

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI
“FEDERICO II”**

**DIPARTIMENTO DI SANITÀ PUBBLICA
(Direttore Prof.ssa Maria Triassi)**

**DOTTORATO DI RICERCA IN SANITÀ PUBBLICA E
MEDICINA PREVENTIVA**

Coordinatore Prof.ssa Stefania Montagnani

Tesi di Dottorato

**LE INFEZIONI DELLE VIE URINARIE NEL
PAZIENTE CON TRAPIANTO DI RENE**

RELATORE

CANDIDATO

Ch.mo Prof Stefano Federico

Dott. Sossio Vitale

INDICE

1.Introduzione	pag.3
2.Studio	pag.12
3.Risultati	pag.14
4.Discussione	pag.19
5.Bibliografia	pag.21

INTRODUZIONE

La malattia renale cronica (Chronic Kidney Disease, CKD) può essere attualmente considerata un rilevante problema di salute pubblica. Oltre a rappresentare una condizione caratterizzata da un elevato e crescente sviluppo di gravi comorbidità sin dalle fasi più precoci della malattia, la CKD comporta elevati costi sociali ed economici soprattutto a causa dei pazienti che raggiungono lo stadio di insufficienza renale terminale (End Stage Renal Disease, ESRD). L'esaurimento della funzione renale infatti obbliga il paziente ad iniziare un trattamento sostitutivo, necessario per la rimozione dei liquidi che tendono ad accumularsi nell'organismo ed a rimpiazzare la funzione di emuntorio dei reni nativi.

I trattamenti sostitutivi attualmente disponibili sono: l'emodialisi extracorporea, la dialisi peritoneale ed il trapianto di rene.

L'emodialisi extracorporea è un trattamento che prevede l'utilizzo di un'apposita macchina chiamata "rene artificiale" per depurare il sangue del paziente. Il rene artificiale utilizza un filtro dializzatore, attraverso cui il sangue scorre in controcorrente con il dialisato separato unicamente da una membrana semipermeabile e, dopo essere stato depurato, viene restituito al paziente privo di scorie e dell'acqua che si erano accumulate. Il sangue viene prelevato dal

paziente tramite un accesso vascolare chiamato fistola artero-venosa (FAV) o tramite catetere venoso centrale per dialisi (CVC); tali accessi garantiscono una portata sanguigna sufficiente per un'efficacia dialitica ottimale. Il ritmo classico dell'emodialisi extracorporea è trisettimanale, la durata della singola seduta è di circa quattro ore.

La dialisi peritoneale è una tecnica intracorporea di depurazione del sangue, che prevede invece l'utilizzo della cavità peritoneale del paziente come sede di scambio di soluti e liquidi tra il sangue ed il dialisato, quest'ultimo introdotto attraverso un catetere in cavità addominale (catetere di Tenckhoff). La dialisi peritoneale può essere di tipo continuo-ambulatoriale (CAPD) e prevedere un numero di 4/5 scambi giornalieri della durata di 30 minuti, o automatizzata notturna (APD) e servirsi di un'apposita macchina che regola gli scambi in maniera continua durante tutta la durata del riposo notturno.

Il trapianto renale, infine, consiste nell'allocazione di un rene sano donato da un soggetto vivente o cadavere nell'addome del paziente affetto da CKD in stadio terminale. Solitamente il posizionamento avviene in fossa iliaca (destra più che sinistra) e prevede la creazione di due anastomosi vascolari (arteriosa e venosa) per l'irrorazione del graft ed un'anastomosi uretero-vescicale per il deflusso dell'urina dal rene trapiantato alla vescica. Il

posizionamento in sede extraperitoneale del nuovo organo lo rende facilmente accessibile alla palpazione, alle indagini ultrasonografiche ed alle indagini biottiche, a differenza dei reni nativi. Questi ultimi non vengono coinvolti nella procedura chirurgica di trapianto renale. Già all'atto dell'intervento chirurgico è previsto per il ricevente l'inizio della terapia immunosoppressiva di induzione, cui farà seguito nel postoperatorio lo schema immunosoppressivo di mantenimento che, con le dovute riduzioni legate al tempo di trapianto, sarà necessario per tutta la vita del nuovo organo ed oltre.

