



Università degli Studi di Bologna

DOTTORATO DI RICERCA IN SCIENZE NEFROLOGICHE

**Coordinatore: Prof. Sergio Stefoni**

XX ciclo

SSD: MED/14 NEFROLOGIA

**DELAYED GRAFT FUNCTION:  
FATTORI DI RISCHIO ED IMPATTO  
SULL'OUTCOME NEL TRAPIANTO RENALE**

*Indirizzo: Trapianto Renale*

**Tutor**

Chiar.mo Prof. Sergio Stefoni

**Dottoranda**

Dr.ssa Giuliana Bacchi

**Anno Accademico 2007- 2008**

# INDICE

ABSTRACT	3
PREMESSA	6
INTRODUZIONE	7
Danno da ischemia e riperfusione	7
Fattori di rischio	11
Influenza sull'outcome	13
DEFINIZIONE	16
Definizione classica	16
Altre definizioni	16
INCIDENZA	19
SCOPO DELLO STUDIO	21
PAZIENTI E METODI	22
Parametri intra-operatori	23
Covariate	25
Funzionalità del graft	25
Sopravvivenza del graft	25
Protocollo peri-operatorio	26
Analisi statistiche	26
RISULTATI	28
Descrizione della popolazione	28
Confronto tra i gruppi DGF e IGF	32

Funzionalità del graft	36
Sopravvivenza del graft	38
DISCUSSIONE	39
CONCLUSIONI	44
BIBLIOGRAFIA	45
RINGRAZIAMENTI	51

## **ABSTRACT**

### **Delayed graft function: risk factors and its impacts on outcome in cadaveric renal transplant**

**BACKGROUND.** Delayed graft function (DGF), is the most common allograft complication in the immediate post-transplant period, affecting 20-40% of primary cadaveric renal transplants. The clinical manifestations of DGF vary along spectrum of severity, from a subtle slowing of the expected decline in serum creatinine to prolonged oliguria requiring dialytic support for a number of days after transplantation.

The most benign consequences of DGF are still quite significant and include prolonged hospitalization, higher cost of transplantation, increased complexity of management of immunosuppressive drugs and an adverse effect on the rehabilitation potential of transplant recipients. However, it is becoming increasingly apparent that DGF may also be associated with more ominous consequences, particularly poor graft survival of the renal transplant.

**PURPOSE.** The primary goal of the study was to evaluate possible risk factors for DGF with particular emphasis on intra-operative parameters to examine whether intra-operative imbalance was associated with a higher risk of DGF.

Our second objective was to investigate the impact of DGF on 2 years graft function and on long term graft survival.

**METHODS.** Electronic charts of 155 deceased donors for Kidney Transplants (KT) performed at our center between 2001 and 2005 were retrospectively

reviewed. We excluded patients with surgery complications in the first week post KT and those with primary non- function. We also excluded double kidney transplants and multi-organ transplants. We compared intra-operative hemodynamic parameters and other 17 clinical socio-demographic recipient and donor characteristics of patients experiencing DGF (n=58) with those of patients with immediate graft function (IGF n=97). Intra-operative parameters included central venous pressure at surgery onset time (CVP1), at reperfusion (CVP2), and surgery termination time (CVP3), hypotension (Mean Arterial Pressure  $\leq$  60 mmHg maintained for more than 7 minutes), haemoglobin at surgery onset and termination time, fluid input, urine output and dopamine infusion. Univariate differences across study groups were tested using Chi Square or the Mann-Whitney test. All variables significant at  $p < 0.05$  level were entered into a multivariate logistic regression model.

Graft function was expressed as serum creatinine and creatinine clearance at 1 month, 3, 12, and 24 months after transplantation. Creatinine clearance was calculated using the Cockcroft-Gault formula.

Graft survival was determined by construction of Kaplan-Meier survival curves and the long-rank test to compare the difference between groups.

**RESULTS.** In a multivariate logistic model: CVP  $3 \leq 8$  mmHg (OR = 3.50, 95% CI, 1.64 to 7.62), liquid input less than 2250 mL (OR = 2.18, 95% CI, 1.05 to 4.51) and recipient age more than 50 years (OR = 2.71, 95% CI, 1.11 to 6.68) were associated with DGF.

At 1 month, 3, 12 and 24 months the mean serum creatinine levels and the clearance creatinine were statistically significantly higher in patients with DGF ( $p < 0,05$  and  $p < 0.001$  respectively).

After 5 years graft survival tended to be lower in the DGF group but this difference was not statistically significant.

**CONCLUSION.** In our study maintenance of adequate intra-operative perfusion guided by CVP monitoring during kidney transplant surgery was strongly associated to lower DGF risk.

DGF was not associated with an increased rate of graft loss, although DGF was a risk factor of suboptimal function throughout the 2 years post transplantation.

**KEYWORDS:**

Kidney transplantation, Delayed Graft Function, Risk factor, Graft survival, Graft function.

## **PREMESSA**

Numerosi studi hanno ormai appurato l'importanza clinica della delayed graft function (DGF).

Nel breve termine, infatti, essa ostacola la gestione del paziente trapiantato, ne facilita i processi infettivi, richiede la pratica di dialisi e può favorire o talvolta nascondere il rigetto acuto [Ojo 1997]. Nel lungo termine può portare, tramite meccanismi immunologici, alla nefropatia cronica da trapianto che rappresenta attualmente, accanto alla morte del paziente, la maggior causa di perdita del graft dopo il primo anno dal trapianto [Nankivell 2001, Hetzel 2002,].

In considerazione di questa negativa influenza della DGF sull'outcome del trapianto, appare chiaro come sia fondamentale diagnosticare precocemente l'instaurarsi di DGF, individuare i possibili fattori di rischio, quando possibile correggerli rapidamente, nonché identificare nuove strategie che mirino a ridurre l'incidenza.

In letteratura diversi studi hanno indagato quali fattori siano responsabili di DGF: caratteristiche del donatore, del ricevente e del graft [Ojo 1997, Irish 2003], ma solo un numero limitato di questi ha preso in esame quanto le variabili intra-operatorie possano essere correlate alla DGF.

In questo studio, quindi, oltre ad esaminare l'impatto che la DGF ha sul recupero della funzionalità e sulla sopravvivenza del trapianto a lungo termine, si è cercato di indagare se uno squilibrio emodinamico fosse associato a un più alto rischio di DGF.

## **INTRODUZIONE**

Il trapianto renale rimane a tutt'oggi la terapia di prima scelta nel trattamento dei pazienti con insufficienza renale terminale, come risulta dall'aumentata aspettativa di vita e al contempo dalla migliorata qualità di vita quando comparata al trattamento dialitico [Wolfe 1999].

Per lungo tempo, il rigetto acuto (RA) ha rappresentato la maggiore sfida clinica e il principale determinante del buon esito del trapianto. Grazie all'introduzione della terapia immunosoppressiva moderna, la frequenza degli episodi di RA dopo trapianto renale è notevolmente diminuita [Brennan 1999, Miller 2000] e l'attenzione si è focalizzata su uno dei più frequenti ostacoli al successo del trapianto renale: la Delayed Graft Function (DGF).

Essa è definita come la necessità di dialisi entro la prima settimana dopo trapianto renale (pag 16) ed attualmente rimane la più comune complicanza dopo trapianto da donatore cadavere ed ha una incidenza di circa il 25-40% sui pazienti sottoposti a tale intervento, percentuale che subisce ampie variazioni a seconda della fonte dello studio (pag 19).

L'eziologia della DGF è molto eterogenea, poiché coinvolge , sia componenti immunologici che fattori non immunologici.

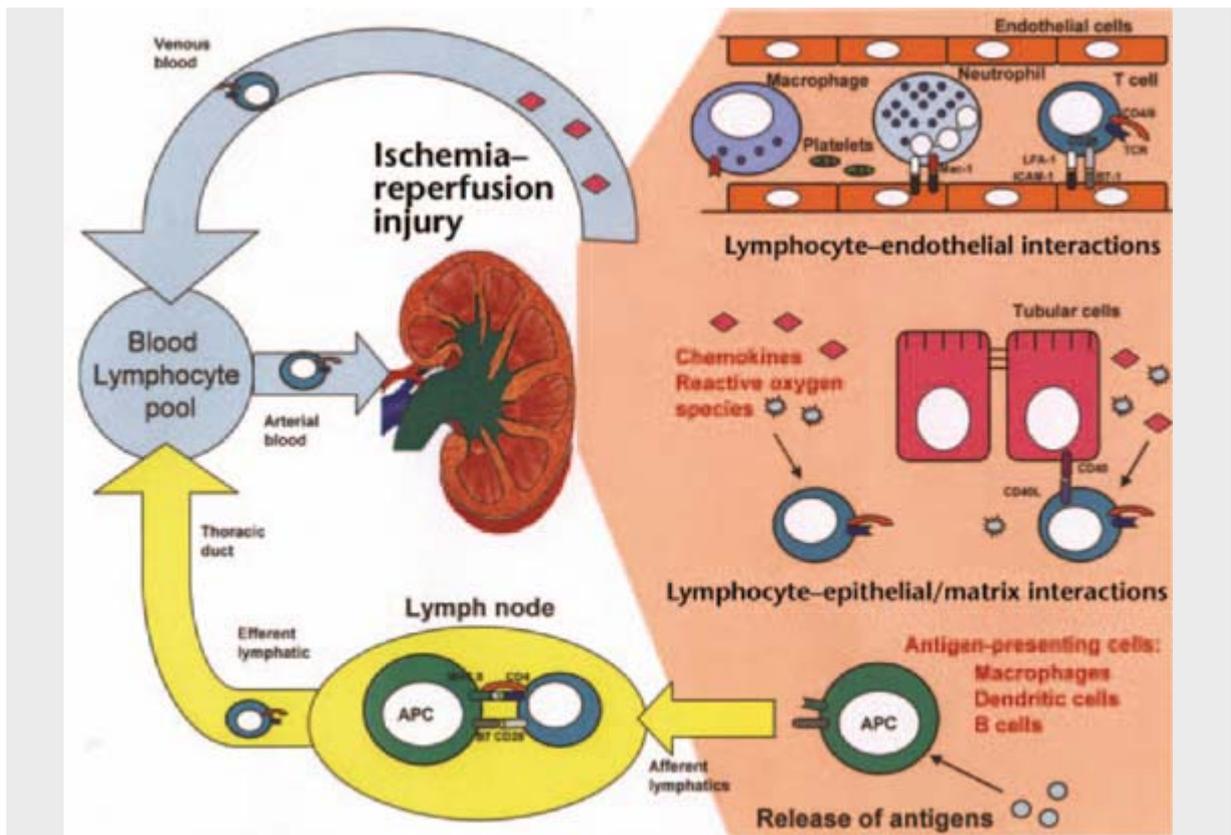
### **Danno da ischemia e riperfusione**

Tra i fattori non immunologici alla base della DGF, il principale è rappresentato dal danno da ischemia e riperfusione.

Nel complesso l'ischemia e riperfusione costituisce l'insieme di eventi che si susseguono a partire dalla procedura di espianto dell'organo da trapiantare fino alla successiva riperfusione con il sangue del ricevente. Dall'espianto alla riperfusione, il metabolismo del graft shifta da un metabolismo aerobico ad un metabolismo anaerobio e questo porta all'accumulo di acido lattico ed all'insufficienza della pompa sodio-potassio con conseguente accumulo di radicali liberi ossidanti. La riperfusione dell'organo comporta la reintroduzione di ossigeno nei tessuti, con potenziamento della produzione di specie radicali dell'ossigeno.

Il meccanismo cellulare che sottende la lesione da ischemia e riperfusione è rappresentato in fig 1.

