

La Nefrologia del futuro ed il Nursing Nefrologico Un legame essenziale per una medicina di qualità



Responsabili Scientifici
Giuseppe Ferraro - Francesco Barci



**Monitoraggio del paziente trapiantato nel breve e lungo
termine:
quali protocolli clinico-strumentali adottare**

Dott.ssa Francesca Leone
UOC Nefrologia e Dialisi abilitata al trapianto
AO Annunziata Cosenza

Prediction of adverse outcomes is highly relevant



Therapeutic targets

Surrogate endpoints

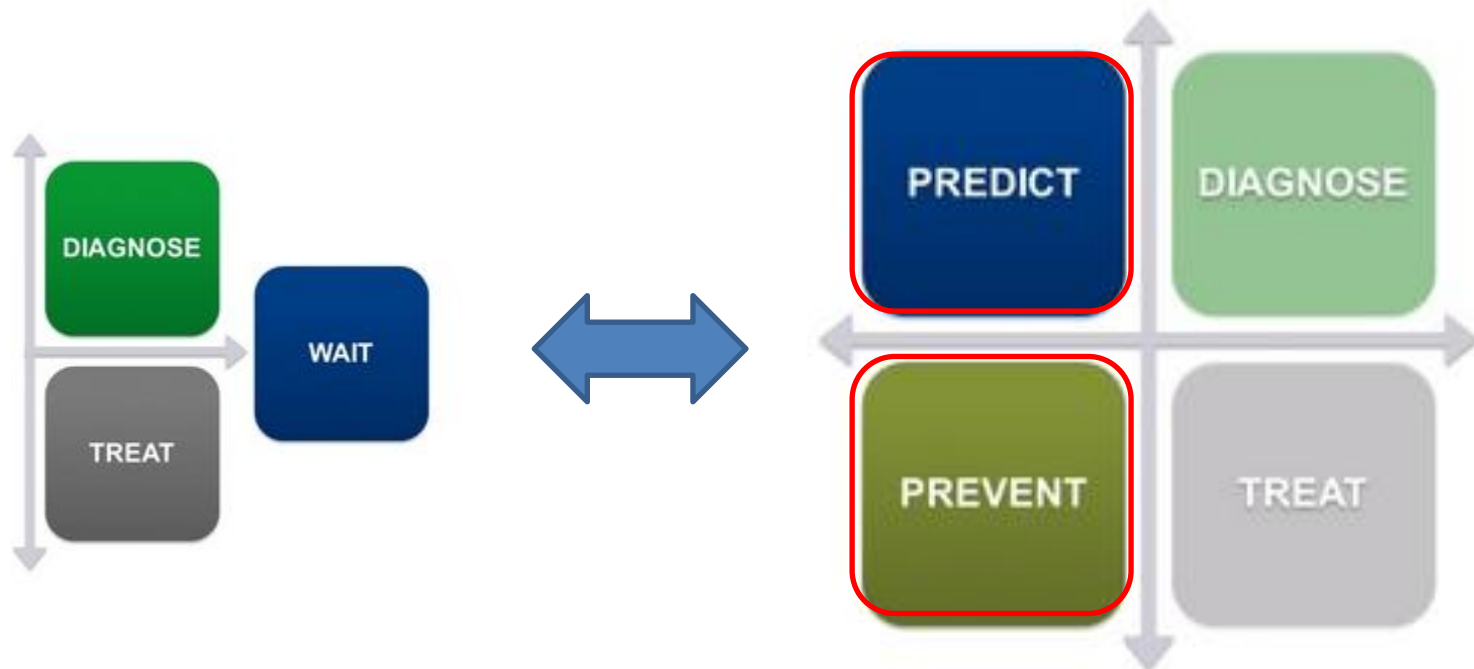


TABLE OF CONTENTS

| | |
|-------|----------------------------------------------------------------------------|
| Siii | Disclaimer |
| Siv | Work Group Membership |
| Svi | KDIGO Board Members |
| Svii | Abbreviations and Acronyms |
| Sviii | Reference Keys |
| S1 | Abstract |
| S2 | Foreword |
| S3 | Guideline Scope and Intended Users |
| S6 | Chapter 1: Induction Therapy |
| S10 | Chapter 2: Initial Maintenance Immunosuppressive Medications |
| S14 | Chapter 3: Long-Term Maintenance Immunosuppressive Medications |
| S16 | Chapter 4: Strategies to Reduce Drug Costs |
| S19 | Chapter 5: Monitoring Immunosuppressive Medications |
| S21 | Chapter 6: Treatment of Acute Rejection |
| S23 | Chapter 7: Treatment of Chronic Allograft Injury |
| S27 | Chapter 8: Monitoring Kidney Allograft Function |
| S30 | Chapter 9: Kidney Allograft Biopsy |
| S33 | Chapter 10: Recurrent Kidney Disease |
| S38 | Chapter 11: Preventing, Detecting, and Treating Nonadherence |
| S41 | Chapter 12: Vaccination |
| S44 | Chapter 13: Viral Diseases |
| S44 | 13.1: BK Polyoma Virus |
| S46 | 13.2: Cytomegalovirus |
| S48 | 13.3: Epstein-Barr Virus and Post-Transplant Lymphoproliferative Disease |
| S50 | 13.4: Herpes Simplex Virus 1, 2 and Varicella Zoster Virus |
| S52 | 13.5: Hepatitis C Virus |
| S53 | 13.6: Hepatitis B Virus |
| S57 | 13.7: Human Immunodeficiency Virus |
| S59 | Chapter 14: Other Infections |
| S59 | 14.1: Urinary Tract Infection |
| S60 | 14.2: <i>Pneumocystis Jirovecii</i> Pneumonia |
| S61 | 14.3: Tuberculosis |
| S62 | 14.4: <i>Candida</i> Prophylaxis |
| S66 | Chapter 15: Diabetes Mellitus |
| S66 | 15.1: Screening for New-Onset Diabetes after Transplantation |
| S68 | 15.2: Managing NODAT or Diabetes Present at Transplantation |
| S71 | Chapter 16: Hypertension, Dyslipidemias, Tobacco Use, and Obesity |
| S71 | 16.1: Hypertension |
| S73 | 16.2: Dyslipidemias |
| S75 | 16.3: Tobacco Use |
| S77 | 16.4: Obesity |
| S80 | Chapter 17: Cardiovascular Disease Management |
| S84 | Chapter 18: Cancer of the Skin and Lip |
| S86 | Chapter 19: Non-Skin Malignancies |
| S89 | Chapter 20: Managing Cancer with Reduction of Immunosuppressive Medication |
| S93 | Chapter 21: Transplant Bone Disease |
| S97 | Chapter 22: Hematological Complications |
| S102 | Chapter 23: Hyperuricemia and Gout |

| | |
|------|---------------------------------------------|
| S104 | Chapter 24: Growth and Development |
| S106 | Chapter 25: Sexual Function and Fertility |
| S106 | 25.1: Sexual Function |
| S107 | 25.2: Female Fertility |
| S108 | 25.3: Male Fertility |
| S110 | Chapter 26: Lifestyle |
| S111 | Chapter 27: Mental Health |
| S112 | Appendix: Methods for Guideline Development |
| S125 | Biographic and Disclosure Information |
| S129 | Acknowledgments |
| S131 | References |

American Journal of Transplantation



THE OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF TRANSPLANTATION
AND THE AMERICAN SOCIETY OF TRANSPLANT SURGEONS

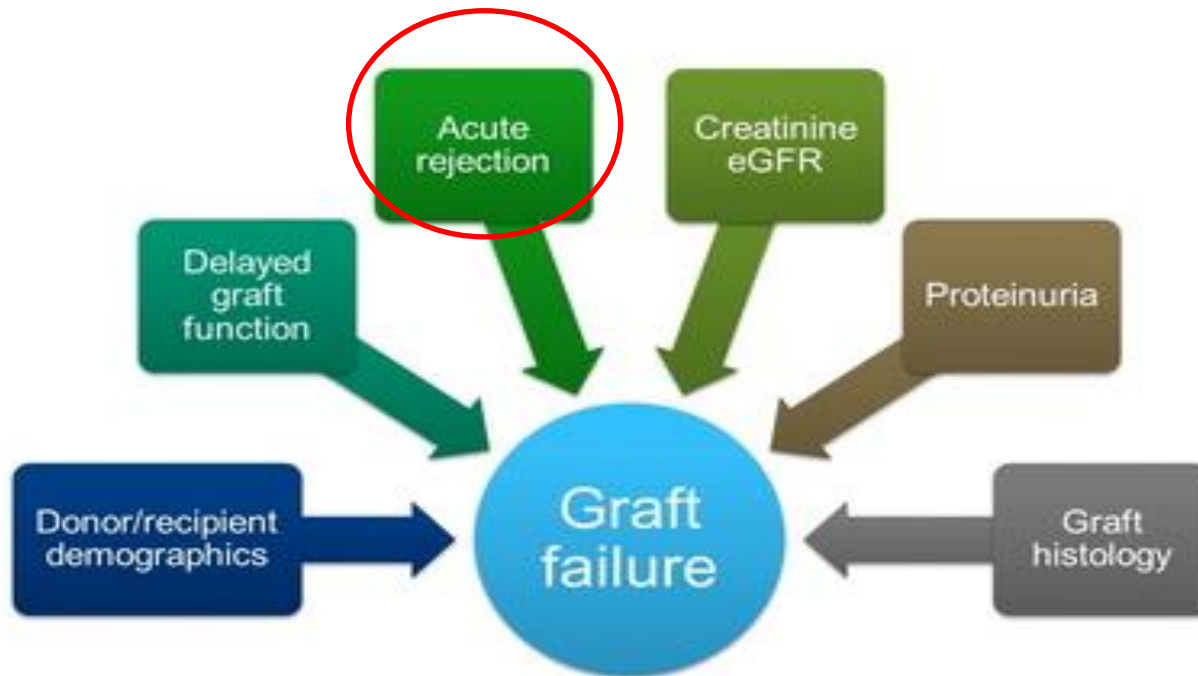


KDIGO Clinical Practice Guideline
for the Care of Kidney Transplant Recipients

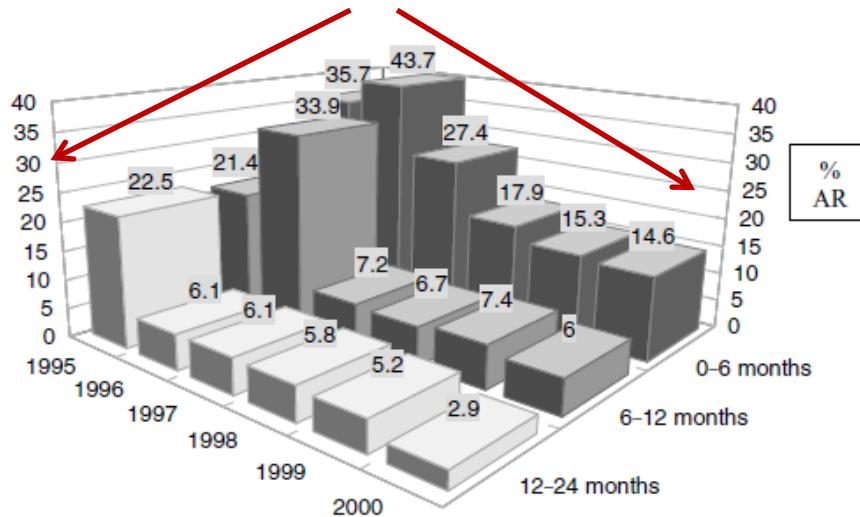
Monitoring and Managing Graft Health in the Kidney Transplant Recipient

Michelle A. Josephson

Clin J Am Soc Nephrol 6: 1774–1780, 2011. doi: 10.2215/CJN.01230211



Il rigetto rappresenta la causa predominante di graft loss?



The incidence of rejection at 0 to 6, 6 to 12, and 12 to 24 months after transplantation during a period between 1995 and 2000

1. L'incidenza di rigetto nell'immediato post trapianto è più alta rispetto al longtime (si riduce allontanandoci dall'immediato post tx)
2. L'incidenza di rigetto sia nell'immediato che nel lungo termine si è ridotta nel tempo (dal 1995 al 2000)

IL RIGETTO ACUTO SEMBREREBBE NON ESSERE L'UNICA E MAGGIORE CAUSA DI GRAFT FAILURE

Lack of Improvement in Renal Allograft Survival Despite a Marked Decrease in Acute Rejection Rates Over the Most Recent Era

American Journal of Transplantation 2004; 4: 378-383

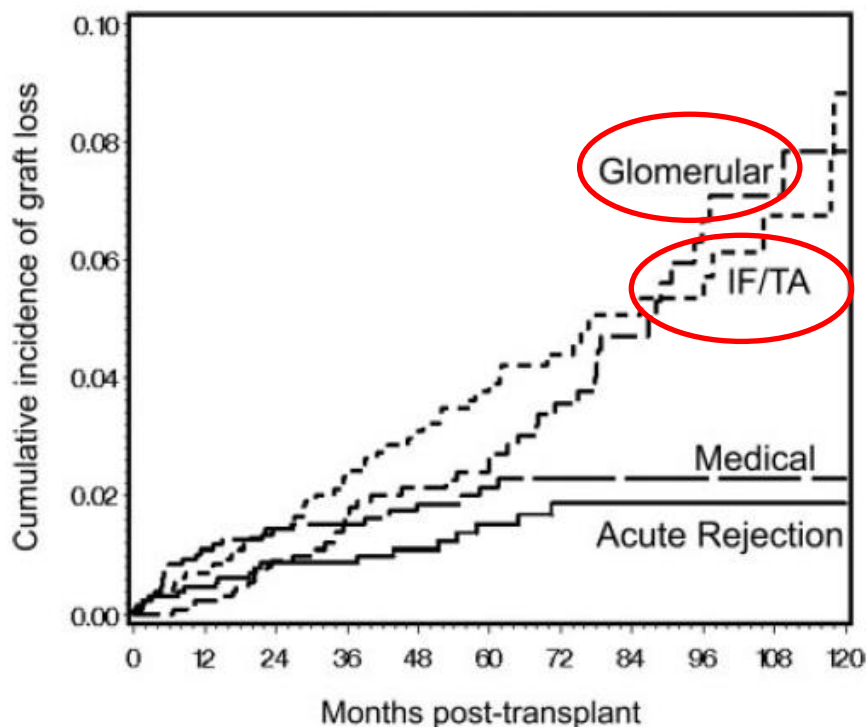


This work by Meier- Kriesche et al. demonstrates that graft survival did not improve during the period in which rejection decreased. Thus, acute rejection **does not seem to be the major cause of graft failure in the current era.**

Identifying Specific Causes of Kidney Allograft Loss

Z. M. El-Zoghby^a, M. D. Stegall^c, D. J. Lager^b,
W. K. Kremers^d, H. Amer^a, J. M. Gloor^a
and F. G. Cosio^{a,*}

*American Journal of Transplantation 2009; 9: 527–535
Wiley Periodicals Inc.*



Graft failure è causata da altri fattori oltre al rigetto acuto che portano a danno cronico

El-Zoghby et al. (3) examined this when they analyzed 1317 kidney allografts that were transplanted between January 1, 1996, and July 1, 2006, and followed up for 50.3 32.6 months, during which time 330 grafts were lost. The causes of graft failure are shown in Figure 2. Most of the transplants failed due to a **glomerular cause and interstitial fibrosis tubular atrophy**. Given the premature graft loss, **we must conclude that our monitoring and/or management strategies are not working optimally.**

Our monitoring and/or management strategies are not working optimally

Chi sono gli attori di questo percorso?

In questo percorso il medico e l'infermiere interagiscono al fine di evitare eventuali problematiche relative al trapianto e prendono in carico il paziente nella sua totalità, valutando **ogni aspetto della persona**

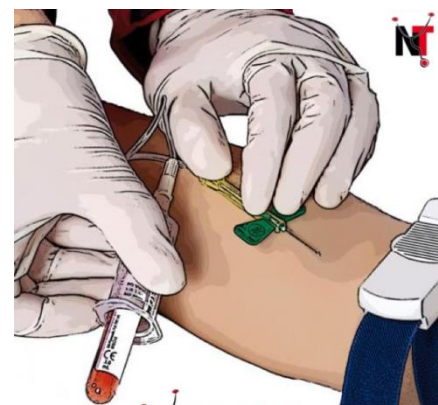
E' soprattutto l'infermiere che fornisce assistenza già dalla fase pre-operatoria fino a quella a lungo termine:

- Assistenza pre-operatoria
- Assistenza post-operatoria
- Educazione sanitaria e terapeutica al trapiantato renale
- Assistenza a lungo termine e follow-up



Assistenza pre-operatoria

- Effettuare ed inviare in regime di urgenza i prelievi necessari a verificare le condizioni cliniche e l' idoneità all' intervento
- Rilevare i parametri vitali, la temperatura, il peso attuale e quello "secco" riferito dal paziente
- Occuparsi dell' esecuzione degli esami strumentali pre operatori
- Verificare i protocolli preoperatori comuni, come la doccia antisettica, la tricotomia e l' eventuale somministrazione di una terapia antibiotica o immunosoppressiva
- **Mantenimento del digiuno. Se necessario sarà richiesto un clistere evacuativo**
- Occuparsi di eseguire il cateterismo vescicale in ambiente idoneo e con tecnica sterile
- **Accompagnare il paziente in sala operatoria con documentazione e cartella clinica**



Assistenza post-operatoria

I primi giorni sono quelli più intensi per le possibili complicazioni precoci, quindi l'infermiere si occuperà di

- **Controllare il bilancio dei liquidi: registrando le entrate ed uscite (ogni ora nei primi giorni).**
- **Monitorare i parametri vitali (Pressione Arteriosa, Pressione Venosa Centrale e Temperatura Corporea) ogni ora nei primi giorni;**
- **Monitorare il dolore attraverso scale di valutazione come NRS o VAS.**
- **Mantenere la pervietà del catetere Foley e valutare la qualità delle urine che in genere si presentano lievemente ematiche, soprattutto all'inizio (dovuto alle anastomosi chirurgiche). Un'ematuria più franca deve essere comunicata ai medici così come altre alterazioni qualitative sospette.**
- **Pesare quotidianamente il paziente (se presente preferire il letto bilancia); controllare frequentemente i drenaggi (sentinella contro le emorragie o la perdita di altri fluidi).**
- **Assicurarsi della sterilità della ferita che deve essere medicata frequentemente; valutare la presenza di edemi**
- **Prevenire complicazioni infettive usando la massima asepsi durante le manovre assistenziali (medicazioni, somministrazione di terapie endovenose, svuotamento dei drenaggi, ecc.), limitando almeno nel primo periodo le visite dei familiari**
- **Attuare le migliori precauzioni per la gestione degli accessi vascolari**
- **Avvisare tempestivamente il medico per rispondere velocemente ad ogni urgenza e complicazione**

Educazione sanitaria e terapeutica al trapiantato renale

- Somministrando la terapia immunosoppressiva elencherà i motivi di una corretta aderenza alla terapia per migliorare gli esiti del trapianto vertendo sulla “*compliance*” ossia la presa in fiducia dei consigli dell’equipe e sul “*coping*” ossia la scelta psicologica del paziente basandosi su un approccio positivo e scegliendo consapevolmente di voler stare meglio aderendo al comportamento che gli è stato prescritto
- Spiegare i futuri comportamenti: nel primo periodo dal trapianto (circa tre mesi), il paziente dovrà astenersi da frequentare posti affollati e fumosi (fonti di infezioni, in questo periodo in cui è maggiore l’immunodepressione) ed il microambiente dovrà essere spesso rinnovato, evitando di esporsi a correnti d’aria fredda
- Sarà importante consigliare la cura dell’igiene personale e l’attenzione alla dieta da seguire (il cortisone normalmente non va d’accordo con i dolci); spiegare il modo più semplice per fare un discreto bilancio idrico (bere abbastanza e controllare le urine nelle 24h).

