

2018: il trapianto di rene compie 64 anni: *cosa ricordare e cosa sperare*

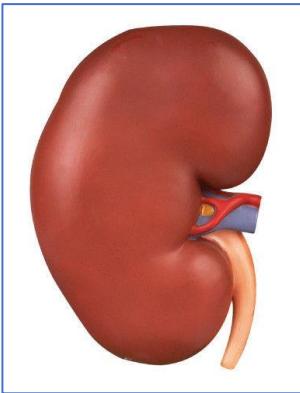


SILVIO SANDRINI

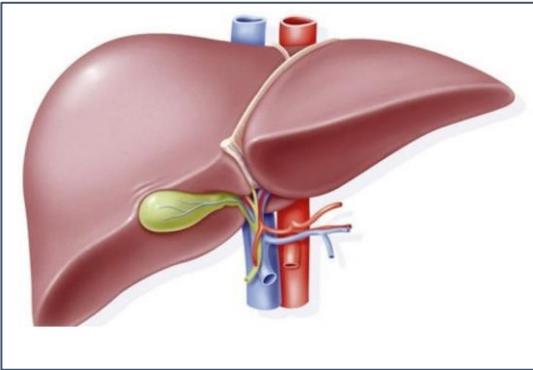
U.O.C. di Nefrologia; U.S Nefrologia del Trapianto

ASST Spedali Civili di Brescia

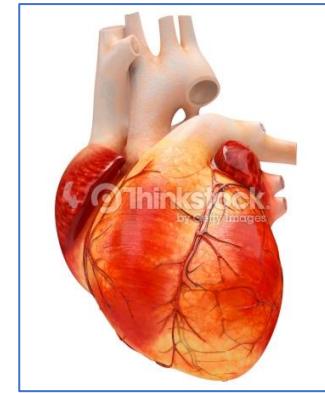
Il trapianto di organi in Italia



2014: 1589 trapianti



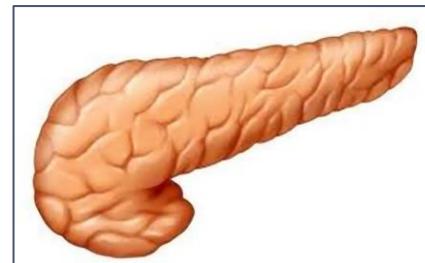
2014: 1059 trapianti



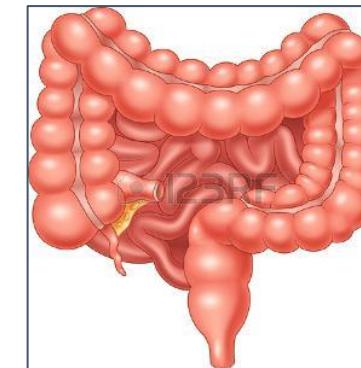
2014: 226 trapianti



Dal 2000 al 2009: 832 trapianti



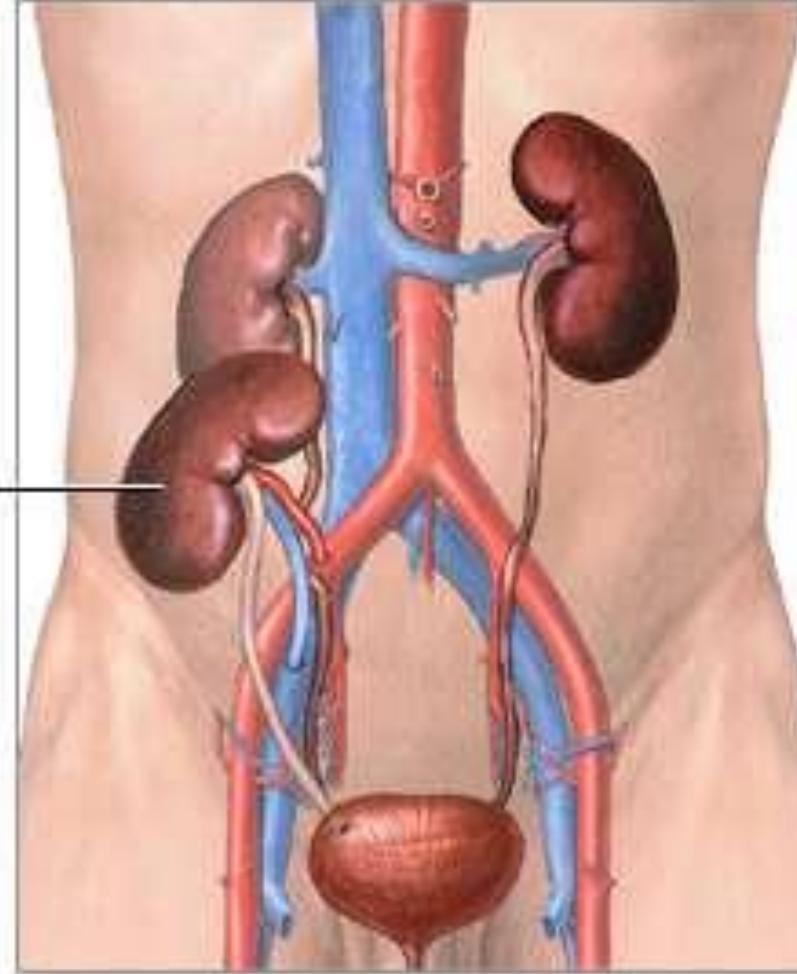
Circa 50 trapianti ogni anno



Dal 2001 al 2011: 59 trapianti

IL TRAPIANTO DI RENE, PROCEDURA CHIRURGICA

Transplanted
kidney



Il trapianto di rene **NON** è un trapianto salvavita!

Perchè fare un trapianto di rene?

