-up. Le consulenze specialistiche neurologiche dimostravano per tutti un sostanziale miglioramento del quadro clinico neurologico rispetto al suo esordio (tabella 1).

Effetti indesiderati

La terapia con rapamicina è stata ben tollerata da 16 pazienti (84.2%), mentre in 3 casi (15.8%) si è dovuta sospendere la somministrazione del farmaco rispettivamente dopo 53, 109 e 260 giorni; in un caso per la sopraggiunta severa anemia, ed in 2 casi per pancitopenia resistente a terapia con granulokine ed eritropoietina.

La figura 8 mostra l'andamento dei valori medi dell'emoglobina, dei globuli bianchi e delle piastrine dei pazienti durante il primo anno di follow-up.

La tabella 2 riassume i principali effetti indesiderati riscontrati nei pazienti durante il trattamento con rapamicina.

Confronto con il gruppo di controllo

Le caratteristiche cliniche e demografiche dei 2 gruppi di pazienti si sono dimostrate omogenee (tabella 3). Non sono state evidenziate differenze significative tra i 2 gruppi in termini di incidenza di infezioni, incidenza di rigetti acuti, e sopravvivenze dei graft e dei pazienti ad un anno dall'OLT (figure 9 e 10).

Discussione

Nonostante ciclosporina e tacrolimus rappresentino tuttora i farmaci cardine nella terapia antirigetto dei pazienti trapiantati, è ampiamente dimostrato come il loro utilizzo sia associato ad un aumentato rischio di sviluppo di molteplici manifestazioni patologiche collaterali quali insufficienza renale, danni neurologici, ipertensione arteriosa, diabete mellito e neoplasie de novo²⁰⁻²².

Differenti studi multicentrici condotti su pazienti sottoposti ad OLT, hanno riportato un'incidenza di eventi avversi maggiori, riconducibili all'utilizzo di inibitori della calcineurina, superiore al 50%^{18,19}. In particolare le manifestazioni cliniche secondarie alla nefrotossicità ed alla neurotossicità sono riportate con un'incidenza rispettivamente del 14-18% e del 10-30%, senza significative differenze tra tacrolimus e ciclosporina²¹⁻²³.

Nel trapianto di fegato inoltre, gli effetti nefrotossici e neurotossici di questi farmaci possono essere particolarmente insidiosi in quanto vanno spesso a colpire pazienti che arrivano al trapianto già con deficit della funzionalità renale e/o neurologica.

E' calcolato infatti che oltre il 50% dei pazienti arrivi all'OLT con già presente una ridotta funzionalità renale, percentuale peraltro destinata ad aumentare a causa della recente introduzione del MELD score che, contenendo il valore della creatinina plasmatica tra i suoi componenti di calcolo, favorisce di fatto i candidati con una ridotta funzionalità renale²⁴.

E' dimostrato inoltre come, a 10 anni dal trapianto oltre il 20% dei pazienti sviluppi un'insufficienza renale cronica, che a sua volta è associata ad una ridotta sopravvivenza dei graft e dei pazienti²³.

Negli ultimi anni si è assistito perciò ad un profondo impegno nella ricerca di efficaci alternative terapeutiche che potessero ovviare gli effetti tossici dati dagli inibitori della calcineurina²⁵. La rapamicina è uno tra i più recenti immunosoppressori in

commercio che ha già largamente dimostrato un' elevata sicurezza ed efficacia nella prevenzione del rigetto nei pazienti trapiantati di rene ⁸.

Questo studio ha evidenziato come la rapamicina possa essere efficacemente impiegata nei pazienti trapiantati di fegato che abbiano sviluppato danni renali o neurologici secondari all'uso di tacrolimus.

Nei pazienti con deficit della funzionalità renale in particolare, l'utilizzo del farmaco si è dimostrato efficace in 2/3 dei pazienti, che hanno infatti dimostrato dopo un anno di trattamento un miglioramento della funzionalità renale, evidenziato dalla significativa riduzione della creatinina plasmatica e dall'incremento del filtrato glomerulare (GFR).

Questi dati confermano essenzialmente i risultati riportati in letteratura da diversi studi monocentrici, che evidenziano un trend favorevole nei pazienti con danni renali post OLT convertiti in rapamicina; Fairbanks et al. ²⁶ in uno studio condotto su 21 pazienti convertiti a rapamicina per nefrotossicità da CNI, ha riportato che il 71% ha dimostrato ad un anno di trattamento un significativo miglioramento della GFR. Un ulteriore studio retrospettivo di Neff et al. ²⁷ ha dimostrato un significativo miglioramento della creatinemia in 14 pazienti trapiantati di fegato convertiti a rapamicina dopo aver sviluppato nefrotossicità da tacrolimus. Risultati simili sono stati riportati anche da Kniepeiss et al. ⁸, che hanno dimostrato un significativo miglioramento della funzionalità renale nel 100% dei 22 pazienti trattati switchati a rapamicina per danni renali da CNI.

Riguardo l'impiego della rapamicina nei casi di neurotossicità da tacrolimus, questo studio, seppur limitato dall' esiguo numero di pazienti analizzati, ha altresì dimostrato la buona efficacia di tale trattamento, evidenziato dall' 85.7% dei pazienti che al termine del follow-up erano vivi e presentavano un netto miglioramento delle loro condizioni cliniche neurologiche.

Vi è una scarsità di dati sull' argomento in letteratura, che si limita a pochi case-report; l'unico studio monocentrico sull' argomento è quello di Forgacs et al.²⁸, che riporta risultati simili a quelli di questo studio, riscontrando un netto miglioramento o la risoluzione dei sintomi neurologici in tutti i 7 pazienti convertiti a rapamicina per neurotossicità da CNI.

Oltre a valutare l'efficacia della rapamicina, nel miglioramento della funzionalità renale e neurologica dei pazienti analizzati, lo studio aveva più in generale l' ulteriore scopo di verificare l'efficacia del farmaco nella prevenzione del rigetto e quindi nella sopravvivenza dei graft e dei pazienti. Il confronto tra il gruppo di pazienti trattati con rapamicina e il gruppo di controllo non ha evidenziato sostanziali differenze in termini di incidenza di infezioni, incidenza di rigetti acuti, e sopravvivenze dei graft e dei pazienti ad un anno dall'OLT.

Due studi multicentrici randomizzati hanno inizialmente investigato sull' efficacia e la tollerabilità della rapamicina nel trapianto di fegato: Lo "Studio Wyeth 211"¹⁰ esaminò 2 gruppi di pazienti trattati rispettivamente con ciclosporina, sirolimus e steroidi contro tacrolimus e steroidi. Il gruppo trattato con ciclosporina e sirolimus ebbe una maggiore incidenza di rigetti acuti (30% vs 50%), ed una minore sopravvivenza a 6 mesi dei graft (85% vs 90%). La sopravvivenza a 6 mesi dei pazienti risultò viceversa sovrapponibile (90% vs 92%). Si registrò inoltre una maggiore incidenza di trombosi dell' arteria epatica e di difetti di riparazione delle ferite nel gruppo trattato con rapamicina.

