

IL TRAPIANTO È UNO STATO DI MALATTIA RENALE?

Giovanni M. Frascà, Emilio Balestra, Giovanni Gaffi, Domenica Taruscia, Paolo Freddi, Mario D'Arezzo, Sibilla Sagripanti, Valentina Nastasi

Nefrologia e Dialisi, Ospedali Riuniti, Ancona

Kidney transplant: a mere stage of CKD?

At present, renal transplantation is the best treatment for end-stage renal disease but not the cure. The main factors limiting a full recovery after transplantation include the need for lifelong immunosuppressive therapy (which may lead to severe side effects in the long term), and only partial recovery of renal function after grafting. The latter event is not infrequent nowadays due to the increasing age of donors, who frequently die of cerebrovascular accidents and may have subclinical renal vascular lesions despite a GFR >60 mL/min, with increased susceptibility to calcineurin inhibitor toxicity. As a consequence, uremic alterations such as anemia, arterial hypertension and bone disease may persist at various degrees after surgery and affect the patients' outcome in the long term. The outcome of renal transplantation may be improved if, in addition to accurate tuning of immunosuppressive regimens, we take into account the prevention and treatment of all conditions that may impair the clinical course of transplant recipients. (G Ital Nefrol 2010; 27: 274-81)

Conflict of interest: None

KEY WORDS:

Living donor,
End-stage renal
disease,
Renal
replacement
therapy,
Renal
transplantation,
Uremia

PAROLE CHIAVE:

Donatore vivente,
Insufficienza
renale,
Terapia
sostitutiva,
Trapianto renale,
Uremia

✉ Indirizzo degli Autori:

Dr. Giovanni M. Frascà
Nefrologia e Dialisi
Ospedali Riuniti
Via Conca 71
60020 Ancona
e-mail:
gm.frasca@ospedaliriuniti.marche.it

INTRODUZIONE

Per i pazienti che non presentano controindicazioni all'intervento, il trapianto renale è attualmente la terapia migliore dell'uremia sotto diversi punti di vista che comprendono: minore mortalità rispetto ai pazienti idonei al trapianto ma rimasti in dialisi (1, 2); migliore qualità di vita (3), minor costo per il Servizio Sanitario rispetto al trattamento dialitico (4).

Tuttavia, nonostante i considerevoli progressi degli ultimi anni e i vantaggi che comporta rispetto alla dialisi, il trapianto non può essere ancora considerato la cura dell'insufficienza renale cronica. Questo limite è dovuto innanzitutto alla terapia immunosoppressiva che i pazienti devono assumere a vita e che può comportare, fra le altre complicanze, l'insorgenza di diabete mellito "de novo" (5), una maggiore incidenza di neoplasie rispetto alla popolazione generale (6, 7) e un maggiore rischio di infezioni (8, 9).

Accanto a questi elementi, gioca un ruolo altrettanto importante il mancato ripristino di una funzione renale normale, un'evenienza che oggi si osserva in una percentuale crescente di pazienti sottoposti a trapianto

to da donatore non vivente e che, fra le altre conseguenze, rappresenta un limite per la sopravvivenza a distanza del rene trapiantato (Fig. 1). Questa, infatti, è sensibilmente inferiore nei pazienti che ad un anno dall'intervento presentano valori di creatininemia >1.5 mg/dL (10) o 130 μmol/L (11), rispetto a quelli che hanno valori inferiori.

MANCATO RECUPERO DI UNA FUNZIONE RENALE NORMALE

La causa di un recupero parziale della funzione renale può essere ascrivibile a diversi fattori (Tab. I) che spesso si sommano fra loro. I principali sono rappresentati da:

A) lesioni renali pre-esistenti nel rene del donatore. Negli ultimi anni la tipologia dei donatori di organi è cambiata, con un aumento dei soggetti che muoiono per cause cerebrovascolari e in età più avanzata rispetto ai donatori di alcuni anni fa (12, 13). Questi soggetti possono presentare lesioni renali anche in assenza di alterazioni dell'esame delle urine e a dispetto

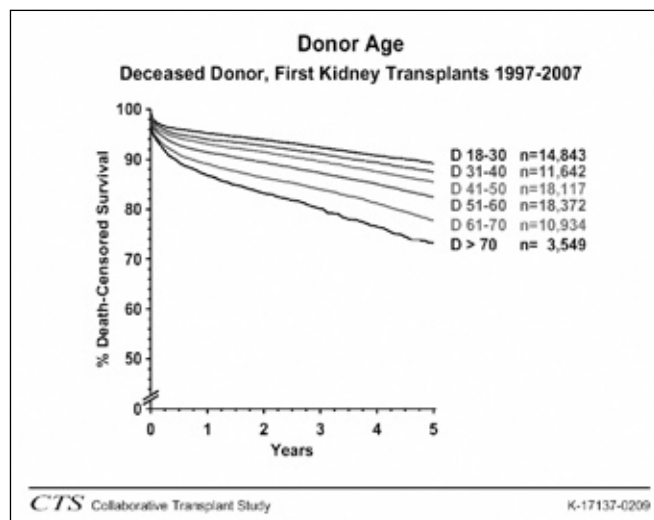


Fig. 1 - Sopravvivenza del rene trapiantato, corretta per i decessi con rene funzionante, in funzione dell'età del donatore, nei trapianti effettuati nel periodo 1997-2007. Fonte: Collaborative Transplant Study.

di valori di VFG >60 mL/min, con una riserva funzionale ridotta, un maggior rischio di ritardata ripresa funzionale dopo trapianto e una maggiore suscettibilità alla nefrotossicità da inibitori della calcineurina. Infatti, esiste una correlazione fra l'età del donatore e la sopravvivenza del rene trapiantato a distanza (11).