In seguito al danno da ischemia e riperfusione vengono esposti a livello renale molecole antigeniche. Le cellule presentanti l'antigene migrano dai linfonodi perirenali e processano tali antigeni esponendoli a livello degli MHC di classe II per il riconoscimento da parte del T cell-receptor (TCR) dei linfociti T. I linfociti T così attivati si spostano dal sangue verso il graft, sia richiamati dalle chemochine, la cui produzione è anch'essa conseguenza del danno di ischemia e riperfusione, sia per l'espressione di molecole di adesione indotta dal processo flogistico in atto. In particolare Lai e altri [Lai 2007] hanno dimostrato che già dopo la prima ora successiva al danno da ischemia e riperfusione il numero di linfociti nel tessuto renale è aumentato rispetto a coloro che non vanno incontro a questo tipo di insulto.



**Mechanisms of lymphocyte action during kidney ischemia-reperfusion injury.** Kidney ischemia-reperfusion injury (IRI) is characterized by endothelial dysfunction, sublethal injury to renal tubule epithelial cells, and an increased production of chemokines, cytokines, and oxygen free radicals that amplifies cell damage. Exposure of antigens in the kidney after IRI activates antigen-presenting cells (APCs) that migrate to the draining lymph nodes and present the antigen-MHC II complex to T lymphocytes using specific T-cell receptor (TCR) recognition. Activation of lymphocytes requires costimulatory molecules. Activated T lymphocytes infiltrate into kidney from blood, recruited by chemokines into the damaged kidney. Lymphocytes, neutrophils, macrophages, and platelets physically contribute to microvascular sludging and 'no-flow.' Microvascular adhesion, signaling, and transmigration into parenchyma are mediated by adhesion molecules, which further amplify inflammation and cytotoxic injury. T lymphocytes, both infiltrating and resident, can also be activated directly *in situ* by reactive oxygen species and chemokines or as a result of direct contact with tubular cells. CD40, present on tubular cells, interacting with CD40 ligand (CD40L) on T lymphocytes, leads to the production of chemokines by the epithelial cells with activation and further recruitment of leukocytes. Lymphocyte function-associated antigen-1 (LFA-1); intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1); MHC, major histocompatibility complex.

**Fig 1:** From: Gandolfo MT, Rabb H. Very early alloantigen-independent trafficking of lymphocytes during ischemic acute kidney injury. *Kidney Int.* 2007 Jun;71(12):1193-11935.

Analogamente ai linfociti, vengono richiamati a livello del graft, macrofagi neutrofilo e piastrine, che insieme ai linfociti contribuiscono “fisicamente” all’ipoperfusione del rene trapiantato.

Sia i linfociti T nativi che i linfociti T infiltranti inoltre possono essere attivati direttamente in situ oltre che dai radicali dell'ossigeno, anche dal contatto diretto delle cellule tubulari le quali espongono i CD40, per l'interazione con i CD40 ligand sui linfociti T. Conseguenza di tale alterazione è rappresentata da una cascata di eventi intra-cellulari che portano all'attivazione ed al reclutamento di altre cellule infiammatorie.

I maggiori cambiamenti patologici conseguenti all'ischemia e riperfusione sono: il danno alla funzione renale; la formazione di radicali liberi dell'ossigeno, la morte cellulare (apoptosi e necrosi); l'infiammazione e l'alterazioni del metabolismo mitocondriale [Shoskes 1996].

I possibili meccanismi sono legati sia a un'alterazione del metabolismo in senso catabolico, quindi defosforilazione dell'ATP e maggior stress ossidativo, sia all'innescarsi di una risposta infiammatoria con rilascio di molecole di adesione, chemochine, citochine e fattori di crescita.

I principali fattori che determinano una più o meno marcata espressione del danno da ischemia e riperfusione sono rappresentati da: tecnica di espianto, soluzioni di perfusione dell'organo, eventuali trattamenti per la sua deantigenizzazione, modalità di conservazione dell'organo, tempi di attesa e tecniche di riperfusione ematica.

È verosimile che nel danno tissutale correlato all'ischemia e riperfusione, oltre alla compatibilità ABO ed HLA, giochino un ruolo fondamentale lo stato di vitalità cellulare, l'intervento di citochine e chemochine infiammatorie che si producono in seguito all'ischemia e ai conseguenti fenomeni biologici di

degradazione cellulare ed infine la presenza di elementi cellulari estranei al rene. Tutti questi fattori sono in grado di determinare una potenziale attivazione del sistema immunitario, infatti ulteriori evidenze mostrano che gli eventi in precedenza descritti possono determinare un up regulation della risposta immunitaria aumentando l'alloreattività dell'organo contribuendo così ad una maggiore probabilità di aumentare il rischio di RA [Azuma 1997, Shoskes 1990] a sua volta responsabile dello sviluppo di DGF [Gaber 1996, Lechevallier 1998].

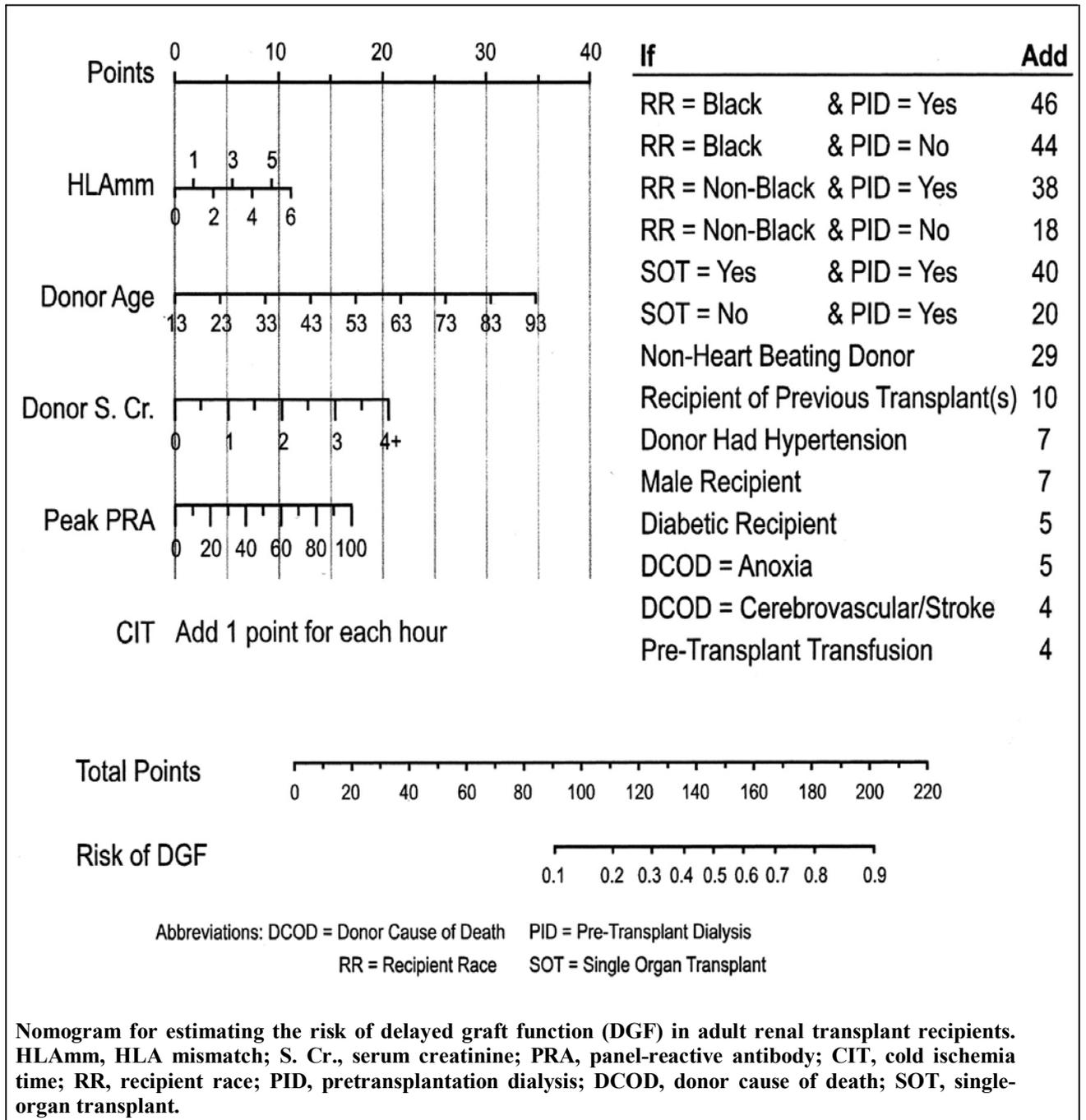
### **Fattori di rischio**

In aggiunta al danno da ischemia e riperfusione, in un recente studio retrospettivo che include 19.706 pazienti registrati nell'United States Renal Data System (USRDS), Irish e collaboratori, individuano ben 16 fattori di rischio indipendenti per DGF, che includono sia caratteristiche del donatore che caratteristiche del ricevente al momento del trapianto [Irish 2003], mentre non considera le dinamiche intra-operatorie e la gestione post-operatoria del candidato ricevente.

Nello studio gli autori hanno creato un nomogramma per quantificare il contributo relativo di ogni fattore preso in esame, ed avere uno strumento in grado di calcolare il rischio di DGF per ogni singolo paziente sottoposto a trapianto renale (fig. 2).

Come si può notare dalla figura, fra le variabili continue, l'età donatore, il tempo di ischemia fredda e la creatinina finale del donatore accumulano il maggior punteggio, mentre tra le variabili dicotomiche spiccano invece la razza e l'età dialitica nel ricevente e la storia di ipertensione nel donatore.

Nello studio di Smith [Smith 2003], fra i responsabili dello sviluppo di DGF, viene inclusa anche l'esposizione a farmaci nefro-tossici, primi fra tutti gli inibitori della calcineurina.



**Fig 2:** From Irish WD, McCollum DA, Tesi RJ, et al. Nomogram for predicting the likelihood of delayed graft function in adult cadaveric renal transplant recipients. J Am Soc Nephrol 2003; 14: 2667-2674.

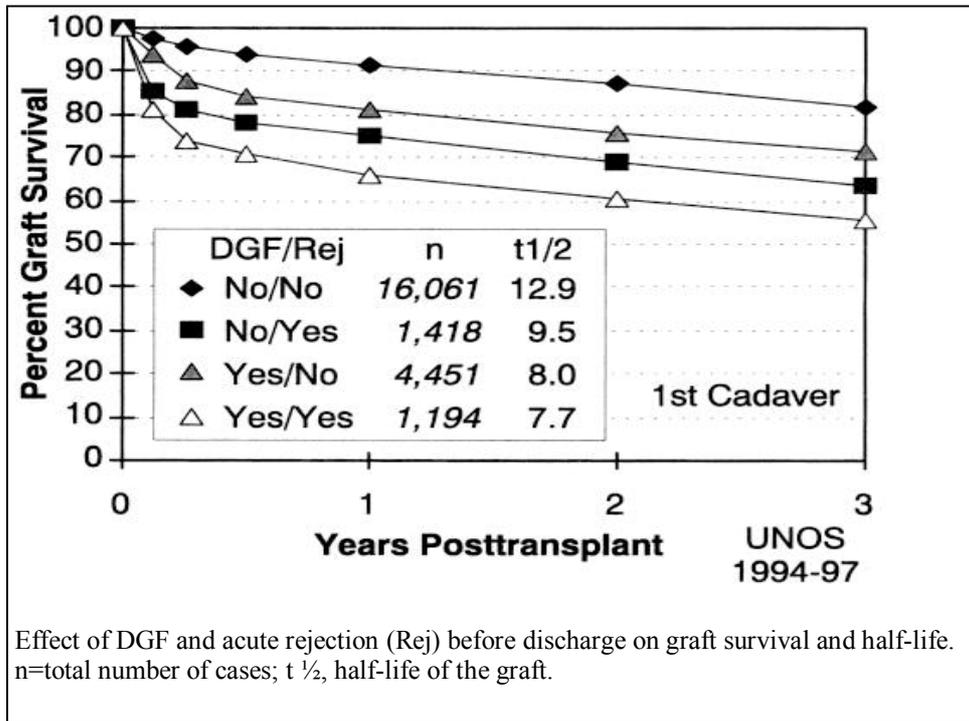
Nonostante i fattori eziologici alla base dello sviluppo di DGF siano stati ampiamente descritti, tuttavia il suo completo meccanismo fisiopatologico resta ad oggi non ancora chiarito nei suoi dettagli. E' ad ogni modo ipotizzabile che ci possa essere un percorso finale comune dopo il danno renale, più o meno indipendente dalla sua eziologia che porta ad una alterazione istologica e alla perdita di massa di nefroni con conseguente aumento di creatinina sierica [Shoskes 1998].

