

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PARMA

Dottorato di ricerca in Fisiopatologia dell'Insufficienza Renale

Ciclo XXI

## Significato prognostico degli score istologici e dei parametri clinici nei trapianti da donatori marginali

Coordinatore:  
Chiar.mo Prof. Carlo Buzio

Dottorando: Dott. Luigi Melfa

## Indice

Introduzione	pag. 3-12
Materiali e metodi	pag. 13-16
Risultati	pag. 17-18
Discussione	pag. 19-22
Conclusioni	pag. 23
Bibliografia	pag. 24-25
Tabelle e Figure	pag.26-31

## **Introduzione**

Il trapianto di rene è la miglior terapia per la maggior parte dei pazienti affetti da malattia renale cronica terminale ed è superiore al trattamento dialitico in termini di rischio di mortalità a lungo termine. <sup>1,2</sup>

Con il miglioramento dei risultati ottenuti nella gestione dei pazienti trapiantati e con l'aumento del numero dei pazienti con malattia renale cronica avanzata, si è assistito ad un consensuale drammatico incremento del pool di candidati al trapianto da donatore cadavere. <sup>3,4</sup>

Il numero dei pazienti in lista d'attesa per trapianto di rene aumenta di circa il 10% annualmente, mentre l'incremento annuo nel numero di procedure di trapianto è solo del 4%. <sup>5</sup>

Se, da una parte, sono aumentati i donatori di rene viventi, dall'altra l'incremento dei donatori cadavere è modesto ed è il risultato dell'utilizzo di organi di donatori anziani o con altre caratteristiche associate ad un aumentato rischio di fallimento del trapianto. <sup>6</sup>

Nello sforzo di ridurre la disparità esistente tra la richiesta di organi da donatori cadavere e l'offerta, sono state proposte varie strategie per espandere i criteri esistenti di selezione del donatore e di conseguenza di allocazione dei reni marginali.

Nel 2002, negli Stati Uniti, è stata introdotto il termine "expanded criteria donor" (ECD), utilizzato per definire un donatore di età maggiore o uguale a 60 anni o con

un'età compresa tra 50 e 59 anni con almeno due dei seguenti fattori di rischio: storia d'ipertensione arteriosa, creatininemia maggiore di 1.5 mg/dl e morte avvenuta per cause cerebrovascolari.<sup>7</sup>

Il rischio di fallimento di un trapianto da un donatore così codificato è del 70% più alto rispetto ad un trapianto standard.<sup>7</sup>

La definizione di organi da donatori ECD ha condotto ad un cambiamento nella politica di allocazione dei reni da donatore cadavere negli Stati Uniti a partire dal Novembre 2002 (Programma Americano).<sup>7</sup>

I candidati riceventi devono decidere dall'inizio se accettare un rene da un pool ECD ed in tal caso rientreranno in una lista separata. Tali organi saranno offerti solo a chi risulta inserito in quest'ultima.

Il rationale sottostante la decisione di accettare un organo che, per definizione, ha caratteristiche che predicano un'inferiore outcome del trapianto, consiste nel fatto che un trapianto da donatore ECD eseguito probabilmente con minor tempo d'attesa, migliori la sopravvivenza a lungo termine del ricevente, rispetto a chi continua a rimanere in lista in attesa di un rene da donatore non ECD.<sup>8</sup>

Negli Stati Uniti l'impatto di tale programma è risultato in un aumento del 15% nei trapianti da donatore cadavere.

In realtà la sopravvivenza dei pazienti trapiantati non sembra essere aumentata apprezzabilmente rispetto a quella dei candidati rimasti in lista e l'analisi dei dati suggerisce che gli organi da donatori ECD dovrebbero essere offerti principalmente a

candidati con età superiore a 40 anni che risiedono in aree della rete dei trapianti con tempi medi di attesa in lista superiori a 1350 giorni.<sup>8</sup>

Nel gennaio 1999 l'Eurotransplant, organizzazione Europea in cui collaborano i centri trapianto ed i centri di tipizzazione tissutale di Austria, Belgio, Germania, Lussemburgo, Olanda e Slovenia, ha stabilito un programma di allocazione (Eurotransplant Senior Program, ESP) di reni da donatori con età maggiore o uguale a 65 anni a riceventi di età maggiore o uguale a 65 anni, entro una ristretta area geografica, per minimizzare il tempo d'ischemia fredda.<sup>9</sup> Per i primi due anni hanno aderito al programma solo i centri volontari, successivamente l'ESP è divenuto parte integrante dell'Eurotransplant Kidney Allocation System (EKTRAS).<sup>10</sup>

La scelta del ricevente è guidata dal gruppo sanguigno e dal tempo d'attesa in lista, richiede pazienti con un PRA (pannello di reattività anticorpale) inferiore al 5% e tiene in minor conto la compatibilità HLA.

Il programma di allocazione locale riduce significativamente il tempo d'ischemia fredda ed il numero di ritardate riprese funzionali dell'organo trapiantato, sebbene aumenti del 5-10% l'incidenza di rigetto acuto.<sup>11</sup>

La sopravvivenza dell'organo trapiantato e del ricevente non sembra significativamente inferiore rispetto a quella ottenuta con l'allocazione standard.<sup>11</sup>

Comunque sono disponibili solo pochi dati riguardo la sopravvivenza a lungo termine di questi organi "marginali" e sembra che questa sia considerevolmente inferiore a quella di un trapianto di rene ideale.<sup>12</sup>

Questo dato potrebbe essere la conseguenza di una discrepanza tra il numero di nefroni vitali residui e la richiesta metabolica del ricevente, un gap destinato ad aumentare quando reni marginali vengono trapiantati dopo un prolungato periodo d'ischemia fredda.

Episodi di rigetto acuto ed effetti tossici dei farmaci potrebbero ulteriormente ridurre una “massa nefronica” già deficitaria.

Questi reni marginali, ciascuno dei quali contiene approssimativamente meno di un terzo del numero di nefroni presenti in due reni normali, sono soggetti ad un processo di progressivo deterioramento della funzione renale, simile a quello osservato in modelli animali in cui la massa renale viene ridotta chirurgicamente.<sup>13</sup>

D'altra parte, sempre in modelli animali, il contemporaneo trapianto di due reni in un ricevente, per incrementare il numero di nefroni trapiantati, previene la progressiva perdita di funzione renale osservata nei controlli cui viene assegnato un rene singolo.<sup>14</sup>

Questi dati sottolineano l'importanza di raggiungere un teorico numero di nefroni trapiantati in grado di sostenere la richiesta metabolica del ricevente, nel prevenire la progressiva perdita di funzione renale.

Nel 1999 un gruppo internazionale di patologi ha proposto un metodo per valutare se un rene di un donatore con età superiore a 60 anni contenga sufficienti nefroni vitali e se possa essere utilizzato per un trapianto singolo o doppio.<sup>15</sup>

E' stato suggerito uno score basato sulla valutazione istologica mediante biopsia pre-impianto dell'organo. L'analisi semiquantitativa prende in considerazione la

percentuale di sclerosi glomerulare, di atrofia tubulare, di fibrosi interstiziale e di riduzione di calibro arteriolare presente nel campione prelevato.