B) lesioni renali sovrapposte. Il rene trapiantato può subire diverse lesioni che ne possono compromettere la funzionalità, a partire dall'immediato periodo post-operatorio. Le cause più frequenti comprendono:

B1. Necrosi tubulare acuta. È un'evenienza piuttosto frequente, che si osserva in percentuale variabile dal 20 al 35% dei casi, in quanto la morte cerebrale si associa di per sé al rilascio massivo di citochine e ad instabilità vascolare, che possono indurre a livello renale lesioni ischemiche e infiammatorie (14). La necrosi tubulare è influenzata da diversi fattori, fra i quali:

a) le condizioni del donatore prima del prelievo, per episodi di ipotensione o arresto cardiaco; ipovolemia; farmaci nefrotossici e amine vasoattive a dosi elevate;

b) il tempo di ischemia sia fredda che calda;

c) lesioni da ischemia-riperfusion. La ridotta perfusione del rene nelle fasi di prelievo, il successivo raffreddamento e la riperfusion, causano, infatti, un'attivazione delle cellule endoteliali, l'espressione di molecole di adesione, l'infiltrazione di leucociti nello spazio subendoteliale e il rilascio di radicali liberi dell'ossigeno che contribuiscono a determinare l'insorgenza di danno renale e possono aumentare l'espressione di antigeni HLA di classe II, favorendo, in tal modo, l'insorgenza di una reazione di rigetto (15);

d) inibitori della calcineurina (CNI). Sia ciclosporina che tacrolimus inducono vasocostrizione e possono

TABELLA I - CAUSE PIÙ FREQUENTI DI MANCATO RECUPERO DI UNA FUNZIONE RENALE NORMALE DOPO TRAPIANTO DI RENE

1. Lesioni renali preesistenti nel donatore:
 - a. Donatori anziani
 - b. Donatori con storia di ipertensione arteriosa o di patologia cardiovascolare
 - c. Donatori deceduti per cause vascolari cerebrali
2. Lesioni renali sovrapposte:
 - a. Necrosi tubulare acuta
 - b. Rigetto acuto
 - c. Nefrotossicità da inibitori della calcineurina
 - d. Rigetto cronico
 - e. Nefropatia da reflusso nel rene trapiantato
 - f. Altre

quindi contribuire a ritardare la ripresa funzionale, sia per ragioni emodinamiche, sia per il tardivo recupero di una NTA in presenza di una perfusione renale ridotta (16). I CNI hanno anche una tossicità tubulare, caratterizzata da vacuolizzazione isomerica delle cellule epiteliali, presenza di mitocondri giganti e calcificazioni che, tuttavia, è dose-dipendente (legata a valori di ciclosporina >1.000 ng/mL su sangue intero) e si osservano raramente con le dosi oggi utilizzate;

e) inibitori di mTOR. Questi farmaci (sirolimus ed everolimus) hanno una tossicità tubulare dose-dipendente e sono in grado sia di inibire la proliferazione delle cellule dell'epitelio tubulare che di attivare meccanismi pro-infiammatori e antiapoptotici (17) che ritardano il recupero di una NTA.

B2. Rigetto acuto. Si verifica in media nel 10-15% dei pazienti trapiantati. Il numero delle crisi di rigetto e la severità delle lesioni influenzano l'evoluzione del trapianto a lungo termine (18).

B3. Inibitori della calcineurina (CNI). I CNI inducono a livello renale un aumento delle resistenze vascolari, riduzione del flusso ematico e della filtrazione glomerulare. Queste alterazioni funzionali sono in parte influenzate dal dosaggio dei farmaci e, in misura maggiore, dalle condizioni dei vasi del rene trapiantato; la crescente età dei donatori oggi disponibili, e la maggiore frequenza della patologia vascolare come causa di morte, rende i reni attualmente disponibili per essere trapiantati più suscettibili agli effetti negativi degli inibitori della calcineurina.

