

**Alma Mater Studiorum – Università di Bologna**

**DOTTORATO DI RICERCA IN  
SCIENZE MEDICHE SPECIALISTICHE**

**Ciclo 29° Il bando**

**Settore Concorsuale di afferenza: 06/D2**

**Settore Scientifico disciplinare: MED/14**

**SIGNIFICATO PROGNOSTICO DELLE LESIONI  
ISTOPATOLOGICHE DEL DONATORE DI RENE**

**Presentata da: Vania Cuna**

**Coordinatore Dottorato**

**Prof. Gaetano Domenico Gargiulo**

**Relatore**

**Prof. Gaetano La Manna**

**Esame finale anno 2017**

# *Indice*

1. INTRODUZIONE.....	3
1.2 Il trapianto renale ed il problema della carenza degli organi.....	6
1.3 Gli <i>expanded criteria donor</i> ed il trapianto da donatore marginale.....	8
1.4 Criteri di classificazione dei reni “marginali” .....	13
1.4.1 Sistemi di classificazione basati su variabili cliniche .....	13
1.4.2 Sistemi di classificazione basati su variabili istologiche ..	22
1.4.3 Classificazione dei reni marginali basate su parametri di funzionalità renale .....	30
1.4.4 Sistemi di classificazione e allocazione combinati .....	31
1.5 Criteri di allocazione dei reni “marginali” .....	33
1.5.1 Linee guida del Centro Nazionale Trapianti (CNT).....	34
1.6 Strategie di gestione del trapianto da “donatori marginali” .....	36
1.6.1 Riduzione del tempo di ischemia fredda.....	36
1.6.2 Selezione del ricevente.....	37
1.6.3 Adattamento del regime di immunosoppressione .....	38
2. METODI.....	41
2.1 Scopo dello studio.....	41
2.2 Disegno dello studio .....	42
2.3 Analisi statistica .....	46
3. RISULTATI.....	47
4. DISCUSSIONE .....	59
5. CONCLUSIONI .....	65
6. BIBLIOGRAFIA .....	66



# ***1. INTRODUZIONE***

Il trapianto renale rappresenta oggi la strategia di trattamento preferenziale per la maggior parte dei pazienti affetti da insufficienza renale cronica in fase terminale, garantendo una migliore qualità della vita, minori costi sanitari rispetto al trattamento dialitico e una migliore sopravvivenza in tutti i pazienti compresi quelli di età più avanzata [1][2].

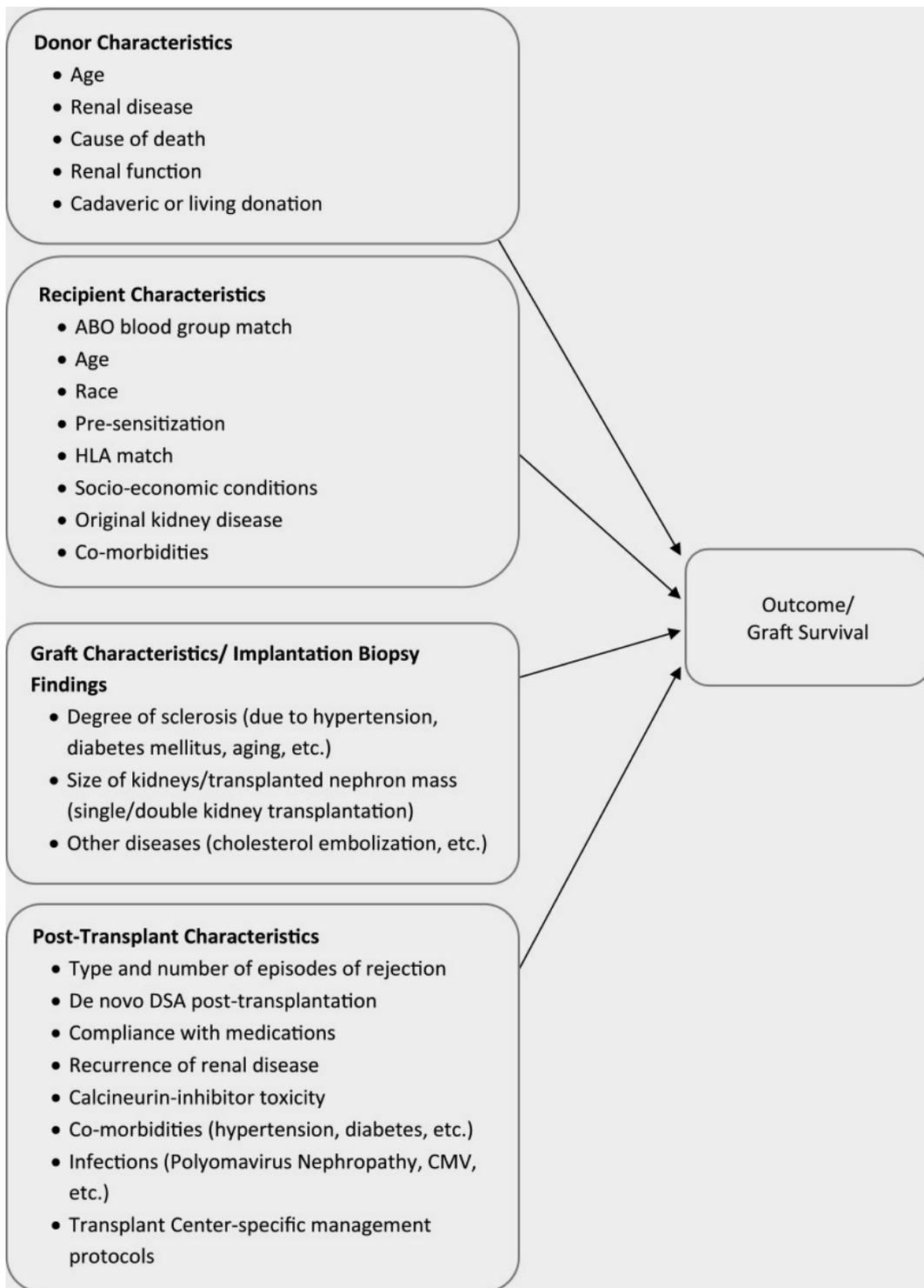
Dal confronto tra la sopravvivenza dei pazienti affetti da insufficienza renale cronica di età superiore a 70 anni sottoposti a trapianto renale e quella dei coetanei in lista d'attesa, emerge che il rischio di mortalità dei pazienti trapiantati è del 41% inferiore rispetto a quello dei soggetti in lista [3]. Il rischio relativo di mortalità tra i pazienti trapiantati rispetto a quelli in terapia dialitica subisce ampie e significative modificazioni in relazione al tempo: nel periodo immediatamente successivo all'intervento è aumentato, come conseguenza dei rischi connessi alla procedura chirurgica e all'impiego di farmaci immunosoppressori ad alte dosi, mentre in seguito subisce un progressivo declino, risultante in una complessiva riduzione del tasso di mortalità che si mantiene nel lungo termine [2].

Anche se si sono ottenuti notevoli miglioramenti nel campo del trapianto renale e nella gestione dei pazienti trapiantati, il problema della carenza di organi rappresenta oggi uno dei principali limiti alla sua applicazione: a fronte di un incremento del numero di pazienti affetti da insufficienza renale cronica in fase terminale e quindi del pool di candidati al trapianto renale, si è assistito ad un solo modesto aumento del numero di donatori. In particolare, in relazione alla significativa carenza di organi di donatore cadavere e alle modificazioni intervenute nel tempo che hanno evidenziato donatori sempre più anziani e affetti da comorbidità di vario genere, si stanno compiendo numerosi sforzi volti ad estendere i criteri di selezione dei donatori cadavere, facendo ricorso anche all'impiego dei cosiddetti donatori "marginali", che in passato sarebbero stati ritenuti non idonei per una serie di caratteristiche quali ad esempio l'età avanzata, un'anamnesi

positiva per ipertensione arteriosa, diabete mellito o patologie cardiovascolari.

Il razionale alla base dell'impiego di questi donatori consiste nel fatto che il trapianto da donatore marginale migliora la sopravvivenza a lungo termine del ricevente, che supera quella dei candidati rimasti in lista d'attesa, pur essendo però inferiore a quella di pazienti sottoposti a trapianto da donatore standard o "ideale". Riconosciuto il ruolo preponderante svolto dalla qualità dell'organo trapiantato nell'influenzare l'evoluzione del trapianto stesso, si fa strada l'esigenza di individuare precisi criteri per il corretto inquadramento degli organi ritenuti marginali e il riconoscimento di quelli idonei all'impiego a scopo di trapianto, sia esso singolo o doppio. È con questo obiettivo che sono presenti numerosi sistemi di classificazione e allocazione degli organi marginali per lo più basati sull'elaborazione di punteggi (score), esclusivamente clinici, puramente istologici o misti, che tengono conto dell'impatto che le diverse variabili, istopatologiche e cliniche hanno sull'evoluzione del graft. All'interno di uno scenario così eterogeneo, rimane incerto quale debba essere considerata la strategia ottimale per la valutazione della qualità dei reni marginali; gli studi di follow-up oggi disponibili in letteratura sono insufficienti e non forniscono chiare indicazioni in merito, motivo per cui è al singolo Centro Nazionale di Trapianti che viene lasciata la responsabilità di determinare, sulla base delle informazioni disponibili, i propri criteri di selezione e allocazione degli organi da donatore deceduto, favorendo in questo modo una grande eterogeneità di comportamento. Il Centro Nazionale Trapianti in Italia ha un'organizzazione strutturata che considera la metodica di esecuzione di una biopsia pre-trapianto con applicazione dello score istologico di Karpinski in tutti i donatori appartenenti alla categoria dei marginali.

Da queste evidenze e dalla dimostrazione che la qualità dell'organo rappresenta uno dei principali determinanti dell'outcome del trapianto [4], emerge la necessità di individuare se i parametri istopatologici sono correlati prognosticamente con la funzione del trapianto (figura 1).



**Figura 1.** Fattori che influenzano l'outcome del trapianto renale [4].

## **1.2 Il trapianto renale ed il problema della carenza degli organi**

Il trapianto renale rappresenta oggi la miglior opzione terapeutica per il paziente affetto da insufficienza renale terminale, garantendo una qualità ed una aspettativa di vita maggiori rispetto al trattamento dialitico [5]. Considerando gli alti costi del trattamento della fase terminale della malattia renale cronica, il trapianto di rene garantisce anche un considerevole risparmio economico al sistema sanitario [6].

D'altro lato, nonostante i notevoli progressi terapeutici ottenuti nel rallentare la progressione del danno renale cronico, la malattia renale cronica ha acquisito caratteristiche epidemiche [7]. L'elevata incidenza di diabete ed ipertensione, la costante crescita del numero di pazienti obesi ed il progressivo invecchiamento della popolazione generale sono le principali cause di diffusione epidemica della malattia. In tal modo, negli ultimi anni, se da una parte gli eccellenti risultati ottenuti in campo trapiantologico hanno trasformato "il mito del trapianto" in una procedura di routine, dall'altra l'aumento progressivo del numero di pazienti affetti da insufficienza renale terminale ha portato ad un numero sempre crescente di richieste di iscrizione nelle liste di attesa per trapianto di rene.

Questo contesto ha rapidamente generato una drammatica discrepanza tra richiesta e domanda di reni da trapiantare. A fronte della progressiva espansione del pool di candidati idonei al trapianto renale si è assistito solo ad un modesto incremento del numero di donatori.

Nonostante gli indiscutibili miglioramenti ottenuti nel campo del trapianto renale, la carenza di organi rappresenta oggi uno dei principali limiti al suo impiego nei Paesi Occidentali. La differenza tra domanda ed offerta di organi per trapianto renale, oltre a determinare un allungamento dei tempi d'attesa medi, ha determinato un aumento del tasso di mortalità tra i potenziali riceventi iscritti in lista in attesa di trapianto di rene [8].

Negli Stati Uniti, secondo i dati del 2013 dello United States Renal Data System, il tasso di mortalità annuo globale per i pazienti in lista di attesa per trapianto di rene è del 6%.

La considerevole spinta data agli interventi di trapianto di rene da un numero crescente di donatori viventi, anche di età avanzata, in particolare in nazioni come gli Stati Uniti e la Gran Bretagna, ha solo limitato in parte il problema [9].

La necessità di reperire organi idonei al trapianto ha portato ad un progressivo incremento del numero di donatori anziani e, conseguentemente, ad un aumento dell'età media dei donatori cadavere [10].

### **1.3 Gli *expanded criteria donor* ed il trapianto da donatore marginale**

Il problema della carenza di organi e la relativa necessità di espandere il pool di donatori cadavere, associato alle modificazioni intervenute nel tempo che hanno evidenziato donatori sempre più anziani e spesso affetti da patologie croniche potenzialmente dannose per il rene, hanno portato i vari Centri Trapianto ad estendere i criteri di selezione dei donatori cadavere, includendo nel pool dei donatori soggetti che in passato sarebbero stati considerati non idonei a causa del prevedibile aumento del rischio di disfunzione primaria e insoddisfacente sopravvivenza del trapianto [11].

Ciò ha condotto, nei primi anni '90, allo sviluppo del concetto di “donatore marginale”, utilizzato per sottolinearne la posizione al limite dell'idoneità al trapianto se confrontato con un donatore ideale, e, più recentemente, nel 2001, a quello di “*expanded criteria donor*” a cui si fa comunemente riferimento con l'acronimo ECD [12][11].

Prima del 2001 non era disponibile una definizione universale ed inequivocabile di “donatore marginale”, ma la presenza di un serie di fattori correlati ad una ridotta sopravvivenza del trapianto, quali età avanzata del donatore, storia di ipertensione arteriosa o diabete mellito, compromissione emodinamica, prolungato tempo di ischemia fredda ed elevati livelli di creatinina sierica terminale, è stata impiegata per caratterizzare gli organi di qualità marginale [12][13].

Dopo aver condotto uno studio retrospettivo con l'obiettivo di riconoscere le caratteristiche dei donatori più strettamente correlate ad un aumentato rischio di fallimento del trapianto, Port et al hanno ritenuto opportuno stabilire precisi criteri per l'identificazione dei donatori marginali e hanno, a questo scopo, introdotto nel 2001 il termine di Expanded Criteria Donor (ECD), utilizzato per definire un donatore di età maggiore o uguale a 60 anni o con un'età compresa tra 50-59 anni con almeno due dei seguenti fattori di rischio: storia di ipertensione arteriosa, creatininemia terminale superiore a 1,5 mg/dl e morte avvenuta per cause cardiovascolari [11] [14].

Già nel 2003 i donatori cadavere da includere nella categoria degli ECD, secondo la classificazione data, rappresentavano il 15-20% dell'intero pool di donatori negli USA, con una tendenza in costante aumento riconducibile al progressivo invecchiamento della popolazione [15].

Gli organi che, per ragioni varie, possono essere considerati “non ideali”, in genere assicurano un outcome del trapianto poco soddisfacente: ad esempio, organi di donatori di età pari o superiore a 59 anni, con clearance della creatinina inferiore a 90 ml/min o con tempo di ischemia fredda superiore a 24 ore sono correlati ad un'elevata incidenza di anuria nel post-trapianto, che si avvicina al 50%, e a scarsa funzionalità renale a breve termine, mentre organi provenienti da donatori anziani o con un'anamnesi positiva per ipertensione e/o diabete mellito tendono più spesso a sviluppare proteinuria e fibrosi riducendo considerevolmente la sopravvivenza a lungo termine [16][17].

Per quanto riguarda nello specifico la categoria degli ECD, il rischio relativo di fallimento di un trapianto da donatore così codificato è superiore a 1.7; ciò equivale a dire che il rischio di fallimento di un trapianto da ECD è del 70% maggiore rispetto ad un trapianto da donatore ideale [14].

Il trapianto da ECD si associa ad una maggiore incidenza di ritardata ripresa funzionale (delayed graft function, DGF), definita in genere come necessità di ricorso al trattamento dialitico nella prima settimana dall'intervento, oltre che ad una minore sopravvivenza del paziente e del graft nel breve e lungo termine, rispetto ad un trapianto da non ECD [18].

Il razionale sottostante la decisione di far ricorso ad organi che, per definizione, hanno caratteristiche che predicono un inferiore outcome del trapianto, consiste nel fatto che un trapianto da donatore ECD, pur non garantendo una sopravvivenza pari a quella di un trapianto da donatore standard o “ideale”, migliora la sopravvivenza a lungo termine del ricevente, che supera quella dei candidati al trapianto rimasti in lista di attesa. Il trapianto di un organo da ECD assicura al ricevente una riduzione del rischio di mortalità a lungo termine pari al 25% se confrontato con il rischio riferito ai pazienti rimasti in lista di attesa, mentre per i riceventi di

organi da donatori ideali la riduzione del rischio di mortalità è del 48% [19].

L'incremento medio dell'aspettativa di vita garantito dal trapianto di organi marginali rispetto al trattamento dialitico è di 5 anni, mentre quello medio riconducibile al trapianto di organi ideali è pari a 13 anni. Il beneficio in termini di sopravvivenza ottenibile attraverso il trapianto da ECD può variare, però, dai 3 ai 10 anni sulla base dell'influenza che le caratteristiche del ricevente hanno sull'outcome del trapianto, con particolare riferimento ad età, razza e nefropatia di base: si assicurano i massimi risultati i pazienti di età compresa tra 55 e 64 anni, di razza bianca, affetti da nefropatia diabetica o ipertensiva in fase terminale [5].