Il punteggio attribuibile è compreso in un range con un minimo di 0 (assenza di lesioni renali) fino ad un massimo di 12 (marcate alterazioni del parenchima renale).

Reni con un punteggio di 3 o inferiore risultano presumibilmente contenere un numero di nefroni vitali sufficienti per essere utilizzati come trapianto singolo. Quelli con un punteggio di 4, 5 o 6 potrebbero essere utilizzati per un trapianto doppio, assumendo che la somma dei nefroni vitali raggiunga quella contenuta in un rene ideale. Reni con un punteggio di 7 o maggiore non vengono utilizzati, considerando che anche in combinazione raggiungerebbero una dose insufficiente di nefroni.<sup>15</sup>

Questi assunti sono stati validati in uno studio pilota prospettico in cui si è evidenziato come a 6 mesi dal trapianto nei riceventi di singolo o doppio trapianto da donatore anziano, selezionati in accordo con questi criteri istologici, i livelli di creatininemia erano simili a quelli dei pazienti che avevano ricevuto un rene singolo con caratteristiche ideali. Inoltre, questa strategia non è risultata associata ad un aumento di complicanze chirurgiche o di episodi di rigetto acuto.<sup>16</sup>

L'importanza della valutazione istologica prima del trapianto è stata confermata nel lungo termine in uno studio prospettico, multicentrico, controllato, che ha mostrato che i reni selezionati ed allocati come singolo o doppio trapianto sulla base dello score istologico hanno una sopravvivenza a lungo termine simile a quella di un rene singolo da donatore ideale e marcatamente superiore a quella di un rene da donatore anziano senza biopsia pre-impianto.<sup>17</sup> Da notare comunque come lo studio sia stato

condotto su un numero relativamente piccolo di pazienti e come la tipologia di allocazione sia risultata associata ad un alto tasso di doppi trapianti.<sup>17</sup>

Questa strategia ha un potenziale svantaggio: utilizzando due reni per un singolo ricevente si riduce il numero dei pazienti che potrebbero trarne beneficio, a danno soprattutto di quei pazienti, più anziani, affetti da sindrome uremica, cui questi reni sono normalmente destinati.

Strategie che mirino ad una sopravvivenza del trapianto di svariate decine di anni appaiono incongrue quando vengono applicate al ricevente anziano che potrebbe utilizzare, in relazione alle aspettative di vita, un rene ad elevato score.

Nella regione Emilia Romagna da alcuni anni si è pertanto introdotta la regola che anche i reni con score 4 possano essere utilizzati per il singolo trapianto, in assenza di fattori di rischio plurimi o rilevanti nel donatore (ecografia con diminuzione dello spessore corticale, creatininemia basale superiore a 1,2 mg/dl, età superiore a 75 anni).<sup>18</sup>

Inoltre rimane da valutare se davvero i singoli componenti dello score istologico (tubulare, interstiziale, vascolare e glomerulare) debbano avere lo stesso peso nel processo decisionale, e quale sia il reale contributo dei processi biologici responsabili della senescenza cellulare sulla sopravvivenza del rene trapiantato.

Diversi dati ottenuti da biopsie di reni di donatori cadavere supportano la nozione che la vasculopatia, valutata sia con metodi morfologici, che morfometrici, risulta essere il maggior determinante dell'outcome del rene trapiantato sia a breve, che a lungo termine.<sup>19,20</sup>



Un recente studio evidenzia che le lesioni vascolari dell'organo donato, valutate misurando morfometricamente il rapporto intima/media delle pareti arteriose, ha un persistente significativo impatto sulla successiva funzionalità del trapianto (follow up fino a 7 anni post-trapianto). L'effetto diviene manifesto dopo un anno dal trapianto ed è amplificato nei riceventi con un controllo presso rlo inadeguato.<sup>21</sup>

Poiché le lesioni vascolari sono età-indipendenti, in un donatore marginale non è possibile prevederne la severità senza biopsia.

La sopravvivenza di un organo è comunque limitata dai meccanismi di senescenza.

*In vitro* ed *in vivo* esistono due modelli di senescenza delle cellule somatiche: la senescenza replicativa, intrinseca conseguenza dei meccanismi replicativi, causata da un accorciamento e disfunzione telomerica <sup>22</sup>, ed una senescenza indotta da stress e segnali aberranti estrinseci, associata ad un significativo aumento nell'espressione del marker di senescenza p16<sup>ink4a</sup>, inibitore della cinasi ciclina dipendente.<sup>23</sup>

Un recente studio, su modello animale, ha mostrato come i reni di donatori anziani esprimano un'abnorme suscettibilità agli stress peri e post-trapianto ed un'aumentata induzione del marker di senescenza p16<sup>ink4a</sup>.<sup>24</sup>

Rimane dunque controverso quale sia l'approccio migliore per identificare reni ad alto rischio di disfunzione precoce o di fallimento una volta trapiantati. Nel tentativo di standardizzare i fattori di rischio del donatore e guidare le più appropriate strategie di trapianto, sono stati proposti, negli ultimi anni, sistemi di punteggio clinico, basati su informazioni disponibili al momento della nefrectomia del donatore.

Nyberg, nel primo studio pilota, utilizzando dati del proprio centro locale, aveva selezionato, da una lista di riconosciuti fattori di rischio per ritardata ripresa funzionale del trapianto, 7 variabili ( causa di morte, storia d'ipertensione, clearance della creatinina, età, diabete, tempo d'ischemia, presenza di placche nell'arteria renale) risultate dall'analisi multivariata correlate con la funzione renale a 30 giorni.<sup>25</sup> Successivamente, utilizzando i dati del registro americano (UNOS Scientific Renal Transplant Registry) dal 1994 al 1999, ha sviluppato un approccio quantitativo, utilizzando 5 variabili del donatore (età, storia d'ipertensione, clearance della creatinina, match HLA, causa di morte) risultate dall'analisi multivariata correlate con la funzione renale a 6 mesi.<sup>26</sup>

Un totale di 39 punti sono stati distribuiti tra le 5 variabili sulla base dei risultati dell'analisi. Questo ha permesso di stratificare i reni da cadavere sulla base del punteggio cumulativo e di definire reni marginali quelli con un punteggio superiore a 20.

Usando questo approccio metodologico, comunque, l'età del donatore riveste il peso maggiore e , quando applicato ad una popolazione limitata di donatori anziani, la performance predittiva del sistema di score potrebbe essere ridotta.

Con lo scopo di approfondire ulteriormente la valutazione quantitativa della “qualità” degli organi donati, e di fornire ai clinici un algoritmo in grado di riunire diverse caratteristiche, con differente impatto, in semplici categorie utili per definire il rischio intrinseco associato ad un particolare organo, Schold ha sviluppato e validato un indice di rischio del donatore. Dall'analisi dei dati del registro nazionale scientifico

dei trapianti dal 1996 al 2002, l'autore ha costruito un modello multivariato per l'outcome della sopravvivenza totale del trapianto, aggiustato per le caratteristiche del ricevente e del donatore.