In una fase successiva i CNI possono indurre lesioni a carico delle cellule endoteliali e muscolari lisce delle arteriole di piccolo e medio calibro, che vanno

TABELLA II - ALCUNE DELLE POSSIBILI STRATEGIE PER RIDURRE LE CONSEGUENZE DELLA TOSSICITÀ DEGLI INIBITORI DELLA CALCINEURINA (CNI) NEL TRAPIANTO RENALE

-
1. Minimizzazione delle dosi di CNI:
 - a. Terapia di induzione con anticorpi monoclonali anti-CD25 (recettore per IL-2); globulina anti-timociti (ATG); anticorpi monoclonali anti-CD52 (Campath) ecc., e introduzione tardiva di CNI a dosi ridotte
 - b. Associazione di CNI e micofenolato (micofenolato mofetile o acido micofenolico)
 - c. Associazione CNI e rapamicina (sirolimus o everolimus)
 - d. Sospensione di CNI ad alcune settimane dall'intervento

 2. Eliminazione totale di CNI:
 - a. Terapia di induzione + rapamicina + micofenolato
-

incontro a vacuolizzazione, necrosi e accumulo di materiale ialino, a cui seguono riduzione del lume e lesioni croniche a livello glomerulare e tubulo-interstiziale (19). L'accumulo di materiale ialino nella parete delle arteriole interessa tipicamente tutta la circonferenza, con aspetto omogeneo o "a collana di perle", che permette di distinguerlo dalle lesioni secondarie ad ipertensione arteriosa o diabete, che consistono in depositi ialini sub-endoteliali senza necrosi delle cellule muscolari lisce. Meno frequentemente si osserva ipertrofia mucoide dell'intima.

PERSISTENZA DI ALTERAZIONI UREMICHE DOPO TRAPIANTO RENALE

Il mancato recupero di una funzione renale normale comporta spesso la persistenza di alterazioni uremiche di severità variabile in base alle condizioni cliniche di partenza dei singoli pazienti, alle patologie pre-esistenti e ai livelli di VFG raggiunti. Le alterazioni che si osservano più frequentemente sono:

1) **Anemia**. La persistenza di anemia dopo trapianto renale si riscontra in media nel 20-40% dei pazienti, con una prevalenza variabile nei vari studi, in base ai criteri utilizzati per definirla e al tempo trascorso dall'intervento. Uno studio che ha raccolto un'ampia casistica ha dimostrato che a un anno dal trapianto un quarto dei pazienti ha ancora valori di emoglobina inferiori a 12 g% (20). Le cause della persistenza dell'anemia sono molteplici (Fig. 2) e comprendono, oltre a stati carenziali e comorbidità, fattori legati alla patologia di base dei pazienti, la funzionalità del rene trapiantato, le eventuali crisi di rigetto e i farmaci. Fra

questi ultimi, contribuiscono alla persistenza di anemia gli immunosoppressori con azione antiproliferativa, più frequentemente la rapamicina rispetto al micofenolato (21), e gli ACE-inibitori, per i quali esiste una correlazione fra dose utilizzata e livelli di emoglobina osservati (22). La persistenza di anemia a un anno dal trapianto è un importante fattore di rischio di mortalità per cause cardiovascolari, come dimostrato sia in studi retrospettivi che prospettici (23), e condiziona negativamente la sopravvivenza del rene trapiantato (24).

2) **Ipertensione arteriosa**. L'ipertensione arteriosa è una complicanza frequente e si osserva in oltre il 70% dei pazienti portatori di trapianto renale (25). La sua rilevanza clinica risiede nel fatto che, come è noto, essa rappresenta uno dei principali fattori di rischio per patologia cardiovascolare nella popolazione generale e, ancora di più nei pazienti trapiantati, nei quali la cause di morte più frequenti sono proprio quelle di origine cardiovascolare (Fig. 3) (26).

La persistenza di ipertensione arteriosa dopo un intervento di trapianto renale è da considerarsi un'evenienza anomala, in quanto un rene ben funzionante dovrebbe essere in grado di ricondurre alla normalità l'equilibrio idroelettrolitico e il volume circolante effettivo, che rappresentano una componente importante nella genesi e nel mantenimento dell'ipertensione arteriosa. Diversi fattori, tuttavia, possono contribuire a mantenere elevata la pressione arteriosa anche dopo trapianto, compresi il parziale recupero della funzione renale, la terapia steroidea e gli inibitori della calcineurina, per il loro effetto di vasocostrizione renale, di ritenzione idrosalina e di aumento dell'attività nervosa simpatica (27).

3) **Osteodistrofia**. Le alterazioni del metabolismo osseo possono persistere dopo trapianto renale e rappresentare un fattore di morbilità a lungo termine. La severità della patologia ossea pre-trapianto, in tutte le sue espressioni (osteite fibrosa, osteomalacia, osteopatia adinamica), ovviamente condiziona in maniera rilevante la patologia ossea dopo l'intervento e sottolinea l'importanza di un trattamento precoce e adeguato. A queste alterazioni si aggiunge, nei primi 6 mesi dopo trapianto, una perdita di massa ossea, documentata con la densitometria in diversi studi (28), anche se con una grande variabilità da una casistica all'altra, da valori molto modesti, fino al 14%. La causa principale della perdita di massa ossea e della variabilità riscontrata, risiede nelle diverse dosi di corticosteroidi utilizzate nelle varie casistiche, per il noto effetto degli steroidi sulla differenziazione degli osteoblasti e sull'attività degli osteoclasti. Tuttavia, anche gli inibitori della calcineurina possono contribuire alla perdita di massa ossea (29, 30).