È stato inoltre dimostrato che un prolungato tempo di attesa, associato a terapia dialitica di lunga durata, rappresenta il più importante fattore di rischio modificabile per mortalità nel periodo successivo al trapianto renale e perdita del graft secondaria a rigetto cronico [20].

Si ipotizza che questo rischio sia riconducibile allo sviluppo nel paziente dializzato di effetti avversi, metabolici e vascolari che lo predisporrebbero a più scarsi risultati una volta sottoposto a trapianto. Vari studi hanno documentato un'accelerazione del processo aterosclerotico e un aumentato accumulo di fattori proinfiammatori e proaterogeni nei pazienti in terapia dialitica. Questo effetto sembrerebbe essere dose-dipendente: maggiore è il tempo trascorso in lista d'attesa e la durata del trattamento dialitico, maggiore è la probabilità di perdita del paziente e del trapianto nel periodo post-operatorio [21].

Ciò sottolinea la necessità di sottoporre a trapianto i pazienti candidati il più precocemente possibile, riducendo al minimo i tempi d'attesa, al fine di aumentarne la probabilità di sopravvivenza a lungo termine. Non va, inoltre, tralasciato che l'impiego di organi marginali, riducendo il tasso di scarto degli organi prelevati e i costi relativi al trattamento dialitico, consente di ottenere ampi benefici anche in termini economici [14].

Caratteristica dei reni marginali è la più o meno marcata compromissione delle strutture funzionali renali dovuta all'età e alle comorbidità di vario

genere presenti nel donatore, che giustifica la differente evoluzione dei trapianti da donatori marginali rispetto a quelli da donatori ottimali. I reni marginali, ciascuno dei quali contiene approssimativamente un numero di nefroni pari o inferiore a un terzo di quelli presenti in due reni ideali, sono soggetti ad un processo di progressivo deterioramento funzionale, simile a quello osservato in modelli animali in cui la massa renale viene ridotta chirurgicamente [22].

D'altra parte, sempre in modelli animali, il contemporaneo trapianto di due reni in uno stesso ricevente, per incrementare il numero di nefroni trapiantati, previene la progressiva perdita di funzione renale osservata nei controlli cui viene assegnato un rene singolo [23][24].

Questi dati sottolineano l'importanza di raggiungere un teorico numero di nefroni trapiantati in grado di sostenere le richieste metaboliche del ricevente, nel prevenire la progressiva perdita di funzione dell'organo trapiantato nel lungo termine.

È alla luce di queste considerazioni che è stato proposto il ricorso ad una tecnica innovativa, quella del *doppio trapianto renale*, che prevede l'impianto di entrambi i reni del donatore in uno stesso ricevente [25].

Questo metodo è stato per la prima volta proposto da Johnson e collaboratori, con l'intento di salvare quegli organi di donatori marginali caratterizzati da un numero subottimale di nefroni residui, destinati ad essere scartati. Ci si proponeva, attraverso questo tipo di procedura, di aumentare la massa nefronica disponibile, presupponendo che la somma del numero di nefroni vitali di ciascun rene trapiantato raggiungesse quella di un rene ideale [26].

I primi studi condotti sul doppio trapianto renale da ECD hanno mostrato una significativa riduzione dell'incidenza di DGF e una miglior funzione renale e sopravvivenza del paziente e del graft nel breve termine, rispetto a trapianti singoli di organi ottenuti dalla stessa categoria di donatori [27][28].

Più recentemente sono stati evidenziati incoraggianti risultati correlati all'impiego di doppi trapianti anche nel lungo termine, con una

sopravvivenza del paziente e del graft paragonabile a quella di soggetti sottoposti a trapianto singolo di organi ideali [25].

## **1.4 Criteri di classificazione dei reni “marginali”**

Riconosciuto il ruolo preponderante svolto dalla qualità dell'organo trapiantato nell'influenzare l'evoluzione del trapianto stesso, si fa strada l'esigenza di individuare precisi criteri per il corretto inquadramento degli organi ritenuti marginali e il riconoscimento di quelli idonei all'impiego a scopo di trapianto, sia esso singolo o doppio.

È con questo obiettivo che sono stati proposti nel corso del tempo numerosi sistemi di classificazione e allocazione degli organi marginali in singoli e doppi trapianti; si tratta di sistemi per lo più basati sull'elaborazione di punteggi (score), esclusivamente clinici, puramente istologici o misti, che tengono conto dell'impatto che le diverse variabili, istopatologiche e cliniche, già menzionate, hanno sull'evoluzione del graft.

### ***1.4.1 Sistemi di classificazione basati su variabili cliniche***

Questi sistemi assicurano una più semplice, rapida ed economica classificazione e allocazione dei reni marginali rispetto ai sistemi basati sulla valutazione dei parametri istologici, consentendo di evitare il ricorso alla valutazione istologica pre-trapianto e fronteggiare i limiti connessi all'approccio bioptico. Un recente studio ha valutato l'efficacia prognostica di vari score basati su variabili cliniche (ECD status, deceased donor score, donor risk score, delayed graft function nomogram) ed in particolare il donor risk score è associato in maniera significativa con la funzionalità dell'organo [29].

Anch'essi, però, come la valutazione istologica pre-trapianto, presentano dei limiti.

Secondo vari Autori, infatti, non è possibile ottenere informazioni attendibili riguardo lo stato dell'organo in esame tenendo conto esclusivamente di parametri clinici e/o funzionali, senza far ricorso alla valutazione istologica pre-trapianto [30][31].

Nonostante sia stata dimostrata l'influenza sull'evoluzione del graft svolta da variabili cliniche come età del donatore, anamnesi positiva per

ipertensione arteriosa e/o diabete mellito, funzione renale terminale, ecc., la mera valutazione di tali variabili non consente di ottenere una stima oggettiva del grado di deterioramento patologico dell'organo donato.

Tanto è vero che uno studio condotto da Kaplan e collaboratori mette in luce l'esistenza di una significativa variabilità interindividuale nell'entità delle alterazioni istologiche correlate all'età o a situazioni cliniche come ipertensione o diabete mellito, evidente dal riscontro di un tasso di glomerulosclerosi variabile dallo 0.2 al 16.7% nei donatori di 55 anni e dall'1.5 al 23% in quelli di età pari a 75 anni [32].

Conclusioni analoghe sono state tratte da uno studio, condotto presso l'Università di Pittsburgh da Randhawa e collaboratori, che ha riscontrato in 17 su 30 pazienti di età compresa tra 60 e 75 anni un tasso di glomerulosclerosi variabile dallo 0 al 10% e, dall'altro lato, la presenza di anomalie istologiche di entità moderata in biopsie renali ottenute da soggetti di giovane età, sottolineando come l'età del donatore possa svolgere un effetto fuorviante nel processo di classificazione e allocazione degli organi marginali [31].

Secondo McGlynn e collaboratori, infatti, l'andamento del trapianto sarebbe influenzato non tanto dall'età cronologica del donatore, quanto piuttosto dalla sua età biologica, legata al numero di cellule "invecchiate" presenti nell'organo da trapiantare che ne comprometterebbero l'integrità tissutale e la capacità di far fronte a condizioni di stress e alla disregolazione di citochine proinfiammatorie, che condurrebbe ad uno stato infiammatorio cronico persistente [33].

D'altro canto, oltre alla variabilità interindividuale, è stata evidenziata l'esistenza di una variabilità intraindividuale nell'entità delle alterazioni istologiche legate a età e comorbidità presenti nel donatore, dimostrabile dal riscontro di tassi di sclerosi glomerulare differenti tra rene e rene dello stesso soggetto [34]. Parallelamente, da uno studio condotto da Pokorna e collaboratori è emerso che i valori di creatinina sierica e di clearance della creatinina terminali del donatore non rappresentano buoni predittori della funzione precoce e tardiva del trapianto, né della sopravvivenza dello

stesso, confermando che, come supposto da alcuni Autori, i parametri di funzionalità renale non consentono, di per sé, di inquadrare lo stato dell'organo in questione [35].

È evidente infatti che creatininemia e azotemia rappresentano strumenti di misura della funzione renale poco sensibili specialmente in caso di riduzione del volume di filtrazione glomerulare a meno del 50%; inoltre, i livelli di creatinina sierica del donatore possono andare incontro ad un significativo aumento in fase terminale come conseguenza di uno stato di ipoperfusione o di un processo di necrosi tubulare acuta, entrambe condizioni che non rappresentano di per sé controindicazioni assolute al trapianto renale [36].

### **ECD status**

La definizione di *Expanded Criteria Donor (ECD)* o *ECD status* ha, per prima, consentito di etichettare, sulla base dei soli dati clinici, quegli organi di donatori deceduti associati ad un elevato rischio relativo di fallimento del trapianto, raggruppando i donatori all'interno di due categorie, quella degli ECD e dei non-ECD; tale dicotomica classificazione può, però, rendersi responsabile di una sottostima della reale variabilità esistente nella qualità degli organi: tanto è vero che sono state riscontrate significative differenze all'interno delle stesse categorie proposte, che inevitabilmente si traducono in sostanziali differenze nell'evoluzione del graft [37].

### **Deceased Donor Score (DDS) o Score di Nyberg**

Al fine di stabilire un più dettagliato sistema di valutazione della qualità degli organi disponibili, Nyberg, nel primo studio pilota, utilizzando i dati del proprio centro locale, ha selezionato, da una lista di riconosciuti fattori di rischio per ritardata ripresa funzionale del trapianto, 7 variabili (età, causa di morte, storia di ipertensione, diabete mellito, clearance della creatinina, tempo di ischemia fredda e presenza di stenosi dell'arteria renale) risultate dall'analisi multivariata correlate con la funzione renale a 30 giorni dal trapianto, sviluppando un sistema di score puramente clinico

che potesse predire in maniera accurata la funzione renale precoce e la necessità di ricorso alla terapia dialitica nel periodo post-operatorio; dallo studio condotto è emerso che il sistema proposto aveva un valore predittivo dell'outcome del trapianto nel breve termine notevolmente superiore rispetto a quello associato a ciascuna delle 7 variabili presa singolarmente [38].

Successivamente, lo stesso Autore, nell'intento di definire un miglior metodo di valutazione che consentisse di prevedere l'evoluzione del graft anche nel lungo termine, ha voluto estendere la sua analisi ad una popolazione più ampia di pazienti trapiantati, utilizzando i dati del registro americano (UNOS, Scientific Renal Transplant Registry) relativi a tutti i soggetti sottoposti a trapianto da donatore cadavere tra il 1994 e il 1999, e valutando i risultati di tali trapianti in un follow-up a lungo termine. Lo studio condotto ha portato allo sviluppo di un nuovo approccio quantitativo alla valutazione dei donatori marginali, basato su quello che è stato poi denominato *Deceased Donor Score (DDS)* o *score di Nyberg*, includente 5 variabili cliniche risultate dall'analisi multivariata correlate con la funzione renale a 6 mesi: età, causa di morte, storia di ipertensione, clearance della creatinina, HLA mismatch (tabella 1) [39].

Un totale di 39 punti è stato distribuito tra le 5 variabili menzionate sulla base dei risultati dell'analisi, permettendo di stratificare i donatori cadavere all'interno di 4 categorie in relazione al punteggio cumulativo, e di definire marginali quelli con un punteggio pari o superiore a 20 (Tabella 2). Lo studio dimostra che lo score così sviluppato presenta una stretta correlazione con i valori di clearance della creatinina a 12 mesi e con la sopravvivenza del graft a 6 anni [40].

<b>Variabile</b>	<b>Punteggio</b>
<i>Età (anni)</i>	
< 30	0
30-39	5
40-49	10
50-59	15
60-69	20
≥ 70	25
<i>Storia di ipertensione</i>	
Nessuna	0
Presente ma di durata non nota	2
≤ 5 anni	2
6-10 anni	3
> 10 anni	4
<i>Clearance della creatinina (ml/min)</i>	
≥ 100	0
75-99	2
50-74	3
< 50	4
<i>HLA mismatches</i>	
0	0
1-2	1
3-4	2
5-6	3
<i>Causa di morte</i>	
Non cerebrovascolare	0
Cerebrovascolare	3

**Tabella 1.** Deceased Donor Score (DDS) o Score di Nyber

<b>Punteggio Complessivo DDS</b>	<b>Categorie</b>
0-9	A
10-19	B
20-29	C
30-39	D

**Tabella 2.** Categorie di donatori cadavere individuate sulla base del DDS

Il nuovo score rappresenta un passo in avanti rispetto a quello proposto in precedenza dallo stesso Autore, per molteplici ragioni: mostra un maggior grado di attendibilità in quanto condotto su un campione molto più ampio di pazienti trapiantati e con un follow-up a lungo termine; risulta di più semplice applicazione, essendo stato ridotto il numero di variabili considerate da 7 a 5; include tra queste l'HLA mismatch, non considerato dallo score precedente in quanto i risultati dello studio pilota non ne avevano evidenziato una significativa associazione con l'outcome del trapianto, probabilmente a causa del breve follow-up; consente di assegnare ai donatori un punteggio variabile da 0 a 39, a differenza di quello precedente in cui il massimo punteggio attribuibile era di 32, permettendo di eseguire una più dettagliata stratificazione dei donatori e di distinguere i donatori marginali (con punteggio pari o superiore a 20) in due categorie, la C e la D, caratterizzate rispettivamente da un grado moderato e severo di "marginalità" [39].

Inoltre, da un confronto tra il valore predittivo del DDS e quello dell'ECD status, il primo è risultato superiore al secondo in termini di corrispondenza con la funzione renale precoce e tardiva dopo trapianto, potendo dunque rappresentare uno strumento in grado di contribuire al miglioramento del processo di classificazione degli organi marginali [40].

### **Donor risk score**

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 sull'outcome del trapianto in semplici categorie utili per definire il rischio intrinseco associato ad un particolare organo, Schold e collaboratori hanno sviluppato e validato un indice di rischio del donatore. Attraverso l'analisi dei dati del registro nazionale scientifico dei trapianti relativi al periodo 1996-2002, l'Autore ha identificato i parametri del donatore che costituiscono fattori di rischio per fallimento del trapianto e dalla loro combinazione ha generato il *Donor risk score*, indice che tiene conto di una serie di caratteristiche cliniche disponibili al momento della nefrectomia del donatore, che includono: età, razza, storia di ipertensione, diabete mellito, causa di morte, tempo di ischemia fredda, HLA mismatch, status immunologico, CMV. Successivamente ha prodotto, esaminando la distribuzione dei punteggi, intervalli che meglio definissero i naturali raggruppamenti dei valori di rischio e consentissero, al tempo stesso, di classificare i donatori all'interno di 5 categorie: dal grado I con sopravvivenza media del graft di 10.7 anni, al grado V con sopravvivenza media pari a 4.5 anni [37].

### **Delayed graft function nomogram**

Tra i numerosi sistemi di score puramente clinici proposti nel corso degli anni rientra anche il *Delayed Graft Function Nomogram*, indice sviluppato da Irish e collaboratori, al fine di fornire ai clinici uno strumento da impiegare per la determinazione delle più idonee strategie di trapianto e degli interventi volti a prevenire la ritardata ripresa funzionale o ridurre l'impatto sull'evoluzione del graft. Impiegando i dati relativi a più di 13.000 pazienti sottoposti a trapianto da donatore cadavere tra il 1995 e il 1998, ottenuti dallo United States Renal Data System (USRDS), l'Autore ha riconosciuto le variabili relative a donatore e ricevente, di origine immunologica e non, associate ad aumentato rischio di DGF e costruito,

sulla base del contributo relativo di ciascuna di esse al rischio complessivo attribuibile ad un determinato trapianto, un indice in grado di predire con elevato grado di accuratezza la funzione renale precoce, o più specificamente la probabilità di ritardata ripresa funzionale, sulla base dei soli dati disponibili al momento del trapianto [41].

### **Kidney Donor Risk/Profile Index (KDRI, KDPI)**

Rao e collaboratori hanno sviluppato il cosiddetto *Kidney Donor Risk Index (KDRI)*, ottenibile dalla valutazione di un gran numero di variabili: età del donatore, razza, altezza, peso, storia di ipertensione, di diabete mellito, creatinina sierica terminale, morte avvenuta per cause cerebrovascolari o per arresto cardiaco, HLA mismatch, tempo di ischemia fredda, positività dei markers di epatite C, doppio trapianto. Tale indice può essere interpretato come uno strumento di misura del rischio relativo di fallimento di un trapianto da un dato donatore cadavere, rispetto ad un trapianto da donatore di riferimento, di età pari a 40 anni e in buone condizioni di salute, a cui è associato un KDRI di 1 [42].

Il *Kidney Donor Profile Index (KDPI)* si basa sullo score di KDRI con riferimento alla qualità dei reni trapiantati dell'anno precedente. In particolare è uno score che rimappa il KDRI su una scala percentuale cumulativa. Il KDPI supera la definizione dicotomica proposta dall' ECD e sottolinea come non tutti i reni di qualità sub ottimale siano tra loro uguali. Questo indice prende in considerazione indicatori di rischio del donatore quali età, altezza, peso, etnia, storia di ipertensione, diabete, causa di morte, valore della creatinina sierica, positività per epatite C, donazione dopo arresto cardiaco (figura 2). Ad esempio un donatore con KDPI uguale a 80% presenta un rischio di fallimento del graft maggiore rispetto all'80% dei donatori [43]. Il rischio relativo di fallimento del trapianto aumenta in modo esponenziale quando il KDPI raggiunge il 90% [44]. Dal marzo 2012 negli Stati Uniti, il KDPI è stato utilizzato come nuovo sistema di assegnazione dei reni di tutti i potenziali donatori; un KDPI superiore all'85% ha sostituito lo status ECD [45].

