

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA**

**SCUOLA DI MEDICINA E CHIRURGIA**

Corso di Laurea Magistrale a Ciclo Unico in Medicina e Chirurgia

Dipartimento di Medicina - DIMED

*Direttore: Prof. Roberto Vettor*

UOC Trapianti Rene e Pancreas

*Direttore: Prof. Paolo Rigotti*

TESI DI LAUREA

**CATENE DI TRAPIANTI DI RENE INNESCAE DA DONATORE  
DECEDUTO (DEC-K): EFFICACIA E RISULTATI A 4 ANNI DI UN  
PROGRAMMA PIONIERISTICO.**

Relatore: Prof.ssa Lucrezia Furian

Correlatore: Dott.ssa Caterina Di Bella

Laureanda: Alice Malaguti

Matricola: 1153994

Anno accademico 2021/2022

# INDICE

|   |           |
|---|-----------|
| <b>RIASSUNTO</b>  | <b>1</b>  |
| <b>ABSTRACT</b>   | <b>3</b>  |
| <b>INTRODUZIONE</b>   | <b>5</b>  |
| 1. DEFINIZIONE, CAUSE E COMPLICANZE DELL'INSUFFICIENZA RENALE                                 | 5         |
| 2. IL TRATTAMENTO DIALITICO   | 9         |
| 3. IL TRAPIANTO DI RENE   | 10        |
| 3.1. TRAPIANTO DA DONATORE DECEDUTO   | 12        |
| 3.2. TRAPIANTO DA DONATORE VIVENTE  | 14        |
| 4. IL PROBLEMA DELL'INCOMPATIBILITÀ IMMUNOLOGICA<br>NEL TRAPIANTO DI RENE DA DONATORE VIVENTE | 16        |
| 4.1. INCOMPATIBILITÀ ABO  | 16        |
| 4.2. INCOMPATIBILITÀ HLA  | 18        |
| 5. KIDNEY PAIR DONATION   | 20        |
| 5.1. CROSS OVER   | 21        |
| 5.2. CATENE SAMARITANE  | 22        |
| 5.3. ALTRE STRATEGIE DI KIDNEY PAIR DONATION  | 23        |
| 5.4. DECEASED DONOR INITIATED LIVING DONOR CHAIN:<br>IL PROGRAMMA DEC-K                       | 24        |
| 6. L'ORGANIZZAZIONE DELL'ATTIVITÀ TRAPIANTOLOGICA IN ITALIA                                   | 25        |
| 6.1. I PROGRAMMI NAZIONALI DI KPD IN ITALIA   | 26        |
| 7. SCORE PER LA STIMA DELLA QUALITÀ DEL GRAFT RENALE<br>DA DONATORE DECEDUTO E VIVENTE        | 30        |
| 7.1. KDRI E KDPI  | 30        |
| 7.2. LKDPI  | 32        |
| <b>SCOPO DELLA TESI</b>   | <b>34</b> |
| <b>MATERIALI E METODI</b>   | <b>35</b> |
| <b>RISULTATI</b>  | <b>38</b> |
| 1. DESCRIZIONE GENERALE DELLE CATENE  | 38        |
| 2. DATI RELATIVI AL CHAIN INITIATED KIDNEY (CIK)  | 39        |
| 3. DATI RELATIVI AI DONATORI VIVENTI  | 40        |
| 4. DATI RELATIVI AI RICEVENTI DA DONATORE DECEDUTO  | 42        |

|  |           |
|--|-----------|
| 5. DATI RELATIVI AI RICEVENTI DA DONATORE VIVENTE  | 43        |
| 5.1. CHAIN ENDING KIDNEY   | 44        |
| <b>DISCUSSIONE</b>   | <b>46</b> |
| 1. LUNGHEZZA DELLA CATENA E <i>DONOR RENEGE</i>  | 47        |
| 2. DISTRIBUZIONE DEI GRUPPI SANGUIGNI  | 49        |
| 3. LA QUESTIONE DEL PRIMO RICEVENTE  | 51        |
| 3.1. PREDITTIVITÀ DELLO SCORE KDPI   | 53        |
| 4. CONFRONTO IN TERMINI DI OUTCOME E ISCHEMIA FREDDA<br>TRA TRAPIANTO DA DONATORE VIVENTE E DECEDUTO | 56        |
| 5. LA SCELTA DELL'ULTIMO RICEVENTE   | 58        |
| <b>CONCLUSIONE</b>   | <b>60</b> |
| <b>BIBLIOGRAFIA</b>  | <b>62</b> |
| <b>RINGRAZIAMENTI</b>  |           |

## **RIASSUNTO**

### **PRESUPPOSTI DELLO STUDIO**

Il trapianto di rene è attualmente il miglior trattamento per i pazienti in insufficienza renale cronica terminale. Tra le due modalità di trapianto esistenti, da donatore deceduto e da donatore vivente, quest'ultima rappresenta la risorsa da implementare per far fronte alla sempre crescente richiesta di organi. Problematiche di incompatibilità di gruppo sanguigno e del sistema HLA possono limitare l'utilizzo della donazione da vivente; per questa ragione sono state ideate diverse strategie di Kidney Pair Donation, volte ad identificare compatibilità immunologiche all'interno di un pool di coppie incompatibili. La più recente di queste modalità è il programma DEC-K, nato e realizzato per la prima volta a Padova nel 2018, che utilizza un rene da donatore deceduto per innescare catene di trapianti da donatore vivente.

### **MATERIALI E METODI**

Per valutare l'efficacia del programma DEC-K a 4 anni dalla sua nascita, sono stati raccolti i dati relativi a tutti i pazienti coinvolti. La qualità dei reni da donatore deceduto e da donatore vivente è stata analizzata utilizzando lo score KDPI e LKDPI rispettivamente. In merito alla valutazione dell'outcome dei trapianti, è stata analizzata la creatinina sierica alla dimissione, a 3, 6, 12 e 24 mesi dal trapianto. Sono state inoltre calcolate le relative Glomerular Filtration Rate a 6 mesi dal trapianto e sono stati eseguiti dei confronti tra i valori di GFR dei pazienti che hanno ricevuto un organo da donatore vivente e coloro che lo hanno ricevuto da donatore deceduto. Inoltre all'interno dei riceventi da donatore deceduto sono stati creati 3 gruppi in base al valore di KDPI (<30,31-69,>70) e confrontati i valori di GFR di questi gruppi. Per le analisi statistiche è stato usato il programma "R".

### **OBIETTIVO DELLO STUDIO**

Lo studio ha preso in esame i risultati del programma DEC-K focalizzandosi sull'effetto domino delle catene e analizzando le problematiche di carattere etico e logistico correlate alla natura del programma. Sono stati quindi analizzati gli outcome in termini di funzionalità renale e i tempi di ischemia fredda con

particolare attenzione alle differenze tra i trapianti da donatore deceduto e quelli da donatore vivente. È stato valutato il rischio di *donor renege*, la differenza qualitativa tra *graft* da donatore deceduto e da donatore vivente, l'utilizzo di organi di gruppo 0 per iniziare le catene e la possibile deplezione dei donatori di gruppo 0 dal pool di donatori deceduti per la lista d'attesa.

## **RISULTATI**

Da marzo del 2018 ad oggi sono state realizzate 14 catene e sono stati eseguiti nel complesso 38 trapianti: 14 da donatore deceduto e 24 da donatore vivente. Non si sono verificati episodi di *delayed graft function*, mentre si sono verificate tre *graft loss*: una per rigetto acuto, una per trombosi vascolare e una per mancata vitalità alla riperfusione. La quasi totalità dei pazienti sono stati dimessi con una buona funzione renale che si è mantenuta tale a lungo termine. I tempi di ischemia fredda degli organi sono stati moderati, con una media di 568 minuti  $\pm$  213 per i reni da donatore deceduto e 310 minuti  $\pm$  151 per i reni da donatore vivente. Non si sono verificati episodi di *donor renege* e né complicazioni acute o croniche per i donatori sottoposti a nefrectomia. Un'unica catena è stata interrotta per problematiche cliniche della donatrice.

## **CONCLUSIONE**

Il programma in 4 anni ha permesso di trapiantare 38 pazienti, quasi triplicando il potenziale di 14 reni da donatore deceduto, avvantaggiando sia chi riceve da donatore vivente sia chi riceve da donatore deceduto. Inoltre, un significativo vantaggio indiretto sussiste anche per i pazienti di gruppo 0 e per i pazienti sensibilizzati in lista d'attesa. In definitiva, il programma DEC-K si presenta quindi come un'efficace soluzione per le coppie immunologicamente incompatibili e contribuisce a sopperire alla sproporzione tra offerta di organi e il numero crescente di pazienti in lista d'attesa, *long waiter* e immunizzati.

## **ABSTRACT**

### **BACKGROUND**

Kidney transplantation is nowadays the gold standard treatment for patient with kidney failure. There are two different modalities of transplantation: deceased donor transplantation and living donor transplantation. The latter represents the best option to fight the disproportion between the demand of organs and the offer of them. However problems such as HLA incompatibility or blood group incompatibility limit the spread of living donor transplantation. For this reason, some strategies like Kidney Pair Donation were created, in order to identify feasible transplantation between incompatible couples. The most recent of these Kidney Pair Donation modalities is the DEC-K program that was realised for the first time in Padua in 2018. The aim of DEC-K program is to use a kidney from a deceased donor to start a living donor chain.

### **MATERIAL AND METHODS**

In order to evaluate the efficacy of DEC-K program 4 years after its birth data of all patients involved were collected. The scores that were employed to evaluate the quality of the transplanted kidney were KDPI in case of a deceased donor and LKDPI for a living donor. The value of serum creatinine was collected at 3, 6, 12 and 24 months after transplantation in order to assess the outcome of the patient. The Glomerular Filtration Rate (GFR) was calculated at 6 months after transplant: the GFR at 6 months was compared between the one in recipients from a deceased donor and the one in recipients from a living donor. Furthermore the recipients that received from a deceased donor were divided into 3 groups based on the KDPI of the donor (<30,31-69,>70) and the GFR were compared between these groups. For all the statistical analysis the program R was used.

### **AIM OF THE STUDY**

The aim of the study is to evaluate the DEC-K program's results in 4 years, focusing on its capacity to multiply and to increase the number of living donor kidney transplants starting from a deceased donor. However some ethical and logistical issues have been pointed out and need to be addressed. Outcomes in terms of

renal function and cold ischemia time have been evaluated comparing differences between living donor and deceased donor recipients. The risk of donor renege, qualitative difference between deceased and living donor, the employment of graft from O blood type donor and the possible depletion of O blood type deceased donors from the waiting list have also been discussed.

## **RESULTS**

From March 2018 14 chains were realized and 38 transplantations were performed: 14 from a deceased donor and 24 from a living donor. There were not any episodes of delayed graft function. Three graft losses occurred: one caused by acute rejection, one caused by vascular thrombosis and one caused by lack of organ viability after reperfusion. Almost all patients were discharged with a good kidney function that remained adequate after 3, 6, 12 and 24 months. The cold ischemia time was moderate: the mean value for deceased donor kidney was 568 minutes  $\pm$  213 and for living donor kidney was 310 minutes  $\pm$  151. None of the living donors revoke the intention to donate and there were neither acute nor chronic complications for the living donor. Only one chain has been interrupted due to a clinical problem occurring in the living donor.

## **CONCLUSIONS**

In 4 years the DEC-K program allowed 38 patients to be transplanted, almost tripling the potential of 14 organs from deceased donors. The benefits of the program are clear for both: those who receive from a living donor and those who receive from a deceased donor. Furthermore, a significant indirect advantage also exists for O blood type patients and for sensitized patients. Hence the DEC-K program offers an opportunity of transplantation for recipients of incompatible pairs and it helps to compensate for the disproportion between the supply of organs and the growing number of patients on the waiting list, long waiters and immunized.

# INTRODUZIONE

## 1. DEFINIZIONE, CAUSE E COMPLICANZE DELL'INSUFFICIENZA RENALE

L'insufficienza renale è una problematica fondamentale non solo per la sua alta prevalenza (negli Stati Uniti si è calcolato che il 13.1% della popolazione sia affetta da insufficienza renale cronica), ma anche per la sua mortalità, morbidity e per i costi sociali e sanitari ad essa legati<sup>1</sup>. Si differenziano due entità di insufficienza renale: una acuta che si sviluppa, come indica il nome stesso, in un breve lasso di tempo e che riconosce delle cause specifiche e possiede nella maggior parte dei casi la possibilità di ritornare ad una condizione di normalità; la seconda entità, cronica, presenta solitamente un'evoluzione lenta, delle cause peculiari e in alcuni casi un progressivo peggioramento fino a necessitare di una terapia sostitutiva (circa 1% dei pazienti)<sup>2</sup>.

L'insufficienza renale acuta è definita come aumento della creatinina sierica di 0.3 mg/die in 48 ore oppure aumento della creatinina sierica di 1.5 volte rispetto al basale (aumento che si presume essere avvenuto nei precedenti 7 giorni), oppure output urinario inferiore a 0,5 ml/kg/h per 6 ore;<sup>3</sup>

L'insufficienza renale cronica si definisce invece come la presenza di un'anomalia di struttura o di funzione del rene che persiste per più di 3 mesi e che ha implicazioni a livello della salute della persona. Gli indicatori per diagnosticare l'insufficienza renale cronica (IRC) sono:

- Albuminuria: >30 mg di albumina nelle urine delle 24h o >30 mg di albumina su grammo di creatinina in un unico campione urinario;
- Presenza di sedimento urinario;
- Alterazioni elettrolitiche;
- Anomalie anatomiche dimostrate dall'imaging;
- Storia di trapianto renale;
- *Glomerular Filtration rate* (GFR) <60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>;<sup>2</sup>



L'insufficienza renale cronica può derivare da un'insufficienza renale acuta prolungata e i pazienti con insufficienza renale cronica sono a maggior rischio di sviluppare un'insufficienza renale acuta. L'insufficienza renale acuta deve quindi essere considerata come possibile complicanza dell'insufficienza renale cronica<sup>2</sup>.

La funzionalità renale viene suddivisa dalla classificazione *Kidney Disease Improving Global Outcomes* in 5 classi, considerando la GFR, e in 3 classi, considerando invece il rapporto tra escrezione di albumina ed escrezione di creatinina (vedi Fig. 1 e Fig. 2)<sup>1,2,4,5</sup>.

| GFR category | GFR (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> ) | Terms                            |
|--------------|-----------------------------------|----------------------------------|
| G1           | ≥ 90                              | Normal or high                   |
| G2           | 60–89                             | Mildly decreased*                |
| G3a          | 45–59                             | Mildly to moderately decreased   |
| G3b          | 30–44                             | Moderately to severely decreased |
| G4           | 15–29                             | Severely decreased               |
| G5           | < 15                              | Kidney failure                   |

Figura 1 Immagine presa da "KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease, pag. 5"

| Category | AER<br>(mg/24 hours) | ACR (approximate<br>equivalent) |        | Terms                      |
|----------|----------------------|---------------------------------|--------|----------------------------|
|          |                      | (mg/mmol)                       | (mg/g) |                            |
| A1       | < 30                 | < 3                             | < 30   | Normal to mildly increased |
| A2       | 30-300               | 3-30                            | 30-300 | Moderately increased*      |
| A3       | > 300                | > 30                            | > 300  | Severely increased**       |

Figura 2 Immagine presa da "KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease, pag. 5"

Questi parametri vengono poi considerati assieme per valutare la probabilità di insufficienza renale ad 1 anno che, se maggiore del 10-20%, indica l'importanza di iniziare a programmare una terapia sostitutiva (vedi figura 3)<sup>1,2,4,5</sup>.

|   |     |                                  |       | Persistent albuminuria categories<br>Description and range |                             |                          |
|---|-----|----------------------------------|-------|--|-----------------------------|--------------------------|
|   |     |                                  |       | A1   | A2                          | A3                       |
|   |     |                                  |       | Normal to mildly increased                                 | Moderately increased        | Severely increased       |
|   |     |                                  |       | <30 mg/g<br><3 mg/mmol                                     | 30–300 mg/g<br>3–30 mg/mmol | >300 mg/g<br>>30 mg/mmol |
| GFR categories (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )<br>Description and range | G1  | Normal or high                   | ≥90   |  | Monitor                     | Refer*                   |
|   | G2  | Mildly decreased                 | 60–89 |  | Monitor                     | Refer*                   |
|   | G3a | Mildly to moderately decreased   | 45–59 | Monitor  | Monitor                     | Refer                    |
|   | G3b | Moderately to severely decreased | 30–44 | Monitor  | Monitor                     | Refer                    |
|   | G4  | Severely decreased               | 15–29 | Refer*   | Refer*                      | Refer                    |
|   | G5  | Kidney failure                   | <15   | Refer  | Refer                       | Refer                    |

Figura 3 Immagine presa da “KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease, pag. 6”

Le cause dell'insufficienza renale cronica sono molteplici: ipertensione, diabete, APKD, glomerulonefrite cronica, pielonefrite cronica, da farmaci, autoimmune, sindrome di Alport, malformazioni congenite, cause genetiche e prolungata insufficienza acuta<sup>1,4</sup>. Pur essendo le cause molto conosciute e molto frequenti nella popolazione generale, spesse volte l'insufficienza renale cronica viene scoperta in stadio avanzato, in particolar modo perché fino a valori di GFR molto bassi il paziente risulta completamente asintomatico. Un riconoscimento precoce consentirebbe però di mettere in atto dei trattamenti che potrebbero prevenire o rallentare la progressione del danno renale e ridurre o prevenire le numerose complicanze associate all'insufficienza renale<sup>2</sup>. Il riconoscimento precoce di questa condizione si configura quindi come il primo atto fondamentale nel trattamento di questa patologia e sarebbe auspicabile che le persone ad aumentato rischio di malattia renale (ipertesi, diabetici, pazienti con patologie sistemiche come il LES, pazienti con malformazioni delle vie urinarie, pazienti che assumono farmaci nefrotossici etc) si sottoponessero a controlli regolari della funzionalità renale<sup>2</sup>.