Assistenza a lungo termine e follow-up

Istruzioni per la raccolta delle urine
Società Italiana di Nefrologia SIN



**Come eseguire correttamente
l'urinocultura**



**Saranno gli infermieri che forniranno
spiegazioni per una accurata e giusta
tecnica di prelevamento**



PUNTO DI COLLEGAMENTO ATTIVO
MEDICO-PAZIENTE



**IL MONITORAGGIO CONTINUO DEVE ESSERE
PARTE INTEGRANTE DEL FOLLOW UP POST
TRAPIANTO**



Monitoring

Kidney function: creatinina sierica

**PROCESSO
ACUTO O CRONICO**

**SE LA CAUSA
DELL'INSTABILITA' E'
REVERSIBILE**

**QUANTO IL PROCESSO
INCIDA SULLA GRAFT
SURVIVAL**

**INTERVENIRE PRECOCEMENTE PRIMA CHE IL PROCESSO
DIVENTI IRREVERSIBILE**

Benchmark Creatinina indicatore di rischio per la graft loss

- Processo transitorio come tossicità acuta da CNI e/o deplezione di volume
- Rigetto acuto
- Stenosi dell'arteria renale
 - Chronic allograft injury
- Recidiva della nefropatia di base
 - *De novo* kidney disease

Migliore test per il monitoraggio della funzione renale???

Monitoring



GFR: diverse formule sono state testate ma nessuna si è dimostrata superiore all'altra né il GFR sembrerebbe migliore (quantomeno nell'immediato post tx) per stimare i cambiamenti repentini della creatinina

Performance of Creatinine-Based Estimates of GFR in Kidney Transplant Recipients: A Systematic Review

Christine A. White, MD,¹ David Huang, BSc,¹ Ayub Akbari, MD,^{2,3} Jocelyn Garland, MD,¹ and Greg A. Knoll, MD^{2,3,4}

Am J Kidney Dis 51:1005-1015. © 2008 by the National Kidney Foundation, Inc.

23 STUDI

GFR POCO ATTENDIBILE

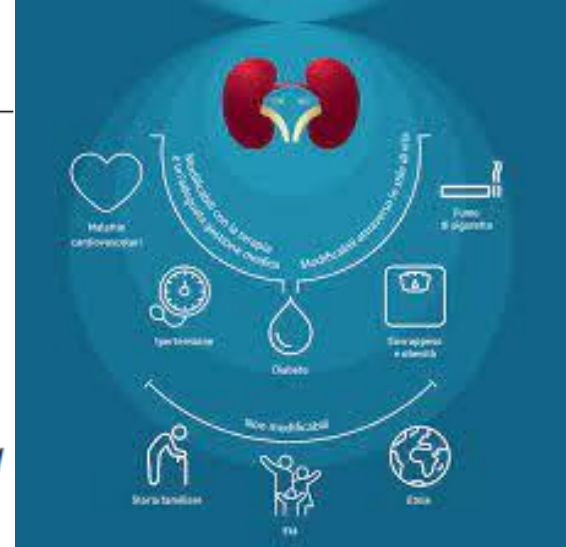
estrema eterogeneità degli studi presi in esame e...

...delle formule utilizzate per la stima del GFR

The Relationship Between Kidney Function and Long-term Graft Survival After Kidney Transplant

Bertram L. Kasiske, MD,^{1,2} Ajay K. Israni, MD, MS,^{1,2} Jon J. Snyder, PhD, MS,¹ and Melissa A. Skeans, MS,¹ on behalf of the Patient Outcomes in Renal Transplantation (PORT) Investigators*

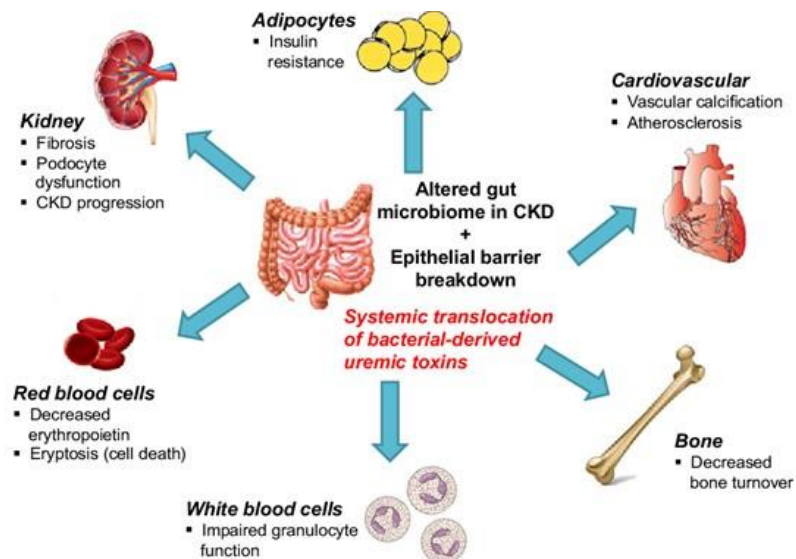
Am J Kidney Dis. 57(3):466-475. © 2011



...GFR potrebbe però avere un valore prognostico importante quando consideriamo la sopravvivenza del graft

La funzione renale misurata utilizzando eGFR a 12 mesi dopo il trapianto è indipendentemente associata alla successiva graft failure

...indicatore importante di altre comorbidità legate alla IRC come CKD-MBD, anemia ed ipertensione.



Monitoring



Proteinuria

Associata a più alta mortalità e ad eventi CV



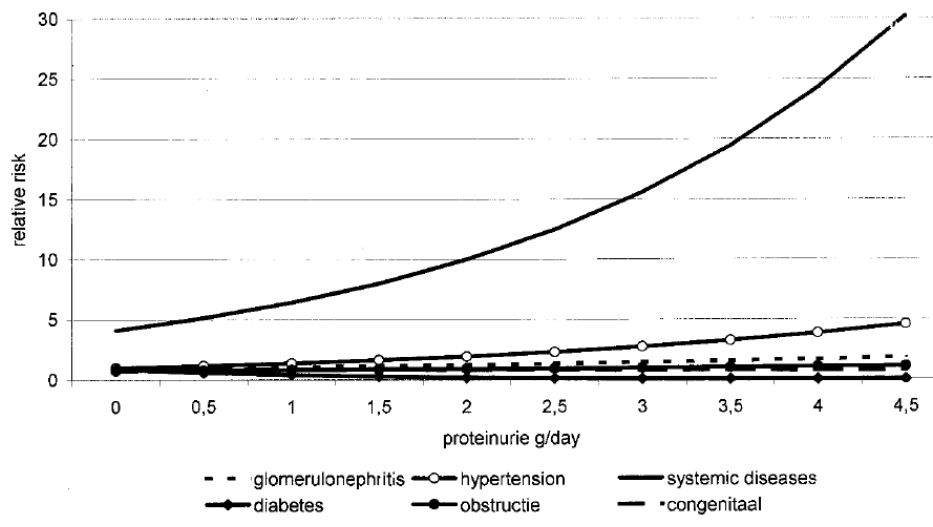
Indicatore precoce e sensibile di danno renale

Potenzialmente reversibile

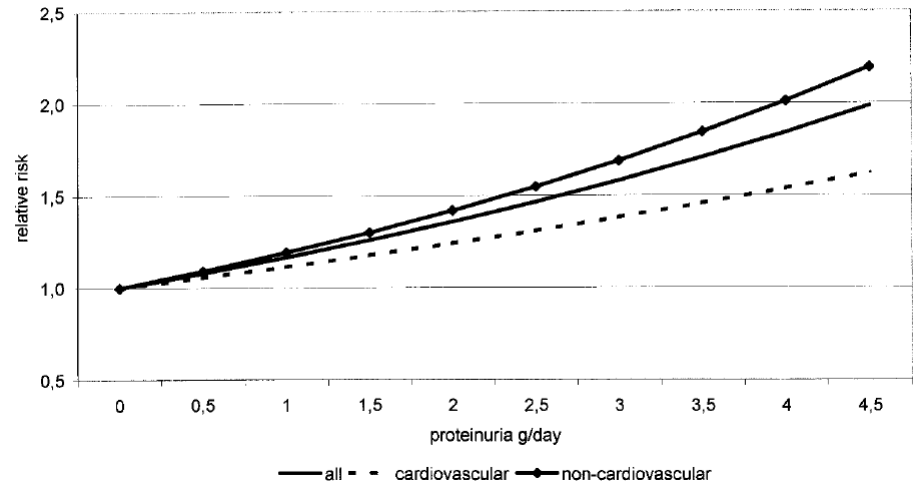
PROTEINURIA AFTER RENAL TRANSPLANTATION AFFECTS NOT ONLY GRAFT SURVIVAL BUT ALSO PATIENT SURVIVAL

TRANSPLANTATION 2001

graft failure



death risk



Chapter 8: Monitoring Kidney Allograft Function

Cause di proteinuria dopo trapianto renale

Persistent disease in the native kidneys

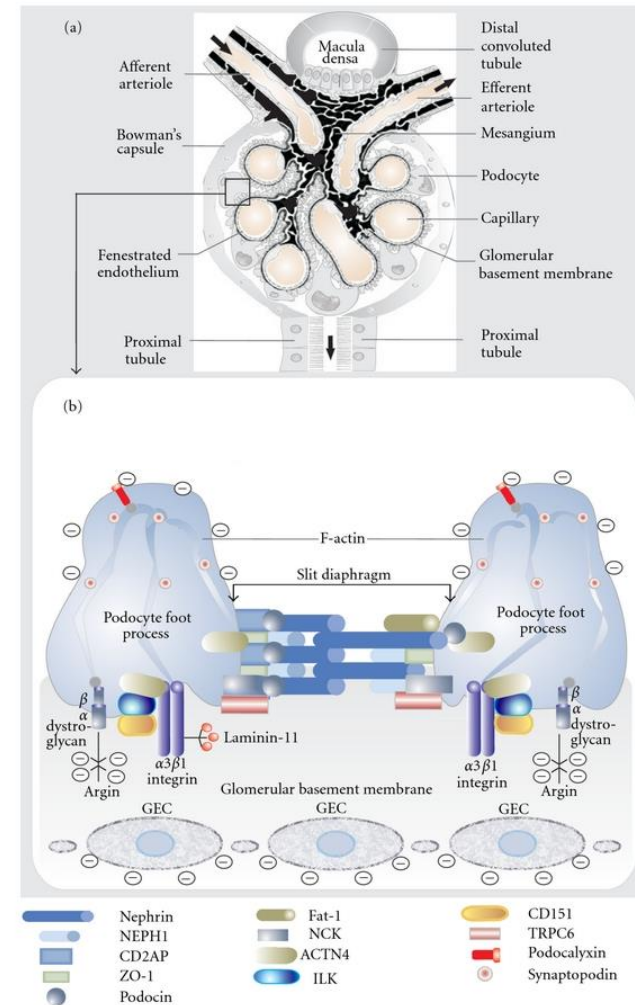
Allograft rejection and drug toxicity

- Acute rejection
- Thrombotic microangiopathy
- CAI
- Transplant glomerulopathy

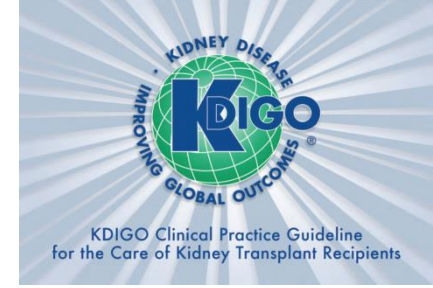
De novo and recurrent glomerular diseases

- Minimal change disease
- FSGS
- IgA glomerulonephritis
- Membranous glomerulonephritis
- Membranoproliferative glomerulonephritis
- Postinfectious glomerulonephritis
- Thrombotic thrombocytopenic purpura
- HUS
- Vasculitis
- Diabetic nephropathy
- Systemic lupus erythematosus
- Amyloidosis
- Light- and heavy-chain deposition diseases

CAI, chronic allograft injury; FSGS, focal segmental glomerulosclerosis; HUS, hemolytic-uremic syndrome; IgA, Immunoglobulin A.



Chapter 8: Monitoring Kidney Allograft Function



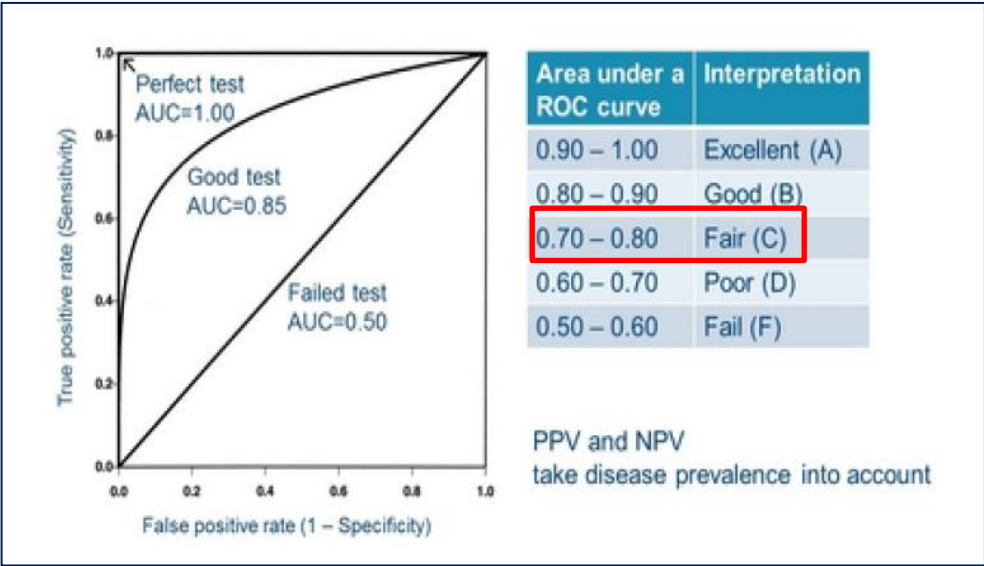
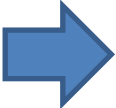
Chapter 8

Table 4: Routine screening after kidney transplantation

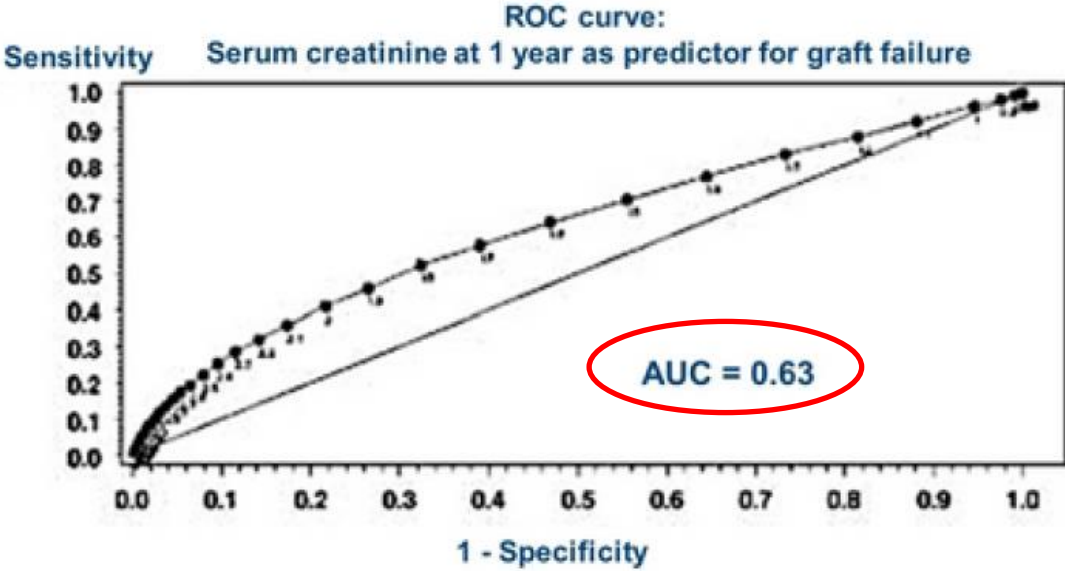
| Screening test | Screening intervals by time after transplantation | | | | | |
|--------------------------------------------|---------------------------------------------------|-------------------|-------------------|---------------|-------------------|------------------|
| | 1 week | 1 month | 2–3 months | 4–6 months | 7–12 months | >12 months |
| Creatinine ^a | Daily | 2–3 per week | Weekly | Every 2 weeks | Monthly | Every 2–3 months |
| Urine protein ^b |Once..... | | | | | |
| Complete blood count ^c | Daily | 2–3 per week | Weekly | |Monthly..... | |
| Diabetes ^d | |Weekly..... | | | | |
| Lipid profile ^e | – | – | Once | – | – | Annually |
| Tobacco use ^f | Prior to discharge | | – | – | – | Annually |
| BKV NAT ^g | |Monthly..... | | | | – |
| EBV NAT (seronegative) ^h | Once | |Monthly..... | | | – |
| Blood pressure, pulse, height, body weight |Each clinic visit..... | | | | | |

Ciò che è associato non sempre è predittivo. ..