Dall'"output" di questo modello sono stati estratti i parametri risultati significativi fattori di rischio del donatore. Dalla somma di quelli applicabili individualmente è stato generato un indice di rischio. Successivamente, esaminando la distribuzione di questo punteggio, e usando l'analisi di cluster, sono stati prodotti intervalli che meglio definivano i naturali raggruppamenti dei punteggi di rischio.<sup>27</sup> (Tab.1) Lo score di Schold è stato generato e validato in un'ampia casistica negli Stati Uniti: più alto lo score, più bassa la sopravvivenza del trapianto. Lo Score di Schold tiene conto di ben 10 caratteristiche cliniche. Ciascuna caratteristica è sempre disponibile al momento dell'allocazione per ogni trapianto, onde lo Score può essere calcolato in qualsiasi momento. Esso include parametri quali: status immunologico CMV, caratteristiche demografiche, alcune caratteristiche di comorbilità, aspetti immunologici (mismatch HLA), e il tempo di ischemia.

Recentemente il gruppo francese di Anglicheau ha studiato retrospettivamente 313 reni di donatori con età superiore a 50 anni e ha sviluppato un sistema di punteggio composito, integrando parametri clinici (ipertensione nel donatore e livelli di creatininemia maggiori di 1.5 mg/dl) ed istologici (glomerulosclerosi maggiore del 10%), risultati ,all'analisi multivariata, correlati significativamente con il fallimento del trapianto (GFR<25 ml/min ad 1 anno).

In termini di valore predittivo di funzionalità renale ad un anno dal trapianto, l'AUC del punteggio composito è risultata significativamente più alta rispetto a quella dei soli parametri clinici, a quella dello score di Remuzzi e a quella della percentuale di glomerulosclerosi da sola.<sup>28</sup>

Per affinare i criteri di allocazione dei reni da donatore marginale attualmente utilizzati nella regione Emilia Romagna, si è pertanto sentita la necessità di generare un modello prognostico che permetta di definire l'opportunità di allocare un doppio o un singolo trapianto in base alle caratteristiche istologiche dei reni da trapiantare e le caratteristiche cliniche del donatore e del ricevente.

## **Materiali e metodi**

In collaborazione con i Centri Trapianto dell'Emilia Romagna (Bologna e Modena), coordinati dal Centro Trapianti di Parma, è stato condotto uno studio retrospettivo che ha previsto la raccolta dei dati clinici ed istologici di tutti i pazienti, iscritti alla lista unica regionale dell'Emilia Romagna, che hanno ricevuto un rene singolo o due reni, sottoposti a biopsia pre-impianto dal 2001 al 2005 seguiti fino al 31/12/2007.

Sono stati arruolati 308 trapianti, provenienti dai tre centri: 151 eseguiti a Bologna (130 trapianti singoli, 21 trapianti doppi), 60 a Modena ( 48 trapianti singoli, 12 trapianti doppi), 97 a Parma ( 67 trapianti singoli, 30 trapianti doppi).

Di ognuno sono stati raccolti in un unico archivio tutte le informazioni cliniche disponibili riguardanti il donatore, i dati morfologico-ecografici dei reni, i tempi d'ischemia fredda, gli score bioptici suddivisi nelle 4 componenti (glomerulare, tubulare, interstiziale, vascolare), l'anamnesi del ricevente ed i determinanti clinici dell'andamento clinico del trapianto.

In particolare l'archivio è stato concepito per la raccolta di dati riguardanti:

- 1) l'outcome del trapianto: ritardata ripresa funzionale, complicanze perioperatorie e successive, ingresso in dialisi, decesso, andamento della funzione renale (creatininemia e formula cockroft-gault e/o GFR stimato con formula MDRD), andamento della proteinuria e della pressione arteriosa;

- 2) i determinanti dell'outcome che sono oggetto di studio, quali lo score istologico (globale e singole componenti) e le caratteristiche cliniche del donatore;
- 3) i fattori di confondimento nella relazione tra 1) e 2), cioè le caratteristiche cliniche del ricevente e la terapia immunosoppressiva.

Obiettivo primario dello studio è verificare se, aggiustando per i fattori di confondimento, il doppio trapianto, il singolo trapianto con score 4, il trapianto con score <4 abbiano una durata di sopravvivenza ed una funzionalità renale differente.

Obiettivo secondario è verificare l'utilità di integrare i dati clinici coi criteri attuali di allocazione, basati esclusivamente sul dato istologico della biopsia preimpianto

## **Caratteristiche della popolazione**

Sono stati valutati 308 trapianti sottoposti ad esame istologico preimpianto.

L'età media dei donatori è risultata 68 anni, quella dei riceventi 60 anni; 46% (142/308) donatori maschi, 60% (185/308) riceventi maschi.

L'età del donatore e del ricevente sono risultate strettamente correlate. La correlazione deriva dal fatto che l'algoritmo di allocazione dell'Emilia-Romagna prevede di "matchare" età di donatore e ricevente entro un "delta" pre-definito di età.

(Fig.1)

La proporzione di fattori di rischio nel donatore (morte per causa cardiovascolare, diabete, ipertensione, valore di creatininemia iniziale) non era differente in relazione

al tipo di allocazione (singolo o doppio).(Fig.2) La differenza clinica principale riguarda infatti l'età, più alta nei donatori i cui reni sono stati allocati come doppio (67 anni in media rispetto ai 63 di quelli i cui reni sono stati allocati come singolo). (Fig.3)

La funzione renale del donatore, valutata utilizzando sia la formula MDRD che stima il GFR, che la clearance della creatinina indicizzata per la superficie corporea, è risultata paragonabile per tipo di allocazione.

Considerando la distribuzione dello score istologico di Karpinski totale (destro+sinistro), nei donatori i cui reni sono stati allocati come singolo e in quelli i cui reni sono stati allocati come doppio, come atteso, in conseguenza del tipo di algoritmo usato, la differenza negli score è netta. I donatori di singolo avevano uno score massimo di 8, quelli di doppio uno score massimo di 12, pur avendo raramente degli score inferiori a 8.(Fig.4)

La proporzione di composizione degli score istologici, glomeruli, tubuli, interstizio e vasi, non era tuttavia sostanzialmente diversa. Vi era infatti solo una lieve tendenza dei donatori di doppio ad avere uno score proporzionalmente più elevato nella componente di glomerulosclerosi.(Fig.5)

## **Analisi dei dati**

Abbiamo creato tre categorie in accordo al tipo di allocazione dei reni: (1) doppio trapianto; (2) trapianto singolo con score di Karpinski inferiore a 4; (3) trapianto singolo con score di karpinski di 4.

Per riassumere i determinanti clinici dell'outcome del trapianto abbiamo utilizzato lo score di Schold. Seguendo le indicazioni dell'autore, lo score di Schold, che è un valore numerico, è stato raggruppato in 5 categorie (grade): dal grado I con la prognosi migliore al grado V con la prognosi peggiore. Il 50% dei donatori di singolo, si trovava nel grado IV. Circa il 25% dei donatori di singolo aveva uno score basso, con prognosi buona (grado I-III).