In seguito al riconoscimento di una funzionalità renale in decremento, è importante poi l'identificazione dei fattori di rischio che possono favorire la

progressione del danno e l'inizio di una terapia dietetico-farmacologica in grado di minimizzare l'impatto di questi fattori. Le misure igienico-dietetiche e farmacologiche possono essere sintetizzate nei seguenti punti:

- Introito proteico non maggiore di 0.8 g/kg al giorno, sia nel paziente diabetico che nel paziente normoglicemico;
- Introito di sodio <90 mmol al giorno (<2 grammi);
- Target di emoglobina glicata <7% per i pazienti diabetici, ad eccezione dei pazienti con rischio di ipoglicemia;
- Controllo pressorio in accordo con età e comorbidità;
- Utilizzo di ACE inibitori o sartani in pazienti con escrezione urinaria di albumina >300 mg/24h;
- Attività fisica regolare e astinenza dal fumo;<sup>2</sup>

Il paziente deve inoltre essere sottoposto a regolari misurazioni della creatinina con calcolo della GFR secondo la formula CDK-EPI in modo tale da riconoscere tempestivamente un peggioramento della funzione renale e porre l'indicazione alla terapia sostitutiva con delle tempistiche consone<sup>2,6</sup>. Le linee guida consigliano infatti una valutazione di questi due marcatori almeno una volta all'anno<sup>2</sup>. Si identifica inoltre, secondo dati di letteratura, una perdita di GFR di >5 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>/anno come un'accelerazione della progressione del danno renale, considerando che la perdita di GFR annua dopo i 40 anni si attesta intorno a 0,75-1 ml/min<sup>1,5</sup>.

Le problematiche connesse all'insufficienza renale cronica sono molteplici: anemia, ipocalcemia con relativo iperparatiroidismo, acidosi metabolica, uremia, alterazioni elettrolitiche (in particolar modo iperkaliemia)<sup>2,6</sup>. Esiste quindi la necessità di frequenti analisi nel sangue di indici come potassio, sodio, cloro, emoglobina, pH, calcio, PTH e fosfatasi alcalina, e la necessità di test di funzionalità cardiaca in quanto i pazienti nefropatici presentano un aumentato rischio cardiovascolare<sup>2</sup>.

Il trattamento dell'insufficienza renale cronica attraverso la dialisi o il trapianto dovrebbe essere preso in considerazione quando compaiono i segni e sintomi dell'insufficienza renale, quando il paziente non è più in grado di gestire i volumi e

la pressione sanguigna, quando è presente un deterioramento dello stato nutrizionale non responsivo agli interventi o quando compare un deterioramento cognitivo. Solitamente queste condizioni si verificano quando la GFR è tra 5 e 10 ml/min<sup>2</sup>.

## **2. IL TRATTAMENTO DIALITICO**

Si distinguono due tipi di approcci terapeutici che devono essere differenziati per indicazione, problematiche connesse e costi. Da un lato ci sono le terapie sostitutive che vicariano la funzione del rene: emodialisi e dialisi peritoneale; dall'altro lato c'è la terapia chirurgica ossia il trapianto renale<sup>7</sup>.

La terapia emodialitica nasce con Kolff nel 1943. I primi tentativi di emodialisi consentirono la sopravvivenza dei pazienti ma per periodi estremamente limitati. Lo shunt di Schribner-Quinton costituì un'altra tappa fondamentale nell'evoluzione dell'emodialisi e venne poi soppiantato nel 1966 dalla più moderna tecnica della fistola arterovenosa di Brescia. Ad oggi, la terapia emodialitica è la terapia renale sostitutiva più diffusa al mondo e in più rapida crescita nonostante presenti alcuni importanti inconvenienti. La procedura prevede infatti di sfruttare uno shunt arterovenoso prodotto chirurgicamente per prelevare il sangue e farlo passare attraverso dei macchinari, le colonne dialitiche, che permettono di rimuovere acqua, ioni e scorie azotate attraverso diversi meccanismi come la filtrazione, la convezione e la conduzione<sup>7</sup>.

L'89% dei pazienti che si trovano sotto trattamento dialitico si sottopongono all'emodialisi (l'emodialisi costituisce quindi la modalità dialitica più utilizzata al mondo), mentre l'altra modalità dialitica, la dialisi peritoneale, è sfruttata solamente dall'11% della popolazione dializzata. La dialisi peritoneale, utilizzata per la prima volta nel 1959, si serve del peritoneo come membrana filtrante. Questa modalità dialitica prevede l'impianto di un catetere peritoneale che collega la cavità peritoneale del paziente all'esterno, in modo tale da immettere nella cavità stessa la soluzione dialitica che permetterà gli scambi di acqua e soluti col sangue del paziente. Esistono diverse modalità di svolgimento di questa terapia

sostitutiva, alcune gestite in completa autonomia dal paziente, che permettono quindi un importante vantaggio soprattutto per le persone in età lavorativa<sup>7</sup>.

Entrambe queste due modalità di terapie sostitutive renali condividono però una mortalità maggiore nei pazienti che ne necessitano rispetto alla popolazione generale, con un tasso di mortalità che, secondo alcuni studi, può arrivare ad essere 143-150 volte maggiore<sup>7</sup>. Le cause di quest'augmentata mortalità sono da imputare all'augmentato rischio cardiovascolare e al rischio di infezione correlato all'accesso vascolare, in caso di emodialisi, o correlato al catetere peritoneale, in caso di dialisi peritoneale<sup>7</sup>.

Un'ulteriore importante problematica delle terapie sostitutive dialitiche è il costo: il budget per la dialisi corrisponde al 5-7% dell'intero budget del sistema sanitario. A questa somma si deve poi aggiungere il costo dei medicinali, dei ricoveri e delle visite che, in una popolazione con prevalenza crescente di pazienti in insufficienza renale, non è un dato di poco conto. Questa problematica pecuniaria si manifesta in maniera molto più significativa nei paesi in via di sviluppo: a livello mondiale si assiste infatti ad una diseguaglianza nei trattamenti dell'insufficienza renale, ineguaglianza non solo tra nazione e nazione ma anche all'interno dello stesso stato tra cittadini aventi possibilità economiche diverse<sup>7</sup>.

Infine, la dialisi ha anche un costo personale e sociale: in America il 75% dei pazienti in dialisi è disoccupato rispetto al 20% della popolazione generale. Questo si tramuta in un costo indiretto per la società a causa del venir meno della capacità lavorativa dei pazienti dializzati e in un aumento dello stress psicologico-emotivo per la persona stessa che vede drasticamente modificato il proprio stile di vita e la propria immagine di sé<sup>7</sup>.

### **3. IL TRAPIANTO DI RENE**

Sulla base di quanto fin qui illustrato, si comprende perché oggi si stia cercando, quanto più possibile, di implementare l'opzione terapeutica del trapianto e di trovare soluzioni sempre più complesse per aggirare la poca disponibilità di organi e il crescente numero di richieste. Per riassumere brevemente i vantaggi del trapianto rispetto alle terapie dialitiche:

- i costi di un trapianto renale sono maggiori della dialisi nel primo anno ma negli anni successivi si riducono in modo importante, comportando un innegabile vantaggio per il sistema sanitario nazionale;
- il paziente ne guadagna in termini di qualità di vita e avviene anche un'importante diminuzione della mortalità dopo il primo anno dal trapianto (nei primi mesi la mortalità è aumentata a causa dell'eventuale insorgenza di complicanze acute del trapianto);

Per queste due principali ragioni è dunque largamente assodata la superiorità del trapianto renale sulle terapie renali sostitutive tanto da essere diventato il *gold standard* in termini di trattamento<sup>8</sup>.

Il trapianto renale è divisibile in due grandi categorie: trapianto da donatore deceduto e da donatore vivente. La procedura chirurgica prevede il posizionamento eterotopico del *graft* in fossa iliaca e il confezionamento di almeno tre anastomosi. Le anastomosi vascolari si attuano di solito tra i vasi iliaci esterni del ricevente (ma eventualmente anche interni o iliaci comuni) e i vasi del *graft*, mentre l'anastomosi del tratto urinario avviene tra uretere del rene trapiantato e vescica del ricevente<sup>9</sup>.

Esistono delle controindicazioni assolute al trapianto che possono essere sintetizzate nei seguenti punti:

- Presenza di neoplasie attive;
- Presenza di infezione attiva da HIV e altre infezioni attive (esclusa quella da HCV);
- Patologie croniche con bassa aspettativa di vita;
- Psicosi incontrollata;
- Abuso di sostanze;
- Patologie end-stage di cuore, polmoni o fegato;
- Barriere anatomiche invalicabili;

Oltre a queste, possono essere considerate anche delle controindicazioni relative come l'obesità, il fumo, la cirrosi/fibrosi epatica avanzata, la patologia

coronarica/scompenso cardiaco o la patologia cerebrovascolare/vascolare periferica avanzata<sup>8</sup>.

Le complicanze acute del trapianto sono sovrapponibili tra le varie modalità trapiantologiche e consistono principalmente in:

- *delayed graft function* (DGF, definita come la necessità del paziente di sottoporsi alla dialisi entro 7 giorni dopo il trapianto);
- rigetto;
- infezione (particolarmente frequenti e significative le infezioni da CMV, EBV, BK virus);
- linfocele;
- complicanze vascolari (dissecazione dell'arteria iliaca, trombosi dei vasi nativi, trombosi dei vasi del *graft*, stenosi dell'arteria renale);
- leakage urinario o stenosi ureterale;
- necrosi tubulare acuta ;
- tossicità da farmaci<sup>8,10,11</sup>;

Come complicanze a lungo termine invece si segnalano principalmente le infezioni e le neoplasie (in particolare tumori cutanei, sarcoma di Kaposi e linfomi)<sup>9</sup>.

### **3.1. TRAPIANTO DA DONATORE DECEDUTO**

Il donatore deceduto viene classificato in due categorie: *heart-beating* e *not-heart-beating*. Il donatore *heart-beating* è quel paziente che decede per morte cerebrale ma in cui la funzione di pompa cardiaca viene mantenuta. Le cause possono essere svariate ma le più frequenti sono, in ordine decrescente di prevalenza: evento cerebrovascolare, trauma cranico e coma post-anossico. Per l'accertamento della morte cerebrale è necessario che un gruppo di almeno 3 medici effettui almeno 2 valutazioni all'inizio e alla fine del periodo di osservazione (minimo 6 ore). Deve essere dimostrato lo stato di coma, l'assenza di riflessi del tronco encefalico, la presenza di apnea in ipercapnia e acidosi e l'assenza di attività elettrica cerebrale. In alcune situazioni particolari (paziente pediatrico con età inferiore ad 1 anno, impossibilità di verificare i segni precedentemente elencati, assunzione di farmaci depressori del SNC) deve essere documentato l'assenza di flusso cerebrale tramite

doppler transcranico o angioTC o scintigrafia cerebrale. In questi pazienti il tempo di ischemia degli organi è abbastanza ridotto perché fino al momento del prelievo sussiste attività cardiocircolatoria<sup>12</sup>.

Il donatore *not-heart-beating* (NHBD) invece è un paziente con accertata morte per arresto cardiocircolatorio irreversibile. In questo genere di pazienti deve essere dimostrata la non reversibilità del danno cardiaco tramite la registrazione di un elettrocardiogramma piatto per almeno 20 minuti registrato su supporto cartaceo o digitale, ai sensi del D.M. 11 aprile 2008 che aggiorna il D.M. 22 Agosto 1994, n. 582<sup>12</sup>. La classificazione di Maastricht del 1994 distingue quattro tipologie di donatore a cuore fermo:

- 1- Pazienti già deceduti all'arrivo in ospedale; per questo genere di pazienti può essere molto difficoltosa la retrodatazione dell'arresto cardiaco e quindi il tempo di ischemia calda che gli organi hanno subito. Il tempo di ischemia calda ovviamente condiziona negativamente il risultato del trapianto;
- 2- Pazienti rianimati senza successo; sono per lo più vittime di morte improvvisa cardiaca o di traumi cerebrali;
- 3- Arresto cardiaco atteso; soprattutto pazienti in fin di vita in reparti di terapia intensiva;
- 4- Arresto cardiaco in corso di accertamento di morte; in quei pazienti con pregressa morte cerebrale,<sup>13,14</sup>

Si possono quindi distinguere i NHBD non controllati, ossia quelli per cui non è possibile una previsione anticipata dell'arresto e quindi nemmeno una preparazione alla donazione (classe I, II e IV di Maastricht), da i NHBD controllati, in cui si può prevedere la morte cardiaca a agire di conseguenza. Questi ultimi pazienti sono rappresentati dalla classe III di Maastricht<sup>12</sup>.

Da sottolineare come è sempre necessario assicurarsi della volontà del paziente di donare o, in caso di assenza di documentazione, contattare i famigliari per accertare il loro consenso alla donazione<sup>15</sup>.



L'immissione in lista d'attesa per organo da donatore deceduto dei pazienti in insufficienza renale cronica avviene solitamente quando il paziente raggiunge una  $GFR < 20 \text{ ml/dl/1.73 m}^2$ , ma la maggior parte dei pazienti deve aspettare un considerevole lasso di tempo prima di ricevere il trapianto. Questo sicuramente è dovuto alla grande sproporzione tra persone in lista d'attesa e organi disponibili. Basti pensare infatti che nel 2016, negli Stati Uniti, di 100.000 persone in lista d'attesa solamente 19.000 hanno ricevuto un trapianto<sup>8</sup>.

La bassa disponibilità di organi è una delle problematiche maggiori del trapianto da donatore deceduto, soprattutto considerando che il numero di anni di dialisi è predittore della sopravvivenza del paziente e dell'organo: all'aumentare degli anni di dialisi infatti diminuisce la sopravvivenza del trapianto e del trapiantato<sup>8</sup>. Il tempo d'attesa in dialisi è infatti la variabile indipendente modificabile che impatta in modo più significativo sulla sopravvivenza del *graft*: è stato evidenziato come un tempo di attesa in dialisi maggiore di 24 mesi porti ad una sopravvivenza dell'organo a 5 e 10 anni nettamente inferiore rispetto ad un'attesa in dialisi inferiore a 6 mesi<sup>16</sup>. In riferimento a ciò, il trapianto *preemptive*, ossia eseguito prima che il paziente abbia cominciato la terapia dialitica, si è dimostrato molto vantaggioso in termini di outcome. È stato infatti comprovato come questo genere di trapianto oltre a limitare le problematiche connesse alla dialisi, presenti un vantaggio in termini di sopravvivenza, di rigetto e di *delayed graft function*. Quando possibile, risulta quindi estremamente vantaggioso ricorrere a questo tipo di trapianto o, se non possibile, bisognerebbe almeno cercare di ridurre il numero di anni di dialisi prima del trapianto. È stato infatti dimostrato che per periodi di dialisi inferiori ad un anno la sopravvivenza del paziente e dell'organo sembra sovrapponibile a quella dei trapianti *preemptive*<sup>17</sup>.

### **3.2. TRAPIANTO DA DONATORE VIVENTE**

Con la progressione degli avanzamenti normativi e tecnologici in materia di trapianti sta crescendo in tutto il mondo la quota di trapianti da vivente. Nel 2017 in Italia infatti solo il 13,9 % dei trapianti di rene è stato da donatore vivente, dato che dimostra come il sistema della donazione da vivente in Italia possa ancora essere largamente implementato<sup>18</sup>. Negli Stati Uniti, ad esempio, nel 2017 la

percentuale dei trapianti da vivente è stata invece del 18,7% (quasi 7000 trapianti da donatore vivente su un totale di 36 530 trapianti)<sup>19</sup>.

Il trapianto da donatore vivente è diventato possibile in Italia grazie alla legge del 26 giugno 1967 nr. 458 che consente, in deroga all'articolo 5 del codice civile, ai familiari consanguinei, o anche a non consanguinei (in caso di consanguinei non disponibili o idonei), di donare un organo ad una persona che ne necessiti. Chi intende donare, oltre al consenso informato, deve sottoporsi a valutazione psicologica/psichiatrica e al giudizio di una commissione regionale di parte terza composta da un medico legale, un esperto di etica e uno psicologo. Solo successivamente a questi passaggi il magistrato del Tribunale territoriale competente darà la sua autorizzazione<sup>20</sup>.