**i** All fields are required.

**i** Interpretation: The estimated risk of kidney graft failure from this donor is higher than 98% of all kidney donors recovered in 2015 and 2.02 times that of the median donor from 2015.

**Age:** (years)

**Height:**  ft  in  
 cm

**Weight:**  lbs  
 kg

**Ethnicity/Race:**

**History of Hypertension:**

**History of Diabetes:**

**Cause of Death:**

**Serum Creatinine:**(mg/dl)

**HCV Status**

**Donor meets DCD Criteria?**

[Reset](#)

**KDPI: 98% KDRI: 2.02**

**Figura 2.** KDPI calculator.

### ***1.4.2 Sistemi di classificazione basati su variabili istologiche***

Svariati studi hanno evidenziato come una valutazione istologica, basata sull'esecuzione di una biopsia pre-trapianto, ricopra un ruolo di primo piano nel processo di classificazione e allocazione degli organi marginali disponibili, consentendo di definirne il grado di deterioramento patologico e stabilirne l'eventuale idoneità al trapianto, singolo o doppio: secondo alcuni Autori la valutazione istologica del tessuto renale fornisce una visione oggettiva dello stato dell'organo in esame, che non può essere prevista tenendo conto esclusivamente di parametri clinici e/o funzionali [30].

Inoltre, la biopsia pre-trapianto può fungere da punto di riferimento per l'esatta interpretazione di eventuali biopsie renali condotte nel periodo post-operatorio: tanto è vero che, solo conoscendo l'entità delle lesioni istopatologiche presenti nell'organo da trapiantare al momento dell'intervento, sarà possibile comprendere la reale natura di eventuali lesioni croniche riscontrate in biopsie successive, evitando di attribuirle erroneamente a tossicità da inibitori della calcineurina o nefropatia cronica del trapianto e impostando così i più appropriati provvedimenti terapeutici [46].

Al tempo stesso, però, la metodica esecuzione di una biopsia renale su tutti i donatori appartenenti alla categoria dei donatori "marginali" presenta una serie di limiti.

Innanzitutto, essa aumenta il rischio di ritardata ripresa funzionale come conseguenza dell'inevitabile prolungamento del tempo di ischemia fredda dell'organo, riconducibile alla tempistica di esecuzione della procedura e alla necessità di attendere i risultati dell'esame istologico.

Si tratta di una metodica invasiva, che in quanto tale, può comportare un rischio di danno d'organo e di sanguinamento. È associata ad un'ampia variabilità nei risultati ottenibili attraverso l'esame dei campioni bioptici, secondaria al tipo di tecnica di prelievo impiegata (biopsia con ago sottile o biopsia a cuneo), alla variabilità delle dimensioni dei campioni stessi, alla

disomogenea distribuzione delle lesioni istologiche e del loro grado di severità all'interno dell'organo in esame e alla variabilità interosservatore nella valutazione istologica.

Sulla biopsia, il patologo deve valutare i diversi comparti renali: glomeruli, tubuli e interstizio e vasi. Un campione adeguato deve contenere almeno 25 glomeruli e 2 arterie. I glomeruli in sclerosi in sede sottocapsulare non vengono considerati nel calcolo della percentuale totale della glomerulosclerosi. Qualsiasi altra anomalia glomerulare, come trombi o sclerosi segmentarie devono essere riportate se presenti. A livello del comparto del tubulo-interstizio viene considerato il grado di fibrosi interstiziale e atrofia tubulare e può essere presente necrosi tubulare acuta. Per il comparto vascolare vengono considerati: il grado di fibrosi intinale, ialinosi arteriolare, presenza o meno di microtrombi di fibrina.

### **Grado di sclerosi glomerulare**

Inizialmente, quale criterio istologico di selezione dei reni marginali, è stata raccomandata la valutazione del grado di sclerosi glomerulare evidenziabile all'esame dei campioni bioptici: sulla base di questo principio, reni con tasso di glomerulosclerosi superiore al 20% venivano rifiutati in quanto ritenuti non idonei a garantire al ricevente un'adeguata funzione renale; dati successivi hanno sottolineato che, in realtà, la sola valutazione del grado di compromissione del compartimento glomerulare non era di per sé sufficiente a fornire informazioni attendibili riguardo lo stato complessivo dell'organo donato, ma che un'accurata valutazione istologica doveva necessariamente prevedere la concomitante stima del grado di deterioramento patologico degli altri compartimenti renali: interstiziale, tubulare e vascolare [47].

### **Score di Karpinski**

Sulla base delle suddette considerazioni, per standardizzare la valutazione istologica pre-trapianto dei reni di donatori marginali, un gruppo internazionale di patologi ha proposto nel 1999 uno specifico sistema di

classificazione, anch'esso basato sull'esecuzione di una biopsia pre-trapianto, noto come *score di Karpinski*, che prende in considerazione le percentuali di sclerosi glomerulare, atrofia tubulare, fibrosi interstiziale e riduzione del calibro arteriolare, presenti nel campione prelevato. Il sistema proposto prevede che a ciascuna di tali variabili istologiche vada assegnato un punteggio compreso tra 0 (assenza di lesioni) e 3 (marcate alterazioni) in modo tale che il valore complessivo attribuibile a ciascun organo esaminato risulti compreso in un range con un minimo di 0 (assenza di lesioni renali) fino ad un massimo di 12 (marcate alterazioni del parenchima renale) (tabella 3) [48].

Secondo i criteri di allocazione proposti da Remuzzi reni con punteggio pari o inferiore a 3 risultano presumibilmente contenere un numero sufficiente di nefroni vitali per poter essere impiegati in trapianti singoli; quelli con punteggio pari a 4, 5 o 6 sono utilizzati per trapianti doppi, assumendo che la somma dei nefroni vitali contenuti in ciascuno di essi raggiunga il numero contenuto in un rene ideale; reni con punteggio pari o superiore a 7 sono invece scartati, considerando che nemmeno in combinazione raggiungerebbero un numero di nefroni sufficiente a far fronte alle richieste metaboliche del ricevente (figura 2) [49].

Questi assunti sono stati validati in uno studio pilota prospettico in cui si è evidenziato come a 6 mesi dal trapianto nei riceventi di singoli o doppi trapianti da donatori marginali, classificati e allocati in accordo con i suddetti criteri, la durata dell'anuria post-trapianto, la velocità di recupero della funzione renale e i livelli di creatinina erano paragonabili a quelli dei riceventi di trapianti singoli da donatori ideali. Inoltre, questa strategia di classificazione e allocazione dei reni marginali non è risultata comportare un significativo aumento del rischio di complicanze chirurgiche o infettive e di episodi di rigetto acuto [49].

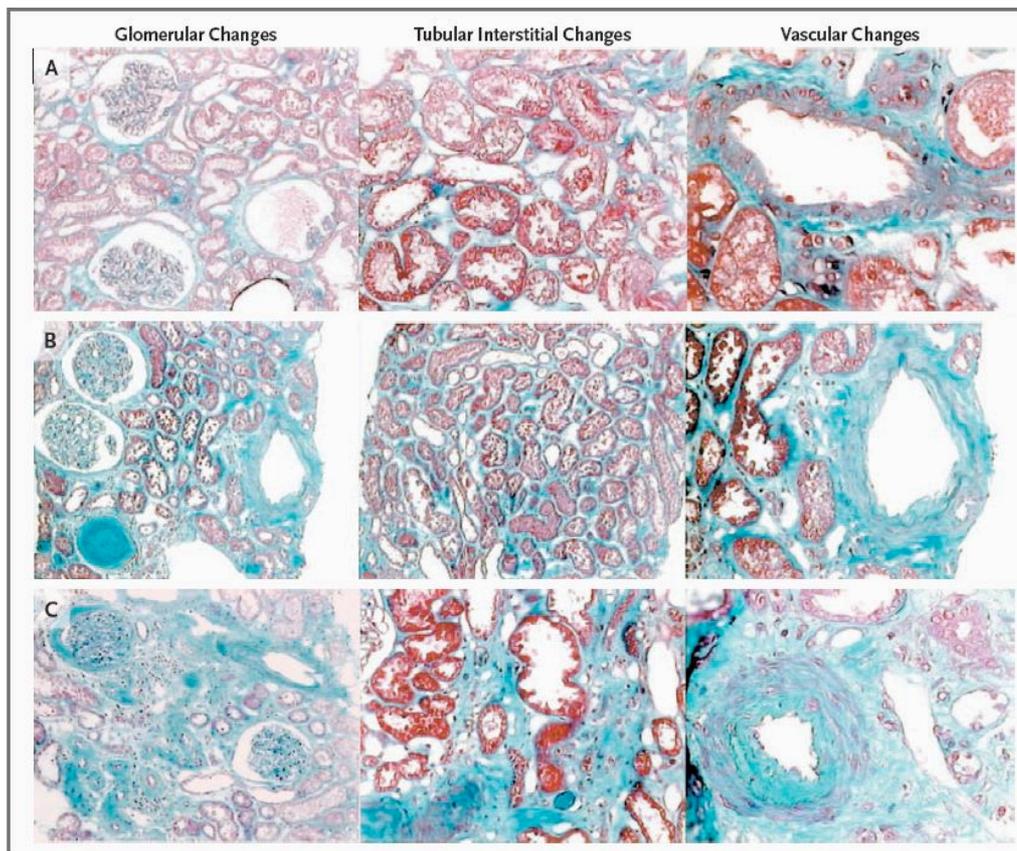
Il valore predittivo di questo score è stato confermato anche nel lungo termine da uno studio prospettico, che ha mostrato che i reni classificati sulla base dello score di Karpinski e allocati in singoli o doppi trapianti secondo i criteri proposti da Remuzzi hanno una sopravvivenza a lungo

termine simile a quella di reni singoli da donatori ideali e marcatamente superiore a quella di reni da donatori marginali allocati sulla base di criteri clinici, senza cioè far ricorso alla biopsia pre-impianto.

La sopravvivenza a 3 anni dei riceventi di singoli e doppi trapianti da donatori di età superiore a 60 anni, classificati secondo lo score istologico di Karpinski e allocati sulla base dei criteri proposti da Remuzzi, era del 90%; nello specifico la sopravvivenza dei trapianti singoli da donatori di età pari o inferiore a 60 anni non sottoposti a biopsia era del 95% e del 92% per i trapianti singoli o doppi da donatori di età superiore a 60 anni sottoposti a biopsia.

<b><i>Sclerosi glomerulare globale</i></b>	
0	Nessun glomerulo interessato
1	Meno del 20% di glomeruli interessati
2	Dal 20 al 50% di glomeruli interessati
3	Più del 50% di glomeruli interessati
<b>Atrofia tubulare</b>	
0	Assente
1	Meno del 20% di tubuli interessati
2	Dal 20 al 50% di tubuli interessati
3	Più del 50% di tubuli interessati
<b>Fibrosi interstiziale</b>	
0	Assente
1	Meno del 20% di tessuto renale sostituito da fibrosi
2	Dal 20 al 50% di tessuto renale sostituito da fibrosi
3	Più del 50% di tessuto renale sostituito da fibrosi
<b>Stenosi di arterie ed arteriole</b>	
0	Assente
1	Spessore parietale aumentato ma inferiore al diametro del lume
2	Spessore parietale pari o lievemente superiore al diametro del lume
3	Spessore parietale significativamente superiore al diametro del lume

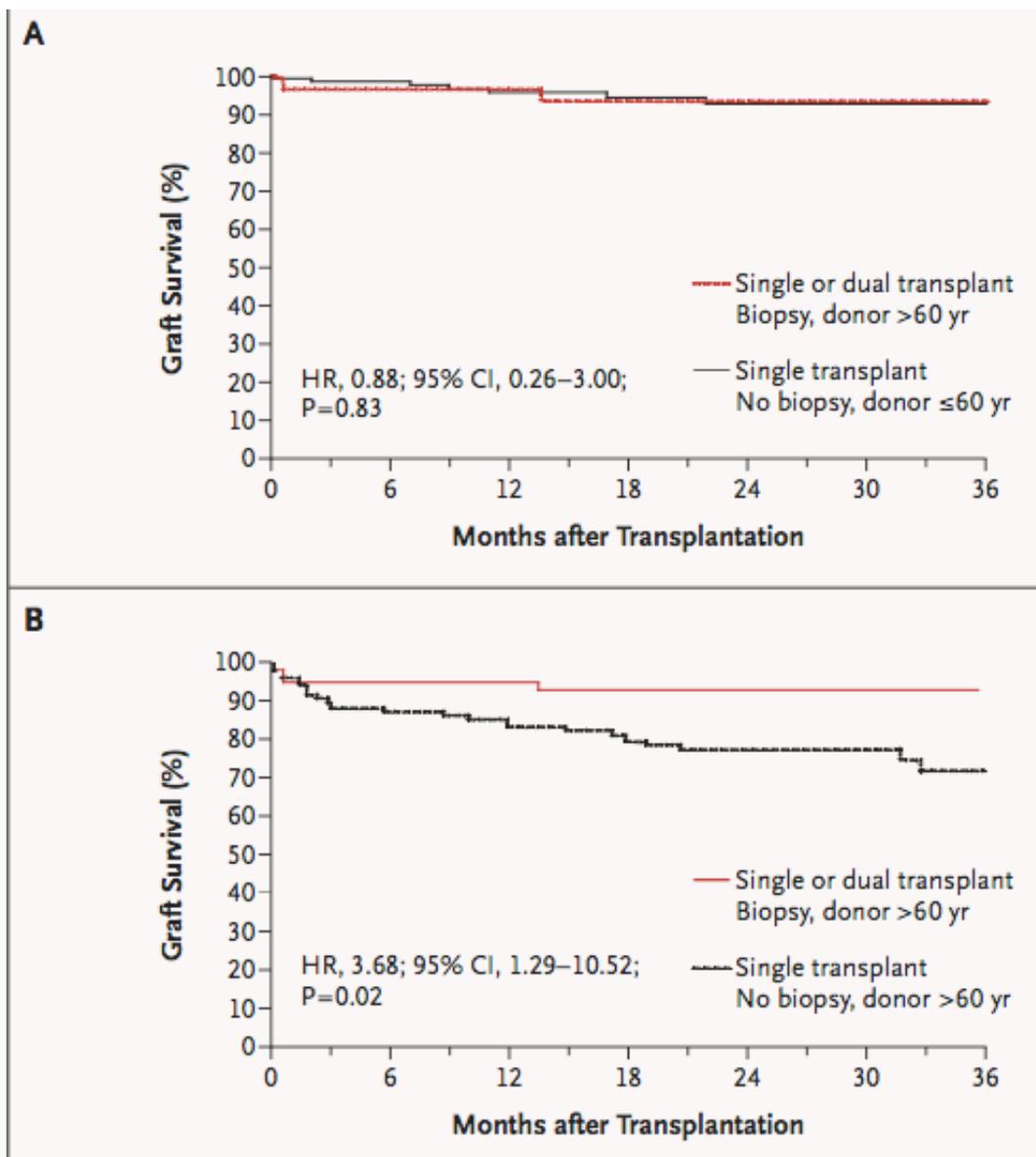
**Tabella 3.** Score di Karpinski



**Figura 2.** Campioni biotici rappresentativi dello score istologico secondo Karpinski: in A, B e C sono rappresentati rispettivamente organi con score di Karpinski pari a 2 (impiegati in trapianti singoli), 5 (utilizzati in trapianti doppi) e 7 (scartati); in ciascun caso la sezione di sinistra mostra le alterazioni a carico del compartimento glomerulare, quella centrale a carico del compartimento tubulo-interstiziale e quella di destra a carico del distretto vascolare.

Mentre la sopravvivenza a 3 anni dei trapianti singoli o doppi da donatori di età maggiore a 60 anni sottoposti a biopsia è del 21% superiore (93% vs 72%) rispetto a quella dei trapianti singoli da donatori di età maggiore a 60 anni non sottoposti a biopsia (figura 3).

Lo stesso studio ha evidenziato che l'esecuzione della biopsia non aumenta in maniera significativa il tempo di ischemia fredda, nè il rischio di complicanze che possano condurre al fallimento del trapianto [8].



**Figura 3.** Curve di Kaplan-Meier per la sopravvivenza del trapianto renale nei riceventi di singoli o doppi trapianti da donatori di età superiore a 60 anni classificati secondo lo score di Karpinski e allocati sulla base dei criteri proposti da Remuzzi, confrontata con quella dei riceventi di trapianti singoli da donatori di età pari o inferiore a 60 anni (A) e superiore a 60 anni (B) non sottoposti a biopsia pre- trapianto.

Altri Ricercatori hanno più recentemente confermato l'importanza dell'esecuzione della biopsia pre-trapianto combinata all'applicazione dello score di Karpinski, per la valutazione della qualità degli organi donati. Uno studio retrospettivo condotto da Collini e collaboratori, analizzando i risultati a lungo termine di 238 trapianti da donatore cadavere eseguiti tra il

2000 e il 2005, 143 dei quali con organi provenienti da donatori considerati marginali in accordo ai criteri stabiliti per la definizione di ECD, ha evidenziato un soddisfacente tasso di sopravvivenza del paziente e del graft a lungo termine, sia per i singoli che per i doppi trapianti condotti impiegando organi marginali, classificati sulla base dello score istologico di Karpinski e allocati secondo i criteri proposti da Remuzzi [50]. Analogamente, Lin e collaboratori hanno dimostrato che l'impiego di questo sistema di classificazione e allocazione dei reni marginali permette di individuare, tra i donatori con elevati livelli di creatinina terminale, quelli idonei al trapianto, garantendo ai riceventi una sopravvivenza del graft a 5 anni paragonabile a quella ottenuta attraverso il trapianto di reni da donatori con funzione renale ottimale al momento dell'espianto [51].

