

L'ASSISTENZA A LUNGO TERMINE DEL PAZIENTE TRAPIANTATO DI RENE

A. Icardi, P. Sacco, F. Salvatore

U.O. Nefrologia e Dialisi, Dipartimento di Medicina Interna, Ospedale "La Colletta", ASL 3, Arezano (GE)

Long-term management of renal transplant recipients

Transplantation has been demonstrated to improve the quality of life and long-term survival of patients with end-stage renal disease (ESRD) when compared with dialysis. This has resulted in a progressive increase in patients living with a functioning kidney graft as a percentage of the total ESRD population. Renal transplant recipients require complex long-term medical care, which is straining the limited resources of transplant centers. Moreover, due to considerations of geography or individual preference, a large number of patients, once their condition has stabilized, move away from the transplant center to the local nephrology unit. To facilitate and enhance the specialized care of these patients, it is crucial that nephrology units understand and manage the medical problems affecting long-term transplant recipients (e.g., chronic graft dysfunction, toxicity of immunosuppressive therapy, cardiovascular, infectious and neoplastic complications, hematological issues, bone disease, pregnancy and nonadherence to prescriptions). Regular interactive communication between the nephrology unit and the transplant center optimizes the continuity of care. Practice guidelines and the available literature on the subject are revised and critically analyzed in this paper. (G Ital Nefrol 2008; 25: 325-41)

Conflict of interest: None

KEY WORDS:

Renal transplant,
Transplant center,
Local nephrology
unit,
Long-term
follow-up,
Specialized care,
Communication
issues

PAROLE CHIAVE:

Trapianto di rene,
Centro Trapianti,
Centro
Nefrologico
Afferente,
Follow up a
lungo termine,
Assistenza
specialistica,
Comunicazione

✉ Indirizzo degli Autori:

Dr. Andrea Icardi
U.O. Nefrologia e Dialisi
Dipartimento di Medicina Interna
Ospedale "La Colletta", ASL 3
Via del Giappone, 5
16011 Arezano (GE)
e-mail: andrea.icardi.usl3@libero.it

È un dato acquisito che il trapianto di rene rappresenta la terapia di scelta dell'insufficienza renale cronica (IRC) in fase uremica, poiché ottiene migliori risultati rispetto al trattamento dialitico, sia per quanto concerne la sopravvivenza, sia in rapporto alla qualità della vita (1, 2). Il più scrupoloso screening dei candidati, i buoni risultati chirurgici e, nella fase precoce post-trapianto, nefrologici, mediante l'utilizzo di nuovi farmaci immunosoppressivi e la prevenzione-cura delle complicanze, hanno comportato una progressiva crescita dei pazienti trapiantati di rene in controllo ambulatoriale, anche se la sopravvivenza dell'organo a lungo termine non è aumentata in maniera così significativa come nel 1° anno post-trapianto, a dimostrazione che proprio nella fascia temporale tardiva i margini di miglioramento sono ancora molto ampi. Nel 2003 negli Stati Uniti i pazienti con trapianto di rene funzionante erano 128131, con oltre 16000 trapianti eseguiti nell'anno (3). I dati del Registro Italiano di Dialisi e Trapianto, riferiti al 2004, riportano la cifra di

15198 trapiantati, con una prevalenza di 262/PMP e con una percentuale del 19.1% di tutti i pazienti in trattamento sostitutivo (4). L'attività di *follow-up* routinario per i Centri Trapianto è diventata un carico di lavoro molto consistente, non sostenibile per l'onere economico e l'impegno organizzativo e assistenziale che richiede, sottraendo risorse ad altre attività che sono esclusive del Centro stesso. D'altra parte il paziente in fase di stabilizzazione è poco disponibile ad effettuare controlli periodici in sedi lontane o comunque disagiati e ciò interferisce negativamente sull'aderenza alle prescrizioni. La sorveglianza clinica è di conseguenza progressivamente diventata compito dei Centri Nefrologici Afferenti (5).

Non esistono precise indicazioni sulla tempistica di questo passaggio di consegne, che comunque non è mai da considerarsi definitivo, poiché il Centro Trapianti, responsabile dei risultati presso il CNT, si occupa della stesura dei protocolli terapeutici, che condivide con gli altri Nefrologi e gestisce le complicanze



Fig. 1 - Integrazione dei ruoli del Centro Trapianti e del Centro Nefrologico Afferente.

maggiori mediante l'esperienza acquisita non solo dei propri specialisti, ma anche multidisciplinare nell'ambito della stessa struttura.

Nella fase precoce post-trapianto esistono differenze nella durata della ospedalizzazione e nella frequenza dei controlli fra gli Stati Uniti ed i Paesi Europei; tuttavia nei primi 3 mesi, in cui il rischio di perdita del trapianto è massimale, il Centro sede di trapianto ha la gestione principale del paziente, in genere seguito fino alla fase di stabilizzazione, che, compatibilmente con la variabilità dei decorsi, coincide con la scadenza del primo anno. In alcune realtà, prevalentemente nei Paesi Anglosassoni, già dal 4°-6° mese il paziente viene inviato al Centro di Afferenza, tuttavia il ruolo del Centro Trapianti è ancora prevalente, considerati l'elevato rischio di rigetto acuto, di insorgenza di infezioni opportunistiche e di tossicità farmacologica. L'assistenza routinaria, dedicata al trapiantato in condizioni di stabilità ed effettuata dai Centri Nefrologici dopo il 1° anno, comporta il monitoraggio clinico-laboratoristico e strumentale, la prevenzione del rischio (cardiovascolare, infettivo, neoplastico) e la terapia, che comprende l'adesione alle norme fondamentali per il buon esito a lungo termine (6). La chiarezza del rapporto di collaborazione con il Centro Trapianti è il cardine fondamentale per il conseguimento dei risultati attesi, attraverso una attività integrata basata su comunicazione, informazione, aggiornamento, condivisione dei protocolli e ripartizione delle competenze (7) (Fig. 1). Le Linee Guida Nazionali ed Internazionali sono di grande utilità per uniformare il *management* del trapiantato a lungo termine, tuttavia risentono dei diversi sistemi sanitari vigenti nei Paesi di compilazione, non sono omogenee soprattutto per quanto riguarda la frequenza consigliata dei controlli e devono esse-

TABELLA I - REQUISITI PER LA GESTIONE DEL FOLLOW-UP

- FORMAZIONE (Corsi di Aggiornamento e Residenziali)
- AMBULATORIO DEDICATO
- AUTONOMIA DOSAGGIO FARMACI IMMUNOSOPPRESSIVI
- COMPETENZE IN LOCO (Radiologo, Infettivologo, Dermatologo, ecc.)
- ECOGrafo CON DOPPLER
- DOSAGGIO CMV (titolo anticorpale, antigenemia virale nei PMN)

re trasferite nella pratica da personale con esperienza clinica specialistica. Dopo il 1° anno l'indicazione più seguita è quella di effettuare la visita medica ed i controlli ematourinari con ritmo mensile, frazionando poi i controlli ogni 2-3 mesi dopo il 2° anno, nei casi in stato di persistente stabilità. Il Centro Trapianti mantiene il controllo diretto con il paziente mediante valutazioni semestrali o annuali dopo il 2° anno (6, 8).

Le competenze del Centro Afferente sono diverse in base al livello di formazione conseguito (che deve precedere sempre il decentramento del paziente) e alle risorse interne ed esterne della struttura ospedaliera in cui opera. La Tabella I riassume le caratteristiche di un Centro Nefrologico idoneo per la gestione del paziente trapiantato: tuttavia l'autonomia totale dal Centro Trapianti non è auspicabile, per le ragioni sovraesposte.

L'attività di assistenza nel *follow-up* a lungo termine si articola sul riconoscimento, il monitoraggio, la prevenzione e la soluzione delle problematiche del post-trapianto, con particolare riferimento alle complicanze tardive (Tab. II).

Di seguito è riportata la tipologia dei controlli effettuati o richiesti dal nostro Ambulatorio, raccomandata dalle Linee Guida Europee e Nazionali sul monitoraggio del trapiantato a lungo termine, con alcune differenze legate alla tempistica ed alla possibilità di effettuare in loco prestazioni che all'epoca della pubblicazione delle Linee Guida erano considerate prerogativa del Centro Trapianti, causa carenze strutturali e, soprattutto, formative negli ospedali sede dei Centri Nefrologici Afferenti, che in molti casi sono state colmate.

La valutazione clinica comprende la visita medica generale, con rilevazione del peso corporeo e dei valori di pressione arteriosa. Gli esami routinari di laboratorio sono volti al controllo della funzione dell'organo trapiantato e dei problemi emergenti, già elencati nella Tabella II:

- Funzione renale (creatininemia, misurazione/stima del GFR) ed analisi delle urine (esame chimico-fisico e microscopico, proteinuria).
- Dosaggio/analisi farmacocinetica dei farmaci

TABELLA II - PROBLEMATICHE NEL FOLLOW-UP A LUNGO TERMINE

-
- Disfunzione cronica del trapianto
 - Monitoraggio ed effetti dei farmaci immunosoppressivi
 - Complicanze

{	cardiovascolari
	infettive
	neoplastiche
 - Alterazioni ematologiche
 - Malattia ossea post-trapianto
 - Gravidanza
 - Adesione alle prescrizioni
-

immunosoppressori.

- Funzionalità epatica (SGOT, SGPT, γ GT, fosfatasi alcalina, proteinemia totale, albuminemia, elettroforesi proteica), elettroliti e riserva alcalina (sodemia, potassiemia, magnesemia, bicarbonatemia).
- Fattori di rischio cardiovascolare (glicemia, Hb glicata -HbA1c-, HDL/LDL colesterolemia, trigliceridemia, uricemia).
- *Screening* infettivologico (urinocoltura, dosaggio CMV, markers HBV, titolo anticorpale HCV).
- *Screening* oncologico (α -fetoproteina sierica, PSA, ricerca sangue occulto nelle feci).
- Esame emocromocitometrico completo con reticolocitemia, sideremia, TIBC e ferritinemia.
- Metabolismo osseo (calcemia totale, Ca⁺⁺, fosforemia, PTH, fosfatasi ossea, test di funzione tiroidea).

Gli esami strumentali e le visite specialistiche hanno in genere una cadenza annuale o superiore e, secondo le Linee Guida Europee, dovrebbero essere effettuate nel corso del controllo eseguito da parte del Centro Trapianti. Tale indicazione, considerata la diffusione della cultura del trapianto, non è più da ritenersi obbligatoria, anzi la diagnostica, ove possibile è da eseguirsi in sede decentrata, in modo da non sovraccaricare il Centro Trapianti e la struttura in cui opera, fermo restando che la valutazione periodica deve essere mantenuta.

Il *check-up* annuale comprende:

- ecografia del rene trapiantato, dei reni nativi e della via escretrice urinaria;
- ecografia addomino-pelvica;
- visita Dermatologica (le Linee Guida Europee riportano ogni 6 mesi);
- visita Ginecologica e PAP test;
- mammografia (anche biennale);
- densitometria ossea (BMD);
- visita Oculistica con valutazione mezzi diottrici;

- visita Urologica (*screening* carcinoma prostatico per pazienti >50 anni);
- Rx torace;
- ECG.