In seduta operatoria viene prelevato un rene dal donatore, preparato al banco e trapiantato nel ricevente. Il donatore è per definizione una persona sana e viene approfonditamente studiata per escludere eventuali problematiche che contrindicherebbero la donazione (in base delle linee guida dell'Amsterdam Forum del 2005): neoplasie, infezioni attive, patologie renali, gravidanza, abuso di droghe, diabete mellito, obesità (BMI>35), complicanze respiratorie e cardiovascolari, infezioni da HBV, HCV, HIV, trombofilia, malattie sistemiche con interessamento renale, età<18 anni, incapacità di esprimere il proprio consenso, evidenza di coercizione<sup>20</sup>.

I vantaggi del trapianto da vivente, rispetto a quello da donatore deceduto, sono molteplici. Anzitutto è dimostrata una minore incidenza di *delayed graft function* e una migliore sopravvivenza sia del paziente sia dell'organo trapiantato; il tempo d'attesa per il trapianto inoltre si riduce drasticamente nei pazienti che ricevono una donazione da un familiare vivente. Questo significa far risparmiare mesi o anni di dialisi, evitando al paziente tutte le problematiche ad essa connesse. Il tempo di ischemia è tra l'altro estremamente ridotto, in quanto donatore e ricevente si sottopongono generalmente all'intervento nello stesso centro, a differenza di quanto accade in caso di trapianto da donatore deceduto. Infine, le condizioni fisiche del donatore vivente sono tendenzialmente migliori rispetto a quelle del donatore deceduto, offrendo quindi al ricevente un rene di ottima

qualità. Senza contare che, salvo casi di sensibilizzazione come si vedrà in seguito, essendo donatore e ricevente (non in tutti i casi) geneticamente legati, la possibilità di una compatibilità immunologica è maggiore<sup>8</sup>. In generale, la donazione da vivente potrebbe essere quindi parte sostanziale della soluzione al problema dell'importante gap tra la domanda di trapianto e l'offerta. Tuttavia, in questo panorama emerge il sempre più attuale problema dell'incompatibilità immunologica tra donatore e ricevente, che verrà approfondito nel paragrafo successivo.

#### **4. IL PROBLEMA DELL'INCOMPATIBILITÀ IMMUNOLOGICA NEL TRAPIANTO DI RENE DA DONATORE VIVENTE**

L'incompatibilità immunologica donatore-ricevente dipende da alcuni fattori fondamentali: dall'incompatibilità di gruppo sanguigno, dalla presenza di anticorpi specifici contro gli antigeni HLA del donatore o dalla combinazione di entrambi (incompatibilità ABO+HLA)<sup>21</sup>.

Il paziente che riceve un organo incompatibile per HLA o gruppo sanguigno presenta un'alta probabilità di incorrere in un rigetto iperacuto/acuto o in un rigetto cronico e quindi, conseguentemente, di perdere in breve tempo l'organo e di dover ricominciare la dialisi<sup>22</sup>.

##### **4.1. INCOMPATIBILITÀ ABO**

L'incompatibilità di gruppo sanguigno è frequente e rispecchia la distribuzione dei differenti gruppi sanguigni nella popolazione generale. In Italia il 40% della popolazione possiede gruppo sanguigno 0, il 36% gruppo A, il 17% gruppo B e solo il 7% ha il gruppo AB<sup>23</sup>. Gli allo-anticorpi contro gli antigeni del gruppo sanguigno sono normalmente presenti in ogni individuo e non è quindi necessaria la loro ricerca ma può esserne però necessaria la titolazione per quantificare l'incompatibilità.

È utile sottolineare già da ora come il fatto di avere un gruppo sanguigno frequente come il gruppo 0 non significhi per forza una maggiore facilità nel reperire un organo. Come verrà illustrato in seguito, i riceventi con gruppo sanguigno 0

presentano infatti uno svantaggio nel sistema di allocazione degli organi, in quanto essi possono ricevere solo da donatori con gruppo 0. Il donatore di gruppo 0, invece, può donare a qualsiasi altro gruppo sanguigno, sia esso A, B o AB. Ciò implica un deficit relativo di organi da donatore con gruppo 0, in quanto possono venire utilizzati anche per riceventi di gruppo differente.

Il problema dell'incompatibilità ABO non è però sempre un ostacolo insuperabile: esistono dei protocolli di desensibilizzazione che possono rendere possibili anche trapianti tra due persone con differente gruppo sanguigno. Il requisito fondamentale in questo caso è che il titolo anticorpale del ricevente sia basso. Dopo la desensibilizzazione con procedure di aferesi e/o immunoadsorbimento si assiste comunque ad un rebound degli anticorpi ma questo non provoca la perdita del *graft* in quanto si è verificato un fenomeno di accomodamento, ovvero l'organo trapiantato diventa resistente al danno anticorpo-mediato<sup>24</sup>. Pionieri in questo campo, a causa della scarsità di organi da donare deceduto, sono stati i centri trapianti giapponesi che già dal 1989 hanno introdotto il trapianto ABO incompatibile. Nella casistica di Takahashi et al., la sopravvivenza a 9 anni del paziente e del *graft* (rispettivamente 84% e 59%) era paragonabile e non statisticamente diversa da quella dei pazienti di controllo (88% e 57%)<sup>25,26</sup>.

Lo svantaggio principale di questa metodica è il costo molto elevato in paragone ad un trapianto da donatore vivente standard (è stato stimato che un trapianto ABO incompatibile costi fino a 72% in più rispetto ad un trapianto standard)<sup>27</sup>. Inoltre, da una metanalisi pubblicata su Lancet nel 2019, è emerso che la sopravvivenza dell'organo e del paziente è inferiore rispetto alle sopravvivenze nei trapianti ABO compatibili rispettivamente nei primi 5 anni, per l'organo, e nei primi 3 anni, per il paziente. La maggiore mortalità dei pazienti potrebbe essere spiegata dall'importante livello di immunosoppressione che li espone significativamente a infezioni batteriche e virali. In aggiunta a ciò, dopo trapianto ABO incompatibile, sono stati registrati maggiori eventi emorragici (probabilmente a causa della diatesi emorragica post plasmaferesi o *high volume plasma exchange*), più revisioni chirurgiche e infezioni di ferita. Il beneficio quindi dei trapianti ABO incompatibili non è ancora stato univocamente dimostrato<sup>28</sup>.

## 4.2. INCOMPATIBILITÀ HLA

Per quanto riguarda invece la compatibilità degli antigeni di istocompatibilità la questione diventa più complicata. Esistono infatti due classi di molecole HLA (variante umana del complesso di istocompatibilità MHC) ed entrambe sono implicate nel processo della sensibilizzazione. Le molecole HLA sono proteine montate sulla superficie di alcune cellule e servono alla presentazione degli antigeni alle cellule immunitarie. Sono presenti diversi loci che codificano questi complessi a livello del cromosoma 6: la classe I presenta 3 loci (A,B,C) mentre la classe II ne presenta 3 (DP, DQ, DR ). La classe HLA I si trova su tutte le cellule dell'organismo e attiva i linfociti T CD8+, mentre la classe II è presente sulle cellule presentanti l'antigene (cellule B, cellule dendritiche, cellule di Langherans) e attiva i linfociti T CD4+. Il processo di sensibilizzazione o immunizzazione consiste nella formazione di anticorpi specifici contro antigeni HLA differenti. Comuni eventi sensibilizzanti sono le gravidanze, le trasfusioni di sangue e i trapianti; il paziente che vi si espone ripetutamente sviluppa altresì un sempre maggior numero di anticorpi contro gli antigeni HLA, complicando quindi drasticamente un successivo trapianto. Per indagare lo stato di sensibilizzazione e massimizzare la compatibilità tra donatore e ricevente si svolgono solitamente alcuni test: la tipizzazione HLA, lo screening di anticorpi contro HLA (ricerca di DSA e determinazione PRA) e il *crossmatch*<sup>29,30</sup>.

La tipizzazione degli antigeni HLA viene ora espletata utilizzando la PCR e vengono studiati i loci HLA-A\*, B\*, C\* DRB1, DRB3/4/5\* DQA1\*, DQB1\*, DPA1\* DPB1\*. Il risultato viene espresso calcolando il numero di *mismatch* ossia quanti loci differiscono tra donatore e ricevente. Ad esempio, la presenza di 0/6 *mismatch* significa che il donatore e il ricevente presentano uguali loci HLA, ad esempio nel caso dei gemelli omozigoti, mentre la presenza di 6/6 *mismatch* significa che i loci HLA sono completamente diversi tra donatore e ricevente<sup>29,30</sup>.

Lo screening di anticorpi contro HLA veniva storicamente eseguito attraverso la citotossicità complemento dipendente (CDC) e permetteva l'identificazione dei *donor specific antibody* (DSA), ossia gli anticorpi preformati che il potenziale ricevente possiede contro un potenziale donatore. Inoltre, per stimare in

precedenza quanto il paziente che è in attesa di un organo sia sensibilizzato agli antigeni HLA è possibile fare un ulteriore test che si chiama *panel reactive activity* (PRA). Tale test utilizza un pannello con i linfociti di circa 50-60 donatori presi dalla popolazione generale e lo fa reagire con il siero del ricevente, ricavando quindi una stima della percentuale di donatori da cui il potenziale ricevente non potrà ricevere a causa della presenza di anticorpi. Un PRA al 80%, per esempio, indica che il paziente potrà ricevere un organo solo dal 20% dei potenziali donatori<sup>29,30</sup>.

Attualmente, il classico metodo di citotossicità complemento mediata, che veniva usata sia per l'identificazione dei DSA sia per il PRA, è stato sostituito dalla citofluorimetria. Tale metodo permette la lettura di una miscela formata da delle sfere caricate con i vari antigeni HLA, dal siero del ricevente e da anticorpi marcati in grado di legarsi ad altri anticorpi umani legati ad un antigene. Un'ulteriore e ancora più moderna tecnica è l'indagine in fase solida (Luminex Single AntigenBead) che esprime la presenza di anticorpi anti HLA in MFI (*mean fluorescence intensity*). Questi due nuove tecnologie, che sono in grado di identificare gli anticorpi indipendentemente dal legame con il complemento, sono ad oggi ampiamente utilizzate in particolare per l'identificazione di anticorpi anti-HLA (DSA)<sup>29,30</sup>.

Infine, come ultima valutazione, viene sempre eseguito il *crossmatch* in citotossicità complemento mediata (CDC) tra i linfociti dell'effettivo donatore e il siero del ricevente. Il saggio prevede l'incubazione del siero del ricevente con i linfociti del donatore e la successiva aggiunta del complemento. In caso di presenza di anticorpi preformati questi si legano ai linfociti del donatore e l'aggiunta del complemento ne provoca la lisi. Si possono eventualmente fare saggi separati con linfociti B o T del donatore in modo da distinguere la presenza di anticorpi contro l'HLA di tipo I o II (sui linfociti B sono presenti le molecole HLA di classe II e I, sulle cellule T solo quelle di classe I)<sup>29,30</sup>.

Per i pazienti con alti livelli di immunizzazione la possibilità di trovare un donatore, vivente o deceduto, che sia compatibile è inferiore a quella di un paziente non sensibilizzato, in quanto la presenza di anticorpi contro antigeni del donatore può provocare il rigetto dell'organo. Da sottolineare come nessun risultato singolo

controindichi il trapianto ma, nella decisione, devono essere soppesati i pro e i contro della procedura, con particolare attenzione al fatto che un rigetto, o il fallimento precoce del trapianto, può rendere ancora più complesso un successivo trapianto<sup>29</sup>. Per questa ragione si stanno sviluppando varie metodologie per sorpassare questo ostacolo: le metodiche di desensibilizzazione (che vanno dall'uso del rituximab, agli anticorpi monoclonali, alle tecniche aferetiche) e le strategie di *kidney pair donation*<sup>29,30</sup>.

Come per i pazienti con incompatibilità ABO quindi, anche per i pazienti con *crossmatch* positivo sono stati messi a punto dei protocolli di desensibilizzazione. La John Hopkins University ha infatti pubblicato nel 2011 i dati di uno studio multicentrico sui trapianti *crossmatch* positivi, evidenziando come la sopravvivenza si dimostrava migliore tra i pazienti desensibilizzati che si erano sottoposti a trapianto rispetto ai pazienti che si mantenevano in dialisi. Tuttavia, eccetto per i pazienti con positività solo al Luminex che mostravano un andamento simile ai trapianti standard, ossia senza presenza di DSA, è stato evidenziato, rispetto ai trapianti senza DSA, un rischio di perdita del *graft* aumentato di 1.61-5.01 e un tasso di mortalità aumentato di 2.04-4.59. Questi dati rendono dunque ancora poco chiara la valutazione dell'effettivo vantaggio dell'applicazione di questi protocolli<sup>31</sup>.

## 5. KIDNEY PAIR DONATION

La *kidney pair donation* (KPD) consiste nella realizzazione di multipli trapianti incrociando coppie non compatibili. L'idea nasce una trentina di anni fa proprio dalla necessità di trovare un'alternativa per quelle persone che avrebbero un donatore vivente ma donatore e ricevente risultano tra loro incompatibili. Il primo articolo riguardante l'argomento viene pubblicato nel 1986 ad opera di Rappaport mentre la prima esperienza concreta viene fatta nel 1991 in un centro della Corea del sud<sup>32,33</sup>. Da allora i programmi per *kidney pair donation* si moltiplicano e nascono dapprima registri di centri singoli ad esempio in India, Turchia e Romania fino ad arrivare a registri multicentrici presenti in molti Paesi tra cui Canada, Stati Uniti, Australia, Regno Unito e Italia<sup>32</sup>. Al momento, una delle più efficaci soluzioni nazionali è il "the Dutch National Living Donor Kidney Exchange Program" che

utilizza un'unica commissione nazionale e un unico laboratorio per la tipizzazione HLA<sup>34</sup>.

La *kidney pair donation* si sta inoltre dimostrando di primaria importanza per quei paesi in via di sviluppo in cui la donazione da vivente sorpassa come importanza numerica la donazione da donatore deceduto e in cui le strategie di desensibilizzazione sono di difficile utilizzo soprattutto per quanto riguarda i costi<sup>21</sup>.

Esistono due tipi principali in cui può essere divisa la strategia di KPD:

- *Cross-over o closed loop*
- *Domino pair donation o catene samaritane*

Importante sottolineare da subito come la strategia di *kidney pair donation* non avvantaggia soltanto i partecipanti, che riescono a ricevere un trapianto da donatore vivente in ottima salute e in tempi inferiori rispetto a quelli della lista d'attesa, ma indirettamente o direttamente porta vantaggio anche ai pazienti in lista d'attesa. I pazienti che usufruiscono della KPD infatti sono spesso iscritti anche alla lista d'attesa: il loro trapianto con modalità KPD diminuisce quindi il numero di pazienti in lista d'attesa, diminuendo indirettamente anche i tempi di attesa in lista<sup>34</sup>. Inoltre, in alcuni casi di domino chain, la catena si può concludere con donazione dell'ultimo donatore vivente ad un paziente in lista da donatore deceduto<sup>33,35</sup>.

### 5.1. CROSS OVER

La modalità *cross-over o closed loop* si basa sul presupposto dell'autoconclusività e, almeno al momento della sua creazione, sulla simultaneità. Nell'incrocio più semplice vengono considerate due coppie in cui i riceventi sono incompatibili con i rispettivi donatori ma compatibili con il donatore dell'altra coppia. In questo caso quindi entrambi i riceventi avranno un organo dal

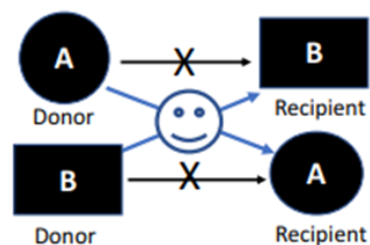


Figura 4 Immagine presa da „Kidney exchange strategies: new aspects and applications with a focus on deceased donorinitiated chains. Furian et al Transpl Int. 2020.“

donatore dell'altra coppia e il processo sarà autoconclusivo (vedi Fig. 4 a lato). Le



donazioni e i trapianti, trattandosi di un incrocio contenuto, potranno inoltre svolgersi simultaneamente o nella stessa giornata, diminuendo quindi il rischio che un donatore possa ritirare la sua disponibilità a procedere con la donazione.

L'incrocio di coppie incompatibili può anche includere un numero maggiore di coppie e portare quindi ad intrecci più lunghi e complessi in cui viene meno il criterio della simultaneità ma in cui gli incroci sono sempre autoconclusivi, ossia l'ultimo donatore dona al ricevente della prima coppia<sup>36</sup>.

