

EFFICACIA E SICUREZZA DELLE TERAPIE IMMUNOSOPPRESSIVE DI MANTENIMENTO NEL TRAPIANTO DI RENE: STUDIO DI COORTE RETROSPETTIVO REAL WORLD IN ITALIA

Bellini Arianna (a), Finocchietti Marco (a), Rosa Alessandro Cesare (a), Poggi Francesca Romana (a), Massari Marco (b), Ricci Andrea (c), Pierobon Silvia (d), Mazzone Arianna (e), Ledda Stefano (f), Belleudi Valeria (a) a nome del CESIT Study Group*

(a) Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario Regionale, Regione Lazio, Roma

(b) Centro Nazionale per la Ricerca e la Valutazione Preclinica e Clinica dei Farmaci, Istituto Superiore di Sanità, Roma

(c) Centro Nazionale Trapianti, Istituto Superiore di Sanità, Roma

(d) Servizio Epidemiologico Regionale e Registri, Azienda Zero, Regione Veneto, Padova

(e) Servizi per il Welfare Regionale, ARIA S.p.A. - in collaborazione con UO Osservatorio Epidemiologico Regionale - Direzione Generale Welfare, Regione Lombardia, Milano

(f) Assessorato dell'Igiene e Sanità e dell'Assistenza Sociale, Regione Autonoma Sardegna, Cagliari

Introduzione. I pazienti con trapianto renale sono pazienti cronici che necessitano di terapie farmacologiche a vita per prevenire il rigetto e la perdita dell'organo. La terapia immunosoppressiva di mantenimento prevede solitamente l'uso di inibitori della calcineurina, tacrolimus (TAC) o ciclosporina (CsA), combinati con micofenolato (MMF) o inibitori di *mammalian Target Of Rapamycin* (mTOR-i). Non esiste, tuttavia allo stato attuale consenso su quale sia la migliore combinazione di farmaci. Lo studio ha l'obiettivo di valutare efficacia e sicurezza delle diverse terapie immunosoppressive di mantenimento nel trapianto di rene.

Metodi. È stato condotto uno studio di coorte osservazionale retrospettivo multicentrico, che ha coinvolto quattro regioni italiane, basato sul sistema informativo nazionale dei trapianti e sui dati dei flussi amministrativi sanitari regionali. Uno strumento *open-source* per l'analisi distribuita (TheShinISS) ha permesso la creazione di dataset analitici regionali relativi ai pazienti incidenti sottoposti a trapianto di rene negli anni 2009-19. Nella prima fase, i pazienti in terapia con CsA e TAC sono stati appaiati 1:1 sulla base del *propensity score* calcolato considerando le caratteristiche demografiche e cliniche di donatore e ricevente. L'efficacia (mortalità, rigetto/fallimento del trapianto) e la sicurezza (incidenza di infezioni, cancro, diabete e MACE) dei trattamenti sono state stimate confrontando gli esiti tra i due gruppi mediante un modello di rischio proporzionale di Cox (HR; IC95%). Le analisi sono state replicate confrontando il trattamento mTOR-i vs MMF tra i pazienti in terapia TAC.

Risultati. Sono stati considerati 3.622 pazienti sottoposti a trapianto di rene, di questi il 21,7% era trattato con terapia a base di CsA. Tra i pazienti in terapia con TAC (2.835), il 69,8% e il 19,7% erano in combinazione con MMF e mTOR-i, rispettivamente. Il primo confronto ha mostrato che i pazienti trattati con CsA rispetto a quelli trattati con TAC avevano un rischio maggiore di rigetto/perdita dell'organo (HR: 1,461; IC: 1,02-2,092) e di incidenza di infezioni gravi (HR: 1,275; IC: 1,008-1,611) e un rischio minore di diabete (HR:

0,711; IC: 0,508-0,996). Mentre, tra gli utilizzatori di TAC, i pazienti con mTOR-i avevano un rischio maggiore di utilizzo incidente di statine (HR: 1,613 IC: 1,186-2,194) rispetto a quelli con MMF.

Conclusioni. Da quanto emerso la terapia a base di TAC presenta un profilo rischio-beneficio significativamente superiore rispetto a quella a base di CsA. I nostri risultati suggeriscono inoltre che la CsA potrebbe essere considerata in alternativa al TAC in soggetti che presentino fattori di rischio per l'insorgenza di diabete.

**CESIT working group:*

Antonio Addis, Nera Agabiti, Arianna Bellini, Valeria Belleudi, Massimo Cardillo, Paolo Carta, Marina Davoli, Michele Ercolanoni, Eliana Ferroni, Pamela Fiaschetti, Marco Finocchietti, Bedeschi Gaia, Donatella Garau, Valentina Ientile, Ursula Kirchmayer, Luca L'Abbate, Stefano Ledda, Lorella Lombardozi, Olivia Leoni, Ersilia Lucenteforte, Claudia Marino, Maria Lucia Marino, Lucia Masiero, Marco Massari, Arianna Mazzone, Ugo Moretti, Andrea Angelo Nisic, Maurizio Nordio, Alessandra Oliveti, Daniela Peritore, Giuseppe Piccolo, Silvia Pierobon, Francesca Romana Poggi, Francesca Puoti, Andrea Ricci, Alessandro Cesare Rosa, Vito Sparacino, Stefania Spila Alegiani, Matilde Tanaglia, Silvia Trapani, Gianluca Trifirò, Martina Zanforlini, Manuel Zorzi