- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.52 Thu, 03 Jul 2025, 08:47:21

DALLA LETTERATURA*

IL TRATTAMENTO MIGLIORE PER IL MIELOMA MULTIPLO RIMANE IL TRAPIANTO PRECOCE DI CELLULE STAMINALI

Lo studio risponde all'interrogativo sul "ruolo del trapianto autologo di cellule staminali nei pazienti con mieloma multiplo nel contesto dell'uso di nuovi agenti chemioterapici" e i risultati confermano che il trapianto di cellule staminali autologhe rimane la terapia di elezione nei pazienti eleggibili all'intervento.

Lo affermano i ricercatori della divisione di onco-ematologia del Medical College of Wisconsin, dopo aver effettuato una revisione sistematica e una metanalisi convenzionale di tutti gli studi clinici randomizzati di fase 3 pubblicati da gennaio 2000 ad aprile 2017 e gli abstract presentati dal 2014 al 2016.

"La terapia precoce ad alte dosi con melfalan seguita da trapianto di cellule staminali autologhe (HDT/ASCT) riporta una migliore sopravvivenza libera da progressione di malattia (PFS) rispetto all'uso di nuovi agenti chemioterapici (bortezomib, lenalidomide e desametasone) associati al trapianto posticipato", spiegano i ricercatori.

Gli studi più recenti inclusi in questa metanalisi, così come i dati presentati al congresso dell'American Society of Hematology nel dicembre 2017, indicherebbero praticamente che non è il momento di cambiare lo standard di cura attuale.

I risultati sono particolarmente rilevanti per gli Stati Uniti, dove tra i pazienti con mieloma eleggibili al trapianto, solo un terzo riceve un trapianto autologo, molto probabilmente a causa di una sua dilazione che fra l'altro colpisce in modo sproporzionato le minoranze etniche, come gli afroamericani e gli ispanici.

"I nostri dati sottolineano il ruolo vantaggioso del trapianto autologo precoce che, oltre ad essere l'approccio meno costoso, fornisce un beneficio a lungo termine per il controllo della malattia", afferma Parameswaran Hari, ematologo presso il Medical College of Wisconsin e autore senior dello studio, che aggiunge: "La questione della sopravvivenza libera da progressione della malattia rispetto al beneficio complessivo di sopravvivenza è stata utilizzata in passato per giustificare il ritardo del trapianto, ma riteniamo che questo sia l'approccio sbagliato dal momento che la prima remissione è solitamente la migliore remissione".

A tale proposito i ricercatori sottolineano che la mancanza di beneficio di sopravvivenza globale è probabilmente un effetto dell'assenza di follow-up a lungo termine, ma che nel mieloma multiplo, la PFS è un vero beneficio clinico che ha cambiato la pratica in tutte le fasi della terapia per cui si dovrà continuare con tale approccio fino a quando lo stesso non sarà soppiantato da farmaci realmente più efficaci.

In buona sostanza lo studio consolida la pratica corrente e rafforza le raccomandazioni secondo cui i pazienti che sono in grado di sottoporsi a un trapianto di cellule staminali possono farlo con una tossicità minima traendone grande beneficio. •

Bibliografia

Dhakal B, Szabo A, Chhabra S, et al. Autologous transplantation for newly diagnosed multiple myeloma in the era of novel agent induction: a systematic review and meta-analysis. JAMA Oncol 2018; doi: 10.1001/jamaoncol.2017.4600 [Epub ahead of print].

VALUTAZIONE DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE E POLMONARE NEL TRAPIANTO DI FEGATO

I candidati al trapianto di fegato sono sempre più anziani, con una maggiore gravosità della malattia e una più alta incidenza di comorbilità cardiovascolari.