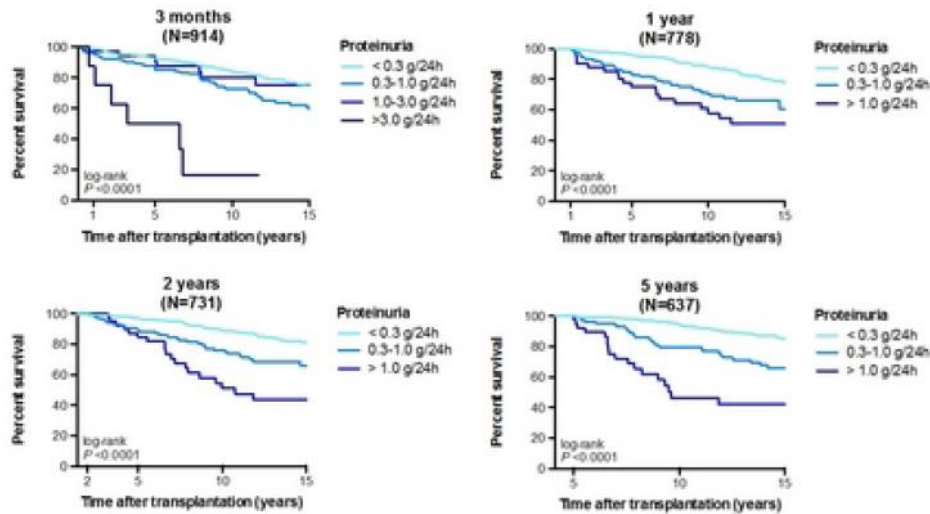
CURVA ROC e AUC



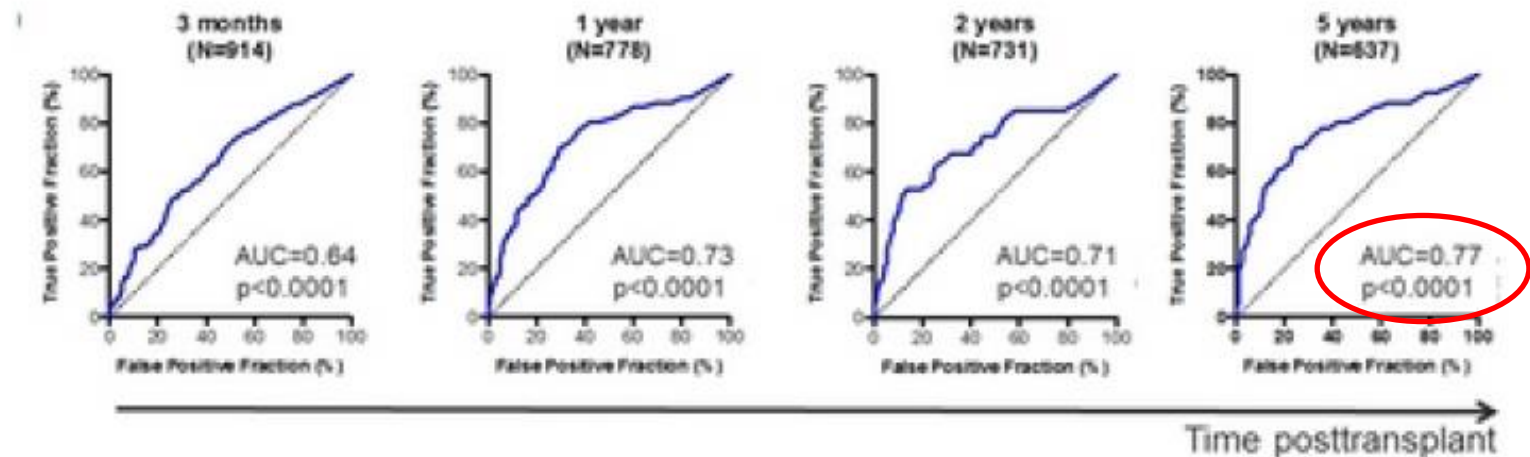
Creatinine at 1 year is significantly associated with graft outcome, but is a poor predictor **GRAFT FAILURE**



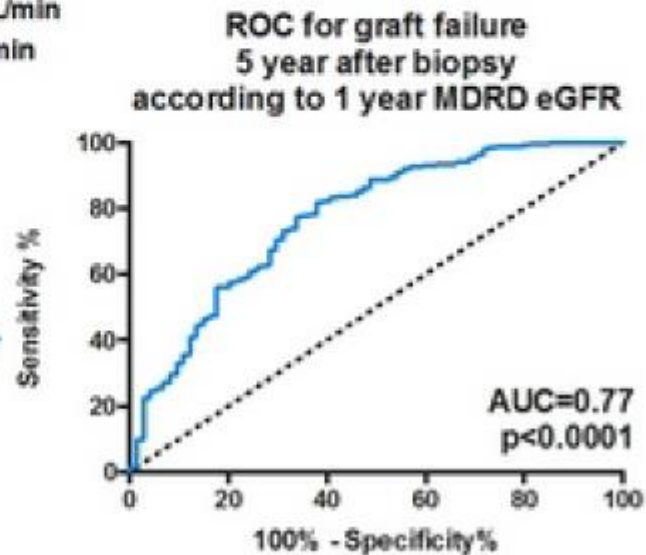
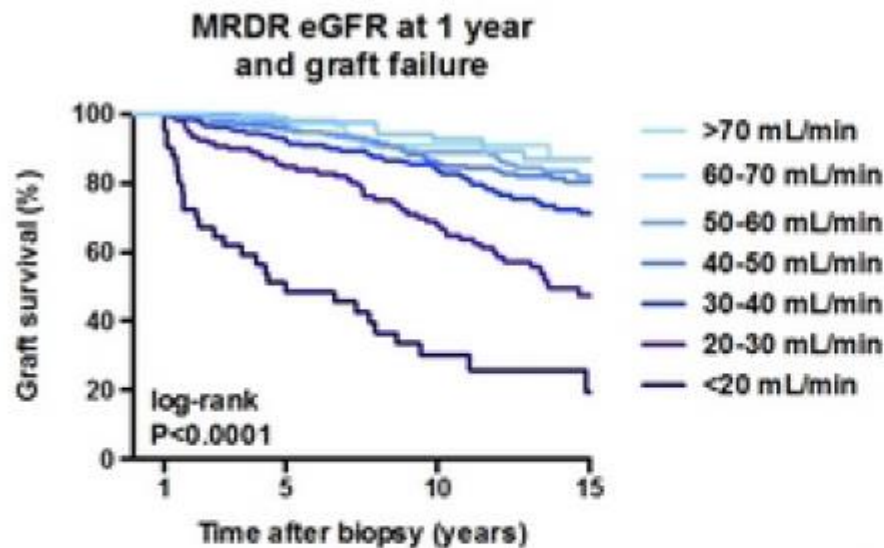
Proteinuria is an independent risk factor of kidney graft failure



Proteinuria is a fair predictor of graft failure
LATE after transplantation

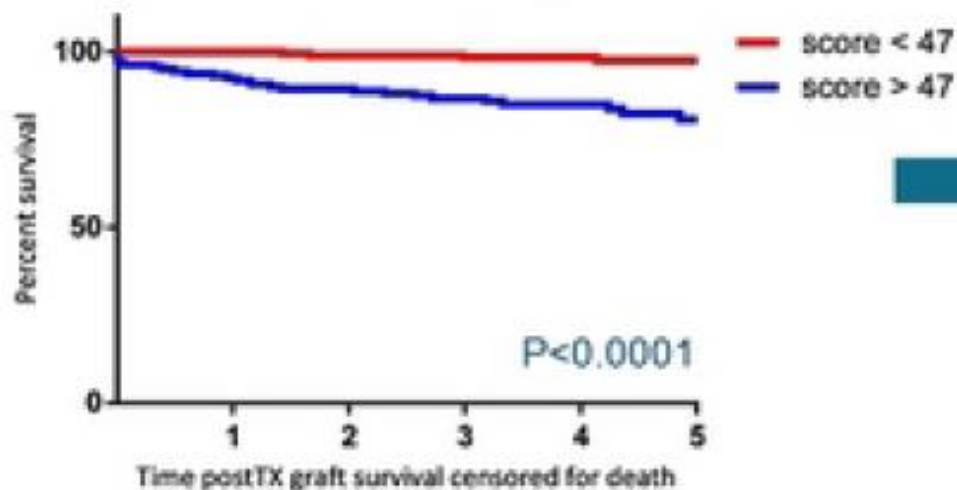


eGFR at 1 year is significantly associated with graft outcome, but is only a **fair predictor**

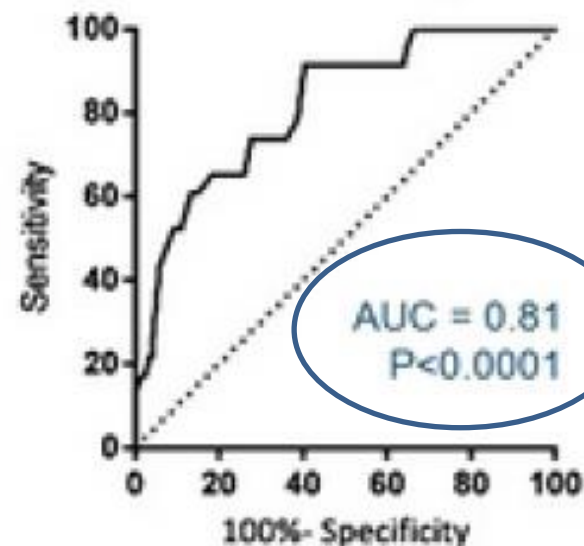


Baseline biopsy histology is a good predictor of graft failure

Leuven Donor Risk Score
= GS + 3xIFTA + donor age



Graft failure at 5 year post-transplant



**Limiti riconosciuti dalla comunità trapiantologica
alla creatinina sierica ed al eGFR
come identificatori del tipo di danno**



**scarsi predittori delle
precoci lesioni
istologiche**

Monitoring



Kidney biopsy

identificare i meccanismi alla base del danno renale sia essa un esame di protocollo e/o sorveglianza nei pazienti ad alto rischio

Minireview

Surveillance Protocol Kidney Transplant Biopsies: Their Evolving Role in Clinical Practice

L. K. Henderson, B. J. Nankivell
and J. R. Chapman*

American Journal of Transplantation 2011;

Implantation biopsy

Delayed graft function

Interstitial fibrosis/tubular atrophy (IF/TA)

CNI toxicity

Viral nephropathies

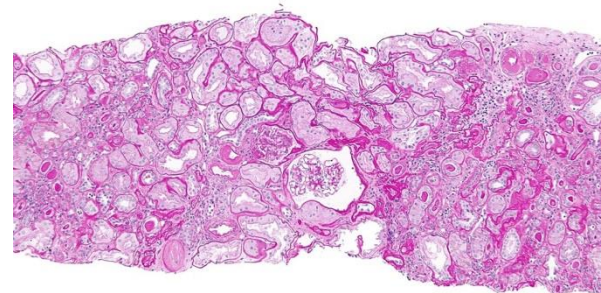
Recurrent and de novo glomerulonephritis

Chronic antibody mediated rejection and TG

Subclinical rejection

Crea normale

Pathologist



HISTOLOGICAL FINDINGS IN EARLY ROUTINE BIOPSIES OF STABLE RENAL ALLOGRAFT RECIPIENTS

DAVID N. RUSH,¹ STEPHEN F. HENRY,¹ JOHN R. JEFFERY,¹ TIMOTHY J. SCHROEDER,² AND JAMES GOUGH³

Departments of Medicine and Pathology, University of Manitoba Health Sciences Centre, Winnipeg, Manitoba, Canada R3A 1R9; and Department of Pathology and Laboratory Medicine, University of Cincinnati Hospital, Cincinnati, Ohio 45267-0714

identificava lesioni istologiche suggestive di rigetto secondo la classificazione Banff in pazienti con funzione renale stabile

Seventy renal allograft biopsies were done in 31 patients, routinely at 1, 2, and 3 months posttransplant

The histological diagnosis was made according to the Banff schema

Of these biopsies, 30% (9/29) showed rejection, which could not have been predicted from pretransplant (HLA mismatch, panel-reactive antibody titer) or posttransplant (cyclosporine and serum interleukin 2 receptor levels) variables.

TABLE 1. Histological detail in 9 biopsies from stable patients with rejection^a

| Biopsy (No. of glomeruli) | Description | | | |
|------------------------------|-----------------|----------------|-----------------|---------|
| | Glomeruli | Vessels | Interstitialium | Tubules |
| 1 (8) | 1 | 0 | 2 | 1 |
| 2 (11) | 0 | 1 ^b | 2 | 1 |
| 3 (9) | 0 | 2 | 1 | 1/2 |
| 4 (14) | 0 | 0 | 2 | 2 |
| 5 (11) | C1 ^c | 0 | 2 | 2 |
| 6 (5) | 0 | 0 | 2 | 1 |
| 7 (12) | 0 | 0 | 2 | 1/2 |
| 8 (8) | 0 | 0 | 2 | 2 |
| 9 (7) | 0 | 0 | 2 | 2 |

^a Acute glomerular, vascular, interstitial and tubular changes are graded from 0 = absent; through 1 = mild, 2 = moderate, and 3 = severe as described elsewhere (13).

^b Vessels not well visualized.

^c Glomeruli showed mild "chronic" (c) changes.

L'UTILITÀ DELLE BIOPSIE PROTOCOLLARI NEL TRAPIANTO DI RENE: PRO E CONTRO

Antonello Pani¹, Marilena Gregorini², Teresa Rampino², Maurizio Salvadori³

¹Divisione di Nefrologia, Ospedale "G. Brotzu", Cagliari

²Unità di Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Università degli Studi di Pavia, IRCCS Fondazione, Policlinico San Matteo, Pavia

³Nefrologia dei Trapianti, Ospedale di Careggi, Firenze

Le biopsie protocolлари del rene trapiantato sono biopsie renali effettuate in tempi prestabiliti – solitamente nei primi mesi dopo il trapianto e comunque entro il primo anno - con lo scopo di sorvegliare attentamente e riconoscere precocemente eventuali alterazioni patologiche, in assenza di eventi clinici che indichino la necessità di effettuare una biopsia renale.

Punto di controversia!!!

PRO

una diagnosi precoce di lesioni istologiche “subcliniche”, quali rigetto acuto cellulare e/o anticorpo mediato, fibrosi interstiziale e atrofia tubulare, glomerulopatia da trapianto e infiltrati aspecifici o diffusi e un’altrettanto tempestiva terapia può portare ad un migliore decorso a lungo termine della funzione del rene trapiantato.

CONTRO

- Al momento non è provato il beneficio di diagnosi e terapia precoce delle lesioni istologiche suddette sulla funzione del rene trapiantato nel lungo termine.
- Non è al momento possibile standardizzare la diagnosi e quantificare le lesioni istologiche su citate
- Non è chiaro il tempo ideale di esecuzione delle biopsie protocollari;
- Un attento controllo clinico- laboratoristico- strumentale non invasivo può ridurre al minimo la necessità di eseguire biopsie renali.

Sono tutti d'accordo che:

Biopsie protocollari dovrebbero sempre essere eseguite in alcune condizioni, quali:

- *al momento del trapianto al fine di avere utili informazioni sul rene donato;*
- *in caso di mancata e prolungata ripresa della diuresi;*
- *in pazienti sensibilizzati con aumentato rischio immunologico;*
- *in caso di trias clinici atti a valutare l'efficacia di nuovi agenti immunosoppressori.*

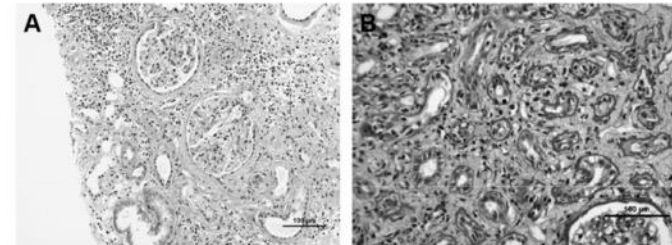
Grazie all'utilizzo della biopsia protocollare, si supera il concetto di fibrosi d'organo/atrofia tubulare come semplice "scarring parenchimale". Inizia a comparire una visione dinamica delle aree di fibrosi.

