

Malattia renale cronica (MRC)

Patologia

La malattia renale cronica (MRC) è una malattia progressiva che si manifesta con la graduale perdita della funzionalità del rene nel corso del tempo.¹ Man mano che la MRC peggiora può progredire fino all'insufficienza renale e alla malattia renale allo stadio terminale (ESRD), che è la fase finale e più critica della malattia, in cui i reni non possono più funzionare senza supporto.² Si giunge a questo stadio quando la funzione renale di un paziente è inferiore al 15%.³ L'ESRD rappresenta un onere sanitario globale significativo, che colpisce tra 5 e 7 milioni di pazienti in tutto il mondo.⁴

Malattia renale allo stadio terminale (End-Stage Renal Disease, ESRD) e trapianto

Per i pazienti che progrediscono all'ESRD si dimostra necessaria una terapia sostitutiva renale (RRT) che comporta la dialisi o il trapianto di rene. Il numero di pazienti che richiedono la RRT è in crescita: nel 2016, 97.996 pazienti da 39 Paesi europei o affacciati sul mediterraneo hanno dovuto iniziare una RRT per ESRD.⁵

Il trapianto d'organo viene generalmente offerto ai pazienti quando tutte le altre strategie terapeutiche si sono rivelate inefficaci, si tratta dunque nella maggior parte dei casi di un intervento salvavita.⁶ Il sistema immunitario del ricevente gioca un ruolo critico nei trapianti d'organo, e rappresenta un ostacolo significativo al successo della procedura; la possibilità di reperire un rene per il trapianto dipende sia dalla quantità di organi disponibili che dalla loro compatibilità con il ricevente. La compatibilità è determinata da un complesso di fattori, tra cui il gruppo sanguigno e i livelli esistenti di anticorpi diretti contro gli antigeni di istocompatibilità o Human Leukocyte Antigens (HLA) del donatore.⁶ Lo sviluppo di anticorpi anti-HLA è favorito da una serie di fattori, quali un precedente trapianto, una gravidanza, trasfusioni di sangue.⁷

In totale circa 70.000 pazienti in Europa sono in attesa di un trapianto di rene⁸, fra cui oltre un terzo sono classificati come sensibilizzati (ossia hanno sviluppato anticorpi contro la maggior parte degli antigeni più frequenti tra i donatori, per cui è estremamente difficile reperire un rene compatibile), e fino al 15% come altamente sensibilizzati (definiti come cPRA \geq 80%).^{7,9,15}

Nel periodo 2002-2019 in Italia le iscrizioni in lista d'attesa per trapianto di rene sono state 54.707, relative a 38.701 pazienti (per il 97% adulti) candidati al primo trapianto o a ritrapianto. Dei 38.701 pazienti iscritti, 775 facevano parte del Programma Nazionale Iperimmuni (2%).¹¹ I pazienti in attesa di trapianto di rene, con anzianità di dialisi di almeno 8 anni e con iperimmunizzazione con anticorpi che reagiscono contro più del 90% della popolazione (PRAⁱ>90), vengono inseriti in un programma nazionale dedicato, chiamato PNI (Programma Nazionale Iperimmuni) realizzato per il paziente di difficile trapiantabilità. Nel 2019 i pazienti iscritti al PNI erano 260. Quando si rende disponibile un organo da donatore deceduto, gli iscritti al PNI hanno la priorità rispetto agli altri pazienti in lista d'attesa.¹²

Liste d'attesa e pazienti altamente sensibilizzati

L'accumulo di pazienti altamente sensibilizzati nelle liste d'attesa per il trapianto di rene costituisce un problema crescente. Si tratta, infatti, di pazienti che hanno sviluppato anticorpi contro la maggior parte degli HLA più frequenti tra i donatori, per cui è estremamente difficile reperire un rene negativo al test di crossmatch, che determina la reattività degli anticorpi del ricevente verso l'organo del donatore.⁷