Il successivo multicentrico "Studio Wyeth 220"¹¹ comparò un gruppo di pazienti trattati con sirolimus, tacrolimus a basso dosaggio e steroidi con un gruppo trattato con tacrolimus e steroidi; una prima analisi rivelò anche in questo caso una più alta incidenza di trombosi dell'arteria epatica nel gruppo sirolimus (6 casi vs 1), e pertanto il programma di arruolamento dei pazienti fu temporaneamente sospeso.

In seguito molteplici studi monocentrici su pazienti sottoposti ad OLT e trattati con rapamicina, hanno riportato risultati sicuramente più incoraggianti riguardo l'efficacia del farmaco nella prevenzione del rigetto, ed hanno in particolare notevolmente ridimensionato il problema dell'elevato rischio di trombosi dell'arteria epatica²⁹⁻³¹.

Uno studio multicentrico randomizzato³², condotto su 119 pazienti trapiantati di fegato, ha inoltre recentemente pubblicato i risultati a 3 anni di trattamento con everolimus, un macrolide con struttura e meccanismo d'azione analogo alla rapamicina; lo studio ha evidenziato una buona efficacia e tollerabilità del farmaco. Anche in virtù dei risultati di tale studio la comunità scientifica si sta interrogando sulla possibilità di rivedere le restrizioni tuttora presenti sull'uso degli inibitori dell'mTOR nel trapianto di fegato¹⁵.

Anche in merito alla tollerabilità ed agli effetti indesiderati associati alla terapia con rapamicina, i risultati di questo studio rispecchiano essenzialmente i dati della letteratura.

Il problema riscontrato sicuramente più consistente è stato quello legato agli effetti mielodepressivi del farmaco; 3 dei 19 pazienti analizzati hanno infatti dovuto sospendere la somministrazione di rapamicina a causa di una sopraggiunta severa anemia o di una pancitopenia resistente anche a terapia con granulokine ed eritropoietina. Va tuttavia sottolineato come in 2 di questi casi, i pazienti fossero in concomitante trattamento antivirale con interferone e ribavirina per una recidiva di HCV, e che quindi la mielodepressione sia almeno in parte da imputare anche all'azione di tali farmaci. Differenti studi clinici riportano un tasso di drop-out dalla terapia con rapamicina del 15-34%^{8,31}.

L'incidenza di infezioni che hanno richiesto un trattamento farmacologico mirato è risultata del 36.7%, ed in tutti casi si è avuta una risoluzione con esito positivo. Tale

incidenza rispecchia quelle riportate in letteratura in pazienti sottoposti ad OLT e trattati sia con rapamicina che con CNI ^{8,11,18,19}.

Un ulteriore effetto indesiderato noto della rapamicina e riscontrato in 4 dei pazienti in studio è stato lo sviluppo di edemi degli arti inferiori ⁸.

Tale manifestazione clinica è risultata transitoria in 2 casi e probabilmente imputabile anche allo stato di disprotidemico dell' immediato post-trapianto; in 2 pazienti il problema era persistente al termine del follow-up, ma non ha richiesto tuttavia la sospensione del trattamento con sirolimus.

Un solo paziente dello studio ha sviluppato una iperlipidemia che ha richiesto trattamento con statine. Il risultato probabilmente sottostima una delle complicanze più frequenti associate all'uso di rapamicina, riportata in letteratura in oltre il 30% dei pazienti ^{8,9}.

In conclusione, questo studio seppur limitato dall'esiguo numero di pazienti analizzati e dalla sua natura retrospettiva, ha sostanzialmente evidenziato come la rapamicina possa efficacemente essere utilizzata nei pazienti che hanno sviluppato dopo OLT manifestazioni di tossicità secondarie all'utilizzo di tacrolimus. In particolare, il significativo miglioramento della funzionalità renale ottenuto dal 66.6% dei pazienti con deficit della funzionalità renale e parallelamente, la remissione o il miglioramento delle condizioni neurologiche ottenuti nell' 85.7% dei pazienti con neurotossicità, ha evidenziato l' efficacia del farmaco, utilizzato in monoterapia o in associazione a basse dosi di tacrolimus, nel controllare gli effetti sia nefrotossici che neurotossici dei CNI.

Lo studio ha inoltre evidenziato una buona efficacia del farmaco sia nella prevenzione del rigetto acuto che in termini di sopravvivenza ad un anno dei graft e dei pazienti, con risultati non dissimili a quelli ottenuti dal gruppo di controllo.

La trombosi dell'arteria epatica non è risultata associabile all'uso di rapamicina.

Il principale effetto indesiderato del farmaco è la mielodepressione che, soprattutto nei casi di concomitante terapia antivirale, può limitarne l'uso.

Ulteriori studi clinici randomizzati e con popolazioni più ampie, aiuteranno a comprendere meglio quale possa essere il reale impiego del sirolimus nel panorama dei farmaci immunosoppressori utilizzati nel trapianto di fegato.

Bibliografia

1. Sehgal S: Rapamune (sirolimus, rapamycin): mechanism of action. Immunosoppressive effect results from blockade of signal trasduction and inhibition of cell cycle progression. Clinical Biochimistry 1998; 31:336-340.
2. Sehgal S. Rapamune (sirolimus, rapamycin): an overwiev and mechanism of action. Ther. Drug Monit. 1995; 17: 660-5.
3. Dumont F. Mechanism of action of the immunosuppressant rapamycin. Life sciences 1996; 58:373-395.
4. Matsuda S. Mechanism of action of cyclosporin. Immunopharmacology 2000; 47:119-125.
5. Emmi L, Chiarini F. Strategie immunosoppressive nelle malattie autoimmuni e nel trapianto d'organo. 2002 Rosini editore. Firenze, Italy.
6. www.rapamune.com
7. Sehgal SN. Sirolimus: itd discovery, biological proprieties, and mechanism of action. Transpl. Proceeding 2003; 35: 7S-14S.
8. Augustine J, Bodziak K, Hricik D. Use of sirolimus in solid organ transplantations. Drugs 2007; 67:369-391.
9. Kniepeiss D, Iberer F, Schaffeliner S et al Dyslipidemia during sirolimus theraphy in patients after liver transplantation. Clinical Transpl. 2004; 18:642-646.
10. Wiesner R, Klintmalm G, McDiarmid S et al. The rapamune liver transplant study group. Sirolimus immunotheraphy results in reduced rates of acute rejections in de novo orthotopic liver transplants recipients. Transplantation 2004; 77: 1215-20.
11. Wiesner R for The rapamune liver transplant study group. The safety and efficacy of sirolimus and low dose of tacrolimus in de novo orthotopic liver transplants recipients. Results of a pilot study . Hepatology 2002; 36: 208A.