Queste evidenze consentono di asserire che l'allocazione degli organi di donatori anziani guidata da una valutazione istologica pre-trapianto può rappresentare una strategia utile da impiegare per adattare la massa nefronica resa disponibile attraverso il trapianto alle richieste metaboliche del ricevente, prolungando così la sopravvivenza del trapianto stesso nel lungo termine.

Conducendo ad un aumento della sopravvivenza dei trapianti eseguiti nel lungo termine, inoltre, l'applicazione di questo score potrebbe assicurare più ampi benefici rispetto a quelli ottenibili attraverso il mero incremento dell'attività di trapianto, determinando una riduzione del numero di pazienti trapiantati costretti a riprendere la terapia dialitica e candidati ad un secondo trapianto.

Questo aspetto ha notevole rilevanza, in quanto si stima che il 20% dei pazienti in lista d'attesa per trapianto renale sia già stato precedentemente sottoposto a trapianto con esito sfavorevole [8] e che i pazienti trapiantati in dialisi abbiano una minore aspettativa di vita rispetto a quelli in terapia dialitica in attesa di un primo trapianto [1] o a quelli già sottoposti ad un trapianto normalmente funzionante [3].

### **CADI score e MAPI score**

Negli ultimi anni, vari Autori hanno poi proposto altri sistemi di score puramente istologici, come quelli sopracitati, tra cui vanno ricordati il *Chronic Allograft Damage Index o CADI score*, calcolabile attribuendo un punteggio compreso tra 0 e 3 ad un serie di variabili istologiche, quali infiammazione e fibrosi interstiziale, sclerosi glomerulare, ipertrofia della matrice mesangiale, proliferazione dell'intima vascolare e atrofia tubulare [52]; e il *Maryland Aggregate Pathology Index o MAPI score*, indice che incorpora al suo interno tutta una serie di variabili istologiche (percentuale di glomerulosclerosi globale, presenza di fibrosi periglomerulare, grado di arteriosclerosi, presenza di ialinosi arteriolare, formazione di cicatrici) dalla cui valutazione è possibile ottenere un punteggio complessivo che assume un valore variabile da 0 (assenza di modificazioni croniche significative) a 15 (marcate modificazioni croniche) e che consente di attribuire gli organi disponibili a tre categorie di rischio, caratterizzate da un punteggio crescente e da un tasso di sopravvivenza ad andamento inverso [53].

#### ***1.4.3 Classificazione dei reni marginali basate su parametri di funzionalità renale***

Snanoudj e collaboratori hanno proposto nel 2009 un criterio di semplice applicazione per la selezione e allocazione dei reni marginali in singoli e doppi trapianti, basato esclusivamente sulla determinazione della funzione renale del donatore, ottenuta valutandone il filtrato glomerulare stimato (*estimated glomerular filtration rate, eGFR*). Questi Ricercatori hanno consigliato come valore di cut-off per l'impiego degli organi disponibili in singoli o doppi trapianti, un eGFR di 60 ml/min: gli organi di donatori con eGFR superiore a tale valore sono, secondo tale criterio, ritenuti idonei all'impiego in singoli trapianti, quelli di donatori con eGFR compreso tra 30 e 60 ml/min sono utilizzabili in trapianti doppi, mentre gli organi rimanenti sono considerati non idonei all'utilizzo a scopo di trapianto e pertanto scartati [54].

Numerosi altri studi hanno suggerito il ricorso allo stesso criterio, stabilendo però valori di cut-off differenti [45].

Dall'analisi dei risultati ottenuti attraverso l'applicazione di tale procedura di allocazione, è emerso che la funzione renale a 1 anno dal trapianto e la sopravvivenza del paziente e del graft a 3 anni risultavano del tutto soddisfacenti sia tra i riceventi di singoli che tra quelli di doppi trapianti. Tale strategia sembrava, inoltre, favorire l'utilizzo, in trapianti con esito favorevole, di un numero considerevole di reni di ECD che sarebbero altrimenti stati scartati dalla maggior parte dei Centri Trapianto [54].

#### ***1.4.4 Sistemi di classificazione e allocazione combinati***

Forti delle considerazioni fatte in precedenza relativamente all'impiego di criteri clinici o istologici nel processo di scelta degli organi provenienti da donatori marginali, vari Gruppi Trapianto hanno recentemente suggerito come una corretta selezione di questi organi, atta a stabilire se siano di qualità adatta ad assicurare al ricevente una ragionevole probabilità di sopravvivenza a lungo termine e a giustificare i rischi connessi alla chirurgia e alla terapia immunosoppressiva, non possa prescindere né dalla valutazione dei parametri clinici relativi ad un determinato donatore deceduto, né dall'esecuzione di una biopsia pre-trapianto, in grado di fornire informazioni riguardo il livello di deterioramento patologico dell'organo esaminato.

Sono stati pertanto proposti sistemi di punteggio combinati, che integrano le informazioni disponibili al momento della nefrectomia del donatore con quelle ottenute attraverso l'esame dei campioni biotici.

#### **Score di Karpinski modificato**

Lo *score di Karpinski modificato* sembra rappresentare un sistema di selezione sufficientemente restrittivo da impedire il trapianto di organi a rischio eccessivamente elevato di malfunzionamento e, al tempo stesso, abbastanza permissivo da consentire l'utilizzo di una buona percentuale di organi marginali. Tale sistema tiene conto, da un lato della funzione renale

del donatore valutata considerando il valore di clearance della creatinina terminale, dall'altro del grado di compromissione tissutale dei vari compartimenti dell'organo donato stimato facendo ricorso allo score istologico di Karpinski. La procedura di selezione e allocazione degli organi disponibili, basata sull'impiego di tale score, prevede che i reni di donatori con clearance della creatinina inferiore a 50 ml/min e/o score di Karpinski pari a 5 o 6 siano utilizzati in doppi trapianti, che quelli con clearance della creatinina superiore al valore suddetto e/o score istologico inferiore a 5 siano impiegati in trapianti singoli e che gli organi rimanenti siano scartati. I risultati dei trapianti eseguiti adottando tale metodo si sono rivelati del tutto incoraggianti: sia i singoli che i doppi trapianti risultano, infatti, associati ad una ridotta incidenza di ritardata ripresa funzionale e rigetto acuto, a buoni livelli sierici di creatinina a 1 e 5 anni dal trapianto e ad un buon tasso di sopravvivenza del paziente e del graft a 1 e 5 anni [55].

### **Score di Anglicheau**

Analogamente, il gruppo francese di Anglicheau, analizzando attraverso uno studio retrospettivo i risultati ottenuti in 313 riceventi di trapianti singoli da donatori di età pari o superiore a 50 anni, ha sviluppato un sistema di punteggio composito, clinico-istopatologico, altrimenti noto come *score di Anglicheau*, integrando parametri clinici (storia di ipertensione del donatore e livelli di creatinina maggiori di 1.5 mg/dl) e istologici (grado di glomerulosclerosi superiore al 10%), risultati all'analisi multivariata correlare in maniera significativa con la funzione renale a 1 anno dal trapianto. Lo studio ha consentito di dimostrare, sul campione preso in esame, l'elevato potere predittivo di tale score, rivelatosi maggiore di quello attribuibile ai parametri clinici e istologici considerati singolarmente [56].

## 1.5 Criteri di allocazione dei reni “marginali”

I principali obiettivi dei criteri di allocazione dei reni marginali sono il raggiungimento di risultati sovrapponibili rispetto ai reni di donatori standard in termini di sopravvivenza del paziente e dell'organo. I reni marginali inoltre consentono un numero sufficienti di trapianti riducendo il numero di organi scartati. Il trapianto di reni marginali permette nei riceventi anziani di aumentare la loro sopravvivenza. Tuttavia i criteri di allocazione differiscono da nazione a nazione.

L'Eurotransplant, organizzazione Europea in cui collaborano i Centri trapianto e i Centri di tipizzazione tissutale di Austria, Belgio, Germania, Lussemburgo, Olanda e Slovenia, ha stabilito un programma di allocazione degli organi marginali, l'*Eurotransplant Senior Program* (ESP), che prevede l'assegnazione dei reni da donatori di età maggiore o uguale a 65 anni a riceventi appartenenti alla stessa fascia di età, entro una ristretta area geografica per minimizzare il tempo di ischemia fredda. Nell'ambito di tale politica di allocazione, la scelta del ricevente è guidata dal gruppo sanguigno e dal tempo di attesa in lista, richiede pazienti candidati ad un primo trapianto, con un pannello di reattività anticorpale (PRA) inferiore al 5% e tiene in minor conto la compatibilità tra donatore e ricevente nell'ambito del sistema HLA [57].

Tale programma di allocazione ha ottenuto i risultati sperati, consentendo di aumentare il numero di organi di donatori anziani attualmente impiegati e di ridurre il tempo di attesa del trapianto dei candidati di età avanzata, senza influenzare negativamente la sopravvivenza del paziente e del graft, che non appare significativamente inferiore rispetto a quella assicurata dall'allocazione standard [58].

In altri paesi come l'Italia viene effettuata una biopsia renale per decidere se l'organo è idoneo al trapianto renale singolo o doppio.

Negli Stati Uniti viene utilizzato un particolare algoritmo in cui rientrano il tempo di vita attesa, il diabete, l'età, l'ipertensione e altri parametri clinici per stimare il potenziale beneficio del trapianto [59]. In particolare nel 2014

l'UNOS Kidney Transplantation Committee ha approvato una nuova politica di allocazione che si basa sul Kidney Donor Profile Index (KDPI). I criteri UNOS per l'allocazione di reni in un trapianto da donatore cadavere sanciscono che reni di donatori cadavere di 18 anni di età o superiore debbano essere trapiantati come singoli a meno che il donatore non sia descritto in una delle seguenti condizioni:

- età superiore a 60anni;
- GFR stimato dalla clearance della creatinina all'ammissione < 65mL/min;
- rialzo della creatinina sierica > 2,5mg/dl al momento del recupero;
- storia di ipertensione o diabete;
- presenza all'istologia renale di una glomerulosclerosi da moderata (>15%) a severa (<50%).

#### ***1.5.1 Linee guida del Centro Nazionale Trapianti (CNT)***

All'interno di uno scenario così eterogeneo, rimane incerto quale debba essere considerata la strategia ottimale per la valutazione della qualità dei reni marginali; gli studi di follow-up oggi disponibili in letteratura sono insufficienti e non forniscono chiare indicazioni in merito, motivo per cui è al singolo Centro Trapianti che viene lasciata la responsabilità di determinare, sulla base delle informazioni disponibili, i propri criteri di selezione e allocazione degli organi da donatore deceduto, favorendo in questo modo una grande eterogeneità di comportamento.

Già da molti anni, l'Associazione InterRegionale Trapianti (AIRT), alla quale appartengono le regioni Valle d'Aosta, Piemonte, Provincia Autonoma di Bolzano, Emilia Romagna, Toscana e Puglia, che sovrintende in Italia alla donazione d'organo in un territorio di oltre 16.000.000 di abitanti, si è data un'organizzazione strutturata che considera la metodica esecuzione di una biopsia pre-trapianto con applicazione dello score istologico di Karpinski in tutti i donatori appartenenti alla categoria dei marginali.

Sono considerati tali dall'AIRT tutti i donatori di età superiore a 65 anni e quelli di età inferiore che presentino almeno una delle seguenti caratteristiche: ipertensione, storia di morte cardiovascolare, creatinina sierica terminale superiore a 1,5 mg/dl (AIRT modified ECD).

Le Linee Guida proposte prevedono che i reni marginali, classificati sulla base dello score di Karpinski, vengano allocati in singoli e doppi trapianti, o eventualmente scartati, sulla base dei criteri proposti da Remuzzi. A questi criteri sono, però, state apportate delle modifiche: in considerazione del fatto che strategie che mirano ad una sopravvivenza del trapianto di svariate decine di anni appaiono incongrue quando applicate al ricevente anziano che potrebbe utilizzare, in relazione all'aspettativa di vita, un rene ad elevato score, nella regione Emilia Romagna è stata introdotta da alcuni anni la pratica di utilizzare per trapianti singoli anche gli organi con score di Karpinski pari a 4, 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 maggiore di 75 anni). Inoltre, le Linee Guida attualmente applicate prevedono che nei casi in cui lo score sul distretto vascolare è pari a 3 il rene vada considerato non idoneo all'impiego a scopo di trapianto.

## **1.6 Strategie di gestione del trapianto da “donatori marginali”**

Oltre all'accurata classificazione e allocazione dei reni marginali in singoli e doppi trapianti, la corretta gestione dei trapianti da donatori “non ideali” prevede il ricorso ad una serie di strategie, volte anch'esse ad ottimizzarne l'outcome, riducendone le differenze rispetto ai trapianti da donatori standard.

### ***1.6.1 Riduzione del tempo di ischemia fredda***

Tra queste strategie rientrano quelle atte a preservare la funzione renale residua e il numero di nefroni funzionanti, per cui appare di particolare rilievo la riduzione del tempo di ischemia fredda, fattore chiave nello sviluppo e mantenimento della ritardata ripresa funzionale del trapianto.

Essendo stata ben dimostrata l'associazione esistente tra DGF ed evoluzione sfavorevole del graft [60], minimizzando il tempo di ischemia fredda, è possibile raggiungere una miglior sopravvivenza e funzione del trapianto nel lungo termine, sia in caso di donatori appartenenti al pool degli ECD, che in caso di donatori standard [61].

In realtà, la riduzione del tempo di ischemia fredda garantisce maggiori benefici nel primo caso, considerato che, a parità di tempo di ischemia fredda, il tasso di DGF è maggiore per i reni di donatori marginali rispetto a quelli di donatori ideali [62].

L'influenza svolta dal tempo di ischemia fredda sull'evoluzione del graft è riscontrabile in tutti i casi di trapianto da donatore cadavere, sia esso da donatore standard o marginale, anche se le più profonde ripercussioni sulla funzionalità dell'organo si evidenziano in caso di associazione con età avanzata del donatore: il grado di deterioramento patologico di organi da donatori giovani con prolungato tempo di ischemia fredda è comparabile, infatti, a quello di organi da donatori più anziani sottoposti ad un tempo di ischemia fredda di durata moderata [63].

Come suggerito da Alfrey, Kim e rispettivi collaboratori, limitando tale periodo a meno di 16 ore è possibile favorire una soddisfacente evoluzione

dei trapianti da donatori anziani sia nel breve che nel lungo termine [16] [64].

Queste evidenze hanno giustificato lo sviluppo della nuova politica di allocazione dei reni marginali, delineata a partire da un incontro tenutosi nel marzo 2001 a Crystal City, in Virginia, configurata per massimizzarne e ottimizzarne l'impiego. Questa prevede, infatti, che i candidati riceventi debbano decidere all'inizio se accettare un rene da un pool ECD e solo in tal caso rientreranno, oltre che nella lista dei candidati al trapianto renale standard, in una lista separata. Gli organi marginali saranno dunque offerti esclusivamente a chi risulta iscritto in quest'ultima, riducendo in tal modo il tempo necessario all'attribuzione dell'organo al ricevente. Secondo tale politica, la scelta del candidato è guidata, in un primo momento, dal grado di compatibilità donatore-ricevente nell'ambito del sistema HLA e, successivamente, dal tempo di attesa dell'organo, che sarà allocato sulla base di criteri territoriali, al fine di ridurre il tempo di ischemia fredda, limitandone la durata del trasporto [64].

### ***1.6.2 Selezione del ricevente***

Tra le strategie di gestione degli organi marginali, riveste un ruolo di primo piano anche l'accurata selezione del ricevente.

Nonostante sia stato ampiamente dimostrato che un trapianto da donatore ECD migliora la sopravvivenza a lungo termine del ricevente rispetto ai candidati rimasti in lista in attesa di un rene da donatore non-ECD, l'analisi dei dati ha suggerito che i risultati più soddisfacenti dei trapianti da donatori marginali sono quelli ottenuti in riceventi di età avanzata [65].

In realtà, il sistema di attribuzione degli organi marginali basato su un'associazione tra donatore e ricevente in termini di età non migliora di per sé la sopravvivenza dei trapianti da ECD, ma garantisce più ampi benefici rispetto all'attribuzione degli organi marginali a riceventi di giovane età. Questa osservazione potrebbe essere giustificata dal fatto che il sistema di allocazione "*old-for-old*" assicura un fisiologico accoppiamento tra la ridotta massa nefronica resa disponibile dal trapianto e le minori

richieste metaboliche del ricevente, oltre che tra l'elevato potere immunogeno caratteristico degli organi di donatori anziani e la deficitaria risposta immune del ricevente [66].

Tenendo poi conto del fatto che non viene posto alcun limite di età per l'ingresso in lista d'attesa per trapianto renale, visti gli incoraggianti risultati conseguibili in termini di sopravvivenza del paziente e del graft anche in soggetti ad elevato rischio come gli anziani, è evidente come un impiego costruttivo degli organi disponibili sia fondamentale per evitare di compromettere la possibilità dei soggetti più giovani di accedere al trapianto [66].