American Journal of Transplantation
AST AMERICAN SOCIETY OF TRANSPLANTATION ASTS
Explore this journal >

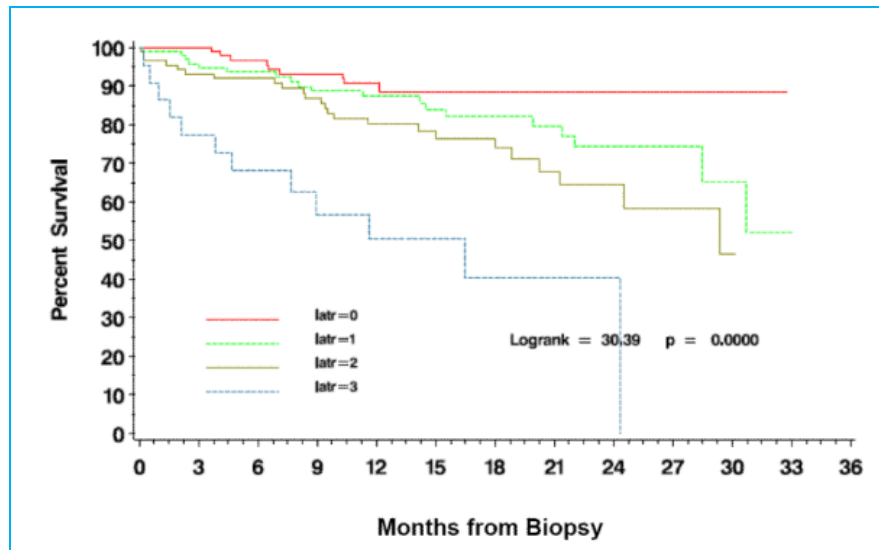
Inflammation in Areas of Tubular Atrophy in Kidney Allograft Biopsies: A Potent Predictor of Allograft Failure

R. B. Mannon, A. J. Matas, J. Grande, R. Leduc, J. Connett, B. Kasiske, J. M. Cecka, R. S. Gaston, F. Cosio, S. Gourishankar, P. F. Halloran, L. Hunsicker, D. Rush, for the DeKAF Investigators

First published: 27 August 2010 Full publication history
DOI: 10.1111/j.1600-6143.2010.03240.x View/save citation
Cited by (CrossRef): 62 articles Check for updates Citation tools



Representative photomicrographs showing (A) inflammation in region of atrophy, (B) tubulitis in atrophic tubules.



Iatr: infiammazione nelle aree di fibrosi e atrofia tubulare

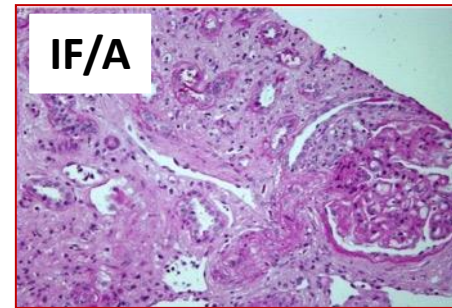
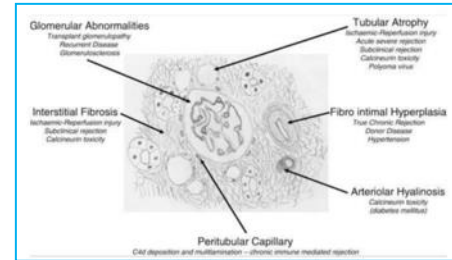
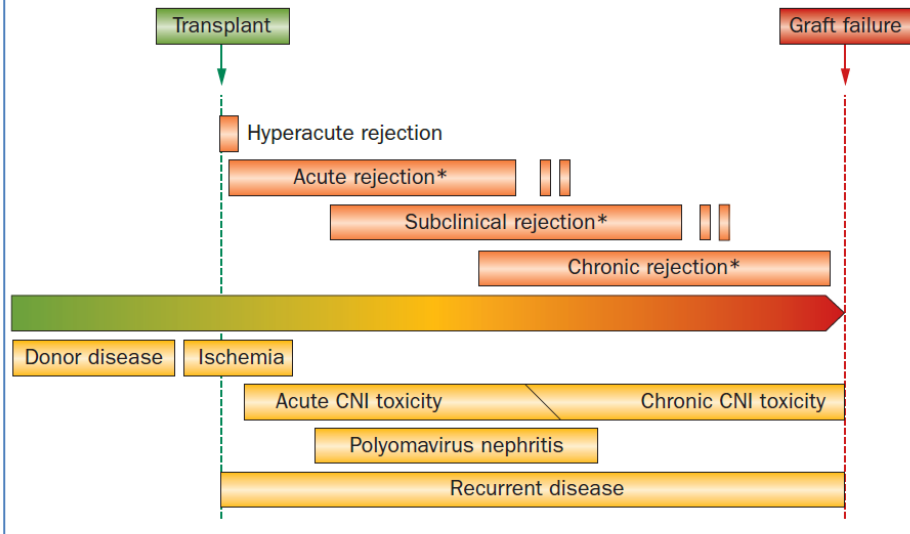


Professor of Medicine and Surgery and Director of Research of the Alabama Transplant Center.

In una visione dinamica e “moderna” del danno cronico le lesioni compaiono in tempi diversi (anche molto precoci)

Clinical role of the renal transplant biopsy

Winfred W. Williams, Diana Taheri, Nina Tolokoff-Rubin and Robert B. Colvin



INEVITABILI EFFETTI DELL' I/R

INFEZIONI da agenti virali (BKV, CMV, anche non identificati), IVU mal trattate, ecc...

RIGETTI ACUTI e, soprattutto, quelli SUB-CLINICI O BORDERLINE (non trattati o sotto-trattati)

ALTRE CAUSE



Lesioni Croniche precoci

SCR:

- . Associato a sviluppo di chronic allograft nephropathy (CAN)
- . Associato a renal dysfunction

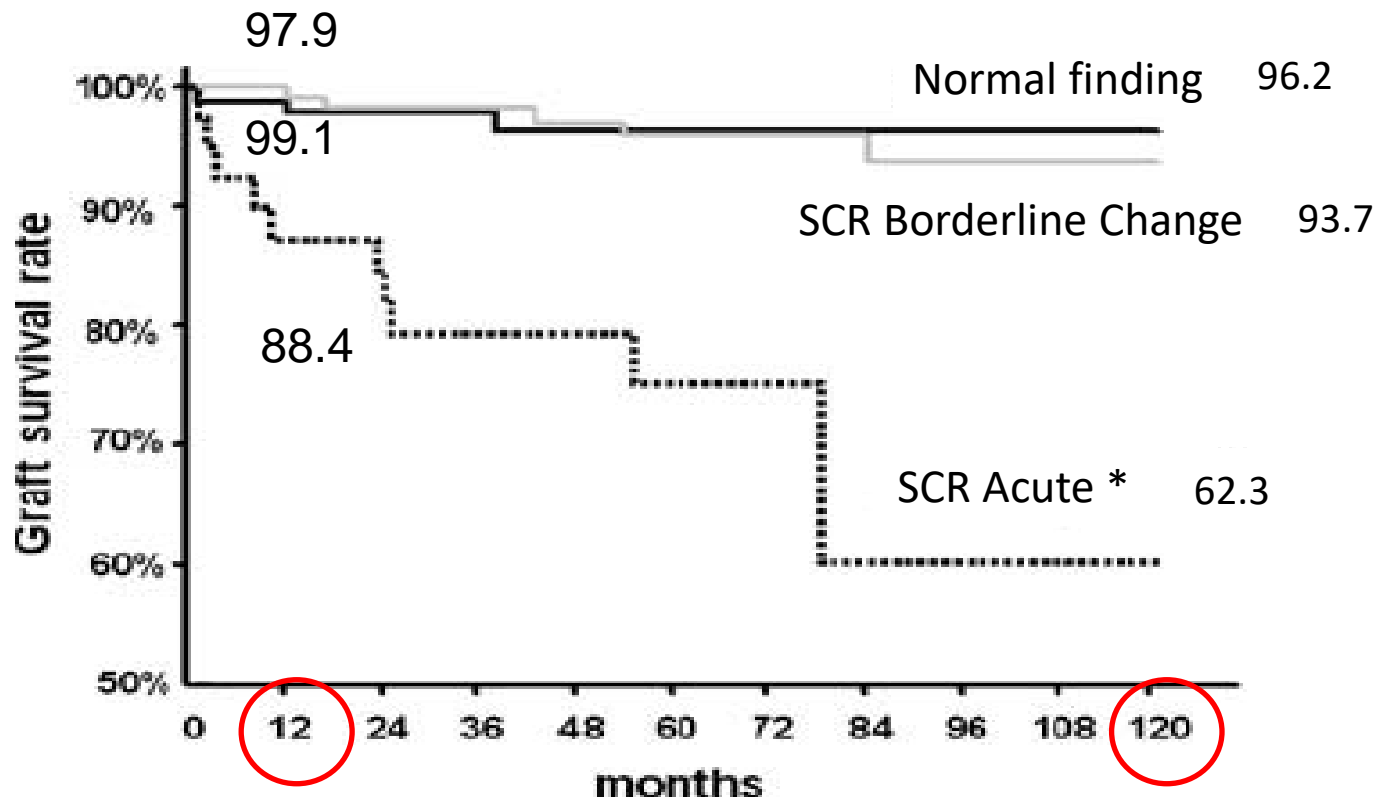
Clinical Significance of an Early Protocol Biopsy in Living-Donor Renal Transplantation: Ten-Year Experience at a Single Center

Bum Soon Choi^{a,*}

304 KTR living donor con funzione renale stabile.

Biopsia protocollare a 14 gg

Le biopsie protocollari con evidenza di SCR già a due settimane possono distinguere le differenze di sopravvivenza a distanza di 10 anni.



Trattamento del SCR? Pochi dati contrastanti

Solo due trial clinici con aim specifico sulla verifica di efficacia del trattamento

Clin Transplant. 1999 Dec;13(6):441-6.

Does subclinical rejection contribute to chronic rejection in renal transplant patients?

Rush DN¹, Karpinski ME, Nickerson P, Dancea S, Birk P, Jeffery JR.

72 pz: randomizzati a biopsie protocollari a 1,2,3,6 e 12 mesi vs 6 e 12 mesi seguiti per almeno 2 anni (CSA, AZA, Steroide)

Diagnosi e trattamento precoce dei SCR con boli di steroide portava a :

- **Riduzione incidenza di rigetto acuto precoce (2-3 mesi) e tardivo (7 mesi)**
- **Riduzione dello score di lesioni croniche tubulo interstiziali a sei mesi.**
- **Più bassi valori di creatininemia a 24 mesi (1.5mg/dl vs 2 mg/dl, ANOVA p<0.05)**

Conclusioni: biopsie protocollari precoci e il trattamento con steroidi del rigetto subclinico

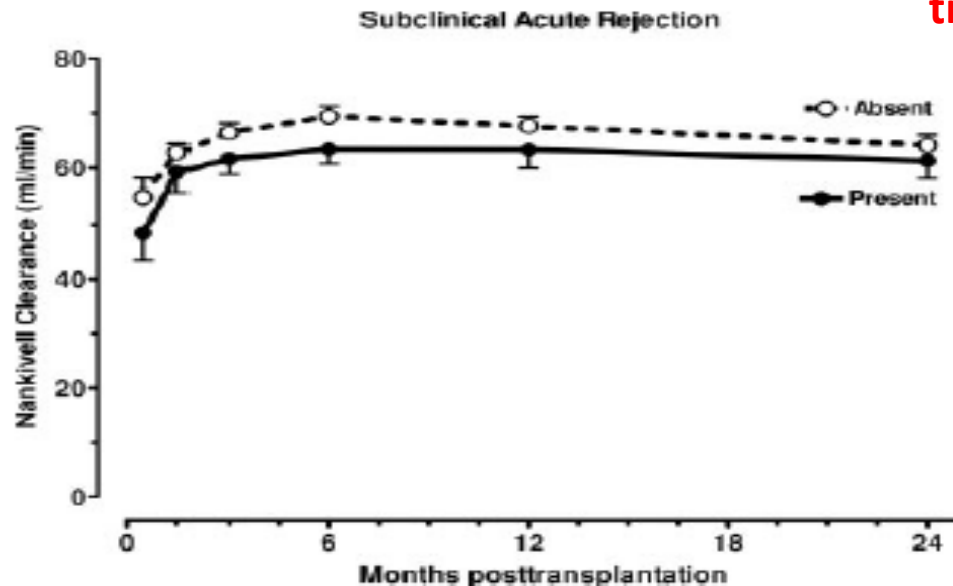
possono portare ad un migliore quadro istologico e ad un miglioramento della funzione renale nei pazienti trapiantati (p=0.076), con sopravvivenza del graft a 4 anni nei due gruppi rispettivamente dell'89% e del 72%.

Untreated Rejection in 6-Month Protocol Biopsies Is Not Associated with Fibrosis in Serial Biopsies or with Loss of Graft Function

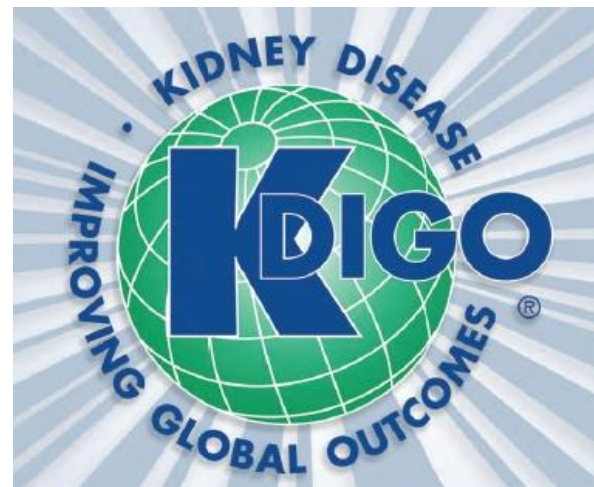
J Am Soc Nephrol 17: 2622–2632, 2006. doi: 10.1681/ASN.2006030227

126 pz randomizzati a CSA vs FK (steroidi, MMF) e anti CD25 come induzione. Biopsie protocollari a 6 e 12 mesi. SCR non trattato. SCR in CSA group: 38.8 % vs 15.5% in FK ($p < 0.05$)

Sopravvivenza sovrapponibile tra i due gruppi



American Journal of Transplantation



KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients

Chapter 6: Treatment of Acute Rejection

6.2: We suggest treating subclinical and borderline acute rejection. (2D)

Anche se con basso grado di evidenza suggeriscono il trattamento dei SCR



ORIGINAL ARTICLE

Early subclinical rejection treated with low dose i.v. steroids is not associated to graft survival impairment: 13-years' experience at a single center

Paolo Gigliotti¹ · Danilo Lofaro¹ · Francesca Leone¹ · Teresa Papalia¹ ·
Massimino Senatore¹ · Rosita Greco¹ · Anna Perri¹ · Donatella Vizza¹ ·
Simona Lupinacci¹ · Giuseppina Totoda¹ · Antonella La Russa¹ · Roberto De Stefano² ·
Francesco Romeo² · Renzo Bonofiglio¹

Retrospettivo, monocentrico

AIMS:

1. valutare l'incidenza di SCR precoce (1 mese dal tx) nei pazienti trapiantati di rene ed i fattori predittivi di SCR
2. valutare l'associazione fra SCR precocemente trattati con i.v. steroidi e sopravvivenza a lungo termine



Early subclinical rejection treated with low dose i.v. steroids is not associated to graft survival impairment: 13-years' experience at a single center

Analizzato retrospettivamente le biopsie protocollari effettuate entro il primo mese dal trapianto di **174** **soggetti sottoposti a trapianto renale dal 2000 al 2013** presso il nostro centro trapianti.