12. Guba M, Von Breitenbuch P, Steinbauer M et al. Rapamycin inhibits primary and metastatic tumor growth by antiangiogenesis: involvement of vascular endothelial growth factor. *Nature Medicine* 2002; 8: 128-135.
13. Semela D, Piguet AC, Kolev M et al. Vascular remodeling and antitumoral effects of mTOR inhibition in a rat model of hepatocellular carcinoma. *Journal of hepatology* 2007 in stampa.
14. Rao R, Buckner J, Sarkaria J. Mammalian target of rapamycin inhibitors as anticancer agents. *Curr. Canc. Drug Target* 2004; 4: 621-35.
15. Everson GT. Everolimus and mTOR inhibitors in liver transplantation: opening the box. *Liver transplantation* 2006;12:1571-3.
16. www.unos.org
17. www.eltr.org
18. Levy G, Villamil F, Samuel D et al. Results of Lis2t, a multicenter, randomised study comparing cyclosporin microemulsion with c2 monitoring and tacrolimus with c0 monitoring in de novo liver transplantation. *Transplantation* 2004; 77: 1632-8.
19. Levy G, Grazi GL, Sunjuan F et al. 12 month follow-up analysis of a multicenter, randomized, prospective trial in denovo liver transplant recipients comparing cyclosporin microemulsion (c2) and tacrolimus. *Liver transplantation* 2006;12: 1464-72.
20. Ojo A, Held P, Port F et al. Chronic renal failure after transplantation a nonrenal organ. *New Engl J Med*.2003; 349: 931-40.
21. Gonwa T, Mai M, Melton L et al. End-stage renal disease after orthotopic liver transplantation using calcineurin based inhibitors. *Transplantation* 2001; 72: 1934-39.
22. Fung J, Kelly D, Kadry Z et al. Immunosuppression in liver transplantation. Beyond calcineurin inhibitors. *Liver transplantation* 2003; 11: 267-80.

23. Beckstein WO: Neurotoxicity of calcineurin inhibitors, impact and clinical management. *Transpl. Int.* 2001; 13: 313.
24. Gonwa T. Combined kidney liver transplant in the MELD era: where are we going? *Liver transpl.* 2005; 11: 1022-5.
25. Perry I, Neuberger J. Immunosuppression: towards a logical approach in liver transplantation. *Clin and Exp. Immunology* 2005; 139: 2-10.
26. Fairbanks K, Eustace JA, Fine D et al. Renal function in liver transplant recipients when switched from calcineurin inhibitor to sirolimus. *Liver transpl.* 2003; 10: 1079-85.
27. Neff GW, Montalbano M, Slapak-Green G et al. Sirolimus therapy in orthotopic liver transplant recipients with calcineurin inhibitor related chronic renal insufficiency. *Transpl. Proceedings* 2003; 35: 3029-31.
28. Forgacs B, Merhav HJ, Lappin J et al. Successful conversion to rapamycin for CNi related neurotoxicity following liver transplantation. 2005; 37: 1912-14.
29. Reisater B, Wramner R, Eriozon B. Renal function in renal or liver transplant recipients after conversion from a calcineurin inhibitor to sirolimus. *Clinical Transpl.* 2006; 20: 336-9.
30. Montalbano M, Neff G, Slapak-Green G et al. Sirolimus therapy in orthotopic liver transplant recipients with acute renal insufficiency. *Dig. Diseases and Sciences* 2004; 49: 1986-9.
31. Lam P, Yoshida A, Brown K et al. The efficacy and limitations of sirolimus conversion in liver transplant patients who develop renal dysfunction on calcineurin inhibitors. *Dig. Disease and Sciences.* 2004; 6: 1029-35.
32. Levy G, Schmidli H, Punch J et al. Safety, tolerability, and efficacy of everolimus in de novo liver transplantation patients: 12 and 26 month results. *Liver transpl.* 2006; 12: 1640-8.

TABELLE

Num. pz	Sesso/età	Diagnosi	Follow-up (gg.)	Causa Tossicità FK	Gg. Inizio Rapa	Sospensione Rapa	Effetto Rapa	Outcome
1	M/ 58	HBV	998	Neurotossicità	5	No	Migliorato	Vivente in buone condizioni
2	M/44	HCC	947	Nefrotossicità	5	Anemia	Migliorato	Vivente in buone condizioni
3	M/45	Alcool	686	Nefrotossicità	3	Pancitopenia	Invariato	Deceduto per recidiva HCV
4	M/49	HCC	911	Nefrotossicità	2	Pancitopenia	Peggiorato	Vivente - Emodialisi
5	M/45	Col. Scl	857	Nefrotossicità	94	No	Migliorato	Vivente in buone condizioni
6	M/50	HCV	830	Nefrotossicità	7	No	Migliorato	Vivente in buone condizioni
7	M/64	HCV	148	Neurotossicità	2	No	Invariato	Deceduto per recidiva HCV
8	F/46	CBP	724	Nefrotossicità	19	No	Migliorato	Vivente in buone condizioni
9	F/56	HCV	580	Neurotossicità	8	No	Migliorato	Vivente in buone condizioni
10	F/63	HCV	593	Neurotossicità	131	No	Migliorato	Vivente in buone condizioni
11	F/61	HCV	602	Neurotossicità	15	No	Migliorato	Vivente in buone condizioni
12	M/58	HCC	443	Nefrotossicità	383	No	Migliorato	Vivente in buone condizioni
13	M/49	Alcool	500	Neurotossicità	7	No	Migliorato	Vivente in buone condizioni
14	F/58	CBP	483	Nefrotossicità	191	No	Migliorato	Vivente in buone condizioni
15	M/37	Alcool	412	Neurotossicità	143	No	Migliorato	Vivente in buone condizioni
16	M/46	HCV	446	Nefrotossicità	176	No	Migliorato	Vivente in buone condizioni
17	M/59	HCC	276	Nefrotossicità	7	No	Migliorato	Vivente in buone condizioni
18	M/58	HCC	327	Nefrotossicità	5	No	Migliorato	Vivente in buone condizioni
19	F/55	HCV	47	Nefrotossicità	6	No	Invariato	Deceduto per sepsi

Tabella 1. Principali caratteristiche cliniche ed outcome dei 19 pazienti in studio.