Al contrario, per i donatori di doppio, la quasi totalità si trovava distribuita tra grado IV e grado V (a prognosi cattiva). (Fig.6)

Abbiamo espresso tale score per 2 unità di deviazione standard, in quanto due unità di deviazione standard corrispondono grossolanamente a confrontare i terzili superiori ed inferiori.

La sopravvivenza cruda è stata stimata col metodo di Kaplan-Meier, l'incidenza cumulativa di ESRD è stata stimata attraverso il metodo di regressione multipla di Fine-Gray (29), che consente di trattare il decesso con trapianto funzionante come evento competitivo. Il modello predittivo per il GFR dopo tre mesi dal trapianto è stato stimato usando l'approccio Bayesiano proposto da Guo-Carlin per l'analisi congiunta dei dati longitudinali e di sopravvivenza (30). Le analisi statistiche sono state condotte usando il pacchetto di statistica Stata Release 11 (2009 StataCorp, College Station, TX, USA) e il software WinBUGS 1.4 (31).



## **Risultati**

Lo studio ha valutato 308 trapianti sottoposti ad esame istologico preimpianto.

Gli score di Karpinski erano disponibili solo in 285 trapianti e questi hanno costituito l'oggetto della nostra valutazione.

Sessantatre erano doppi trapianti, 187 singoli trapianti con score di Karpinski inferiore a 4, e 35 con score di Karpinski di 4.

Sul valore complessivo dello score la componente maggiore è risultata attribuibile allo score vascolare sia per il singolo che per il doppio trapianto.

I dati crudi di sopravvivenza del trapianto (fallimento inteso sia come ESRD che come decesso con graft funzionante) mostrano un trend peggiorativo passando dal doppio trapianto, al singolo con score <4, al singolo con score=4. È utile sottolineare, tuttavia, che il trapianto singolo con score=4 ha sopravvivenza, in termini assoluti, buona essendo appena inferiore all'80% a 3 anni. (Fig.7)

La peggiore sopravvivenza tra singolo e doppio trapianto è legata prevalentemente al numero di decessi con trapianto funzionante. Questo dato era peraltro atteso, essendo i riceventi di doppio selezionati tra i più sani.

Comunque, una volta liberati dell'effetto confondente legato al decesso con trapianto funzionante, il rischio di ESRD è risultato identico confrontando i trapianti doppi e i singoli trapianti con score <4: per entrambi attorno al 6% a tre anni. Al contrario, il rischio di ESRD a 3 anni nei singoli con score 4 è risultato circa il 5% più alto,

sebbene questa differenza non sia statisticamente significativa.(Fig.8) E' verosimile che il risultato non sia statisticamente significativo per il basso potere statistico del nostro studio nel rilevare differenze così piccole (cioè differenze di sopravvivenza nell'ordine del 5%).

Il valore di filtrato predetto (mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) oltre il terzo mese dal trapianto risulta calcolato dalla seguente equazione: 45.7-4.8 (se al ricevente è assegnato un rene singolo con score di Karpinski < 4 piuttosto che un doppio trapianto)-5.8 (se al ricevente è assegnato un rene singolo con score di Karpinski uguale a 4 piuttosto che un doppio trapianto)- 7.7 (per ogni 0.420 punti di aumento da 1.021 nel punteggio di Schold).

## **Discussione**

Il trapianto di rene è attualmente la miglior terapia per l'insufficienza renale terminale, poiché offre al paziente una miglior qualità di vita, un'aumentata sopravvivenza, e rispetto alla dialisi presenta costi minori.

A causa della scarsità di reni da cadavere disponibili e della crescente domanda, il numero di pazienti in lista d'attesa per un trapianto è in continuo aumento.

Per rispondere a questa necessità sono state proposte alcune strategie volte ad aumentare il pool dei donatori: utilizzo di donatori dopo la morte cardiocircolatoria ("non-heart beating donors")<sup>32</sup>, donatori a rischio aumentato/calcolato/non valutabile (ad esempio donatori HCV positivi)<sup>33</sup>, trapianto di rene da vivente in modalità incrociata, utilizzo di reni "marginali".

Se le prime tre presentano numerosi limiti, anche di tipo legislativo, molti centri, da alcuni anni, hanno adottato la strategia di utilizzare donatori anziani, non ideali che un tempo non sarebbero stati considerati.

Sfortunatamente, l'utilizzo di donatori marginali ha un prezzo: ritardata ripresa funzionale, ospedalizzazione prolungata, fallimento del trapianto.

E' ben dimostrata l'associazione tra ritardata ripresa funzionale e ridotta sopravvivenza del trapianto.<sup>34</sup>

Pertanto, si è reso necessario un approccio sistematico nella valutazione dei reni marginali per identificare i reni a maggior rischio di prolungata disfunzione o fallimento. In Emilia-Romagna, come in altre aree geografiche, i criteri di allocazione

dei donatori marginali si fondano esclusivamente sul risultato della biopsia preimpianto. Per quanto il dato istologico abbia il merito della oggettività, vi sono varie ragioni per ritenere che esso non sia soddisfacente.

Primo, con la possibile eccezione dello Studio di Remuzzi 2006, peraltro condotto su un numero relativamente piccolo di trapianti (prevalentemente Doppi trapianti), nessuno studio ha chiaramente dimostrato l'utilità effettiva di usare lo score di Karpinski come unico criterio di allocazione.

Secondo, l'allocazione basata sul dato istologico della biopsia preimpianto non tiene conto di informazioni cruciali quali, ad esempio, l'età del donatore e il rischio immunologico.

Il sistema di allocazione basato sul dato istologico non consente di allocare gli organi in maniera tale che le attese di sopravvivenza del trapianto siano adeguate rispetto all'aspettativa di vita del ricevente. Ad esempio, doppi trapianti con aspettativa di durata di vari decenni possono essere erroneamente allocati a riceventi ultresettantenni. D'altro lato riceventi giovani ad elevato rischio immunologico che ricevano reni da donatori anziani, potrebbero comunque necessitare di un doppio trapianto, anche se il criterio istologico suggerisce il contrario.

Da qui l'opportunità di sviluppare un modello prognostico: l'intento di questo modello è quello di prevedere il GFR dopo tre mesi dal trapianto sulla base delle caratteristiche cliniche, sia nel caso che i reni vengano allocati come doppio, che nel caso che essi vengano allocati come singolo. Questo modello non usa lo score di

Karpinski perché non si è dimostrato particolarmente utile da un punto di vista prognostico. Usa invece lo Score di Schold, che si è dimostrato altamente significativo.

La potenziale utilità pratica di questo modello deriva dal fatto che, al contrario dello Score di Karpinski, esso fornisce elementi che possano consentire di confrontare l'aspettativa di sopravvivenza del trapianto con l'aspettativa di vita del ricevente. .