## 5.2. CATENE SAMARITANE

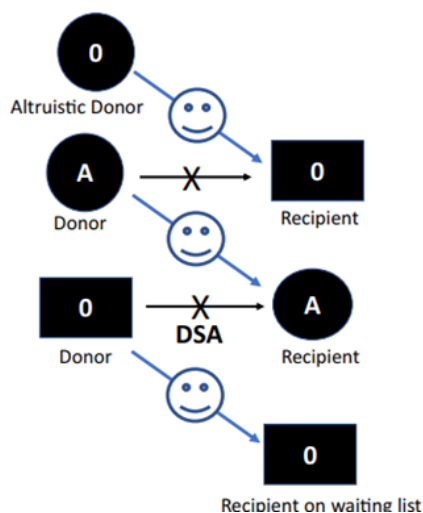


Figura 5. Immagine presa da „Kidney exchange strategies: new aspects and applications with a focus on deceased donor initiated chains. Furian et al. Transpl Int. 2020“

La strategia delle *domino pair donation*, o catene samaritane, si basa sulla donazione di un rene da parte di un donatore altruistico (anche detto samaritano). La donazione samaritana è anonima, gratuita (non avviene dietro compenso né da parte del programma né da parte del ricevente) e non-indirizzata (non diretta ad un preciso ricevente), e può dunque dar via ad una catena senza che questa risulti poi autoconclusiva. In altre parole, senza che l'ultimo donatore debba donare al ricevente della prima coppia (come invece succede con la strategia *closed loop*).

Come alternativa, il donatore samaritano può donare direttamente alla lista d'attesa ma, in questo modo, si riduce il numero di trapianti eseguibili<sup>36,37</sup>.

Esistono inoltre due modalità per concludere la domino chain:

- nel primo caso l'ultimo donatore dona il proprio rene alla lista d'attesa da donatore deceduto (vedi Fig.5)<sup>36,37</sup>;
- nel secondo caso l'ultimo donatore rimane disponibile come *bridge donor* per una futura catena (diventerà il primo donatore di una successiva domino chain). Questa seconda modalità (vedi Fig. 6 in basso), chiamata anche catena infinita o *non simultaneous extended altruistic donor chain*

(NEAD), presenta alcune problematiche come la maggior possibilità, essendo la donazione dilazionata nel tempo, che il donatore si rifiuti di procedere alla donazione (*donor renege*)<sup>36,37</sup>;

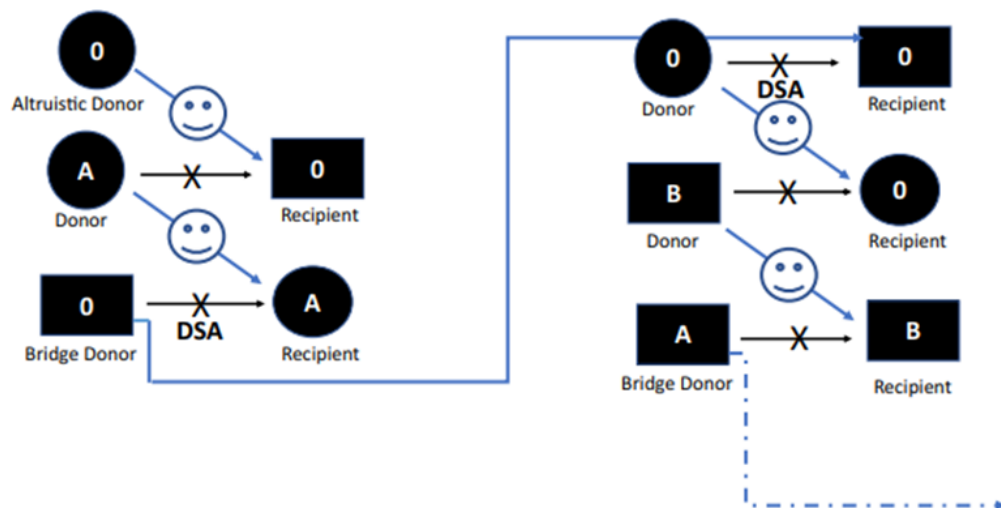


Figura 6. Immagine presa da "Kidney exchange strategies: new aspects and applications with a focus on deceased donor initiated chains. Furian et al. *Transpl Int.* 2020"

### 5.3. ALTRE STRATEGIE DI KIDNEY PAIR DONATION

Per aumentare l'efficacia e per espandere l'utilizzo delle KPD esistono numerose varianti introdotte:

- Creazione, come prima citato, di registri nazionali e sovranazionali in modo tale da aumentare il pool di riceventi e donatori. In questo momento l'unico programma sovranazionale attivo in Italia prevede l'attuazione di donazioni crociate tra coppie incompatibili di Italia, Spagna e Portogallo<sup>38</sup>.
- Utilizzo simultaneo di desensibilizzazione e KPD<sup>33</sup>.
- Inclusione nelle KPD di coppie con donatore e ricevente compatibili ma in cui il ricevente può beneficiare di un miglior match. Uno studio della John Hopkins University ha dimostrato come il ricevente di una potenziale coppia compatibile che partecipa ad un programma di KPD ha il 34% di possibilità di ottenere un donatore 10 anni più giovane del suo potenziale donatore o di evitare trapianti facilmente immunogenici come quello tra partners o tra figlio/a e madre. Oltre a ciò, è stato dimostrato che la

partecipazione di coppie compatibili a programmi di donazione crociata può raddoppiare la possibilità di trovare dei match per i riceventi di una coppia incompatibile<sup>39</sup>.

- List Exchange: donazione da parte del donatore ad un paziente in lista d'attesa di organo da donatore deceduto in modo tale che il suo familiare acquisisca priorità nella lista d'attesa<sup>40,41</sup>.
- Donazioni Vouchers nel caso in cui il momento migliore per la donazione non coincida con il momento in cui il ricevente necessita del trapianto. Il donatore può quindi donare alla lista da donatore deceduto e il ricevente, quando necessiterà del trapianto, potrà usufruire di priorità nella lista d'attesa. A differenza del precedente caso donatore e ricevente sono in questo caso compatibili ma il trapianto è cronologicamente non fattibile<sup>42</sup>.

#### **5.4. DECEASED DONOR INITIATED LIVING DONOR CHAIN: IL PROGRAMMA DEC-K**

Nel 2016 Melcher et al. suggeriscono la possibilità di considerare la donazione di un donatore deceduto come una donazione da donatore samaritano in modo tale da consentire l'attuazione di *domino chain*. Sia la donazione samaritana che la donazione da donatore deceduto sono infatti non-indirizzate e per questa ragione sfruttabili per dare vita ad una *domino chain*. L'organo del donatore deceduto viene quindi trapiantato in un ricevente di una coppia incompatibile e il donatore della coppia (che vorrebbe donare al primo ricevente ma è impossibilitato per questioni di incompatibilità) donerà in modo da dare il via ad una catena di trapianti da vivente. Nella proposta iniziale, la catena si conclude con la donazione di un donatore vivente alla *waiting list* dei donatori deceduti in modo tale da "saldare il debito" e da non sottrarre organi ai pazienti che sono in attesa di donazione da donatore deceduto (vedi Fig. 7 sottostante)<sup>35</sup>. Sarebbe però anche eventualmente possibile considerare l'ultimo donatore come *bridge donor*, in modo analogo a quanto accade con le *domino chain* da donatore samaritano<sup>43</sup>. La prima esperienza descritta nel mondo è stata quella del centro trapianti

dell'Università di Padova che nel 2018 ha creato il programma DEC-K (DECeased Kidney Paired Exchange) ed eseguito la prima catena in questa modalità<sup>18</sup>.

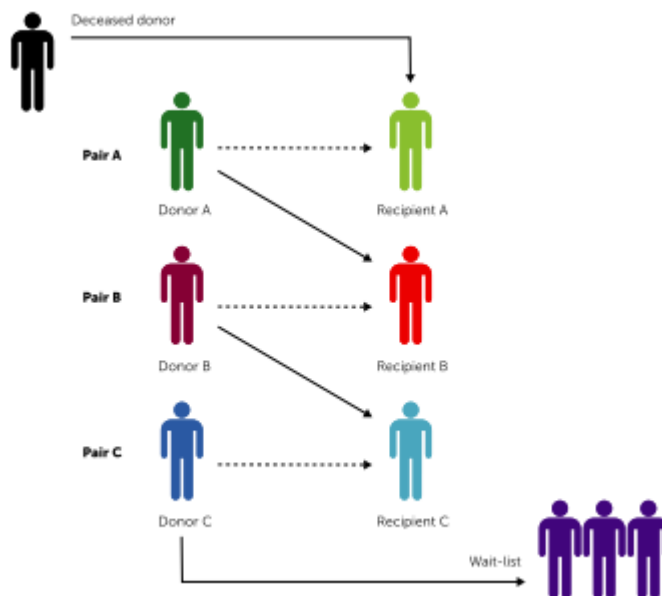


Figura 7. Immagine presa da „Kidney exchange strategies: new aspects and applications with a focus on deceased donor initiated chains. Furian et al. Transpl Int. 2020“

## 6. L'ORGANIZZAZIONE DELL'ATTIVITÀ TRAPIANTOLOGICA IN ITALIA

In Italia l'organizzazione dell'attività trapiantologica viene gestita da molteplici organi in maniera gerarchica. Al primo livello ci sono i Centri Regionali per i Trapianti, uno in ogni regione, che si occupano di gestire le liste d'attesa, i prelievi e i trapianti, i rapporti con i centri periferici e con il centro interregionale. Al secondo livello si trova il coordinamento interregionale che si avvale di tre organizzazioni:

- NITp (Nord Italia Transplant program) che racchiude le regioni Friuli Venezia Giulia, Veneto, provincia autonoma di Trento, Lombardia, Liguria, Marche;
- AIRT (Associazione interregionale trapianti) che comprende Piemonte, Valle d'Aosta, Toscana, Emilia Romagna, Puglia, la provincia autonoma di Bolzano;

- OCST (organizzazione centro sud trapianti) che include Abruzzo, Basilicata, Calabria, Lazio, Molise, Sardegna, Sicilia, Umbria;

Queste tre realtà si occupano dell'organizzazione dell'attività di trapianto nelle rispettive regioni, svolgono un'attività di collegamento tra i Centri Regionali e il Centro Nazionale Trapianti, gestiscono i registri e i follow up dei pazienti.

Il Centro Nazionale Trapianto (CNT) rappresenta l'ultimo livello di organizzazione e si occupa di tracciare le linee guida, monitorare l'attività trapiantologica e organizzare i programmi nazionali come il KPD, attivo da Novembre 2006<sup>44</sup>.

### **6.1. I PROGRAMMI NAZIONALI DI KPD IN ITALIA**

Il programma nazionale di trapianto di rene da donatore vivente in modalità crociata (KPD), come prima anticipato, è indicato per quelle coppie donatore-ricevente non compatibili per incompatibilità ABO o HLA o per altre problematiche cliniche o immunologiche. Esistono tre modalità di declinazione di questo programma:

1. Modalità *Cross Over*, nella quale la catena di trapianti viene iniziata da un donatore di una coppia non compatibile.
2. Modalità *Domino pair donation*, nella quale la catena viene iniziata da un donatore samaritano.
3. Modalità DEC-K, introdotta nel 2018, in cui il primo rene proviene da donatore deceduto<sup>38</sup>.

Le prime due modalità rientrano nello stesso consenso informato avendo in comune il fatto di considerare solo donatori viventi<sup>38</sup>.

Le coppie incompatibili che desiderano prendere parte al programma verranno iscritte al registro nazionale curato dal Centro Nazionale Trapianti e dovranno fornire una serie di informazioni che permetteranno ai software del CNT di identificare la migliore combinazione. Tali informazioni sono:

- Gruppo sanguigno di ricevente e donatore;
- Tipizzazione HLA del donatore con tecnica ad alta risoluzione: loci HLA -A, -B, -C, -DRB1, -DRB3/4/5, -DPA1, -DPB1, -DQA1, -DQB1;

- Tipizzazione HLA del ricevente con tecnica a bassa risoluzione: loci HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1;
- Percentuale (%) cPRA del ricevente;
- DSA con i relativi MFI identificati dalla ricerca con tecnica Luminex;
- Referto di *crossmatch*, se eseguito dalla coppia;<sup>38</sup>

Oltre a queste informazioni, saranno poi raccolte ulteriori precisazioni sul tipo e durata del trattamento dialitico del ricevente, sullo stato di salute renale del donatore (viene valutata la creatinina, la proteinuria, il sedimento urinario e viene eseguita una TC/angioTC rene) e sulle terapie farmacologiche di entrambi. Le coppie saranno inoltre sottoposte a controlli e ad accertamenti clinici e immunologici semestrali in modo da verificarne l' idoneità al programma<sup>38</sup>.

Per identificare i migliori match, il software del CNT prende in considerazione due dati fondamentali: la compatibilità di gruppo sanguigno e la negatività al *crossmatch* virtuale<sup>38</sup>. Altri fattori che possono venire presi in considerazione, ma che presentano importanza minore, sono il numero di mismatch HLA, la distanza tra il centro trapianti del donatore e del ricevente, la differenza di età, la sierologia di EBV o CMV e il tempo di dialisi<sup>33</sup>. Vengono quindi identificate i migliori incroci possibili e viene data la priorità a quelle combinazioni che permettono un maggior numero di trapianti. Il software viene attivato ogni 3 mesi o ogniqualvolta venga inserita una nuova variabile come una nuova coppia o un donatore samaritano<sup>38</sup>.

Per quanto riguarda il progetto DEC-K (DECeased Kidney Paired Exchange), esso nasce nel 2018 grazie all'impegno dell'Università degli Studi di Padova, del Centro Trapianti di rene di Padova e del NITp. Questa iniziativa si iscrive nella volontà di trovare una modalità per ridurre il divario tra organi disponibili e necessità di trapianto. La prima fase del progetto dell'Università degli Studi di Padova è stato uno studio retrospettivo che ha permesso di valutare il vantaggio di questa metodica e solo da novembre del 2017 si è svolta la seconda fase pilota. Il progetto si basa sull'idea di Melcher, ossia utilizzare un organo da donatore deceduto per avviare una *deceased donor initiated living donor chain*<sup>18</sup>.

Lo studio retrospettivo svolto dall'Università di Padova ha preso in considerazione le coppie donatore-ricevente incompatibili e i donatori deceduti che sono afferiti

al centro trapianti di Padova negli ultimi anni. Considerando dunque questi dati, è stato messo a punto dal Dipartimento di Scienze Economiche Aziendali Marco Fanno un algoritmo che ha simulato delle catene di trapianto che iniziavano con rene da donatore deceduto e terminavano con il trapianto di un paziente in lista d'attesa da donatore deceduto. Come nella proposta originale di Melcher et al., infatti, anche in questo programma l'ultimo donatore della catena dona l'organo alla lista d'attesa da donatori deceduti, in modo da chiudere la catena senza sottrarre organi a coloro che non hanno a disposizione un donatore vivente. Considerando 16 coppie incompatibili e 69 reni da donatore deceduto l'algoritmo ha ipotizzato la possibilità di trapiantare, con 7 reni da donatore deceduto, 8 riceventi incompatibili. Il 10% dei reni da donatore deceduto ha quindi consentito di trapiantare il 50% delle coppie incompatibili. Questo dato è particolarmente significativo se si considera che sono stati presi in considerazione solo pazienti del centro trapianti di Padova, che sicuramente è uno dei più grandi d'Italia, ma rappresenta una sola una piccola parte del pool di pazienti e donatori reclutabili. Nel corso delle simulazioni sono state poi identificate due categorie di pazienti in lista d'attesa di organo da donatore deceduto che più di tutti sarebbero da prediligere come ultimi riceventi delle catene: i pazienti a difficile trapiantabilità (definiti anche a *unlikely to transplant*, UT) e i pazienti di gruppo sanguigno 0. I pazienti *unlikely to transplant* comprendono due categorie: pazienti in lista d'attesa da più di 5 anni e pazienti in dialisi da più di 7 anni per motivi immunologici (PRA>80%). Delle 7 catene simulate, 6 terminavano con un paziente UT e solo una terminava su un paziente standard, dimostrando quindi che se si scelgono dei criteri adeguati sono beneficiati da questo programma anche i pazienti in lista d'attesa da donatore deceduto<sup>18</sup>.

In seguito agli ottimi risultati della simulazione e all'approvazione del Comitato Regionale di Bioetica del Veneto, da novembre 2017 a marzo 2018 si è svolta la prima esperienza pilota presso l'Azienda Ospedaliera Università di Padova. La prima catena DEC-K è stata portata a termine in questa fase pilota e i risultati sono stati pubblicati l'anno seguente<sup>18</sup>. Successivamente sono state portate a termine ben 5 catene con un totale di 14 trapianti eseguiti. Proprio grazie a questi importanti risultati, il progetto DEC-K è poi diventato nazionale a partire dal 2019

tramite approvazione da parte della Consulta Nazionale Trapianti avvenuta il 21 novembre 2018<sup>38</sup>.