### **Influenza sull'outcome**

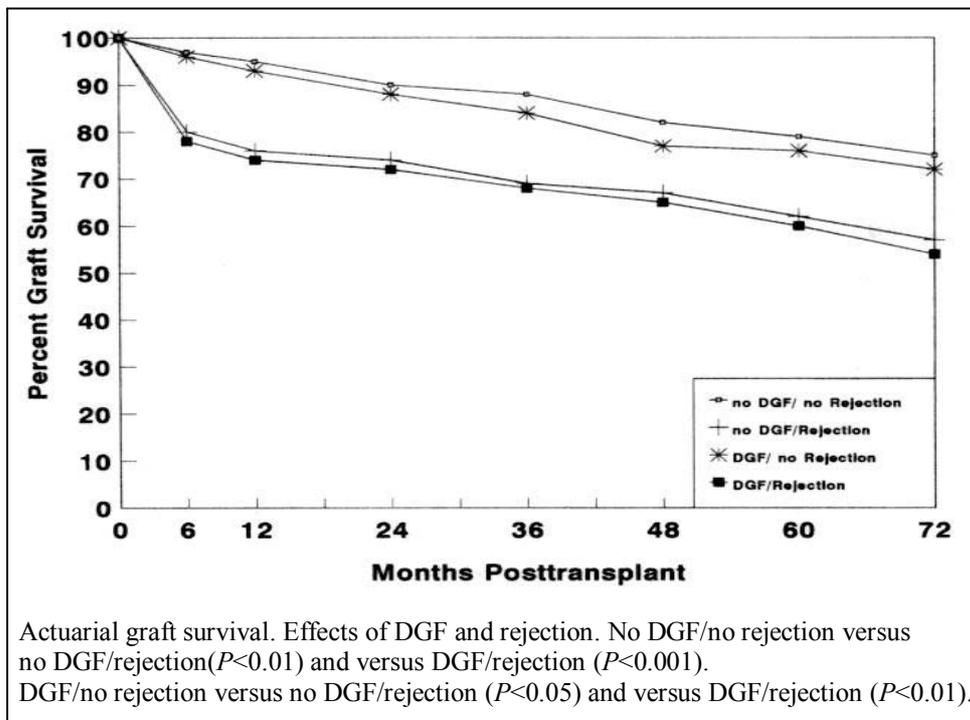
Se da una parte l'eziologia e il meccanismo di DGF è complesso e non sempre la letteratura scientifica porta a risultati concordanti, dall'altra, gli effetti clinici lesivi che la DGF comporta dopo trapianto renale, sono ben documentati.

In molti studi è riportata una evidente associazione tra DGF e una ridotta sopravvivenza del graft [Koning 1997, Halloran 1988, Ploeg 1992], nonostante il preciso contributo della DGF sulla funzionalità e sopravvivenza del trapianto è ancora discusso in maniera controversa. Alcuni autori infatti identificano DGF come un fattore predittivo indipendente di poor graft survival (fig.3) [Shoskes 1998, Ojo 1997, Feldman 1996], altri invece la correlano ad un ridotto tasso di sopravvivenza solo quando è associata al rigetto acuto (fig 4) [Marcen 1998, Troppmann 1996].

Da ultimo, lo studio di Boom e collaboratori del 2000 evidenzia un chiaro peggioramento della funzionalità renale come conseguenza di DGF nel medio termine, senza però correlarla ad una ridotta sopravvivenza del graft.



**Fig 3:** From: Shoskes DA, Cecka JM. Deleterious effects on delayed graft function in cadaveric renal transplant recipients independent of acute rejection. *Transplantation* 1998; 66: 1697-1701



**Fig 4:** From: Marcen R, Orofino L, Pascual et al. Delayed graft function does not reduce the survival of renal transplant allograft. *Transplantation* 1998; 66: 461-466.

La DGF incide ampiamente sulla spesa sanitaria: essa comporta infatti una ospedalizzazione prolungata ed una aumentata complessità nella gestione del paziente nel post-trapianto a seguito del ricorso della seduta dialitica, ad eventuali indagini biotiche, a terapia immunosoppressiva più complessa e ad esami laboratoristico-strumentali necessari per la ricerca delle possibili cause che ne hanno determinato la comparsa [Matas 1997 Freedland 1999, Johnson 1999].

Molti sforzi sono stati fatti per prevenire la perdita del graft dopo DGF, incluse modifiche della terapia immunosoppressiva. E' possibile, tuttavia, dimostrare che variazioni nella terapia immunosoppressiva non sempre raggiungono un miglior outcome nei pazienti con DGF [Katznelson 1996].

In considerazione di quanto finora esposto, appare chiaro come sia fondamentale diagnosticare precocemente l'instaurarsi di DGF, individuare i possibili fattori di rischio, quando possibile correggerli rapidamente, nonché identificare nuove strategie che mirino a ridurre l'incidenza.

## **DEFINIZIONE**

Una delle maggiori barriere nello studio della ritardata ripresa funzionale o Delayed Graft Function (DGF), con ovvie conseguenze sulla comparazione dei risultati dei numerosi studi clinici, è sostanzialmente rappresentata dalle sue differenti definizioni a seconda degli autori.

### **Definizione classica**

La definizione usata più frequentemente in bibliografia, ovvero la necessità di dialisi nella prima settimana dopo il trapianto, fino al momento in cui non vi sarà un consenso generale tra le varie alternative proposte, la necessità di dialisi nella prima settimana dopo trapianto sembra rimanere il più valido termine, nonostante le limitazioni che tale definizione racchiude :

- la diagnosi di DGF può essere espressa solo dopo una settimana;
- la definizione non permette di differenziare i vari livelli di gravità della disfunzione del graft;
- non esiste un generico accordo fra i nefrologi circa le indicazioni alla richiesta di dialisi, ciò significa che identifica pazienti con DGF anche coloro che necessitano di dialisi per altre indicazioni come ad esempio l'iperkaliemia, che in alcuni casi potrebbe essere non direttamente correlata alla ritardata funzione del graft.

### **Definizioni alternative**

In molti studi, provenienti per la maggior parte da singoli centri, altri fattori sono stati utilizzati per definire la DGF. Una diuresi minore di 1200 mL al

giorno, o la non diminuzione della concentrazione di creatinina sierica del 10% o più, entro le 48 ore post intervento di trapianto, sono stati adottati come parametro di caratterizzazione [Shoskes 2001]. Altri studi hanno puntato l'attenzione alla precoce funzionalità del graft utilizzando il valore della creatinina al giorno 10 post trapianto di 25 mg/dL come spartiacque fra l'immediata e la ritardata ripresa funzionale. Altri autori, ancora, hanno definito la precoce funzionalità renale in termini di tempo richiesto al rene per raggiungere il valore di più di 10mL/min la clearance della creatinina (calcolata con l'equazione di Cockcroft e Gault) [Cosio 1997].

La più recente definizione della Slow Graft Function (SGF); introdotta per individuare un gruppo intermedio di riceventi di trapianto renale che non ha una Immediate Graft Function (IGF), ma al contempo non sufficiente per rientrare nella definizione di DGF, non ha di certo semplificato la risposta di una più precisa ed inequivocabile definizione di DGF.

In tabella 1 vengono riassunte alcune fra le diverse definizioni di DGF, IGF e SGF reperibili in bibliografica, che vanno ad aggiungersi a quelle sopra descritte.

STUDY REFERENCE	SGF	DGF	IGF
<b>Ferguson CJ, 1990</b>		Needed for dialysis or a reduction in serum creatinine of less than 15% within 4 days post tx.	
<b>Giral Class M, 1998</b>		Time to achieve a creatinine clearance of more than 10 mL/min calculated by the Cockcroft-gault formula	
<b>Boom H, 2000</b>		Serum creatinine levels increased or remained unchanged or decreased less than 10% per day in three consecutive days in the first week.	
<b>Halloran PF, 2001</b>		Urine output of more than 1 L in the first 24 h.	
<b>Gowna TA, 2002</b>	Urine output < 300 cc/6h or a rising serum creatinine and were classified as SGF if they don't need dialysis.	Urine output < 300 cc/6h or a rising serum creatinine and were classified as SGF if they needed dialysis.	
<b>Iglesias M RA, 2002</b>		Needed on or more dialysis or patients with initial oliguria who required 20 days or more to normalize serum creatinine.	
<b>Park JH, 2002</b>	Serum creatinine levels $\geq 1.2$ mg/dL at day 14 after tx.		Serum creatinine levels < 1.2 mg/dL at day 14 after renal tx
<b>Humar A, 2002</b>	Serum creatinine levels >3 mg/dL without needed of dialysis	Need of dialysis in the first week post tx	Serum creatinine levels <3 mg/dL post tx day 5.
<b>Govani MV, 2004</b>		Calculating the creatinine reduction ratio on post transplant day 2 (serum creatinine on day 1 minus creatinine on day 2, multiplied by 100, and divided by serum creatinine on day 1) where $\leq 30$ was deemed poor.	
<b>Johnston O, 2006</b>	The creatinine reduction ratio between time 0 of tx and day 7 post tx of 70% without needed dialysis.	The creatinine reduction ratio between time 0 of tx and day 7 post tx of < 70% requiring dialysis.	The creatinine reduction ratio between time 0 of tx and day 7 post tx >70%.
<b>Sandid MS, 2006</b>	Serum creatinine level decreased of 50% by day 3 post tx without the need of dialysis.		

**Tabella 1:** Diverse definizioni di DGF, IGF e SGF in bibliografia

## **INCIDENZA**

Esiste una ampia variabilità nell'incidenza riportata nei diversi studi, la cui percentuale oscilla tra il 5% e il 95% [Brennan 2004; Brook 2003], in relazione principalmente dalla sorgente del graft: se donatore vivente o non-heart beating donor rispettivamente. Tuttavia il tasso di incidenza che più frequentemente ritroviamo in bibliografia fra riceventi da donatore cadavere varia fra il 20% e il 40% [Koning 1997, Siddiqi 2004].

Nell'attesa di una ridefinizione del parametro di DGF, le varie definizioni attualmente disponibili, tendono ad influenzare il tasso di rappresentazione.

I miglioramenti nella gestione del donatore e del ricevente, così come pure le migliorate modalità diagnostiche e terapeutiche sembrano non aver ridotto il tasso globale della disfunzione, né aver mitigato l'effetto della DGF sul breve e lungo termine.