Sfortunatamente allo stato attuale vi è una drammatica discrepanza tra richiesta ed offerta di reni per trapianto. Paradossalmente, questo fenomeno è in larga parte causato e progressivamente aggravato dagli eccellenti risultati ottenuti col trapianto. Pazienti che consideravano il trapianto come una terapia sperimentale sono ora consapevoli dei grandi vantaggi che può offrire questo intervento e premono per essere inclusi nelle liste di attesa. Altri che fino a pochi anni fa erano esclusi da tali liste in quanto anziani, diabetici, portatori di HCV, HBV, HIV o di altra morbilità extra-renale, sono oggi considerati come candidati idonei al trapianto.

Le controindicazioni assolute al trapianto sono limitate a quei pazienti che hanno in atto una neoplasia maligna, una grave infezione o disordini psichiatrici incontrollabili. In pazienti con insufficienza respiratoria cronica, grave cardiopatia, avanzata insufficienza epatica il trapianto di solo rene è controindicato, ma è

possibile un doppio trapianto rene-polmone, rene-cuore, o rene-fegato.

Il trapianto di rene è attualmente la migliore opzione terapeutica per il paziente affetto da insufficienza renale cronica terminale (ESRD).

Uno studio del 1999 di Wolfe et al. ¹ pubblicato sul NEJM ha osservato, comparando 23.275 pazienti sottoposti a trapianto renale con 46.164 pazienti in lista per il trapianto ancora in trattamento emodialitico, che la sopravvivenza a lungo termine è maggiore nei pazienti appartenenti al primo gruppo rispetto al secondo. Nonostante il rischio relativo di morte della popolazione trapiantata rispetto a quella emodializzata fosse pari a 2,84 al momento del trapianto, già al terzo mese dopo l'intervento questo rischio di morte era identico tra le due popolazioni e successivamente il rischio diveniva inferiore nel gruppo sottoposto a trapianto renale (Fig.1). In media l'aspettativa di vita risultava di 10 anni per la popolazione in lista d'attesa, di 20 anni per la popolazione trapiantata (Fig. 2).

Figura 1

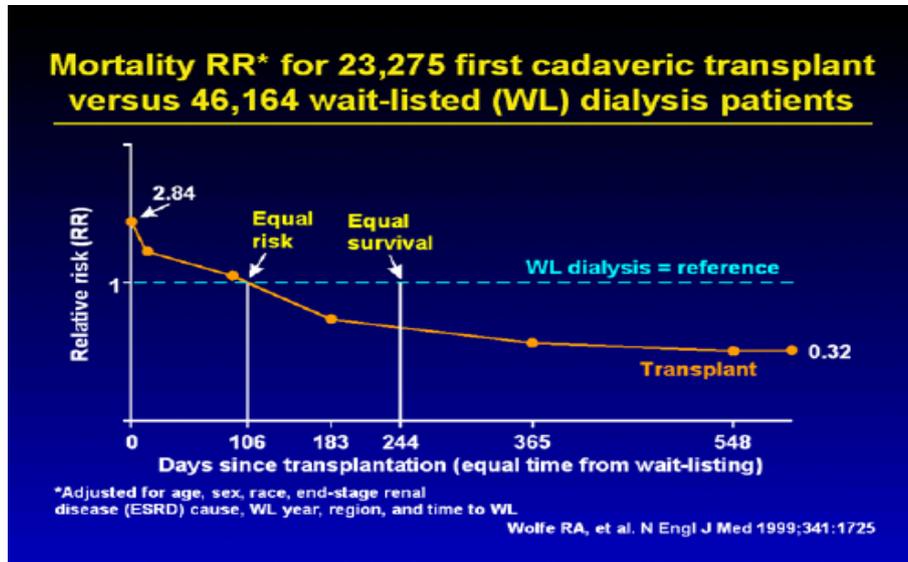
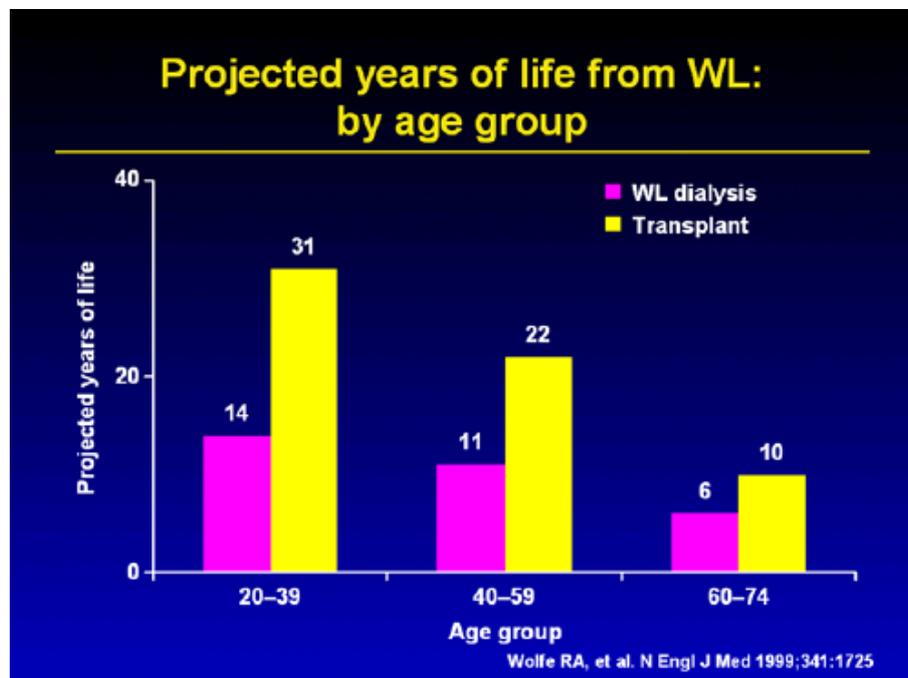