I dati riportati in letteratura sono contrastanti anche per quanto riguarda l'evoluzione della patologia os-

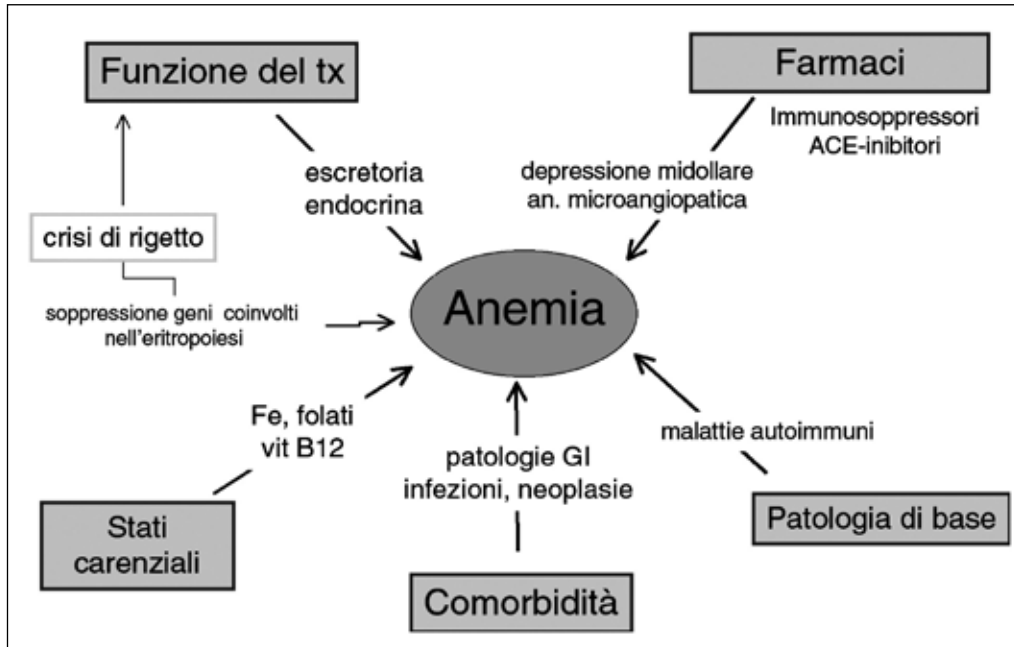


Fig. 2 - Patogenesi dell'anemia dopo trapianto renale.

sea a distanza di tempo dal trapianto. Mentre alcuni Autori hanno riportato che dopo il primo anno non si verifica un'ulteriore perdita di massa ossea (31), altri hanno osservato che il peggioramento continua con regolarità nel tempo (32). È probabile che, anche in questo caso, le dosi di steroidi utilizzate dai vari Autori rappresentino uno dei fattori principali nel determinare l'andamento delle lesioni ossee negli anni.

L'iperparatiroidismo può persistere dopo trapianto in oltre il 70% dei pazienti trapiantati che recuperano una buona funzione renale (33), ed è influenzato dalla durata del trattamento dialitico, dai livelli di PTH pre-trapianto e dalla presenza di iperplasia nodulare delle ghiandole paratiroidi. Altri fattori, come un recupero solo parziale della funzione renale, una relativa ipovitaminosi D e un deficit di assorbimento intestinale di calcio indotto dagli steroidi, possono contribuire alla persistenza dell'iperparatiroidismo post-trapianto (34).

Non vi è tuttavia accordo sull'ipotesi che la persistenza dell'iperparatiroidismo possa contribuire al peggioramento delle lesioni ossee nel lungo termine e, al contrario, alcuni Autori non hanno osservato una correlazione fra livelli elevati di PTH e alterazioni ossee a distanza dal trapianto (35, 36).

Sul piano clinico la persistenza di patologia ossea si traduce in un maggior rischio di fratture, che è stato riportato di 0.032 per paziente per anno, nei pazienti trapiantati, in confronto a 0.012 osservato nei pazienti in emodialisi (37). L'incidenza è in funzione dell'età e del sesso dei pazienti: rispetto ai soggetti normali il rischio di fratture è di 5 volte maggiore negli uomini, di

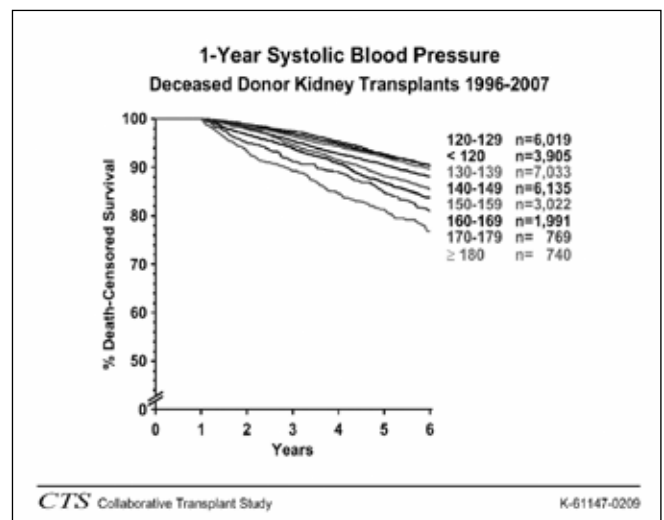


Fig. 3 - Sopravvivenza del rene trapiantato, corretta per i decessi con rene funzionante, in funzione dei valori di pressione arteriosa ad un anno di distanza dall'intervento, nei trapianti effettuati nel periodo 1997-2007. Fonte: Collaborative Transplant Study.