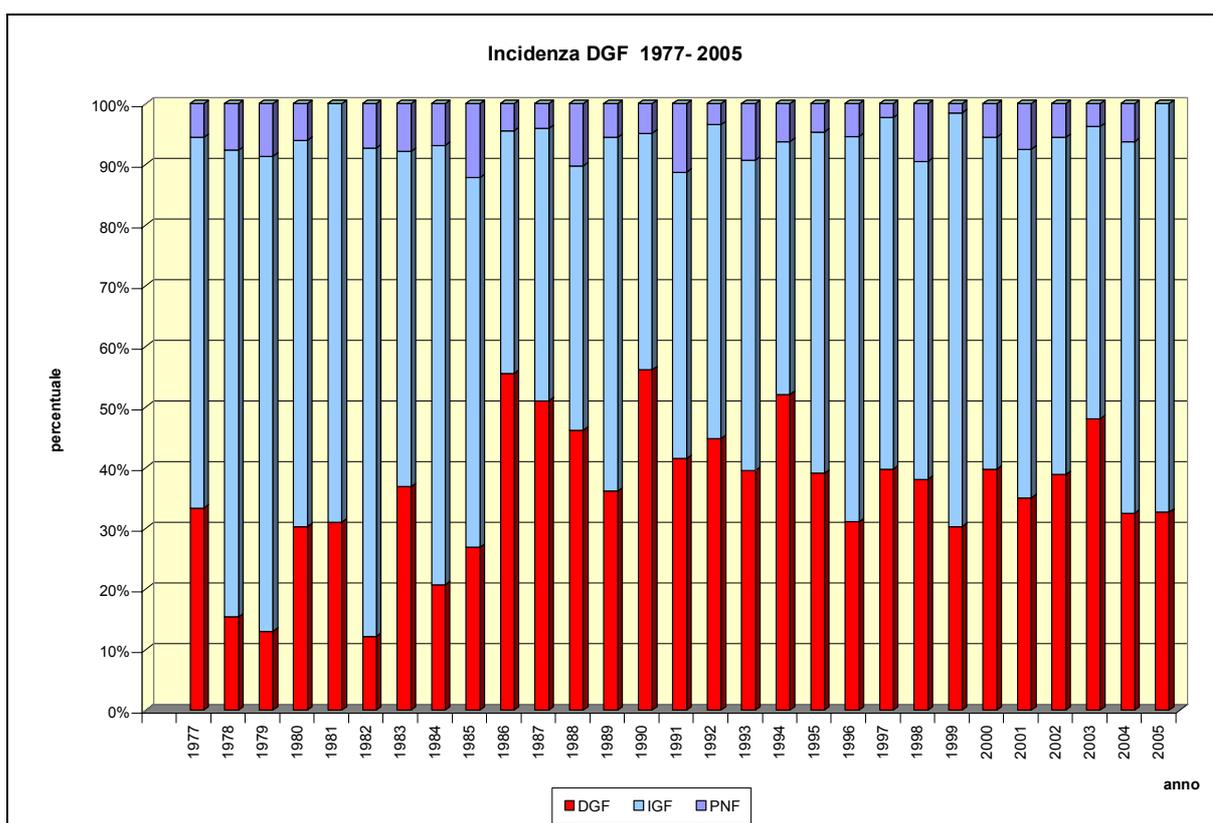
Questo fallimento potrebbe essere in parte spiegato con l'espansione dei criteri di accettabilità per donatori. Negli ultimi anni infatti, gli sforzi mirati ad espandere il pool dei donatori per la persistente carenza, ha portato all'accettazione di donatori marginali e donatori sempre più anziani, fattori che più facilmente possono predisporre all'insorgenza di DGF.

In uno studio multicentrico spagnolo, Sola e collaboratori riportano un'incidenza costante di DGF nei 10 anni presi in esame. Nello studio, l'aumentata età del ricevente e del donatore, il BMI, la percentuale di HLA incompatibilità fra donatore e ricevente; fattori di rischio per DGF, vengono contrastati da fattori

protettivi per DGF, quali un minor tempo di ischemia fredda e una maggior frequenza dell'uso di dialisi peritoneale spiegando in questo modo la costanza della percentuale di incidenza di DGF sulla decade esaminata [Sola 2004].

Nel grafico 2, il grafico rappresenta l'incidenza di DGF nella nostra Unità operativa a partire dall'anno 1977 a tutto il 2005.

Come si evince dal grafico, anche nella nostra realtà il tasso di incidenza di DGF negli ultimi 10 anni è sovrapponibile al tasso riportato in letteratura.



**Grafico 1:** Incidenza DGF nei pazienti sottoposti a trapianto renale dal 1977 al 2005 presso l'Unità Operativa di Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Policlinico Universitario S.Orsola, Bologna.

## **SCOPO DELLO STUDIO**

L'obiettivo principale di questo studio è stato di analizzare i fattori di rischio di DGF, definita come la necessità di dialisi entro la prima settimana dal trapianto renale, ponendo particolare attenzione ai parametri intra-operatori come espressione dello stato emodinamico del ricevente durante l'intervento di trapianto renale.

Nello specifico si è cercato di indagare se uno squilibrio emodinamico fosse associato a un più alto rischio di DGF.

Obiettivo secondario dello studio è consistito nell'esaminare l'impatto che l'insorgenza della DGF ha sul recupero della funzionalità renale e sulla sopravvivenza del trapianto a lungo termine.

## **PAZIENTI E METODI**

Il disegno dello studio è di tipo retrospettivo caso-controllo.

La popolazione presa in esame include pazienti sottoposti a trapianto renale presso l'Unità Operativa di Nefrologia, Dialisi e Trapianto Renale del Policlinico Universitario S.Orsola, tra gennaio 2001 e dicembre 2005.

I dati sono stati recuperati dal database elettronico dell'Azienda Ospedaliera S.Orsola Malpighi.

Durante questo periodo, l'intervento di trapianto è stato condotto dallo stesso team chirurgico, utilizzando gli stessi protocolli di gestione intra-operatoria.

I casi sono rappresentati dai pazienti che hanno sviluppato DGF, definita come la necessità di dialisi nella prima settimana dopo trapianto, mentre i pazienti che non soddisfano tale criterio sono stati considerati come immediat graft function (IGF) e quindi valutati come controlli.

Sono stati esclusi dallo studio pazienti sottoposti a trapianto renale da donatore vivente, doppi trapianti e trapianti combinati. Sono stati anche esclusi pazienti ritornati in Sala Operatoria nella prima settimana dopo trapianto e pazienti la cui ripresa funzionale del graft non è mai avvenuta.

Al fine di evitare l'introduzione di effetti confondenti dovuta a precedente immunosoppressione e/o la presenza di anticorpi preformati, sono stati inoltre esclusi i pazienti portatori di ogni forma di trapianto precedente.

155 pazienti sono risultati eleggibili per lo studio; dei quali 58 casi (DGF) e 97 controlli (IGF).

## **Parametri Intraoperatori**

Pressione Arteriosa Media (PAM). La pressione arteriosa è stata monitorizzata in maniera invasiva con catetere intravascolare preferenzialmente in arteria radiale, tramite trasduttore meccano-elettrico.

La PAM può essere considerata come indice di pressione di perfusione tissutale e quando maggiore di 60mmHg è considerata sufficiente per sostenere il graft.

Sono state di conseguenza registrate  $PAM \leq 60$  mmHg, mantenuti per più di 7 minuti. La PAM viene calcolata con la seguente formula:

$$PAM = [(pressione diastolica \times 2 + pressione sistolica)] / 3$$

equivalente a

**MAP (mean arterial pressure):**

$$MAP \cong P_{dias} + \frac{1}{3}(P_{sys} - P_{dias})$$

Pressione Venosa Centrale (PVC). La PVC viene misurata in maniera invasiva con catetere intravascolare e trasduttore meccano-elettrico, che rileva l'impulso meccanico del sangue dal lume e lo trasmette in tempo reale al monitor paziente, fornendo un valore massimo minimo e uno medio e costruendo un' onda sfigmica sempre visibile sul monitor. Da tale monitoraggio viene registrata la PVC in tre diversi momenti rispettivamente denominati PVC 1, PVC 2, PVC 3: all'inizio dell'operazione chirurgica, che coincide col termine dell'induzione dell'anestesia e prima dell'incisione chirurgica; alla riperfusione del graft ed al termine dell'operazione chirurgica intesa come fine suture - risveglio.

La PVC dipende da molteplici fattori, fra cui prevalgono la funzione ventricolare destra e il volume ematico circolante.

La PVC viene espressa in questo studio in mm di Hg, (ogni mmHg corrisponde a circa 1,3 cm H<sub>2</sub>O).

Trasfusioni. Tutti i pazienti che si sottopongono a trapianto renale hanno a disposizione sangue e plasma di banca per eventuali necessità trasfusive decise su base clinica caso per caso. Per evitare una possibile immunizzazione, le sacche di emazie vengono richieste, filtrate e irradiate.

Cristalloidi. La quantità di liquidi infusi viene registrata in mL. La principale fonte di cristalloidi utilizzata è rappresentata dalla soluzione salina di NaCl al 0,9% e da una soluzione poli-elettrolitica equilibrata sulla guida del monitoraggio seriato intra-operatorio degli elettroliti.

Colloidi. Fra i colloidi la preferenza è rivolta ai poli-amidi rispetto alle poligeline .

Emoglobina (Hb). Controllata in maniera seriata durante l'intervento con l'obiettivo di mantenerla nell'intervallo compreso fra gli 8 e i 10 g/dL. Nello studio viene registrato il valore di emoglobina in g/dL pre- intervento, fine intervento e come differenza assoluta fra i due valori. Rispettivamente denominati Hb 1, Hb 2 e  $\Delta$  Hb.

Dopamina. Qualora venga somministrata, viene infusa ad una velocità di 2gamma Kg/min.

Diuresi. A tutti i pazienti sottoposti a trapianto renale, viene inserito, in sala operatoria, il catetere vescicale collegato ad urinometro per la raccolta urina e monitoraggio di questa in mL.

Antipertensivi. L'antipertensivo di scelta è rappresentato dalla clonidina cloridrato e viene somministrato solo su necessità per severi rialzi pressori.

### **Covariate**

Sono stati analizzati altri 17 potenziali predittivi di DGF. Le variabili del ricevente includono età, sesso, panel of reactive antibody (PRA), human leukocyte antigen (HLA) matches, tempo di ischemia fredda, modalità dialitica (emodialisi o dialisi peritoneale), età dialitica e tempo di attesa per il trapianto.

Le variabili del donatore hanno incluso età, sesso, creatinina terminale, causa del decesso, storia di ipertensione, fumo, diabete e patologia cardiovascolare.

### **Funzionalità del graft**

La funzione renale viene studiata come espressione della creatinina sierica e clearance della creatinina a 1 mese, 3 mesi, 1 anno e 2 anni dopo trapianto renale. La clearance della creatinina è stata calcolata usando la formula di Cockcroft-Gault [Cockcroft 1976]:

$$[(140 - \text{age}) \times \text{weigh (Kg)} \times (A) / (\text{serum creatinine mmol/L} \times 0,8)]$$

Dove A = 1 nei maschi e A = 0.85 nelle femmine.

### **Sopravvivenza del graft**

La sopravvivenza del graft viene calcolata sulla perdita del graft e non sulla morte del paziente con graft funzionante.

## **Protocollo peri-operatorio**

I pazienti vengono generalmente ricoverati dalle 4 alle 8 ore prima del trapianto renale da cadavere. Prima di entrare in sala operatoria i pazienti ricevono metilprednisolone, basiliximab, gastroprotettore e antibiotico come profilassi di copertura. L'inibitore della calcineurina può anche essere somministrato nel pre-operatorio.

Intraoperativamente tutti i pazienti ricevono furosemide e metilprednisolone, subito dopo la riperfusione del graft.

Al rientro dalla sala operatoria i pazienti ricevono metilprednisolone, antibiotico e gastroprotettore .

Tutti i pazienti vengono successivamente trattati con steroidi, inibitori della calcineurina e agenti antiproliferativi (micofenolato miofetile, micofenolato acido e azatioprina).

In comparsa di DGF gli inibitori della calcineurina non vengono somministrati.

## **Analisi statistiche**

I valori sono espressi come percentuale o media  $\pm$  deviazione standard . Al fine di esaminare le differenze tra i pazienti che presentano IGF e DGF è stato utilizzato il test del  $\chi^2$  per le variabili categoriche e il Wilcoxon-Mann test per le variabili continue. Tutte le variabile risultate significative all'univariata sono state inserite nel modello di regressione logistica per calcolare l'odd ratio (OR) per DGF.

La sopravvivenza del graft è stata determinata con la costruzione della curva di Kaplan-Meier e il long-rank test è stato utilizzato per comparare le differenze tra

i due gruppi. Le analisi sono state effettuate utilizzando il programma di computer SAS versione 8.02 (SAS Institute, Cary North Caroline).

Un p-value  $<0.05$  è stato considerato significativo.