Vari Autori, alla luce di questi riscontri, hanno sottolineato la necessità di riservare i reni marginali a riceventi di età avanzata o per i quali il tempo di attesa previsto per un organo da donatore standard supera l'aspettativa di vita [11][19].

Dato il progressivo aumento sia dei donatori, che dei riceventi di età avanzata, il sistema "*old-for-old*" rappresenta un importante mezzo per espandere il pool dei donatori, garantendo ai riceventi anziani un soddisfacente outcome del trapianto [66].

È sulla base di questi risultati che l'Eurotransplant ha deciso di confermare l'ESP e incorporarlo nella nuova politica di allocazione dei reni marginali, delineata a Crystal City nel 2001 [57].

### ***1.6.3 Adattamento del regime di immunosoppressione***

Per una corretta gestione dei trapianti da donatori marginali, non si può, inoltre, prescindere dal considerare la necessità di adattare il regime immunosoppressivo alle peculiari richieste dei riceventi di organi subottimali. Tanto è vero che, al fine di ottimizzare i risultati di questo tipo di trapianti, occorre tenere conto del fatto che la presenza di lesioni istologiche nell'organo da trapiantare sensibilizza lo stesso all'azione nefrotossica di alcuni farmaci immunosoppressori, in particolar modo degli inibitori della calcineurina [67].

Se si fa poi riferimento al fatto che, in relazione allo sviluppo dell'ESP, i reni marginali sono più spesso offerti a riceventi anziani, con rischio aumentato di nefrotossicità indotta dagli stessi farmaci e di complicanze infettive e neoplastiche, prende forma l'esigenza di adattare il regime immunosoppressivo alle specifiche necessità di questi pazienti [66].

È ormai noto che gli inibitori della calcineurina, ciclosporina e tacrolimus, oltre all'effetto immunosoppressivo, presentano un'azione nefrotossica; questa sembra essere legata alla capacità di questi composti di causare una vasocostrizione dose-dipendente, più evidente a livello dell'arteriola afferente. Entrambi possono determinare nefrotossicità acuta e cronica: il coinvolgimento acuto dell'organo trapiantato è caratterizzato da modificazioni funzionali reversibili, che nella maggior parte dei casi si manifestano clinicamente con un innalzamento dei livelli di creatinina sierica, che regredisce alla riduzione dei dosaggi o alla sospensione dei farmaci; per quanto riguarda invece la tossicità cronica, la forma più rilevante in termini di prevalenza e di impatto sull'andamento del trapianto, è associata allo sviluppo di lesioni istologiche irreversibili, quali ialinosi arteriolare, fibrosi interstiziale e atrofia tubulare, che si manifestano clinicamente con insufficienza renale e ipertensione arteriosa e che possono condurre alla nefropatia cronica del trapianto [67].

I trapianti di organi diversi dal rene costituiscono, sotto questo aspetto, un modello interessante per lo studio dell'influenza esercitata dai CNI sulla funzione renale, non essendovi l'interferenza della componente immuno-mediata del danno. L'analisi di un'ampia coorte statunitense di trapiantati di fegato, cuore e polmone, trattati nell'88% dei casi con CNI, ha mostrato che nel 17% di essi, dopo un follow-up mediano di 36 mesi, il filtrato glomerulare stimato era  $\leq 29$  ml/min e tendeva a deteriorarsi ulteriormente nel tempo. Questo studio ha evidenziato che, in una significativa percentuale di pazienti, tale deterioramento porta alla necessità di avviare un trattamento alternativo, non nefrotossico, a lungo termine [68].

È evidente quindi che, nonostante la notevole efficacia immunosoppressiva dei CNI, questi rilevanti effetti collaterali ne limitano l'utilità terapeutica, specialmente nei riceventi di organi marginali.

Gli schemi terapeutici a cui i riceventi di organi subottimali sono sottoposti andranno dunque individualizzati, puntando al raggiungimento di un giusto equilibrio che consenta, da un lato di prevenire il rigetto dell'organo trapiantato, dall'altro di minimizzare il rischio di complicanze ed effetti avversi.

L'orientamento prevalente negli ultimi anni è quello di ricercare protocolli immunosoppressori che consentano già in fase precoce di ridurre al minimo o eliminare i CNI (protocolli di minimizzazione/conversione), allo scopo di evitare i danni non immunologici che portano alla nefropatia cronica del trapianto.

A questo proposito, vari studi hanno suggerito che il ricorso a schemi immunosoppressori CNI-free in questi pazienti, basati sull'impiego di varie combinazioni di altri farmaci immunosoppressori oggi a disposizione, con particolare riguardo a molecole prive di nefrotossicità intrinseca quali gli mTOR-inibitori (mammalian target of rapamycin, mTOR), detti anche inibitori del segnale di proliferazione (proliferation signal inhibitors, PSI), sirolimus ed everolimus, o gli inibitori della sintesi purinica come micofenolato mofetile (MMF), è in grado di limitare il tasso di DGF, garantendo ai riceventi di reni marginali una funzione renale accettabile e una ridotta incidenza di episodi di rigetto acuto [69].

I nuovi schemi terapeutici sembrano assicurare un miglioramento della sopravvivenza del paziente e del graft, non solo a breve, ma anche a medio-lungo termine.

## ***2. METODI***

### **2.1 Scopo dello studio**

L'obiettivo principale di questo studio è stato quello di valutare il significato prognostico delle lesioni istopatologiche renali sull'andamento della funzione renale del trapianto. Le lesioni istologiche sono state utilizzate come criteri di allocazione dell'organo ed analizzate secondo lo score di Karpinski.

In particolare lo studio si è articolato in una prima analisi che ha confrontato le caratteristiche cliniche, laboratoristiche ed immunologiche dei trapiantati di organi da donatori standard con quelli da donatori marginali (ECD). Sono state inoltre valutate le caratteristiche dei donatori in relazione allo status di ECD ponendo particolare attenzione all'aspetto di aumentata complessità del donatore nel corso degli ultimi anni.

Nella seconda parte del lavoro sono state esaminate le correlazioni esistenti tra l'andamento della funzione renale, le variabili cliniche del ricevente e del donatore, le lesioni istopatologiche dell'organo e le caratteristiche del trapianto comparando l'affidabilità prognostica in termine di funzione renale nel follow up a breve termine.

## 2.2 Disegno dello studio

Lo studio ha valutato 277 trapianti renali da donatori cadavere che sono stati effettuati nel periodo compreso tra il 2013 e il 2016 presso il Centro Trapianti di Bologna.

I donatori sono stati suddivisi tra donatori standard e donatori marginali (ECD) seguendo i criteri vigenti nella Regione Emilia-Romagna (AIRT modified ECD), secondo i quali si definisce donatore marginale e pertanto sottoposti a biopsia tutti i donatori:

- di età superiore a 65 anni;
- di età inferiore a 65 anni che presentano almeno una delle seguenti caratteristiche: ipertensione, storia di morte cardiovascolare, creatinina sierica terminale > 1,5 mg/dl.

Tutti i donatori appartenenti alla categoria dei marginali secondo la definizione data sono stati pertanto sottoposti a biopsia renale pre-trapianto.

Le biopsie renali sono state effettuate con la tecnica a cuneo ed i campioni biotici fissati in formalina e colorati con acido periodico di Schiff, ematossilina eosina, argento metenamina e colorazione tricromica di Masson. Ai campioni biotici ottenuti è stato applicato lo score istologico di Karpinski assegnando un punteggio compreso tra 0 (assenza di lesioni) e 3 (marcate alterazioni) a 4 variabili istologiche:

- fibrosi interstiziale
- sclerosi glomerulare
- danno vascolare
- atrofia tubulare.

In tal modo il valore complessivo attribuibile a ciascun organo donato risulterà compreso tra 0 (assenza di lesioni) e 12 (marcate alterazioni).

In un secondo momento, per valutare l'idoneità dei singoli organi ed individuare i reni da impiegare in trapianto singolo o doppio, sono stati applicati i criteri di allocazione proposti da Remuzzi con le modifiche apportate dall'AIRT.

Tali criteri prevedono che gli organi con score di Karpinski pari o inferiore a 3 siano impiegati in trapianti singoli, quelli con score pari a 4, 5 e 6 siano

utilizzati per trapianti doppi e che quelli con score pari o superiore a 7 siano scartati.

Secondo le modifiche apportate dall'AIRT possono essere utilizzati in trapianti singoli anche gli organi con score di Karpinski pari a 4, in assenza di fattori di rischio plurimi o rilevanti del donatore (ecografia con diminuzione dello spessore corticale, creatinina basale  $\geq 1.2$  mg/dl, età maggiore di 75 anni). Inoltre nei casi in cui lo score sul distretto vascolare è pari a 3, il rene va considerato non idoneo all'impiego a scopo di trapianto. Tuttavia, vista la carenza degli organi ed il crescente numero di pazienti in lista d'attesa, negli ultimi anni presso il Centro Trapianti di Bologna sono stati utilizzati anche organi marginali precedentemente scartati per le caratteristiche sopra menzionate (reni con score sul distretto vascolare pari a 3 e reni con score totale pari o superiore a 7).

Per donatore standard si è inteso il paziente in morte cerebrale che per la valutazione di idoneità alla donazione dei reni non ha richiesto accertamento istologico con biopsia del rene, data l'assenza di elementi clinici ed anamnestici che potevano far ipotizzare un successivo fallimento del graft.

Per ogni donatore sono stati valutati i seguenti parametri:

- parametri antropometrici: età, sesso, peso;
- parametri di funzionalità renale: valori di creatinina plasmatica (in mg/dl), stima della velocità di filtrazione glomerulare secondo la formula di Cockcroft-Gault;
- causa del decesso: trauma cranico o evento cerebrovascolare (emorragia cerebrale, ictus cerebri ischemico, encefalopatia postanossica);
- presenza/assenza dei principali fattori di rischio (patologia cardiovascolare, diabete mellito);
- durata del tempo di ischemia fredda (periodo che va dall'espianto del rene dal donatore al suo trapianto nel ricevente);

- score bioptico secondo Karpinski (in caso di esecuzione di biopsia del rene) sia totale che nelle sue singole parti (glomerulosclerosi, atrofia tubulare, fibrosi interstiziale, danno vascolare).

I due gruppi di donatori (standard ed ECD) sono stati confrontati con le variabili continue o categoriche dei trapiantati.

Per quanto riguarda il ricevente infatti sono state analizzate le seguenti caratteristiche:

- parametri antropometrici: età al momento del trapianto, sesso;
- comorbidità (presenza di patologia cardiovascolare al momento del trapianto, diabete mellito, fibrillazione atriale, ipotensione arteriosa cronica, epatopatia/cirrosi);
- tipo di nefropatia di base distinta in nefropatia glomerulare, tubulo-interstiziale, ereditaria, vascolare, diabetica, non diagnosticata istologicamente).

È stato inoltre valutato il trapianto attraverso:

- il tipo di trapianto (singolo o doppio, ritrapianto);
- il numero di mismatch HLA tra donatore e ricevente;
- tempo di ricovero (giorni);
- presenza o meno di rigetto;
- incidenza di ritardata ripresa funzionale dell'organo (*delayed graft function*, DGF).

Tutte le variabili considerate sono state analizzate per valutare l'esistenza di una correlazione diretta o inversa.

Successivamente è stato valutato l'impatto delle variabili relative al donatore, al ricevente e all'organo sull'outcome del trapianto ai diversi intervalli di follow-up (dimissione, 1-2-3 e 4 anni) attraverso un'analisi univariata e multivariata. L'outcome del trapianto è stato valutato tramite: creatinina alla dimissione (mg/dL), creatinina a 1-2-3 e 4 anni dal trapianto (mg/dL), proteinuria alla dimissione (mg/dL), proteinuria a 1-2-3 e 4 anni dal trapianto (mg/dL).

Tutti i pazienti sottoposti a trapianto hanno ricevuto una terapia di induzione con basiliximab o a base di thymoglobuline. La terapia di

mantenimento comprendeva invece inibitori della calcineurina (ciclosporina alla dose di 4 mg/kg con valori plasmatici target di C2 tra 800-1200 µg/ml per i primi 3 mesi e successivamente tra 500-700 µg/ml o tacrolimus alla dose di 0.2 mg/kg con valori plasmatici target di 8-12 µg/ml per i primi 3 mesi e successivamente si 5-8 µg/ml), steroidi (metilprednisolone somministrato alla dose di 500 mg nel pre-operatorio, 125 mg al giorno 1, 80 mg al giorno 2 e successivamente prednisolone 20 mg ridotto a 5mg/giorno al secondo mese), inibitori di m-TOR (sirolimus o everolimus) o micofenolato mofetile o acido micofenolico eventualmente associati.

## **2.3 Analisi statistica**

I dati relativi ai parametri analizzati sono stati registrati ed organizzati in un foglio di lavoro di Microsoft Excel® versione 15.30.

Per il confronto dei risultati derivati dall'analisi delle caratteristiche tra il gruppo dei donatori standard ed i donatori ECD interpretate come variabili continue è stato utilizzato il test statistico di Mann-Whitney, mentre per le variabili categoriche è stato utilizzato il test chi-square di Pearson o il test esatto di Fisher, come appropriato. Le variabili continue sono state calcolate come media  $\pm$  deviazione standard, mentre le variabili categoriche sono state espresse in percentuale. L'indice di correlazione R per ranghi di Spearman è stato utilizzato per la statistica non parametrica di correlazione tra tutte le variabili.

L'analisi multivariata è stata effettuata mediante il metodo della regressione logistica allo scopo di individuare le variabili prognostiche sull'outcome del trapianto. L'analisi è stata effettuata includendo nel modello le variabili risultate statisticamente significative alle analisi univariate.

I valori P value inferiori a 0.05 sono state considerati statisticamente significativi.

L'analisi statistica è stata condotta con software SPSS (Statistical Package for Social Science) (SPSS Inc, Chicago, IL) versione 15.

### ***3. RISULTATI***

Nel periodo compreso tra il 01/01/2013 e il 31/12/2016 sono stati effettuati nel centro Trapianti di Bologna 277 trapianti di rene, di cui 237 trapianti di rene singolo e 40 di rene doppio.

Dei donatori cadavere 124 erano potenziali donatori marginali secondo gli expanded criteria donors (ECD); degli organi marginali considerati e sottoposti a biopsia pre-trapianto, 84 sono stati impiegati in trapianti singoli e 40 in trapianti doppi; i restanti 153 donatori cadavere erano donatori standard.

La tabella 4 riporta per esteso le caratteristiche dei *donatori* con particolare riferimento alle principali cause di morbilità incidenti sulla definizione di marginalità. Tra le due principali categorie di donatori, standard e marginali, si evidenziano le attese diversità in relazione alle condizioni cardiovascolari e metaboliche.

L'analisi statistica con il test del chi-square ed il test di Mann-Whitney ha mostrato significatività confrontando i due gruppi di donatori e la funzione renale (espressa come GFR secondo la formula di Cockcroft-Gault e come valori di creatinina plasmatica in mg/dl), la patologia cardiovascolare, la presenza di diabete e la morte per cause cerebrovascolari.

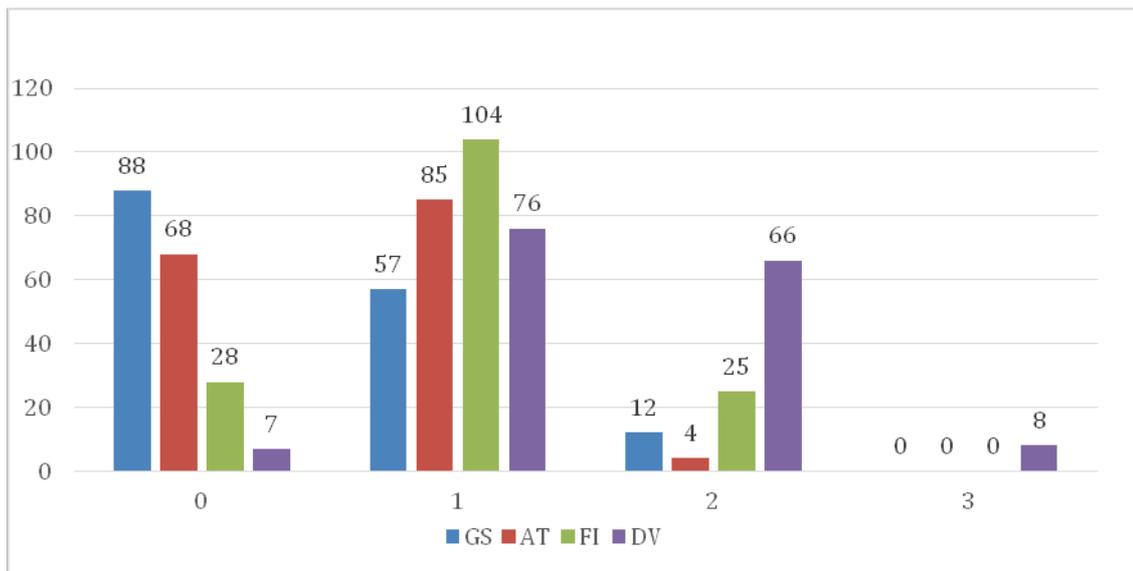
Per quanto riguarda il confronto del tempo di ischemia degli organi trapiantati da donatori standard e da donatori marginali l'analisi statistica attraverso il test di Mann-Whitney ha mostrato valori statisticamente significativi considerando il valore mediano di 12 ore (donatori standard tempo di ischemia di  $12,9 \pm 4,1$  ore vs donatori ECD tempo di ischemia di  $15,8 \pm 3,2$  ore,  $p = 0,02$ ).