Si tratta di un modello Bayesiano: il modello Bayesiano è ideale quando si vogliono formulare previsioni sul futuro. Il modello Bayesiano consente peraltro di esprimere la previsione in termini di probabilità che un evento si verifichi (ad es, probabilità di ritrovarsi con un eGFR inferiore a 30 mL/min). Per rendere più chiaro il concetto, lo illustreremo con un esempio (Fig.9 e Fig.10). Immaginiamo di trovarci la notte del trapianto a dover decidere se allocare a singolo o doppio. Immaginiamo che lo Score di Schold del donatore sia 1.207 e che lo score di Karpinski=3 (“score da singolo”).

Viene preso ad esempio un valore di 1.207 per lo Score di Schold, perché è al tempo stesso un valore alto (che si associa cioè a cattiva prognosi) ma anche un valore relativamente frequente (è infatti stato scelto perché punto di mezzo del terzile superiore dello Score di Schold nella popolazione di studio).

L'istogramma in giallo mostra qual è il GFR previsto dopo tre mesi dal trapianto se decidiamo di allocare i reni in doppio. L'istogramma giallo è una distribuzione di probabilità: più alte sono le colonne dell'istogramma più probabili sono i corrispondenti valori del GFR (i valori più probabili sono pertanto compresi tra 30 e

50 mL/min). Dove vi sono le colonne più basse (ad es. nelle code) corrispondono i valori meno probabili del GFR.

Se vogliamo calcolare la probabilità di un  $GFR < 30$ , basta calcolare la proporzione di istogramma che si trova alla sinistra di 30 (cioè alla sinistra della linea verticale blu).

In conclusione, se il paziente riceve entrambi i reni, la probabilità di un  $GFR < 30$  mL/min a tre mesi dal trapianto è del 23%. E' una probabilità alta. Ma cosa succede se invece riceve un singolo rene? la probabilità diviene del 32.2% (aumenta di circa il 10%).

In tal caso potrebbe valere la pena di allocare i reni in doppio anche se lo score di Karpinski è "da singolo", specie se il ricevente ha una alta aspettativa di vita.

Lo scopo del nostro studio è stato quello di generare un modello prognostico che assegni una probabilità di fallimento nel caso il trapianto venga allocato come singolo ed una probabilità di fallimento nel caso venga allocato come doppio.

Verificheremo se la probabilità di fallimento predetta dal nostro modello coincide con l'effettiva percentuale di fallimenti osservati (calibrazione del modello) e ne valuteremo la capacità di stratificazione e l'accuratezza di classificazione.

Non utilizzeremo invece grandezze statistiche del tipo valore della P, intesa come significatività statistica della relazione tra indicatore prognostico e fallimento, e curva ROC (curva veri positivi falsi positivi per tutti i cut off possibili della probabilità).

## **Conclusioni**

Possiamo concludere affermando che la nostra esperienza suggerisce, anche se non lo dimostra, che i reni con Score 4 allocati hanno un outcome peggiore rispetto ai reni singoli con Score <4 e ai doppi trapianti, sebbene il risultato rimanga accettabile in termini assoluti.

I dati clinici, ed in particolare lo Score di Schold, potrebbero rivelarsi un utile ausilio per ottimizzare l'allocazione degli organi.

I nostri risultati, che sono frutto di un'analisi retrospettiva, dovranno comunque essere validati da uno studio di follow-up prospettico.

## Bibliografia

1. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipient of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med.* 1999;341:1725-30
2. Port FK, Wolfe RA, Mauger EA, Berling DP, Jiang K. Comparison of survival probabilities for dialysis patients vs cadaveric renal transplant recipients. *JAMA* 1993;270:1339-43
3. US Renal Data System. *USRDS 2002 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States.* Bethesda, Md: US Renal Data System;2002
4. *2003 OPTN/SRTR Annual Report 1993-2002.* Rochville, Md: Dept of Health and Human Services, Health Resources and Services Administration, Office of Special programs, Division of Transplantation; Richmond, Va: United Network for Organ Sharing; Ann Arbor, Mich: University renal research and Education Association; 2003
5. Cecka JM. The UNOS scientific renal transplant registry. In: Cecka JM, Terasaki PI, eds. *Clinical transplants 1996.* Los Angeles: UCLA tissue Typing Laboratory, 1997:1-14
6. Ojo AO, Hanson JA, Meier-Kriesche H, et al. Survival in recipients of marginal cadaveric donor kidneys compared with other recipients and wait-listed transplant candidates. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12:589-97
7. Port FK, Bragg-Gresham JL, Metzger RA, et al. Donor characteristics associated with reduced graft survival: an approach to expanding the pool of kidney donors. *Transplantation.* 2002;74:1281-86
8. Merion R, Ashby VB, Wolfe RA et al. Deceased-donor characteristics and the survival benefit of kidney transplantation. *JAMA* 2005;294:2726-33
9. Smits JM, Persijn GG, van Houvelingen HC, Claas FH, Frei U. Evaluation of the Eurotransplant Senior Program. The results of the first year. *Am J Transplant.* 2002;2:664-70
10. De Meester J, Persijn GG, Wujciak T, Opelz G, Vanrenterghem Y. The new Eurotransplant kidney Allocation System Report one year after implementation. Eurotransplant International Foundation. *Transplantation* 1998;66:1154-59
11. Frei U, Noeldeke J, Machold-Fabrizii V, et al. Prospective age-matching in elderly kidney transplant recipients. A 5 years analysis of the Eurotransplant Senior Program. *Am J Transplant* 2008;8:50-57
12. Lloveras J, Arias M, Puig JM, et al. Long term follow-up of recipients of cadaver kidney allografts from elderly donors. *Transplant Proc* 1993;25:3175-6
13. Brenner BM. Nephron adaptation to renal injury or ablation. *Am J Physiol* 1985;249:F324-F337
14. Mackenzie HS, Azuma H, Rennke HG, et al. Renal mass as a determinant of late allograft outcome: insights from experimental studies in rats. *Kidney Int Suppl* 1995;52:S38-S42
15. Karpinski J, Lajoie G, Cattran D, et al. Outcome of kidney transplantation from high-risk donors is determined by both structure and function. *Transplantation* 1999;67:1162-7
16. Remuzzi G, Grinyò J, Ruggenenti P et al. Early experience with dual kidney transplantation in adults using expanded donor criteria. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:2591-8
17. Remuzzi G, Cravedi P, Perna A, et al. Long term outcome of renal transplantation from older donors. *N Engl J Med.* 2006;354:343-52
18. Verbale riunione lista d'attesa unica regionale per trapianto renale da donatore cadavere Parma 24-02-2005
19. Kayler LK, Mohanka R, Basu A, et al. Correlation of histologic findings on preimplant biopsy with kidney graft survival. *Transplant International* 2008;21:892-98