# RISULTATI

## Descrizione della popolazione

Le caratteristiche cliniche e socio-demografiche basali del campione sono mostrate in tabella 2.

	PAZIENTI
<b>PARAMETRI INTRAOPERATORI</b>	
Pam $\leq$ 60mmHg(%)	20.00
Dopamina Si(%)	74.19
Ipotensivi Si (%)	20.65
Colloidi Si (%)	34.84
PVC1 mmHg (media $\pm$ sd)	8.25 $\pm$ 3.53
PVC2 mmHg (media $\pm$ sd)	9.22 $\pm$ 3.79
PVC3 mmHg (media $\pm$ sd)	9.23 $\pm$ 3.12
Hb 1 g/dL(media $\pm$ sd)	11.88 $\pm$ 1.70
Hb 2 g/dL (media $\pm$ sd)	11.12 $\pm$ 1.44
Hb delta (media $\pm$ sd)	1.06 $\pm$ 0.95
Liquidi mL (media $\pm$ sd)	2310.97 $\pm$ 774.83
Diurisi mL (media $\pm$ sd)	264.94 $\pm$ 270.00
<b>RICEVENTE</b>	
Genere M (%)	63.87
Età anni (media $\pm$ sd)	47.69 $\pm$ 13.89
Tipo dialisi Emodialisi (%)	75.97
Età dialitica mesi (media $\pm$ sd)	39.13 $\pm$ 27.18
Tempo di attesa mesi (media $\pm$ sd)	26.05 $\pm$ 26.19
HLA matches >3 (%)	43.23
Ultimo PRA >50% (%)	5.81
<b>DONATORE</b>	
Genere M (%)	52.26
Età anni>50y (%)	48.89 $\pm$ 17.14
Fumo (%)	23.87
Ipertensione (%)	28.39
Diabete (%)	7.74
Patologie cardiovascolari (%)	10.32
Creatinina (media $\pm$ sd)	0.92 $\pm$ 0.23
Causa decesso Trauma cranico (%)	34.19
Ischemia fredda ore (media $\pm$ sd)	16.96 $\pm$ 4.76

**Tabella 2:** Caratteristiche basali del campione.

Il 63% dei riceventi sono maschi comparati al 52% del pool dei donatori.

La media dell'età dei riceventi è di anni  $47.69 \pm 13.89$ , mentre l'età media dei donatori è di anni  $48 \pm 17.14$ .

La media della creatinina sierica finale del donatore è di 0.92 mg/dL. La causa di decesso è rappresentata dal 34% da trauma cranico verso tutte le altre cause di decesso. Nell'anamnesi del donatore il 23% risulta essere fumatore, il 7% diabetico, il 28% ha anamnesi positiva per ipertensione, e il 10% è positivo per patologie cardiovascolari.

La media del tempo di ischemia fredda del rene è di 17 ore con una deviazione standard di più  $\pm 4$  ore.

HLA espresso come numero di compatibilità (range 0-6), mostra che il 43.23% dei pazienti ha un indice di compatibilità maggiore di 3.

L'ultimo PRA raggiunge una positività di grado medio-alto ( $>50\%$ ) nel 5,8 % dei riceventi.

I pazienti hanno aspettato per una media di 26 mesi per ottenere il trapianto di rene.

La tecnica dialitica più utilizzata dai riceventi era l'emodialisi (75%), comparata alla tecnica di dialisi peritoneale.

Tra i parametri di sala operatoria, la maggior parte dei pazienti ha ricevuto infusione di dopamina 74%, e il 20% del campione ha presentato episodi di  $PAM \leq 60$  mmHg oltre ai 7 minuti. L'utilizzo di antiipertensivi su esigenze temporanee è avvenuto nel 21% dei pazienti. Sono stati infusi liquidi per una

quantità media di mL  $2310 \pm 774.83$ . I colloidi sono stati infusi nel 34% dei pazienti: i 54 pazienti che hanno ricevuto tale infusione è stata per una quantità media di mL  $530.56 \pm 208.19$  (dato non mostrato).

Hanno ricevuto trasfusioni 12 pazienti (dato non inserito in tabella)

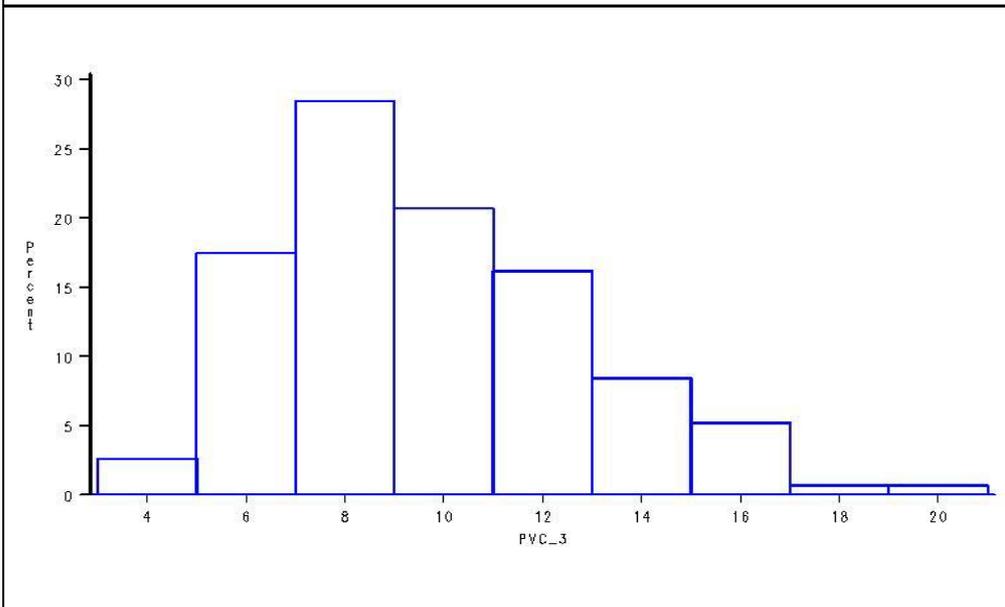
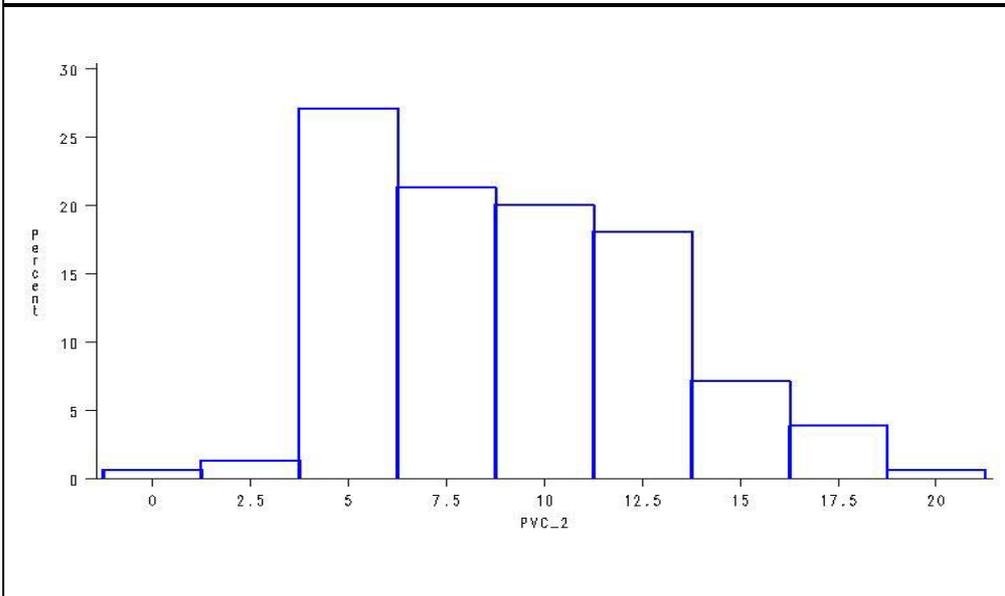
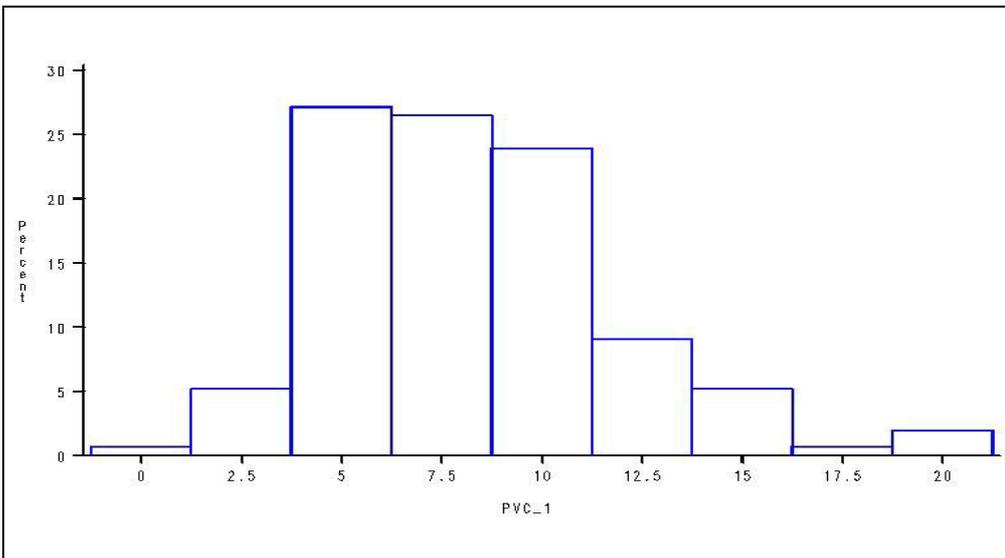
La diuresi media intra-operatoria è di  $264 \text{ mL} \pm 270 \text{ mL}$ . (molti hanno diuresi 0)

L'emoglobina media di Hb di inizio intervento è di  $11.88 \pm 1.70$  g/dL, di fine intervento è di  $11.12 \pm 1.44$  g/dL; con una differenza media fra i due valori di  $1.06 \pm 1.44$  g/dL.

La media della PVC al tempo 1 è  $8.25 \pm 3.53$ , al tempo 2 è  $9.22 \pm 3.79$ , al tempo 3 è  $9.23 \pm 3.12$ .

Il cut-off della PVC a 8 mmHg, utilizzato successivamente nell'analisi univariata e nella successiva multivariata, è basato sul valore mediano della distribuzione della variabile al tempo 1 della popolazione in studio.

Nel grafico 2 è rappresentata la distribuzione di frequenza della PVC ai tre diversi tempi.



**Grafico 2:** Frequenza distribuzione PVC 1, PVC 2 e PVC 3.

## Confronto tra i gruppi DGF e IGF

La tabella 3 mostra la comparazione fra le caratteristiche dei 58 pazienti che sviluppano DGF (37%) con i 97 pazienti che non presentano tale evento (63%).