Con l'espansione del programma si è poi aggiunto un criterio territoriale nell'allocazione dell'ultimo organo donato: quest'ultimo dovrà ritornare nella regione o nell'area multiregionale da cui proveniva il donatore deceduto. Inoltre, in caso di interruzione della catena, il centro presso cui la catena si è interrotta deve restituire un organo di pari caratteristiche al centro che ha fornito l'organo da donatore deceduto<sup>38</sup>.

Le coppie di donatori e riceventi già iscritti al progetto KPD modalità *cross over/domino chain* e che desiderano prendere parte a questo ulteriore programma devono sottoscrivere un ulteriore modulo per consenso informato e il ricevente deve essere iscritto alla lista d'attesa d'organo da donatore deceduto. La creazione delle catene si basa, come per il programma KPD modalità *cross over*, su un software che considera vari fattori tra cui in particolar modo la compatibilità di gruppo sanguigno e il *crossmatch* virtuale<sup>38</sup>.

Il donatore deceduto che innesca la catena del programma DEC-K deve possedere determinate caratteristiche, ossia avere un rischio neoplastico e infettivologico standard o trascurabile, oltre a presentare una creatinina nel range di normalità (ad esclusione dei casi di comprovata AKI, *acute kidney injury*). Esclusi a priori sono i donatori per cui è necessaria la biopsia con score di Remuzzi, i donatori con anamnesi positiva per HCV, diabete, ipertensione con evidenza di danno d'organo, i donatori a cuore fermo o con età superiore ai 70 anni. La qualità del rene da donatore deceduto che innesca la catena sarà inoltre valutata tramite gli score *Kidney Donor Risk Index* (KDRI) e *Kidney Donor Profile Index* (KDPI)<sup>38</sup>.

L'allocazione dell'organo del donatore deceduto dovrà poi rispettare un determinato ordine di priorità:

1. Urgenze nazionali;
2. Programma Nazionale Iperimmuni (PNI);
3. Kidney Pair Donation braccio DEC-K;
4. Trapianti combinati sul lista regionale;



5. Restituzioni;
6. Lista regionale;<sup>38</sup>

Questa gerarchia di priorità è particolarmente importante per preservare ancora una volta i riceventi che più necessitano di un rene, come i pazienti con problematiche critiche o i pazienti a difficile “trapiantabilità” (UT). Nel caso in cui venga selezionata una coppia per il programma DEC-K, questa deve dare conferma dell'accettazione del rene entro 45 minuti<sup>38</sup>.

I successivi donatori (quindi escluso il primo donatore deceduto) donano l'organo solo dopo che il proprio ricevente ha ricevuto in trapianto. Si crea in questo modo una domino chain che può coinvolgere diverse coppie incompatibili e che si conclude con l'ultima donazione alla lista d'attesa<sup>18</sup>.

Per quanto riguarda l'ultimo ricevente sono favoriti i pazienti che rientrano nelle categorie identificate come critiche al momento della messa a punto del progetto, ossia i pazienti in dialisi da più di 7 anni con PRA > 80%, i pazienti in lista d'attesa da più di 5 anni e i pazienti di gruppo sanguigno 0<sup>18</sup>.

## **7. SCORE PER LA STIMA DELLA QUALITÀ DEL GRAFT RENALE DA DONATORE DECEDUTO E VIVENTE**

### **7.1. KDRI E KDPI**

Il *Kidney Donor Profile Index* è un indice clinico che consente di stimare la qualità di un rene da donatore deceduto e deriva dal *Kidney Donor Risk Index* (KDRI). Questi due indici stimano, attraverso 10 parametri clinici, la qualità di un rene da donatore deceduto rispetto alla qualità del rene di un donatore standard, descritto come un donatore di 40 anni di etnia caucasica con valore di creatinina di 1 mg/dl, non iperteso, non diabetico, di altezza pari a 170 cm e peso maggiore o uguale a 80 kg, HCV negativo, deceduto per morte cerebrale con causa diversa da accidente cerebrovascolare<sup>45</sup>. Viene quindi valutato il rischio di un determinato rene, rispetto ad un rene teorico di riferimento, di andare incontro, dopo trapianto, a *graft failure*. La differenza tra i due score consiste solo nella modalità di espressione dell'informazione: KDRI la esprime come rischio relativo, KDPI come una percentuale di rischio cumulativo.

I 10 parametri del donatore considerati per calcolare il KDRI sono:

- Età;
- Peso;
- Sesso;
- Etnia;
- Storia di ipertensione;
- Storia di diabete;
- Causa di morte;
- Valore della creatinina;
- Storia di infezione da HCV;
- Decesso per causa cardiocircolatoria (*Donation after Circulatory Death, DCD*)

Lo score KDRI trova le sue origini in uno studio di Rao et al. in cui venivano presi in considerazione 70 000 reni da donatore deceduto nel periodo 1995-2005. I sopra citati dieci parametri di questi donatori deceduti venivano quindi confrontati con la sopravvivenza del rene trapiantato e ne veniva riconosciuta e calcolata l'associazione<sup>46</sup>.

| KDPI | KDRI <sub>RAO</sub> * | KDRI <sub>MEDIAN</sub> * | Estimated Single Kidney Graft Survival Rates |         |         |         |         |          |
|------|-----------------------|--------------------------|--|---------|---------|---------|---------|----------|
|      |                       |                          | 1 Year                                       | 2 Years | 3 Years | 5 Years | 8 Years | 10 Years |
| 1%   | 0.70                  | 0.57                     | 97.4%  | 95.3%   | 92.7%   | 83.3%   | 68.8%   | 59.9%    |
| 5%   | 0.78                  | 0.62                     | 96.0%  | 93.6%   | 90.9%   | 83.6%   | 71.0%   | 61.9%    |
| 10%  | 0.84                  | 0.68                     | 96.2%  | 92.3%   | 89.3%   | 82.6%   | 70.2%   | 64.0%    |
| 20%  | 0.94                  | 0.75                     | 95.1%  | 92.4%   | 88.7%   | 80.5%   | 66.9%   | 57.2%    |
| 30%  | 1.03                  | 0.83                     | 95.0%  | 91.4%   | 86.6%   | 79.1%   | 65.3%   | 50.4%    |
| 40%  | 1.14                  | 0.91                     | 95.7%  | 92.6%   | 89.0%   | 81.0%   | 67.1%   | 57.7%    |
| 50%  | 1.25                  | 1.00                     | 93.0%  | 88.6%   | 83.9%   | 74.1%   | 58.8%   | 50.4%    |
| 60%  | 1.38                  | 1.11                     | 93.1%  | 88.9%   | 83.5%   | 73.7%   | 56.0%   | 47.6%    |
| 70%  | 1.53                  | 1.22                     | 91.1%  | 86.9%   | 82.0%   | 71.2%   | 52.7%   | 43.1%    |
| 80%  | 1.72                  | 1.37                     | 91.2%  | 86.7%   | 81.1%   | 68.2%   | 51.6%   | 40.3%    |
| 90%  | 2.02                  | 1.62                     | 87.4%  | 80.3%   | 74.1%   | 62.0%   | 42.8%   | 33.4%    |
| 95%  | 2.29                  | 1.84                     | 86.1%  | 78.4%   | 70.2%   | 56.7%   | 41.0%   | 26.7%    |
| 99%  | 2.83                  | 2.26                     | 85.4%  | 75.0%   | 68.6%   | 54.1%   | 34.3%   | 18.6%    |

Figura 8 Immagine presa da "OPTN, A Guide to Calculating and Interpreting the Kidney Donor Profile Index (KDPI) Updated: March 23, 2020 pag. 7"

Esiste anche un full KDPI score che considera i precedenti dati ma a cui se ne aggiungono altri del ricevente e del trapianto: tempo di ischemia fredda, HLA

*mismatch*, trapianto di rene singolo o trapianto di rene doppio. Ad ogni modo, sia per lo score classico che per lo score full, il potere predittivo è moderato ed è espresso dal valore 0,60 del *c-statistic*<sup>46</sup>. L'utilità di questi score non è dunque quella di dividere tra reni di buona e cattiva qualità, in quanto esprimono valori continui che devono essere valutati come tali (vedasi Fig. 8 soprastante). Per esempio, un KDPI di 1,24 conferisce un rischio di perdita del *graft* che è maggiore di 1,24 volte rispetto al rischio del donatore standard (24% di rischio in più). Allo stesso modo, un KDPI all'80% significa che il KDRI (ossia il rischio di *graft failure*) di quel soggetto è maggiore rispetto all'80% degli altri reni da donatore deceduto. Il vantaggio di questi indici è allora piuttosto quello di stimare la probabilità di sopravvivenza del trapianto a distanza di tempo e quindi di valutare che tipo di rene si sta offrendo al paziente<sup>46</sup>. Dahmen et al. hanno dimostrato inoltre l'applicabilità di questo score sulla popolazione europea<sup>47</sup>.

## 7.2. LKDPI

Il *Living Kidney Donor Profile index* (LKDPI) è uno score che permette, attraverso la considerazione di variabili proprie del donatore e del ricevente, di stimare la qualità e quindi la sopravvivenza del rene da donatore vivente. Questo indice è stato ideato in modo tale da poter essere confrontabile con il KDPI, dal momento che il medesimo valore di questi score conferisce il medesimo rischio in termini di *graft failure*. Esiste però una differenza sostanziale tra i due indici: LKDPI può assumere valori inferiori allo 0 o maggiori di 100, mentre KDPI può variare da un minimo di 0 ad un massimo di 100.

I parametri utilizzati nel calcolo di questo indice sono:

- Età del donatore;
- Peso del donatore;
- BMI del donatore;
- Etnia afroamericana del donatore;
- Pressione arteriosa sistolica del donatore;
- eGFR del donatore;
- Sesso del donatore;

- Sesso del ricevente;
- Tabagismo del donatore;
- Legame biologico o meno tra donatore e ricevente;
- Incompatibilità ABO tra donatore e ricevente;
- Numero di mismatch tra HLA B di donatore e ricevente;
- Numero di mismatch tra HLA DR di donatore e ricevente;<sup>48</sup>

Come nel caso dell'indice KDPI, anche in questo caso il potere predittivo è limitato con un valore di *c-statistic* che si attesta intorno a 0,60. Fatto salvo il suo non ottimale potere predittivo, l'utilità di questo score è proprio quella di permettere un confronto tra reni da donatore deceduto e reni da donatore vivente<sup>48</sup>. Recentemente Rehse et al. hanno inoltre confermato la validità dello score nella popolazione europea e la sua comparabilità all'indice KDPI<sup>49</sup>.

## SCOPO DELLA TESI

Lo scopo di questa tesi è quello di valutare i risultati e le problematiche emerse in 4 anni di programma DEC-K. Schematizzando, verranno valutati i seguenti punti:

- Lo svolgimento, i risultati e le eventuali problematiche delle catene;
- La funzionalità renale nel tempo, in particolare confrontando chi ha ricevuto un rene da donatore vivente e chi invece lo ha ricevuto da donatore deceduto;
- La funzionalità renale a lungo termine per i pazienti che hanno ricevuto da donatore deceduto, dividendo in 3 gruppi in base al valore di KDPI (KDPI<30, KDPI 31-69, KDPI>70);
- La valutazione dell'efficacia dello score KDPI nel predire la funzionalità a lungo termine del rene trapiantato e considerazioni sul suo utilizzo;
- Le differenze in termini di tempo di ischemia fredda tra trapianto da donatore deceduto e trapianto da donatore vivente;
- Problematiche logistiche ed etiche del programma con particolare attenzione al *donor renege* e alla distribuzione dei trapianti rispetto ai gruppi sanguigni.

## MATERIALI E METODI

Il presente lavoro costituisce uno studio retrospettivo in cui vengono analizzati i risultati dei trapianti renali eseguiti in modalità DEC-K dal 2018 ad oggi.

Al momento attuale le catene completate sono 14, una sola delle quali si è interrotta. Le 14 catene sono state cominciate da 13 donatori deceduti (uno di questi ha dato il via a due catene donando entrambi i propri reni al programma). I pazienti trapiantati sono stati 38 (un trapianto è stato subito espantato per mancata vitalità dell'organo alla riperfusione) e i donatori viventi che hanno donato un rene sono stati 25. In tutto sono stati quindi analizzati i dati di 76 pazienti tra donatori deceduti, riceventi e donatori viventi.

La raccolta dei dati ha coinvolto i 12 Centri Trapianto che hanno partecipato alla realizzazione delle catene: S. Orsola - Malpighi, Ospedale maggiore di Parma, A.O.U. Policlinico Tor Vergata, Policlinico Universitario A. Gemelli, Ospedale Papa Giovanni XXIII di Bergamo, Presidio Ospedaliero Spedali Civili Brescia, I.R.C.C.S. San Raffaele, A.O.U. Città della Salute e della Scienza Di Torino - P.O. Molinette, Azienda Ospedaliero Universitaria Consorziale Policlinico di Bari, A.O.U. Pisana - Ospedale Cisanello, Azienda Ospedaliera di Padova e A.O.U. Integrata Verona - Ospedale Maggiore di Borgo Trento. Di questi, 5 in area NITp (Padova, Brescia, Milano, Bergamo e Verona) e 6 in fuori area NITp (Parma, Bari, Torino, Pisa, Roma e Bologna), per un periodo che va da marzo 2018 ad oggi. Da sottolineare come solo da luglio 2019 il progetto DEC-K è diventato nazionale ed ha quindi potuto coinvolgere aree extra NITp.

Sono stati raccolti i dati relativi ai seguenti sottogruppi: donatori deceduti, donatori viventi, riceventi da donatore deceduto e riceventi da donatore vivente.

Per quanto riguarda i donatori deceduti sono stati considerati i seguenti dati: data del prelievo, età, sesso, altezza, peso, etnia, storia di ipertensione, storia di diabete, causa del decesso, creatinina sierica, infezione da HCV, gruppo sanguigno e tipizzazione (HLA A, B, C, DRB, DQB1, DPB1).

Per quanto concerne i riceventi invece, sia coloro che hanno ricevuto da donatore deceduto sia coloro che hanno ricevuto da donatore vivente, sono stati presi in considerazione i seguenti dati: sede e data del trapianto, età, sesso, peso, gruppo sanguigno, causa di immunizzazione, causa di trapianto diretto non possibile (questo solo per i riceventi di coppie incompatibili, non per l'ultimo ricevente della catena che non ha un donatore vivente e risulta solamente iscritto alla lista d'attesa), tempo di ischemia fredda, valore del PRA, tipizzazione HLA (HLA A, B, C, DRB, DQB1, DPB1, DP), terapia dialitica e sua durata, episodio di rigetto acuto, *delayed graft function*, giorni di degenza, creatinina alla dimissione, a 1, 3, 6 mesi, a 1 e 2 anni, proteinuria delle 24 a 6 mesi ed 1 anno, eventuali complicanze.

Infine, per i donatori viventi sono stati raccolti i seguenti dati: sede e data del prelievo, modalità del prelievo (laparoscopico o laparotomico), rene prelevato, rapporto con il proprio ricevente (moglie, marito etc), età, peso, BMI, sesso, etnia, eGFR, pressione arteriosa, fumo, gruppo sanguigno, tipizzazione HLA (HLA A, B, C, DRB, DQB1, DPB1) ed eventuali complicanze.

In merito ai vari dati, con particolare interesse per le creatinine e per le eGFR, sono state calcolate le medie e le deviazioni standard.

Sono stati inoltre calcolati gli score KDPI e LKDPI, rispettivamente per i donatori deceduti e per i donatori viventi. KDPI è stato ottenuto mediante il calcolatore online dell'Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN), mentre LKDPI è stato calcolato tramite il calcolatore del sito Transplant Models.

In aggiunta, attraverso il calcolatore online della società italiana di diabetologia che utilizza la formula CKD-EPI, è stata calcolata la *glomerular filtration rate* (GFR) a 6 mesi dal trapianto. Il cut off di 6 mesi è stato scelto per massimizzare il numero di pazienti considerabili, approssimando però i risultati quanto più possibile alla GFR a 1 anno, che in vari studi si è dimostrata un buon indicatore della funzionalità del trapianto a lungo termine<sup>47,50,51</sup>.

Sono stati confrontati i risultati all'interno del gruppo dei riceventi da donatore deceduto creando 3 gruppi in base ai valori di KDPI (KDPI<30, KDPI31-69, KDPI>70) e confrontando le rispettive GFR a 6 mesi. Inoltre, è stata confrontata la GFR a 6

mesi di coloro che hanno ricevuto da donatore vivente con la GFR a 6 mesi di coloro che hanno ricevuto da donatore deceduto, in modo da valutare se sussiste differenza di outcome tra coloro che ricevono da vivente e coloro che ricevono da deceduto. Infine, è stata messa in rapporto la durata (in giorni) della catena con il numero di centri coinvolti e con il numero di coppie incompatibili arruolate, così da valutare l'impatto di questi fattori sull'eventuale allungamento dei tempi della catena.