Con scadenza biennale o superiore si eseguono:

- ecocardiogramma;
- ecoDoppler tronchi sovraortici, aortobiliaco, arti inferiori;
- test di *screening* per le malattie ricorrenti nel trapiantato.

DISFUNZIONE CRONICA DEL RENE TRAPIANTATO

Con questo termine si definiscono tutte le condizioni in cui si verifica un declino progressivo del GFR.

Le cause di riduzione significativa della funzione renale specifiche del trapianto comprendono: il rigetto cronico umorale, il rigetto acuto (in particolare clinicamente silente), la nefrotossicità da farmaci immunosoppressori (inibitori della calcineurina), la stenosi dell'arteria renale dell'organo trapiantato e l'ostruzione ureterale. Le Linee Guida Europee attribuiscono genericamente alla immunodeficienza la comparsa delle malattie ricorrenti o *de novo* del rene trapiantato (8), tuttavia sono stati segnalati in letteratura numerosi fattori di rischio di recidiva, anche non immunologici, e l'argomento presenta aspetti non chiariti (9). Per quanto concerne alcune nefropatie di nuova insorgenza, sono state associate ad infezioni virali (glomerulopatia membranosa *de novo*) o a farmaci immunosoppressivi (sindrome emolitica uremica) (10).

La diminuzione progressiva della funzione renale nel lungo termine interessa la maggior parte dei pazienti e rappresenta, insieme alla morte con trapianto funzionante, la maggiore causa di fallimento del trapianto stesso. Si accompagna in circa 1/4 dei casi ad una proteinuria persistente >0.5 g/24 h, che rappresenta un fattore indipendente di progressione della IRC (11-13).

L'analisi della funzione renale è il controllo più frequente e ripetuto nel *follow-up*. Il dosaggio della creatinina sierica viene eseguito routinariamente, essendo di semplice esecuzione e poco costoso. Tuttavia questo dato ha dimostrato una debole correlazione con il filtrato glomerulare effettivo nei pazienti trapiantati (14), per cui viene integrato dalla stima del GFR, mediante le equazioni di *Cockcroft-Gault* (CG) e dello studio MDRD (abbreviata), già raccomandate dalle Linee Guida Statunitensi per il controllo della funzione renale residua nei pazienti con IRC. Recenti segnalazioni rilevano che la formula dello studio MDRD risulta più affidabile rispetto a quella di CG nei pazienti con GFR conservato ed anziani (15), tuttavia il riscontro è da confermare nella popolazione trapiantata. La *clearance* della creatinina endogena rimane il metodo più vali-

TABELLA III - MALATTIE RENALI RICORRENTI DOPO TRAPIANTO

-
- GLOMERULONEFRITI PRIMITIVE
 - glomerulosclerosi focale
 - nefropatia membranosa
 - glomerulonefrite membrano-proliferativa
 - glomerulonefrite a depositi mesangiali di IgA
 - glomerulonefrite da anticorpi anti-MB
 - GLOMERULONEFRITI SECONDARIE
 - nefropatia lupica
 - porpora di Schönlein-Henoch
 - glomerulonefrite crioglobulinemica
 - vasculite ANCA-associata
 - Sindrome emolitico-uremica
 - NEFROPATIA DIABETICA
-

do ed utilizzato nella pratica clinica per calcolare la funzione renale, anche se la raccolta temporizzata delle urine non è agevole in pazienti ambulatoriali e può essere suscettibile di errori (16).

L'altro parametro di fondamentale importanza per la valutazione delle anomalie funzionali del rene trapiantato è la proteinuria. Il test con il *dipstick* sul campione urinario del mattino è di così facile esecuzione, da poter essere inserito negli esami ad alta ripetitività (es. ogni 2-3 mesi dopo il 1° anno). La positività allo stick richiede la determinazione del rapporto urinario proteine/creatinina, più preciso perché non influenzato dalla quantità di proteine escrete diluite nelle urine o dalla esecuzione della proteinuria/24 h. Proteinuria persistente si rileva nel rigetto cronico (20-28%), nella glomerulopatia del trapianto (*range* nefrosico nel 75%), nelle glomerulonefriti ricorrenti o *de novo* (8, 11).

La rilevazione precoce di un deterioramento della funzione del rene trapiantato presuppone l'intervento terapeutico idoneo, allo scopo di contrastare i fattori, immunologici e non, di danno renale, di eliminare o ridurre la nefrotossicità degli immunosoppressori, di ritardare l'ulteriore progressione della malattia mediante farmaci che interferiscono sul sistema renina-angiotensina. Nella disfunzione cronica del rene trapiantato è stato segnalato l'effetto positivo degli ACE-inibitori (ACE-i) e dei bloccanti i recettori per l'angiotensina II (ARB) sulla proteinuria e sulla conservazione della funzione renale residua (17, 18), tuttavia non sono presenti in letteratura studi prospettici conclusivi. Il controllo dell'ipertensione, se possibile mediante questi farmaci, l'astensione dal fumo, la dietoterapia, l'esercizio fisico e l'uso delle statine sono gli altri presidi terapeutici prescritti.

Il riscontro di una ipertensione arteriosa, spesso non sufficientemente controllata dai farmaci, associato a un declino del GFR o a un rapido calo dello stesso dopo somministrazione di ACE-i o ARB, è suggestivo per approfondire le indagini atte a diagnosticare la stenosi funzionale dell'arteria renale del trapianto. L'esame obiettivo può rilevare la presenza del soffio mediale alla sede di impianto, tuttavia la stenosi deve essere ricercata mediante una valutazione strumentale: il *gold standard* è rappresentato dall'angiografia con sottrazione digitalica. L'eco-color-doppler, esame non invasivo di *screening*, con sensibilità del 100% e specificità del 75% viene largamente utilizzato: tuttavia il ridotto valore predittivo in caso di positività (56%) impone la conferma angiografica (8). Altri test diagnostici (scintigrafia con renogramma) sono ormai abbandonati, per le insufficienti garanzie di sensibilità e specificità (19). La risonanza magnetica con gadolinio in molti Centri si utilizza in sostituzione dell'esame arteriografico, anche allo scopo di ridurre il rischio di nefropatia da mezzo di contrasto iodinato. Tuttavia l'esposizione al gadolinio non è priva di effetti collaterali gravi, anche se rari, quali l'insorgenza di fibrosi nefrogenica sistemica, particolarmente nei soggetti con insufficienza renale (20). La stenosi funzionale dell'arteria renale rappresenta una complicanza maggiore nel paziente trapiantato e richiede l'intervento del Centro Trapianti, sia per quanto riguarda la scelta di terapia, sia per quanto concerne l'effettuazione della stessa, mediante operatori esperti (Radiologo Interventista, Chirurgo Vascolare) nell'attività trapiantologica.

L'ostruzione ureterale rappresenta una complicanza urologica che si verifica tardivamente, dopo il 1° anno ed è causa di declino del GFR, in assenza di sintomi soggettivi conseguenti alla idronefrosi, poiché il rene trapiantato è denervato (21). Si riscontra nel 4% dei pazienti trapiantati ed è stata associata all'età avanzata del donatore, a reni con più arterie renali ed alla ripresa tardiva della funzione del trapianto (22). La diagnosi si effettua mediante ecografia, urografia retrograda o anterograda e uro-TAC. Manovre terapeutiche endoscopiche o chirurgiche sono di competenza del Chirurgo dei trapianti.

La conoscenza della storia clinica del paziente trapiantato è un elemento importante per la sorveglianza delle malattie ricorrenti sul trapianto, rappresentate da glomerulonefriti primitive o secondarie e dalla nefropatia diabetica (Tab. III). Proteinuria persistente, calo della funzione renale, ipertensione arteriosa, iperlipidemia associati nelle forme secondarie a complicazioni trombotiche in soggetti con evidenza anamnestica della malattia di base, sono fortemente indicativi per diagnosi di ricorrenza. Tuttavia l'accertamento nefrobiotico è necessario per la diagnosi differenziale e

per l'indirizzo terapeutico: la biopsia ecoguidata può essere eseguita anche in loco, previa adeguata formazione (tecnicamente presenta minori difficoltà della biopsia dei reni nativi, dato il posizionamento del rene trapiantato in sede addominale anteriore sottofasciale). Poiché l'interpretazione isto-patologica di un frammento microscopico di rene trapiantato è molto complessa, in quanto è la regola la coesistenza di segni di rigetto cronico e di nefrotossicità frammiti a quelli della nefropatia glomerulare ricorrente, la lettura del campione in genere viene effettuata da operatori esperti del Centro Trapianti.

La proteinuria secondaria a nefropatia diabetica ricorrente o *de novo* si riscontra con progressivo aumento nel *follow-up* a lungo termine. La ricorrenza dei segni microscopici biopatici è pari al 100% al 4° anno (23), associata a microalbuminuria, tuttavia il decorso è lento, con proteinuria persistente, nel *range* nefrosico, con declino della funzione renale dopo molti anni. Nella fase della microalbuminuria il controllo della glicemia e l'utilizzazione di ACE-i e/o ARB sono i cardini della terapia.

La pielonefrite acuta dopo trapianto è un evento, favorito dalla immunosoppressione, con una incidenza del 18% nei riceventi, prevalente nel primo anno, ma anche a lungo termine (24). L'esordio può essere drammatico, caratterizzato da febbre elevata, oliguria con ematuria e piuria e aumento della creatininemia. Utili per la diagnosi sono la uro-TAC e la pielo-RMN (da praticarsi quest'ultima quando la funzione renale è ancora conservata). Il riscontro istopatologico di un frammento biopatico è caratteristico, tuttavia la biopsia renale viene riservata ai casi dubbi. Il trattamento antibiotico endovenoso, previa esecuzione delle colture, risulta efficace; la riduzione della terapia immunosoppressiva può essere indicata in alcuni casi, ma non la sospensione, per evitare l'innesto di un rigetto irreversibile. Gli esiti fibrotici possono comportare una compromissione funzionale renale più o meno rilevante.

Il corredo terapeutico del trapiantato non prevede solo gli immunosoppressori, ma anche una serie di farmaci volti a prevenire e curare le complicanze dell'organo, metaboliche, cardiovascolari ed infettive. Diuretici, allopurinolo, sulfamidici, antibiotici e FANS possono essere causa di nefrite interstiziale acuta, le cui manifestazioni classiche (febbre, eosinofilia, rash cutaneo) talvolta sono assenti. Costante è il rapido declino del GFR e difficile la diagnosi differenziale, anche istopatologica, con il rigetto acuto che, pur con bassa frequenza, può insorgere anche tardivamente (8). La prevenzione è compito del Nefrologo, che deve monitorare con maggiore frequenza la funzione renale dopo la prescrizione di farmaci potenzialmente inducenti il quadro morboso ed educare il paziente a non autosomministrarsi sintomatici tipo FANS.

L'eziologia della nefropatia interstiziale acuta è anche virale (CMV, HHV 1 e 2, Adenovirus, polyomavirus BK) (8, 25, 26).