Complicanza	N. casi	% Pz	Outcome
Pancitopenia	2	10.5%	Sospensione rapa
Anemia	1	5.2%	Sospensione rapa
Infezioni :	7	36.7%	Risolte
- batteriche	4	21%	Risolte
- fungine	2	10.5%	Risolte
- virali	1	5.2%	Risolte
Rigetti acuti	2	10.5%	Risolti
Trombosi arteria epatica	1	5.2%	Risolta
Edemi arti inferiori	4	21%	Risolti in 2 casi
Dislipidemia	1	5.2%	Sotto controllo con terapia
Ipertensione arteriosa	1	5.2%	Sotto controllo con terapia
Diabete mellito	1	5.2%	Sotto controllo con terapia

Tabella 2. Incidenza ed outcome delle principali complicanze insorte nei pazienti durante il trattamento con rapamicina.

	Gruppo Pz in RAPA	Gruppo Controllo	<i>P</i>
Numero pazienti	19	38	-
Sesso (M:F)	13:6	27:11	ns
Età media	53.1± 7.3	53.0± 9.5	ns
Peso medio	67.7±16	65.5±12	ns
MELD	25	22	ns
Diagnosi:			
- HCV	7 (36%)	10 (26%)	ns
- HBV	1 (5%)	5 (13%)	
- HCC	5 (26%)	18 (47%)	
- Alcool	2 (11%)	3 (8%)	
- Altro	4 (11%)	2 (6%)	
Immunodepressione al trapianto: - FK+ steroidi	19 (100%)	38 (100%)	ns
Switch in rapa	19 (100%)	0 (0%)	0,0
Trombosi arteria epatica	1 (5.2%)	1 (2.6%)	ns
N. rigetti acuti	2 (10.5%)	4 (10.5%)	ns
Sopravv. Pz a 1 anno	89.4%	91.6%	ns
Sopravv. Graft a 1 anno	89.4%	86.1%	ns

Tabella 3. Confronto delle principali caratteristiche cliniche ed outcome tra il gruppo di pazienti trattati con sirolimus ed il gruppo di controllo.

FIGURE

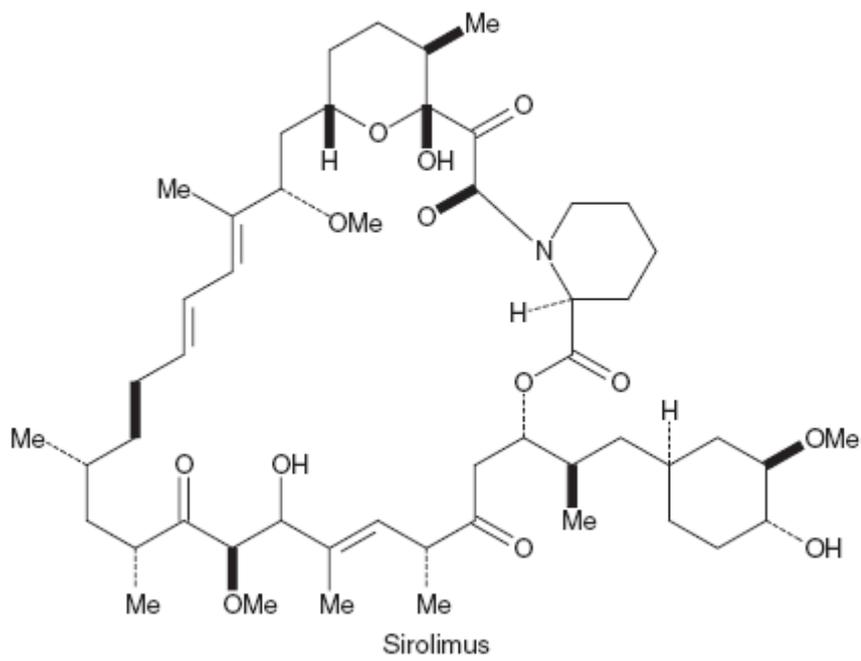


Figura1. Struttura molecolare della rapamicina.

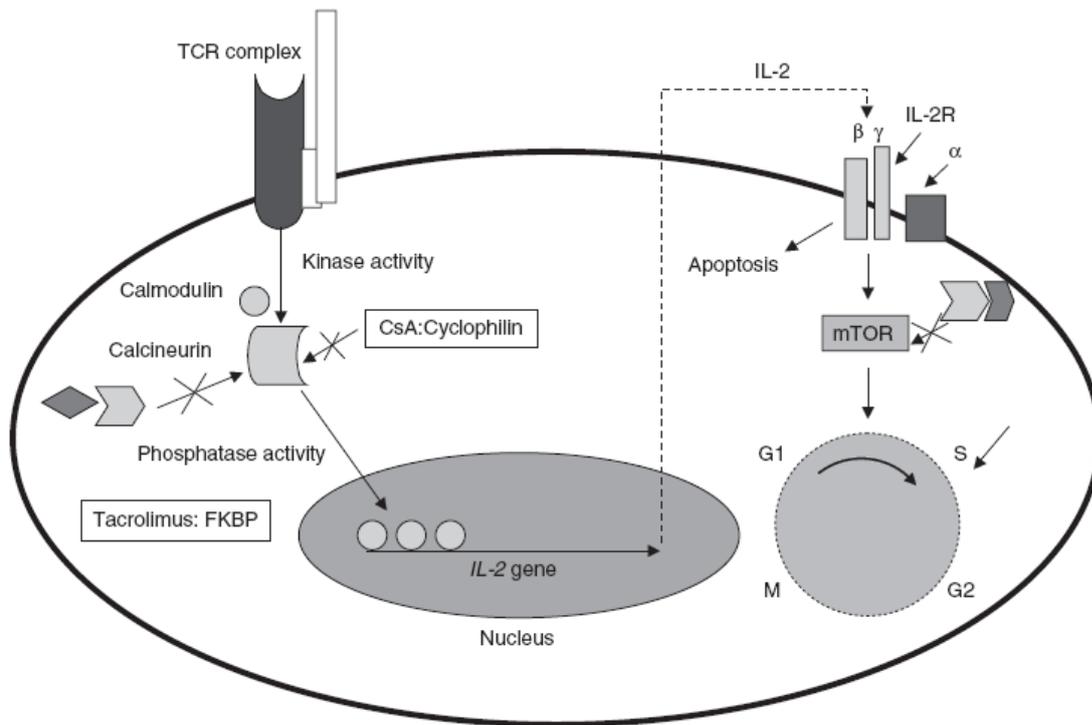


Figura 2. Schema dei meccanismi d'azione della rapamicina e degli inibitori della calcineurina.