	<b>Standard (n=153)</b>	<b>ECD (n=124)</b>	<b>p</b>
Maschi	81 (52,9%)	63 (50,8%)	ns
Età (anni)	56,2 ± 17,1	59,1 ± 17,1	ns
GFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	104,2 ± 17,3	82,1 ± 13,7	<0,0001
Creatininemia (mg/dl)	0,76 ± 0,23	0,98 ± 0,27	<0,0001
Peso (Kg)	72,9 ± 15,1	74,4 ± 13,5	ns
Patologia cardiovascolare	46 (30,1%)	62 (50%)	<0,0001
Diabete	4 (2,6%)	26 (20,9%)	<0,0001
Morte cardiovascolare	82 (53,5%)	100 (80%)	<0,0001
Tempo di ischemia (ore)	12,9 ± 4,1	15,8 ± 3,2	0,02

**Tabella 4.** Caratteristiche dei donatori suddivisi in donatori standard e marginali (ECD). (GFR: glomerular filtration rate).

Nei 119 pazienti trapiantati da reni sottoposti a biopsia, l'applicazione dello score istologico di Karpinski nei diversi compartimenti renali (interstiziale, glomerulare, vascolare e tubulare), ha consentito di evidenziare che le lesioni relative al comparto glomerulare sono poco rappresentative e di lieve entità; che le lesioni istopatologiche relative al comparto tubulare e a quello interstiziale sono di entità soprattutto moderata e che l'entità del danno vascolare è principalmente medio-elevata (figura 4).

Nello specifico sono stati sottoposti ad indagine bioptica 157 reni provenienti da donatori marginali.



**Figura 4.** Distribuzione qualitativa e quantitativa dei punteggi attribuiti attraverso l'applicazione dello score biotipico di Karpinski. (GS: glomerulosclerosi, AT: atrofia tubulare, FI: fibrosi interstiziale, DV: danno vascolare).

Nella tabella 5 sono riportate le caratteristiche dei *riceventi* (suddivisi in riceventi di organi standard e marginali); le caratteristiche delle due categorie di riceventi appaiono sostanzialmente uniformi fatta eccezione per l'età al momento del trapianto, la presenza di diabete mellito e di fibrillazione atriale che risultano maggiori nei riceventi di organi da donatore ECD con una differenza statisticamente significativa.

Riguardo la nefropatia di base non sono state effettuate particolari analisi statistiche; di seguito si elencano il numero delle distinte nefropatie di base della popolazione trapiantata:

- nefropatia glomerulare: n° 70
- nefropatia ereditaria: n° 73
- nefropatia tubulo-interstiziale: n° 31
- nefropatia vascolare: n° 34
- nefropatia diabetica: n° 14
- nefropatia non diagnosticata istologicamente: n° 5.

	<b>Standard (n=153)</b>	<b>ECD (n=124)</b>	<b>p</b>
Maschi	89 (58,2%)	82 (66,1%)	<0,0001
Età al trapianto (anni)	54,1 ± 11,3	65,5 ± 8,5	<0,0001
Patologia cardiovascolare	130 (85%)	103 (83,1%)	ns
Diabete mellito	15 (9,8%)	26 (21%)	<0,0001
Fibrillazione atriale	2 (1,3%)	8 (6,5%)	<0,0001
Ipotensione arteriosa	4 (2,6%)	3 (2,4%)	ns
Epatopatia/cirrosi	13 (8,5%)	7 (5,6%)	ns

**Tabella 5.** Caratteristiche dei riceventi, suddivisi in riceventi di organi standard e marginali (ECD).

La tabella 6 illustra la valutazione del *trapianto* nei due gruppi di donatori, si mette in evidenza la maggior incidenza di ritardata ripresa funzionale dell'organo (*delayed graft function*, DGF) nel gruppo dei donatori ECD ed i più lunghi tempi di ricovero.

	<b>Standard (n=153)</b>	<b>ECD (n=124)</b>	<b>p</b>
Singolo	-	84 (67,7%)	<0,0001
Doppio	-	40 (32,3%)	<0,0001
Mismatch HLA	3,6 ± 1,1	3,1 ± 1,3	ns
1° trapianto	139 (90,8%)	114 (91,9%)	ns
2° trapianto	14 (9,2%)	8 (6,5%)	<0,0001
3° trapianto	-	2 (1,6%)	<0,0001
Tempo di ricovero (giorni)	17 ± 11	23 ± 15	<0,0001
Rigetto	18 (11,8%)	14 (11,3%)	ns
DGF	43 (28,1%)	54 (43,5%)	<0,0001

**Tabella 6.** Caratteristiche relative al trapianto, suddivisi in trapianti con organi standard e marginali (ECD). (DGF: delayed graft function).

Dai risultati dell'analisi che ha utilizzato l'indice di correlazione R per ranghi di Spearman si è valutato l'esistenza di una correlazione significativa diretta o inversa tra tutte le variabili sopradescritte. In particolare:

- l'età del ricevente è risultata correlata in maniera diretta con i donatori ECD (correlation coefficient 0,621,  $p < 0,0001$ ), la patologia cardiovascolare del donatore (correlation coefficient 0,384,  $p < 0,0001$ ), la morte cerebrovascolare del donatore (correlation coefficient 0,253,  $p < 0,0001$ ), i trapianti di rene doppio (correlation coefficient 0,335,  $p < 0,0001$ ), il tempo di ricovero (correlation coefficient 0,131,  $p = 0,029$ ), la DGF (correlation coefficient 0,141,  $p = 0,019$ ) e le comorbidità diabete mellito e fibrillazione atriale (rispettivamente correlation coefficient 0,160,  $p = 0,007$ , correlation coefficient 0,148,  $p = 0,014$ ). È risultata correlata in maniera inversa con il GFR del donatore (correlation coefficient -0,343,  $p < 0,0001$ ), con il trapianto di rene singolo (correlation coefficient -0,342,  $p < 0,0001$ ).
- L'età del donatore è risultata correlata in maniera diretta con i donatori ECD (correlation coefficient 0,781,  $p < 0,0001$ ), la patologia cardiovascolare del donatore (correlation coefficient 0,585,  $p < 0,0001$ ), il diabete del donatore (correlation coefficient 0,187,  $p < 0,0001$ ), la morte cerebrovascolare del donatore (correlation coefficient 0,367,  $p < 0,0001$ ), i trapianti di rene doppio (correlation coefficient 0,481,  $p < 0,0001$ ), il tempo di ricovero (correlation coefficient 0,181,  $p = 0,003$ ), la DGF (correlation coefficient 0,183,  $p = 0,002$ ) e le comorbidità nel ricevente diabete mellito e fibrillazione atriale (rispettivamente correlation coefficient 0,208,  $p < 0,0001$ , correlation coefficient 0,164,  $p = 0,006$ ). Interessante notare inoltre che è risultata significativa anche la correlazione con il danno istologico del comparto vascolare (correlation coefficient 0,262,  $p = 0,016$ ) e con lo score istopatologico totale (correlation coefficient 0,261,  $p = 0,016$ ), con la creatinemia a 1 e 2 anni

(rispettivamente correlation coefficient 0,289,  $p < 0,0001$ , correlation coefficient 0,189,  $p = 0,045$ ) e con l'abuminuria a 3 anni (correlation coefficient 0,326,  $p = 0,040$ ). È risultata correlata in maniera inversa con il GFR del donatore (correlation coefficient -0,372,  $p < 0,0001$ ), con il trapianto di rene singolo (correlation coefficient -0,481,  $p < 0,0001$ ).

- I donatori ECD sono correlati in maniera diretta con la patologia cardiovascolare del donatore (correlation coefficient 0,525,  $p < 0,0001$ ), il diabete del donatore (correlation coefficient 0,294,  $p < 0,0001$ ), la morte cerebrovascolare del donatore (correlation coefficient 0,283,  $p < 0,0001$ ), il tempo di ischemia (correlation coefficient 0,133,  $p = 0,026$ ), i trapianti di rene doppio (correlation coefficient 0,456,  $p < 0,0001$ ), il tempo di ricovero (correlation coefficient 0,172,  $p = 0,004$ ), la DGF (correlation coefficient 0,159,  $p = 0,008$ ) e le comorbidità nel ricevente diabete mellito e fibrillazione atriale (rispettivamente correlation coefficient 0,156,  $p = 0,009$ , correlation coefficient 0,137,  $p = 0,022$ ). Interessante notare inoltre che è risultata significativa anche la correlazione con la creatininemia a 1 anno (correlation coefficient 0,216,  $p = 0,004$ ) con l'abuminuria a 4 anni (correlation coefficient 0,543,  $p = 0,016$ ). Sono risultati correlati in maniera inversa con il GFR del donatore (correlation coefficient -0,363,  $p < 0,0001$ ), con il trapianto di rene singolo (correlation coefficient -0,443,  $p < 0,0001$ ).
- Il GFR del donatore è correlato in maniera diretta con il peso del donatore (correlation coefficient 0,304,  $p < 0,0001$ ), il trapianto di rene singolo (correlation coefficient 0,216,  $p < 0,0001$ ). E' risultato correlato in maniera inversa con la patologia cardiovascolare del donatore (correlation coefficient -0,205,  $p < 0,0001$ ), con il diabete del donatore (correlation coefficient -0,132,  $p = 0,028$ ), con i trapianti di reni doppi (correlation coefficient -0,227,  $p < 0,0001$ ).
- La patologia cardiovascolare del donatore è correlata in maniera diretta con la creatinina alla dimissione, ad 1 e a 2 anni

(rispettivamente correlation coefficient 0,141,  $p=0,019$ , correlation coefficient 0,211,  $p=0,005$ , correlation coefficient 0,272,  $p=0,004$ ), con la proteinuria a 2 e 3 anni (rispettivamente correlation coefficient 0,208,  $p=0,029$ , correlation coefficient 0,334,  $p=0,035$ ) e con il tempo di ricovero (correlation coefficient 0,185,  $p=0,002$ ). Interessante notare inoltre che è risultata significativa anche la correlazione con la creatininemia a 1 anno (correlation coefficient 0,216,  $p=0,004$ ) con l'abuminuria a 4 anni (correlation coefficient 0,543,  $p=0,016$ ). Sono risultati correlati in maniera inversa con il GFR del donatore (correlation coefficient -0,363,  $p<0,0001$ ), con il trapianto di rene singolo (correlation coefficient -0,443,  $p<0,0001$ ).

- Il diabete mellito del donatore è correlata in maniera diretta con la creatinina ad 2 e a 3 anni (rispettivamente correlation coefficient 0,194,  $p=0,039$ , correlation coefficient 0,316,  $p=0,044$ ) con la proteinuria a 3 anni (correlation coefficient 0,334,  $p=0,035$ ).
- La morte cerebrovascolare del donatore è correlata in maniera diretta con la DGF (correlation coefficient 0,145,  $p=0,16$ ), con la creatinina alla dimissione, ad 1 e a 3 anni (rispettivamente correlation coefficient 0,137,  $p=0,023$ , correlation coefficient 0,191,  $p=0,011$ , correlation coefficient 0,454,  $p=0,003$ ).
- Lo score totale dei reni biopsiati è risultato correlato in maniera inversa con la proteinuria a 3 anni (correlation coefficient -0,872,  $p=0,011$ ).
- L'entità della glomerulosclerosi è risultata correlata in maniera inversa con la creatinina alla dimissione (correlation coefficient -0,288,  $p=0,014$ ).
- L'atrofia tubulare è risultata correlata in maniera inversa con la proteinuria ad 1 anno (correlation coefficient -0,303,  $p=0,040$ ).
- Il tempo di ischemia è risultato correlata in maniera inversa con il trapianto di rene singolo (correlation coefficient -0,213,  $p<0,0001$ ) e l'utilizzo di thymoglobuline (correlation coefficient 0,179,  $p=0,005$ ) ed in maniera diretta con il trapianto di rene doppio (correlation

coefficient 0,208,  $p < 0,0001$ ) e l'utilizzo di basiliximab (correlation coefficient -0,153,  $p = 0,011$ ).

- I ritrapianti sono correlati in maniera diretta con l'utilizzo di thymoglobuline (correlation coefficient 0,324,  $p < 0,0001$ ) ed in maniera inversa con l'utilizzo di basiliximab (correlation coefficient -0,329,  $p < 0,0001$ ).
- Il diabete nel ricevente è correlato in maniera diretta con la DGF (correlation coefficient 0,150,  $p = 0,013$ ), con la creatinina alla dimissione (correlation coefficient 0,125,  $p = 0,038$ ), con il tempo di ricovero (correlation coefficient 0,216,  $p < 0,0001$ ) l'utilizzo di ciclosporina (correlation coefficient 0,161,  $p = 0,007$ ) ed in maniera inversa con l'utilizzo di tacrolimus (correlation coefficient -0,161,  $p = 0,007$ ).
- La patologia cardiovascolare del ricevente è correlata in maniera diretta con l'utilizzo di everolimus (correlation coefficient 0,136,  $p = 0,024$ ).
- Il rigetto è correlato in maniera diretta con la DGF (correlation coefficient 0,350,  $p < 0,0001$ ), con la creatinina alla dimissione, ad 1 e a 2 anni (rispettivamente correlation coefficient 0,269,  $p < 0,0001$ , correlation coefficient 0,245,  $p < 0,0001$  e correlation coefficient 0,329,  $p < 0,0001$ ), con la proteinuria a 2 e 3 anni (rispettivamente correlation coefficient 0,233,  $p = 0,014$ , correlation coefficient 0,394,  $p = 0,012$ ) e con il tempo di ricovero (correlation coefficient 0,273,  $p < 0,0001$ ).
- Non si sono evidenziate correlazioni tra i valori di creatinina ed albuminuria nei vari tempi e i trapianti di rene singolo o doppio.

Le analisi univariate e multivariate hanno valutato l'impatto delle variabili prognostiche relative al donatore, al ricevente e all'organo sull'outcome del trapianto ai diversi intervalli di follow-up (dimissione, 1-2-3 e 4 anni) L'outcome del trapianto è stato valutato tramite: creatinina alla dimissione (mg/dL), creatinina a 1-2-3 e 4 anni dal trapianto (mg/dL), proteinuria alla

dimissione (mg/dL), proteinuria a 1-2-3 e 4 anni dal trapianto (mg/dL). L'analisi multivariata è stata effettuata solo sulle variabili significative all'analisi univariata.

L'analisi sulla creatinina alla dimissione (valore mediano di 1,7 mg/dl) ha mostrato la correlazione significativa in senso prognostico negativo con l'entità del danno del comparto glomerulare e la DGF (tabella 7).

Il sesso maschile del ricevente, l'età del donatore, il ritrapianto (secondo trapianto) ed il rigetto incidono significativamente sulla creatininemia ad un anno (valore mediano 1,5 mg/dl) (tabella 8).

Sono predittivi sulla creatininemia a 2 anni il sesso maschile del ricevente, il rigetto e la patologia cardiovascolare del donatore (tabella 9).

Sulla creatininemia a 3 anni solo risultati correlati prognosticamente solo il sesso maschile del ricevente e la morte cardiovascolare del donatore (tabella 10).

	Univariata	Multivariata		
	p-value	OR	95% IC	p-value
Sesso Ricevente (M)	0.003	2.26	0.68-7.46	0.179
Età Donatore	0.031	1.27	0.16-9.17	0.813
Peso Donatore	0.004	1.30	0.41-4.10	0.654
Patologia CV donatore	0.031	2.48	0.62-9.81	0.194
GS	0.041	0.04	0.00-0.62	0.021
Diabete Ricevente	0.042	0.73	0.19-2.82	0.650
Rigetto	<0.0001	1.22	0.80-1.84	0.071
DGF	<0.0001	3.55	1.04-1.21	0.043
Tempo ricovero	<0.0001	0.56	0.17-1.81	0.338

**Tabella 7.** Analisi univariata e multivariata sulla **creatininemia alla dimissione** e i fattori predittivi l'outcome del trapianto (M: maschio, CV: cardiovascolare, GS: glomerulosclerosi, DGF: delayed graft function).

	Univariata	Multivariata		
	p-value	OR	95% IC	p-value
Sesso Ricevente (M)	<0.0001	7.75	3.40-17.6	<0.0001
Età Donatore	0.001	4.96	0.16-9.17	0.006
ECD	0.022	0.40	0.41-4.10	0.143
Patologia CV donatore	0.010	1.38	0.62-9.81	0.513
Morte CV	0.005	2.24	0.00-0.62	0.072
2° trapianto	0.047	0.18	0.19-2.82	0.019
Rigetto	0.012	7.43	0.80-1.84	0.007
DGF	<0.0001	1.33	1.04-1.21	0.502

**Tabella 8.** Analisi univariata e multivariata sulla **creatininemia a 1 anno** e i fattori predittivi l'outcome del trapianto (M: maschio, ECD: expanded criteria donor, CV: cardiovascolare, DGF: delayed graft function).

	Univariata	Multivariata		
	p-value	OR	95% IC	p-value
Sesso Ricevente (M)	<0.0001	5.35	2.07-3.78	0.001
Peso Donatore	0.032	1.40	0.54-3.58	0.479
Patologia CV donatore	0.014	2.67	1.06-6.68	0.035
Rigetto	0.007	1.36	1.50-4.55	0.020
DGF	0.003	1.57	0.52-4.70	0.414
Tempo di ricovero	0.0036	1.31	0.50-3.42	0.576

**Tabella 9.** Analisi univariata e multivariata sulla **creatininemia a 2 anni** e i fattori predittivi l'outcome del trapianto (M: maschio, CV: cardiovascolare, DGF: delayed graft function).