	IGF	DGF	P_value *
<b>PARAMETRI INTRAOPERATORI</b>			
PAM ≤ 60 mmHg (%)	19.59	20.60	0.8682
Dopamina Sì (%)	71.13	79.31	0.2603
Antipertensivi Sì (%)	22.68	17.24	0.4182
Cristalloidi Sì (%)	35.05	34.48	0.9428
PVC1 ≤ 8 (%)	55.67	65.52	0.2271
PVC2 ≤ 8 (%)	44.33	60.34	0.0536
PVC3 ≤ 8 (%)	<b>39.18</b>	<b>63.79</b>	<b>0.0030</b>
Hb inizio (media±sd)	11.85±1.76	11.93±1.61	0.7302
Hb fine (media±sd)	11.04±1.61	11.24±1.12	0.0939
Hb delta (media±sd)	1.06±0.89	1.07±1.06	0.6914
Liquidi ≤ 2250 (%)	<b>44.33</b>	<b>63.79</b>	<b>0.0190</b>
Diurisi (media±sd)	283.54±285.14	222.43±232.53	0.3883
<b>RICEVENTE</b>			
Genere M (%)	62.89	65.52	0.7415
Età anni >50 (%)	<b>41.24</b>	<b>67.24</b>	<b>0.0017</b>
Tipo dialisi Emodialisi (%)	73.96	79.31	0.4513
Dialisi >36mesi (%)	<b>39.58</b>	<b>58.62</b>	<b>0.0218</b>
Ultimo PRA >50% (%)	4.12	8.62	0.4783
HLA matches >3 (%)	44.33	41.38	0.7197
<b>DONATORE</b>			
Genere M (%)	52.58	51.72	0.9180
Età anni >50 (%)	<b>45.36</b>	<b>68.97</b>	<b>0.0043</b>
Fumo (%)	22.68	25.86	0.6530
Ipertensione (%)	<b>20.62</b>	<b>41.38</b>	<b>0.0055</b>
Diabete (%)	6.19	10.34	0.3484
Patologie cardiovascolari (%)	7.22	15.52	0.1002
Creatinina (media±sd)	0.90±0.22	0.97±0.24	0.1020
Causa decesso: Trauma cranico (%)	<b>40.21</b>	<b>24.14</b>	<b>0.0413</b>
Ischemia fredda (media±sd)	16.45±4.61	17.84±4.93	0.0988

**Tabella 3:** caratteristiche pazienti DGF e IGF.

Per quanto riguarda le caratteristiche del donatore, i due gruppi sono simili per quanto riguarda la creatinina media finale, l'anamnesi positiva per fumo, diabete e patologie cardiovascolari.

Anche fattori di rischio precedentemente riconosciuti come associati a DGF: in specifico HLA., PRA, tempo di ischemia fredda, nel nostro campione non mostrano differenze significative.

Come si nota in tabella 1 il gruppo IGF ha una età più giovane sia per quanto riguarda il ricevente che per quanto riguarda il donatore.

I riceventi con una storia di dialisi prima del trapianto superiore ai 36 mesi più facilmente sviluppano DGF, mentre il tipo di tecnica dialitica risulta simile nei due gruppi.

Il trauma cranico, come causa principale di decesso verso tutte le altre cause di morte, è associato a DGF. Anche la storia di ipertensione del donatore ha un impatto negativo sulla precoce funzionalità del graft.

Tra i parametri intra-operatori la percentuale di episodi di PAM  $\leq$  60 mmHg, percentuale di infusione la dopamina, percentuale di infusione di colloidi, quantità di diuresi, livello di Hg a inizio e fine intervento, Hg delta sono simili nei due gruppi, così come pure la PVC a inizio intervento e la PVC dopo riperfusione. D'altra parte i pazienti con DGF hanno più facilmente una PVC al termine dell'intervento più bassa e infondono una maggiore quantità di liquidi durante l'intero periodo intra-operatorio.

Ricevono trasfusioni 5 pazienti nel gruppo IGF e 7 pazienti nel gruppo DGF, p\_value non significativo (dato non mostrato).

Al fine di caratterizzare ulteriormente il contributo relativo di queste variabili al verificarsi di DGF, tutti i parametri risultanti significativi all'univariata ( $p < 0.05$ ) sono stati inseriti nel modello di regressione logistica.

	<b>Odds Ratio [95%CI]</b>
<b>CVP3</b>	
>8 mmhg	-
≤ 8 mmhg	<b>3.532 [1.635 - 7.629]</b>
<b>Quantità liquidi infusi</b>	
> 2250 ml	-
≤ 2250 ml	<b>2.124 [1.000 - 4.509]</b>
<b>Età donatore</b>	
≤ 50 anni	-
>50 anni	0.804 [0.299 - 2.163]
<b>Età ricevente</b>	
≤ 50	-
>50y	<b>2.718 [1.106 - 6.681]</b>
<b>Dialisi pre-tx</b>	
≤ 36 mesi	-
>36 mesi	1.599 [0.759 - 3.369]
<b>Ipertensione Donatore</b>	
No	-
Si	2.426 [0.999 - 5.892]
<b>Causa di morte donatore</b>	
Altre cause	-
Trauma cranico	0.672 [0.273 - 1.656]

**Tabella 4:** Fattori di rischio per DGF: Regressione logistica multivariata. Variabili inclusi nel modello basate sulla significatività all'univariata. ( $p < 0.05$ ).

Nella regressione logistica il valore di PVC 3 è fortemente associato allo sviluppo di DGF. Il rischio di DGF aumenta più di tre volte quando la PVC al termine dell'intervento è minore o uguale a 8 mmHg (OR=3.53, C.I 95% = 1.63-7.26).

L'infusione di liquidi maggiore a 2250 ml è associata a un più basso rischio di DGF.

Un'età del ricevente maggiore di 50 anni è risultata essere fattore di rischio indipendente per DGF (OR=2.72, C.I.95% = 1.11-6.7).

L'odd ratio delle variabili "età dialitica" e "storia di ipertensione nel donatore", in relazione alla DGF, mostrano valori positivi ma non raggiungono la significatività statistica.

Anche l'età e la causa di morte nel donatore perdono di significatività quando inserite nel modello multivariato.

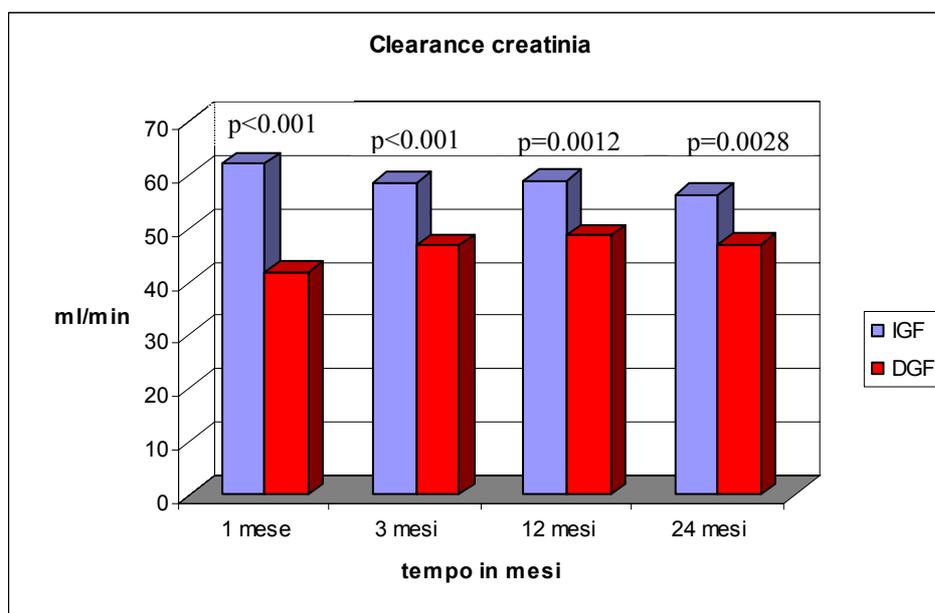
## Funzionalità del graft

Come si nota dai grafici, i pazienti con DGF mostrano valori più bassi di clearance creatinina e valori più alti di creatinina sierica entrambe risultano significativamente differenti durante tutti i rilevamenti avvenuti all'interno dei 2 anni post-trapianto renale.

	IGF	DGF	P_value*
Clearance creatinina 1 mese (media±sd)	62.20±19.17	41.70±16.45	<0.001
Clearance creatinina 3 mesi (media±sd)	58.62±16.76	46.84±16.44	<0.001
Clearance creatinina 12 mesi (media±sd)	58.97±18.57	48.62±17.89	0.0012
Clearance creatinina 24 mesi (media±sd)	56.33±18.31	47.03±18.34	0.0028

\*Wilcoxon-Mann Whitney test

**Tabella 5:** Dosaggio clearance creatinina ai diversi tempi.

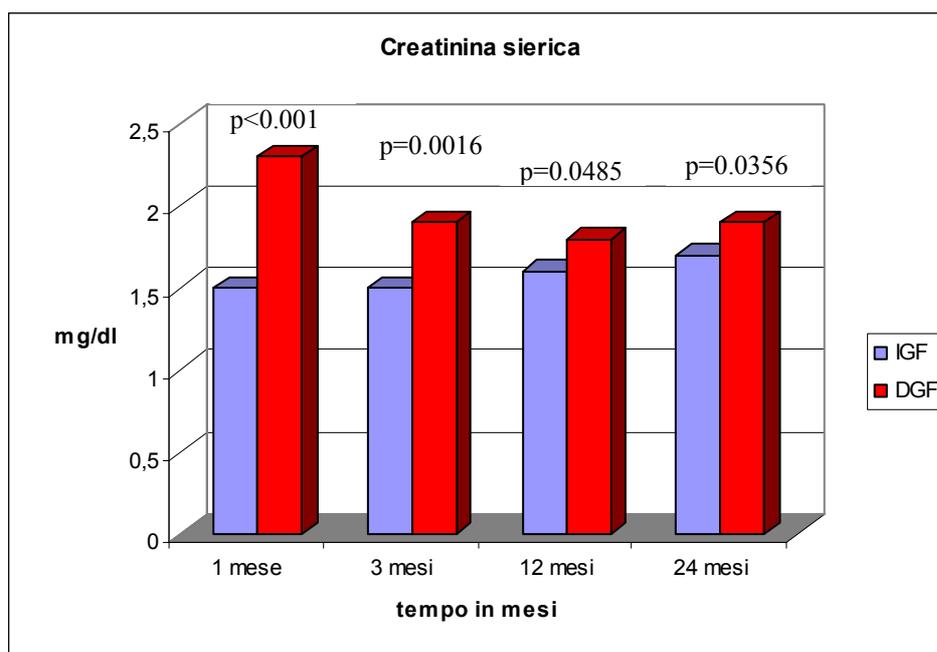


**Grafico 3:** Dosaggio clearance creatinina ai diversi tempi (come da tabella).

	<b>IGF</b>	<b>DGF</b>	<b>P_value</b> *
Creatinina sierica 1 mese (media±sd)	1.5±0.5	2.3±1.4	<0.001
Creatinina sierica 3 mesi (media±sd)	1.5±0.4	1.9±0.8	0.0016
Creatinina sierica 12 mesi (media±sd)	1.6±0.5	1.8±0.8	0.0485
Creatinina sierica 24 mesi (media±sd)	1.7±0.9	1.9±1.0	0.0356

\*Wilcoxon-Mann Whitney test

**Tabella 6:** Dosaggio creatinina sierici ai diversi tempi.

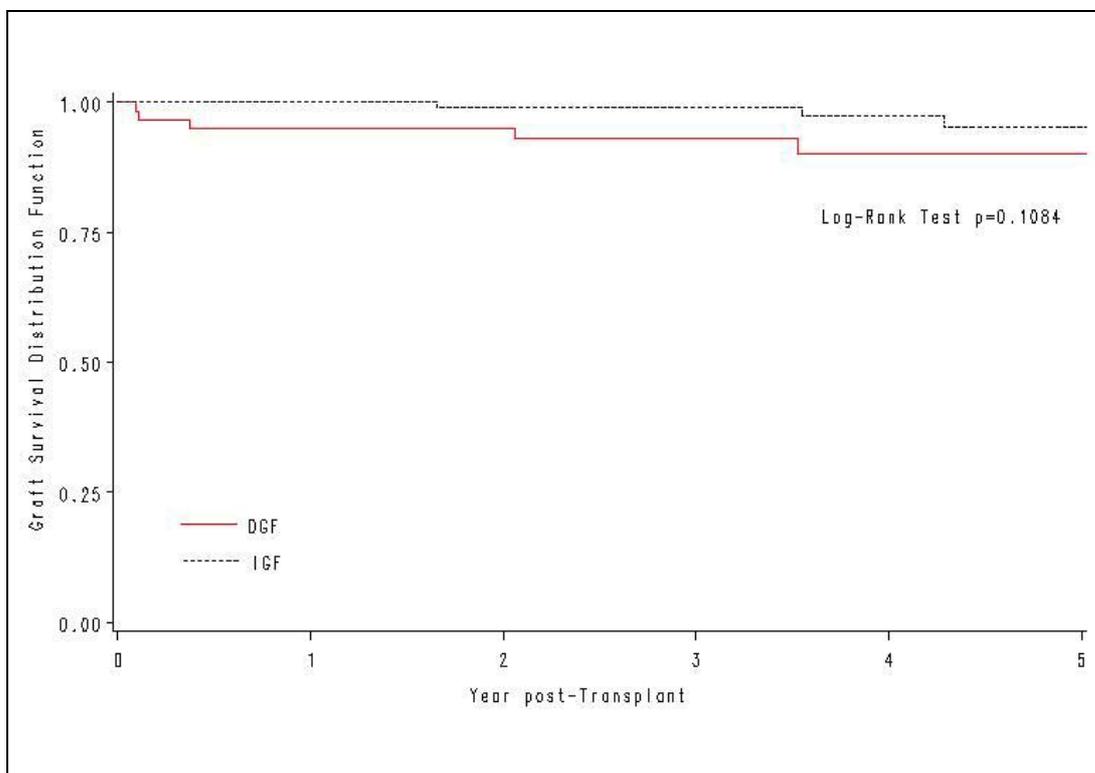


**Grafico 4:** Dosaggio creatinina sierici ai diversi tempi (come da tabella).

## Sopravvivenza del graft

L'influenza della DGF sulla sopravvivenza del graft nel lungo termine è mostrata nel grafico 5 tramite una curva di Kaplan-Meier.