Il livello di sensibilizzazione di un malato nei confronti delle molecole HLA viene stimato con il PRA (Panel Reactive Antibody) calcolato o virtuale (cPRA, vPRA) o frequenza relativa calcolata (cRF), che definisce, da un punto di vista clinico, quale è la percentuale dei potenziali donatori riconosciuta dagli anticorpi anti-HLA presenti nel paziente.^{7,10} Il numero di donatori necessari per trovare una corrispondenza accettabile per un trapianto aumenta in modo esponenziale per i candidati con cPRA > 95%. Si stima che per ottenere una probabilità del 95% di trovare un donatore accettabile, un candidato con un cPRA del 99% dovrebbe far parte di 300 sessioni di match del potenziale donatore, con un cPRA del 99,5% di 600, un candidato con cPRA del 99,9% di 3.000 ed infine un candidato con un cPRA 99,99% di 30.000 match di corrispondenza. Il numero di match necessari per cPRA che si avvicina al 100% è estremamente alto (300.000 per un cPRA di 99,999%)¹⁰

La presenza di anticorpi capaci di reagire contro l'organo del donatore è associata a reazioni di rigetto iper-acute, e di fatto esclude i pazienti dalla possibilità di ricevere un rene sano. Si definiscono "altamente sensibilizzati" i pazienti che possiedono anticorpi diretti contro gli HLA del \geq 80-100% dei donatori; ciò causa tempi di attesa molto lunghi per ricevere un trapianto, associati a un più elevato rischio di mortalità durante l'attesa.⁷

L'impatto sulla vita dei pazienti

Il tempo di attesa del trapianto per i pazienti con ipersensibilità rimane elevato nonostante la possibilità di accedere a programmi come il PNI, a causa della difficoltà di reperire un organo compatibile.^{7,15} Uno studio condotto recentemente sulla qualità di vita dei pazienti in attesa di ricevere un trapianto di rene da donatore deceduto ha evidenziato come la lunga permanenza in dialisi si associ a frustrazione, senso di privazione della libertà e difficoltà ad organizzare la vita personale a causa delle lunghe sedute in dialisi.¹³

La dialisi sostituisce solo parzialmente e solo alcune delle funzionalità renali, il paziente in dialisi e la sua famiglia devono pertanto collaborare strettamente con i medici e adeguare la propria routine di vita. La frequenza e la durata delle sedute di dialisi extracorporea dipendono dalle caratteristiche del paziente e dalla patologia; nella maggioranza dei casi sono necessarie 3 sedute di una media di 4 ore ciascuna ogni settimana. Alcuni pazienti possono sentirsi spossati e deboli, sia durante che dopo la dialisi, a causa della rapida rimozione di liquidi. Talvolta possono manifestarsi anche cefalea, nausea e crampi muscolari. I pazienti in dialisi sono a rischio di edema polmonare e iperpotassiemia, che possono metterne a rischio la vita; devono tenere costantemente sotto controllo la quantità di acqua nell'organismo, assumere farmaci e vitamine, seguire una dieta rigida, limitare fortemente l'assunzione di liquidi.¹⁴

L'attesa per la disponibilità di un organo porta a una continua altalena tra speranza e paura, alla sensazione che il proprio tempo stia per scadere e alla fatica di dover essere sempre immediatamente pronti all'intervento. Durante l'attesa di un organo spesso le condizioni fisiche del paziente si aggravano, con il rischio – e la paura - di ritardare ulteriormente o di non poter più accedere al trapianto.¹³

Gli approcci terapeutici e le prospettive future

La difficoltà di reperimento di organi compatibili rende necessari approcci terapeutici alternativi per i pazienti altamente sensibilizzati: la desensibilizzazione, il programma cross-over e la donazione samaritana.¹²