20. Woestenburg A, Sennesael J, Bosmans JL, Verbeelen D. Vasculopathy in the kidney allograft at time of transplantation: impact on later function of the graft. *Transplantation* 2008; 85:S10-S18
21. Woestenburg A, Verpooten GA, Ysebaert DK, et al. Fibrous intimal thickening at implantation adversely affects long term kidney allograft function. *Transplantation* 2009;87:72-78
22. Harley CB, Futcher AB, Greider CW. Telomeres shorten during ageing of human fibroblasts. *Nature* 1990;345:458-60
23. Palmero I, McConnell B, Parry D, et al. Accumulation of p16<sup>ink4a</sup> in mouse fibroblasts as a function of replicative senescence and not of retinoblastoma gene status. *Oncogene* 1997;15:495-503
24. Melk A, Schmidt BMW, Braun H, et al. Effects of donor age and cell senescence on kidney allograft survival. *Am J Transplant* 2009;9:114-123
25. Nyberg SL, Matas AJ, Rogers M, et al. Donor scoring system for cadaveric renal transplantation. *Am J Transplant* 2001;1:162-170
26. Nyberg SL, Matas AJ, Kremers WK, et al. Improved scoring system to assess adult donors for cadaver renal transplantation. *Am J Transplant* 2003;3:715-721
27. Schold JD, Kaplan B, Baliga RS, et al. The broad spectrum of quality in deceased donor kidneys. *Am J Transplant* 2005; 5:757-765
28. Anglicheau D, Loupy A, Lefaucheur C, et al. A simple clinico-histopathological composite scoring system is highly predictive of graft outcomes in marginal donors. *Am J Transplant* 2008;8:2325-2334
29. Fine JP, Gray RJ. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *J Am Stat Assoc.* 1999; 94:496-509
30. Guo X, Carlin BP. Separate and joint modeling of longitudinal and event time data using standard computer packages. *The American Statistician.* 2004; 58:1-9
31. Lunn, D.J., Thomas A, Best N, Spiegelhalter D. WinBUGS. A Bayesian modelling framework: concepts, structure, and extensibility. *Statistics and Computing*, 2000; 10:325-337.
32. Sánchez-Fructuoso AI, Prats D, Torrente J, et al. Renal transplantation from non heart-beating donors: A promising alternative to enlarge the donor pool. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:350
33. Abbott KC, Bucci JR, Matsumoto CS, Swanson SJ, Agodoa LY, Holtzmuller KC, Cruess DF, Peters TG. Hepatitis C and renal transplantation in the era of modern immunosuppression. *J Am Soc Nephrol.* 2003 Nov;14(11):2908-18
34. McLaren AJ, Jassem W, Gray DW, et al. Delayed graft function: risk factors and the relative effects of early function and acute rejection on long –term survival in cadaveric renal transplantation. *Clin Transplant* 1999;13:266-72

## TABELLA 1

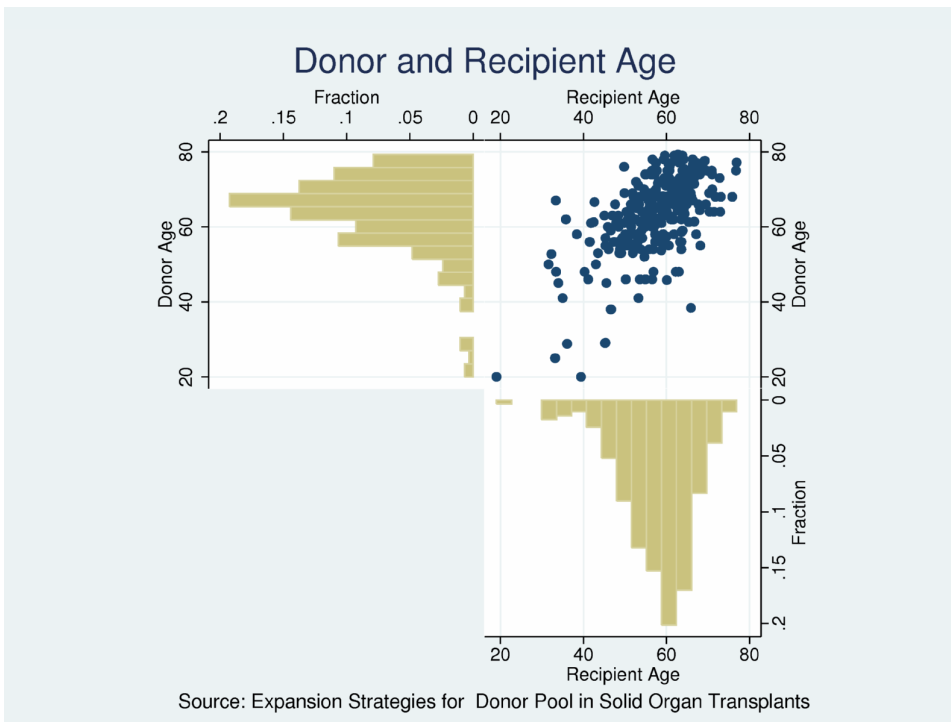
# **SCHOLD SCORE**

## **Donor/Recipient Clinical Characteristics**

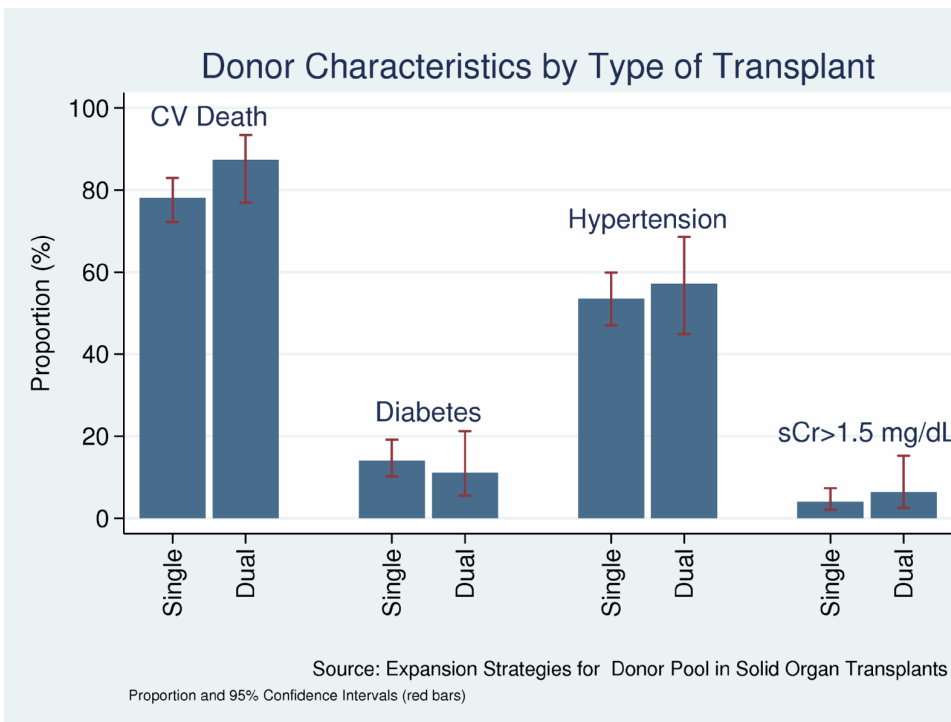
- 1.D/R CMV match***
- 2.Donor Race***
- 3.Donor Age***
- 4.Cerebrovascular Death***
- 5.HLA-A mm***
- 6.HLA-B mm***
- 7.HLA-C mm***
- 8.Cold Ischemia Time***
- 9.Donor Hypertension***
- 10.Donor Diabetes***