	Univariata	Multivariata		
	p-value	OR	95% IC	p-value
Sesso Ricevente (M)	0.012	8.94	1.61-49.6	0.012
Morte CV	0.007	12.8	2.04-80.9	0.007

**Tabella 10.** Analisi univariata e multivariata sulla **creatininemia a 3 anni** e i fattori predittivi l'outcome del trapianto (M: maschio, CV: cardiovascolare).

Non sono state dimostrate correlazioni prognostiche con le variabili dello studio e l'andamento della funzione renale nel medio termine misurata con la creatininemia a 4 anni.

Non si sono osservate correlazioni significative analizzando l'outcome del trapianto tramite i valori di proteinuria alla dimissione. Tuttavia è da segnalare la correlazione al limite della significatività con la fibrosi interstiziale ( $p=0.061$ ) e con il danno vascolare ( $p=0.058$ ).

La proteinuria ad un anno è risultata correlata prognosticamente solo con il sesso maschile del ricevente (tabella 11).

La ritardata ripresa funzionale dell'organo è significativamente predittiva sulla proteinuria a 2 anni (tabella 12).

Ai limiti della significatività la correlazione tra la proteinuria a 3 anni ed il GFR ( $p=0.062$ ) e la patologia cardiovascolare del donatore ( $p=0.056$ ).

Predittivi i donatori marginali (tabella 13).

Non si sono osservate correlazioni significative analizzando l'outcome del trapianto tramite i valori di proteinuria a 4 anni.

	Univariata	Multivariata		
	p-value	OR	95% IC	p-value
Sesso Ricevente (M)	<0.0001	3.03	1.59-5.77	0.001
2° trapianto	0.002	-	-	1.000

**Tabella 11.** Analisi univariata e multivariata sulla **proteinuria a 1 anno** e i fattori predittivi l'outcome del trapianto (M: maschio).

	Univariata	Multivariata		
	p-value	OR	95% IC	p-value
Sesso Ricevente (M)	<0.0001	4.10	1.73-9.72	0.001
DGF	0.001	3.04	1.21-7.63	0.017

**Tabella 12.** Analisi univariata e multivariata sulla **proteinuria a 2 anni** e i fattori predittivi l'outcome del trapianto (M: maschio, DGF: delayed graft function).

	Univariata	Multivariata		
	p-value	OR	95% IC	p-value
ECD	0.022	5.33	1.10-25.7	0,037
Rigetto	0.048	-	-	-

**Tabella 13.** Analisi univariata e multivariata sulla **proteinuria a 3 anni** e i fattori predittivi l'outcome del trapianto (ECD: expanded criteria donor).

## ***4. DISCUSSIONE***

Il trapianto di rene è attualmente la miglior terapia per l'insufficienza renale cronica terminale, garantendo al paziente una miglior qualità della vita ed un'augmentata sopravvivenza rispetto alla dialisi [70].

A causa della scarsità di organi da donatori cadavere disponibili e della crescente domanda, il numero di pazienti in lista d'attesa per trapianto è in continuo aumento [14]. Pertanto sono state proposte alcune strategie volte ad ampliare il pool dei donatori, tra cui il ricorso ai cosiddetti donatori "marginali", giustificato anche dalla continua modificazione della tipologia degli stessi sempre più costituita da anziani e spesso con patologie croniche potenzialmente dannose per il rene [66].

Recenti studi hanno analizzato strategie innovative per la conservazione dell'organo e nuovi approcci di terapia immunosoppressiva al fine di trapiantare tutti i reni potenzialmente idonei e di limitarne la compromissione funzionale [67] [71].

Si è reso dunque necessario un approccio sistematico nella valutazione dei reni marginali che consenta di stabilirne la qualità ed identificare quelli a maggior rischio di disfunzione e fallimento. Ad oggi non disponiamo ancora di criteri di classificazione condivisi che consentano un'uniformità di giudizio e comportamento.

Sono stati ampiamente considerati sistemi basati sull'effettuazione di una biopsia pre-trapianto e su una stima quantitativa delle alterazioni istologiche presenti a livello dei comparti renali, come lo score di Karpinski [48].

Sono anche diffusi numerosi altri criteri di tipo puramente clinico, come quelli proposti da Nyberg [38] e Schold [37] che cercano di effettuare una previsione sull'andamento funzionale dell'organo a distanza di tempo definendo un sistema per stimare la qualità dell'organo del donatore senza far ricorso all'esame istologico, bensì prendendo in considerazione i parametri clinici che hanno influenza sull'evoluzione del graft.

Nel 2014 l'UNOS Kidney Transplantation Committee ha approvato una nuova politica di allocazione che si basa sul Kidney Donor Profile Index

(KDPI) ovvero un'espressione numerica della qualità del trapianto. Ad esempio un donatore con KDPI uguale a 80% presenta un rischio di fallimento del graft maggiore rispetto all'80% dei donatori. Reni con KDPI >80% vengono offerti a una più ampia area geografica per garantirne la massima utilizzazione [72]. In Europa i donatori di rene di età superiore a 65 anni prendono parte al "Eurotransplant Senior Programme" (ESP). Questi reni vengono allocati primariamente a pazienti in lista di attesa con età maggiore di 65 anni, in modo da ridurre il loro tempo di attesa e trarre beneficio in termini di sopravvivenza. In Italia la valutazione del donatore viene effettuata anche sulla base del reperto biptico fissato in formalina, il quale è esaminato dall'anatomia patologica seguendo i criteri dello score di Karpinski.

In considerazione di questo ampio scenario, questo studio è stato effettuato con l'obiettivo di valutare il significato prognostico delle lesioni istopatologiche renali e di altre variabili sull'outcome del trapianto. Sono state inoltre analizzate le caratteristiche cliniche, laboratoristiche ed immunologiche in due diversi gruppi di 277 pazienti trapiantati (donatori standard vs donatori marginali).

Dal confronto dei parametri antropometrici, dei parametri di funzionalità renale e dei parametri clinici nei due gruppi di donatori è emersa la differenza statisticamente significativa nelle attese diversità in relazione alle condizioni cardiovascolari e metaboliche nel gruppo dei donatori marginali. L'aumentata complessità del donatore ed il suo impatto sull'attività trapiantologica in Emilia Romagna è stata messa in evidenza anche dal recente studio in pubblicazione effettuato presso il Centro Trapianti di Bologna. Questo nostro precedente studio ha analizzato i cambiamenti dei parametri clinici di tutti i potenziali donatori di rene segnalati dalle Unità di Terapia Intensiva della regione Emilia-Romagna in un arco di tempo di 15 anni (dal 1 gennaio 1999 al 31 dicembre 2013). Un numero totale di 1634 potenziali donatori sono stati esaminati e divisi in due gruppi, 707 nel gruppo A (donatori segnalati dal 1999 al 2005) e 927 nel gruppo B (donatori segnalati dal 2006 al 2013). Il confronto tra i potenziali donatori

del gruppo A e quelli del gruppo B ha dimostrato un aumento nel corso degli anni dell'età media dei donatori ( $54.6 \pm 17.2$  vs  $58.8 \pm 16.3$ ,  $p < 0.001$ ), una riduzione della percentuale dei donatori standard (52.3% vs 39.8%,  $p < 0.001$ ) ed un maggiore utilizzo di organi di donatori marginali. Tuttavia i parametri di funzione renale e di valori di score bioptico dei donatori non hanno mostrato differenze significative nel corso degli anni.

Le caratteristiche cliniche del donatore come la presenza di patologia cardiovascolare, la morte cerebrovascolare, il peso, l'età sono risultate prognostiche sull'andamento della funzione renale nel breve termine (creatininemia ad 1-2 e 3 anni). Questo dato conferma la discussione presente in ambito scientifico sulla possibilità di allocare i reni da donatori marginali utilizzando sistemi basati sulla valutazione dei parametri clinici del donatore evitando il ricorso alla valutazione istologica pre-trapianto [29][43][73] [74].

Il presente studio ha inoltre dimostrato tempi di ischemia dell'organo più lunghi nel gruppo dei donatori ECD con differenze statisticamente significative rispetto al gruppo dei donatori standard. Lo status ECD inoltre è correlato significativamente in maniera diretta con il tempo di ischemia, con la DGF e rappresenta un fattore prognostico sull'andamento del graft in relazione alla proteinuria a 3 anni. Questi risultati sono sovrapponibili a quelli della letteratura scientifica internazionale. Infatti Aubert O. et al hanno dimostrato che il tempo di ischemia maggiore di 12 ore negli ECD è associato con un rischio di 2.6 volte maggiore di fallimento del trapianto a 7 anni [75]. Tempi di ischemia più lunghi predispongono alla DGF, ma il suo effetto sull'andamento della funzione renale nel lungo termine è ancora dibattuto [76]. Il tasso di DGF è risultato maggiore per i reni di donatori marginali rispetto a quelli di donatori ideali con effetti sulla funzionalità renale nel breve termine (creatinina alla dimissione e proteinuria a 2 anni) come dimostrato anche in altri studi internazionali [62].

I pazienti trapiantati con reni da donatori marginali sono risultati più comorbidi ed anziani rispetto ai pazienti trapiantati da donatori standard in linea con la letteratura [77].

Il sesso maschile del ricevente è risultato una variabile prognostica sulla creatininemia a 1-2 e 3 anni ed anche sulla proteinuria ad 1 e 2 anni. Un recente studio italiano ha dimostrato che i trapiantati sono soprattutto maschi probabilmente riflettendo un bias di genere nell'incidenza di patologie relate [78]. Tuttavia non sono presenti in letteratura articoli che hanno analizzato nello specifico l'effetto del sesso maschile sull'andamento della funzione del rene trapiantato.

L'incidenza del rigetto è sovrapponibile nei due gruppi ma è risultata una variabile predittiva di DGF e prognosticamente relata con la creatininemia a 1 e 2 anni. Un recente studio ha documentato che il rigetto e qualsiasi altra forma di insufficienza renale acuta son i principali determinanti sulla sopravvivenza del rene trapianto [79].

Non si sono evidenziate correlazioni tra i valori di creatinina ed albuminuria nei vari tempi e i trapianti di rene singolo o doppio. Ciò evidenzia l'andamento del tutto sovrapponibile dei trapianti di rene doppio rispetto al rene singolo.

In merito alle lesioni istopatologiche renali solo il danno a livello del comparto glomerulare è risultato prognostico sulla funzione renale nell'immediato follow up a breve termine (creatinina alla dimissione). Inoltre in questo studio si è dimostrato come l'entità delle lesioni del comparto glomerulare sono poco rappresentative nelle biopsie effettuate rispetto le lesioni del comparto interstiziale, tubulare e vascolare. La glomerulosclerosi è stata identificata come un parametro critico nell'outcome del trapianto. Escofet et al hanno valutato che il grado di glomerulosclerosi ed il rigetto acuto sono variabili indipendenti sul GFR a 4 anni dal trapianto [80]. Randhawa et al hanno scoperto che l'aumento del grado di glomerulosclerosi è direttamente associato con il rischio di fallimento del trapianto a 12 mesi [31]. Viceversa recentemente Bodzin et al hanno dimostrato nella analisi multivariata che la glomerulosclerosi ha un minimo effetto sulla sopravvivenza dell'organo e del paziente [81]

Nell'analisi delle correlazioni non parametriche lo score totale ed il danno vascolare sono risultati direttamente legati all'età del donatore e lo score totale inversamente relato alla proteinuria ad 1 anno dal trapianto.

Un recente studio ha dimostrato che la sopravvivenza del paziente e del graft sono inversamente proporzionali ai danni cronici riscontrati nella biopsia del donatore. Inoltre la presenza di danno vascolare costituisce una variabile predittiva l'outcome del trapianto [82]. Nel nostro studio l'assenza di correlazioni prognostiche significative con le lesioni del comparto tubulare, interstiziale e vascolare riflettono la mancanza di un follow più a medio-lungo termine.

L'esecuzione della biopsia renale pre trapianto rappresenta comunque un importante punto di partenza di valutazione dell'organo da trapiantare e offre la possibilità di utilizzare reni di donatori marginali che per le caratteristiche cliniche potrebbero essere scartati [83].

La biopsia renale è tuttavia una procedura non priva di rischi; essa risulta associata ad una maggiore incidenza di ritardata ripresa funzionale per il prolungamento dei tempi di ischemia fredda ed espone il rene a maggiori rischi di sanguinamento, per cui non può essere considerata puramente come un'evenienza positiva, soprattutto date le caratteristiche dei donatori marginali, che presentano già in partenza stati di più o meno avanzato danno cronico.

È per questa ragione che potrebbe essere utile ridurre il numero di donatori sottoposti a biopsia renale, limitando la sua applicazione a quei casi in cui il rischio di non idoneità dell'organo sia considerevolmente elevato.

Molti strumenti possono essere impiegati per predire la qualità di un organo donato, ma la biopsia renale rimane il cardine del processo di classificazione degli organi marginali. I sistemi basati su parametri clinici non appaiono idonei, se applicati singolarmente, ad attribuire agli organi un coefficiente di rischio, ma possono essere utilizzati per ridurre il numero delle biopsie riservandole ai casi effettivamente dubbi.

L'integrazione e la coesistenza dei due sistemi di classificazione, istologici e clinici, appare un'ipotesi migliorativa in grado di consentire un più

adeguato ricorso alla biopsia renale, garantendo criteri di assegnazione degli organi affidabili e chiari.

Come limiti dello studio, oltre al follow up troppo breve, sono da segnalare la monocentricità e la mancanza di una analisi sulla sopravvivenza del paziente e del graft.

## ***5. CONCLUSIONI***

Questo studio consente di trarre alcune conclusioni:

- a) tra le iniziative proposte dalla comunità trapiantologica nel corso degli ultimi anni (donazione da donatore vivente, utilizzo di donatori deceduti con cuore non battente, riorganizzazione dei processi di segnalazione dei potenziali donatori, etc) l'utilizzo di donatori considerati marginali ha dato dei risultati significativi;
- a) l'aumentata complessità in termini di età, condizione cardiovascolare e metabolica del donatore marginale hanno impatto sull'attività trapiantologica;
- b) la biopsia pre-trapianto, valutata attraverso uno score che definisce l'entità delle lesioni istologiche a carico dei vari compartimenti renali, favorisce un'allocazione degli organi che riproduce un dato funzionale corrispondente alla gravità dello score che incide prognosticamente e destina al programma di doppio trapianto quei reni con quadro istologico compromesso ma ancora potenzialmente utilizzabili;
- c) uno studio più approfondito degli aspetti istologici con un follow up più lungo può essere di grande insegnamento non solo per la conoscenza di una condizione pre-patologica di notevole interesse ma anche per la conoscenza dell'impatto renale del trapianto su lesioni renali potenzialmente reversibili confermandone il loro significato prognostico.

## 6. BIBLIOGRAFIA

- [1] A. Laupacis *et al.*, “A study of the quality of life and cost-utility of renal transplantation.,” *Kidney Int.*, vol. 50, no. 1, pp. 235–42, Jul. 1996.
- [2] R. A. Wolfe *et al.*, “Comparison of Mortality in All Patients on Dialysis, Patients on Dialysis Awaiting Transplantation, and Recipients of a First Cadaveric Transplant,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 341, no. 23, pp. 1725–1730, Dec. 1999.
- [3] P. S. Rao, R. M. Merion, V. B. Ashby, F. K. Port, R. A. Wolfe, and L. K. Kayler, “Renal Transplantation in Elderly Patients Older Than 70 Years of Age: Results From the Scientific Registry of Transplant Recipients,” *Transplantation*, vol. 83, no. 8, pp. 1069–1074, Apr. 2007.
- [4] V. Nickeleit, “Foretelling the Future: Predicting Graft Outcome by Evaluating Kidney Baseline Transplant Biopsies,” *J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 24, pp. 1716–1719, 2013.
- [5] A. O. Ojo *et al.*, “Survival in recipients of marginal cadaveric donor kidneys compared with other recipients and wait-listed transplant candidates.,” *J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 12, no. 3, pp. 589–97, Mar. 2001.
- [6] P. R. Loubeau, J. M. Loubeau, and R. Jantzen, “The economics of kidney transplantation versus hemodialysis.,” *Prog. Transplant.*, vol. 11, no. 4, pp. 291–7, Dec. 2001.
- [7] J. Coresh, “Update on the Burden of CKD,” *J. Am. Soc. Nephrol.*, p. ASN.2016121374, Mar. 2017.
- [8] G. Remuzzi *et al.*, “Long-Term Outcome of Renal Transplantation from Older Donors,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 354, no. 4, pp. 343–352, Jan. 2006.
- [9] W. H. Lim *et al.*, “Outcomes of Kidney Transplantation From Older Living Donors,” *Transplant. J.*, vol. 95, no. 1, pp. 106–113, Jan. 2013.