La seconda causa di sindrome nefrosica dopo trapianto è rappresentata dalla nefropatia membranosa di nuova insorgenza, preceduta dalla glomerulopatia cronica del trapianto (27, 28). Il decorso dipende dall'entità della proteinuria e dalla gravità delle lesioni istologiche.

TEST DI VERIFICA

1) L'assistenza routinaria, dedicata al paziente trapiantato in condizioni di stabilità ed effettuata dai Centri Nefrologici Afferenti, non comprende:

- a. Il controllo dei fattori di rischio CV
- b. Lo *screening* oncologico
- c. L'interpretazione istopatologica di un frammento biopatico renale
- d. La prevenzione della patologia iatrogena
- e. Le modificazioni posologiche dei farmaci immunosoppressori.

2) Nella valutazione strumentale della stenosi dell'arteria renale del trapianto il *gold standard* è rappresentato da:

- a. Eco-colorDoppler
- b. Risonanza magnetica con gadolinio
- c. Angio-TC
- d. Angiografia con sottrazione digitalica
- e. Nefroscintigrafia con renogramma.

3) Quale delle seguenti condizioni morbose presenta segni clinici e isto-patologici simili a quelli del rigetto acuto?

- a. Nefropatia diabetica ricorrente
- b. Ostruzione ureterale
- c. Nefrite interstiziale acuta
- d. Stenosi dell'arteria renale del trapianto
- e. Nefropatia membranosa *de novo*.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

MONITORAGGIO E TOSSICITÀ DEI FARMACI IMMUNOSOPPRESSORI

È indubbio che la possibilità di effettuare il dosaggio e l'analisi farmacocinetica dei farmaci immunosoppressori *in loco* da parte del Centro di Afferenza garantisce una migliore sorveglianza clinica e aumen-

TABELLA IV - TOSSICITÀ DEI FARMACI IMMUNOSOPPRESSIVI

	CORTICOSTEROIDI	CICLOSPORINA	TACROLIMUS	mTOR inibitori	AZA	MMF
NEFROTOSSICITÀ	-	++	+	-	-	-
IPERTENS. ART.	+	++	+	-	-	-
IPERLIPIDEMIA	+	++	+	+++	-	-
DIABETE MELLITO	++	+	+++	-	-	-
ANEMIA	-	-	-	+	++	+
LEUCOPENIA	-	-	-	+	++	+
TROMBOCITOPENIA	-	-	-	+	+	+
NEOPLASIE	-	++	+	-	+	-
SEU	-	+	+	+	-	-
DISTURBI GASTROINTESTINALI	+	-	+	-	-	++

ta la capacità del medico nel manipolare con dimestichezza questi farmaci, che sono caratterizzati in genere da una ridotta finestra terapeutica. Tuttavia la dotazione di un laboratorio dedicato anche a queste valutazioni non è una condizione necessaria e indispensabile per l'assistenza di routine del paziente trapiantato. Conversioni farmacologiche e modificazioni della dose sono frequenti nella fase precoce post-trapianto, mentre nel paziente stabilizzato diventano più rare e non richiedono una rapidità d'intervento in termini di ore. Nella nostra Azienda sarebbe economicamente ingiustificata e comunque darebbe problemi di affidabilità l'esecuzione di metodiche di determinazione per un numero limitato di pazienti. Abbiamo risolto questa criticità accorpando il più possibile gli appuntamenti ambulatoriali ed inviando i campioni ematici al laboratorio della struttura ospedaliera del Centro Trapianti, che referta il risultato via fax o tramite posta elettronica in tempi brevi. Il Centro Trapianti interviene in caso di sostanziali modifiche alla terapia, su richiesta del Centro di Afferenza. Anche in questo caso la comunicazione e la chiarezza dei rapporti sono essenziali per il conseguimento della migliore efficacia terapeutica possibile.

Il monitoraggio non comprende unicamente la determinazione delle concentrazioni ematiche dei farmaci, ma anche l'attenta sorveglianza clinico-laboratoristica e strumentale dei segni di tossicità non renale. È in que-

sto ambito che il Nefrologo referente o meglio l'intero staff del Centro di Afferenza esercita il ruolo primario, avendo il paziente in osservazione ripetuta. Pertanto risulta indispensabile la conoscenza degli effetti collaterali dei farmaci immunosoppressori (Tab. IV). Le complicanze cardiovascolari, infettive e neoplastiche, secondarie per la maggior parte all'immunosoppressione, saranno trattate in questa rassegna in sezioni dedicate.

Corticosteroidi. La determinazione della concentrazione ematica dei corticosteroidi non viene eseguita poiché non utile all'indice terapeutico. Il controllo dei segni di tossicità, sporadici, ma importanti nei casi in cui la terapia viene proseguita a lungo termine, è quindi l'unico mezzo a disposizione del Nefrologo. L'anamnesi e l'esame obiettivo (sindrome cushingoide), con misurazione della PA e del peso corporeo, sono mezzi diagnostici fondamentali, così come la glicemia, anche postprandiale, il dosaggio della HbA1c e lo stato lipidico, da ripetere con frequenza soprattutto nei pazienti in cui è associata la somministrazione di inibitori della calcineurina. La periodica ricerca del sangue occulto nelle feci dà indicazione per effettuare accertamenti endoscopici del tratto superiore dell'apparato digerente in riferimento alla presenza di ulcere gastroduodenali. Con cadenza annuale l'Oculista deve valutare i mezzi diottrici e la tonometria oculare, data la possibile insorgenza di cataratta, anche sinto-

matica (10-20% dei casi), e di glaucoma nei diabetici. L'osteoporosi da steroidi, secondaria al bilancio calcico negativo e ad altri fattori, si tiene sotto sorveglianza mediante il controllo annuale della BMD della colonna vertebrale e dell'anca. La necrosi asettica della testa del femore rappresenta la complicanza più grave e fratture spontanee o per piccoli traumi sono rilevabili fino al 10% dei casi. L'inibizione dell'ACTH e delle gonadotropine comporta una ridotta secrezione di ormoni sessuali, peggiorando lo stato dell'osso. Allo scopo di evitare complicazioni steroide-dipendenti, alcuni Centri Trapianto hanno deciso di sospendere, in fase precoce la somministrazione di questi farmaci. È stato segnalato un aumento dei rigetti acuti (peraltro senza impatto negativo sulla sopravvivenza dell'organo) e circa nella metà dei pazienti lo steroide è stato reintrodotta (29, 30). Una recente revisione della letteratura porta alla conclusione che i risultati a breve termine ottenuti nei pazienti *steroid-free*, che sono in terapia con gli immunosoppressori più moderni (tacrolimus, mTOR inibitori, micofenolato-mofetil), sono migliorati rispetto a quelli precedentemente osservati in riceventi in duplice trattamento con ciclosporina e azatioprina (31). Il periodo immediatamente conseguente alla sospensione comporta per il paziente un cambiamento delle condizioni psico-fisiche, con modificazioni dell'umore, algie diffuse, inappetenza e astenia secondarie all'ipocorticismo precedentemente indotto. In questa fase è compito del Nefrologo supportare psicologicamente il paziente, evidenziando gli effetti positivi, anche estetici, dovuti alla cessazione dei cortisonici.

Ciclosporina. La finestra terapeutica delle ciclosporina è ridotta e l'assorbimento è variabile con conseguente curva dose-risposta inaffidabile. Molti fattori interferiscono con la concentrazione plasmatica (razza, sesso, età, livelli di emoglobina, funzione epatica, stato lipidico) e numerosi farmaci con il metabolismo, attraverso il citocromo P4503A4/5 (antibiotici, chemioterapici, anti-ipertensivi, antilipidemici, antidepressivi, anticonvulsivanti). Per le ragioni sovraesposte la determinazione dei livelli ematici è necessaria per stabilire l'adeguatezza della dose. Il valore ematico basale, su prelievo del mattino prima della somministrazione, ha dimostrato debole correlazione con la farmacocinetica, valutata mediante AUC, mentre il livello riferito a 2 ore dopo la somministrazione (C2) correla in modo molto forte con l'AUC (32). Si è pertanto deciso di utilizzare il C2 nella pratica quotidiana, come migliore punto predittivo della concentrazione massima nel sangue della ciclosporina in microemulsione. La valutazione del C2 nel paziente stabile è da effettuarsi periodicamente (1-3 mesi), tuttavia l'esame si esegue con maggiore frequenza in caso di variazioni di dose e quando è concomitante la somministrazione di farmaci che interferiscono con il metabolismo.

La nefrotossicità cronica da ciclosporina rappresenta una possibile causa di disfunzione del rene trapiantato nel lungo termine. Anamnesi ed esame clinico, monitoraggio della PA nelle 24 h (l'ipertensione arteriosa ciclosporina-indotta non presenta calo notturno) e controllo periodico della funzione renale, dell'uricemia, della potassiemia, della glicemia e dello stato lipidico permettono di evidenziare gli effetti tossici. L'iperplasia gengivale deve essere valutata dall'Odontoiatra e può richiedere interventi di bonifica.

Allo scopo di eliminare i possibili effetti negativi soprattutto sulla funzione renale e sulla PA, la ciclosporina può essere sospesa dallo schema immunosoppressivo o convertita con il tacrolimus. Nei pazienti che in seguito alla sospensione della ciclosporina rimangono in duplice terapia (steroidi + azatioprina), è stato segnalato un incremento dei rigetti acuti pari al 10%, ma non un significativo aumento del rischio di perdita del rene trapiantato a lungo termine (8).

Tacrolimus. Analogamente alla ciclosporina il tacrolimus presenta indice terapeutico stretto e biodisponibilità variabile, con metabolismo via citocromo P450. È pertanto necessario decidere la dose in relazione ai livelli ematici. Il *through level* (valore ematico del mattino, prima della dose) dimostra una sufficiente correlazione con l'AUC, per cui viene utilizzato per il monitoraggio, con la stessa frequenza di controllo già indicata per il C2.

Sovrapponibile per efficacia terapeutica alla ciclosporina, il tacrolimus ha un effetto nefrotossico ed ipertensivo lievemente inferiore (dose-dipendente), induce raramente irsutismo e iperplasia gengivale ed è meno ipercolesterolemizzante. Diabete mellito, neurotossicità e disturbi gastroenterici sono maggiori, in genere dose-dipendenti.

Oltre alla consueta e sempre necessaria valutazione clinica, sono particolarmente da sorvegliare gli esami diabetologici.

Sirolimus. Il *through level* del sirolimus correla bene con l'AUC e si ritiene utile per l'aggiustamento della dose. L'associazione con la ciclosporina comporta un aumento dei livelli ematici dei due farmaci: il sirolimus, che di per sé non è considerato nefrotossico, potenzia tale effetto tipico della ciclosporina. Questa azione sinergica negativa non si rileva nel paziente stabilizzato, nei casi in cui la ciclosporina venga sospesa in fase precoce (entro 3 mesi) (32) o proseguita a basse dosi. Il sirolimus ha un effetto iperlipemizzante superiore rispetto agli inibitori della calcineurina ed è causa frequente di artralgie, trombocitopenia e leucopenia (33). Nel monitoraggio di routine, particolare attenzione è da rivolgersi all'esame emocromocitometrico completo e al quadro lipidico.