Terapia induzione: anti CD25

Mantenimento: ICNs, MMF, Steroide

- **Rigetto subclinico (SCR) : $i \geq 1$, $t \geq 1$ (non distinzione fra borderline e acuto) in assenza di alterazioni della funzione renale.**
- **BPAR: Banff \geq IA in presenza di alterazioni della funzione renale**
Verificato se disponibile C4d.
- **Trattamento SCR: Metilprednisolone 250 mg x 3 giorni ev.**

t0 - No mononuclear cells in tubules
t1 - Foci with 1 to 4 cells/tubular cross section (or 10 tubular cells)
t2 - Foci with 5 to 10 cells/tubular cross section
t3 - Foci with >10 cells/tubular cross section, or the presence of at least two areas of tubular basement membrane destruction accompanied by i2/i3 inflammation and t2 tubulitis elsewhere in the biopsy
i0 - No or trivial interstitial inflammation ($<10\%$ of unscarred parenchyma)
i1 - 10 to 25% of parenchyma inflamed
i2 - 26 to 50% of parenchyma inflamed
i3 - more than 50% of parenchyma inflamed
g0 - No glomerulitis
g1 - Glomerulitis in less than 25% of glomeruli
g2 - Segmental or global glomerulitis in 25 to 75% of glomeruli
g3 - Glomerulitis (mostly global) in more than 75% of glomeruli

Primary non function in 5 pz \rightarrow esclusi. 159 pz sono stati sottoposti a biopsia protocollare, mentre 10 pz hanno effettuato biopsia su indicazione clinica \rightarrow 8 rigetti acuti, 2 tossicità CNI

Tutte le biopsie lette indipendentemente da nefrologo + anatomopatologo

Fig. 1 Graft survival rate in patients with normal histological findings, subclinical rejection and acute rejection at 30 days protocol biopsy

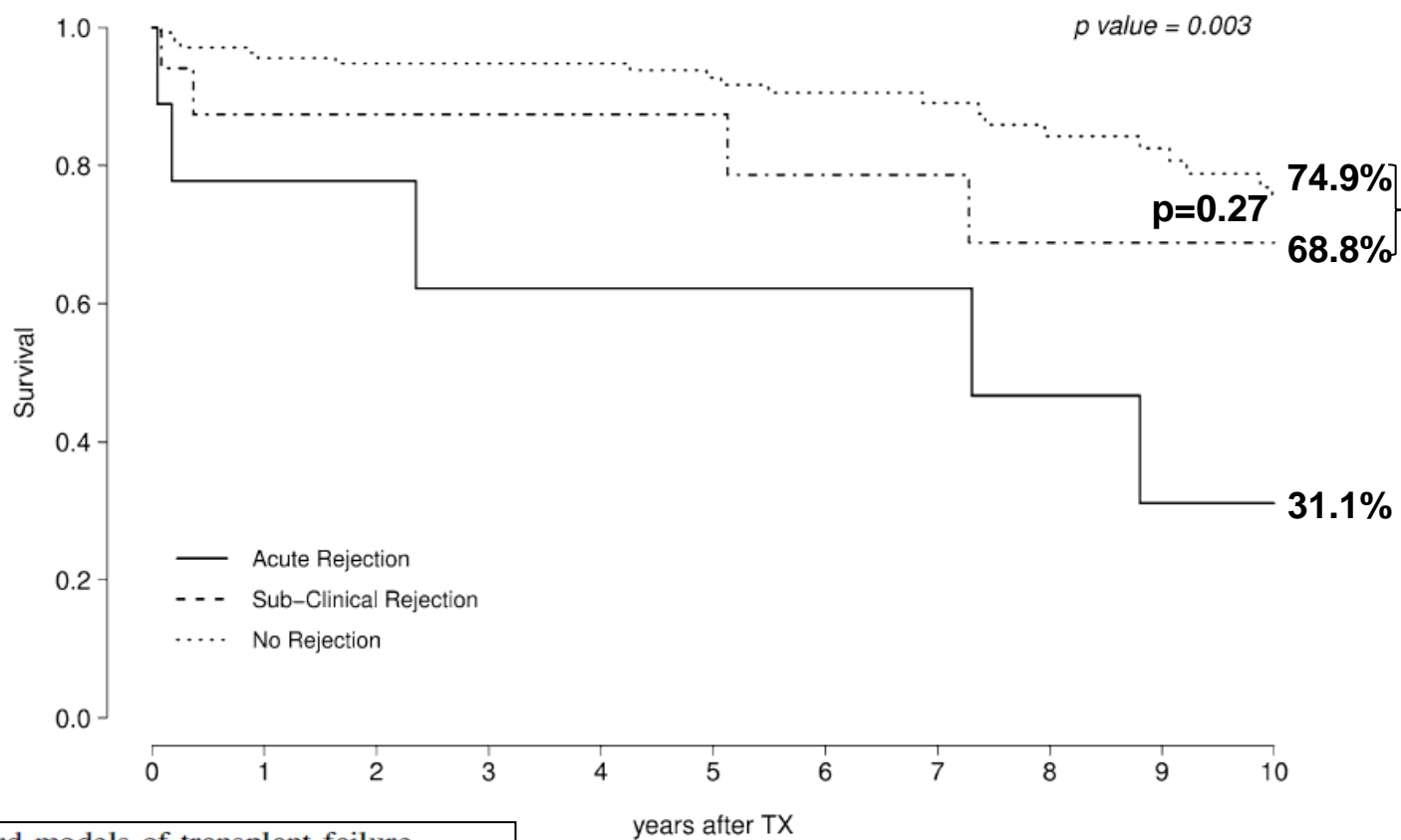


Table 5 Cox proportional hazard models of transplant failure

| | HR | 95 % CI |
|-------------------------------------------|--------|--------------|
| Recipient age (years) | 1.004 | 0.969–1.041 |
| Donor age (years) | 1.027* | 1.006–1.049 |
| DGF (vs. no DGF) | 1.568* | 1.039–2.223 |
| Sub-clinical rejection (vs. no rejection) | 1.609 | 0.464–5.581 |
| Acute rejection (vs. no rejection) | 5.221* | 1.703–16.008 |

* $p < 0.05$

HR hazard ratio, CI confidence interval, DGF delayed graft function

Non abbiamo riscontrato alcuna differenza di sopravvivenza a 10 anni fra SCR trattati con steroidi ev e normal findings group mentre i pz con RA presentavano una sopravvivenza inferiore e il RA è indipendentemente associato alla graft survival.

Il trattamento precoce con basse dosi di steroide ev dei SCR possa aver migliorato la graft survival nel gruppo di pz con SCR.

Subclinical Rejection Phenotypes at 1 Year Post-Transplant and Outcome of Kidney Allografts

Alexandre Loupy,^{*†} Dewi Vernerey,^{**‡} Claire Tinel,[†] Olivier Aubert,^{*} Jean-Paul Duong van Huyen,^{*§} Marion Rabant,[§] Jérôme Verine,^{||} Dominique Nochy,^{||} Jean-Philippe Empana,^{*} Frank Martinez,[†] Denis Glotz,^{**} Xavier Jouven,^{*} Christophe Legendre,^{*†} and Carmen Lefaucheur^{**}

Aim: verificare in una ampia coorte di trapiantati cui era stata effettuata una biopsia protocollare entro un anno dal tx, se i diversi fenotipi di SCR avevano un impatto sulla long term survival.

Popolazione: 1001 pz trapiantati dal 2000 al 2010 a Parigi

Identificati tre gruppi:

No rigetto; TCMR: rigetto subclinico T mediato; ABMR: rigetto subclinico anticorpo mediato

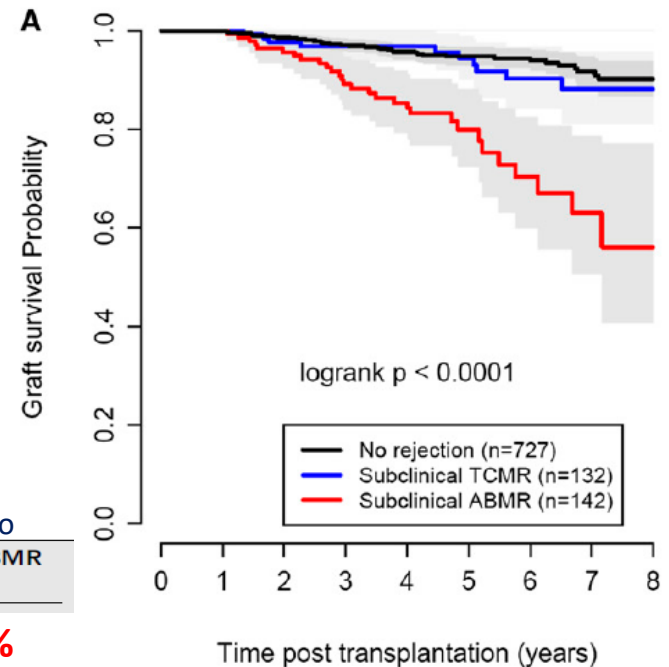
| Overall Population (n=1001) | No Rejection (n=727) | Subclinical TCMR (n=132) | Subclinical ABMR (n=142) |
|--------------------------------|-------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
|--------------------------------|-------------------------|-----------------------------|-----------------------------|

72.6%

13.2%

14.2%

TRATTAMENTO: steroidi e.v. 250 mg per tre giorni



Autori concludono che il trattamento con steroide dei TCMR potrebbe aver migliorato la sopravvivenza dell'organo.

Negli anni la storia si è fatta sempre più complicata...



Monitoring



MANAGEMENT OF IMMUNOSUPPRESSION

Terapia d'induzione

- Prevenire il rigetto acuto
- Permettere la minimizzazione o la sospensione di farmaci immunosoppressori che causano tossicità

Terapia di mantenimento

Steroidi
CNI
Antimetaboliti
Inibitori di mTor
bloccante selettivo della co-stimolazione delle cellule T che si lega a CD80 e CD86 ([belatacept](#)).

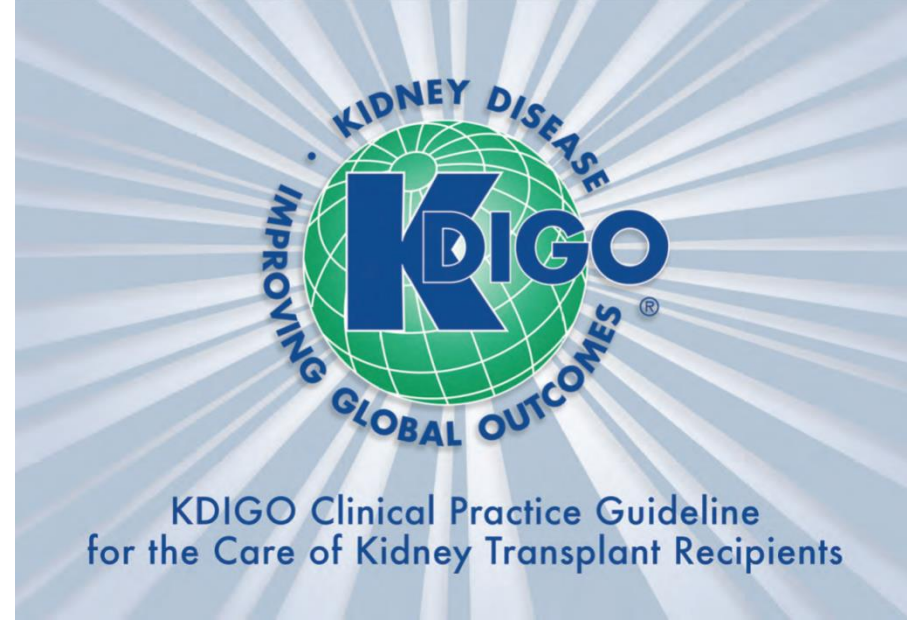


OTTIMIZZAZIONE DELLA TERAPIA

- ❖ Scelta del protocollo immunosoppressivo (personalizzazione)
- ❖ Monitoraggio costante ed efficace della terapia immunosoppressiva (adeguamento terapeutico)

Chapter 1: Induction Therapy

- 1.1: We recommend starting a combination of immunosuppressive medications before, or at the time of, kidney transplantation. (1A)
- 1.2: We recommend including induction therapy with a biologic agent as part of the initial immunosuppressive regimen in KTRs. (1A)
 - 1.2.1: We recommend that an IL2-RA be the first-line induction therapy. (1B)
 - 1.2.2: We suggest using a lymphocyte-depleting agent, rather than an IL2-RA, for KTRs at high immunologic risk. (2B)



Induction agent

No induction < Basiliximab < Alemtuzumab < Anti-thymocyte globulin



Lower risk

- Zero HLA mismatch
- Live donor
- Being White
- Low panel reactive antibody
- Absence of donor-specific antibody
- Blood group compatibility
- Immediate graft function
- Short cold ischemia time
- First transplant

Higher risk

- Increased number of HLA mismatches
- Younger recipient and older donor age
- Being African American
- High panel reactive antibody
- Presence of donor-specific antibody
- Blood group incompatibility
- Delayed onset of graft function
- Long cold ischemia time
- Retransplant

Elevato rischio immunologico

Does the recipient have one or more of the following risk factors for acute rejection?

- One or more HLA mismatches
- Younger recipient and older donor age
- Calculated panel reactive antibody (cPRA) >20%
- Presence of a donor-specific antibody (DSA)
- Cold ischemia time >24 hours

Yes



No



High immunologic
risk for rejection

Administer
rATG-Thymoglobulin Δ

Low immunologic
risk for rejection

Administer basiliximab or
rATG-Thymoglobulin \diamond

- uno o più HLA mismatches (A)
- Ricevente giovane(B)
- Donatore anziano(B)
- Etnia afro-americana (B)
- PRA >0% (B)
- Presenza di DSA (B)
- Incompatibilità ABO (B)
- Ischemia fredda >24 hours (C)

I pazienti con uno o più di questi fattori di rischio sono considerati ad alto rischio immunologico per rigetto acuto



OTTIMIZZAZIONE DELLA TERAPIA

❖ Scelta del protocollo immunosoppressivo (personalizzazione)

❖ Monitoraggio costante ed efficace della terapia immunosoppressiva (adeguamento terapeutico)

La variabilità farmacologica ha un forte impatto clinico



American Journal of Transplantation 2016; 16: 2954–2963
Wiley Periodicals Inc.

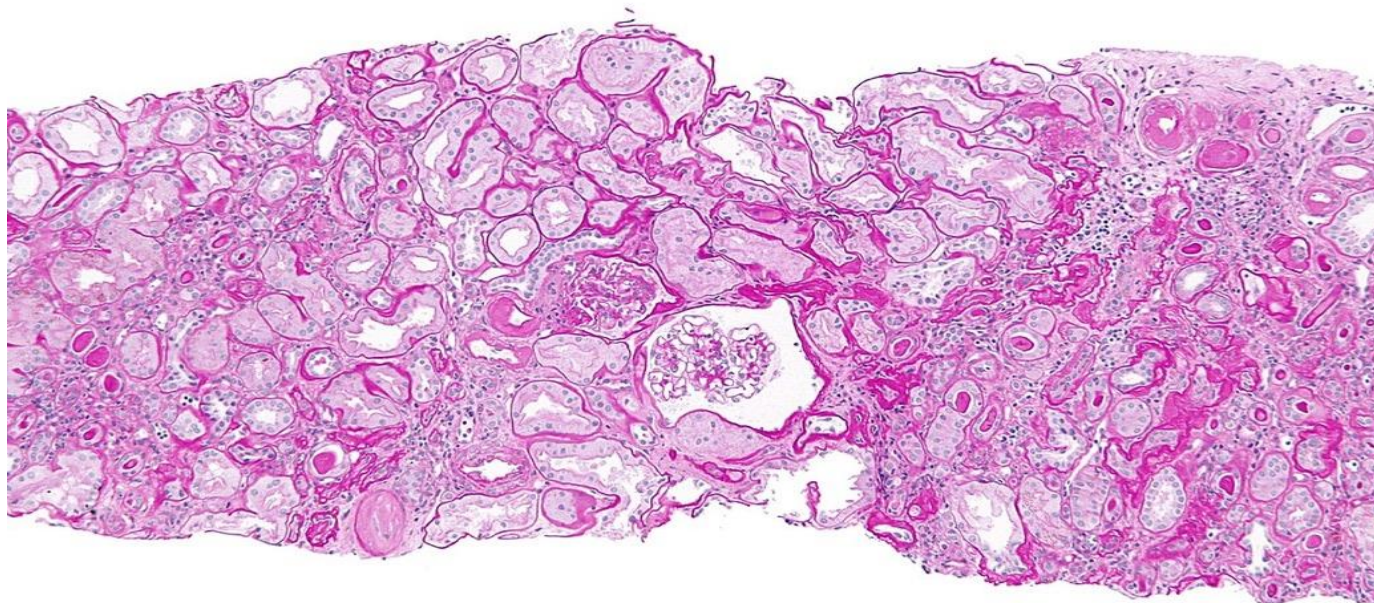
© Copyright 2016 The American Society of Transplantation
and the American Society of Transplant Surgeons

doi: 10.1111/ajt.13803

High Inpatient Variability of Tacrolimus Concentrations Predicts Accelerated Progression of Chronic Histologic Lesions in Renal Recipients

T. Vanhove^{1,†}, T. Vermeulen^{1,†}, P. Annaert²,
E. Lerut³ and D. R. J. Kuypers^{1,*}

inflammation; OR, odds ratio; PRA, panel reactive
antibody; SD, standard deviation

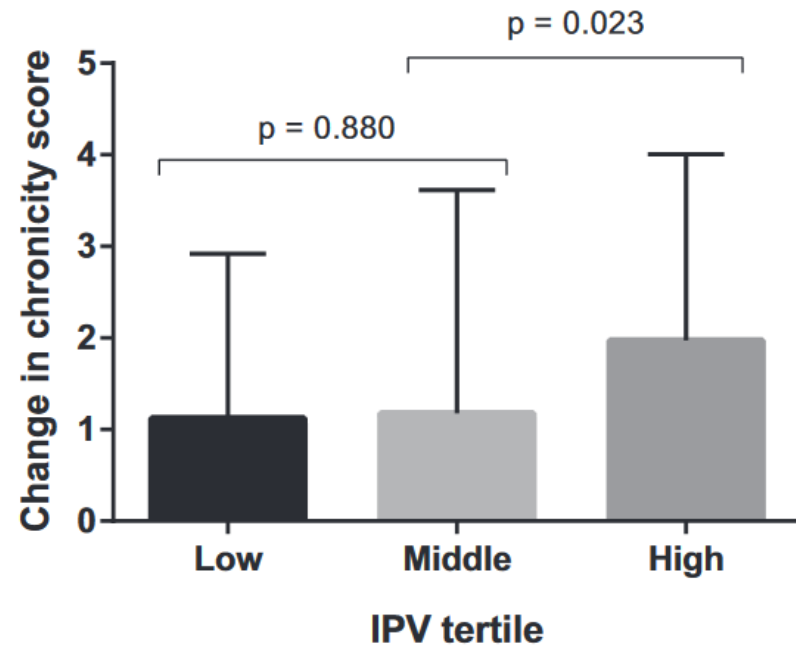


In questo lavoro monocentrico, in cui su 220 pazienti sottoposti a biopsia protocollare presso l'Università di Leuven-Belgio, si dimostrava che la variabilità farmacologica incideva pesantemente sul rischio di peggioramento del danno cronico.

Table 4: Tacrolimus concentration variability from months 6–12 after transplantation

| Variable | Outpatient | In- and outpatient |
|-----------------------------------------------------------|-------------|--------------------|
| Number of available tacrolimus concentrations (mean ± SD) | 5.3 ± 1.9 | 7.3 ± 6.3 |
| Mean tacrolimus concentration ± SD (ng/mL) | 9.6 ± 1.6 | 9.7 ± 1.8 |
| Tacrolimus CV (%) | | |
| Mean ± SD | 19.7 ± 10.1 | 21.0 ± 10.5 |
| Median | 18.4 | 20.1 |
| Range (minimum–maximum) | 1.2–54.9 | 4.1–56.0 |
| Tacrolimus C ₀ /D CV (%) | | |
| Mean ± SD | 21.4 ± 11.5 | 23.9 ± 15.8 |
| Median | 19.8 | 20.7 |
| Range (minimum–maximum) | 4.1–75.4 | 4.1–149.2 |

CV, coefficient of variation; C₀/D, dose-corrected concentration; SD, standard deviation.