Schold Am J Transplant 2005;5:757

**Figura 1**



**Figura 2**

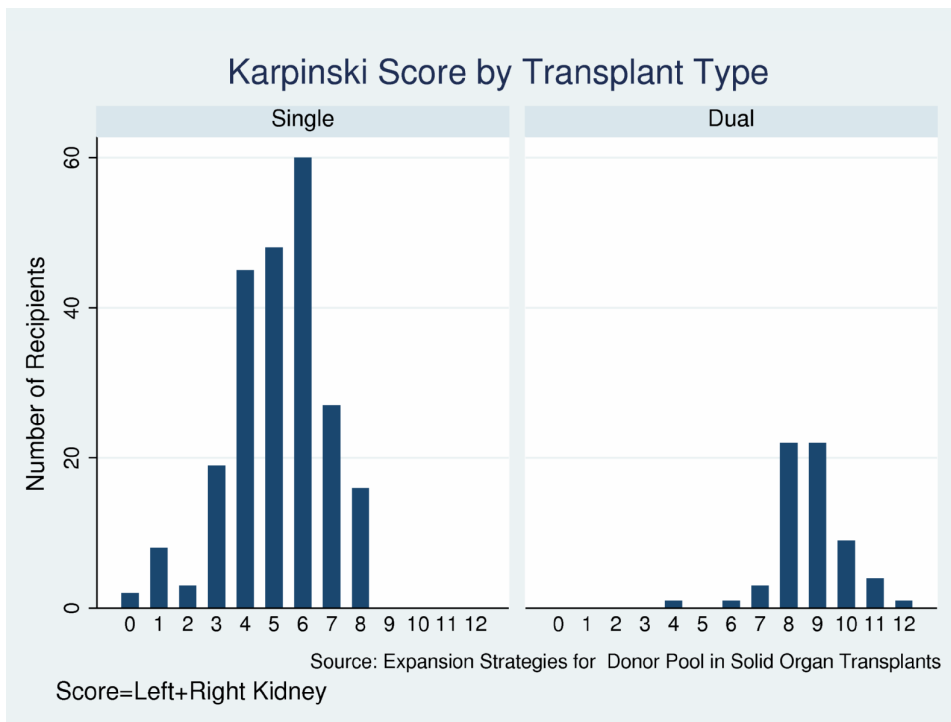


**Figura 3**

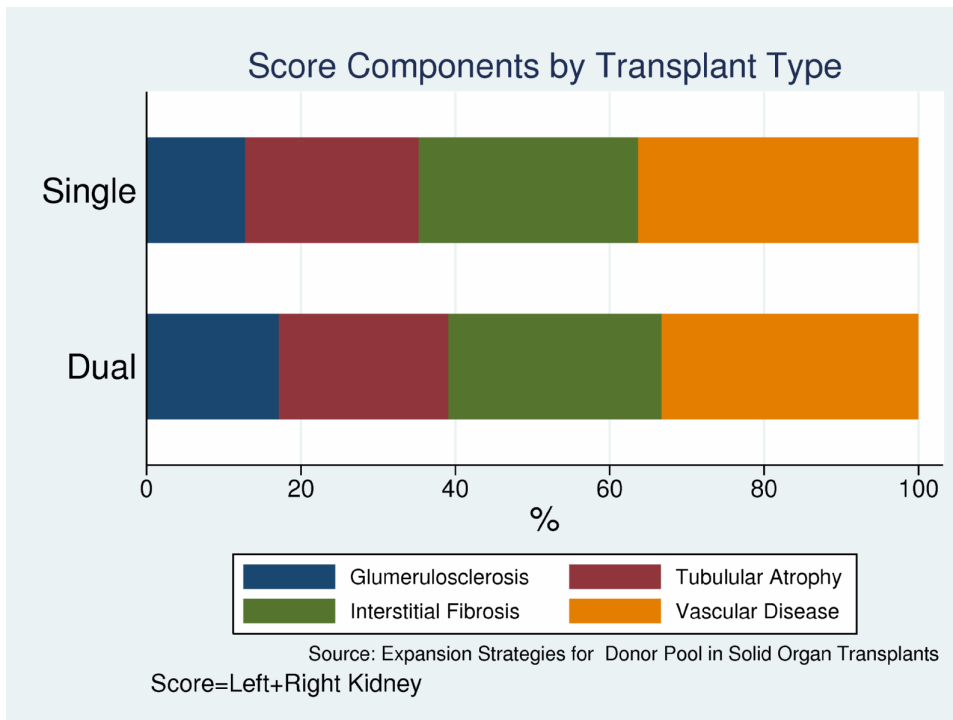
<b>DONOR AGE</b>		
<b>Type of Transplant</b>		
	<b>Single</b>	<b>Dual</b>
<b>Mean Age -yrs</b>	<b>63</b>	<b>67</b>
<b>(range)</b>	<b>(20-79)</b>	<b>(38-79)</b>