Per di più nei pazienti cirrotici si riscontrano specifiche condizioni cardiovascolari che possono essere dannose per il candidato al trapianto. In particolare la cardiomiopatia cirrotica, ossia, una condizione caratterizzata da un aumento della gittata cardiaca e una ridotta risposta ventricolare allo stress è presente in oltre il 30%

*LA SELEZIONE È TRATTA DA TRAPIANTI IN RETE (TRAPIANTI.NET).
LE NEWS SONO UN RIASSUNTO FEDELE DELL'ARTICOLO ORIGINALE E NON RIFLETTONO LA POSIZIONE UFFICIALE DEL CNT.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.52 Thu, 03 Jul 2025, 08:47:21

dei pazienti con cirrosi, mettendo così in discussione la gestione perioperatoria degli stessi.

Nonostante la stima accurata del rischio di complicanze cardiovascolari dopo il trapianto di fegato sia fondamentale per guidare l'allocazione di risorse limitate e migliorare i risultati clinici, i pazienti con malattia epatica allo stadio terminale sono scarsamente rappresentati nelle attuali linee guida per la valutazione e la gestione cardiaca preoperatoria negli interventi chirurgici non cardiaci (Fleisher LA, et al. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. J Am Coll Cardiol 2014).

Ciò comporta variazioni significative nella gestione clinica di questi pazienti tra i vari programmi di trapianto quando viene identificata la patologia cardiaca.

È infatti noto che le patologie cardiovascolari prevalenti aumentino il rischio di mortalità, ma è altrettanto noto che la prognosi potrebbe essere migliorata mediante una gestione perioperatoria ottimale che coinvolge più discipline, tra le quali l'epatologia, la cardiologia, la nefrologia, la pneumologia, l'anestesia, l'assistenza critica e la chirurgia dei trapianti.

È con questo in mente che è stato istituito un gruppo di lavoro multidisciplinare approvato dalla comunità americana di trapianti (AST) che ha rivisto gli approcci diagnostici e le strategie di trattamento che attualmente esistono nella valutazione e nella gestione della malattia cardiovascolare e polmonare tra i pazienti che necessitano di trapianto di fegato.

Il contributo di tale gruppo di lavoro è riassunto in questo articolo, dove vengono affrontate e discusse tutte quelle complicanze cardiache e cardiopolmonari che possono presentarsi nella gestione del candidato al trapianto di fegato, come: la disfunzione dell'arteria coronaria, l'insufficienza cardiaca, l'ipertensione porto-polmonare, le aritmie cardiache, l'insufficienza valvolare e le cardiopatie congenite.

L'articolo affronta anche il ruolo del trapianto combinato fegato-cuore e le principali condizioni per cui può essere proposto; per esempio, l'amiloidosi familiare che rappresenta l'indicazione più comune fino ad oggi (Barbara DW, et al. The perioperative management of patients undergoing combined heart-liver transplantation. Transplantation 2015).

Lo studio ribadisce che la malattia cardiovascolare rimane una delle principali cause di morte nei pazienti candidati al trapianto di fegato, con i tassi più alti che si verificano immediatamente dopo il trapianto (VanWagner LB, et al. Factors associated with major adverse cardiovascular events after liver transplantation among a national sample. Am J Transplant 2016) e che questi aumentati tassi di mortalità sono correlati a fattori di rischio cardiaco tradizionali e non tradizionali, compresa la fisiologia cardiovascolare alterata tipica delle end-stage liver disease (ESLD).

Quindi il gruppo di lavoro raccomanda che, in questi candidati, gli obiettivi della valutazione cardiovascolare puntino a determinare la sopravvivenza intraoperatoria e postoperatoria immediata e a stimare la sopravvivenza cardiovascolare a lungo termine per evitare l'inutilità del trapianto e massimizzare il beneficio di una risorsa scarsa. •

Bibliografia

VanWagner LB, Harinstein ME, Runo JR, et al. Multidisciplinary approach to cardiac and pulmonary vascular disease risk assessment in liver transplantation: an evaluation of the evidence and consensus recommendations. Am J Transplant 2018; 18: 30-42.