Mean CV (%)

9.8±3.3

18.3±2.4

31.1±7.8

Num. of pts.

73

74

73

RACCOMANDAZIONI GENERICHE PER IL MANAGEMENT DELLA IPV NEI PAZIENTI TRAPIANTATI

- ❖ **Valutare periodicamente i TL dei farmaci (almeno ogni 2-3 mesi) o dopo qualche settimana da eventuali cambi della posologia.**
- ❖ **Discutere con il paziente (soprattutto giovani e TX pre-emptive) del rischio di non aderenza e dell'impatto sulla sopravvivenza del graft in caso di fluttuazione dei livelli ematici del farmaco.**
- ❖ **Consigliare al paziente di contattare il centro trapianti che gestisce il follow-up se si assume un nuovo farmaco di cui non si conoscono bene le potenziali interazioni poli-farmacologiche.**
- ❖ **Passare a formulazioni equivalenti/generiche solo se stabilità farmacologica e sotto strettissimo monitoraggio dei TL.**
- ❖ **Se alto IPV considerare la conversione a formulazioni "extended release".**

A good way to treat our patients should be...

ONE SIZE
DOESN'T FIT ALL



In
il gius
immun
alla te
possibil

essive
uppression

e"
ffetto
ziente
to e la
li effetti

Insufficie
immunosuppression

Post-transplant comorbidities

(most of them are immunosuppressive drugs-related)

Table 1. Incidence and mortality associated with cardiovascular, metabolic, oncologic, and infectious complications in kidney transplant recipients.

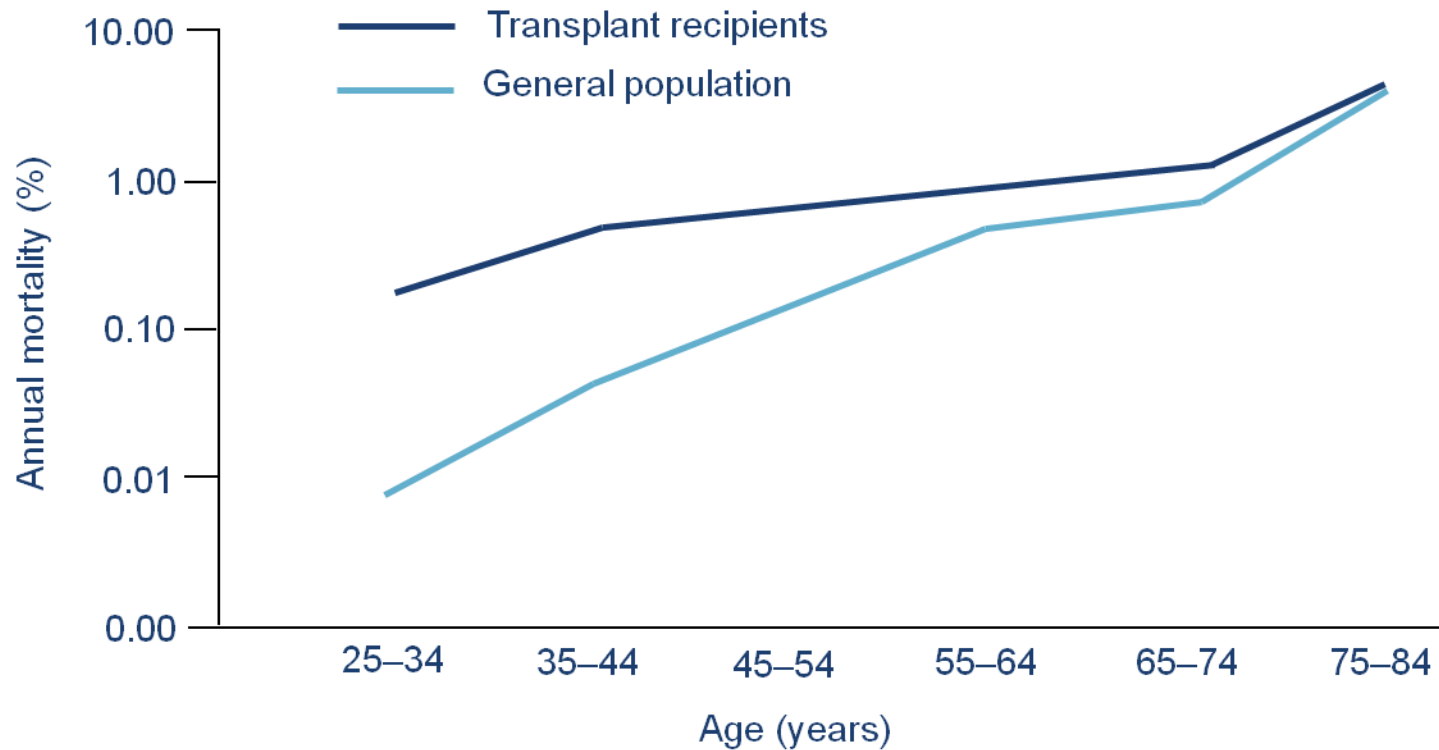
| | |
|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Cardiovascular | <ul style="list-style-type: none"> • ~30% of overall mortality in kidney transplant patients^{16,17} • Cumulative incidence of MI at 3 years: 4.2%–11.1%^{6,7} • Mortality: CAD 4.1 (3.0–5.6) /100PY, no CAD 1.9 (1.6–2.1)/100PY¹⁷ |
| Diabetes mellitus | <ul style="list-style-type: none"> • Incidence of PTDM: about 12% in 5 years¹⁶ • Mortality: DM1 2.3 (1.3–3.7)/100PY, DM2 3.7 (2.7–5.0)/100PY, no DM 1.8 (1.6–2.1)/100PY¹⁷ • Increases mortality due to CV (RR 1.5) and infectious (RR 1.87) causes¹⁸ |
| Cancer | <ul style="list-style-type: none"> • 24% of overall mortality in kidney transplant patients¹⁷ • Transplantation increases twofold the risk of cancer¹⁹ |
| Infections | <ul style="list-style-type: none"> • 13% of overall mortality in kidney transplant patients¹⁷ |

/100PY, per 100 patient-years; CAD, coronary artery disease; CV, cardiovascular; DM1, diabetes mellitus type 1; DM2, diabetes mellitus type 2; MI, myocardial infarction; PTDM, post-transplantation diabetes mellitus; RR, relative risk.

It's evident that this strategy is not for everyone
 (particularly, it is not indicated in «fragile patients»)

Rischio di mortalità CV

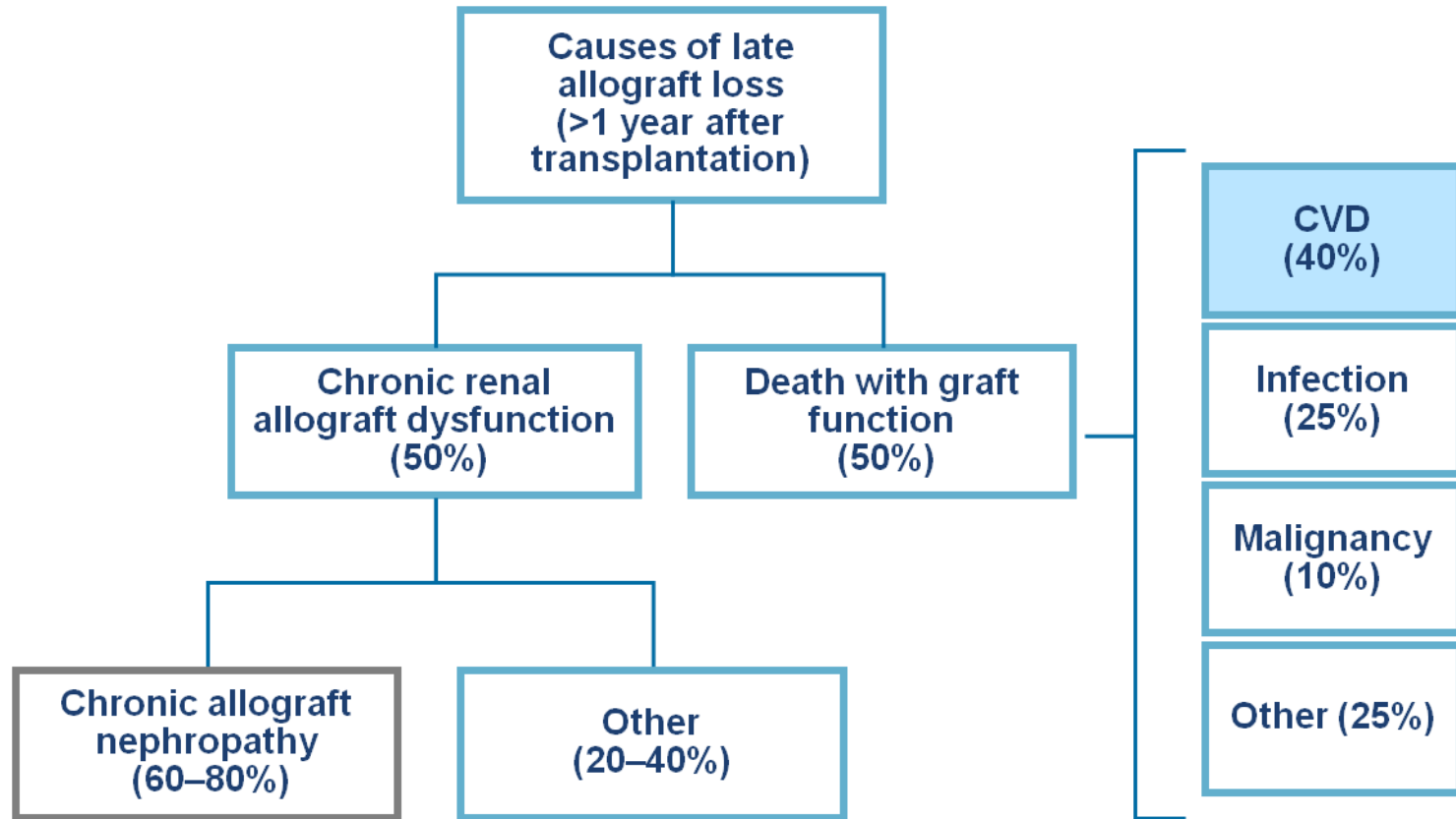
KTR hanno un incrementato rischio di mortalità CV rispetto alla popolazione generale



CV=cardiovascular.

Marcén R. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(Suppl 3):iii3-iii8.

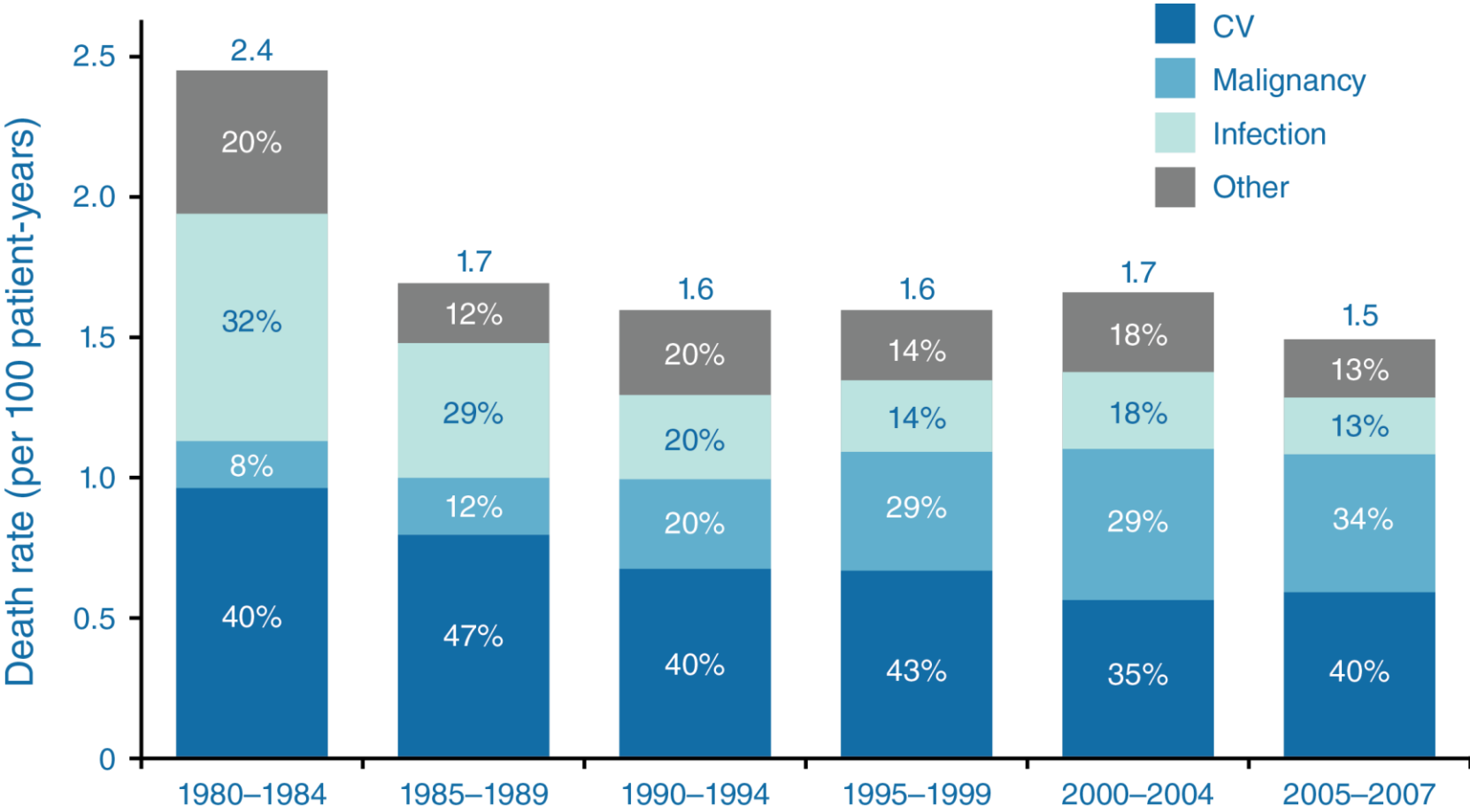
Gli eventi CV sono la maggiore causa di morte con graft funzionante



CVD=cardiovascular disease.

1. Sahadevan M, et al. In: Danovitch GM, ed. Handbook of Kidney Transplantation. 4th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2005:234-278.
2. Lindholm A, et al. *Transplantation* 1995;60:451-457.
3. Ansell D, et al. *Nephron Clin Pract* 2009;111(Suppl 1):c113-c139.

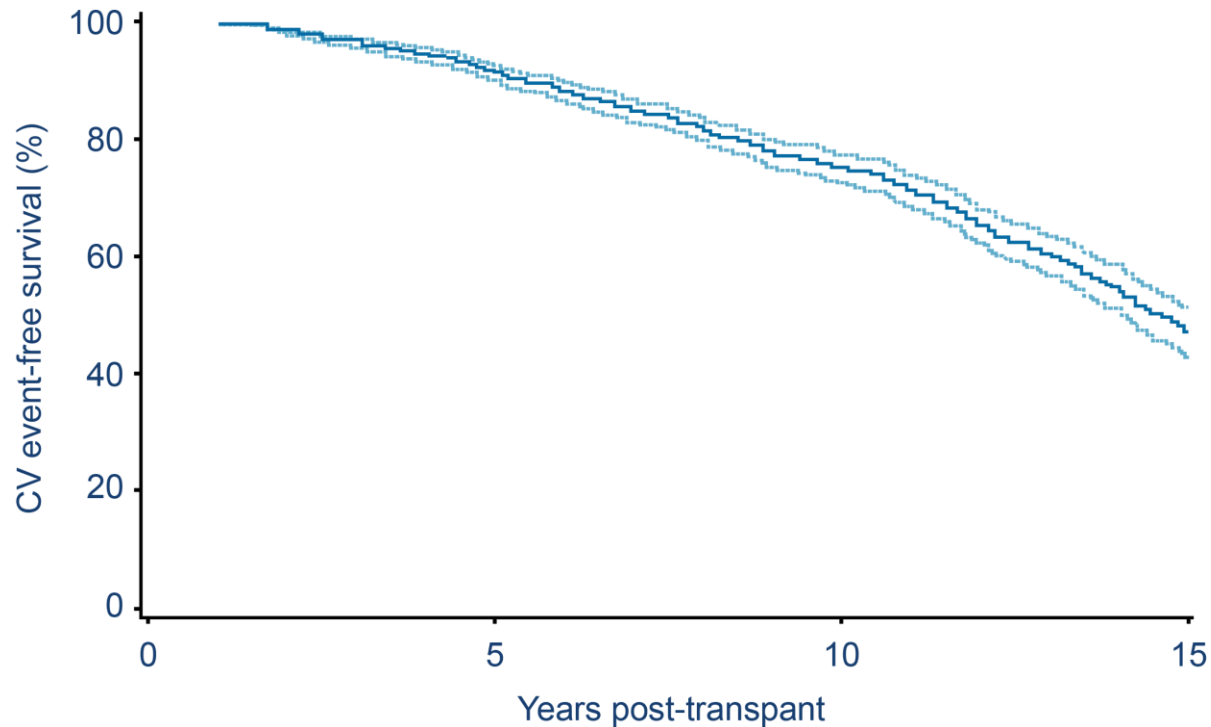
Tasso di morte per eventi CV non è migliorato nel corso del tempo



Analysis of The Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry (ANZDATA), 1980-2007.
 CV=cardiovascular.
 Pilmore H, et al. *Transplantation* 2010;89:851-857.