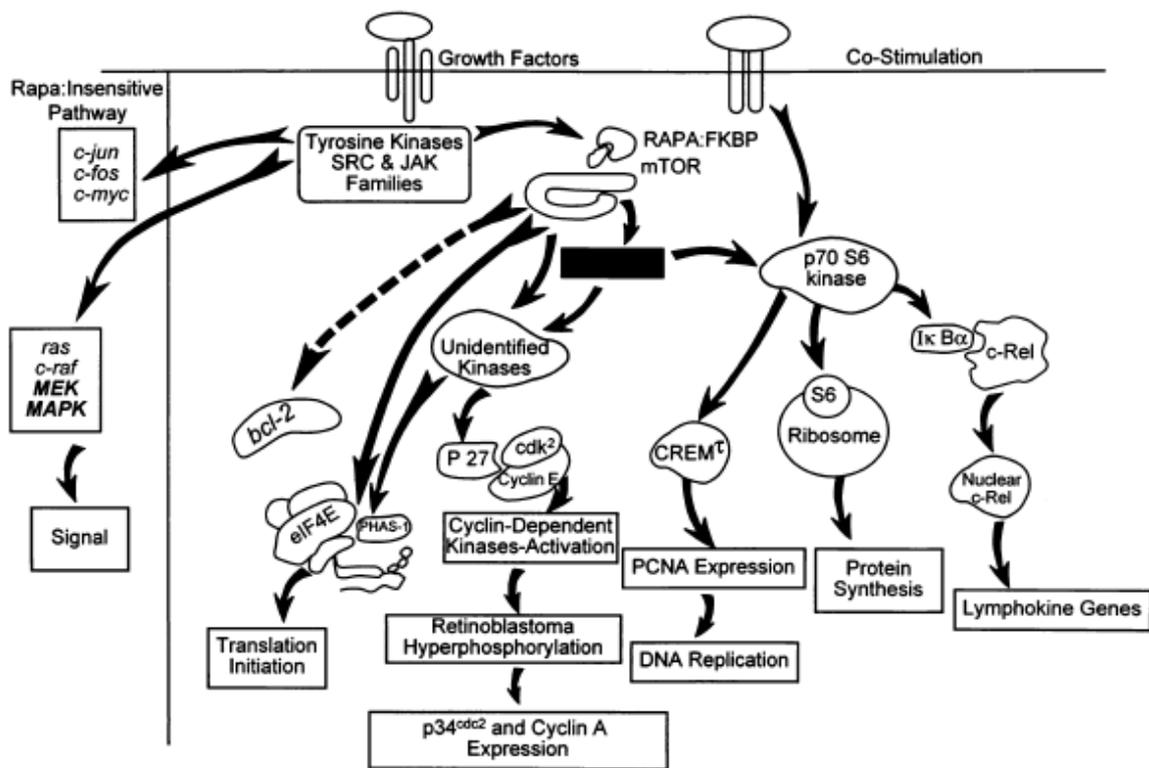


Figura 3. Serie di eventi biochimici che risultano inibiti dall'azione della rapamicina.

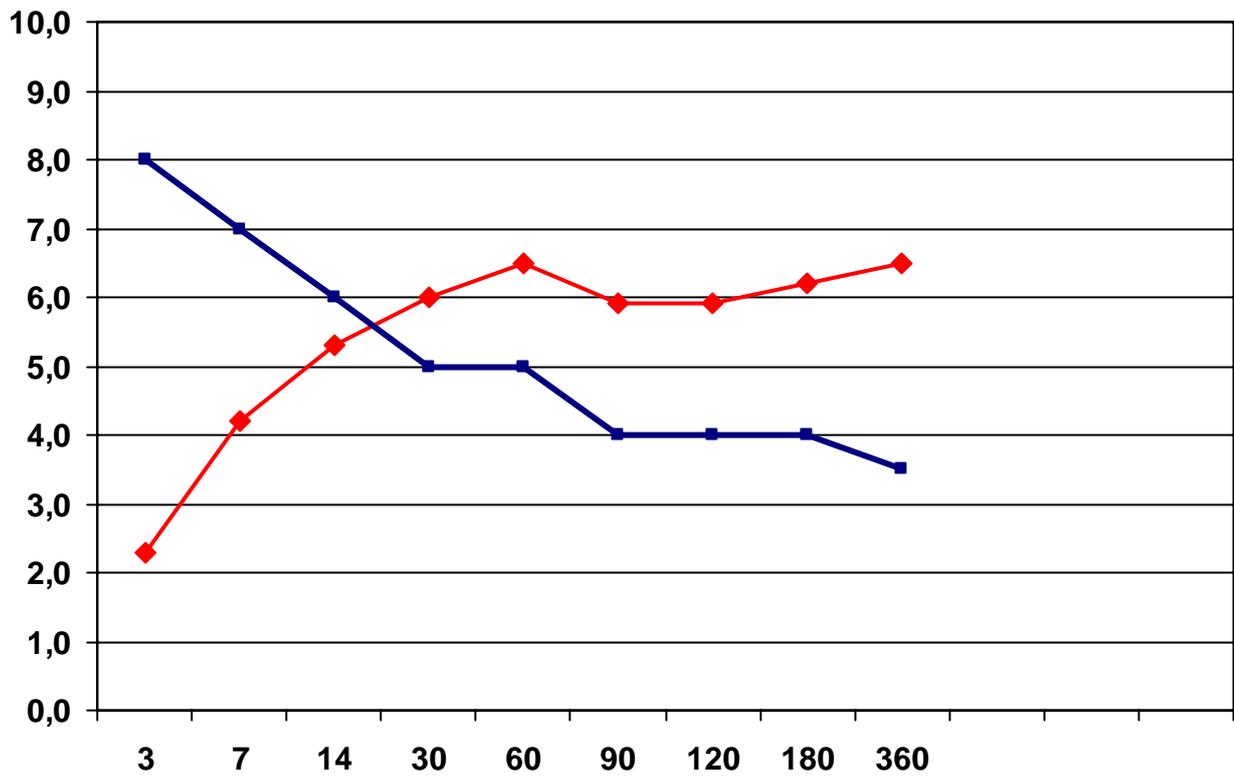


Figura 4. Livelli medi plasmatici del tacrolimus e del sirolimus nei pazienti in studio.