Micofenolato-mofetil (MMF). I livelli plasmatici dell'acido micofenolico (MPA) sono correlati con incidenza

di rigetto acuto (34) e gli studi di farmacocinetica dimostrano correlazione fra l'AUC e la funzione renale, i livelli di albuminemia e lo stato di acidosi. Il monitoraggio dell'MPA libero può essere utile, ma non è praticato su larga scala. L'efficacia terapeutica del MMF è comunque limitata a dosi \leq a 2 g/die. I disturbi gastroenterici (nausea, vomito, dolori addominali e soprattutto diarrea) e le anomalie ematologiche (leucopenia, trombocitopenia) sono i segni maggiori di tossicità. I dati anamnestici e la sorveglianza dell'emocromo (1-3 mesi in condizioni di dose consolidata) sono i controlli di riferimento.

Azatioprina. L'azatioprina ed il suo metabolita, la 6-mercaptopurina, sono eliminate rapidamente dal circolo ematico, per cui i livelli ematici non sono utilizzabili a scopo terapeutico. Gli effetti tossici interessano i leucociti (leucopenia fino al 25% dei casi), le piastrine (trombocitopenia fino al 13% dei casi) e più raramente la funzione epatica. L'esame emocromocitometrico è da controllare almeno una volta al mese, i sieroenzimi epatici e la bilirubina ogni 3 mesi. È bene ricordare che è sconsigliata l'associazione dell'allopurinolo con l'azatioprina, poiché l'inibizione della xantina-ossidasi da parte dell'allopurinolo comporta un accumulo della 6-mercaptopurina, aumentando l'effetto mielotossico del farmaco (35).

COMPLICANZE CARDIOVASCOLARI

Le complicanze cardiovascolari (CV) costituiscono la prima causa di morte nei pazienti trapiantati di rene e poiché la prima causa di fallimento del trapianto è rappresentata dal decesso con rene funzionante, sono anche al primo posto come fattore causale dell'esito negativo del trapianto stesso (3) (Fig. 2). I fattori di rischio CV nei riceventi sono suddivisi in tradizionali e specifici del trapianto, come evidenziato nella Tabella V, tuttavia è da rilevare che la maggior parte dei fattori tradizionali hanno in questa popolazione una incidenza maggiore rispetto ai soggetti normali della stessa età e sesso.

Fattori tradizionali di rischio CV. L'ipertensione arteriosa è riscontrabile in una quota $>50\%$ dei pazienti, con casistiche che riportano fino all'80%. Una così alta incidenza è giustificata dalla somma delle cause comuni con quelle originate dalla condizione di trapiantati (ipertensione arteriosa pre-trapianto, IRC, farmaci immunosoppressivi, in particolare corticosteroidi e inibitori della calcineurina, stenosi funzionale dell'arteria renale del trapianto, malattie renali ricorrenti o *de novo*). Il target pressorio raccomandato dalla statunitense NKF è $\leq 135/85$ mmHg nei trapiantati senza proteinuria e $\leq 125/75$ mmHg nei proteinurici (36). La misurazione della PA deve essere effettuato ad ogni

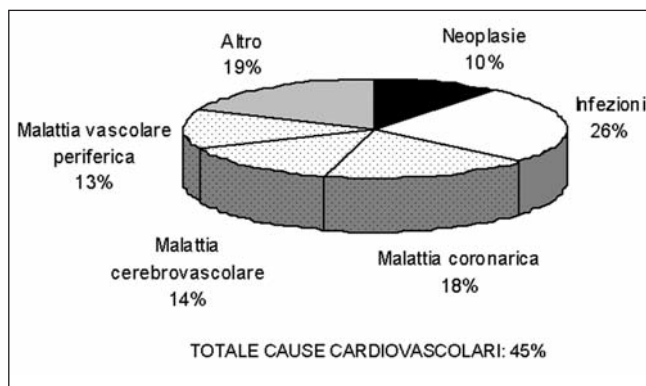


Fig. 2 - Cause di morte con rene trapiantato funzionante [USRD 2005 Annual Data Report. Am J Kidney Dis 2006; 1 (suppl. 1). S152 (mod)]

TABELLA V - FATTORI DI RISCHIO CV NEI PAZIENTI TRAPIANTATI

TRADIZIONALI	SPECIFICI DEL TRAPIANTO DI RENE
• Ipertensione arteriosa	• Malattia CV pre-Tx
• Iperlipidemia	• Disfunzione cronica del Tx
• Diabete	• Terapia immunosoppressiva
• Fumo	• Anemia
• Obesità	• Eritrocitosi
	• Iperomocisteinemia

visita di controllo, con coinvolgimento del paziente per le rilevazioni domiciliari in diverse ore della giornata (verifica copertura farmacologica continua) e, ove possibile, è utile eseguire la misurazione della PA nelle 24 h secondo Holter, in particolare nei pazienti in terapia con inibitori della calcineurina e nei sospetti *no-responders*. Il trattamento prevede le norme consuete di contenimento dell'incremento ponderale, di restrizione salina e di induzione all'esercizio fisico, che sono di grande importanza, anche per la prevenzione di altri fattori di rischio CV. In accordo con il Centro Trapianti, si può prospettare, in casi selezionati, la riduzione o sospensione dei corticosteroidi e degli inibitori della calcineurina. La terapia farmacologica anti-ipertensiva comprende l'utilizzazione di Ca-antagonisti (CCB) o ACE-i. Questi ultimi trovano indicazione più forte nei soggetti proteinurici, con evidenze per un loro effetto positivo sulla progressione del rigetto cronico (17). Comportamento analogo sembrano avere anche gli ARB (18). L'associazione di CCB con ACE-i/ARB è raccomandata, con aggiunta se necessario di beta-bloccanti (BB) e alfa-litici. In base alla segnalazione di un

effetto negativo dei CCB sulla sopravvivenza del paziente e del *graft*, rispetto ai BB e agli ACE-i (37), è stata consigliata l'associazione di queste ultime due classi di farmaci, in particolare in riceventi con ipertensione arteriosa pre-trapianto e in trattamento con inibitori della calcineurina, anche per ridurre l'effetto cumulativo ciclosporina + CCB sulla formazione della ipertrofia gengivale. Un significativo incremento della creatinemia a breve termine dopo utilizzazione di ACE-i/ARB è suggestivo per diagnosi di stenosi dell'arteria renale dell'organo trapiantato: questo fenomeno è più evidente e più grave rispetto a come si può presentare nella popolazione ipertesa di controllo, perché ci troviamo nelle condizioni di monorene. Sono consigliabili l'esecuzione di un esame ecoDoppler prima di inserire questi farmaci in terapia ed il controllo della funzione renale e della potassiemia dopo la loro utilizzazione. Limitato spazio hanno i diuretici come agenti anti-ipertensivi, causa il rischio di deplezione di volume e di potenziamento della nefrotossicità, in particolare in corso di terapia con tacrolimus.

L'*ipercolesterolemia totale* si reperta in oltre il 60% dei pazienti trapiantati, nei quali sono di frequente riscontrati incrementi plasmatici di *LDL-colesterolo* e *trigliceridi*, concomitanti a *riduzione di HDL-colesterolo*. Il quadro lipidico deve essere controllato routinariamente ogni 3 mesi nei soggetti con dislipidemia e comunque annualmente anche nei riceventi con valori normali e basso rischio CV. Compito del Nefrologo è prescrivere e controllare l'applicazione delle misure generali di terapia, quali la dieta ipocalorica, con astensione dagli alcolici, e l'attività fisica. Nei casi resistenti è da valutare con il Centro Trapianti la riduzione o sospensione degli steroidi e la conversione della ciclosporina e soprattutto del sirolimus. Le Linee Guida Europee raccomandano di trattare farmacologicamente le iperlipidemie con gli inibitori della HMG-CoA reductasi, prestando particolare attenzione alla dose prescritta ed alla più frequente insorgenza di effetti collaterali (miastenia) nei pazienti in terapia con inibitori della calcineurina. È consigliabile, anche in assenza di sintomatologia soggettiva, effettuare un controllo degli indici di necrosi dopo l'inizio di questi farmaci. La coesistenza di *ipertrigliceridemia* suggerisce l'associazione con fibrati o con acidi grassi polinsaturi tipo omega-3 (38).

La diagnosi ed il controllo del *diabete mellito post-trapianto*, ricorrente o *de novo*, comportano la sorveglianza trimestrale della glicemia a digiuno e post-prandiale o, in alternativa a quest'ultima, il dosaggio della HbA1c. La frequenza post-trapianto del diabete dipende in gran parte dallo schema immunosoppressivo utilizzato, con primaria responsabilità dei cortisonici, del tacrolimus e in misura minore della ciclosporina. Considerate le conseguenze negative

del diabete sulla mortalità, sulla morbilità e anche sulla sopravvivenza del *graft* (39, 40), il mantenimento dei valori glicemici entro i limiti normali, è l'obiettivo da perseguirsi, mediante conversioni concordate dei farmaci immunosoppressivi in casi selezionati e l'utilizzazione dei presidi dietetici e farmacologici (insulinoterapia).

Classici fattori di rischio CV, quali *il fumo* e *l'obesità*, assumono particolare rilevanza negativa nel paziente trapiantato, poiché interferiscono anche sulla sopravvivenza del *graft* (41, 42). L'osservanza delle norme dietetiche e l'astensione dal fumo, di conseguenza, sono obiettivi da perseguire con attenzione e costanza d'intervento.

Fattori di rischio CV specifici del trapianto. L'IRC è un fattore di rischio indipendente CV. La *disfunzione cronica del rene trapiantato* è quindi da considerarsi tale, con l'ulteriore coesistenza di altre condizioni di rischio CV, quali la *malattia CV pre-trapianto* e gli effetti della *terapia immunosoppressiva*, raramente somministrata nei pazienti non trapiantati con malattia renale cronica, se non in casi selezionati per intervenire sulla nefropatia di base.

Anomalie ematologiche del trapiantato, in particolare della quota circolante di globuli rossi, sono da considerarsi cause di rischio CV. Numerose sono in letteratura le segnalazioni che correlano, nei pazienti con IRC, il grado di *anemia* con l'ipertrofia ventricolare sinistra o in generale con la malattia cardiaca (43, 44); alcune di queste riguardano la popolazione trapiantata di rene (45, 46). Anche l'*eritrocitosi*, presente nel ricevente trapianto di rene in una quota che raggiunge il 20%, è stata associata all'incremento degli eventi tromboembolici in questa popolazione (47, 48). In condizioni di valori emoglobinici >18 g/dL e di ematocrito >50% è consigliabile l'uso degli ACE-i o degli ARB, preferibili alla salassoterapia periodica, che agisce come ulteriore fattore stimolante l'eritropoiesi.

L'*iperomocisteinemia*, noto fattore di rischio indipendente CV, risulta aumentata nei riceventi trapianto di rene rispetto ai controlli normali, anche se i livelli sono inferiori a quelli dei dializzati. Pur non essendoci indicazione ad effettuare controlli di routine dell'omocisteinemia, può essere utile una singola misurazione per identificare i pazienti a più elevato rischio CV, senza implicazioni terapeutiche dirette a ridurre i livelli, quali la supplementazione con folati, poiché non sufficientemente validate (8).