I confronti statistici sono stati svolti utilizzando il programma R, versione X64 4.1.3 per windows. Per i confronti tra due gruppi è stata utilizzata la funzione "t di Student", mentre per il confronto tra tre o più gruppi è stata usata la funzione "ANOVA ad una via". Il medesimo programma è stato utilizzato per la realizzazione dei grafici in seguito riportati. Il valore di p per la significatività statistica è stato considerato 0.05.



## RISULTATI

### 1. DESCRIZIONE GENERALE DELLE CATENE

Come accennato precedentemente, il programma DEC-K, attivo dal 2018, ha permesso la realizzazione di 14 catene di trapianti. In totale sono stati trapiantati 38 pazienti di cui 14 hanno ricevuto da donatore deceduto e 24 da donatore vivente. In un unico caso la catena è stata interrotta: la quattordicesima catena si è interrotta al primo trapianto a causa di una problematica di salute della donatrice che ha controindicato la donazione.

Le catene sono state completate in media in circa 3 mesi e mezzo ( $107 \pm 83$  giorni), con durate generalmente più brevi per le catene più corte, ossia che hanno coinvolto un numero ridotto di coppie incompatibili, e durate maggiori per le catene più lunghe, ossia che hanno coinvolto un numero maggiore di coppie. La lunghezza della catena è stata calcolata considerando come primo giorno quello del trapianto del primo ricevente e, come ultimo, il giorno dell'ultima donazione da vivente/ultimo trapianto. La durata massima di una catena è stata di più di 8 mesi e mezzo (262 giorni), mentre la durata minima è stata di 2 giorni.

La lunghezza media in termini di trapianti eseguiti è stata di 3 trapianti. Distinguendo tra catena lunghe (>3 trapianti) e brevi (<3 trapianti), quattro catene si collocano nel primo gruppo e 7 catene nel secondo.

Da notare come due catene in particolare sono partite nella medesima giornata poiché sono stati utilizzati entrambi i reni di un donatore per innescare due catene DEC-K indipendenti.

Per ogni catena sono stati coinvolti da un minimo di 1 ad un massimo di 4 centri trapianto (mediamente sono stati coinvolti 2 centri trapianto).

Nella tabella sottostante sono consultabili i dati generali relativi alla catene fin qui descritte.

| Numero di catena | Area di origine del CIK | N. di centri trapianto coinvolti | N. di coppie incompatibili coinvolte | N. di trapianti eseguiti | Area di origine del ricevente | Durata della catena (giorni) |
|------------------|-------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|--------------------------|-------------------------------|------------------------------|
| 1                | NITp                    | 2                                | 1                                    | 2                        | NITp                          | 2                            |
| 2                | NITp                    | 3                                | 3                                    | 4                        | NITp                          | 77                           |
| 3                | NITp                    | 4                                | 3                                    | 4                        | NITp                          | 113                          |
| 4                | NITp                    | 2                                | 1                                    | 2                        | NITp                          | 21                           |
| 5                | NITp                    | 1                                | 1                                    | 2                        | NITp                          | 10                           |
| 6                | NITp                    | 4                                | 3                                    | 4                        | NITp                          | 89                           |
| 7                | NITp                    | 2                                | 1                                    | 2                        | NITp                          | 63                           |
| 8                | Fuori-NITp              | 3                                | 3                                    | 4                        | Fuori-NITp                    | 110                          |
| 9                | Fuori-NITp              | 2                                | 2                                    | 3                        | Fuori-NITp                    | 187                          |
| 10               | Fuori-NITp              | 2                                | 1                                    | 1                        | NITp                          | 252                          |
| 11               | Fuori-NITp              | 2                                | 1                                    | 2                        | Fuori-NITp                    | 72                           |
| 12               | NITp                    | 2                                | 2                                    | 3                        | NITp                          | 262                          |
| 13               | NITp                    | 1                                | 2                                    | 3                        | NITp                          | 136                          |
| 14 interrotta    | NITp                    | 1                                | 1                                    | 1                        | NITp                          | Interrotta                   |

Tabella I: Tabella generale sulle catene.  
CIK chain initiated kidney, NITp Nord Italia Transplant program

## 2. DATI RELATIVI AL CHAIN INITIATED KIDNEY (CIK)

Per la realizzazione delle 14 catene, sono stati impiegati 14 reni provenienti da 13 donatori deceduti, 8 donatrici e 6 donatori. La causa di morte è stata per 10 donatori un accidente cerebrovascolare, per 2 donatori un trauma cranico e per altri 2 donatori un episodio anossico. Si è quindi trattato in tutti i casi di pazienti deceduti per morte cerebrale, rientranti quindi nella categoria degli *heart beating donor*.

La media dell'età dei donatori deceduti è stata di 51 anni (sovrapponibile alla medie dell'età dei riceventi dei medesimi organi), l'età massima di 67 anni e l'età minima di 27 anni. Il BMI medio è stato di 24,5 kg/m<sup>2</sup>.

Tutti i donatori presentavano, al momento del decesso, un'ottima funzionalità renale con una creatinina media 0,69 ± 0,24 mg/dl e una eGFR media eccellente pari a 103,4 ± 20,7 ml/min.

Per quanto riguarda la distribuzione dei gruppi sanguigni, 12 donatori erano di gruppo 0 e solo 2 di gruppo differente (1 donatore di gruppo A e 1 donatore di

gruppo B). Di questi 12 reni di gruppo O, 9 sono stati assegnati a riceventi di gruppo O, 2 a riceventi di gruppo B e 1 a un ricevente di gruppo A.

Per tutti i donatori è stato valutato il KDPI, il valore medio è stato di  $51,9\% \pm 25$ , il valore minimo di 3% e il valore massimo di 87%.

Nella tabella sottostante sono sintetizzati i dati qui presentati del *chain initiated kidney* (CIK).

| Numero di catena | Area di provenienza | Causa di morte   | Età | Sesso | BMI  | Creatinina sierica (mg/dl) | GFR   | Gruppo sanguigno | KDRI | KDPI |
|------------------|---------------------|------------------|-----|-------|------|----------------------------|-------|------------------|------|------|
| 1                | NITp                | Trauma cranico   | 28  | M     | 28.1 | 0.57                       | 139.7 | A-               | 0.61 | 3%   |
| 2                | NITp                | Cerebrovascolare | 55  | F     | 25.4 | 0.5                        | 109   | O+               | 1.15 | 64%  |
| 3                | NITp                | Anossia          | 49  | M     | 20.5 | 1.23                       | 68.5  | O+               | 0.95 | 44%  |
| 4                | NITp                | Cerebrovascolare | 67  | M     | 32.4 | 1.09                       | 69.9  | B+               | 1.41 | 82%  |
| 5                | NITp                | Cerebrovascolare | 57  | F     | 23.4 | 0.54                       | 104.7 | O+               | 1.20 | 69%  |
| 6                | NITp                | Cerebrovascolare | 44  | F     | 20.2 | 0.42                       | 124.7 | O+               | 0.91 | 41%  |
| 7                | NITp                | Cerebrovascolare | 44  | F     | 20.2 | 0.42                       | 124.7 | O+               | 0.91 | 41%  |
| 8                | Fuori-NITp          | Cerebrovascolare | 59  | F     | 23.1 | 0.69                       | 95.3  | O+               | 1.33 | 78%  |
| 9                | Fuori-NITp          | Cerebrovascolare | 54  | F     | 23.8 | 0.76                       | 88.9  | O-               | 1.09 | 59%  |
| 10               | Fuori-NITp          | Anossia          | 27  | F     | 19   | 0.75                       | 109.2 | O+               | 0.69 | 13%  |
| 11               | Fuori-NITp          | Cerebrovascolare | 58  | M     | 29.3 | 0.9                        | 93.8  | O+               | 1.11 | 61%  |
| 12               | NITp                | Cerebrovascolare | 67  | F     | 27   | 0.6                        | 94.3  | O-               | 1.5  | 87%  |
| 13               | NITp                | Cerebrovascolare | 51  | M     | 22.1 | 0.5                        | 125.5 | O+               | 0.81 | 28%  |
| 14               | NITp                | Trauma cranico   | 55  | M     | 28.8 | 0.82                       | 99.6  | O+               | 0.91 | 41%  |

Tabella II: Tabella sul CIK (Chain initiated kidney).

NITp Nord Italia Transplant program, KDRI Kidney Donor Risk Index, KDPI Kidney donor Profile Index, GFR glomerular filtration rate, BMI body mass index

### 3. DATI RELATIVI AI DONATORI VIVENTI

I donatori viventi sono stati 24, equamente divisi tra maschi e femmine. L'età media è stata di 56 anni, l'età massima di 70 anni e l'età minima di 36 anni. Il BMI medio è stato di 23,5 kg/m<sup>2</sup>. Per quanto riguarda la funzionalità renale la eGFR media, calcolata per mezzo della formula CKD-EPI, è stata di  $101 \pm 16,2$  ml/min.

Il motivo dell'impossibilità di eseguire il trapianto diretto all'interno della coppia è stato in 13 casi la presenza di DSA del ricevente contro il suo potenziale donatore e in 14 casi l'incompatibilità AB0; in due casi le problematiche immunologiche erano entrambe presenti.

Per quanto concerne la distribuzione dei gruppi sanguigni all'interno dei donatori viventi, 13 donatori avevano gruppo sanguigno A, 6 gruppo sanguigno O, 4 gruppo sanguigno B e solo uno aveva gruppo sanguigno AB.

LKDPI calcolato per il donatore vivente ha dato valori ottimali: la media è stata di  $18,5 \pm 23,5$ , il valore massimo di 56 e il valore minimo di -28. Da segnalare che per 4 pazienti non sono stati recuperabili i dati necessari per calcolare lo score e che l'ultima catena si è interrotta al primo trapianto (il donatore vivente che avrebbe dovuto donare non ha potuto procedere alla donazione e non è quindi stato calcolato l'indice LKDPI per questo soggetto).

Nessun donatore ha ritirato il proprio consenso alla donazione, nonostante la distanza temporale tra il trapianto del proprio caro e la propria donazione sia stata in alcuni casi anche prolungato fino a toccare picchi di 262 e 252 giorni.

Le nefrectomie a scopo di donazione sono state svolte, tranne in un unico caso, con tecnica laparoscopica ed in un unico caso è stato necessario convertire l'intervento da laparoscopico a laparotomico. Non sono state registrate complicanze successive alla donazione per nessuno dei donatori coinvolti.

Di seguito la tabella riassuntiva con tutti i dati presentati in questo paragrafo.

| Numero di catena | Centro Trapianti | Relazione tra ricevente e donatore | Motivo di incompatibilità | Età (anni) | Sesso | BMI (kg/m <sup>2</sup> ) | Gruppo sanguigno | GFR   | LKDPI | Giorni dal trapianto alla donazione |
|------------------|------------------|------------------------------------|---------------------------|------------|-------|--------------------------|------------------|-------|-------|-------------------------------------|
| 1                | Padova           | Moglie                             | DSA                       | 53         | F     | 21.6                     | A+               | 101,7 | 2     | 2                                   |
| 2                | Padova           | Moglie                             | DSA                       | 47         | F     | 19.8                     | O+               | 75    | -6    | 4                                   |
|                  | Bari             | Marito                             | DSA                       | 70         | M     | 28.1                     | O+               | 116   | 50    | 35                                  |
|                  | Padova           | Sorella                            | ABOi                      | 60         | F     | 32                       | A+               | 97    | 44    | 38                                  |
| 3                | Padova           | Madre                              | DSA                       | 58         | F     | 26.8                     | O+               | 100   | 25    | 24                                  |
|                  | Parma            | Marito                             | DSA                       | 58         | M     | 25.5                     | O+               | 86,7  | 13    | 47                                  |
|                  | Bologna          | Figlia                             | ABOi                      | 39         | F     | 21.9                     | A+               | 104   | -13   | 42                                  |
| 4                | Padova           | Fratello                           | DSA                       | 36         | M     | 21.2                     | B+               | 100   | -28   | 21                                  |
| 5                | Padova           | Marito                             | ABOi                      | 76         | M     | 26.8                     | A+               | 113,5 | 22    | 10                                  |
| 6                | Padova           | Marito                             | DSA                       | 57         | M     | 29                       | O+               | 91    | 49    | 58                                  |
|                  | Milano           | Marito                             | ABOi                      | 57         | M     | 26.6                     | A+               | 87    | -1    | 30                                  |
|                  | Roma             | Moglie                             | ABOi                      | 50         | F     | 18.8                     | B+               | 101   | 23    | 1                                   |
| 7                | Padova           | Padre                              | DSA + ABOi                | 71         | M     | 30.4                     | A+               | 81    | 56    | 63                                  |
| 8                | Padova           | Sorella                            | DSA                       | 47         | F     | 25.7                     | O+               | 110   | 7     | 85                                  |
|                  | Bari             | Patrigno                           | ABOi                      | 49         | M     | 23                       | A+               | 105   | -10   | 18                                  |
|                  | Bari             | Moglie                             | ABOi                      | 51         | F     | 33.3                     | AB+              | --    | 30    | 7                                   |
| 9                | Padova           | Moglie                             | ABOi                      | 61         | F     | 23                       | A+               | 107   | 27    | 103                                 |
|                  | Roma             | Madre                              | DSA                       | 78         | F     | 34.3                     | A-               | 91,7  | --    | 84                                  |
| 10               | Padova           | Marito                             | ABOi+DSA                  | 63         | M     | 24                       | B+               | 97    | X     | 252                                 |
| 11               | Padova           | Partner                            | ABOi                      | 55         | M     | 31.1                     | A+               | 103   | --    | 72                                  |
| 12               | Padova           | Marito                             | ABOi                      | 49         | M     | 26.8                     | A+               | 160   | --    | 262                                 |
|                  | Pisa             | Moglie                             | ABOi                      | 54         | F     | 24.6                     | B+               | 92    | 40    | 0                                   |
| 13               | Padova           | Partner                            | DSA                       | 55         | M     | 21                       | A+               | 100   | 31    | 113                                 |
|                  | Padova           | Madre                              | DSA                       | 56         | F     | 26                       | A+               | 115   | 3     | 23                                  |
| 14<br>interrotta | Milano           | Sorella                            | ABOi                      | 50         | F     | 20.9                     | A-               | 90    |       | Interrotta                          |

Tabella III: Tabella relativa ai donatori viventi DSA donor specific antibody, ABOi ABO incompatibility, GFR Glomerular filtration rate, LKDPI Living Kidney Donor Profile Index, BMI Body mass index

#### 4. DATI RELATIVI AI RICEVENTI DA DONATORE DECEDUTO

I pazienti che hanno ricevuto un rene da donatore deceduto sono stati 14, equamente distribuiti tra maschi e femmine.

L'età media è stata di 51 anni, l'età massima di 71 anni e quella minima di 28 anni. Per quanto riguarda il gruppo sanguigno, 9 pazienti presentavano gruppo 0, 3 gruppo B e 2 gruppo A.

Nella maggior parte dei casi, 10 riceventi su 14, si trattava di pazienti immunizzati con un PRA medio intorno al  $40\% \pm 34$  (con picchi di 85% registrati in ben tre pazienti). Il principale evento immunizzante era rappresentato dal ritrapianto (6 casi), il secondo dalla gravidanza (4 casi) e il terzo dalle trasfusioni.

Ad eccezione di 3 pazienti che hanno ricevuto il trapianto prima di iniziare la dialisi (*preemptive*), la maggior parte dei pazienti erano dializzati: 9 pazienti in emodialisi e 2 pazienti in dialisi peritoneale. Il tempo medio di dialisi al momento del trapianto è stata di  $25 \pm 27$  mesi (2 anni) ed in 3 casi la durata della dialisi ha superato i 65 mesi (più di 5 anni).

Per quanto riguarda la funzionalità renale, la creatinina media alla dimissione è stata di  $1,4 \pm 0,64$  mg/dl e la GFR media alla dimissione di  $62,1 \pm 33,6$  ml/min. Il valore medio della GFR si è poi mantenuto stabile a 6 mesi con un valore di  $61,5 \pm 19,6$  ml/min.

Nessun paziente ha avuto fino ad ora perdita del *graft* e nessuno è rientrato in dialisi; in due casi si è verificato un rigetto acuto trattato con successo con terapia medica. Inoltre, in nessun caso si è verificata *delayed graft function* (DGF) e le degenze sono state esenti da complicanze chirurgiche.

In media il tempo di ischemia fredda è stato di  $568 \pm 213$  minuti (circa 9 ore), con un massimo di 980 minuti e un minimo di 310 minuti.

Si sono verificate complicanze post intervento in due pazienti; nel primo caso si è verificato un ematoma sotto capsulare che ha necessitato di evacuazione in sala operatoria (primo ricevente dell'ottava catena); nel secondo caso in sesta giornata post operatoria è stata riconosciuta una fistola ureterale derivante da necrosi

dell'uretere. Anche in questo caso la paziente (prima ricevente della quattordicesima catena) è stata rioperata con confezionamento di un'anastomosi uretero-ureterale.