IL TRAPIANTO, RISPETTO ALLA DIALISI

- *riduce del 50% il rischio di morte*
- *migliora la qualità di vita del paziente e dei suoi familiari*
- *riduce i costi della terapia!*

IL VALORE DEL TRAPIANTO

I consumi sanitari e i costi
dei trapiantati di rene in Italia

A cura di Concetta Maria Vaccaro

**Costo annuo di un trapiantato, dopo
il 1° anno: ~ 10,000 euro**

**Costo annuo di un emodializzato:
~ 35,000 euro**

Differenza : 25.000 euro/paziente

23 Dicembre 1954

Peter Bent Brigham Hospital, Boston

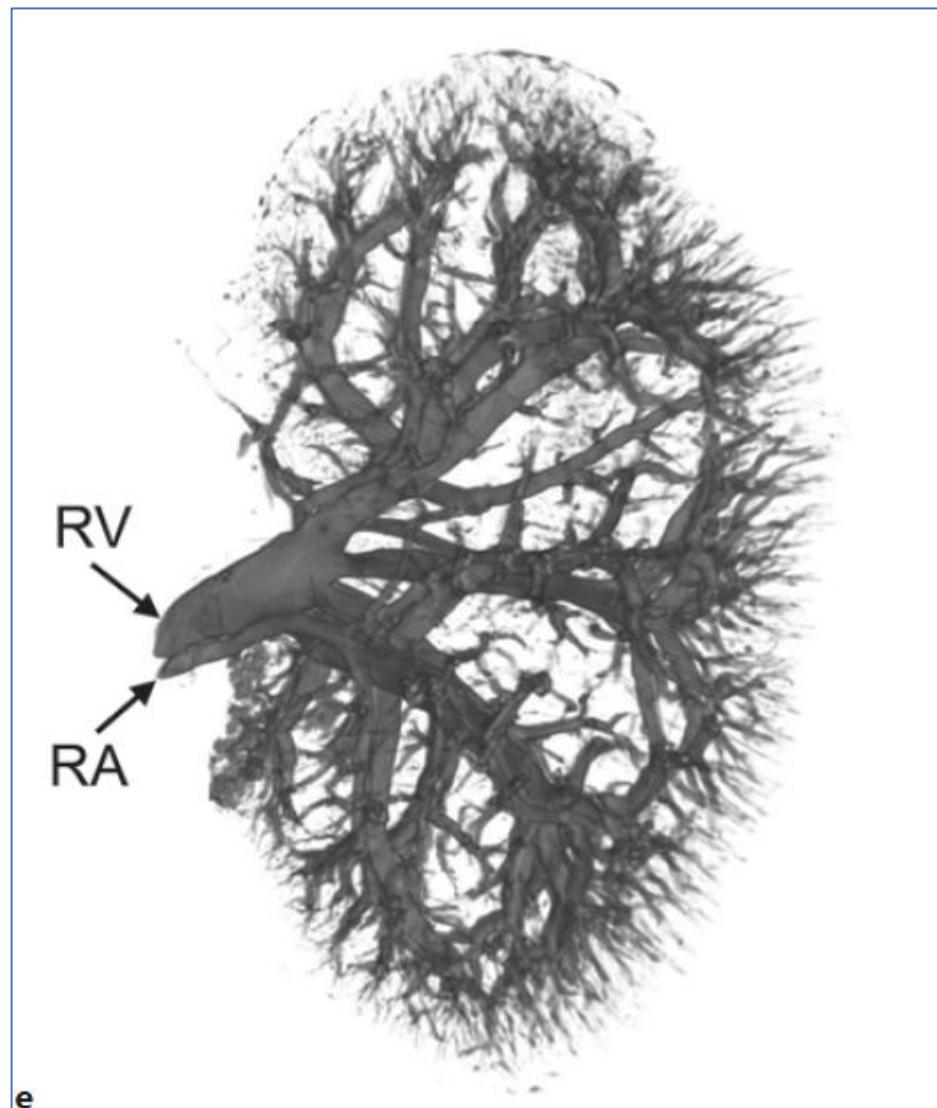
Joseph Murray John P Merrill J Hartwell Harrison



60 anni

Renal Bioengineering with Scaffolds Generated from Rat and Pig Kidneys

Marina Figliuzzi^a Giuseppe Remuzzi^{a, b} Andrea Remuzzi^{a, c}



Richard Herrick
(ricevente)

Ronald Herrick
(donatore)

Nephron Exp Nephrol 2014;126:113-118

1954-1960: Il programma trapianto muove i suoi primi passi

Necessità di andare oltre il trapianto tra gemelli omozigoti

➤ *Come evitare /curare il rigetto nell'immediato post trapianto?*

1958: irradiazione “total body” (11 pazienti, 10 decessi per infezioni!)

1959: un nuovo agente antiinfiammatorio: il CORTISONE

1959: farmaci antitumorali: mostarde nitrogenate, 6-mercaptopurine → **AZATIOPRINA**

➤ **1961: primo impiego dell'AZATIOPRINA associata a cortisone**

Il trapianto di rene da «sperimentale» diventa «terapeutico»

Ed in Italia ?