Figura 2



Oltre a garantire un'aspettativa di vita più lunga, il trapianto di rene comporta una qualità di vita migliore ed una migliore riabilitazione rispetto agli altri trattamenti sostitutivi della funzione renale (emodialisi extracorporea e dialisi peritoneale). Il trapianto renale produce inoltre un notevole risparmio in termini di spesa sanitaria, non solo quando si considerano donatori e riceventi standard, ma anche quando viene effettuato tra donatori/riceventi ad alto rischio.

Il trapianto renale tuttavia non è una terapia scevra da rischi. Già dall'immediato post-trapianto i soggetti sottoposti a questa procedura possono presentare serie complicanze, tra cui vanno citate il rigetto dell'organo, l'aumento delle neoplasie e delle infezioni, che riconoscono come condizione predisponente l'immunosoppressione. La terapia immunosoppressiva continuativa è necessaria per il mantenimento di una buona funzione del rene trapiantato. Lo sviluppo di nuovi farmaci negli ultimi 25 anni ha permesso di aumentare considerevolmente la sopravvivenza renale ad un anno e nel lungo termine, riducendo drasticamente l'incidenza del rigetto acuto. La scelta dei farmaci immunosoppressori ed il loro dosaggio hanno un pesante impatto sul rischio di fallimento del trapianto. Se poco aggressiva, l'immunosoppressione può favorire lo sviluppo di rigetto subclinico con progressivo deterioramento funzionale, se troppo aggressiva può esercitare una tossicità renale diretta o favorire lo sviluppo di complicazioni che amplificano i danni renali o causano eventi avversi potenzialmente letali, tra cui

infezioni e neoplasie. Queste complicazioni, inoltre, richiedono cambi di terapia, spesso seguiti dallo sviluppo di peggioramento funzionale. Infine, i frequenti effetti collaterali provocati dagli immunosoppressori influenzano la qualità di vita del ricevente e favoriscono una cattiva aderenza alle prescrizioni terapeutiche, una delle cause maggiori di fallimento del trapianto.

Le infezioni delle vie urinarie (IVU) sono la patologia infettiva più comune nel trapianto renale, variando a seconda degli studi dal 6% all'86% di prevalenza e rappresentando approssimativamente il 40-50% di tutte le complicanze infettive.^{2,3}

La considerevole differenza nelle incidenze delle IVU post-trapianto renale può essere determinata da vari fattori quali la differente tipologia delle popolazioni esaminate, le strategie delle terapie antibiotiche, i differenti tassi di resistenza agli antibiotici, ma anche da differenti definizioni e criteri diagnostici.

Un dato importante è che i pazienti sottoposti a trapianto renale sviluppano IVU più frequentemente rispetto alla popolazione generale.⁴ Esse nel post-trapianto si manifestano più spesso nel sesso femminile che in quello maschile e la maggior parte (74%) si presentano durante il primo anno post-trapianto (81-89% nei primi 3

mesi dopo l'intervento). Nel secondo anno la percentuale scende al 35-37% e successivamente al 21-25% durante il quarto anno dal trapianto.⁵ Nei primi mesi post-trapianto l'incidenza è maggiore per la più intensa terapia immunosoppressiva e per la presenza dello stent uretero-vescicale.