18 volte nelle donne fino a 44 anni e di 34 volte nelle donne di età maggiore di 45 anni (38).

POSSIBILI INTERVENTI NELLA PRATICA CLINICA

1. Prevenzione della NTA. La prevenzione della NTA rappresenta un punto critico e di non facile soluzione, visto che diversi fattori concorrono a

- determinarla e molti di questi fanno riferimento ad eventi clinici del donatore che precedono l'inizio del periodo di osservazione per la donazione che non possono essere evitati o sono necessari per tentare di salvare il paziente. Le misure principali che possono essere messe in atto, una volta formulata la diagnosi di morte, comprendono: a) evitare dosi elevate di vasocostrittori; b) evitare farmaci nefrotossici; c) prevenire l'ipernatriemia; d) limitare al massimo il tempo di ischemia. Dopo l'intervento, per favorire il recupero della funzione del trapianto alcuni centri utilizzano l'induzione con ATG, iniziando la somministrazione prima dell'intervento, che consente di ridurre le lesioni da ischemia-riperfusion (39) e di ritardare l'inizio della terapia con CNI (40). Le più recenti Linee Guida raccomandano di effettuare una terapia di induzione anche nei pazienti a basso rischio immunologico, utilizzando antagonisti del recettore dell'interleuchina-2 (anti-CD25) che consentono di ridurre le dosi di CNI senza aumentare il rischio di complicanze infettive (41). Diversi protocolli terapeutici per trapianto di reni provenienti da donatori anziani, generalmente assegnati a riceventi di pari età (cosiddetti trapianti "old for old") prevedono l'inserimento degli inibitori della calcineurina solo dopo la ripresa della diuresi o quando si siano raggiunti valori di creatinemia <3 mg/dL (42), anche se le Linee Guida sconsigliano di ritardarne l'introduzione per il maggior rischio di rigetto che questo potrebbe comportare (41).
2. Immunosoppressione con dosi ridotte di CNI o senza CNI. Negli ultimi anni sono state utilizzate diverse strategie per cercare di ridurre le conseguenze negative dei CNI sul rene trapiantato (43-46). I principali schemi utilizzati sono riportati nella . In generale, i vari studi riportati hanno dimostrato che è possibile ridurre o anche eliminare del tutto i CNI, ma non esiste ancora evidenza della superiorità di un approccio piuttosto che un altro. Gli schemi terapeutici attualmente utilizzati si basano prevalentemente sull'esperienza che i singoli centri hanno maturato con i vari farmaci, tenuto conto che ogni immunosoppressore ha le sue peculiarità e, tra l'altro, fra i vari immunosoppressori esistono interazioni non trascurabili che possono condizionarne i risultati e gli eventuali effetti collaterali. I punti principali di cui tenere conto nel disegnare una strategia terapeutica nella pratica clinica, sono rappresentate da: a) le dosi di ciclosporina e rapamicina (sia sirolimus che everolimus) influenzano reciprocamente i rispettivi livelli ematici; b) non vi sono interferenze metaboliche fra tacrolimus e rapamicina; c) tacrolimus rallenta il metabolismo di micofenolato mofetile e di acido micofenolico; d) in assenza di CNI è necessario mantenere livelli di rapamicina superiori a 8-10 ng/mL al di sotto dei quali l'incidenza di rigetto è sensibilmente maggiore (46).
 3. Correzione dell'anemia. Considerati gli effetti dell'anemia sulla mortalità cardiovascolare dopo trapianto e sulla stessa sopravvivenza dell'organo trapiantato, appare logico correggerla analogamente a quanto avviene normalmente per i pazienti con ridotta funzione renale. In particolare, dovrebbero essere corrette eventuali carenze di ferro, vitamina B o folati e, se necessario, si dovrebbe somministrare eritropoietina. Ciononostante, l'impiego di questo farmaco dopo trapianto è ancora limitato, e non più del 40% dei soggetti severamente anemici viene trattato (47, 48). Non esistono studi che indichino quale livello obiettivo di emoglobina sia consigliabile nei portatori di trapianto renale ma, per analogia con i pazienti in trattamento dialitico, probabilmente una concentrazione compresa fra 11 e 12 g/dL può essere ritenuta adeguata.
 4. Trattamento dell'ipertensione arteriosa. Non vi sono al momento attuali studi randomizzati e controllati sulla terapia ipotensiva e sui livelli ottimali di pressione arteriosa nei portatori di trapianto renale. Tuttavia, le Linee Guida della "Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI)" raccomandano livelli di 130/85 mmHg che si riducono a 125/75 mmHg in presenza di proteinuria (49). Per raggiungere questo obiettivo sono necessari interventi diversi, che includono il mantenimento di un peso corporeo ottimale, esercizio fisico regolare e riduzione dell'apporto di sodio con la dieta. Per quanto riguarda la terapia farmacologica, sono largamente utilizzati i calcio-antagonisti diidropiridini, per il loro effetto antagonista della vasocostrizione indotta dai CNI (50), gli ACE-inibitori e i sartanici per il documentato effetto cardioprotettivo, anche se non c'è ancora evidenza che siano in grado di migliorare la sopravvivenza del paziente o del rene trapiantato (51). Negli anni recenti si sono progressivamente ridotte le dosi di steroidi utilizzate e si è posta maggiore attenzione ai CNI, la cui tossicità a livello vascolare si manifesta con il peggioramento dell'ipertensione arteriosa e la necessità di aumentare progressivamente la terapia ipotensiva. È quindi necessario porre particolare attenzione a questo aspetto che precede, anche di settimane, il peggioramento della funzione renale, riducendo le dosi di CNI, anche in presenza di livelli ematici accettabili, e, se necessario, sospendendo completamente i CNI sostituendoli con micofenolato o rapamicina, da soli o in associazione.