Sebbene, dopo 5 anni, la curva di sopravvivenza del graf tenda ad essere più bassa nel gruppo DGF, tale differenza non raggiunge la significatività statistica (long rank test  $p=0.1084$ )



**Grafico 5:** Sopravvivenza del graft nel tempo.

## **DISCUSSIONE**

Nel nostro studio si è proposto di indagare i fattori di rischio di DGF, inserendo fra questi, anche le variabili intra-operatorie.

I pochi studi che ritroviamo in bibliografia, indicano l'importanza dello stato emodinamico del ricevente come influente sulla ripresa della funzionalità renale nel post trapianto. Tali studi possono essere così schematizzati.

- Le dialisi pre-trapianto che portano alla deplezione dei fluidi intravascolari sono associate con un aumento di incidenza di DGF [Van Loo 1998, Snyder 2002, McCormick 2004]
- L'introduzione di protocolli per il caricamento di liquidi prima e durante l'intervento riduce il tasso di DGF [Luciani 1979, Carlier 1983, Rajagopalan 1986, Thomsen 1987, Shackleton 1995].
- La pressione arteriosa polmonare sotto i 20 mmHg, la pressione arteriosa media sotto i 100 mmHg e il volume di plasma sotto i 45 mL/kg alla riperfusione del graft, sono fattori di rischio per DGF [Carlier 1982, Dawidson 1987, Toth 1998, Boom 2000].
- Il flusso di sangue nel trapianto renale dopo riperfusione può predire la precoce funzionalità del graft [Anderson 1977].

Queste osservazioni, prese tutte insieme implicano che una precoce ripresa funzionale del graft richiede un'adeguata perfusione del rene trapiantato che può essere raggiunta dall'espansione del volume intravascolare del ricevente.

Al contempo i pazienti con insufficienza cronica renale candidati a trapianto renale sono conosciuti per l'alta incidenza di patologie cardiovascolari, per i quali, un'espansione del volume intravascolare durante l'intervento, più facilmente potrebbe portare a ischemia cardiaca e ad edema polmonare.

Ecco quindi la necessità di indagare tutto quello che ruota attorno alla gestione emodinamica intra-operatoria, al fine di trovare un ipotizzabile indice di misura del giusto carico di volume di liquidi, valutando, diversamente dagli studi finora esistenti, il valore di PVC non solo come media dell'intero periodo intra-operatorio e/o come rilievo singolo subito alla riperfusione, ma anche come rilievo alla fine dell'intervento di trapianto.

Nonostante che 10-15 mmHg sono ancora raccomandati nel management anestesiológico per evitare necrosi tubulare secondaria a inadeguata idratazione intrao-peratoria [Carlier 1982, Sprung 2000], in un recente studio che prende in esame 90 riceventi di trapianto renale ad alto rischio cardiovascolare, una soddisfacente funzione renale è stata riportata con un target di PVC di 7-9 mmHg [De Gasperi 2006]. Questo valore è più alto ancora di quello ritrovato da Snoeijes e collaboratori, i quali individuano un cut off, riferito alla media intraoperatoria, di valore 6 cm H<sub>2</sub>O associato a un alto rischio di primary non function (PNF) nei pazienti che ricevono da donatori non-heart-beating donor (NHBD) [Snoeijes 2007].

Il nostro studio identifica una PVC di fine intervento minore di 8 mmHg fortemente associata ad un più alto rischio di DGF. Si può quindi ipotizzare che

diventa importante mantenere un buon volume circolante non solo alla riperfusione, ma il suo mantenimento fino alla fine dell'intervento.

Ferris e collaboratori hanno osservato un significativo e rapido declino del valore di PVC subito al rientro in reparto dopo l'intervento, nonostante che, per contrastare il fenomeno, si era ricorsi all'aggressivo sovraccarico di liquidi bilancio e il bilancio idrico permaneva positivo. Tale declino non è stato comunque associato a un aumento del tasso di necrosi tubulare acuta. [Ferris 2003].

Nel nostro studio, purtroppo non è stato possibile il monitoraggio della PVC dopo intervento al rientro in reparto, per cui si è reso impossibile confrontare tali dati, anche se è comunque supponibile che valori di PVC elevati durante intervento, tendano a ritornare al loro normale range fisiologico dopo intervento per una migliorata redistribuzione dei fluidi.

Come prevedibile, associato alla migliore ripresa funzionale, oltre al più alto valore di PVC che riflette, in condizioni normali, un maggior volume intravascolare circolante, anche una infusione di liquidi maggiore a 2250 mL è stata associata ad una precoce ripresa del graft.

Il volume circolante nei nostri pazienti è dipeso fondamentalmente da soluzioni cristalloidi poiché le trasfusioni durante l'intervento hanno riguardato 12 pazienti dei quali 5 per IGF e 7 per DGF (NS), mentre, i colloidi calcolati a parte, sono stati infusi in quantità non diversamente significativa nei due gruppi.

Infine l'infusione di albumina intra-operatoria viene menzionata nello studio di Dawidson IJ 1992 come associata ad una migliore ripresa funzionale del graft.

L'albumina, nel nostro centro, non rientra nei protocolli di gestione intraoperatoria.

In contrasto ai diversi studi che si ritrovano in letteratura [Humar 2002, Cecka 2001] nel nostro studio la DGF non incide sulla sopravvivenza del graft nel lungo termine, ma influenza negativamente il recupero della funzionalità renale nei due anni successivi.

I pazienti che sviluppano DGF, nei due anni analizzati del post-trapianto infatti, presentano un maggior livello di creatinina sierica e una minore clearance della creatinina quando comparata al gruppo di pazienti con IGF. Il differente recupero della funzionalità renale permane, rimanendo significativo durante tutto il periodo preso in considerazione.

Analogamente al nostro studio, Boom e collaboratori nel 2000, pur utilizzando una definizione diversa di DGF, avevano trovato, che la DGF influenzava la funzionalità renale ad 1 anno post-trapianto, e che questa non era associata alla sopravvivenza del graft nel breve e lungo termine.

Sebbene la perdita del graft è il peggiore tipo di disfunzione, e gli studi sull'outcome del trapianto hanno da tempo focalizzato l'attenzione sulla sopravvivenza nel breve e lungo termine, anche la ritardata ripresa funzionale è rilevante ai fini della valutazione dell'esito del trapianto. Infatti una funzione subottimale del trapianto richiede un più intenso follow-up, una maggiore gestione terapeutica e un più alto costo economico, si deduce così, che anche quando la DGF non porta alla perdita del graft ne influenza comunque la

funzionalità con una ripercussione negativa che persiste oltre la prima settimana post- trapianto.

## CONCLUSIONI

Dai nostri risultati, si evidenzia come lo stato emodinamico durante l'intervento di trapianto renale influisca sulla precoce funzionalità del graft. All'analisi multivariata, infatti si rinviene un valore di fine intervento di PVC minore-uguale ad 8 mmHg ed una quantità di liquidi infusi minore di 2250 mL strettamente associati al rischio per DGF.

Mantenere quindi un' adeguata perfusione intra-operatoria guidata dal monitoraggio della PVC durante l'intervento chirurgico diventa di fondamentale importanza per diminuire il rischio di DGF. Inoltre i pazienti che sviluppano DGF, nel nostro campione, presentano più facilmente una funzionalità del graft ridotta nei due anni indagati, rispetto coloro la cui funzionalità del graft è immediata.

## BIBLIOGRAFIA

**Anderson CB, Etheredge EE.**

Human renal allograft blood flow and early renal function.

*Ann Surg.* 1977 Nov;186(5):564-7.

**Azuma H, Nadeau K, Mackenzie HS, Brenner BM, Tilney NL.**

Nephron mass modulates the hemodynamic, cellular, and molecular response of the rat renal allograft.

*Transplantation* 1997;63: 519-528.

**Azuma H, Nadeau K, Takada M, Mackenzie HS, Tilney NL.**

Cellular and molecular predictors of chronic renal dysfunction after initial ischaemic/reperfusion injury of a single kidney.

*Transplantation* 1997: 64: 190-197.

**Boom H, Mallat MJK, DeFijter JW, Zwinderman AH, Paul LC.**

Delayed graft function influences renal function, but not survival.

*Kidney Int* 2000: 58: 859-866.

**Carlier M, Squifflet JP, Pirson Y, Decocq L, Gribomont B, Alexandre GP.**

Confirmation of the crucial role of the recipient's maximal hydration on early diuresis of the human cadaver renal allograft.

*Transplantation.* 1983 Oct;36(4):455-6.

**Carlier M, Squifflet JP, Pirson Y, Gribomont B, Alexandre GP.**

Maximal hydration during anesthesia increases pulmonary arterial pressures and improves early function of human renal transplants.

*Transplantation.* 1982 Oct;34(4):201-4.

**Cecka JM, Shoskes DA, Gjertson DW.**

Clinical impact of delayed graft function for kidney transplantation.

*Transplant Rev.* 2001; 15:57-56

**Cockcroft DW, Gault MH.**

Prediction of creatinine clearance from serum creatinine.

*Nephron* 16: 31-41, 1976.

**Cosio FG, Pelletier RP, Falkenhain ME, Henry ML, Elkhammas EA, Davies EA, Bumgardner GL, Ferguson RM.**

Impact of acute rejection and early allograft function on renal allograft survival.

*Transplantation* 1997; 63: 1611-15.

**Dawidson I, Berglin E, Brynger H, Reisch J.**

Intravascular volumes and colloid dynamics in relation to fluid management in living related kidney donors and recipients.

*Crit Care Med.* 1987 Jul;15(7):631-6.

**Dawidson IJ, Sandor ZF, Coorpender L, Palmer B, Peters P, Lu C, Sagalowsky A, Risser R, Willms C.**

Intraoperative albumin administration affects the outcome of cadaver renal transplantation.

*Transplantation.* 1992 Apr;53(4):774-82.

**De Gasperi A, Narcisi S, Mazza E, Bettinelli L, Pavani M, Perrone L, Grugni C, Corti A.**  
Perioperative fluid management in kidney transplantation: is volume overload still mandatory for graft function?

*Transplant Proc.* 2006 Apr;38(3):807-9.

**Feldman HI, Gayner R, Berlin JA, Roth DA, Silibovsky R, Kushner S, Brayman KL, Burns JE, Kobrin SM, Friedman AL, Grossman RA.**

Delayed function reduces renal allograft survival independent of acute rejection.

*Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 1306-1313.

**Ferguson CJ, Hillis AN, Williamas JD, Griffin PJ, Salaman JR.**

Calcium-channel blockers and other factors influencing delayed function in renal allografts.