IMMUNOMETABOLISMO, NUOVO MONITORAGGIO E APPROCCIO TERAPEUTICO NEI TRAPIANTI

Una nuova disciplina denominata "immunometabolismo" sta trasformando il campo dell'immunologia favorendo nuove intuizioni e nuovi metodi per selezionare, definire e sfruttare meglio le proprietà metaboliche delle cellule immunitarie a fini immunoterapeutici.

Ciò riveste particolare interesse per il vasto panorama dell'immunologia clinica e, in particolare per i trapianti, dove l'innesco del rigetto da parte delle risposte immunitarie allogeniche rimane il principale impedimento all'accettazione dell'organo trapiantato e al raggiungimento della tolleranza.

L'immunometabolismo, dunque, che comprende lo studio delle vie metaboliche intrinseche di diversi sottosettori immunitari e il loro impatto sul destino e sulla funzione cellulare, può offrire opportunità promettenti per la regolazione selettiva delle risposte immunitarie

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.52 Thu, 03 Jul 2025, 08:47:21

nel trapianto.

È stato, infatti, riportato che il blocco simultaneo della glicolisi e del metabolismo della glutammina può prevenire il rigetto dell'allotrapianto nei modelli di trapianto cutaneo e cardiaco (Lee CF, et al. Preventing allograft rejection by targeting immune metabolism. Cell Rep 2015).

D'interesse è il fatto che questo approccio sopprime le cellule T effettrici CD4+ e CD8+ promuovendo la generazione di cellule Treg allospecifiche. Questo suggerisce che l'inibizione delle vie metaboliche può esercitare selettività cellulare influenzando preferenzialmente quelle cellule con la maggiore richiesta di quel particolare processo metabolico.

In questo articolo i ricercatori del Massachusetts General Hospital di Boston mettono in evidenza proprio lo scopo dell'immunometabolismo nello svelare nuovi meccanismi di regolazione immunitaria che possono essere manipolati per promuovere la stabilità e la funzione delle cellule Treg mentre inibiscono gli effettori T per stabilire la tolleranza di trapianto a lungo termine.

Gli autori discutono l'eterogeneità metabolica di diversi sottogruppi di cellule T così come i principi di base delle tecnologie integrative, come la metabolomica, che possono essere utilizzate per comprendere meglio i percorsi e le firme metaboliche delle risposte immunitarie.

In particolare, lo studio delinea molto chiaramente i modi in cui questi percorsi possono essere mirati utilizzando approcci diversi tra cui la modulazione del segnale, l'inibizione degli enzimi, le reazioni mitocondriali e l'alterazione dei tratti epigenetici, nonché una descrizione approfondita delle diverse metodologie analitiche progettate per interrogare le segnature metaboliche delle cellule immunitarie.

Inoltre, lo studio sostiene che il crescente interesse nel campo, guidato in parte da recenti sviluppi tecnici e dalla loro più ampia disponibilità, ha spinto l'uso di approcci immunometabolici per determinare nuovi bersagli terapeutici nel trapianto e per identificare specifici pattern metabolici da utilizzare come biomarcatori prognostici.

Insomma, l'immunometabolismo può rivelarsi una strategia di monitoraggio efficiente mediante la quale valutare, ad esempio, l'ischemia/danno da riperfusione e rilevare l'alterazione funzionale dell'innesto durante il rigetto acuto.

Inoltre, utilizzando i risultati delle analisi trascrizionali, la valutazione della tolleranza e le firme metaboliche correlate, possono essere implementate per determinare l'opportunità della sospensione dell'immunosoppressione e per valutare l'efficacia delle terapie tollerogeniche nel trapianto clinico. •

Bibliografia

Tanimine N, Turka LA, Priyadharshini B. Navigating T-Cell immunometabolism in transplantation. Transplantation 2018; 102: 230-9.