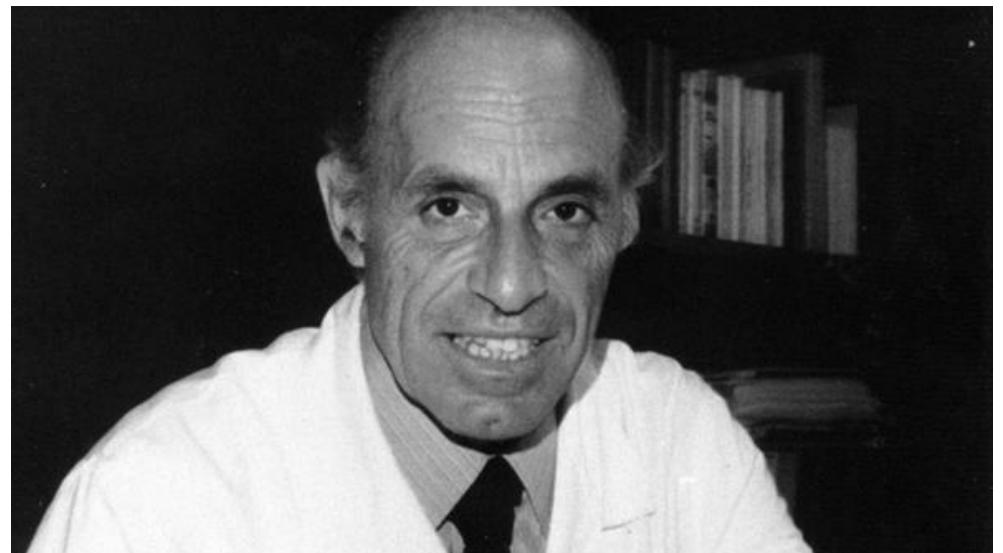
30 Aprile 1966: 1° trapianto di rene

Paride Stefanini



29 Novembre 1968: 2° trapianto di rene

Piero Confortini

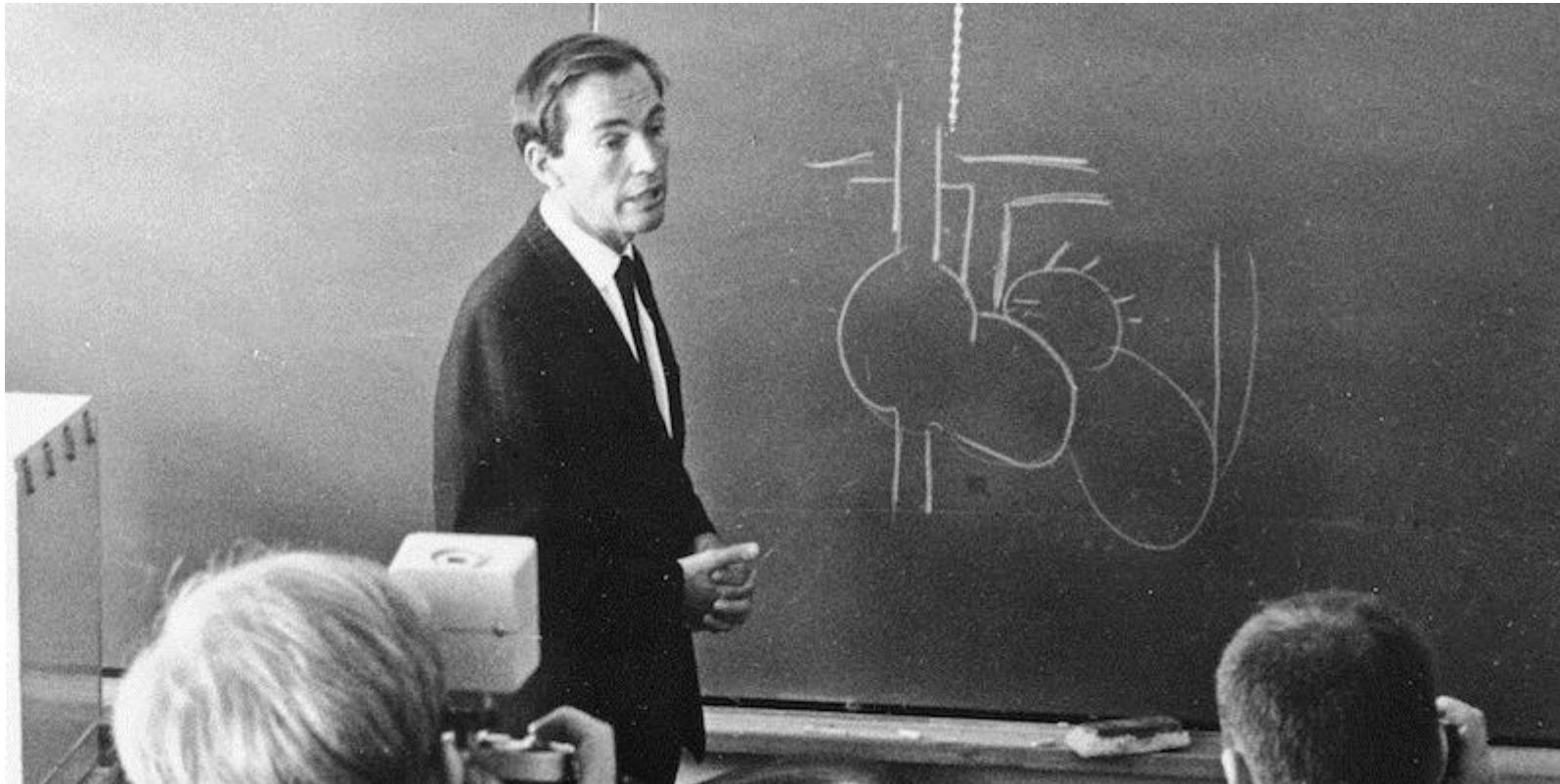


il primo trapianto d'organo in Italia:
un rene prelevato da una signora abruzzese e
trapiantato in una ragazza di diciassette anni.

La storia continua...

3 Dicembre 1967: 1° trapianto di cuore

A Città del Capo, in Sudafrica, il chirurgo Christian Barnard mise il cuore di *una donna di 25 anni in un uomo di 55*





1968: -I PRINCIPI DI HARVARD-

l'Università di Harvard pubblica le prime linee per definire la «MORTE CEREBRALE»

«cessazione irreversibile delle funzioni dell'intero cervello, ivi compreso il tronco encefalico»

OSSERVAZIONE

PRELIEVO

TRAPIANTO

In Italia, la prima legge che si occupava dei criteri per la valutazione della morte cerebrale è stata la n. **644 del 2/12/1975**

Lunedì 21 maggio 1979

Brescia:

**2^a città della Lombardia, dopo Milano,
a disporre di un Centro Trapianto di rene**

3^o Centro Trapianti in Lombardia

**N^o trapianti al 31 Dicembre 2017:
1602**

AFFERMAZIONE PER LA MEDICINA BRESCIANA

Primo trapianto di rene all'Ospedale della città

Ne ha beneficiato una donna - Il donatore è milanese

Trapianto di rene all'ospedale civile della nostra città. E' la prima volta che accade nella storia della medicina bresciana. Un traguardo importante, una affermazione di civiltà. Il trapianto di rene è un intervento quanti guarda alla vita, alla salute, alla sopravvivenza, a sempre più lunga vita, a semper più vita, a semper più istanze umane. Il trapianto di rene è un intervento che

Prof. Leonardo Loiacono

L'intervento è stato eseguito dal prof. Leonardo Loiacono. Lo stesso primario ha eseguito il trapianto: l'operazione si è svolta nella notte tra sabato e domenica ed è durata due ore e mezzo. Il nuovo rene, prelevato da un donatore milanese, è stato «innestato» su una donna, una casalinga bresciana da cinque anni sottoposta a dialisi.

Prof. Rosario Maiorca

L'intervento è stato eseguito dal prof. Leonardo Loiacono. Lo stesso primario ha eseguito il trapianto: l'operazione si è svolta nella notte tra sabato e domenica ed è durata due ore e mezzo. Il nuovo rene, prelevato da un donatore milanese, è stato «innestato» su una donna, una casalinga bresciana da cinque anni sottoposta a dialisi.

1961-1980: aumentano i trapianti, ma aumentano anche gli insuccessi!