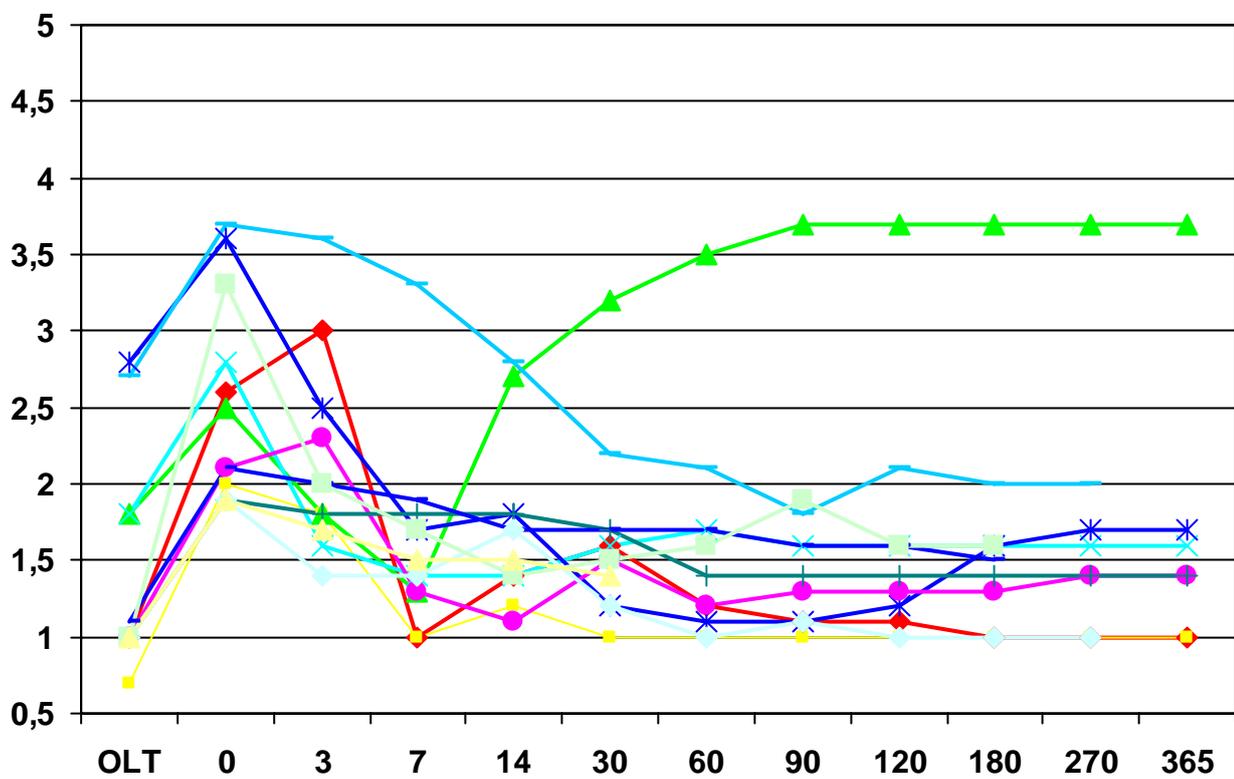


Figura 5. Andamento della creatinina plasmatica (mg/dl) di ciascuno dei 13 pazienti sottoposti a trattamento con rapamicina.

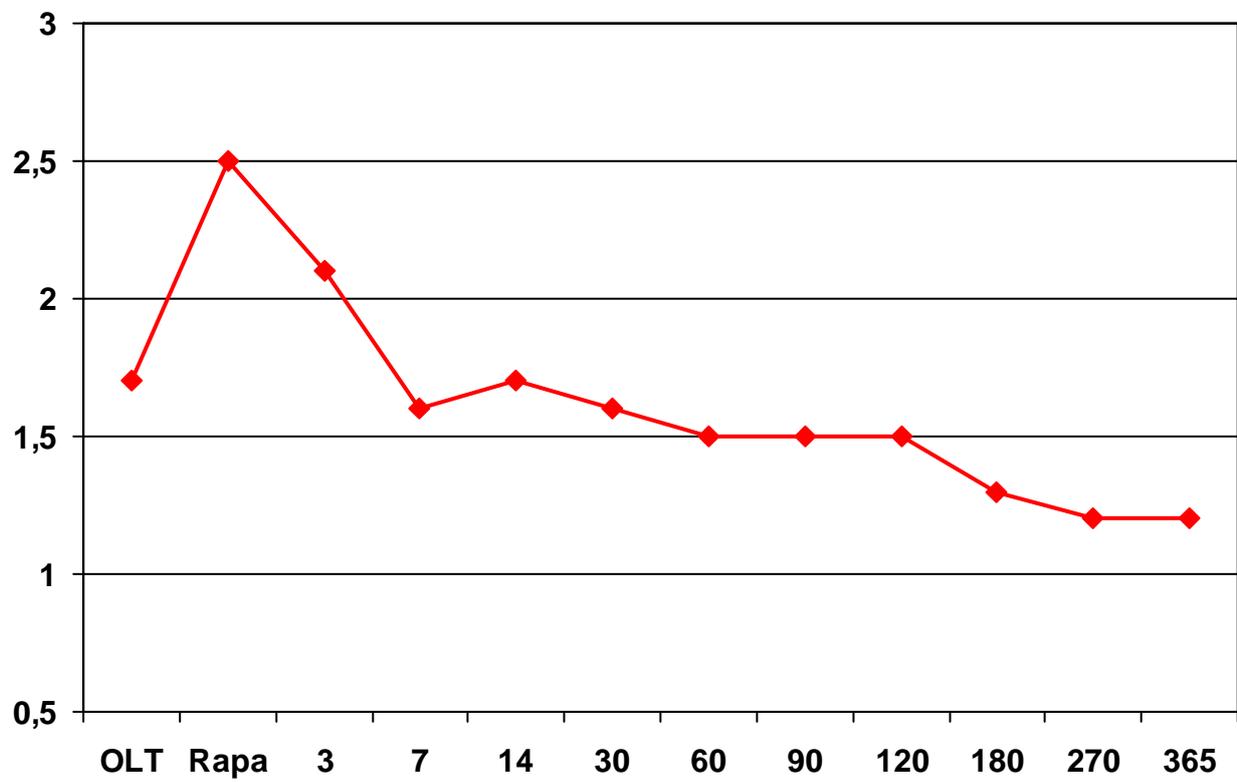


Figura 6. Andamento dei valori medi della creatinina plasmatica (mg/dl) nei pazienti sottoposti a trattamento con rapamicina.