UNA COMUNICAZIONE CHIARA E ACCOGLIENTE MIGLIORA IL CONSENSO ALLA DONAZIONE

Nella donazione degli organi da donatore cadavere la famiglia è fortemente coinvolta nel processo decisionale e le percezioni variano tra i familiari che decidono di donare e quelli che non lo fanno, ma la decisione non sembra essere associata al vissuto di dolore per la perdita.

È quanto sostiene uno studio pubblicato online sull'American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.

Nancy Kentish-Barnes e i colleghi del Saint-Louis University Hospital di Parigi hanno valutato il processo di donazione in rapporto al vissuto di dolore dei parenti di 202 pazienti cerebralmente morti per i quali la richiesta di donazione è stata affrontata in 28 diverse unità di terapia intensiva francesi.

Tutti i parenti sono stati intervistati a 1, 3 e 9 mesi dopo l'evento morte.

Lo studio riferisce che in 158 casi (78%) i familiari hanno acconsentito alla donazione mentre, nei restanti 44 casi (22%), hanno rifiutato.

La partecipazione alle interviste di follow-up è stata del 78% a 1 mese, del 68% a 3 mesi e del 58% a 9 mesi.

L'esperienza è risultata significativamente più gravosa per i parenti dei non donatori, i quali hanno riferito di aver riscontrato alcune lacune nel processo di comunicazione, di essere stati a volte scioccati dalle modalità di richiesta e più spesso ancora di aver trovato una grande difficoltà

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.52 Thu, 03 Jul 2025, 08:47:21

nel prendere una decisione.

Un altro rilevante aspetto è quello della piena comprensione della procedura di accertamento di morte cerebrale. È emerso, infatti, che i familiari con una non totale comprensione e accettazione della procedura presentavano sintomi più gravosi di dolore post-perdita.

Lo studio conferma, qui, due aspetti fondamentali del processo di donazione: la comprensione della morte cerebrale è un elemento chiave nel processo decisionale dei familiari; i familiari dei non donatori riportano spesso una non soddisfacente qualità della comunicazione da parte degli operatori sanitari.

Gli autori concludono che l'esperienza del processo di donazione varia molto tra i familiari dei donatori rispetto a quelli dei non donatori, con questi ultimi che sperimentano maggiori difficoltà in tutte le fasi del processo. La decisione di donare o non donare non risulta, tuttavia, significativamente associata ai sintomi del dolore post-perdita. •

Bibliografia

Kentish-Barnes N, Chevret S, Cheisson G, et al. Grief symptoms in relatives who experienced organ donation request in the ICU. Am J Respir Crit Care Med 2018; [Epub ahead of print].

FOLLOW-UP DEI DONATORI VIVENTI, IL PROBLEMA DEI COSTI

È ormai ampiamente documentato che il trapianto di rene fornisca al paziente una sopravvivenza di gran lunga superiore rispetto al trattamento dialitico.

Il Renal Data System Report statunitense del 2016 ha dimostrato che la sopravvivenza media a 3 anni per i pazienti in dialisi (emodialisi o peritoneale) era del 56% e 67% rispettivamente, contro l'84% del trapianto da donatore cadavere e il 91% del trapianto di rene da donatore vivente (United States Renal Data System. 2016 USRDS Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States).

Eppure, dal 2015, i tassi di donazione da vivente sono diminuiti in modo sorprendente, nonostante le dimensioni delle liste di attesa e il numero relativamente piccolo di trapianti di rene da cadavere eseguiti ogni anno (molto meno del numero di candidati annualmente entrati in lista d'attesa (Reese PP, et al. Living kidney donation: outcomes, ethics, and uncertainty. Lancet 2015).

Qualcuno ha evidenziato che questa diminuzione coincide con l'inizio della più recente recessione economica statunitense.

L'associazione, di per sé, non sembra avere un nesso causa-effetto, ma se la si analizza in relazione alla contestuale emanazione delle Linee guida UNOS che impongono un puntuale e più stringente follow-up dei donatori viventi (a 6 mesi, 1 anno e 2 anni dopo la donazione), allora l'ipotesi potrebbe avere una sua razionale spiegazione.