Attualmente la desensibilizzazione si ottiene rimuovendo gli anticorpi del ricevente con tecniche di plasmateresi o immunoafèresi; in seguito, è necessario utilizzare farmaci specifici che impediscono o che riducono la nuova formazione degli anticorpi. Questa procedura è possibile solo in alcuni casi su pazienti con specifici valori degli anticorpi.¹² I farmaci impiegati nella desensibilizzazione sono spesso utilizzati off-label, inoltre il rischio di ABMR (rigetto anticorpo-mediato), sia precoce che tardivo, rimane comunque elevato.^{7,15}

La donazione di rene può anche avvenire da donatore vivente, familiare o consanguineo o affettivamente legato, tuttavia ricevente e potenziale donatore, nel 10% dei casi, non sono compatibili. In questo caso subentra la possibilità di accedere al programma di trapianto in modalità cross-over, ossia uno scambio di donatori presenti in un pool, formato da coppie donatore-ricevente incompatibili tra loro.¹² Esiste poi la possibilità di inserire nelle catene cross-over i così detti donatori samaritani, ossia individui che offrono un proprio rene alla collettività e non ad uno specifico ricevente.¹²

I protocolli per la desensibilizzazione attualmente in uso richiedono una pianificazione rigorosa ed hanno efficacia variabile, soprattutto nei pazienti altamente sensibilizzati; richiedono inoltre settimane o mesi di tempo, mentre gli organi da donatore deceduto devono essere trapiantati entro poche ore.

Bibliografia:

1. Chronic kidney disease, disponibile al sito: [Chronic kidney disease \(CKD\) - Symptoms, causes, treatment | National Kidney Foundation](#), ultimo accesso 20.07.2022
2. Johns Hopkins Medicine. End Stage Renal Disease (ESRD). Disponibile al sito: <https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/end-stage-renal-failure>, ultimo accesso 20.07.2022
3. NIH (2018). What is kidney failure? Disponibile al sito: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/kidney-disease/kidney-failure/>, ultimo accesso 20.07.2022
4. Ji-Cheng Lv & Lu-Xia Zhang, Adv Exp Med Biol. 2019;1165:3-15
5. Stel VS et al, Kidney International Volume 100, Issue 1, July 2021, Pages 182-195
6. British Society For Immunology. Transplant Immunology. Disponibile al sito <https://www.immunology.org/sites/default/files/Transplant%20Immunology.pdf> ultimo accesso 12/07/2022.
7. Sebastiaan Heide & Frans H.J. Claas, Expert Review of Clinical Immunology 2018, 14:8, 673-679, DOI: 10.1080/1744666X.2018.1498335
8. Newsletter Transplant 2021, disponibile al sito <https://freepub.edqm.eu/publications/PUBSD-87/detail>, ultimo accesso 20.07.2022
9. Manook M, et al. Lancet 2017; 389(10070):727-734
10. Keith DS, Vranic GM. Approach to the highly sensitized kidney transplant candidate. Clin J Am Soc Nephrol. 2016;11(4):684-93
11. Valutazione di qualità dell'attività del trapianto di rene 2000-2019, disponibile al sito 2.Valutazione di qualità dell'attività del trapianto di rene 2000-2019 (salute.gov.it), ultimo accesso 12/07/2022.
12. Programma Nazionale Iperimmuni, disponibile al sito VISTART (salute.gov.it), ultimo accesso 12/07/2022
13. Nilsson K, et al. Patient Education and Counseling 105 (2022) 2422-2428
14. Vivere in emodialisi, disponibile sul sito https://www.asst-spedalicivili.it/upload/spedalicivili_brescia/gestionedocumentale/D0726065-VivereinEmodialisi_784_20700.pdf?, ultimo accesso 20.07.2022

ⁱ *PRA: panel reactive antibody

Contatti per i media

Ufficio stampa



Monica Marsiglia | monica.marsiglia@pharmalex.com | +39 340 4971160

Martina Iozzia | martina.iozzia@pharmalex.com | +39 348 6837542

Silvia Pusterla | silvia.pusterla@pharmalex.com | +39 348 8961745

Tracking no.: HANS-MA.ITA.22.005-001