Il rischio di eventi CV aumenta col tempo dopo il trapianto

- 25% of patients experience CV events at 10 years post-transplant, increasing to >50% at 15 years post-transplant
- Due to cumulative exposure to CV risk factors over time – e.g. extended use of steroids, development of dyslipidemia or NODAT



Kaplan-Meier estimate of CV event-free survival. The light blue lines represent the 95% confidence interval for the mean estimate (dark blue line). CV=cardiovascular; NODAT=new-onset diabetes after transplantation. Vanrenterghem YF, et al. *Transplantation* 2008;85:209–216.

Monitoraggio rischio CV

Monitorare:

- Pressione arteriosa
- Glicemia
- Assetto lipidico
- BMI

CV(D)=cardiovascular (disease); BMI=body mass index.

1. KDIGO Transplant Work Group. *Am J Transplant* 2009;9(Suppl 3):S1–S157.

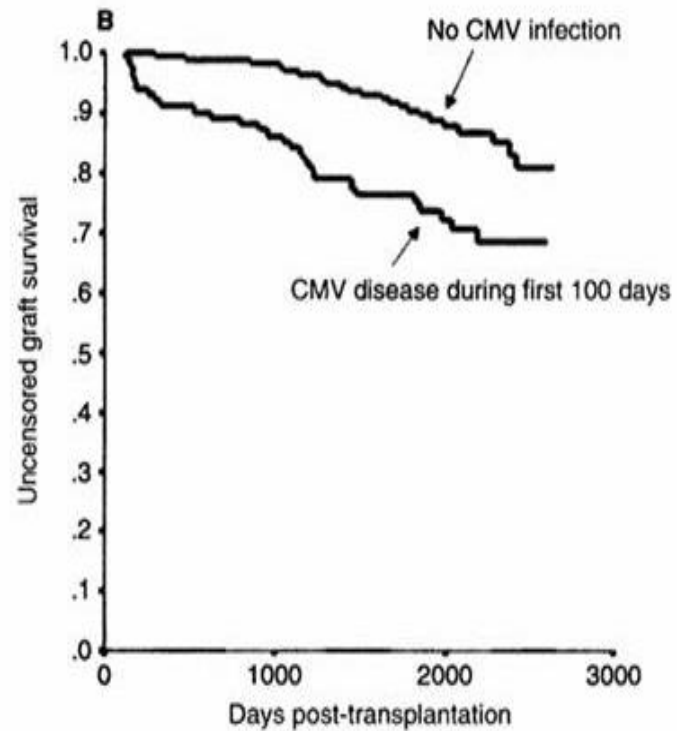
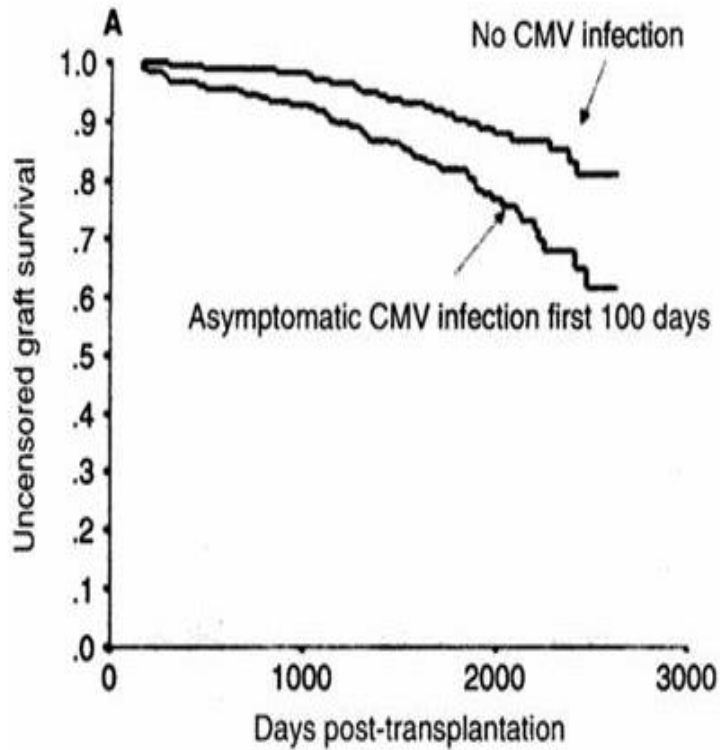
2. Kälble T, et al. Guidelines on Renal Transplantation. European Association of Urology, 2009.

Approccio multi-target per il management del rischio CV nei KTR

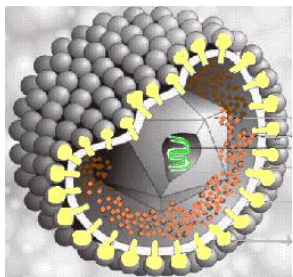
| Risk factor | Management ^{1,2} |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hypertension | <ul style="list-style-type: none"> • Use antihypertensive agents • If urine protein excretion ≥ 1 g/day for ≥ 18 years old and ≥ 600 mg/m²/24 hours for < 18 years old, consider an ACEI or an ARB as first-line therapy • Adjust CNI dose • Manage other CVD risk factors |
| Diabetes | <ul style="list-style-type: none"> • Screen using fasting glucose, 2-hour oral glucose tolerance testing and/or HbA_{1c} testing when commencing or increasing immunosuppressive treatment • Reduction or avoidance of steroids and CNI use |
| Hyperlipidemia | <ul style="list-style-type: none"> • Therapeutic lifestyle changes • Use a cholesterol-lowering agent |
| Obesity | <ul style="list-style-type: none"> • Offer of weight-reduction program to all obese patients |
| Cigarette smoking | <ul style="list-style-type: none"> • Treatment offered to all patients using tobacco, e.g. nicotine replacement, antidepressants or $\alpha 4\beta 2$ nicotinic receptor partial agonist |
| Anemia | <ul style="list-style-type: none"> • Treat anemia by removing underlying causes where possible (e.g. modifying immunosuppressive therapy, ACEI, ARB) and using standard measures applicable to chronic kidney disease |

CVD=cardiovascular (disease); ACEI=angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB=angiotensin receptor blocker; CNI=calcineurin inhibitor.
 KDIGO Transplant Work Group. *Am J Transpl* 2009;9(Suppl 3):S1–S157.

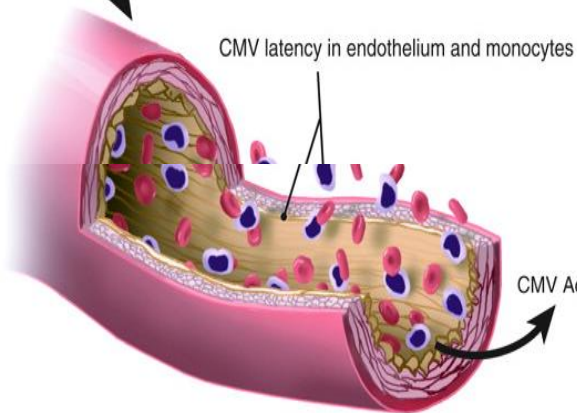
CMV and Graft Survival



Viral activation and direct and indirect effects of cytomegalovirus infection in transplantation



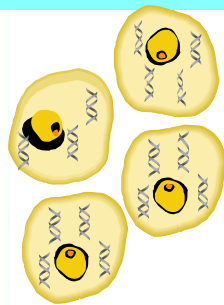
Anti-thymocyte immunoglobulins
Tumor necrosis-factor- α
Graft rejection and therapy
Tissue injury



CMV Activation

CMV reactivation in absence of host specific immunity
Lifelong latent infection occurs with viral genome maintained as an extrachromosomal plasmid

Direct Effects of CMV Infection



DIRECT EFFECTS

Cytokines, chemokines, growth factors,
systemic inflammation, immune modulation

Indirect Effects of CMV Infection

Immunosuppression

Opportunistic Infections

Oncomodulation (PTLD)

Allograft Injury

Acute Rejection

Chronic effects

Graft vasculopathy

Attualmente due sono le principali strategie di prevenzione dell'infezione da CMV nel post trapianto

Profilassi

da avviare subito dopo il trapianto
(nei pazienti
ad alto rischio) con
somministrazione di farmaci
anti-virali



- Effetti tossici
- Sviluppo di ceppi resistenti
- Insorgenza tardiva di infezione dopo sospensione



Terapia pre-emptive

monitoraggio periodico della viremia, con
l'obiettivo di avviare tempestivamente il
trattamento dopo aver individuato precocemente
una
infezione sistemica



- Alta sorveglianza



2009

13.2: CYTOMEGALOVIRUS

- 13.2.1:** CMV prophylaxis: We recommend that KTRs (except when donor and recipient both have negative CMV serologies) receive chemoprophylaxis for CMV infection with oral ganciclovir or valganciclovir for at least 3 months after transplantation, *(1B)* and for 6 weeks after treatment with a T-cell-depleting antibody. *(1C)*
- 13.2.4:** We suggest reducing immunosuppressive medication in life-threatening CMV disease, and CMV disease that persists in the face of treatment, until CMV disease has resolved. *(2D)*

Preemptive versus prophylactic protocol to prevent cytomegalovirus infection after renal transplantation: a meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials

L.-F. Zhang^{1,2}, Y.-T. Wang³, J.-H. Tian¹,
K.-H. Yang¹, J.-Q. Wang¹

Conclusion. Preemptive protocols are as effective as prophylaxis in reducing the risk of CMV disease in renal transplant recipients, whereas the prophylactic protocols could more effectively reduce the CMV recurrence rates. However, the trial data were very sparse, so further observations of the long-term effects of the protocols are needed.

2011

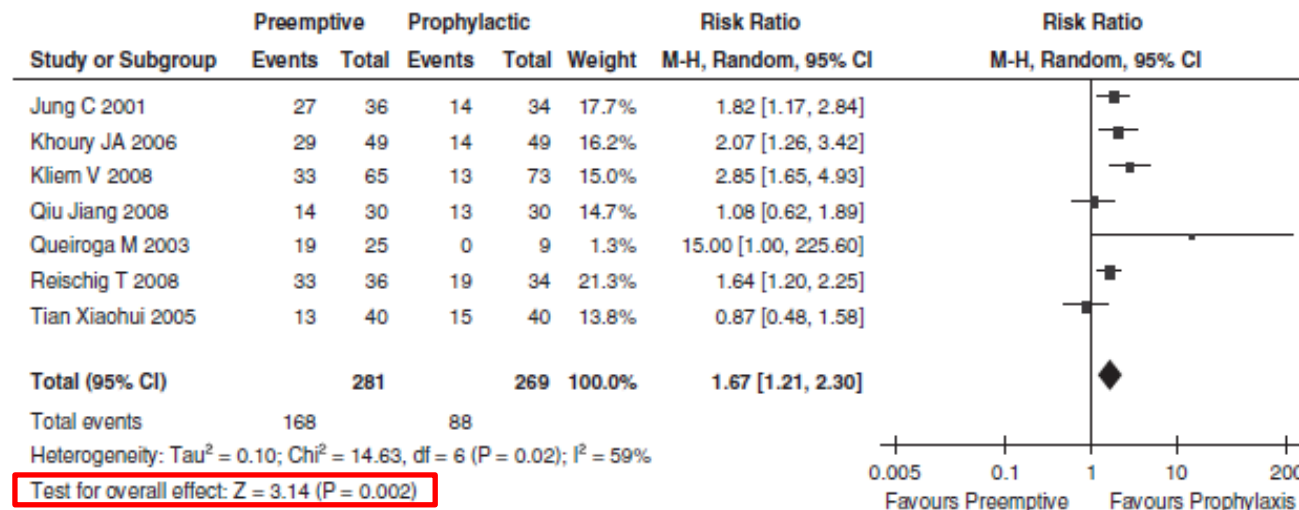


Fig. 3 Cytomegalovirus infection after renal transplantation on preemptive and prophylactic therapy. CI, confidence interval.

Profilassi migliore nel prevenire insorgenza di infezione nel primo trimestre

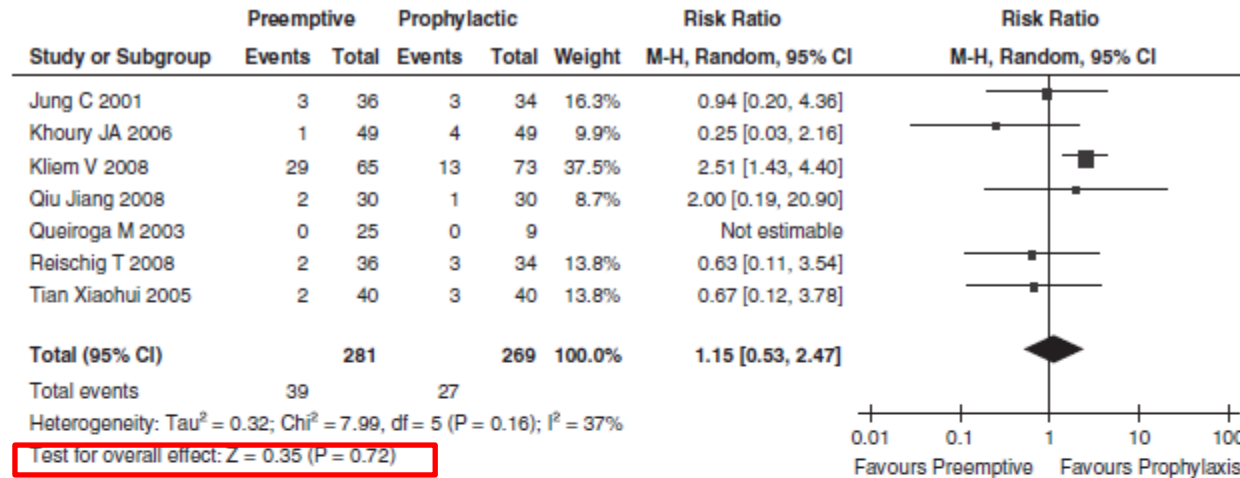


Fig. 4. Cytomegalovirus disease after renal transplantation on preemptive and prophylactic therapy. CI, confidence interval.

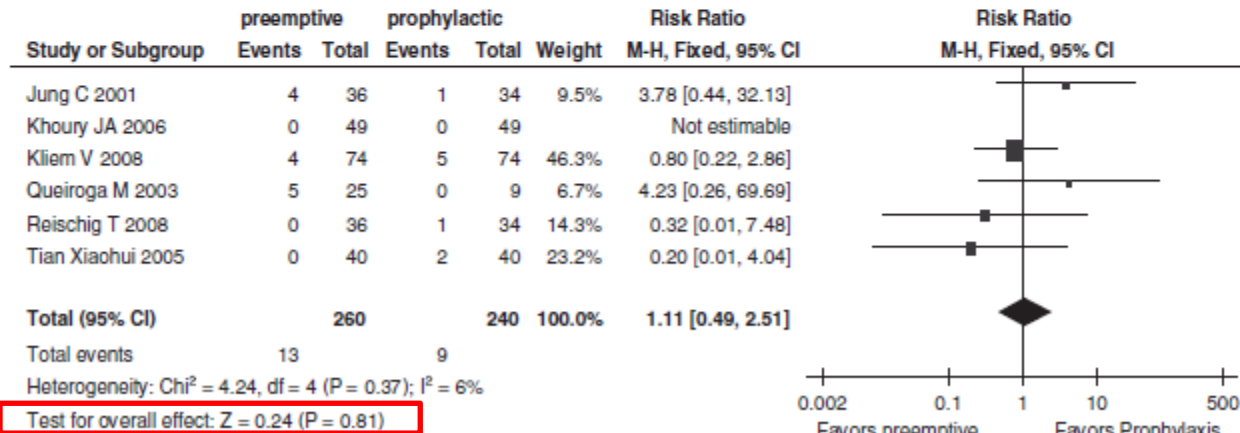


Fig. 5. Mortality after renal transplantation on preemptive and prophylactic therapy. CI, confidence interval.

La profilassi non migliora incidenza di malattia da CMV ne la mortalità

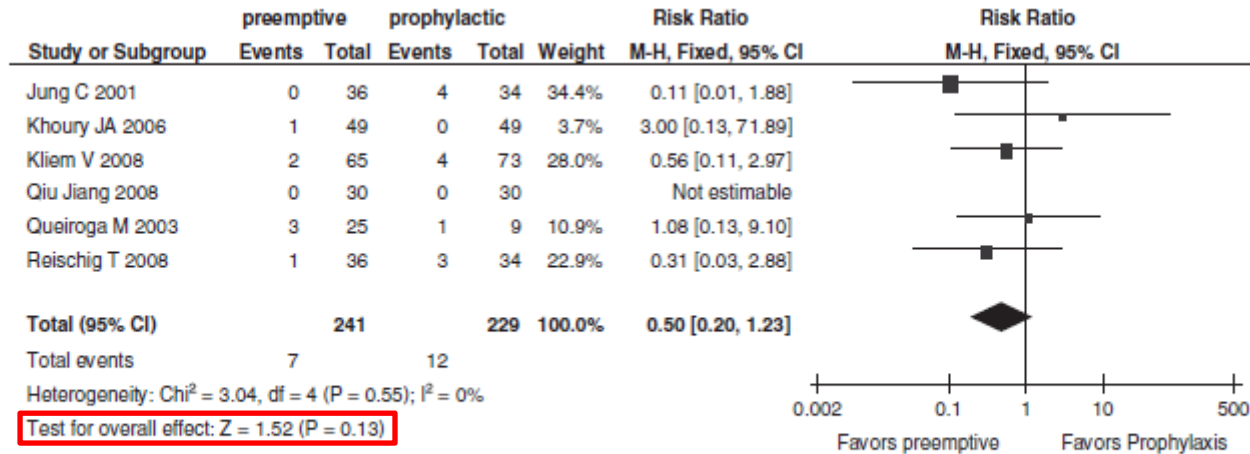


Fig. 8. Graft losses after renal transplantation on preemptive and prophylactic therapy. CI, confidence interval.