Le infezioni da batteri Gram-negativi rappresentano più del 70% delle IVU nei trapiantati renali e l'Escherichia Coli è il batterio più frequentemente isolato. Durante le prime 3-5 settimane successive al trapianto renale, lo Pseudomonas Aeruginosa, lo Stafilococco coagulasi-negativo o l'Enterobacter Cloacae sono i germi più frequentemente responsabili delle IVU, mentre l'Enterococcus spp. e l'Escherichia Coli sono di più frequente riscontro tra la sesta e la dodicesima settimana dal trapianto.⁶

Grosso dibattito esiste riguardo l'impatto delle IVU sulla sopravvivenza del graft e del paziente. Mentre molti studi negano un'associazione tra le infezioni delle basse vie urinarie e la sopravvivenza e del graft e del paziente, una più recente analisi retrospettiva, condotta su circa 29.000 pazienti con trapianto renale, ha segnalato che le IVU insorte nei primi 6 mesi dal trapianto renale si associano ad una ridotta sopravvivenza a lungo termine dei pazienti stessi.⁷

Altro problema da porre in evidenza riguarda la presenza di batteriuria asintomatica.

Mentre esistono linee guida sul trattamento della batteriuria asintomatica nella popolazione generale, non esiste alcuna linea guida riferibile al paziente con trapianto renale, soprattutto dal momento che non è stata trovata alcuna associazione tra la batteriuria asintomatica ed il rischio di recidive di IVU, come anche tra la stessa e la riduzione della sopravvivenza del graft o del paziente.

In ogni caso, l'evidenza osservazionale indica che la batteriuria asintomatica può essere associata ad una diminuzione della funzione renale.⁸

Molti fattori di rischio per IVU nei pazienti con trapianto renale sono simili a quelli riscontrabili nella popolazione generale. Il primo fattore di rischio è sicuramente il sesso femminile, seguono fattori anatomici predisponenti quali la stasi urinaria, il reflusso vescico-ureterale e la presenza di calcoli.⁹

Nel soggetto sottoposto a trapianto renale diventano ancora di estrema importanza l'età avanzata, le IVU pre-trapianto, il tempo trascorso in dialisi, il tipo di immunosoppressione, gli episodi di rigetto acuto, lo stadio dell'insufficienza renale, il cateterismo vescicale post-operatorio, le complicanze chirurgiche dell'anastomosi ureterale, lo stent ureterale, il trauma del rene trapiantato, la possibile contaminazione della soluzione di perfusione, il diabete mellito, la presenza di reflusso vescico-

ureterale nei reni nativi, il rene policistico ed infine il donatore cadavere.

In genere i pazienti trapiantati di rene ed affetti da IVU sono più frequentemente paucisintomatici o addirittura asintomatici rispetto ai pazienti non sottoposti a terapia immunosoppressiva e non sviluppano la tipica reazione infiammatoria all'infezione.¹⁰

Le stesse IVU possono esitare in pielonefriti acute più facilmente e possono rapidamente sviluppare una batteriemia contribuendo a configurare un quadro di urosepsi e ciò particolarmente nei primi mesi di trapianto. Pertanto, una sorveglianza costante è necessaria per identificare ed eliminare queste infezioni, anche considerando che è stato dimostrato che le IVU sono la causa più comune di batteriemia nei portatori di trapianto di rene.¹¹

STUDIO

Nel presente studio sono stati esaminate le cartelle cliniche di 800 pazienti sottoposti a trapianto renale e seguiti in follow-up presso il D.H. di Nefrologia e Trapianti di Rene dell'AOU "Federico II" di Napoli, con lo scopo di definire la prevalenza delle IVU nella popolazione in esame, la sporadicità o la cronicità delle stesse nel singolo paziente, l'eventuale impatto delle IVU recidivanti sulla funzionalità del graft nel lungo termine, ed infine la correlazione tra

le IVU recidivanti e determinati fattori di rischio quali sesso femminile, diabete e terapia immunosoppressiva.

Il follow-up dei pazienti esaminati copre un periodo che va dal 2002 al 2018, per un totale di 35.440 Day Hospital dai quali sono stati raccolti i dati biochimici e microbiologici utili per lo studio. Il Day Hospital prevede di norma il prelievo di campioni di siero per le analisi biochimiche di routine, il dosaggio dei farmaci immunosoppressori e la raccolta di un campione di urine del mitto intermedio del mattino per l'urinocultura.