5. Trattamento delle lesioni ossee. Le Linee Guida Europee raccomandano di minimizzare le dosi di steroidi, per ridurre la perdita di massa ossea che si osserva nei primi mesi post-trapianto, associato ad un adeguato apporto di calcio con la dieta e a supplementazione con calcitriolo o ergocalciferolo (52). In presenza di una severa osteopenia è consigliato l'impiego di bifosfonati per i quali, tuttavia, non vi sono indicazioni precise circa il dosaggio e la durata del trattamento. Alcuni Autori ne raccomandano l'impiego limitatamente ai primi mesi post-trapianto (53), per la possibilità che un trattamento più lungo possa aumentare il rischio di osteopatia a basso turnover, come osservato da altri (54). Tuttavia, nonostante i bifosfonati si siano dimostrati efficaci nel migliorare la densità ossea, nessuno studio ha dimostrato una riduzione del rischio di fratture (55). Recentemente cinacalcet è stato utilizzato in pazienti portatori di trapianto renale con ipercalcemia per il trattamento dell'iperparatiroidismo, confermando l'efficacia nel ridurre i livelli di PTH senza conseguenze sulla funzione del trapianto (56, 57). Tuttavia, non sono stati ancora effettuati studi sugli effetti dei calciomimetici sull'istologia ossea nei pazienti trapiantati. Un recente studio nel quale è stata osservata un'osteopatia a basso turnover, nella metà dei pazienti trapiantati con ipercalcemia e iperparatiroidismo studiati istologicamente, suggerisce cautela nell'impiego indiscriminato dei calciomimetici, che potrebbe peggiorare la patologia ossea nel lungo periodo.
6. Trapianto senza dialisi. Il ripristino della funzione renale è senza dubbio il metodo migliore per prevenire l'insorgenza e la progressione delle alterazioni che l'uremia comporta. È stato inoltre dimostrato che i risultati del trapianto a distanza sono tanto migliori quanto più breve è il tempo di permanenza in dialisi, e che i risultati migliori si

ottengono nei pazienti in cui si riesce ad effettuare il trapianto prima che sia necessario il trattamento dialitico (58). Questo rappresenta uno degli argomenti più convincenti a favore del trapianto da donatore vivente che resta, al momento attuale, la strada più semplice per realizzare un programma di questo tipo.

RIASSUNTO

Il trapianto renale non è ancora, purtroppo, la cura definitiva dell'insufficienza renale cronica terminale, nonostante rappresenti attualmente la migliore terapia disponibile per questi pazienti per i vantaggi che offre in termini di mortalità, morbilità e qualità di vita, rispetto al trattamento dialitico. Diversi elementi contribuiscono ai limiti attuali del trapianto fra i quali, principalmente, il mancato recupero di una funzione renale normale, e la necessità di assumere a tempo indefinito farmaci immunosoppressori che possono facilitare l'insorgenza di complicanze di varia natura nel lungo termine. Negli ultimi anni, il cambiamento della tipologia dei donatori, sempre più anziani e spesso deceduti per cause cerebrovascolari, ha contribuito in maniera significativa al peggioramento dei risultati osservati in termini di funzionalità renale dei reni trapiantati, con la conseguenza che alcune alterazioni uremiche, come anemia, ipertensione arteriosa e osteodistrofia, possono persistere anche nei portatori di trapianto.

Il miglioramento dei risultati del trapianto dovrà tenere conto, oltre che di un'accurata modulazione della terapia immunodepressiva, della prevenzione e correzione di tutte le condizioni che possono avere conseguenze negative nel lungo termine.

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 (23): 1725-30.
2. Meier-Kriesche HU, Ojo AO, Hanson JA, Kaplan B. Exponentially increased risk of infectious death in older renal transplant recipients. *Kidney Int* 2001; 59 (4): 1539-43.
3. Ponticelli C, Aroldi A, Elli A, Montagnino G, Vegeto A, Tarantino A. The clinical status of cadaveric renal transplant patients treated for 10 year with cyclosporine therapy. *Clin Transplant* 1999; 13 (4): 324-9.
4. Report USRDS 2007: Costs of CKD & ESRD. *AJKD* 2008; 51 (Suppl. 1): S223-38.
5. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2003; 3 (2): 178-85.
6. Agraharkar ML, Sinclair RD, Kuo YF, Daller JA, Shahinian VB. Risk of malignancy with long-term immunosuppression in renal transplant recipients. *Kidney Int* 2004; 66 (1): 383-9.
7. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson DT, Wang C. Cancer after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2004; 4 (6): 905-13.
8. Jamil B, Nicholls KM, Becker GJ, Walker RG. Influence of anti-rejection therapy on the timing of cytomegalovirus disease and other infections in renal transplant recipients. *Clin Transplant* 2000; 14 (1): 14-8.