- [10] P. Ruggenti, N. Perico, and G. Remuzzi, "Ways to Boost Kidney Transplant Viability: A Real Need for the Best Use of Older Donors," *Am. J. Transplant.*, vol. 6, no. 11, pp. 2543–2547, Nov. 2006.
- [11] R. A. Metzger, F. L. Delmonico, S. Feng, F. K. Port, J. J. Wynn, and R. M. Merion, "Expanded criteria donors for kidney transplantation.," *Am. J. Transplant.*, vol. 3 Suppl 4, pp. 114–25, 2003.
- [12] V. Audard, M. Matignon, K. Dahan, P. Lang, and P. Grimbert, "Renal transplantation from extended criteria cadaveric donors: problems and perspectives overview," *Transpl. Int.*, vol. 0, no. 0, p. 070915194042001–???, Sep. 2007.
- [13] L. F. Ross, S. Zenios, and J. R. Thistlethwaite, "Shared decision making in deceased-donor transplantation," *Lancet*, vol. 368, no. 9532, pp. 333–337, Jul. 2006.
- [14] F. K. Port *et al.*, "Donor characteristics associated with reduced graft survival: an approach to expanding the pool of kidney donors.," *Transplantation*, vol. 74, no. 9, pp. 1281–6, Nov. 2002.
- [15] M. A. Schnitzler *et al.*, "The expanded criterial donor dilemma in cadaveric renal transplantation," *Transplantation*, vol. 75, no. 12, pp. 1940–1945, Jun. 2003.
- [16] E. J. Alfrey, C. M. Lee, J. D. Scandling, M. Pavlakis, A. J. Markezich, and D. C. Dafoe, "When should expanded criteria donor kidneys be used for single versus dual kidney transplants?," *Transplantation*, vol. 64, no. 8, pp. 1142–6, Oct. 1997.
- [17] G. Remuzzi and P. Ruggenti, "Renal transplantation: single or dual for donors aging > or =60 years?," *Transplantation*, vol. 69, no. 10, pp. 2000–1, May 2000.
- [18] J. Lloveras *et al.*, "Long-term follow-up of recipients of cadaver kidney allografts from elderly donors.," *Transplant. Proc.*, vol. 25, no. 6, pp. 3175–6, Dec. 1993.
- [19] R. M. Merion *et al.*, "Deceased-Donor Characteristics and the Survival Benefit of Kidney Transplantation," *JAMA*, vol. 294, no. 21, p. 2726, Dec. 2005.

- [20] F. G. Cosio *et al.*, “Patient survival after renal transplantation: I. The impact of dialysis pre-transplant,” *Kidney Int.*, vol. 53, no. 3, pp. 767–772, Mar. 1998.
- [21] H.-U. Meier-Kriesche *et al.*, “Effect of waiting time on renal transplant outcome,” *Kidney Int.*, vol. 58, no. 3, pp. 1311–1317, Sep. 2000.
- [22] G. Remuzzi and N. Perico, “Protecting single-kidney allografts from long-term functional deterioration,” *J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 9, no. 7, pp. 1321–32, Jul. 1998.
- [23] H. S. Mackenzie, H. Azuma, H. G. Rennke, N. L. Tilney, and B. M. Brenner, “Renal mass as a determinant of late allograft outcome: insights from experimental studies in rats,” *Kidney Int. Suppl.*, vol. 52, pp. S38-42, Dec. 1995.
- [24] H. S. Mackenzie and B. M. Brenner, “Antigen-independent determinants of late renal allograft outcome: the role of renal mass,” *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, vol. 5, no. 4, pp. 289–96, Jul. 1996.
- [25] A. Hassan and A. Halawa, “Dual kidney transplant,” *Exp. Clin. Transplant.*, vol. 13, no. 6, pp. 500–509, 2015.
- [26] L. B. Johnson *et al.*, “The use of bilateral adult renal allografts - a method to optimize function from donor kidneys with suboptimal nephron mass,” *Transplantation*, vol. 61, no. 8, pp. 1261–3, Apr. 1996.
- [27] A. D. Lu *et al.*, “Excellent outcome in recipients of dual kidney transplants: a report of the first 50 dual kidney transplants at Stanford University,” *Arch. Surg.*, vol. 134, no. 9, pp. 971-5-6, Sep. 1999.
- [28] L. B. Johnson *et al.*, “Double adult renal allografts: a technique for expansion of the cadaveric kidney donor pool,” *Surgery*, vol. 120, no. 4, pp. 580-3-4, Oct. 1996.
- [29] J. Moore *et al.*, “Identification of the optimal donor quality scoring system and measure of early renal function in kidney transplantation,” *Transplantation*, vol. 87, no. 4, pp. 578–86, 2009.
- [30] V. D. D’Agati and D. J. Cohen, “Preimplantation renal biopsy:

- structure does predict function.,” *Transplantation*, vol. 75, no. 3, pp. 264–6, Feb. 2003.
- [31] P. S. Randhawa *et al.*, “Biopsy of marginal donor kidneys: correlation of histologic findings with graft dysfunction.,” *Transplantation*, vol. 69, no. 7, pp. 1352–7, Apr. 2000.
- [32] C. Kaplan, B. Pasternack, H. Shah, and G. Gallo, “Age-related incidence of sclerotic glomeruli in human kidneys.,” *Am. J. Pathol.*, vol. 80, no. 2, pp. 227–34, Aug. 1975.
- [33] L. M. McGlynn *et al.*, “Cellular senescence in pretransplant renal biopsies predicts postoperative organ function,” *Aging Cell*, vol. 8, no. 1, pp. 45–51, Feb. 2009.
- [34] M. Bajwa *et al.*, “Donor biopsy and kidney transplant outcomes: an analysis using the Organ Procurement and Transplantation Network/United Network for Organ Sharing (OPTN/UNOS) database.,” *Transplantation*, vol. 84, no. 11, pp. 1399–405, 2007.
- [35] E. Pokorná, O. Schüick, S. Vitko, and H. Ekberg, “Estimated and measured donor creatinine clearance are poor predictors of long-term renal graft function and survival.,” *Am. J. Transplant*, vol. 2, no. 4, pp. 373–80, Apr. 2002.
- [36] P. Randhawa, “Role of donor kidney biopsies in renal transplantation.,” *Transplantation*, vol. 71, no. 10, pp. 1361–5, May 2001.
- [37] J. D. Schold, B. Kaplan, R. S. Baliga, and H.-U. Meier-Kriesche, “The broad spectrum of quality in deceased donor kidneys.,” *Am. J. Transplant*, vol. 5, no. 4 Pt 1, pp. 757–65, Apr. 2005.
- [38] S. L. Nyberg *et al.*, “Donor scoring system for cadaveric renal transplantation.,” *Am. J. Transplant*, vol. 1, no. 2, pp. 162–70, Jul. 2001.
- [39] S. L. Nyberg *et al.*, “Improved scoring system to assess adult donors for cadaver renal transplantation.,” *Am. J. Transplant*, vol. 3, no. 6, pp. 715–21, Jun. 2003.
- [40] S. L. Nyberg, E. S. Baskin-Bey, W. Kremers, M. Prieto, M. L. Henry,

- and M. D. Stegall, "Improving the prediction of donor kidney quality: deceased donor score and resistive indices.," *Transplantation*, vol. 80, no. 7, pp. 925–9, Oct. 2005.
- [41] W. D. Irish *et al.*, "Nomogram for predicting the likelihood of delayed graft function in adult cadaveric renal transplant recipients.," *J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 14, no. 11, pp. 2967–74, Nov. 2003.
- [42] P. S. Rao *et al.*, "A Comprehensive Risk Quantification Score for Deceased Donor Kidneys: The Kidney Donor Risk Index," *Transplantation*, vol. 88, no. 2, pp. 231–236, Jul. 2009.
- [43] I. Gandolfini *et al.*, "The Kidney Donor Profile Index (KDPI) of marginal donors allocated by standardized pretransplant donor biopsy assessment: distribution and association with graft outcomes.," *Am. J. Transplant*, vol. 14, no. 11, pp. 2515–25, Nov. 2014.
- [44] J. J. Friedewald, "Utilization and Outcomes of Marginal Kidneys-Using Kidney Donor Risk Index to Move Beyond the Current Labels," *Am. J. Transplant.*, vol. 12, no. 8, pp. 1971–1972, Aug. 2012.
- [45] R. Snanoudj *et al.*, "Dual Kidney Transplantation," *Transplantation*, vol. 101, no. 3, pp. 488–497, 2017.
- [46] G. Mazzucco, C. Magnani, M. Fortunato, A. Todesco, and G. Monga, "The reliability of pre-transplant donor renal biopsies (PTDB) in predicting the kidney state. A comparative single-centre study on 154 untransplanted kidneys," *Nephrol. Dial. Transplant.*, vol. 25, no. 10, pp. 3401–3408, Oct. 2010.
- [47] M. J. Alférez *et al.*, "Protocol for histologic evaluation of marginal grafts in kidney transplants.," *Transplant. Proc.*, vol. 35, no. 2, pp. 695–6, Mar. 2003.
- [48] J. Karpinski *et al.*, "Outcome of kidney transplantation from high-risk donors is determined by both structure and function.," *Transplantation*, vol. 67, no. 8, pp. 1162–7, Apr. 1999.
- [49] G. Remuzzi *et al.*, "Early experience with dual kidney transplantation in adults using expanded donor criteria. Double Kidney Transplant

- Group (DKG).,” *J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 10, no. 12, pp. 2591–8, Dec. 1999.
- [50] A. Collini, C. De Bartolomeis, G. Ruggieri, R. Barni, M. Bernini, and M. Carmellini, “Long-Term Outcome of Renal Transplantation From Marginal Donors,” *Transplant. Proc.*, vol. 38, no. 10, pp. 3398–3399, Dec. 2006.
- [51] N. C. Lin, A. H. Yang, K. L. King, T. H. Wu, W. C. Yang, and C. C. Loong, “Results of Kidney Transplantation from High-Terminal Creatinine Donors and the Role of Time-Zero Biopsy,” *Transplant. Proc.*, vol. 42, no. 9, pp. 3382–3386, Nov. 2010.
- [52] H. Isoniemi, E. Taskinen, and P. Häyry, “Histological chronic allograft damage index accurately predicts chronic renal allograft rejection,” *Transplantation*, vol. 58, no. 11, pp. 1195–8, Dec. 1994.
- [53] V. Nickeleit, “Pathology: Donor biopsy evaluation at time of renal grafting,” *Nat. Rev. Nephrol.*, vol. 5, no. 5, pp. 249–251, May 2009.
- [54] R. Snanoudj *et al.*, “Donor-Estimated GFR as an Appropriate Criterion for Allocation of ECD Kidneys into Single or Dual Kidney Transplantation,” *Am. J. Transplant.*, vol. 9, no. 11, pp. 2542–2551, Nov. 2009.
- [55] U. Boggi *et al.*, “Kidney Transplantation From Donors Aged 65 Years or More as Single or Dual Grafts,” *Transplant. Proc.*, vol. 37, no. 2, pp. 577–580, Mar. 2005.
- [56] D. Anglicheau *et al.*, “A simple clinico-histopathological composite scoring system is highly predictive of graft outcomes in marginal donors,” *Am. J. Transplant.*, vol. 8, no. 11, pp. 2325–2334, 2008.
- [57] G. La Manna *et al.*, “Reduction of Oxidative Damage Reflects a Better Kidney Transplantation Outcome,” *Am. J. Nephrol.*, vol. 34, no. 6, pp. 496–504, 2011.
- [58] G. S. Dikdan, C. Mora-Esteves, and B. Koneru, “Review of randomized clinical trials of donor management and organ preservation in deceased donors: opportunities and issues,” *Transplantation*, vol. 94, no. 5, pp. 425–41, Sep. 2012.

- [59] U. Heemann and L. Renders, “Allocation strategies for elderly kidney transplant recipients,” *Transplant. Rev.*, vol. 29, no. 4, pp. 202–204, 2015.
- [60] A. J. McLaren, W. Jassem, D. W. Gray, S. V Fuggle, K. I. Welsh, and P. J. Morris, “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.*, vol. 13, no. 3, pp. 266–72, Jun. 1999.
- [61] T. D. Johnston, L. R. Thacker, H. Jeon, B. A. Lucas, and D. Ranjan, “Sensitivity of expanded-criteria donor kidneys to cold ischaemia time,” *Clin. Transplant.*, vol. 18, no. s12, pp. 28–32, Aug. 2004.
- [62] J. T. Carter, S. Chan, J. P. Roberts, and S. Feng, “Expanded Criteria Donor Kidney Allocation: Marked Decrease in Cold Ischemia and Delayed Graft Function at a Single Center,” *Am. J. Transplant.*, vol. 5, no. 11, pp. 2745–2753, Nov. 2005.
- [63] S. G. Tullius *et al.*, “Contribution of prolonged ischemia and donor age to chronic renal allograft dysfunction.,” *J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 11, no. 7, pp. 1317–24, Jul. 2000.
- [64] S. C. Kim, H. J. Jang, and D. J. Han, “Clinical outcome of cadaveric renal transplantation using &quot; marginal donors&quot;,” *Transplant. Proc.*, vol. 30, no. 7, pp. 3079–80, Nov. 1998.
- [65] P. K. Donnelly *et al.*, “Age-matching improves the results of renal transplantation with older donors.,” *Nephrol. Dial. Transplant*, vol. 5, no. 9, pp. 808–11, 1990.
- [66] A. Young *et al.*, “Accepting kidneys from older living donors: impact on transplant recipient outcomes.,” *Am. J. Transplant*, vol. 11, no. 4, pp. 743–50, Apr. 2011.
- [67] D. Bon, N. Chatauret, S. Giraud, R. Thuillier, F. Favreau, and T. Hauet, “New strategies to optimize kidney recovery and preservation in transplantation,” *Nat. Rev. Nephrol.*, vol. 8, no. 6, pp. 339–347, May 2012.
- [68] G. La Manna *et al.*, “An In Vivo Autotransplant Model of Renal

- Preservation: Cold Storage Versus Machine Perfusion in the Prevention of Ischemia/Reperfusion Injury,” *Artif. Organs*, vol. 33, no. 7, pp. 565–570, Jul. 2009.
- [69] J. Gill *et al.*, “Induction Immunosuppressive Therapy in the Elderly Kidney Transplant Recipient in the United States,” *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 6, no. 5, pp. 1168–1178, May 2011.
- [70] A. Hart *et al.*, “Kidney,” *Am. J. Transplant.*, vol. 16, no. S2, pp. 11–46, Jan. 2016.
- [71] J. P. Stone *et al.*, “Characterizing the early inflammatory contribution of the donor kidney following reperfusion,” *Nephrol. Dial. Transplant.*, Feb. 2017.
- [72] P. S. Rao *et al.*, “A Comprehensive Risk Quantification Score for Deceased Donor Kidneys: The Kidney Donor Risk Index,” *Transplantation*, vol. 88, no. 2, pp. 231–236, Jul. 2009.
- [73] G. La Manna *et al.*, “Prediction of Three-Year Outcome of Renal Transplantation from Optimal Donors versus Expanded Criteria Donors,” *Am. J. Nephrol.*, vol. 37, no. 2, pp. 158–166, 2013.
- [74] A. Gupta, G. Chen, and B. Kaplan, “KDPI and Donor Selection,” *Am. J. Transplant.*, vol. 14, no. 11, pp. 2444–2445, Nov. 2014.
- [75] O. Aubert *et al.*, “Long term outcomes of transplantation using kidneys from expanded criteria donors: prospective, population based cohort study.” *BMJ*, vol. 351, p. h3557, Jul. 2015.
- [76] A. Debout *et al.*, “Each additional hour of cold ischemia time significantly increases the risk of graft failure and mortality following renal transplantation.” *Kidney Int.*, vol. 87, no. 2, pp. 343–9, Feb. 2015.
- [77] N. Mohamed and L. D. Cornell, “Donor Kidney Evaluation,” *Surg. Pathol. Clin.*, vol. 7, no. 3, pp. 357–365, 2014.
- [78] F. Puoti, A. Ricci, A. Nanni-Costa, W. Ricciardi, W. Malorni, and E. Ortona, “Organ transplantation and gender differences: a paradigmatic example of intertwining between biological and sociocultural determinants,” *Biol. Sex Differ.*, vol. 7, no. 1, p. 35,

Dec. 2016.

- [79] M. Nagarajan, S. Ramanathan, J. Dhanapriya, T. Dineshkumar, T. B. Subramaniyan, and N. Gopalakrishnan, “Impact of acute kidney injury on renal allograft survival,” *Ren. Fail.*, vol. 39, no. 1, pp. 40–44, Jan. 2017.
- [80] X. Escofet, H. Osman, D. F. R. Griffiths, S. Woydag, and W. Adam Jurewicz, “The presence of glomerular sclerosis at time zero has a significant impact on function after cadaveric renal transplantation,” *Transplantation*, vol. 75, no. 3, pp. 344–346, Feb. 2003.
- [81] A. S. Bodzin, B. E. Leiby, C. B. Ramirez, A. M. Frank, and C. Doria, “Expanded criteria donor kidneys where the paired kidney is discarded owing to biopsy results: a concept that needs revision.,” *Exp. Clin. Transplant.*, vol. 12, no. 6, pp. 499–505, Dec. 2014.
- [82] L. K. Kayler, R. Mohanka, A. Basu, R. Shapiro, and P. S. Randhawa, “Correlation of histologic findings on preimplant biopsy with kidney graft survival,” *Transpl. Int.*, vol. 21, no. 9, pp. 892–898, 2008.
- [83] J. Hofer *et al.*, “Pre-Implant Biopsy Predicts Outcome of Single-Kidney Transplantation Independent of Clinical Donor Variables,” *Transplant. J.*, vol. 97, no. 4, pp. 426–432, 2014.