Expansion Strategies for Donor Pool in Solid Organ Transplants

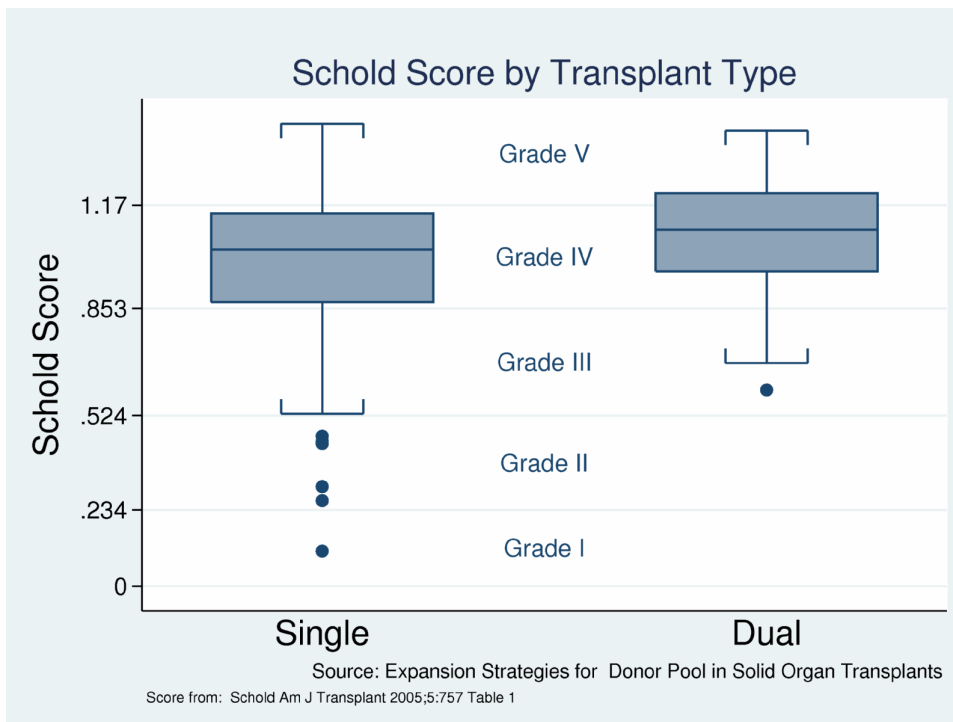
**Figura 4**



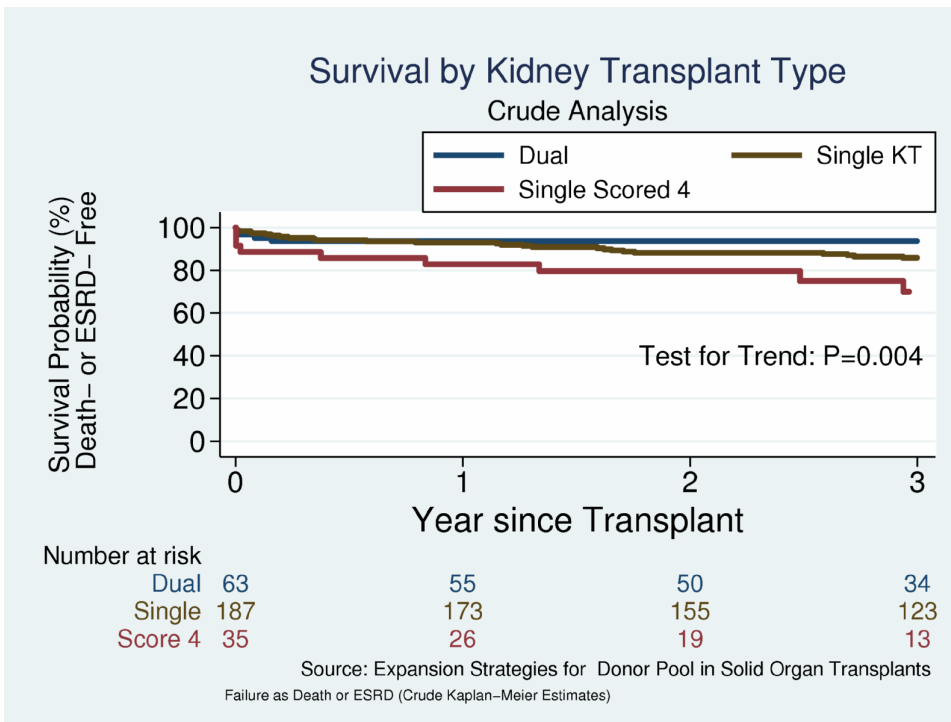
**Figura 5**



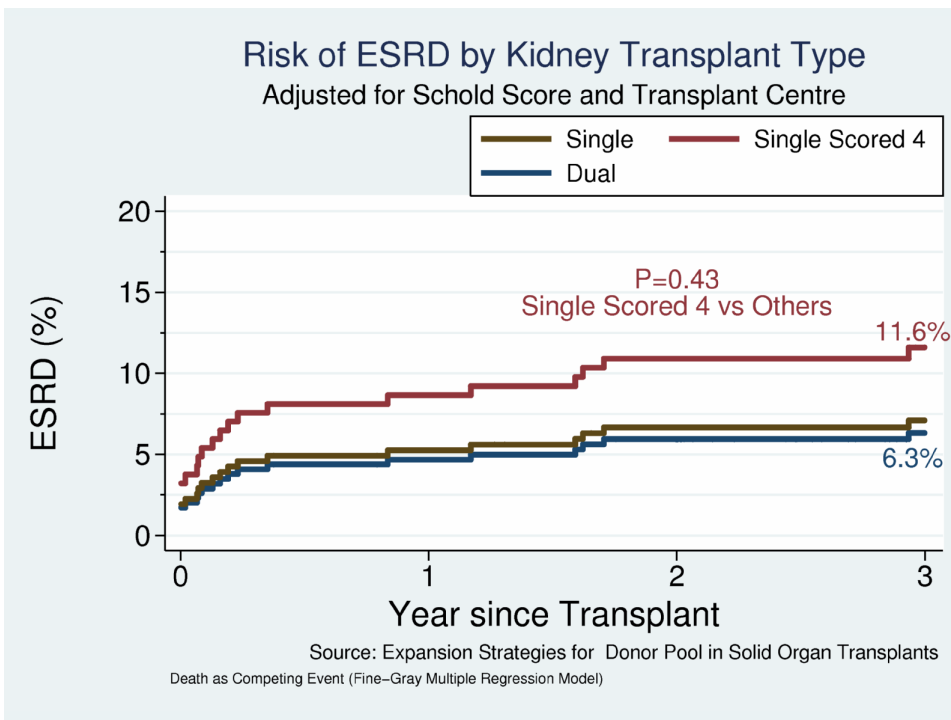
**Figura 6**



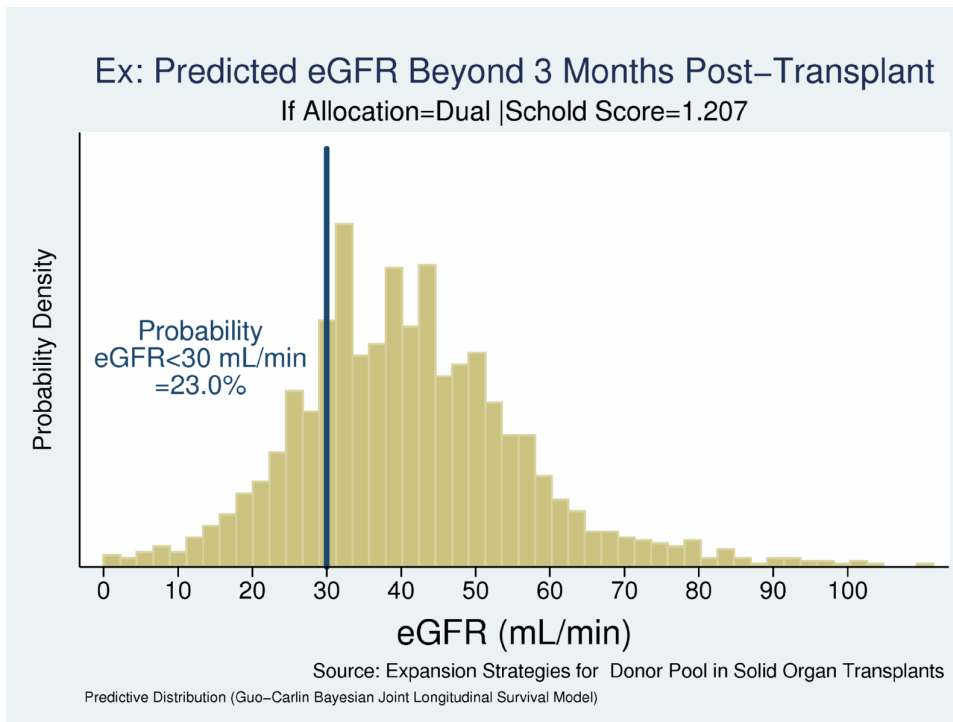
**Figura 7**



**Figura 8**



**Figura 9**



**Figura 10**