Nella tabella sottostante sono riportati i dati commentati in questo paragrafo.

| Numero di catena | Centro Trapianti | Età (anni) | Sesso | Gruppo sanguigno | PRA (%) | Dialisi (mesi) | Rigetto Acuto | Creatinina alla dimissione (mg/dL) | GFR alla dimissione (ml/min) | GFR a 6 mesi (ml/min) | Tempo di ischemia fredda (minuti) |
|------------------|------------------|------------|-------|------------------|---------|----------------|---------------|------------------------------------|------------------------------|-----------------------|-----------------------------------|
| 1                | Padova           | 53         | M     | A-               | 50      | 10             | No            | 0.81                               | 101.5                        | 88,6                  | 360                               |
| 2                | Padova           | 50         | M     | B-               | 35      | 0              | No            | 1.4                                | 58.2                         | 90,6                  | 617                               |
| 3                | Padova           | 28         | M     | O+               | 85      | 44             | No            | 0.67                               | 130.8                        | 81,8                  | 310                               |
| 4                | Padova           | 41         | M     | B+               | 40      | 10             | No            | 2.29                               | 34.2                         | 31,7                  | 415                               |
| 5                | Padova           | 71         | F     | O+               | 5       | 1              | No            | 0.95                               | 60.3                         | 66,1                  | 333                               |
| 6                | Padova           | 61         | F     | B-               | 85      | 67             | Yes           | 1.56                               | 35.5                         | 48,3                  | 375                               |
| 7                | Padova           | 44         | M     | O+               | 0       | 33             | No            | 1.9                                | 41.9                         | 54,1                  | 510                               |
| 8                | Padova           | 49         | M     | O+               | 52      | 65             | Yes           | 2.04                               | 37.2                         | 37,6                  | 740                               |
| 9                | Padova           | 63         | M     | O+               | 0       | 0              | No            | 1.41                               | 52.6                         | 56                    | 882                               |
| 10               | Padova           | 59         | F     | O+               | 60      | 0              | No            | 0.67                               | 96.2                         | 72,9                  | 790                               |
| 11               | Padova           | 58         | F     | O+               | 70      | 12             | No            | 1.4                                | 41.3                         | 40,3                  | 520                               |
| 12               | Padova           | 44         | F     | O+               | 0       | 75             | No            | 1.26                               | 51.8                         | 77,8                  | 495                               |
| 13               | Padova           | 54         | F     | A+               | 85      | 34             | No            | 2.7                                | 19.2                         | 54                    | 632                               |
| 14               | Milano           | 43         | F     | O+               | 0       | 11             | No            | 0.64                               | 109.8                        | ---                   | 980                               |

Tabella IV: Tabella riceventi da donatori deceduti.  
PRA Panel Reactive Activity, GFR Glomerular Filtration rate

## 5. DATI RELATIVI AI RICEVENTI DA DONATORE VIVENTE

I trapianti da donatore vivente sono stati 24, con due perdite d'organo precoci per cause chirurgiche dovute, nel primo caso, per mancata rivascolarizzazione al momento del declampaggio dei vasi (rene espantato nel contesto stesso del trapianto) e, nel secondo caso, per trombosi arteriosa con espanto in 3 giornate.

Per quanto concerne il sesso, i riceventi da donatore vivente sono stati 10 maschi e 14 femmine e l'età media è stata di 52 anni. La rappresentazione dei gruppi sanguigni è stata abbastanza variegata con 13 riceventi di gruppo A, 6 di gruppo O, 4 di gruppo B e uno solo ricevente di gruppo AB.

Per quanto riguarda le *graft failure* a distanza, si è verificato un unico caso di perdita a 1 anno dal trapianto a causa di rigetto acuto trattato senza successo con trattamento medico (seconda catena).

In merito alle complicanze post operatorie, un unico paziente ha presentato linfocele che è stato trattato con successo tramite drenaggio percutaneo. Non si sono invece verificati episodi di *delayed graft function* (DGF).

La media di mesi di dialisi è stata di  $33 \pm 32$  mesi (3 anni) e solo 4 pazienti sono stati trapiantati come *preemptive*. Il numero massimo di mesi di dialisi è stato 132 ossia 11 anni di dialisi.

Il PRA massimo è stato 90% e il PRA medio di  $18,9\% \pm 29,8$ ; 12 pazienti non risultavano immunizzati (PRA pari a 0) ma 6 di questi erano candidati a trapianto DEC-K in quanto ABO incompatibili col proprio donatore e non sottoponibili a desensibilizzazione.

Per quanto riguarda la funzionalità renale la creatinina media alla dimissione è stata di  $1,4 \pm 0,9$  mg/dl e la GFR media alla dimissione, escludendo i due riceventi che hanno perso l'organo precocemente e che quindi sono tornati in dialisi, è stata di  $68,1 \pm 24,4$  ml/min. A 6 mesi dal trapianto la GFR delle prime 5 catene (non sono disponibili i dati delle altre catene) è stata di  $57,3 \pm 13,3$  ml/min, mantenendo quindi un buon valore di filtrazione glomerulare.

Il tempo di ischemia fredda medio è stato di  $310 \pm 151$  minuti (5 ore), con un massimo di 600 minuti e un minimo di 35 minuti.

### **5.1. CHAIN ENDING KIDNEY**

Entrando nel dettaglio, si evidenziano i dati dell'ultimo ricevente della catena. L'ultimo ricevente è un paziente iscritto alla lista d'attesa da donatore deceduto che non ha a disposizione un donatore vivente. L'ultimo ricevente, rispettando i criteri di priorità menzionati nell'introduzione, viene scelto dalla lista d'attesa da cui proviene il primo organo da donatore deceduto che ha dato inizio alla catena. I pazienti che hanno ricevuto il *chain ending kidney* sono stati 13; la quattordicesima catena si è infatti interrotta, non terminando su alcun ricevente della lista d'attesa. Di questi 13 riceventi, due (della settima e decima catena) hanno perso precocemente l'organo, come sopra riportato, rispettivamente in terza e in prima giornata. In definitiva sono stati quindi 11 i pazienti che alla dimissione presentavano una buona funzionalità renale.

Inoltre, a distanza di un anno, l'ultimo ricevente della seconda catena è andato incontro a perdita del *graft* per rigetto acuto, riducendo quindi a 10 il numero di pazienti che mantengono tutt'ora una buona funzionalità d'organo dopo il trapianto. In definitiva, tutti i casi di perdita d'organo precoce o tardiva, descritti nel paragrafo precedente, hanno interessato gli ultimi riceventi della catena.

Per quanto riguarda invece il gruppo sanguigno, 8 riceventi erano di gruppo A, 4 di gruppo B e 1 di gruppo AB. Il PRA medio è stato di  $20,7\% \pm 32$ , il PRA massimo di 78% e il PRA minimo di 0 (7 casi).

Riguardo il tempo di dialisi, la media del numero di anni di dialisi è stata di  $52 \pm 32$  mesi (più di 4 anni), con un massimo di 132 mesi e un minimo di 20 mesi, escludendo l'unico trapianto di ultimo ricevente eseguito in modalità *preemptive* (undicesima catena). Dei pazienti di cui è noto questo dato 10 facevano emodialisi e uno dialisi peritoneale. In media, il tempo di ischemia fredda è stato di  $310 \pm 124$  minuti (circa 5 ore), il tempo massimo di 531 minuti e il minimo di 105 minuti.

Di seguito si trova la tabella con i dati relativi ai riceventi da donatore vivente.

| Numero di catena | Centro Trapianti | Età (anni) | Sesso | Gruppo sanguigno | PRA (%) | Dialisi (mesi) | Rigetto Acuto | Creatinina alla dimissione (mg/dL) | GFR alla dimissione (ml/min) | GFR a 6 mesi (ml/min) | Tempo di ischemia fredda (minuti) |
|------------------|------------------|------------|-------|------------------|---------|----------------|---------------|------------------------------------|------------------------------|-----------------------|-----------------------------------|
| 1                | Padova           | 47         | M     | A+               | 0       | 59             | No            | 1.01                               | 88.2                         | 68,1                  | 105                               |
| 2                | Bari             | 64         | F     | O+               | 4       | 7              | No            | 0.8                                | 77.9                         | 45,9                  | 495                               |
|                  | Padova           | 56         | M     | O+               | 0       | 21             | No            | 1.97                               | 36.9                         | 47,1                  | 420                               |
|                  | Verona           | 43         | F     | A+               | 70      | 69             | Yes           | 1.23                               | 53.7                         | 58,8                  | 280                               |
| 3                | Parma            | 48         | F     | O+               | 27      | 14             | No            | 0.8                                | 87,2                         | 87,2                  | 269                               |
|                  | Bologna          | 60         | F     | O+               | 0       | 14             | No            | 0.97                               | 63.5                         | 55,1                  | 210                               |
|                  | Brescia          | 54         | M     | A+               | 20      | 50             | No            | 1                                  | 84.9                         | 52                    | 480                               |
| 4                | Verona           | 38         | M     | B+               | 0       | 132            | No            | 1.8                                | 46.7                         | 56,8                  | 305                               |
| 5                | Padova           | 60         | M     | A-               | 0       | 31             | No            | 2.5                                | 26.9                         | 45,5                  | 250                               |
| 6                | Milano           | 55         | F     | O+               | 10      | 0              | No            | 0.89                               | 73                           | --                    | 362                               |
|                  | Roma             | 50         | M     | A+               | 0       | 6              | No            | 2.86                               | 24.5                         | --                    | 600                               |
|                  | Brescia          | 55         | F     | B+               | --      | 55             | --            | --                                 | --                           | --                    | 300                               |
| 7                | Bergamo          | 68         | F     | A+               | 0       | 39             | No            | 4.5                                | 9.4                          | --                    | 360                               |
| 8                | Padova           | 21         | F     | O+               | 0       | 38             | No            | 1.01                               | 79.5                         | --                    | 75                                |
|                  | Bari             | 54         | M     | A+               | 0       | 0              | No            | 1.11                               | 74.9                         | --                    | 35                                |
|                  | Torino           | 33         | F     | AB+              | 0       | 72             | --            | 0.65                               | 116.6                        | --                    | 531                               |
| 9                | Roma             | 47         | F     | A-               | 38      | 0              | No            | 0.8                                | 87.8                         | --                    | 420                               |
|                  | Roma             | 65         | F     | A+               | --      | 20             | No            | --                                 | --                           | --                    | --                                |
| 10               | Roma             | 46         | M     | B+               | 78      | --             | X             | PNF                                | PNF                          | PNF                   | X                                 |
| 11               | Bologna          | 49         | F     | A+               | 0       | 0              | No            | 0.8                                | 86.6                         | --                    | 200                               |
| 12               | Pisa             | 62         | M     | A+               | --      | --             | --            | --                                 | --                           | --                    | --                                |
|                  | Padova           | 46         | M     | B                | 0       | 57             | No            | 1.65                               | 49                           | --                    | 293                               |
| 13               | Padova           | 28         | F     | A+               | 90      | 10             | No            | 0.88                               | 89.4                         | --                    | 223                               |
|                  | Padova           | 54         | F     | A+               | 60      | 43             | --            | 1.3                                | 46.5                         | --                    | --                                |
| 14               | Interrotta       |            |       |                  |         |                |               |                                    |                              |                       |                                   |

Tabella V: Tabella riceventi da donatore vivente PRA Panel Reactive Activity GFR Glomerular Filtration Rate



## DISCUSSIONE

Il programma DEC-K in soli 4 anni ha consentito di realizzare ben 38 trapianti, permettendo a 25 coppie incompatibili di ricevere un organo. A questo scopo sono stati utilizzati 14 reni da donatore deceduto che hanno dato inizio alla catena, triplicando il potenziale di un singolo organo. Ci sono voluti dieci anni per concretizzare la proposta di Melcher, nonché idea ispiratrice del programma, dimostrando le difficoltà organizzative e le problematiche di carattere etico connesse ad esso. La progettazione del programma da parte dell'Università degli Studi di Padova è stata infatti scrupolosa e solo dopo l'approvazione del comitato etico quest'ultimo ha potuto realizzarsi concretamente.

Alla luce della delicatezza dell'argomento risulta però imprescindibile discutere e contestualizzare le problematiche inerenti al programma DEC-K.

La seguente discussione è stata divisa in paragrafi per cercare di organizzare con coerenza i vari argomenti e affrontare i diversi punti in modo esaustivo. Inizialmente, vengono trattate questioni di carattere organizzativo, come la lunghezza delle catene e la problematica del *donor renege* (primo paragrafo); successivamente viene affrontata la problematica dell'utilizzo di organi di gruppo O come CIK (secondo paragrafo) e la questione del primo ricevente, ossia l'unico paziente che, all'interno della catena, riceve un organo da donatore deceduto (terzo paragrafo). Vengono infine prese in considerazione le differenze di outcome e di tempi di ischemia fredda tra riceventi da donatore vivente e riceventi da donatore deceduto (quarto paragrafo) e, in conclusione, la figura dell'ultimo ricevente della catena che riceve il *chain ending kidney* (quinto paragrafo).

Risulta inoltre importante sottolineare già da ora le limitazioni intrinseche in questo studio. In primo luogo, non è stato possibile raccogliere tutti i dati in quanto, oltre alla sistematica difficoltà propria degli studi retrospettivi nel recupero dei dati, il follow up dei paziente ha coinvolto un gran numero di centri in Italia, amplificando la problematica dell'accesso alle informazioni. In secondo luogo, il numero dei pazienti è piuttosto ridotto: 14 pazienti hanno ricevuto un rene da donatore deceduto e 24 da donatore vivente. I confronti fatti potrebbero

quindi risentire della bassa numerosità e necessitano di essere comprovati da studi successivi. Infine, essendo il programma DEC-K la prima esperienza mondiale di *deceased donor initiated living donor chain*, non esistono studi di letteratura con cui poter comparare direttamente i risultati ottenuti. Tuttavia, proprio per questo motivo tale programma, seppur con alcune limitazioni, rappresenta una novità all'interno del panorama dei trapianti e i suoi risultati, se corroborati da studi successivi, possono incentivare la sua adozione a livello internazionale. Così facendo, i riceventi di coppie incompatibili avranno maggiori possibilità di ricevere un organo e la sproporzione esistente tra pazienti in lista d'attesa e organi donati potrà essere in parte arginata, con immensi vantaggi per i pazienti in termini di outcome e qualità di vita.

### 1. LUNGHEZZA DELLA CATENA E *DONOR RENEGE*

Nel contesto di un programma così articolato come il DEC-K, una tematica da affrontare è sicuramente la valutazione di quanto dovrebbe essere lunga una

catena, intendendo con "lunghezza" il numero di coppie incompatibili coinvolte e, quindi, il numero di trapianti eseguiti. Una catena più lunga consente infatti ad un maggior numero di pazienti di essere trapiantati ma, allo stesso tempo, all'aumentare delle coppie coinvolte aumentano anche i mesi di attesa per il donatore, con un conseguente aumento della possibilità di

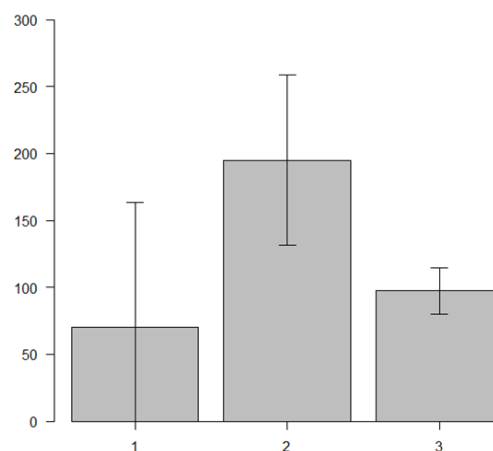


Figura 9 Durata della catena (giorni) vs numero di coppie arruolate

*donor renege*, nonché aumento delle problematiche organizzative. Quest'ultime, di carattere soprattutto logistico, possono inoltre essere influenzate anche dal numero di centri coinvolti per catena.

Non esiste al momento un'indicazione precisa su quanto dovrebbe essere lunga una catena, anche se alcuni autori suggeriscono una lunghezza ottimale di 3 coppie con un coinvolgimento quindi di 6 pazienti in totale<sup>52,53</sup>. Nella casistica del programma DEC-K la lunghezza delle catene è stata contenuta con al massimo 3

coppie incompatibili coinvolte, quindi un totale di 4 riceventi, 3 donatori viventi e un donatore deceduto.

Secondo l'analisi dei dati, come si può vedere nella figura n. 9, il numero di coppie incompatibili coinvolte non sembra influenzare in modo direttamente proporzionale né significativo la durata della catena ( $p=0.09$ ). Questo dato suggerisce la presenza di altre variabili che possono quindi influenzare la durata di una catena, come ad esempio le condizioni cliniche del ricevente o del donatore (che possono alterarsi nel periodo di attesa), i tempi tecnici del *crossmatch* reale (che viene svolto successivamente al *crossmatch* virtuale) o l'organizzazione e la sincronizzazione dei centri coinvolti per poter eseguire simultaneamente gli interventi di donazione e di trapianto (laddove possibile).