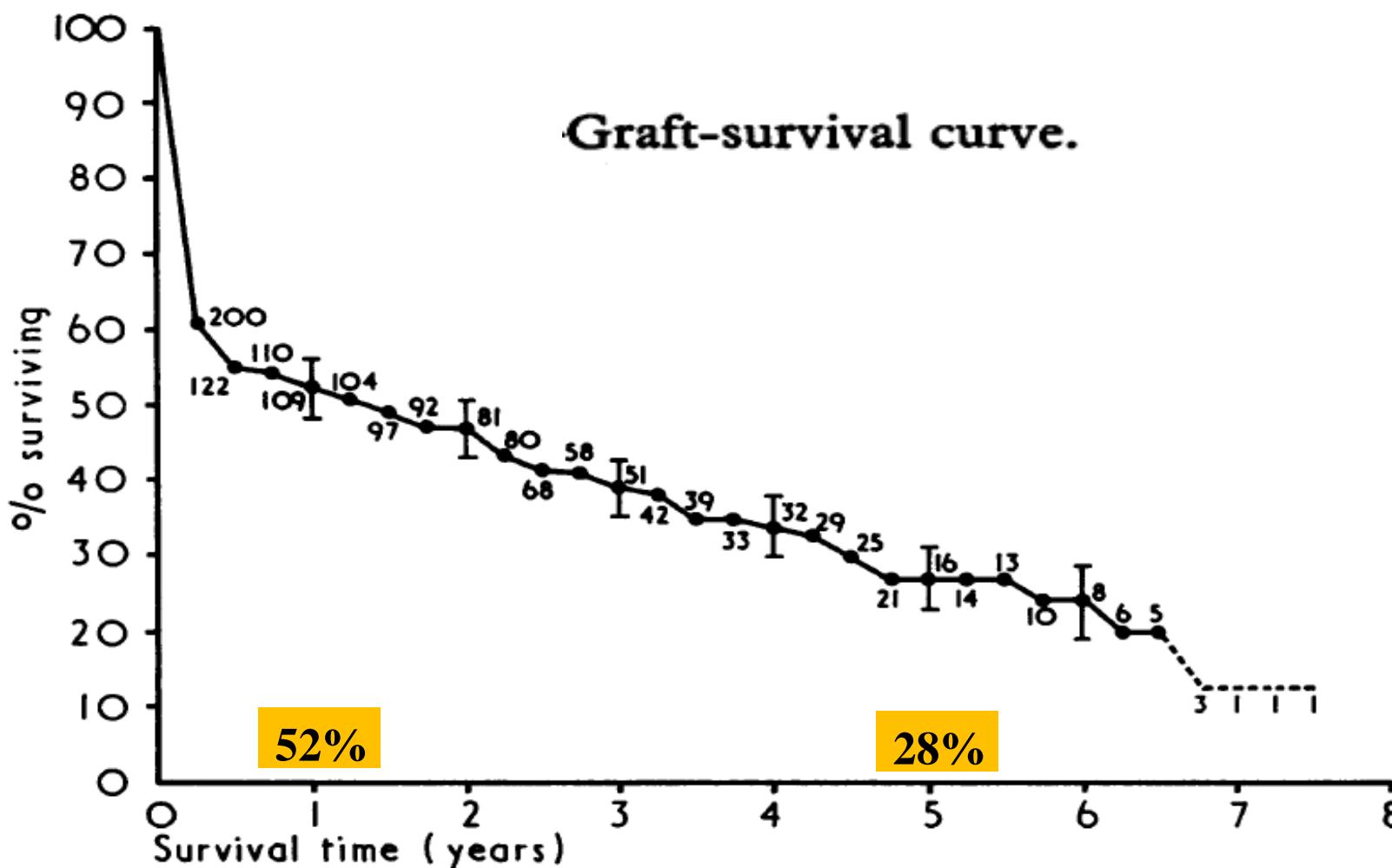
Alta incidenza di

- rigetto acuto → **perdita precoce del trapianto**
- complicanze infettive → **decesso del paziente**
- effetti collaterali da steroide → **scarsa qualità di vita**