9. Pelletier SJ, Crabtree TD, Gleason TG, et al. Characteristics of infectious complications associated with mortality after solid organ transplantation. *Clin Transplant* 2000; 14 (4): 401-8.
10. Hariharan S, McBride MA, Cherikh WS, Tolleris CB, Brensahan BA, Johnson CP. Post-transplant renal function in the first year predicts long-term kidney transplant survival. *Kidney Int* 2002; 62 (1): 311-8.
11. Collaborative Transplant Study 2008. K-91101-0809 e K-17011-0809.
12. Report USRDS 2008: Transplantation. *AJKD* 2009 53 (1), Suppl (January 2009): S227-38.
13. Domínguez-Gil B, Pascual J. Living donor renal transplantation in Spain: a great opportunity. *Nefrología* 2008; 28: 143-7.
14. Takada M, Nadeau KC, Shaw GD, Tilney LN. Prevention of late renal changes after initial ischemia/reperfusion injury by blocking early selectin binding. *Transplantation* 1997; 64: 1520-5.
15. Land WG. The role of posts ischemic reperfusion injury and other nonantigen-dependent inflammatory pathways in transplantation. *Transplantation* 2005; 79: 505-14.
16. Fellström B. Cyclosporine nephrotoxicity. *Transplant Proc* 2004; 36 (2 Suppl.): S220-3.
17. Lieberthal W, Fuhro R, Andry CC, et al. Rapamycin impairs recovery from acute renal failure: role of cell-cycle arrest and apoptosis of tubular cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001; 281: F693-706.
18. Nankivell BJ, Fenton-Lee CA, Kuypers DR, et al. Effect of histological damage on long-term kidney transplant outcome. *Transplantation* 2001; 71 (4): 515-23.
19. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ, Allen RD, Chapman JR. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med* 2003; 349 (24): 2326-33.
20. Vanrenterghem Y, Ponticelli C, Morales JM, et al. Prevalence and management of anemia in renal transplant recipients: a European survey. *Am J Transplant* 2003; 3 (7): 835-45.
21. Augustine JJ, Knauss TC, Schulak JA, Bodziak KA, Siegel C, Hricik DE. Comparative effects of sirolimus and mycophenolate mofetil on erythropoiesis in kidney transplant patients. *Am J Transplant* 2004; 4 (12): 2001-6.
22. Winkelmayr WC, Kewalramani R, Rutstein M, Gabardi S, Vonvisger T, Chandraker A. Pharmacoeconomics of anemia in kidney transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15 (5): 1347-52.
23. Imoagene-Oyediji AE, Rosas SE, Doyle AM, Goral S, Bloom RD. Posttransplantation anemia at 12 months in kidney recipients treated with mycophenolate mofetil: risk factors and implications for mortality. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17 (11): 3240-7.
24. Molnar MZ, Czira M, Ambrus C, et al. Anemia is associated with mortality in kidney-transplanted patients—a prospective cohort study. *Am J Transplant* 2007; 7 (4): 818-24.
25. Paoletti E, Gherzi M, Amidone M, Massarino F, Cannella G. Association of arterial hypertension with renal target organ damage in kidney transplant recipients: the predictive role of ambulatory blood pressure monitoring. *Transplantation* 2009; 87 (12): 1864-9.
26. Gill JS. Cardiovascular disease in transplant recipients: current and future treatment strategies. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3 (Suppl. 2): S29-37.
27. Koomans HA, Ligtenberg G. Mechanisms and consequences of arterial hypertension after renal transplantation. *Transplantation* 2001; 72 (6 Suppl.): S9-12.
28. Kodras K, Haas M. Effect of kidney transplantation on bone. *Eur J Clin Invest* 2006; 36 (Suppl. 2): 63-75.
29. Movsowitz C, Epstein S, Fallon M, Ismail F, Thomas S. Cyclosporin-A in vivo produces severe osteopenia in the rat: effect of dose and duration of administration. *Endocrinology* 1988; 123 (5): 2571-7.
30. Schlosberg M, Movsowitz C, Epstein S, Ismail F, Fallon MD, Thomas S. The effect of cyclosporin A administration and its withdrawal on bone mineral metabolism in the rat. *Endocrinology* 1989; 124 (5): 2179-84.
31. Brandenburg VM, Politt D, Ketteler M, et al. Early rapid loss followed by long-term consolidation characterizes the development of lumbar bone mineral density after kidney transplantation. *Transplantation* 2004; 77 (10): 1566-71.
32. Pichette V, Bonnardeaux A, Prudhomme L, Gagné M, Cardinal J, Ouimet D. Long-term bone loss in kidney transplant recipients: a cross-sectional and longitudinal study. *Am J Kidney Dis* 1996; 28 (1): 105-14.
33. Torres A, Rodríguez AP, Concepción MT, et al. Parathyroid function in long-term renal transplant patients: importance of pre-transplant PTH concentrations. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 (Suppl. 3): 94-7.
34. Drüeke TB. Cell biology of parathyroid gland hyperplasia in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11 (6): 1141-52.
35. Carlini RG, Rojas E, Weisinger JR, et al. Bone disease in patients with long-term renal transplantation and normal renal function. *Am J Kidney Dis* 2000; 36 (1): 160-6.
36. Casez JP, Lippuner K, Horber FF, Montandon A, Jaeger P. Changes in bone mineral density over 18 months following kidney transplantation: the respective roles of prednisone and parathyroid hormone. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (7): 1318-26.
37. Grotz WH, Mundinger FA, Gugel B, Exner V, Kirste G, Schollmeyer PJ. Bone fracture and osteodensitometry with dual energy X-ray absorptiometry in kidney transplant recipients. *Transplantation* 1994; 58 (8): 912-5.
38. Ramsey-Goldman R, Dunn JE, Dunlop DD, et al. Increased risk of fracture in patients receiving solid organ transplants. *J Bone Miner Res* 1999; 14 (3): 456-63.
39. Brennan DC, Daller JA, Lake KD, Cibrik D, Del Castillo D. Thymoglobulin Induction Study Group. Rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab in renal transplantation. *N Engl J Med* 2006; 355 (19): 1967-77.
40. Guba M, Rentsch M, Wimmer CD, et al. Calcineurin-inhibitor avoidance in elderly renal allograft recipients using ATG and basiliximab combined with mycophenolate mofetil. *Transpl Int* 2008; 21 (7): 637-45. Epub 2008 Feb 16.
41. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009; 9 (Suppl. 3): S1-155.
42. Segoloni GP, Messina M, Squicciarro G, et al. Preferential allocation of marginal kidney allografts to elderly recipients combined with modified immunosuppression gives good results. *Transplantation* 2005; 80: 953-8.
43. Johnson RW, Kreis H, Oberbauer R, Brattström C, Claesson K, Eris J. Sirolimus allows early cyclosporine withdrawal in renal transplantation resulting in improved renal function and lower blood pressure. *Transplantation* 2001; 72 (5): 777-86.
44. Flechner SM, Goldfarb D, Modlin C, et al. Kidney transplantation without calcineurin inhibitor drugs: a prospective, randomized trial of sirolimus versus cyclosporine. *Transplantation* 2002; 74 (8): 1070-6.
45. Lo A, Egidi MF, Gaber LW, et al. Comparison of sirolimus-based calcineurin inhibitor-sparing and calcineurin inhibitor-free regimens in cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 2004; 77 (8): 1228-35.
46. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, et al. ELITE-Symphony Study. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med* 2007; 357 (25): 2562-75.
47. Molnar MZ, Novak M, Ambrus C, et al. Anemia in kidney transplanted patients. *Clin Transplant* 2005; 19 (6): 825-33.
48. Shibagaki Y, Shetty A. Anaemia is common after kidney