Si è definita IVU il riscontro all'urinocultura di un numero di UFC superiore a 10^5 , indipendentemente dalla sintomatologia e da altri dati di laboratorio. Si è altresì definita IVU recidivante la presenza di 3 o più episodi di IVU nello stesso paziente durante il periodo di follow-up. Tutti i casi di IVU sono stati trattati con terapia antibiotica empirica o mirata.

L'endpoint primario è stato il funzionamento del graft. Si è ritenuto opportuno utilizzare diversi metodi di misurazione della funzionalità renale al fine di limitare al minimo i potenziali errori legati al singolo metodo. Sono stati quindi utilizzati: 1) valori assoluti di creatininemia espressi in mg/dl; 2) stima del GFR utilizzando la formula Modification of Diet in Renal Disease (MDRD).

Tutti i pazienti selezionati hanno praticato lo stesso tipo di intervento chirurgico, durante il quale è stato posizionato uno stent

vescico-ureterale che è stato rimosso intorno al terzo mese dall'intervento chirurgico.

Gran parte dei pazienti ha ricevuto triplice terapia immunosoppressiva di mantenimento, consistente in un corticosteroide (prednisone o metilprednisolone), un inibitore delle calcineurine (Tacrolimus o Ciclosporina) ed un terzo immunosoppressore (inibitore di m-Tor o inibitore della sintesi purinica).

RISULTATI

Dal 2002 al 2018, gli 800 pazienti presi in esame hanno eseguito un totale di 35.440 accessi in DH, nei quali sono emerse 1.863 infezioni delle vie urinarie (prevalenza del 5.25%).

I pazienti che hanno sviluppato almeno una IVU nel corso del follow up sono stati 403 (50% dell'intera popolazione in esame).

Relativamente al primo anno del trapianto di rene sono stati eseguiti 9.200 D.H. e le IVU sono state 634 (6,9%), più di un terzo del totale di tutte le IVU osservate nei 35.440 DH.

Queste osservazioni con IVU nel primo anno hanno interessato 209 pazienti (51,9%) sui 403 pazienti che hanno presentato almeno una IVU nel follow-up. (Fig.3)

La casistica della frequenza delle IVU nei 403 pazienti sugli 800 seguiti in follow-up è la seguente: n.132 (32,7%) hanno sviluppato 1 episodio di IVU; n.66 (16,4%) hanno presentato 2 episodi di IVU ed infine n.205 pazienti (51%) hanno manifestato infezioni recidivanti (definite come 3 o più IVU).

Il maggiore fattore di rischio per lo sviluppo delle IVU si è confermato il sesso femminile. La popolazione degli 800 pazienti esaminati era composta da n. 508 maschi (63,5%) e n. 292 femmine (36,5%). Tralasciando gli episodi di IVU sporadiche, i 205 pazienti affetti da infezioni delle vie urinarie recidivanti sono risultati così suddivisi: n.90 maschi (43,9%) e n.115 femmine (56,1%). (Fig.4)

I pazienti diabetici erano 184 (23,1%) sul numero totale di 800 pazienti in follow-up. Nel gruppo con IVU recidivanti vi erano 60 pazienti (29,3%). (Fig.5)

Escherichia Coli (53.8%) è stato il batterio più frequentemente isolato nelle urinocolture dei pazienti, seguito dalle Enterobacteriacee (12.5%), Klebsiella spp. (11.6%), Pseudomonas spp. (4.6%), Candida spp. (4%), Proteus spp. (2.9%). (Fig.6)

A 5 anni dal trapianto, la nostra analisi non ha riscontrato differenze significative tra la funzione renale dei pazienti con IVU recidivanti (gruppo A) e quella dei pazienti senza IVU o con IVU non recidivanti (gruppo B). Ciò si rileva per i valori assoluti di creatininemia (Gruppo A: creatininemia $1,44 \pm 0,56$; Gruppo B $1,44 \pm 0,69$ mg/dl), per i valori di GFR calcolato MDRD ml/min (Gruppo A: $55,7 \pm 22$, Gruppo B $59,57 \pm 21,87$).