Kidney Transplantation: Analysis of 200 Cases

S. A. TOMLINSON, M. P. JOSLIN, D. B. EVANS, V. C. JOYSEY, R. Y. CALNE

British Medical Journal, 1974, 4, 553-557



1978: 1° studio clinico con CICLOSPORINA

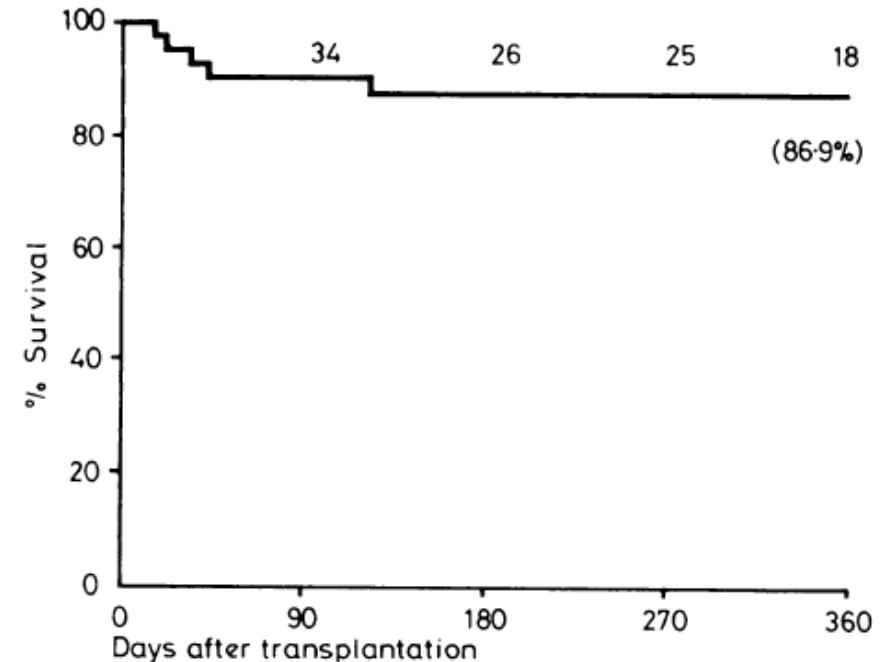
RY Calne et al.
Lancet, ii:1323.27

934

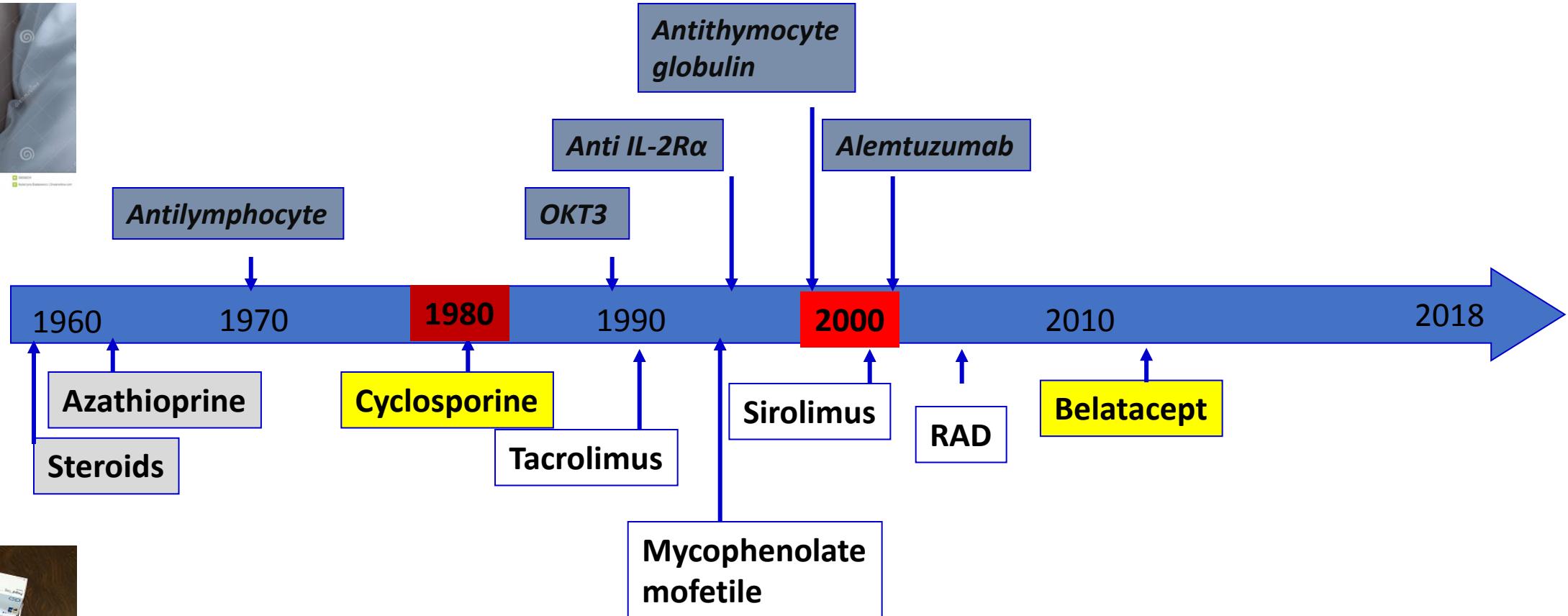
BRITISH MEDICAL JOURNAL VOLUME 282 21 MARCH 1981

Cyclosporin A in cadaveric organ transplantation

R Y CALNE, D J G WHITE, D B EVANS, S THIRU, R G HENDERSON, D V HAMILTON, K ROLLES, P McMASTER, T J DUFFY, B R D MACDOUGALL, R WILLIAMS