TEST DI VERIFICA

4) L'effetto nefrotossico della Ciclosporina è potenziato dalla contemporanea utilizzazione di:

- a. Sirolimus
- b. Azatioprina
- c. Ramipril
- d. Atorvastatina
- e. Losartan.

5) Nei pazienti in trattamento con Ciclosporina che presentano ipertrofia gengivale non è indicata la somministrazione di:

- a. ACE-i
- b. BB
- c. CCB
- d. ARB
- e. Clonidina (cerotto transdermico).

6) Quale dei seguenti fattori di rischio CV è considerato specifico del trapiantato di rene?

- a. Diabete
- b. Eritrocitosi
- c. Ipertensione arteriosa
- d. Obesità
- e. Iperlipemia.

COMPLICANZE INFETTIVE

Nella fase di sorveglianza ambulatoriale del trapiantato di rene effettuata dai Centri Nefrologici di Afferenza il rischio infettivo precoce (infezioni trasmesse dall'organo, batteriche ospedaliere, candidosi sistemiche), o legato a pesante immunosoppressione farmacologica (infezioni virali e opportunistiche), si è notevolmente ridotto; tuttavia circa il 10% dei pazienti dopo il 1° anno ha una infezione cronica virale, che può favorire il rigetto cronico o la comparsa di neoplasie. Non sono rare le infezioni urinarie, l'insorgenza o la riattivazione della tubercolosi e la sovrapposizione batterica su episodi influenzali.

Infezione da CMV. Nel trapiantato in fase di stabilizzazione lo *screening* degli anticorpi anti-CMV e la eventuale profilassi con valganciclovir per via orale sono già stati effettuati. I test di laboratorio più utilizzati per la diagnosi precoce di infezione da CMV sono la determinazione su leucociti periferici dell'antigenemia virale, mediante anticorpi monoclonali diretti contro l'antigene pp65 del CMV (sensibilità 87%, specificità 92%), la tecnica di amplificazione (PCR) per la ricerca del DNA virale nei leucociti (sensibilità e specificità 100%) e la determinazione degli anticorpi specifici (IgG e IgM) anti-CMV. Nonostante la validità di questi

test, il loro potere predittivo nei pazienti già sieropositivi al momento del trapianto (pari al 60%) è limitato (6). In caso di riscontro di positività non precedentemente segnalate, anche in assenza di sintomatologia, è opportuno prendere contatto con il Centro Trapianti per concordare la strategia terapeutica, che di regola segue un protocollo già collaudato. Le manifestazioni cliniche sono in genere piuttosto aspecifiche e simili alla sindrome influenzale, caratterizzate da una febbre che insorge nella notte o nel primo mattino, non preceduta da brividi e con defervescenza spontanea durante il giorno. Incremento della PCR, leucopenia e piastrinopenia sono i reperti di laboratorio, a volte accompagnati da un rialzo dei sieroenzimi epatici, in caso di interessamento dell'organo. Molto grave è la localizzazione polmonare, con insufficienza respiratoria secondaria. L'espressione clinica del CMV è comunque una complicanza maggiore, che richiede l'ospedalizzazione d'urgenza presso il Centro Trapianti. L'attività virale non si esprime unicamente attraverso la malattia infettiva clinica (tipica del periodo tardivo è la corioretinite), ma anche tramite effetti immunoattivanti, che favoriscono il rigetto acuto, la nefrite interstiziale acuta e stimoli proliferativi inducenti la sclerosi vascolare renale e, di conseguenza, il rigetto cronico umorale.

Infezione da Polyomavirus (BKV). Si tratta di una infezione (nella maggior parte dei casi una riattivazione, poiché il 60-90% degli adulti è sieropositivo) emergente, con massima incidenza nei primi 6 mesi post-trapianto, ma che si può presentare anche tardivamente. È richiesto di routine lo *screening* urinario (ricerca di *decoy cells* sul sedimento) ogni 3 mesi nel primo anno, ogni 6 mesi nel secondo anno e annualmente fino al quinto anno post-trapianto. Tale test predittivo, con alcune settimane di anticipo, di viremia e di comparsa di nefropatia interstiziale associata a BKV (49), viene di solito inviato al Centro Trapianti che lo effettua e lo integra, in casi selezionati, con la quantificazione del DNA virale o del mRNA per la proteina capsidica VP1 o con la ricerca di particelle virali mediante microscopia elettronica (26). La comparsa di cistite emorragica, nefrite interstiziale o il riscontro di ostruzione ureterale devono orientare verso una possibile infezione da *Polyomavirus*. Il paziente affetto dai quadri clinici sopramenzionati associati a BKV deve essere inviato con urgenza al Centro Trapianti, per approfondimento diagnostico ed eventuale terapia con antivirali (cidofovir). La sovrainfezione CMV e la obbligatoria riduzione della terapia immunosoppressiva favoriscono l'evoluzione cronica e la perdita della funzione renale in oltre il 50% dei casi (50).

Epatite B (HBV) ed epatite C (HCV). Sono infezioni di regola pre-esistenti al trapianto, che interferiscono negativamente sulla prognosi (51). I dializzati vengo-

no sottoposti alla ricerca dei markers sierologici HBV e vaccinati prima del trapianto: è raccomandato nei trapiantati HBsAg negativi il controllo annuale del titolo anticorpale, in modo da ripetere la vaccinazione quando il titolo stesso risulta <10 mIU/mL (6). Nei soggetti HBsAg positivi la terapia con Lamivudina iniziata al momento del trapianto può essere proseguita a lungo termine: studi italiani riportano il mantenimento del farmaco nel 77% dei pazienti dopo 4 anni di trattamento (52). Le Linee Guida Nazionali non ritengono necessario lo *screening* routinario dei markers dell'infezione da virus C nel post-trapianto (6), tuttavia tale controllo periodico viene effettuato nella maggior parte dei Centri Nefrologici. I segni bioumorali di epatite cronica B e C vanno periodicamente sorvegliati, anche se sono indici poco attendibili per valutare la gravità del danno epatico. Il consulente Epatologo del Centro Trapianti deve essere comunque informato della situazione clinica del paziente. È richiesta una particolare attenzione nell'utilizzazione di farmaci potenzialmente epatotossici.

Infezioni delle vie urinarie. L'incidenza cumulativa delle infezioni urinarie nel post-trapianto differisce notevolmente negli studi in merito: recenti osservazioni epidemiologiche evidenziano la comparsa di almeno un episodio nel 25% dei pazienti dopo due anni dal trapianto e nel 75% dopo cinque anni (24, 53). Si presentano spesso asintomatiche, favorite dal sesso femminile, dalla terapia immunosoppressiva, dal diabete ed in particolare dal reflusso vescico-ureterale del trapianto. L'*Escherichia coli* è l'agente patogeno maggiormente responsabile (24-71%), seguito da ceppi di *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Proteus* e *Pseudomonas*. Nel nostro Ambulatorio ripetiamo il controllo dell'urinocoltura ogni tre mesi nel paziente stabilizzato e in caso di positività, indipendentemente dalla coesistenza di sintomatologia di riferimento, prescriviamo trattamento antibiotico prolungato per almeno due settimane, in base all'antibiogramma. La sovrainfezione fungina e l'evoluzione settica nei pazienti immunocompromessi non sono rare, per cui il rispetto della tempistica dei controlli e dell'intervento terapeutico sono importanti per evitare gravi complicazioni.

Tubercolosi. Infezione opportunistica di non rara evenienza nei riceventi trapianto di rene, ha una incidenza diversa in rapporto a motivazioni geografico-sociali, tuttavia i flussi migratori delle popolazioni asiatiche hanno livellato il dato (54, 55). La terapia immunosoppressiva favorisce la riattivazione del *Mycobacterium tuberculosis* (infezione latente), anche se è possibile l'insorgenza dell'infezione da micobatteri atipici. La localizzazione può essere unica ed extrapolmonare. Le Linee Guida Europee consigliano di eseguire lo *screening* per la diagnosi di TBC latente mediante il test cutaneo (tubercolina) (8). In caso di

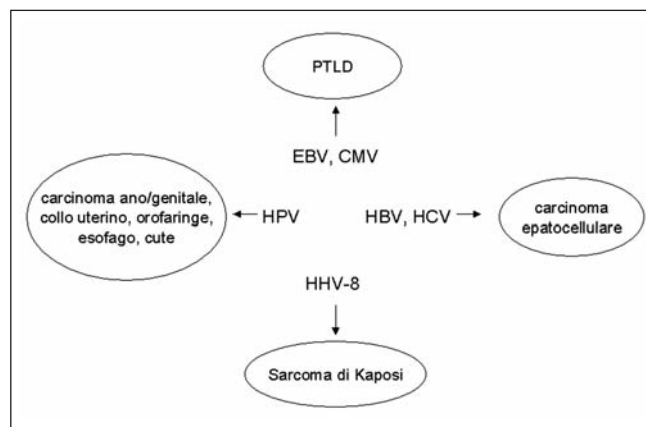


Fig. 3 - Virus e neoplasie associate dopo trapianto di rene.

positività o nei pazienti con TBC pregressa non trattata, o con radiografia del torace suggestiva per pregressa infezione, o che sono stati esposti ad alto rischio di contagio, è indicata la terapia con isoniazide e vitamina B6 per 6-9 mesi (6, 54, 56). La terapia della TBC attiva è la stessa che viene praticata nella popolazione generale, tenendo conto che la rifampicina stimola l'attività microsomiale del citocromo P450, riducendo i livelli degli inibitori della calcineurina e del sirolimus.

Infezioni virali associate a neoplasie. Gli agenti virali e le neoplasie di riferimento sono esposti nella Figura 3 (57). Lo *screening* dei virus oncogeni in genere non migliora la prevenzione e la diagnosi delle neoplasie associate, tuttavia la positività sierologica per HHV-8 comporta una intensificazione dei controlli per l'individuazione precoce del sarcoma di Kaposi ed il test di amplificazione (PCR) per EBV è correlato con il rischio di malattia linfoproliferativa post-trapianto (PTLD). Il rischio di insorgenza di PTLD aumenta soprattutto in conseguenza di infezione primaria da EBV. Nei trapiantati con epatite da virus B o C sono indicati ogni 6 mesi il dosaggio della α -fetoproteina e l'esecuzione di una ecografia epatica (carcinoma epatocellulare).