Figura 3

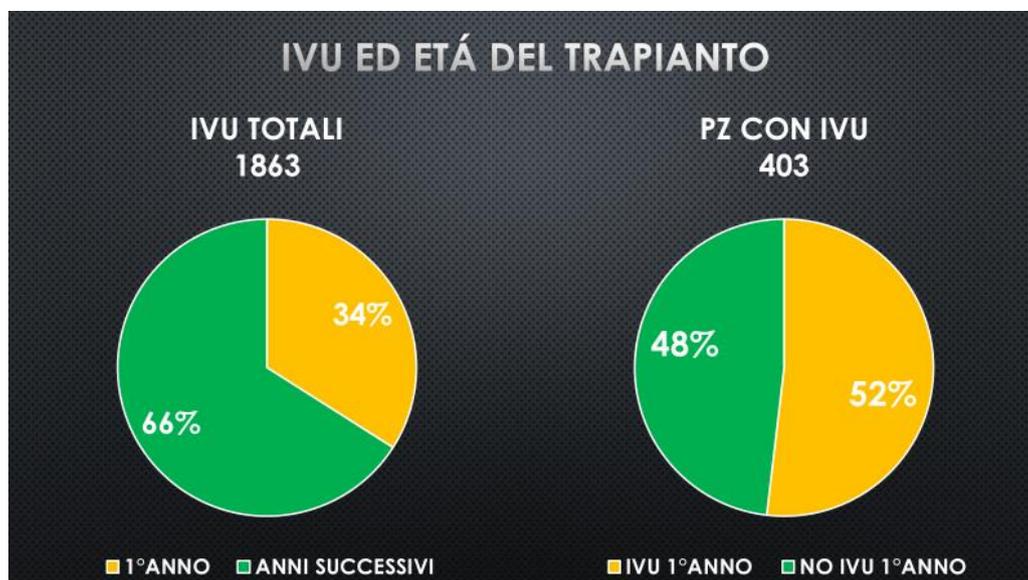


Figura 4

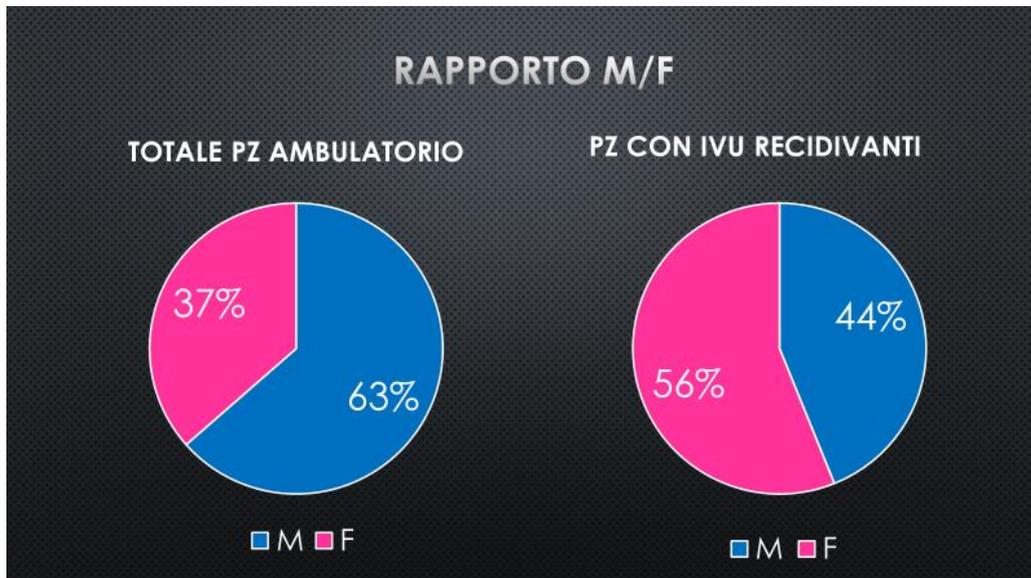


Figura 5

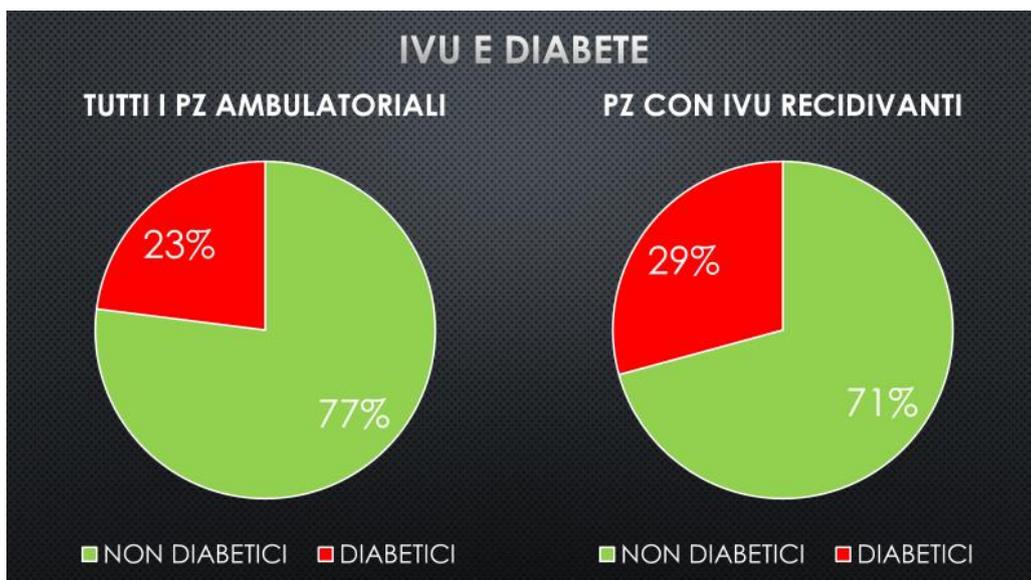
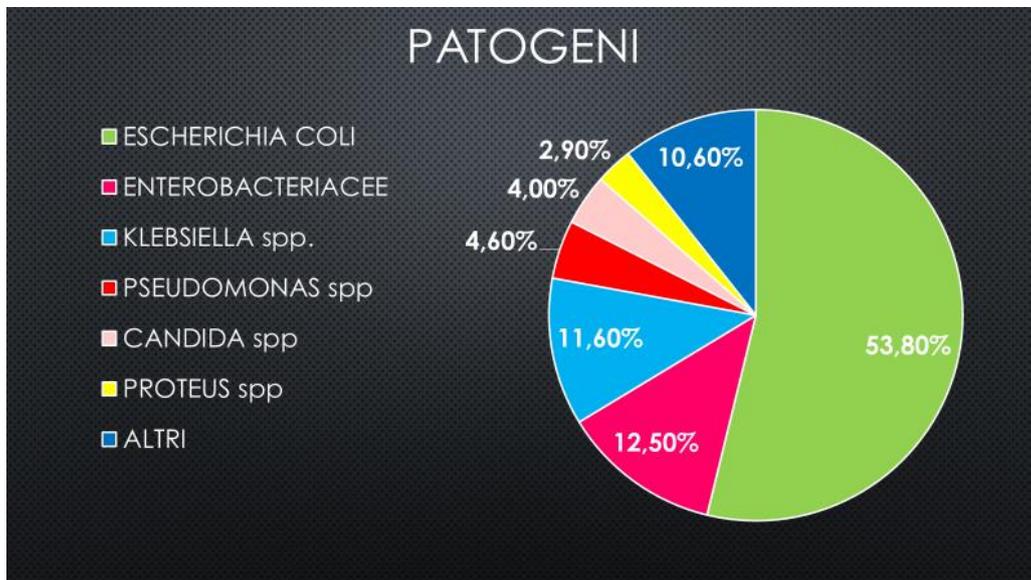


Figura 6



DISCUSSIONE

Le infezioni delle vie urinarie (IVU) sono la complicanza infettiva più frequente dopo il trapianto di rene. Un recente studio di Fiorante et al¹² ha mostrato che batteriuria e/o cistiti colpiscono almeno il 50% dei pazienti con trapianto renale, che il più delle volte sono asintomatiche e che spesso sono ricorrenti. Nella nostra osservazione n.403 pazienti sugli 800 esaminati hanno sviluppato una IVU durante il corso del loro follow-up. Questo dato risulta significativamente più alto di quello descritto per le IVU sintomatiche in letteratura. È stata scelta l'urinocoltura come unico metodo di diagnosi di IVU dal momento che la diagnosi clinica può essere difficoltosa.

Diversi studi hanno mostrato che la prevalenza delle IVU nel primo anno post-trapianto si aggira intorno al 25%: nella nostra esperienza abbiamo osservato almeno un episodio di IVU in 209 degli 800 pazienti esaminati (26.12%), a conferma del dato presente in letteratura.