Status of immunosuppressive therapy and recent advances

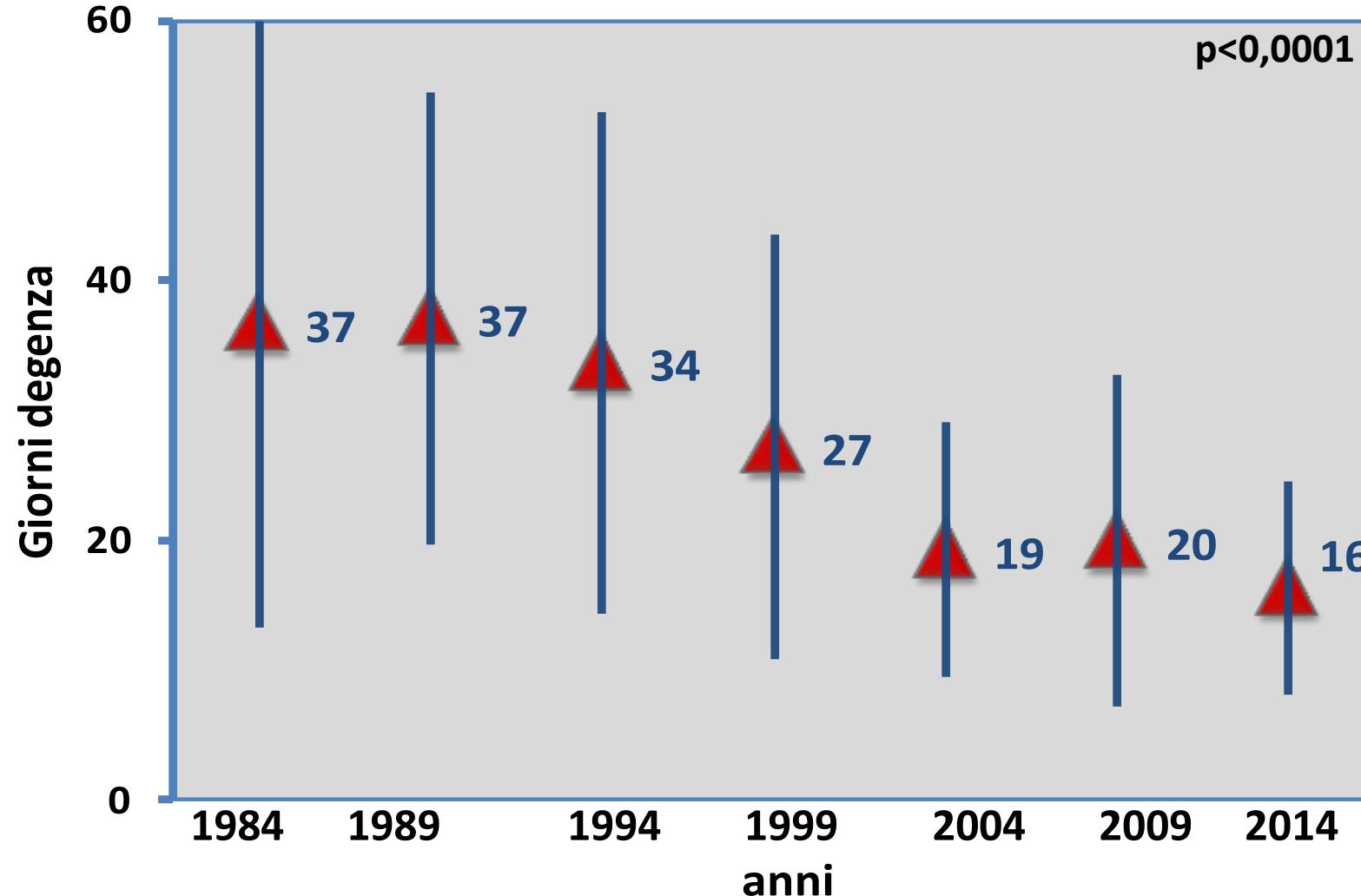


SOPRAVVIVENZA DELL'ORGANO TRAPIANTATO: PRIMO OBIETTIVO DELLA PROCEDURA

Periodi considerati	5° anno	10° anno	15° anno	20° anno	25° anno	30° anno	35° anno
numero pazienti	968	620	356	155	59	19	4
1980-84	67,9	55,3	49,2	39,3	31,5	21,0	21,0
1985-89	79,4	68,9	54,3	47,6	35,8	30,8	
1990-94	81,1	68,5	59,8	48,3	27,2		
1995-99	90,0	80,6	69,1	60,6			
2000-04	94,0	79,9	75,8				
2005-09	90,9	85,8					
2010-14	89,3						

**Andamento della probabilità di sopravvivenza del rene trapiantato
nei sette periodi di attività considerati (Kaplan-Mayer analisi)**

Trapianto di rene a Brescia: durata della degenza dopo trapianto nel corso degli anni



Trapianto di rene: cosa è cambiato negli ultimi 30 anni

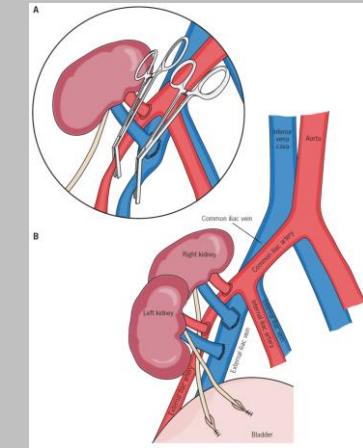
- **Donatori sempre più anziani: (*30% dei donatori > 70 anni*)**
- **Riceventi sempre più anziani: (*non raro il trapianto in soggetti > 75 anni*)**



- **Come utilizzare al meglio gli organi da donatori anziani**
- **Come «gestire» la terapia immunosoppressiva nel soggetto anziano**

1996: viene introdotto il «doppio trapianto di rene»

- **Razionale:** reni da donatori anziani (> 60 anni), ben funzionanti ma **NON** ottimali per la presenza di lesioni croniche, vengono utilizzati entrambi per un **SOLO** ricevente (anziano)



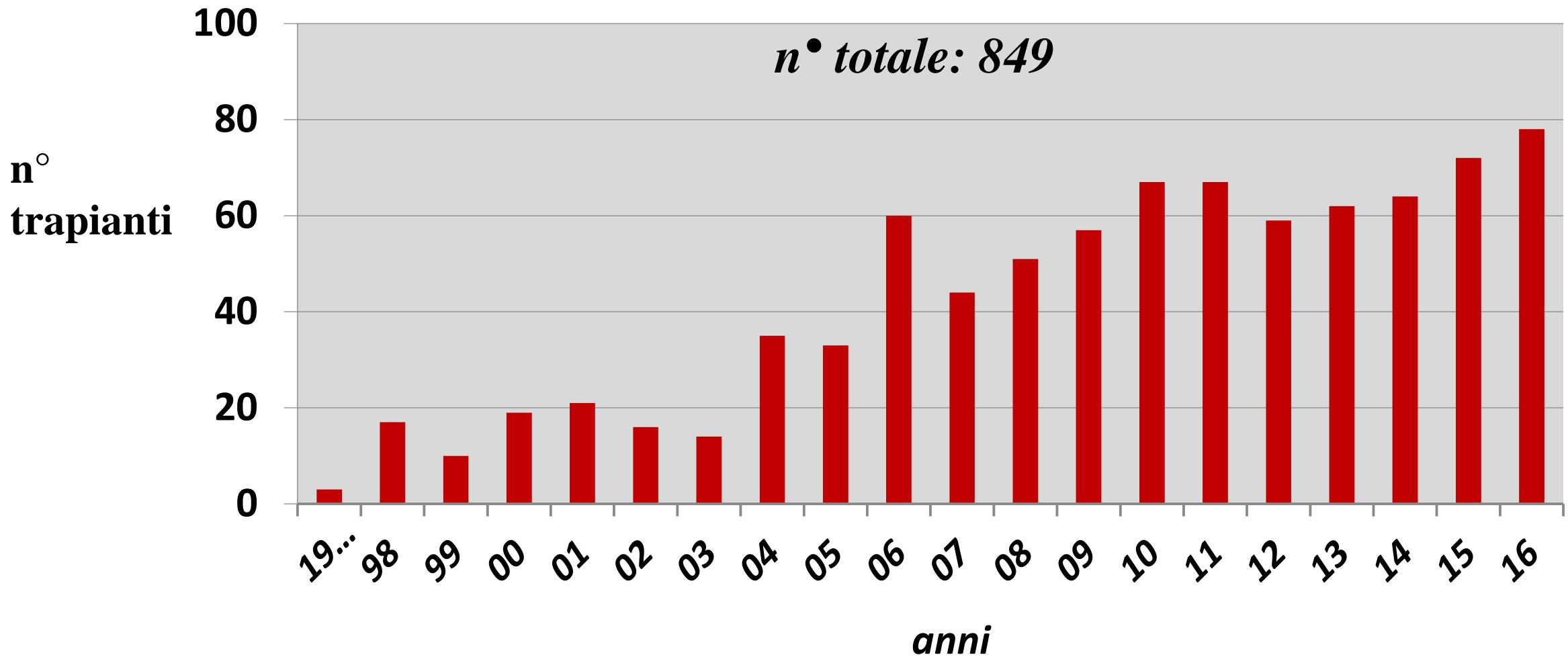
J Am Soc Nephrol 10: 2591-2598, 1999

Early Experience with Dual Kidney Transplantation in Adults using Expanded Donor Criteria

GIUSEPPE REMUZZI,* JOSEP GRINYÒ,† PIERO RUGGENENTI,* MARCO BEATINI,‡
EDWARD H. COLE,§ EDGAR L. MILFORD,|| BARRY M. BRENNER,|| and
THE DOUBLE KIDNEY TRANSPLANT GROUP (DKG)^A



Attività di doppio trapianto di rene in area *NITp*



2000: in Italia riparte il trapianto da donatore vivente

Percentuale di trapianti da donatore vivente:

USA: 40%

UK: 45%

Italia : < 10%

Il trapianto da vivente

Pro

- **Programmabile**
- **Fattibile prima della dialisi (pre-emptive)**
- **Più sicuro (si studia meglio il donatore)**
- **Migliori risultati**

Contro

- **Potenziali rischi per il donatore**

Rischio di dialisi: < 1 caso/200 donatori

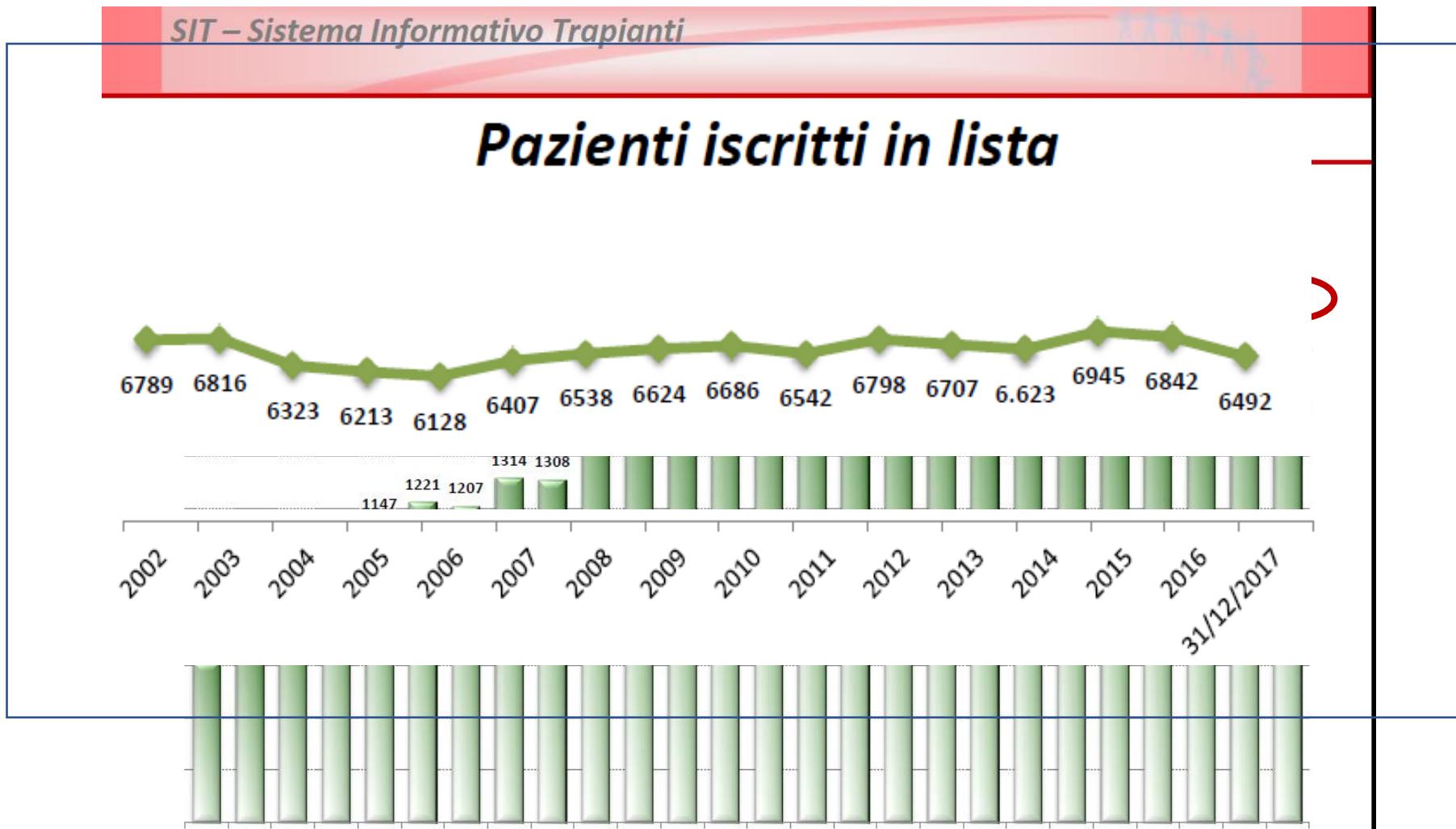
Chi può donare:

Familiari	+++
Coniugi	+++
Parenti	+
Altri	+/-

Il trapianto da donatore vivente oggi in Italia

- **In progressiva crescita** (*15% di tutti i trapianti*)
- **Esteso anche a coppie anziane** (*>65 anni*)
- **Grandi differenze di attività tra i vari centri:**
alcuni: *> 50 trapianti/anno*
altri: *< 5 trapianti/anno*

Il trapianto di rene in Italia: le cifre



Le problematiche ancora irrisolte, da affrontare nei prossimi anni

- **Ridurre** *la mortalità del paziente dopo trapianto*
- **Prolungare** *la sopravvivenza del rene trapiantato*
- **Ridurre** *gli effetti collaterali “minori” della terapia immunosoppressiva*
- **Aumentare** *l’offerta di trapianto*

Cosa aspettarci dalla ricerca?

La “*tolleranza immunologica*”: un obiettivo della ricerca nel campo dei trapianti

Condizione caratterizzata da nessuna reazione di rigetto verso il rene trapiantato, pur in assenza di farmaci immunosoppressori, a fronte di una difesa immunitaria integra verso virus, batteri ed altri patogeni.

Molti studi ma poche speranze per il futuro più prossimo

Lo xenotripianto

- Trapianto di organi/tessuti/cellule tra due specie diverse.
- Nello specifico, significa trapiantare ad un uomo un rene di un animale

Lo xenotripianto

Utilizzo iniziale dei primati (*scimmia, babuino*):

- immunologicamente molto vicini all'uomo
- presto abbandonati per il *rischio di trasmissione di infezioni* e per *ragioni etiche*

La scelta cadde sul maiale

- **Simile all'uomo** per taglia, anatomia e fisiologia renale
- **Ma, geneticamente** più lontano dei primati
- *Il rigetto umorale iperacuto* fu subito uno dei problemi più gravi da affrontare
- *Gli studi per superare questo problema portarono, negli anni '90, al maiale transgenico (geneticamente modificato)*
- *Gli studi continuano, difficile prevedere lo sviluppo futuro*

Nuove frontiere della bioingegneria: la rigenerazione renale a scopo di trapianto

Obiettivi:

- *ottenere reni personalizzati*
- *superare la scarsità dei reni disponibili per il trapianto*

Modalità:

dal rene “malato” del paziente, togliere tutte le cellule (decellulararlo)

per poi rigenerarlo con cellule totipotenti del paziente che poi lo riceverà

Nuove frontiere della bioingegneria: la rigenerazione renale a scopo di trapianto

Passaggi della procedura

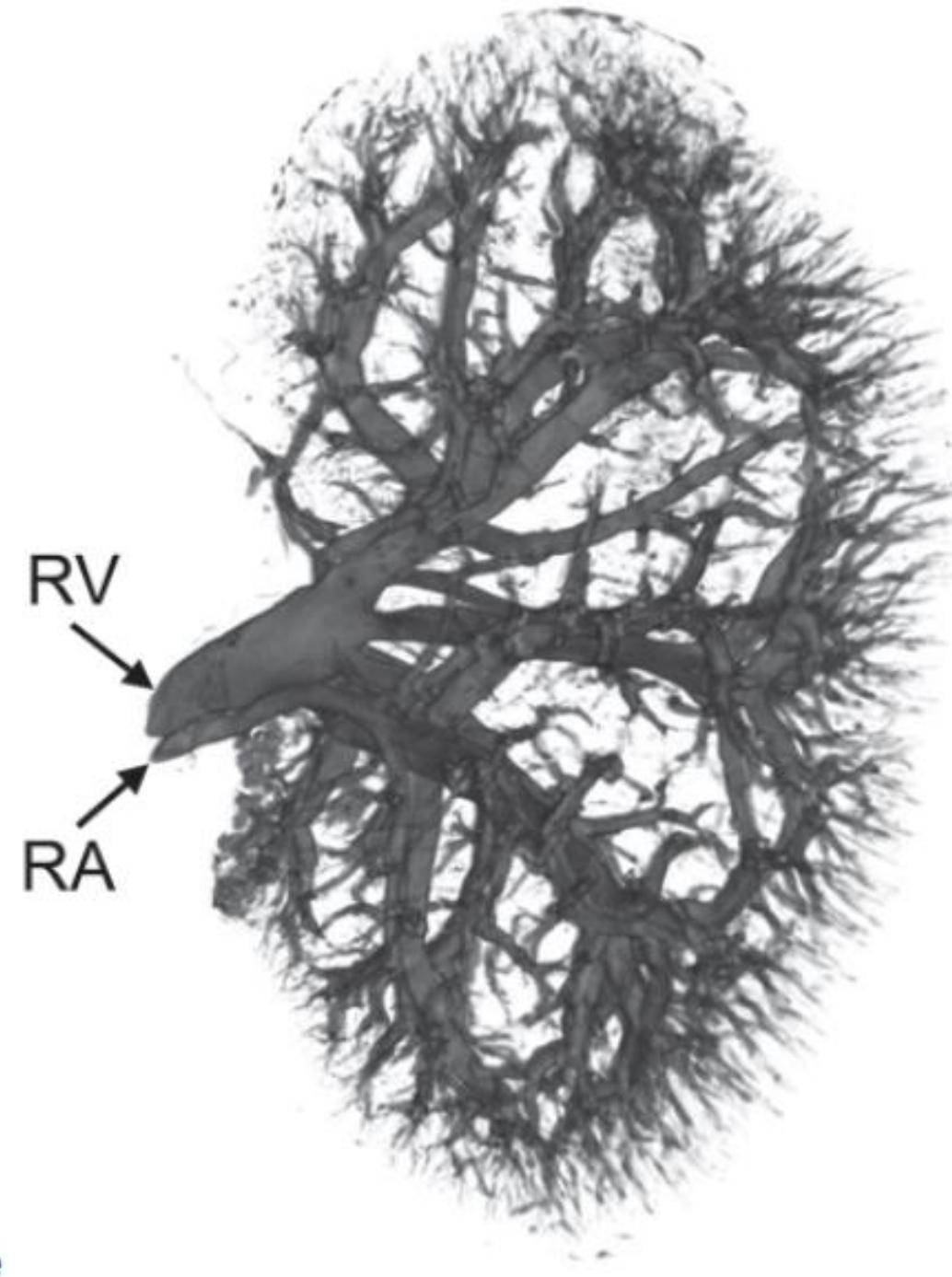
1°: decellularizzazione del rene mediante tecniche di “lavaggio/perfusione”

Si ottiene l’impalcatura renale (scaffold), costituita dalla matrice extracellulare e dai vasi, anche pericapillari e glomerulari. Questo passaggio è molto delicato perché deve preservare la struttura e la composizione della matrice extracellulare

2° coltivazione delle cellule embrionali del paziente

3° ricellularizzazione, iniettare nel rene attraverso l’arteria renale e l’uretere le cellule prima coltivate. L’adesione delle cellule alla matrice extracellulare stimola la loro differenziazione in cellule renali funzionali (*>30 tipi diversi di cellule renali*).

Ad oggi , i principali studi sono stati eseguiti su reni di ratto e di maiale



**Scaffold: immagine
tridimensionale**

**Difficile prevedere oggi
i risultati futuri**

*from G Remuzzi et al.
Nephron Exp Nephrol 2014; 126:113-118*

2018: il trapianto di rene compie 64 anni: cosa ricordare e cosa sperare

Cosa ricordare:

- **l'entusiasmo** di noi medici nell'affrontare un progetto «affascinante» come il trapianto
- **l'interesse** crescente dell'intera comunità verso questa problematica
- **il dramma** degli insuccessi, purtroppo non rari
- **la forza di volontà** dei pazienti nel cercare una qualità di vita sempre migliore
- **la collaborazione** con il personale paramedico. Spesso più entusiasta di noi
- in questi 64 anni il trapianto è diventato **la migliore terapia** della malattia renale cronica

Cosa sperare

- il trapianto possa superare la fase di stallo che oggi sta vivendo
- le autorità sanitarie regionali e nazionali mantengano vivo l'interesse verso il trapianto
- che le industrie farmaceutiche riprendano interesse verso lo sviluppo di nuovi farmaci
- che lo xenotripianto o la bioingegneria possano farci superare i limiti della donazione, purtroppo sempre insufficiente

2004: il trapianto di rene ha compiuto 50 anni.

MEDICAL HISTORY

Transplantation — A Medical Miracle of the 20th Century

Peter J. Morris, F.R.S.

N ENGL J MED 351;26 WWW.NEJM.ORG DECEMBER 23, 2004