Vaccinazioni. L'immunosoppressione farmacologica è causa nei pazienti trapiantati di rene di una ridotta risposta alle vaccinazioni, con titolo anticorpale che può risultare insufficiente per garantire adeguata immunizzazione per il lungo termine. Tuttavia le vaccinazioni non sono controindicate, fatta eccezione per i vaccini con virus vivi e attenuati. Annualmente è da effettuarsi la vaccinazione anti-influenzale (che è raccomandata anche agli operatori sanitari dedicati) e, secondo le indicazioni K/DIGO, ogni tre-cinque anni la vaccinazione anti-pneumococcica (54). Le Linee Guida Nazionali consigliano, in caso di riduzione del titolo anticorpale anti-HBV (<10 mIU/mL) nei riceventi

HBsAg negativi, la ripetizione della vaccinazione (6). Alcuni Centri prevedono anche le vaccinazioni anti-tetano e anti-varicella. La vaccinazione anti-HPVs, recentemente proposta su larga scala nella popolazione femminile, potrebbe rivelarsi di grande utilità nella prevenzione delle numerose neoplasie associate a questo virus che si sviluppano nei trapiantati di rene.

COMPLICANZE NEOPLASTICHE

Le neoplasie rappresentano la terza causa di morte nei pazienti con trapianto di rene funzionante (Fig. 2). In rapporto alla popolazione generale il rischio di neoplasia è superiore in 25 sedi corporee, in 18 delle quali in una percentuale che supera il 300% (58). Questa maggiore incidenza è conseguente alla immunosoppressione farmacologica, che comporta alterazioni del DNA e dei suoi meccanismi di riparazione, riduce le difese immuni contro le cellule neoplastiche e favorisce lo sviluppo di virus oncogeni. Età, pregressa uremia e durata del trapianto sono ulteriori fattori associati al rischio neoplastico.

I *tumori cutanei* rappresentano quasi il 50% delle neoplasie che si manifestano nei trapiantati di rene e contribuiscono, insieme alle infezioni fungine, virali e batteriche, a definire l'ambito dermatologico come la più frequente sede di complicanze post-trapianto. Il *carcinoma a cellule squamose* è più frequente rispetto al *basalioma* (contrariamente a quanto si osserva nella popolazione generale), con sede preferita il capo (non raro nella mucosa labiale), in soggetti di sesso maschile, di età >40 anni, con immunosoppressione di media-lunga durata. Lo *screening* oncologico prevede la visita Dermatologica *total body* con ritmo annuale. Il paziente deve essere informato dell'elevato rischio di contrarre questa neoplasia e stimolato all'autoesame della cute. La forte associazione con la fotosensibilità impone di sconsigliare l'esposizione al sole senza l'utilizzazione di creme protettive o indumenti adeguati. La rimozione e cura delle lesioni pre-cancerose (verruche, cheratosi attinica), l'utilizzo dei retinoidi per via topica o anche sistemica nei casi di localizzazione multipla o recidivante, sono ulteriori mezzi di prevenzione e terapia (6, 8).

Nell'ambito delle neoplasie cutanee, ma con possibili localizzazioni orofaringee, gastrointestinali, tracheo-bronchiali e polmonari, caratteristico dei riceventi trapianto di rene è il *sarcoma di Kaposi*, molto raro nella popolazione generale (fanno eccezione l'area Medio Orientale e parte della Mediterranea) e relativamente frequente dopo trapianto di rene (4% di tutti i tumori) (59). Nella forma nodulare si presenta come una placca rosso bluastra cutanea o mucosa: tale reperto dà indicazione per l'esecuzione di esami stru-

mentali (in particolare endoscopia dell'apparato digerente) per l'individuazione della forma viscerale. Le modalità di sorveglianza e prevenzione sono quelle già suggerite per gli altri tumori cutanei, con particolare attenzione ai pazienti sieropositivi per HHV-8. La riduzione della terapia immunosoppressiva, efficace soprattutto per la regressione della forma nodulare a localizzazione singola, va concordata con il Centro Trapianti, che ha l'esperienza clinica dei casi precedenti nella propria casistica. Anche l'incidenza del *melanoma maligno* è di più frequente riscontro dopo trapianto, con insorgenza tardiva e alta possibilità di recidivare.

Il 2° picco di incidenza della *PTLD*, che si verifica nel lungo termine, richiede la sorveglianza di questo quadro morboso anche da parte del Nefrologo referente. Anamnesi ed esame obiettivo mirati a cogliere i segni di *PTLD* sono rivolti alla rilevazione di sintomi aspecifici (febbre, sudorazione notturna, perdita di peso), a carico dell'apparato respiratorio (angina, tosse, dispnea), del tratto gastrointestinale (gengivopatie, algie addominali, diarrea, sanguinamento, evidenza di massa tumorale), del sistema nervoso centrale (cefalea, alterazioni del sensorio, convulsioni) e dell'apparato urinario, con manifestazioni talvolta assimilabili al rigetto acuto. Il coinvolgimento linfonodale da parte di questo linfoma *non-Hodgkin* è minore rispetto a quanto si osserva nella popolazione generale e l'invasione del rene trapiantato si riscontra in circa un 1/5 dei casi (8). Il sospetto diagnostico di *PTLD* deve essere valutato e confermato dal Centro Trapianti, mediante lo studio dei *markers* (EBV, CD20), dei fenotipi (linfociti B, T e null) e dei cloni cellulari (60), in modo da stabilire la terapia mirata.

Nei trapiantati devono essere rigorosamente applicate le norme raccomandate per lo *screening* e la prevenzione dei *tumori solidi* nella popolazione generale, con particolare attenzione ai tipi e alle sedi preferenziali d'insorgenza. Il *carcinoma ano/vulvare e genitale* si presenta con una frequenza da 10 a 100 volte maggiore, per cui almeno una volta all'anno si deve effettuare l'ispezione della regione interessata, con esame della pelvi ed esami citologici nelle donne. Il *carcinoma del collo dell'utero* rappresenta il 3% delle neoplasie maligne dopo trapianto: visita Ginecologica e PAP test sono da prescrivere annualmente. Il *carcinoma epatocellulare*, come già riportato, ha una maggiore incidenza nei pazienti con infezione HBV e HCV, ai quali va praticato un controllo ecografico epatico semestrale. Il rischio di sviluppo del *carcinoma renale* dei reni nativi nei trapiantati è notevolmente superiore (fino a 100 volte) rispetto ai soggetti normali e non uremici, per cui è consigliabile l'esecuzione periodica di una ecografia delle logge renali, anche se la sensibilità dell'esame per piccole neoplasie è piuttosto bassa.

Nei pazienti trapiantati di età >50 anni si deve effettuare annualmente la ricerca del sangue occulto nelle feci e ogni 3-5 anni la retto-sigmoido-colonscopia, a scopo di prevenzione del *carcinoma colon-rettale*. Per il *tumore della mammella* e il *carcinoma prostatico*, che hanno una incidenza sovrapponibile a quella della popolazione generale, sono da eseguire i consueti esami di *screening* (rispettivamente mammografia ogni 1-2 anni con esame clinico e, negli uomini di età ≥ 50 anni, esplorazione rettale, preferibilmente praticata dall'Urologo, unitamente a misura del PSA) (6, 8).

ALTERAZIONI EMATOLOGICHE

Anemia. È presente nei pazienti trapiantati di rene in alta percentuale, anche se i dati riportati in letteratura non sono uniformi, in rapporto ad una diversa definizione dell'anemia sulla scorta del valore emoglobinico considerato (61). I dati più recenti fanno rilevare una incidenza dell'anemia compresa tra il 34% e il 45% (62- 64), anche se riscontri precedenti riportano una percentuale inferiore (29%) dopo il 1° anno dal trapianto (65). La patogenesi è multifattoriale, con causa prima, nel lungo periodo, rappresentata dalla ipoproliferazione midollare secondaria a deficit di eritropoietina per disfunzione cronica del rene trapiantato (Tab. VI). Il controllo dell'emocromo con reticolocitemia e dei parametri marziali, è routinariamente eseguito nel lungo termine ogni 3 mesi e la diagnosi differenziale del tipo di anemia può essere effettuata dal Centro di Afferenza, riservando all'assistenza del Centro Trapianti le sindromi emolitiche gravi innestate dall'immunosoppressione farmacologica. In caso di anemia secondaria a deficit di EPO, poiché siamo di fronte ad un fattore di rischio CV e che interferisce negativamente sulla qualità della vita, è raccomandata la terapia con epoetine ricombinanti o darbepoetina, mediante autosomministrazione per via sottocutanea, in dosi sovrapponibili a quelle utilizzate nei pazienti con IRC in fase predialitica, in attesa di dati conclusivi sui valori target di emoglobina da raggiungere nella popolazione trapiantata (66).

Eritrocitosi. È già stata considerata come fattore di rischio CV specifico del trapianto di rene.

Leucopenia e Trombocitopenia. Non di raro riscontro nei trapiantati che assumono azatioprina, MMF o sirolimus, possono essere un segno di infezione virale (CMV) o un effetto collaterale della terapia con ganciclovir. Di estrema gravità è la trombocitopenia con cui si manifesta la microangiopatia trombotica da immunosoppressori (inibitori della calcineurina, sirolimus e OKT3) (8).

TABELLA VI - CAUSE TARDIVE DI ANEMIA NEL PAZIENTE TRAPIANTATO DI RENE

• DEFICIT DI EPO	- disfunzione cronica del rene Tx
• RESISTENZA ALL'EPO	- infiammazione cronica - iperparatiroidismo residuale
• SOPPRESSIONE MIDOLLARE	- AZA, MMF, sirolimus - infezioni (CMV, parvovirus B19)
• SEU/EMOLISI	- ciclosporina, tacrolimus, sirolimus
• DEFICIENZA MARZIALE	- assoluta (emorragie gastrointestinali) - funzionale (infiammazione, stress ossidativo)
• DEFICIT DI Vit. B12 E FOLATI	- AZA
• NEOPLASIE	
• PRCA	- AZA, MMF, tacrolimus, ACE-i

MALATTIA OSSEA POST-TRAPIANTO

La condizione di trapiantato renale espone il sistema osseo ad una serie di fattori che interferiscono sul suo metabolismo e lo stato scheletrico pre-trapianto rappresenta una importante causa predisponente l'evoluzione della malattia nella fase post. La conoscenza dei dati anamnestici di riferimento nel periodo dialitico da parte del Centro di Afferenza favorisce la valutazione del peso relativo di lesioni che si presentano per la maggior parte miste e conseguenti a diversi moventi eziopatogenetici (osteite fibrosa, osteomalacia, malattia adinamica dell'osso, osteoporosi, osteopenia). Il livello del GFR che si rileva nel trapiantato in fase di stabilità è un elemento fondamentale per stabilire il rischio di sviluppare l'osteodistrofia renale. Anche in caso di normalizzazione della funzione renale, la pre-esistenza di un iperparatiroidismo terziario, con PTH elevato e ipercalcemia, può non regredire e deve essere trattato con paratiroidectomia (8), da effettuarsi nella struttura ove opera il Centro Trapianti, per garantire l'assistenza nefrologica post-operatoria da parte di personale esperto nel trattamento di questa complicanza maggiore, non risolta dal trapianto.

Calcemia, fosforemia, fosfatasi ossea e PTH sono parametri da controllare periodicamente, almeno una volta all'anno anche se normalizzati. Se coesiste ipoal-

buminemia, la calcemia totale deve essere integrata dalla valutazione del *Calcio ionizzato*. Particolare attenzione è da rivolgere al riscontro di ipofosforemia, causa di osteomalacia (67). Anche la *magnesiemia* deve essere inserita nei controlli di routine, poiché è frequente, nei soggetti in terapia con inibitori della calcineurina, una sua diminuzione, che comporta ipocalcemia.