Il perché non risiederebbe nell'atto in sé, peraltro lodevole e utile in quanto orientato a garantire stime accurate dei rischi dei donatori per i futuri candidati (Henderson ML, et al. The National Landscape of Living Kidney Donor Follow-Up in the United States. Am J Transplant 2017), ma nel fatto che il provvedimento non è stato accompagnato da un adeguato sostegno economico, per cui i costi associati a esso sono a carico dei centri di trapianto o dei soggetti donatori.

Alla luce di questi effetti, l'autore si pone alcuni interrogativi:

- c'è qualche vantaggio nella raccolta dei dati di follow-up in tre precisi diversi momenti, visto che precedenti studi hanno documentato che i donatori di rene da vivente hanno un'aspettativa di vita simile o migliore della popolazione generale e che il rischio di ESRD non è aumentato nei donatori? (Reese PP, et al. Living kidney donation: outcomes, ethics, and uncertainty. Lancet 2015);
- la politica attuale delle Linee Guida UNOS andrà effettivamente a fornire la rete di sicurezza desiderata?

La raccolta universale dei dati è sicuramente lodevole se riferita al concetto del "primum non nocere", è meno lodevole se il raggiungimento di tale obiettivo implica un aggravio dei costi per i centri di trapianto o peggio ancora per il soggetto donatore che si è già privato di una parte di sé per aiutare gli altri.

L'obbligatorietà del follow-up ai tempi stabiliti richiede ai centri di trapianto significativi monitoraggi dei pazienti per ottenere i dati al momento giusto, programmando gli appuntamenti di follow-up e il lavoro di laboratorio. In molte circostanze, i centri di trapianto devono persuadere e incoraggiare il donatore riluttante e, in alcuni casi, il donatore rifiuta la valutazione semplicemente perché impedito. In queste situazioni i costi non rimborsati del lavoro, possono ulteriormente disincentivare i centri dall'esecuzione del follow-up.

Ciò è ulteriormente aggravato dal fatto che, i donatori sostengono già sostanziali costi aggiuntivi per la

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.52 Thu, 03 Jul 2025, 08:47:21

donazione che riguardano i viaggi, gli alloggi, le spese mediche e il mancato guadagno e, come notato da Henderson, i Centri Medicare e i Servizi Medicaid hanno chiarito che le spese per il follow-up dei donatori viventi, anche se richieste dall'UNOS, non sono ammissibili sul Report costi, né possono essere fatturate come assistenza di routine o correlate alle complicazioni (Henderson ML, et al. The national landscape of living kidney donor follow-up in the United States. Am J Transplant 2017).

Non a caso Henderson et al. fanno notare che solo il 43% dei programmi di trapianto ha raggiunto tutte le soglie obbligatorie per il follow-up da quando sono entrate in vigore le regole dell'UNOS.

In sintesi, sebbene il trapianto di rene da donatore vivente sia la terapia migliore per l'insufficienza renale terminale, i tassi di donazione sono diminuiti da quando il follow-up dei donatori è diventato obbligatorio e, soprattutto, non rimborsato.

La ripetuta raccolta di dati durante un tempo a basso rischio di complicanze è gravosa e non è stato dimostrato che possa migliorare i risultati dei donatori.

Alla fine, l'onere della vasta raccolta di dati è probabile che si ripercuota sul ricevente dell'organo poiché devia le risorse del centro trapianti dalla valutazione dei potenziali donatori, ritarda l'approvazione e la pianificazione dei trapianti da vivente e prolunga i tempi di permanenza dei riceventi in lista d'attesa.

Quindi, l'autore conclude con un ultimo quesito: "il meglio è nemico del bene?". •

Bibliografia

Sudan D. Living donor follow-up: unfunded mandates and the hippocratic oath where perfect may be the enemy of good? Am J Transplant 2017; 17: 3006-7.