*Nephrol Dial Transplant.* 1990;5(9):816-20.

**Ferris RL, Kittur DS, Wilasrusmee C, Shah G, Krause E, Ratner L.**

Early hemodynamic changes after renal transplantation: determinants of low central venous pressure in the recipients and correlation with acute renal dysfunction.

*Med Sci Monit.* 2003 Feb;9(2):CR 61-66.

**Freedland SJ, Shoskes DA.**

Economic impact of delayed graft function and suboptimal kidneys.

*Transplant Rev.* 1999, 13:168.

**Gaber LW, Gabr AO, Hathaway DK, Vera SR, Shokou-Amiri MH.**

Routine early biopsy of allograft with delayed function: correlation of histopathology and transplant outcome.

*Clin transplant* 1996; 10: 629-634.

**Gandolfo MT, Rabb H.**

Very early alloantigen-independent trafficking of lymphocytes during ischemic acute kidney injury.

*Kidney Int.* 2007 Jun;71(12):1193-11935.

**Giral-Classe M, Hourmant M, Cantarovich D, Dantal J, Blancho G, Daguin P, Ancelet D, Souillou JP.**

Delayed graft function of more than six days strongly decreases long-term survival of transplanted kidneys.

*Kidney Int.* 1998; 54:972-8.

**Gonwa TA, Mai ML, Smith LB, Levy MF, Goldstein RM, Klintmalm GB.**

Immunosuppression for delayed or slow graft function in primary cadaveric renal transplantation. Use of low dose tacrolimus therapy with post-operative administration of anti-CD25 monoclonal antibody.

*Clin Transplant* 2002; 16: 144-9.

**Govani MV, Kwon O, Batik TD, Milgrom ML, Filo RS.**

Creatinine reduction ratio and 24-hour creatinine excretion on posttransplant day two. Simple and objective tools to define graft function.

*J Am Soc Nephrol* 2002; 74: 203-208.

**Halloran PF, Aprile MA, Farewell V, Ludwin D, Smith EK, Tsai SY, Bear RA, Cole EH, Fenton SS, Cattran DC.**

Early function as the principal correlate of graft survival. A multivariate analysis of 200 cadaveric renal transplants treated with a protocol incorporating antilymphocyte globulin and cyclosporine.

*Transplantation 1988; 46: 223-228.*

**Halloran PF, Hunsicker LG.**

Delayed graft function. State of the art. Summit meeting, Scottsdale, Arizona, USA, November 10-11, 2000.

*Am J Transplant 2001; 1: 115-20.*

**Hetzel GR, Klein B, Brause M, Westhoff A, Willers R, Sandmann W, Grabensee B.**

Risk factors for delayed graft function after renal transplantation and their significance for long-term clinical outcome

*Transpl Int. 2002 Jan;15(1):10-6.*

**Humar A, Payne WD, Sutherland DE, Matas AJ.**

Clinical determinants of Hetzel multiple acute rejection episodes in kidney transplant recipients. *Transplantation 2000; 69: 2357-60.*

**Iglesias Marquez RA, Santiago-Delpin EA, Zayas E, Gonzales-Caraballo Z, Morales-Otero L.**

Delayed graft function in kidney transplant recipients: risk factors and short-term outcome.

*Transplant proc 2002 Feb;34(1):352-4.*

**Irish WD, McCollum DA, Tesi RJ, Owen AB, Brennan DC, Bailly JE, Schnitzler MA.**

Nomogram for predicting the likelihood of delayed graft function in adult cadaveric renal transplant recipients.

*J Am Soc Nephrol 2003; 14: 2667-2674.*

**Johnston O, O'Kelly P, Spencer S, Donohoe J, Walshe JJ, Little DM, Hickey D, Conlon PJ.**

Reduced graft function (with or without dialysis) vs immediate graft function--a comparison of long-term renal allograft survival.

*Nephrol Dial Transplant. 2006 Aug;21(8):2270-4.*

**Johnson CP, Kuhn EM, Hariharan S, Hartz AJ, Roza AM, Adams MB.**

Pre-transplant identification of risk factors that adversely affect length of stay and charges for renal transplantation.

*Clin Transplant 1999, 13:168.*

**Katznelson S, Cecka JM.**

Immunosuppressive regimens and their effects on renal allograft outcome.

*Clin Transpl 1996: 10: 361-371.*

**Koning OHJ, Ploeg RJ, Van Bockel JH, Haio J, Groenewegen Margaret, Van der Woude Fokko J., Persijn Guido G., Hermans Jo.**

Risk factors for delayed graft function in cadaveric kidney transplantation: a prospective study of renal function and graft survival after preservation with University of Wisconsin solution in multi-organ donors.

*Transplantation 1997: 63: 1620-1628.*

**Lai LW, Yong KC, Igarashi S, Lien Y HL.**

A sphingosine-1-phosphate type 1 receptor agonist inhibits the early T-cell transient following

renal ischemia-reperfusion injury.

*Kidney Int.* 2007 Jun;71(12):1223-1231.

**Lechevallier E, Dussol B, Luccioni A, Thirion X, Vacher-Copomat H, Jaber K, Brunet P, Leonetti F, Lavelle O, Coulange C, Berland Y.**

Post-transplantation acute tubular necrosis: risk factors and implications for graft survival.

*Am J Kidney Dis* 1998; 32: 984-991.

**Luciani J, Frantz P, Thibault P, Ghesquière F, Conseiller C, Cousin MT, Glaser P, LeGrain M, Viars P, Küss R.**

Early anuria prevention in human kidney transplantation. Advantage of fluid load under pulmonary arterial pressure monitoring during surgical period.

*Transplantation.* 1979 Oct;28(4):308-12.

**Marcén R, Orofino L, Pascual J, de la Cal MA, Teruel JL, Villafruela JJ, Rivera ME, Mampaso F, Burgos FJ, Ortuño J.**

Delayed graft function does not reduce the survival of renal transplant allograft.

*Transplantation* 1998; 66: 461-466

**Matas AJ, Gillingham KJ, Elick BA, Dunn DL, Gruessner RW, Payne WD, Sutherland DE, Najarian JS.**

Risk factors for prolonged hospitalization after kidney transplants.

*Clin Transplant.* 1997 Aug;11(4):259-64.

**McCormick BB, Pierratos A, Fenton S, Jain V, Zaltzman J, Chan CT.**

Review of clinical outcomes in nocturnal haemodialysis patients after renal transplantation.

*Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 714-719.

**Miller J, Mendez R, Pirsch JD, Jensik SC.**

for the FK506/MMF Dose-Ranging Kidney Transplant Study Group. Safety and efficacy of tacrolimus in combination with mycophenolate mofetil (MMF) in cadaveric renal transplant recipients.

*Transplant* 69: 875-880, 2000.

**Nankivell BJ, Fenton-Lee CA, Kuypers DR, Cheung E, Allen RD, O'Connell PJ, Chapman JR.**

Effect of histological damage on long-term kidney transplant outcome.

*Transplantation.* 2001 Feb 27;71(4):515-23.

**Ojo AO, Wolfe RA, Held PJ, Port FK, Schmouder RL.**

Delayed graft function: risk factors and implications for renal allograft survival.

*Transplantation* 1997; 63: 968-974.

**Park JH, Yang CW, Kim YS, Lee SH, Choi YJ, Kim YS, Moon IS, Koh YB, Bang BK.**

Comparisons of clinicopathological correlations between immediate and slow graft function in renal transplant recipients.

*Clin Transplant.* 2002;16 Suppl 8:18-23.

**Pfaff WW, Howard RJ, Patton PR, Adams VR, Rosen CB, Alan R.**

Delayed graft function after renal transplantation.

*Transplantation* 1998; 65: 219-223.

**Ploeg RJ, Van Bockel JH, Langendijk PT.**

Effect of preservation solution on results of cadaveric kidney transplantation. The European Multicenter Study Group.

*Lancet* 1992; 340: 129-137.

**Rajagopalan PR, Kay NA, Fitts CT, Majeski JA.**

Prevention of acute tubular necrosis after transplantation: effect of pretransplantation volume expansion.

*South Med J.* 1986 Aug;79(8):972-4.

**Sandid MS, Assi MA, Hall S.**

Intraoperative hypotension and prolonged operative time as risk factors for slow graft function in kidney transplant recipients.

*Clin Transplant.* 2006 Nov-Dec;20(6):762-8.

**Shackleton CR, Keown PA, McLoughlin MG, Nigro MK, Meloche RM, Schudamore CH, Manson AD, Kane LM, Smart J, Cameron EC.**

Cadaver kidney transplantation with minimal delayed function: experience with perioperative strategies to enhance initial renal allograft function.

*Transplant Proc.* 1995 Feb;27(1):1075-7.

**Shoskes DA, Parfrey NA, Halloran PF.**

Increased major histocompatibility complex antigen expression in unilateral ischaemic acute tubular necrosis in the mouse.

*Transplantation* 1990; 49: 201-207.

**Shoskes DA, Halloran PF.**

Delayed graft function in renal transplantation: etiology, management and long-term significance.

*J Urol.* 1996 Jun;155(6):1831-40. Review.

**Shoskes DA, Cecka JM.**

Deleterious effects on delayed graft function in cadaveric renal transplant recipients independent of acute rejection.

*Transplantation* 1998; 66: 1697-1701.

**Shoskes DA, Shahed AR, Kim S.**

Delayed graft function. Influence on outcome and strategies for prevention.

*Urol Clin North Am* 2001; 28: 721-32

**Siddiqi N, McBride MA, Hariharan S.**

Similar risk profiles for post-transplant renal dysfunction and long term graft failure: UNOS/OPTN database analysis.

*Kidney Int* 2004; 65: 1906-13.

**Smith KD, Wrenshall LE, Nicosia RF, Pichler R, Marsh CL, Alpers CE, Polissar N, Davis CL.**

Delayed graft function and cast nephropathy associated with tacrolimus plus rapamycin use.  
*J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1037-1045.

**Snyder JJ, Kasiske BL, Gilbertson DT, Collins AJ.**

A comparison of transplant outcomes in peritoneal and hemodialysis patients.  
*Kidney Int.* 2002 Oct;62(4):1423-30.

**Snoeijs MG, Wiermans B, Christiaans MH, van Hooff JP, Timmerman BE, Schurink GW, Buurman WA, van Heurn LW.**

Recipient hemodynamics during non-heart-beating donor kidney transplantation are major predictors of primary nonfunction.  
*Am J Transplant.* 2007 May;7(5):1158-66.

**Sola R, Alarcòn A, Jiménez C, Osuna A.**

The influence of delayed graft function.  
*Nephrol Dial Transplant.* 2004 Jun;19 Suppl 3:iii32

**Sprung J, Kapural L, Bourke DL, O'Hara JF Jr.**

Anesthesia for kidney transplant surgery.  
*Anesthesiol Clin North America.* 2000 Dec;18(4):919-51. Review.

**Thomsen HS, Løkkegaard H, Munck O.**

Influence of normal central venous pressure on onset of function in renal allografts.  
*Scand J Urol Nephrol.* 1987;21(2):143-5.

**Tóth M, Réti V, Gondos T.**

Effect of recipients' peri-operative parameters on the outcome of kidney transplantation.  
*Clin Transplant.* 1998 Dec;12(6):511-7.

**Troppmann C, Gillingham KJ, Gruessner RW, Dunn DL, Payne WD, Najarian JS, Matas AJ.**

Delayed graft function in the absence of rejection has no long-term impact. A study of cadaver kidney recipients with good graft function at 1 year after transplantation.  
*Transplantation* 1996;61: 1331-1337.

**Van Loo AA, Vanholder RC, Bernaert PR, Vermassen FE, Van der Vennet M, Lameire NH.**

Pretransplantation hemodialysis strategy influences early renal graft function.  
*J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 473-481

**Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, Held PJ, Port FK.**

Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant.  
*N Engl J Med* 1999; 341: 1725-1730.