- transplantation, especially among African Americans. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 2368-73.
49. Bakris GL, Williams M, Dworkin L, et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. *Am J Kidney Dis* 2000; 36 (3): 646-61.
 50. Midtvedt K, Hartmann A, Foss A, et al. Sustained improvement of renal graft function for two years in hypertensive renal transplant recipients treated with nifedipine as compared to lisinopril. *Transplantation* 2001; 72 (11): 1787-92.
 51. Hiremath S, Fergusson D, Doucette S, Mulay AV, Knoll GA. Renin angiotensin system blockade in kidney transplantation: a systematic review of the evidence. *Am J Transplant* 2007; 7 (10): 2350-60.
 52. European Best Practice Guidelines for Renal Transplantation (Part 2): Long-term management of the transplant recipient IV.8 Bone disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (Suppl. 4): 43-8.
 53. Schwarz C, Mitterbauer C, Heinze G, Woloszczuk W, Haas M, Oberbauer R. Nonsustained effect of short-term bisphosphonate therapy on bone turnover three years after renal transplantation. *Kidney Int* 2004; 65 (1): 304-9.
 54. Coco M, Glicklich D, Faugere MC, et al. Prevention of bone loss in renal transplant recipients: a prospective, randomized trial of intravenous pamidronate. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2669-76.
 55. Palmer SC, McGregor DO, Strippoli GF. Interventions for preventing bone disease in kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 18 (3): CD005015.
 56. Srinivas TR, Schold JD, Womer KL, et al. Improvement in hypercalcemia with cinacalcet after kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1 (2): 323-6.
 57. Bergua C, Torregrosa JV, Cofán F, Oppenheimer F. Cinacalcet for the treatment of hypercalcemia in renal transplanted patients with secondary hyperparathyroidism. *Transplant Proc* 2007; 39 (7): 2254-5.
 58. Meier-Kriesche HU, Kaplan B. Waiting time on dialysis as the strongest modifiable risk factor for renal transplant outcomes: a paired donor kidney analysis. *Transplantation* 2002; 74 (10): 1377-81.