Le IVU recidivanti che sopraggiungono dopo il sesto mese dal trapianto di rene sembrano poter condurre ad infiammazione ed a fibrosi del graft, traducendosi successivamente in un aumento del rischio di graft loss e di morte. Sebbene a riguardo i dati presenti in letteratura siano contrastanti, le IVU recidivanti rappresentano sicuramente un rilevante problema clinico e di farmacoeconomia.

Ben 205 pazienti (25.62% del totale degli 800 pazienti osservati) hanno presentato IVU recidivanti nel corso del loro follow-up, rappresentando la metà dei pazienti con almeno una IVU. Il confronto tra la funzionalità renale dei pazienti affetti da IVU recidivanti e dei pazienti non affetti da IVU recidivanti non ha rilevato differenze sostanziali sia con le diverse tecniche di misurazione risulta essendo sovrapponibile nei due gruppi.

L'analisi dei dati ha rivelato che il sesso femminile rimane il fattore di rischio più rilevante. In una popolazione totale di 800 pazienti (508 maschi, 63,5%, e 292 femmine, 36,5%), i 205 pazienti affetti da infezioni delle vie urinarie recidivanti sono risultati così suddivisi: n.90 maschi (43,9%) e n.115 femmine (56,1%). La percentuale dei diabetici tra i pazienti affetti da IVU recidivanti risulta lievemente più elevata di quella riferita all'intera popolazione osservata (29,3% vs 23,1%).

In merito alla terapia immunosoppressiva di mantenimento, non sono emerse sostanziali differenze tra i pazienti affetti da IVU recidivanti e i restanti pazienti. Sembrerebbe pertanto che la dose totale di immunosoppressore, piuttosto che lo schema terapeutico utilizzato, possa determinare una maggiore frequenza delle IVU, come suggerito dalla maggiore prevalenza di IVU nei primi 12 mesi dal trapianto, quando cioè la terapia immunosoppressiva è solitamente più intensa.

BIBLIOGRAFIA

1. Wolfe RA 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 Dec 2;341(23):1725-30.
2. Rubin RH. Infectious disease complications of renal transplantation. *Kidney Int* 1993;44:221–36
3. Giral M, Pascuariello G, Karam G, Hourmant M, Cantarovich D, Dantal J et al. Acute graft pyelonephritis and long-term kidney allograft outcome. *Kidney Int* 2002;61:1880–6
4. Chan PC, Cheng IK, Wong KK, Li MK, Chan MK. Urinary tract infections in post-renal transplant patients. *IntUrolNephrol* 1990;22:389–96.
5. Pellé G, Vimont S, Levy PP, Hertig A, Ouali N, Chassin C et al. Acute pyelonephritis represents a risk factor impairing long-term kidney graft function. *Am J Transplant* 2007;7:899–907.
6. Rice JC, Peng T, Kuo YF, Pendyala S, Simmons L, Boughton J et al. Renal allograft injury is associated with urinary tract infection caused by *Escherichia coli* bearing adherence factors. *Am J Transplant* 2006;6:2375–83.
7. Abbott KC, Swanson SJ, Richter ER, Bohlen EM, Agodoa LY, Peters TG et al. Late urinary tract infection after renal transplantation in the United States. *Am J Kidney Dis* 2004;44:353–62.

-
8. Ciszek M, Paczek L, Bartoń I, Mucha K. Urine cytokines profile in renal transplant patients with asymptomatic bacteriuria. *Transplantation* 2006;81:1653–7.
 9. de Souza RM, Olsburgh J. Urinary tract infection in the renal transplant patient. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008;4:252–64.
 10. Martinez-Marcos F, Cisneros J, Gentil M, Algarra G, Pereira P, Aznar J et al. Prospective study of renal transplant infections in 50 consecutive patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994;13:1023–8.
 11. Audard V, Amor M, Desvaux D, Pastural M, Baron C, Philippe R et al. Acute graft pyelonephritis: a potential cause of acute rejection in renal transplant. *Transplantation* 2005;80:1128–30.
 12. S. Fiorante, F. Lopez-Medrano, M. Lizasoain, et al. Systematic screening and treatment of asymptomatic bacteriuria in renal transplant recipients
Kidney Int, 78 (2010), pp. 774-781
Lorenz EC, Cosio FG. The impact of urinary tract infections in renal transplant recipients. *Kidney Int*. 2010 Oct;78(8):719-21.