La profilassi non migliora la graft loss

Updated International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-Organ Transplantation

The Transplantation Society International CMV Consensus Group

(Transplantation 2013;96: 333–360)

2013

Use of Prophylaxis versus Preemptive Therapy

- Both universal prophylaxis and preemptive strategies are viable approaches for the prevention of CMV disease (strong, high).
- For D+/R-, the majority of consensus conference participants endorsed the use of either prophylaxis or preemptive therapy after kidney and liver transplantation (strong, high).
- For seropositive recipients after kidney, liver, and heart transplantation, either strategy is acceptable.

Cytomegalovirus post kidney transplantation: prophylaxis versus pre-emptive therapy?

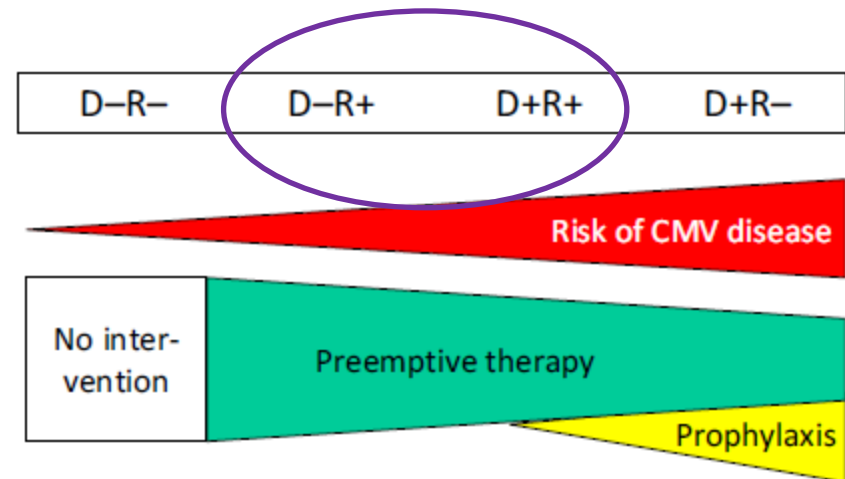
Thomas Fehr,^{1,2} Pietro E. Cippà² and Nicolas J. Mueller³

© 2015 Steunstichting ESOT 28 (2015) 1351–1356

2015

randomized controlled trials performed in this field so far. Taken this evidence together, pre-emptive therapy and anti-CMV prophylaxis are both equally potent in preventing CMV-associated complications; however, the pre-emptive approach may have distinct advantages in allowing for development of long-term anti-CMV immunity. We propose a risk-adapted use of these approaches based on serostatus, immunosuppressive therapy and availability of resources at a particular transplant centre.

**Protocolli di prevenzione
in base alla classe di rischio**



Abbiamo bisogno di marcatori predittivi di rischio, che meglio stratifichino il rischio di infezione da CMV per la personalizzazione della terapia!

Application of artificial intelligence in renal disease

Lijing Yao^{a,b,1}, Hengyuan Zhang^{a,b,1}, Mengqin Zhang^c, Xing Chen^{a,b}, Jun Zhang^{a,b},
Jiyi Huang^{a,b}, Lu Zhang^{a,b,d,*}

Clinical eHealth 4 (2021) 54–61

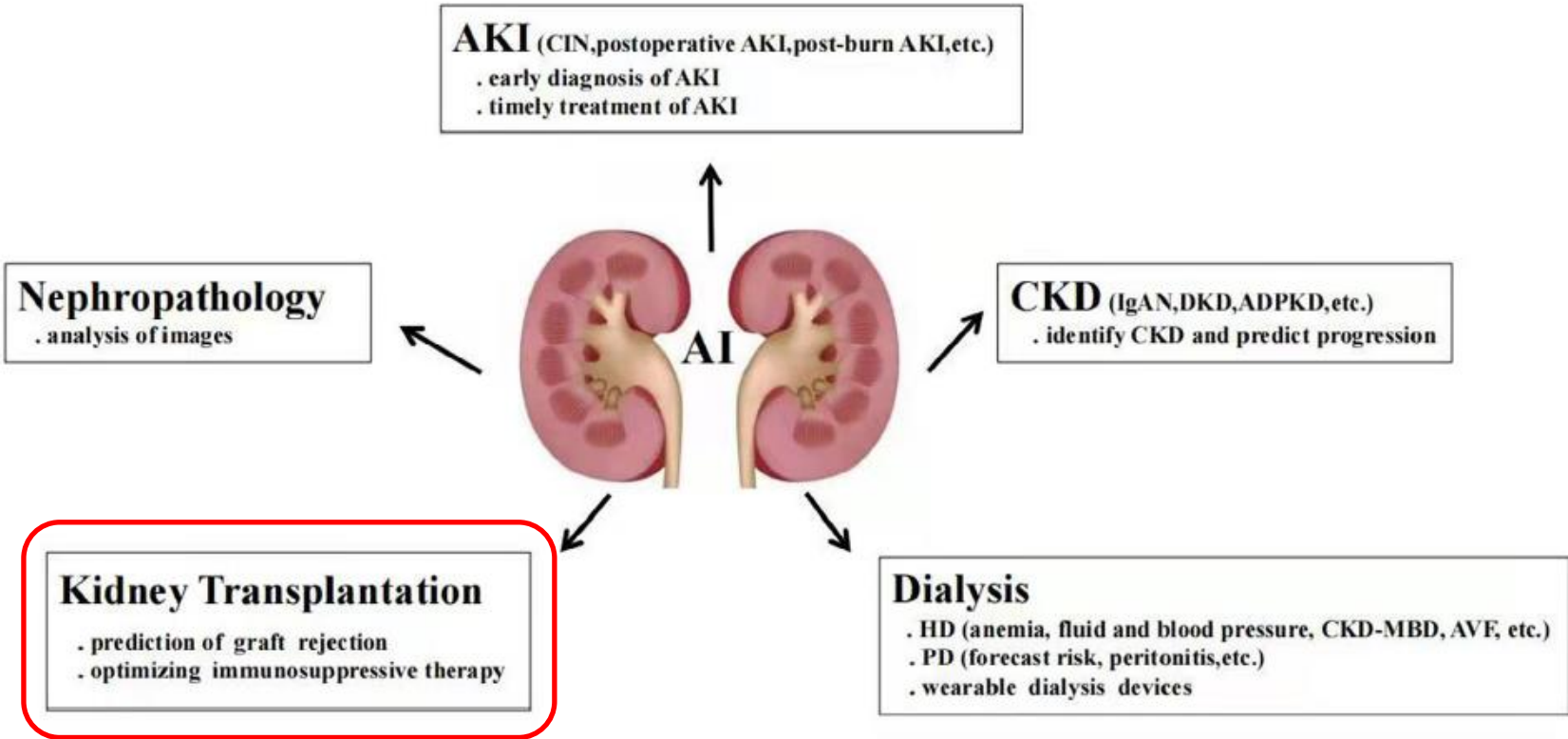



Figure2. Clinical Applications of AI in Renal Disease

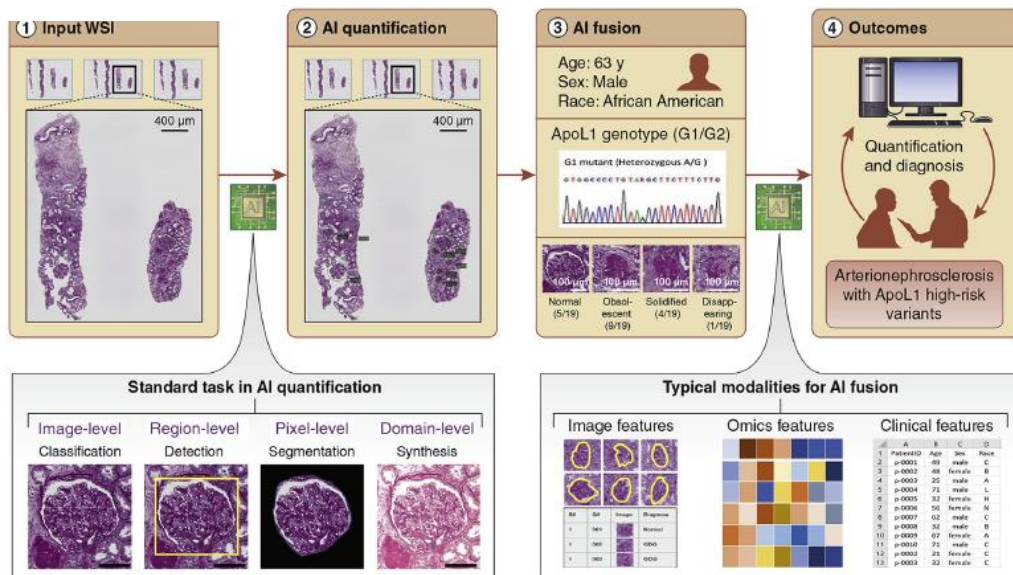


Review

Recent Advances on Biomarkers of Early and Late Kidney Graft Dysfunction

Marco Quaglia ¹, Guido Merlotti ¹, Gabriele Guglielmetti ¹ , Giuseppe Castellano ² and Vincenzo Cantaluppi ^{1,*}

**Digital pathology –
sviluppo di modelli di machine learning**



“OMICS” REVOLUTION



CORNERSTONE della MEDICINA DI PRECISIONE

basata su un approccio proattivo con lo scopo di **PREDIRE E PREVENIRE** i processi patologici attraverso la definizione di **NUOVI BIOMARKERS**

..e con l'aiuto dell'IA e di nuovi modelli statistici.....

Integrazione ISTOLOGIA – PARAMETRI CLINICI

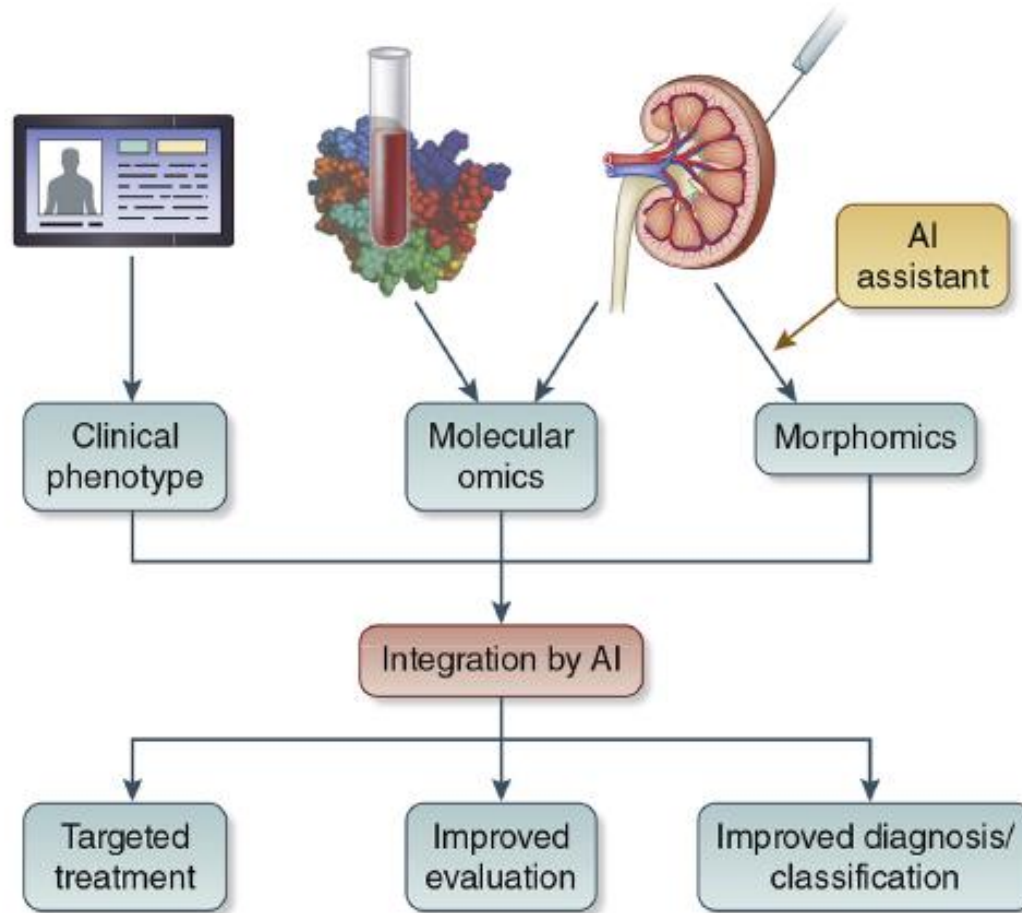



Figure 3 | Artificial intelligence (AI) applications in renal pathology and nephrology. An example of applications of AI in renal pathology is presented, from integrated pathology to precision medicine.

OMOGENEIZZAZIONE-STANDARDIZZAZIONE
dei processi

Deep Learning–Based Histopathologic Assessment of Kidney Tissue

Meyke Hermsen ¹, Thomas de Bel,¹ Marjolijn den Boer,¹ Eric J. Steenberg,¹ Jesper Kers,^{2,3,4} Sandrine Florquin,² Joris J. T. H. Roelofs,² Mark D. Stegall,^{5,6} Mariam P. Alexander,^{6,7} Byron H. Smith,^{6,8} Bart Smeets,¹ Luuk B. Hilbrands,⁹ and Jeroen A. W. M. van der Laak^{1,10}

www.jasn.org

CLINICAL RESEARCH

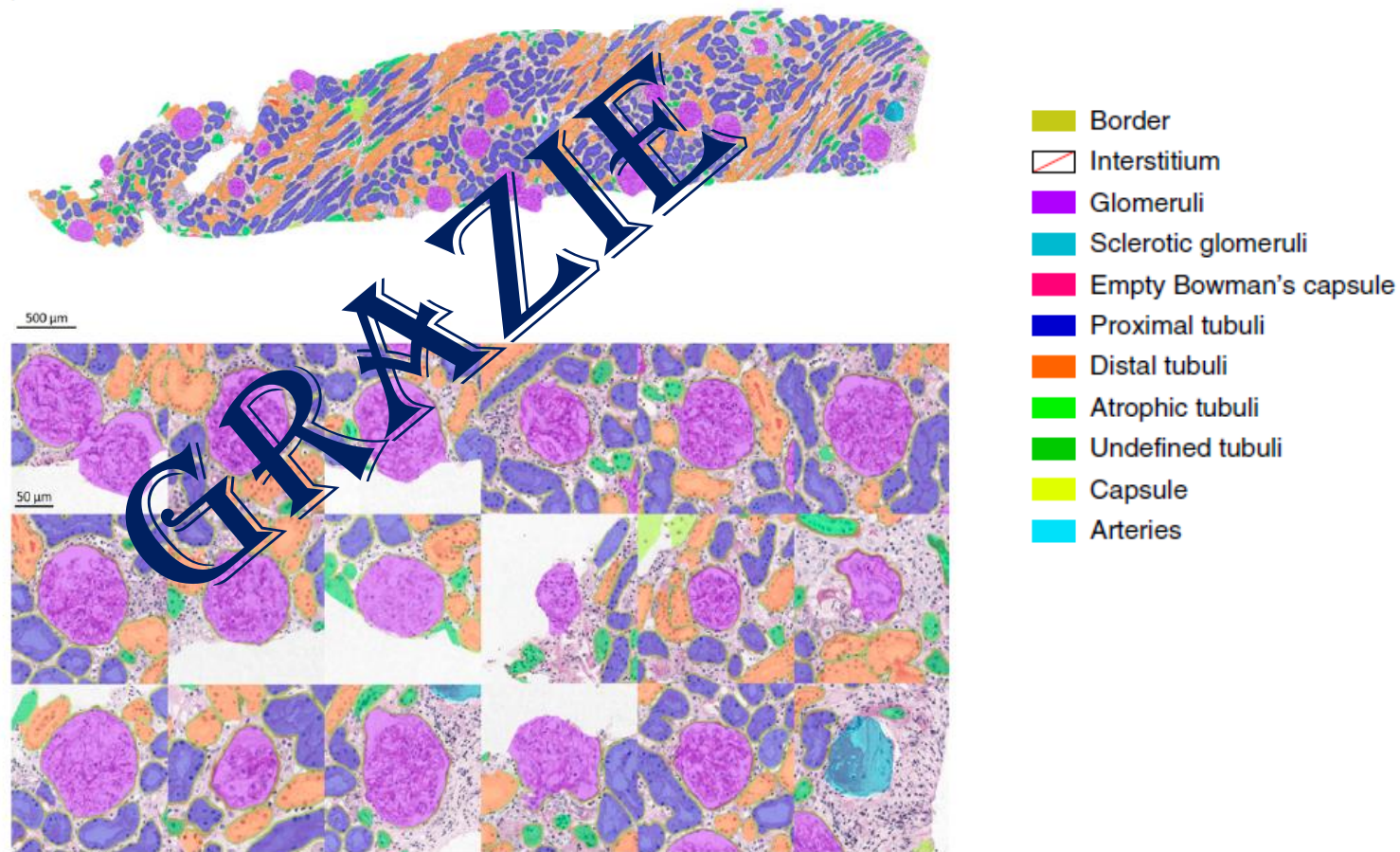


Figure 5. Full segmentation of a transplant biopsy on whole-biopsy level. The (sclerotic) glomeruli segmentations by the CNN are depicted in high magnification in the lower panel; all are correct. The CNN could not separate the two closely adjacent glomeruli (top left), leading to a count of 17 nonsclerotic glomeruli and one sclerotic glomerulus (bottom right).