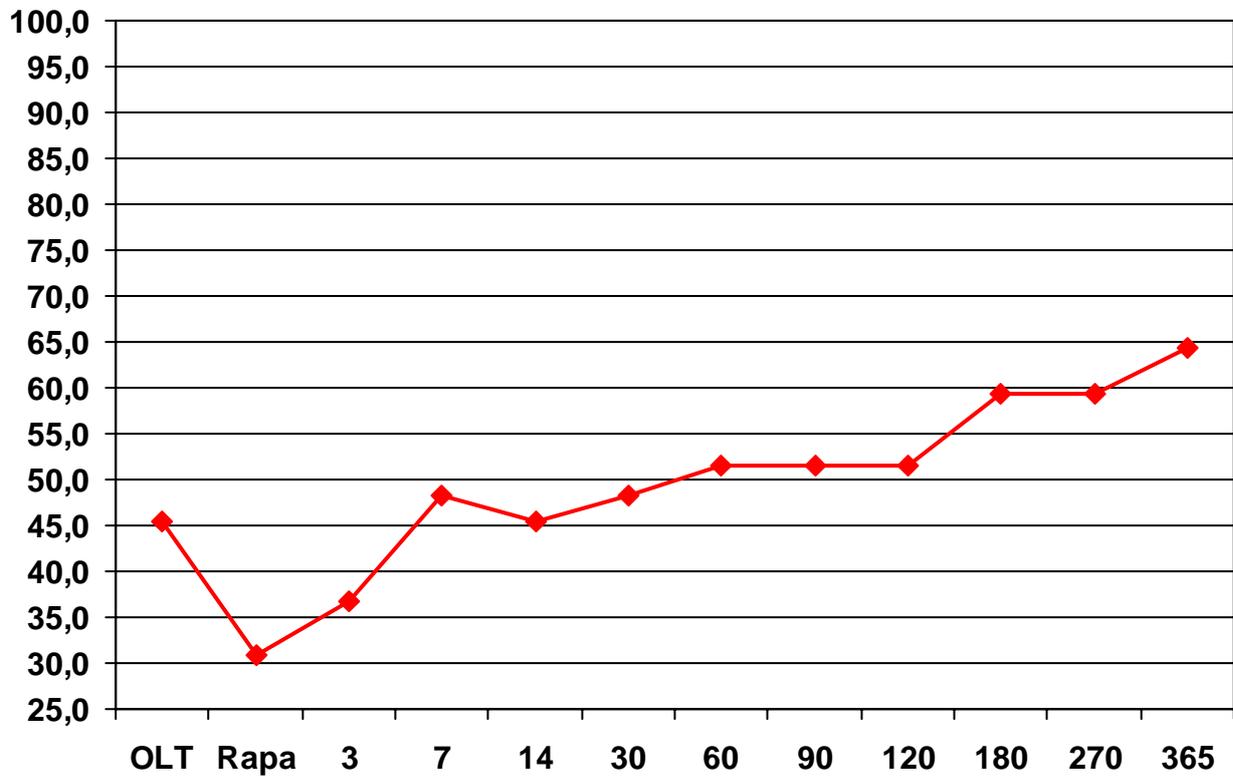


Figura 7. Andamento dei valori medi della clearance della creatinina nei pazienti sottoposti a trattamento con rapamicina per nefrotossicità da tacrolimus.

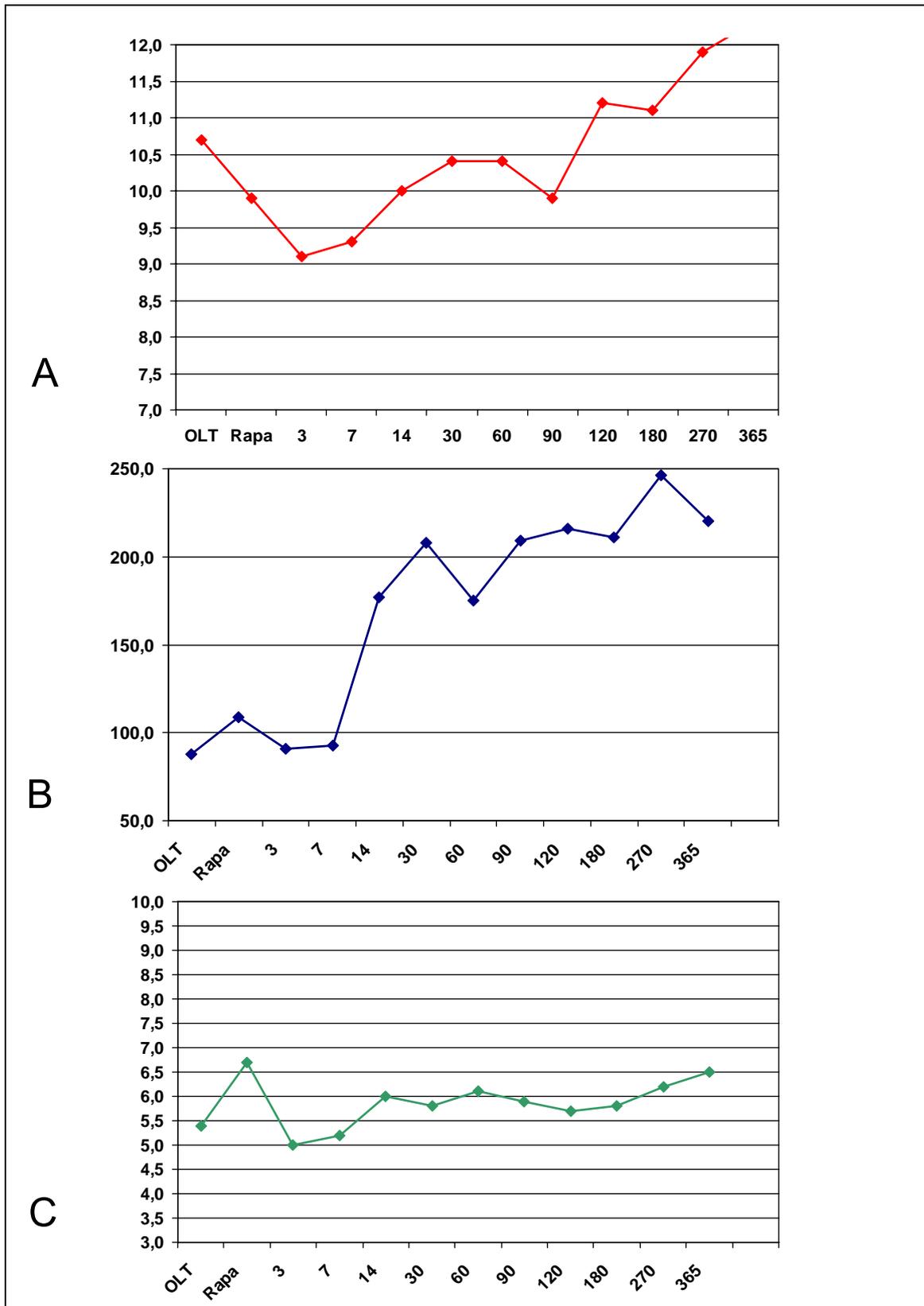


Figura 8. Andamento dei valori medi di diversi parametri ematologici dei pazienti trattati con rapamicina. A) Emoglobina plasmatica (g/dl). B) Piastrine (x 10³ U/L). C) Globuli bianchi (x10³ U/L)