La BMD della colonna lombare e dell'ala iliaca ripetuta annualmente, rappresenta il metodo più utilizzato per valutare la presenza dell'osteoporosi, che nei trapiantati in terapia steroidea ha una incidenza pari al 60% (68). L'osteoporosi indotta da steroidi e l'osteopenia da inibitori della calcineurina sono condizioni predisponenti l'insorgenza di fratture (5-44%), prevalentemente a carico delle ossa spugnose e vertebrali (69).

Ulteriori approfondimenti per evidenziare i fattori di rischio di sviluppo della malattia ossea post-trapianto sono i dosaggi della *25-idrossi-vitamina D*, della *1-25-diidrossi-vitamina D*, del *testosterone* nei maschi, del *FSH* e *LH* nelle femmine e i *test di funzionalità tiroidea*, da praticarsi in casi selezionati.

Prevenzione e Terapia. L'esercizio fisico e l'astensione dal fumo rappresentano le norme comportamentali di profilassi del rischio di sviluppo della malattia ossea, oltre che del rischio CV, come precedentemente esposto. Data la stretta correlazione tra fotosensibilità ed incidenza dei tumori cutanei, ai pazienti trapiantati viene sconsigliata l'esposizione ai raggi solari e ciò comporta un ridotto assorbimento dei precursori della vitamina D attiva, che si associa in alta percentuale all'incompleto recupero della funzione renale. Basse dosi di colecalciferolo (400 U/die) o calcitriolo (0.25-0.50 mcg/24-48 h) sono indicate (fatta eccezione nei pazienti con ipercalcemia), così come un apporto di Calcio nella dieta di 1-1.5 g/die. Ipofosforemia e ipomagnesiemia sono da correggere mediante la somministrazione di fosfati neutri e di Magnesio pidolato, rispettivamente. L'utilizzazione di diuretici tiazidici favorisce, contrariamente ai natriuretici diretti, il riassorbimento tubulare del Calcio, tuttavia peggiora l'ipomagnesiemia. Poiché l'osteoporosi steroideo-indotta è dose e tempo dipendente, è raccomandata, quando possibile, la riduzione al livello minimo efficace o la sospensione dei cortisonici, previa consultazione con il Centro Trapianti. Anche la somministrazione di bifosfonati nei casi gravi di osteopenia richiede attenta valutazione integrata e non è consigliabile in presenza di GFR ridotto (70). È già stata menzionata la paratiroidectomia come soluzione terapeutica dell'iperparatiroidismo persistente; gli effetti positivi segnalati in letteratura da parte dei Calcio-mimetici nella popolazione trapiantata, fanno ritenere che anche in questa categoria di pazienti nel prossimo futuro, la terapia medica possa sostituire quasi completamente l'atto chirurgico, come già avviene nei dializzati (71, 72).

GRAVIDANZA

Il favorevole decorso del trapianto di rene comporta una ripresa della fertilità e nel lungo termine le possibilità del concepimento e della gravidanza rappresentano per i trapiantati un aspetto importante di recupero della normalità psico-fisica. Il compito del Centro di Afferenza è quello di informare e supportare adeguatamente le donne trapiantate che manifestano il desiderio di maternità. Normale funzione renale in assenza di proteinuria, di ipertensione arteriosa e di diabete dopo 2 anni dal trapianto sono le condizioni favorevoli per il buon esito della gravidanza, che tuttavia presenta un rischio più elevato rispetto alla popolazione generale, sia per la madre (infezioni delle vie urinarie, pre-eclampsia, rigetto acuto), sia per il feto (pre-maturità, malformazioni) (8).

Lo stato di gravidanza deve essere accertato il più precocemente possibile e, in caso di positività del test, il monitoraggio clinico (rilevazione della pressione arteriosa e del peso corporeo), della funzione renale e della sterilità urinaria sono da eseguirsi con frequenza quindicinale. In accordo con il Centro Trapianti sono da apportare le necessarie modifiche alla terapia immunosoppressiva, in particolare non è raccomandata la prosecuzione di sirolimus e di MMF, così come ACE-i e ARB sono controindicati in maniera assoluta. L'espletamento del parto, mediante taglio cesareo in alta percentuale (50%), è da eseguirsi nella struttura in cui opera il Centro Trapianti e la terapia immunosoppressiva deve essere ristabilita integralmente in tempi brevi, sulla scorta di ravvicinati controlli delle concentrazioni ematiche dei farmaci.

Causa il passaggio dei principi attivi farmacologici attraverso il latte materno, non è praticabile l'allattamento al seno.

ADESIONE ALLE PRESCRIZIONI

La mancata o incompleta aderenza alle prescrizioni dietetiche e farmacologiche e alle raccomandazioni comportamentali finalizzate all'adeguato monitoraggio e alla prevenzione delle complicanze del trapianto, ha rappresentato il fattore più importante della disfunzione e della perdita del rene nel lungo termine (8). Il ruolo degli operatori della Nefrologia di Afferenza nel prevenire ed individuare gli atti di *non-compliance* è fondamentale ed esclusivo, poiché solo il contatto assiduo con il paziente permette l'informazione continua, da effettuarsi mediante programmi educazionali anche di gruppo, ed il controllo individuale dell'osservanza delle norme.

La giovane età ed il buon esito del trapianto dopo il 1° anno rappresentano le condizioni predisponenti

alla non adesione alle prescrizioni, soprattutto a quelle farmacologiche: secondo dati statunitensi del 1998 oltre il 20% dei pazienti trapiantati di rene non assumeva in modo corretto/completo i farmaci immunosoppressori (73). I riscontri attuali depongono per una riduzione del fenomeno, con una percentuale di non-aderenza pari al 6% (74). La ripetizione da parte del Nefrologo di messaggi semplici ed efficaci, nel trasmettere il livello di importanza delle norme prescritte e per la comprensione dei rischi conseguenti alla *non-compliance*, può essere utile mezzo di sensibilizzazione. L'attenzione ad alcuni aspetti comportamentali del paziente, quali la disattenzione alla tempistica dei controlli ambulatoriali, l'omissione nella raccolta dei dati richiesti (valori di pressione arteriosa a domicilio, bilancio liquidi introdotti/eliminati, ecc.), il "non ricordo" delle medicine prescritte e dell'orario di assunzione ed il riscontro obiettivo di bassi livelli ematici dei farmaci immunosoppressori, con fattori noti di interferenza assenti, sono da ritenersi importanti indizi di non osservanza delle prescrizioni terapeutiche.

TEST DI VERIFICA

7) Nella fase tardiva post-trapianto la complicità infettiva di maggiore riscontro è rappresentata da:

- Candidosi
- Tubercolosi
- Epatite da virus C
- Infezione urinaria da *Escherichia coli*
- Infezione da *Polyomavirus*.

8) Le complicanze post-trapianto di rene a lungo termine interessano con più elevata frequenza l'ambito:

- Dermatologico
- Gastroenterologico
- Neurologico
- Ortopedico
- Ematologico.

9) Quale è la principale causa di anemia nei pazienti trapiantati di rene?

- Carenza marziale
- Deficit di folati
- Emolisi
- Inibizione midollare da farmaci immunosoppressivi
- Disfunzione cronica del rene trapiantato.

10) La persistenza, dopo un anno dal trapianto di rene, di un iperparatiroidismo con valori elevati di PTH ed ipercalcemia richiede la seguente opzione terapeutica:

- Analoghi della vitamina D per via endovenosa
- Sospensione dei cortisonici

- Calcimimetici
- Paratiroidectomia
- Calcimimetici in associazione con analoghi della vitamina D.

11) La frequenza dei controlli clinici, della funzione renale e della sterilità urinaria nella paziente trapiantata in stato di gravidanza è da praticarsi con scadenza:

- settimanale
- quindicinale
- mensile
- bimestrale
- trimestrale.