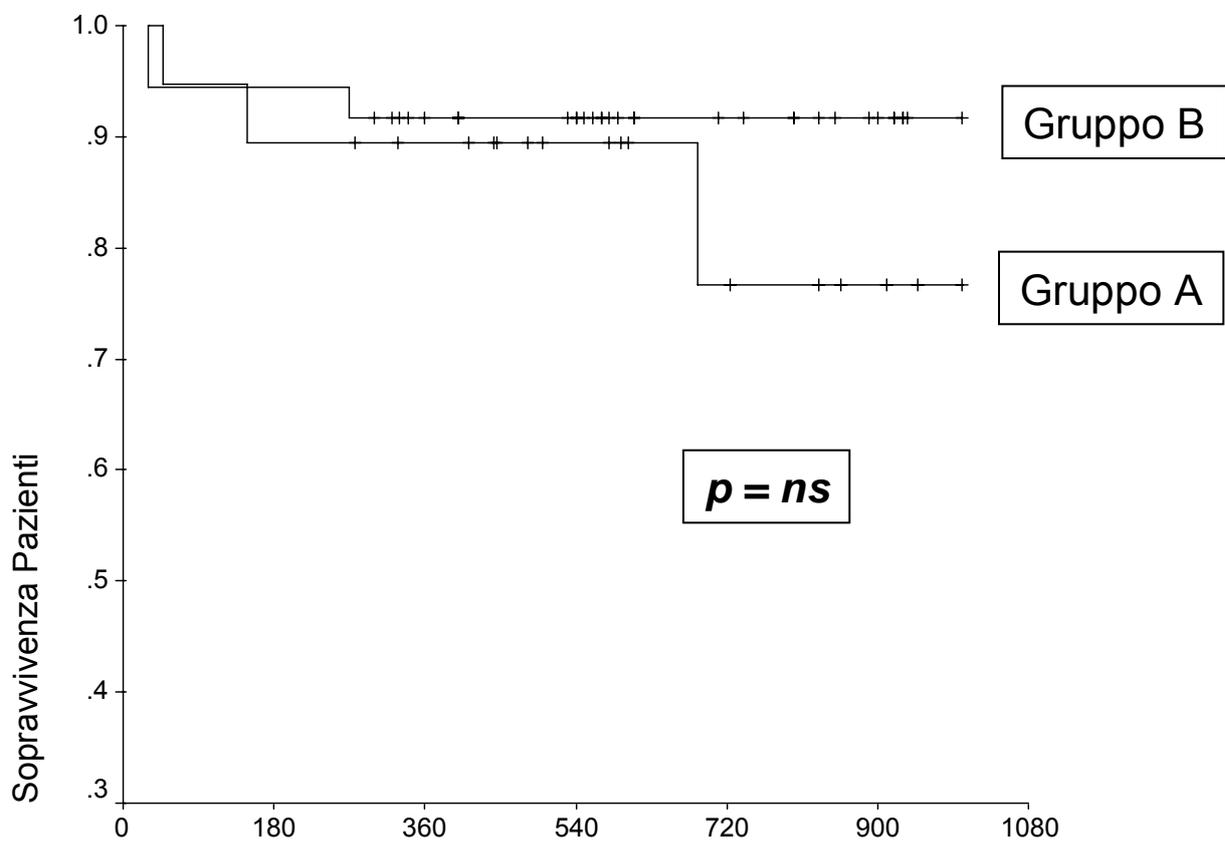


Figura 9. Curve di sopravvivenza dei pazienti trattati con rapamicina (gruppo A) e del gruppo di controllo (gruppo B). Log-rank non significativo.

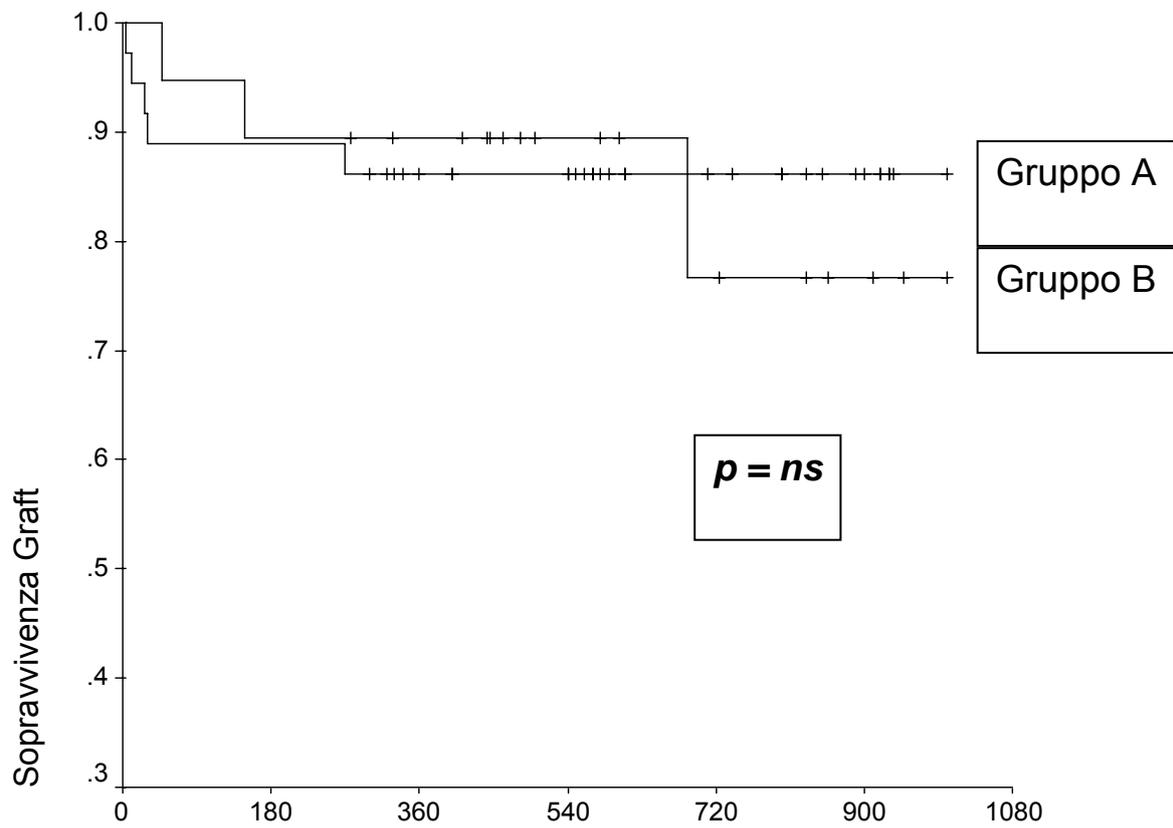


Figura 10. Curve di sopravvivenza dei graft dei pazienti trattati con rapamicina (gruppo A) e del gruppo di controllo (gruppo B). Log-rank non significativo.