RIASSUNTO

Il trapianto di rene costituisce la terapia di elezione per i pazienti affetti da insufficienza renale cronica in fase uremica, poiché ottiene migliori risultati sulla sopravvivenza e sulla qualità della vita rispetto alla dialisi. Nell'ambito dei trapianti d'organo è il trattamento più frequente, effettuato su larga scala nel nostro Paese da oltre trent'anni. Il numero dei pazienti trapiantati è così aumentato da diventare nel lungo termine oggetto di cura dei reparti di Nefrologia e Dialisi, che non sono facenti parte di un Centro Trapianti, ma che hanno competenza territoriale rispetto al domicilio dei pazienti stessi. Queste Unità Operative, afferenti al Centro ove sono stati eseguiti l'iscrizione alla lista di attesa, l'atto chirurgico ed il follow-up nella fase precoce post-trapianto, effettuano una attività di monitoraggio ed assistenza routinari, che viene svolta nel paziente stabilizzato dopo circa un anno dal trapianto. In caso di complicanze maggiori o di fronte a situazioni che richiedano modificazioni sostanziali del trattamento immunosoppressivo, il Nefrologo curante deve concordare le modalità di intervento con i colleghi del Centro Trapianti, che comunque effettua controlli periodici, a lunga scadenza. Il ruolo degli operatori del Centro di Afferenza è fondamentale nella sorveglianza della adesione alle prescrizioni, una delle problematiche principali nel trapiantato a lungo termine, unitamente alla disfunzione cronica dell'organo, al management della terapia immunosoppressiva, alle complicanze cardiovascolari, infettive e neoplastiche, ai disordini ematologici, alla malattia ossea ed alla gravidanza. La chiarezza del rapporto di collaborazione con il Centro Trapianti è fondamentale per ottimizzare la continuità terapeutica.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999; 341: 1725-30.
2. Laupacis A, Keown P, Pus N, et al. A study of the quality of life and cost-utility of renal transplantation. *Kidney Int* 1996; 50: 235-42.
3. USRDS 2005 Annual Data Report: Atlas of End-stage Renal Disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 2006; 1: S145-58.
4. Italian Registry of Dialysis and Transplantation (RIDT). Report 2004. Available at: <http://www.sin-ridt.org/sin-ridt.org.htm>. Accessed August 28, 2007.
5. Howard AD. Long-Term Posttransplantation Care: The Expanding Role of Community Nephrologists. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: S111-24.
6. Linee Guida per la sorveglianza ambulatoriale dei pazienti trapiantati di rene. *G Ital Nefrol* 2004; 21: S11-50.
7. Sandrini S, Maffei C. Protocolli condivisi per il follow-up decentrato del paziente trapiantato. *G Ital Nefrol* 2007; 24: S39-43.
8. European Best Practice Guidelines on Renal Transplantation (second part). *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 3-67.
9. Choy BY, Chan TM, Lai KN. Recurrent glomerulonephritis after kidney transplantation. *Am J Transplant* 2006; 6: 2535-42.
10. Joshi K, Nada R, Minz M, Sakhuja V. Recurrent glomerulopathy in the renal allograft. *Transplant Proc* 2007; 39: 734-6.
11. Massy ZA, Guijarro C, Wiederkehr MR, Ma IZ, Kasiske BL. Chronic renal allograft rejection: immunologic and nonimmunologic risk factors. *Kidney Int* 1996; 49: 518-24.
12. Fernández-Fresnedo G, Plaza JJ, Sánchez-Plumed J, Sanz-Guajardo A, Palomar-Fontanet R, Arias M. Proteinuria: a new marker of long-term graft and patient survival in kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 (Suppl. 3): iii47-51.
13. Sancho A, Gavela E, Avila A, et al. Risk factors and prognosis for proteinuria in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2007; 39: 2145-7.
14. Ross EA, Wilkinson A, Hawkins R, Danovitch GM. The plasma creatinine concentration is not an accurate reflection of the glomerular filtration rate in stable renal transplant patients receiving cyclosporine. *Am J Kidney Dis* 1987; 10: 113-7.
15. Icardi A, Araghi P, Salvatore F, Sacco P. Estimated GFR with Cockcroft-Gault and MDRD Equations in Healthy Caucasian Women Aging ≥ 65 Years. *WCN 2007 Book of Abstracts*: 418.
16. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function-measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006; 354: 2473-83.
17. Barnas U, Schmidt A, Haas M, Oberbauer R, Mayer G. The effects of prolonged angiotensin-converting enzyme inhibition on excretory renal function and proteinuria in renal allograft recipients with chronic progressive transplant failure. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 1822-4.
18. Holgado R, Anaya F, Del Castillo D. Angiotensin II type (AT1) receptor antagonist in the treatment of hypertension after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 117-20.
19. Erley CM, Duda SH, Wakat J-P, et al. Noninvasive procedures for diagnosis of renovascular hypertension in renal transplant recipients-a prospective analysis. *Transplantation* 1992; 54: 863-7.
20. Deo A, Mitchell F, Cowper SE. Nephrogenic systemic fibrosis: a population study examining the relationship of disease development to gadolinium exposure. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 264-7.
21. Shoskes DA, Hanbury D, Cranston D, Morris PJ. Urological complications in 1,000 consecutive renal transplant recipients. *J Urol* 1995; 153: 18-21.
22. Karam G, Hétet JF, Maillet F, et al. Late ureteral stenosis following renal transplantation: risk factors and impact on patient and graft survival. *Am J Transplant* 2006; 6: 352-6.
23. Basadonna G, Matas AJ, Najarian JS. Transplantation in diabetic patients: the University of Minnesota experience. *Kidney Int* 1992; 42: S193-8.
24. Pellé G, Vimont S, Levy PP, et al. Acute pyelonephritis represents a risk factor impairing long-term kidney graft function. *Am J Transplant* 2007; 7: 899-907.
25. Vasudev B, Hariharan S, Hussain Sa, Zhu YR, Bresnahan BA, Cohen EP. BK virus nephritis: risk factors, timing, and outcome in renal transplant recipients. *Kidney Int* 2005; 68: 1834-9.
26. Ginevri F, Azzi A, Botti G, Comoli P. La nefropatia associata all'infezione da polyomavirus BK dopo trapianto renale. *G Ital Nefrol* 2006; 23: 575-84.
27. Davidson AM, Johnston PA. Allograft membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7: 114-8.
28. Joshi K, Nada R, Minz M, Sakhuja V. Recurrent glomerulopathy in the renal allograft. *Transplant Proc* 2007; 39: 734-6.
29. Montagnino G, Tarantino A, Segoloni GP, et al. Long-term results of a randomized study comparing three immunosuppressive schedules with cyclosporine in cadaveric kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2163-9.
30. Ponticelli C. Steroid-sparing strategies. *Transplant Proc* 2005; 37: 3597-9.
31. Augustine JJ, Hricik DE. Steroid sparing in kidney transplantation: changing paradigms, improving outcomes and remaining questions. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 1080-9.
32. Warrens AN, Waters JB, Salama AD, Lechler RI. Improving the therapeutic monitoring of cyclosporin A. *Clin Transplant* 1999; 13: 193-200.
33. Groth CG, Backman L, Morales JM, et al. Sirolimus (rapamycin)-based therapy in human renal transplantation: Similar efficacy and different toxicity compared with cyclosporine: Sirolimus European Renal Transplant Study Group. *Transplantation* 1999; 67: 1036-42.
34. Hale MD, Nicholls AJ, Bullingham RE, et al. The pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship for mycophenolate mofetil in renal transplantation. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 64: 672-83.
35. Chocair PR, Duley JA, Simmonds HA, Cameron JS. The importance of thiopurine methyltransferase activity for the use of azathioprine in transplant recipients. *Transplantation* 1992; 53: 1051-6.
36. Mailloux LU, Levey AS. Hypertension in patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: S120-41.
37. Tutone VK, Mark PB, Stewart GA, et al. Hypertension, antihypertensive agents and outcomes following renal transplantation. *Clin Transplant* 2005; 19: 181-92.
38. Kasiske B, Cosio FG, Beto J, et al. Clinical practice guidelines for managing dyslipidemias in kidney transplant patients: a report from the Managing Dyslipidemias in Chronic Kidney Disease Work Group of the National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. *Am J Transplant* 2004; 4: 13-53.
39. Miles AM, Sumrani N, Horowitz R, et al. Diabetes mellitus after renal transplantation: as deleterious as non-transplant-associated diabetes? *Transplantation* 1998; 65: 380-4.
40. Secchi A. Incidenza, impatto clinico e fattori di rischio del diabete mellito nel paziente trapiantato. *G Ital Nefrol* 2003; 20: S7-10.
41. Cosio FG, Alamir A, Yim S, et al. Patient survival after renal transplantation. I. The impact of dialysis pre-transplant. *Kidney Int* 1998; 53: 767-72.

42. Modin CS, Flechner SM, Goormastic M, et al. Should obese patients lose weight before receiving a kidney transplant? *Transplantation* 1997; 64: 599-604.
43. Levin A, Thompson CR, Ethier J, et al. Left ventricular mass index increase in early renal disease: impact of decline in hemoglobin. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 125-34.
44. Eckardt KU. Managing a fateful alliance: anaemia and cardiovascular outcomes. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: vi16-20.
45. Rigatto C, Foley R, Jeffery J, Negrijn C, Tribula C, Parfrey P. Electrocardiographic left ventricular hypertrophy in renal transplant recipients: Prognostic value and impact of blood pressure and anemia. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 462-8.
46. Lentine KL, Shnitzler MA, Abbott KC, et al. De novo congestive heart failure after kidney transplantation: a common condition with poor prognostic implications. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 720-33.
47. Qunibi WY, Barri Y, Devol E, al-Furayh O, Sheth K, Taher S. Factors predictive of post-transplant erythrocytosis. *Kidney Int* 1991; 40: 1153-9.
48. Koall W, Schabitz J, Kunsch R, Nilius R. Thromboembolism risk factors in kidney transplant patients with secondary erythrocytosis in relation to hemorheologic aspects. *Z Gesamte Inn Med* 1988; 43: 474-7.
49. Brennan DC, Agha I, Bohl DL, et al. Incidence of BK with Tacrolimus Versus Cyclosporine and impact of preemptive immunosuppression reduction. *Am J Transplant* 2005; 5: 582-94.
50. Kahan BD, Ponticelli C. Principles and Practice of Renal Transplantation. M Dunitz, London 2000; 481-524.
51. Rostaing L, Izopet J, Cisterne J-M, et al. Impact of hepatitis C virus duration and hepatitis C virus genotypes on renal transplant patients. *Transplantation* 1998; 65: 930-6.
52. Viganò M, Colombo M, Aroldi A, et al. Long-term lamivudine monotherapy in renal-transplant recipients with hepatitis-B-related cirrhosis. *Antivir Ther* 2005; 10: 709-13.
53. Valera B, Gentil MA, Cabello V, Fijo J, Cordero E, Cisneros JM. Epidemiology of urinary infections in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2006; 38: 2414-5.
54. Abbud-Filho M, Adams PL, Alberù J, et al. A report of the Lisbon conference on the care of the kidney transplant recipient. *Transplantation* 2007; 83: S1-22.
55. Naqvi R, Akhtar S, Noor H, et al. Efficacy of isoniazid prophylaxis in renal allograft recipients. *Transplant Proc* 2006; 38: 2057-8.
56. American Thoracic Society and Centers for Disease Control and Prevention: Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection: *MMWR* 2000; 49: 1-54.
57. Padiyar A, Hricik DE. In the Literature: Cancer Incidence Before and After Kidney Transplantation. *Am J Kidney Dis* 2007; 49: 732-5.
58. Vajdic CM, McDonald SP, McCredie MRE, et al. Cancer incidence before and after kidney transplantation. *JAMA* 2006; 296: 2823-31.
59. Penn I. Kaposi's sarcoma in transplants recipients. *Transplantation* 1997; 64: 669-73.
60. Fisher RI, Miller TP, Grogan TM. New REAL clinical entities. *Cancer J Sci Am* 1998; 4: S5-12.
61. Afzali B, Al-Khouri S, Shah N, Mikhail A, Covic A, Goldsmith D. Anemia after renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 519-36.
62. Molnar MZ, Novak M, Ambrus C, et al. Anemia in kidney transplanted patients. *Clin Transplant* 2005; 19: 825-33.
63. Winkelmayr WC, Chandraker A, Alan Brookhart M, Kramar R, Sunder-Plassmann G. A prospective study of anaemia and long-term outcomes in kidney transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 3559-66.
64. Shah N, Al-Khori S, Afzali B, et al. Post-transplantation anemia in adult renal allograft recipients-Prevalence and predictors. *Transplantation* 2006; 81: 1112-8.
65. Moore LV, Smith SO, Winsett RP, Acchiardo SR, Gaber AO. Factors affecting erythropoietin production and correction of anemia in kidney transplant recipients. *Clin Transplant* 1994; 8: 358-64.
66. Montanaro D. L'anemia nel trapiantato di rene. *G Ital Nefrol* 2007; 24: 13-22.
67. Brunelli SM, Goldfarb S. Hypophosphatemia: clinical consequences and management. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1999-2003.
68. Massari PU. Disorders of bone and mineral metabolism after renal transplantation. *Kidney Int* 1997; 52: 1412-21.
69. Sprague SM, Josephson MA. Bone disease after kidney transplantation. *Semin Nephrol* 2004; 24: 82-90.
70. Palmer SC, Strippoli FM, McGregor DO. Interventions for preventing bone disease in kidney transplant recipients: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 638-49.
71. Serra AL, Schwarz AA, Wick FH, Marti HP, Wuthrich RP. Successful treatment of hypercalcaemia with cinacalcet in renal transplant recipients with persistent hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1315-9.
72. Block GA, Martin KJ, de Francisco AL, et al. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 2004; 350: 1516-25.
73. Greenstein S, Siegal B. Compliance and non compliance in patients with a functioning renal transplant: a multicenter study. *Transplantation* 1998; 66: 1718-26.
74. Chisholm MA, Kwong WJ, Spivey CA. Associations of characteristics of renal transplant recipients with clinicians' perceptions of adherence to immunosuppressant therapy. *Transplantation* 2007; 84: 1145-50.