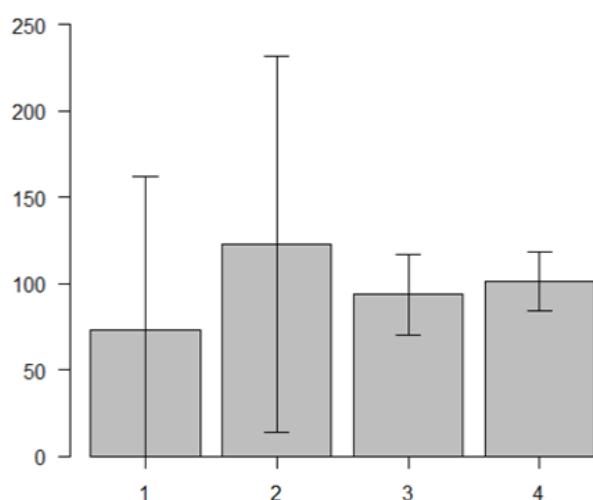


Figura 10 Durata della catena (giorni) vs numero di centri coinvolti

Un risultato simile è emerso riportando il numero di centri con la durata di una catena (vedi Fig.10 a fianco). Anche in questo caso il numero dei centri coinvolti è sicuramente un fattore che influenza la durata temporale di svolgimento della catena ma non è l'unico e probabilmente nemmeno il più importante, dal momento che la

differenza non risulta statisticamente significativa ( $p=0.9$ ).

Per quanto riguarda l'impatto della lunghezza e quindi della durata della catena sulla possibilità di *donor renege*, è facilmente comprensibile come, tanto più lunga (in termini di persone coinvolte e di durata) è la catena, tanto più il rischio che questa si possa interrompere è elevato<sup>54</sup>. Per quanto riguarda la casistica del programma DEC-K, è da sottolineare però, come precedentemente accennato, che al momento nessun donatore vivente si sia rifiutato di proseguire nella donazione, nonostante i tempi intercorsi tra quando il ricevente è stato

trapiantato e quando il donatore ha effettivamente donato siano stati in alcuni casi significativamente prolungati (un donatore ha aspettato 262 giorni).

Secondo le analisi di Cowan et al. la percentuale di catene interrotte per *donor renege* sarebbe del 1,7%, nel contesto di un 5,8% di catene interrotte<sup>54</sup>. Risulta però da precisare che questi dati si riferiscono a catene che prevedevano di terminare con *bridge donor*, quindi ad una tipologia di KDP diversa da quella del programma DEC-K. Nella casistica DEC-K qui analizzata invece, eventi di *donor renege* non sono mai avvenuti e l'unica interruzione di catena recentemente verificatasi è da correlare all'insorgenza di problematiche cliniche della donatrice riscontrate successivamente al trapianto del suo ricevente. Relativamente a questa problematica, punto di forza del programma DEC-K è sicuramente la sua stessa natura, ossia è sempre previsto che il donatore doni dopo che il suo ricevente è stato trapiantato.

In generale, il *donor renege* può essere ulteriormente minimizzato attraverso l'informazione scrupolosa della coppia che intende partecipare al programma, oltre all'obbligatoria acquisizione del consenso informato. Oltre a ciò, l'analisi psicologica/psichiatrica del donatore rappresenta uno step fondamentale nella valutazione della motivazione, della serietà delle intenzioni e della comprensione di cosa il programma comporti. Ridurre il più possibile i tempi di attesa che intercorrono tra il trapianto del proprio caro e l'effettiva donazione costituisce poi un altro importante metodo per restringere la possibilità di *donor renege*. Infine, la fiducia che intercorre tra team medico e paziente non deve mai essere sottovalutata, potendo costituire un fattore importante in questa problematica<sup>52,53</sup>.

## **2. DISTRIBUZIONE DEI GRUPPI SANGUIGNI**

Un problema più volte sottolineato del programma è la tendenza all'utilizzo come *chain initiated kidney* (CIK) di organi con gruppo sanguigno 0. I donatori deceduti con questo gruppo sanguigno si prestano infatti molto bene a questo scopo, potendo essere trapiantati in pazienti di ogni gruppo sanguigno. L'utilizzo massivo di organi di gruppo 0 per innescare le catene porterebbe quindi ad una deplezione

di organi di questo gruppo dalla lista di attesa da donatore deceduto. Questo, in ultima analisi, aumenterebbe i tempi d'attesa per i riceventi di gruppo 0 che non possiedono un donatore vivente.

Inoltre, in letteratura viene evidenziato come i donatori di gruppo 0 siano poco rappresentati all'interno delle coppie incompatibili. Essi rappresentano il 25% del totale dei donatori di coppie incompatibili contro il 48% dei possibili donatori nella popolazione generale. Risulta infatti molto più probabile che un donatore di gruppo A o B sia incompatibile con il proprio ricevente rispetto al donatore di gruppo 0. Potendo infatti un donatore di gruppo 0 donare a tutti i gruppi sanguigni, l'unica problematica, che potrebbe pregiudicare la compatibilità, rimane principalmente la presenza di DSA ossia l'incompatibilità HLA<sup>55</sup>.

Sommando quindi la penuria di donatori di coppie incompatibili di gruppo 0 e la necessità (in caso di riceventi di gruppo 0), o comodità (in caso degli altri gruppi), di utilizzare un donatore di gruppo 0 per innescare le catene, si capisce come l'utilizzo di CIK di gruppo 0 tenda ad essere importante.

Fino ad oggi, nel programma DEC-K sono stati utilizzati come CIK 12 reni da donatore di gruppo 0, un rene da donatore di gruppo A e un rene da donatore di gruppo B. La maggioranza delle catene sono state quindi iniziate da un rene di gruppo 0. È però da sottolineare come 9 di questi 12 reni siano stati poi trapiantati a soggetti con gruppo sanguigno 0, mentre solo 3 siano andati a soggetti di gruppo sanguigno diverso.

Inoltre, considerando i trapianti da donatore vivente, altri 6 pazienti di gruppo 0 sono stati trapiantati tramite donazione da vivente. Ciò significa che da 12 reni di gruppo 0 "sottratti" alla lista di attesa da donatore deceduto sono stati ricavati ben 15 trapianti di pazienti di gruppo 0. Questo dato risulta fondamentale in quanto tutti gli iscritti al programma DEC-K sono pazienti che aspettano un eventuale organo dalla lista d'attesa e che creano quindi competizione per gli organi di gruppo 0. Trapiantare dunque questi soggetti attraverso catene da vivente alleggerisce la pressione sulle liste d'attesa, permettendo anche ad un paziente senza donatore vivente di ricevere un organo prima di quando avrebbe potuto riceverlo senza il programma DEC-K, sebbene non ne faccia parte. Rimane

però da sottolineare come nessuna delle catene è terminata con un paziente di gruppo 0, evidenziando come il vantaggio per i pazienti di gruppo 0 in lista d'attesa non è diretto ma solo indiretto.

Concludendo, esiste quindi un vantaggio diretto per i pazienti di gruppo 0 che partecipano al programma ma anche un vantaggio indiretto per quei pazienti di gruppo 0 iscritti solamente alla lista d'attesa da donatore deceduto. Sarebbe comunque importante cercare di implementare il vantaggio anche diretto per i pazienti di gruppo 0 in lista, ad esempio utilizzando quasi esclusivamente donatori di gruppo 0 per pazienti del medesimo gruppo e cercando di far terminare le catene su pazienti di gruppo 0. Questo significherebbe però utilizzare donatori viventi di gruppo 0 per chiudere le catene a discapito della possibilità di prolungarle. In altri termini, se si vuole chiudere la catena con un donatore di gruppo 0, vengono sfavoriti i riceventi non immunizzati ma che hanno aderito al programma KPD per incompatibilità di gruppo.

### **3. LA QUESTIONE DEL PRIMO RICEVENTE**

Una critica che può essere mossa al programma concerne sicuramente la condizione del primo ricevente della catena. Il primo ricevente è infatti colui o colei che avrebbe a disposizione un donatore vivente ma per questioni di incompatibilità di gruppo o presenza di DSA non è in grado di ricevere quest'organo. Al primo ricevente incompatibile, a differenza che negli altri programmi di KPD in cui i donatori sono tutte persone viventi, viene quindi offerto un organo da donatore deceduto.

Generalmente, un trapianto da donatore vivente tende ad essere considerato migliore rispetto ad un trapianto da deceduto, in particolar modo in quanto il donatore vivente è per definizione una persona sana che viene peraltro attentamente studiata per numerose patologie, non solo renali ma anche infettive e neoplastiche. In secondo luogo, il tempo di ischemia è solitamente nettamente inferiore rispetto al trapianto da donatore deceduto, poiché il donatore vivente si sottopone, di solito, all'intervento di donazione nel medesimo centro dove si

svolgerà anche il trapianto, mentre l'organo da donatore deceduto deve spesso viaggiare per raggiungere il centro dove verrà trapiantato.

Per queste principali ragioni, ci si potrebbe interrogare se sia etico o meno da parte del programma offrire ad un paziente un organo da donatore deceduto al posto di un organo da vivente o se non sia, ad esempio, da preferire l'inclusione del paziente solo nel programma KPD cross over (ossia con donatori esclusivamente viventi) o la desensibilizzazione. In realtà, sia l'opzione KPD cross over che la desensibilizzazione sono due opzioni poco percorribili per i pazienti che afferiscono al programma. In particolare, pazienti con elevati titoli di anticorpi anti A e/o anti B difficilmente beneficiano della desensibilizzazione, così come scarsi risultati sono stati ottenuti con i programmi di desensibilizzazione nei pazienti immunizzati<sup>28,31</sup>. Per quanto riguarda invece il programma KPD cross over i pazienti che presentano un considerevole spettro anticorpale contro gli antigeni del sistema HLA difficilmente troveranno un donatore compatibile nel contesto di questo programma. Da sottolineare comunque come praticamente tutti i riceventi arruolati nel programma DEC-K sono anche iscritti al programma KPD cross over.

Assodata quindi la non fattibilità o la difficoltà di attuazione di altre opzioni trapiantologiche, resta al paziente la scelta tra la partecipazione al programma o l'attesa in lista per un organo da donatore deceduto. L'attesa in lista può però risultare estremamente lunga, in particolare per i pazienti immunizzati.

Dal grafico a fianco (Fig. 11) si può infatti evincere come la probabilità per un paziente immunizzato di ricevere un organo cresca in modo significativo solo dopo 8 anni di attesa in dialisi. Il programma è stato quindi pensato per consentire a pazienti che

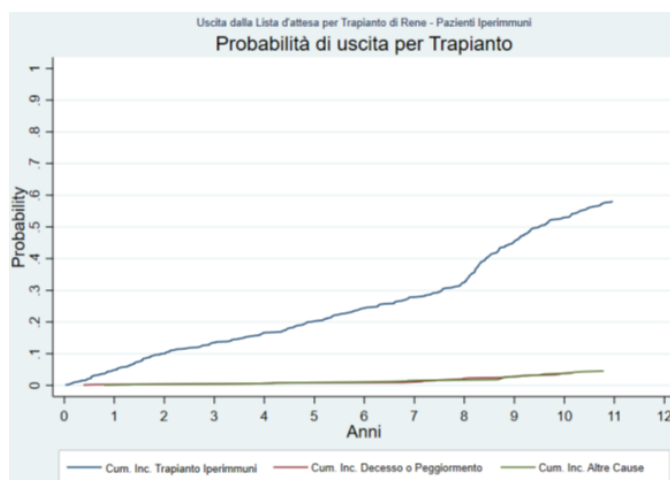


Figura 11. Immagine presa da "Dati SIT 02/11/2020. Periodo 2002-2019."

non si prevede di trapiantare a breve termine con le altre modalità di trapianto di

ricevere un organo prima possibile<sup>56</sup>. Considerando la casistica del programma DEC-K in merito al primo ricevente, spicca infatti come ben 3 pazienti che hanno ricevuto il CIK avessero un PRA di 85%.

Quindi, il primo vantaggio importante che si offre al primo ricevente è un trapianto in tempi più brevi, che si traduce in un minor numero di anni di dialisi. Bisogna infatti considerare che la media di anni di dialisi dei primi riceventi era di circa 24 mesi e che ben tre riceventi avevano un tempo di dialisi che superava i 5 anni. Un paziente che decide quindi di partecipare al programma massimizza le sue possibilità di ricevere un organo in breve tempo, diminuendo il numero di anni di dialisi a cui si deve sottoporre con conseguente miglioramento della propria sopravvivenza. Ricordiamo anche che si tratta di pazienti che ottengono una priorità nazionale, dopo le urgenze nazionali e il Programma Nazionale Iperimmuni (PNI)<sup>38</sup>.

In secondo luogo, il rene da donatore deceduto viene accuratamente selezionato in modo da garantire al ricevente un organo di ottima qualità. I requisiti fondamentali del CIK, citati anche precedentemente, sono: rischio infettivologico e neoplastico standard o trascurabile, assenza di ipertensione arteriosa con danno d'organo, assenza in anamnesi di diabete e creatinina plasmatica al prelievo nel range di normalità (fatta eccezione per i casi di comprovata AKI). Inoltre, vengono esclusi a priori i donatori a cuore non battente (*Donation after Circulatory Death*)<sup>38</sup>. Considerando poi nell'effettivo la casistica di donatori deceduti che hanno fatto partire le catene, si nota come si tratta di donatori con ottime caratteristiche: l'età media è stata infatti di 51 anni e la GFR media di 103 ml/min. L'indice KDRI stesso dimostra un'ottimale prospettiva di rischio per questi reni, in quanto il valore medio è stato di 1,04, ossia il rischio di *graft failure* per questi reni da donatori deceduti è praticamente identico al rischio del donatore standard (aumento solo del 4% del rischio).

### **3.1. PREDITTIVITÀ DELLO SCORE KDPI**

Tra i pazienti che hanno ricevuto da donatore deceduto è stato fatto inoltre un confronto per indagare se esiste una reale correlazione tra la funzionalità renale a



lungo termine e il valore di KDPI del donatore. Una problematica rilevante inerente allo score KDPI è infatti il suo basso potere predittivo in quanto è noto, già dai primi lavori che ne hanno introdotto l'uso, un valore di *c-statistic* di 0,60<sup>46</sup>. Si pone quindi il problema di quanto affidarsi a questi indici per prendere una decisione clinica, ossia per accettare o rifiutare un organo.

Lo studio di Dahmen et al., che ha comprovato l'applicabilità di questo indice nella popolazione europea, ha sottolineato come KDPI e età del donatore correlano in modo significativo con la funzionalità a lungo termine del trapianto (vedi Fig 12 sottostante). In particolare, un KDPI maggiore dell'85% e un'età superiore ai 60 anni condizionano in negativo l'*allograft survival*<sup>47</sup>.

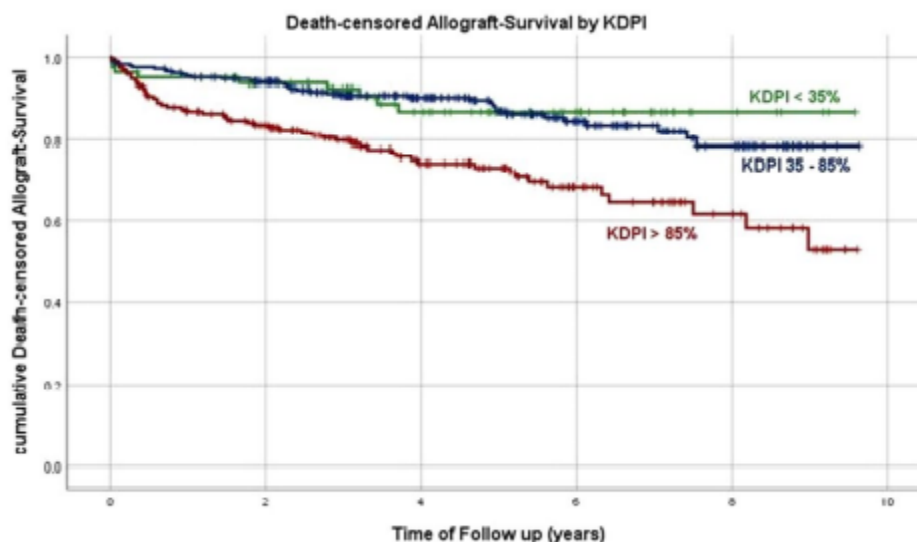


Figura 12 .Immagine presa da " Dahmen M et al.. Validation of the Kidney Donor Profile Index (KDPI) to assess a deceased donor's kidneys' outcome in a European cohort. Sci Rep. 2019 Aug pag. 6"

In questo contesto, il KDPI si dimostra un indicatore leggermente migliore rispetto all'età del donatore in quanto considera, oltre all'anagrafica, anche il valore della creatinina del donatore e l'eventuale morte avvenuta per causa cerebrovascolare. In aggiunta a ciò, si è dimostrata l'associazione inversa tra KDPI e GFR ad 1 anno, che da numerosi studi è stata riconosciuta come un adeguato indicatore della funzionalità del trapianto a lungo termine (simile correlazione è stata trovata tra età e GFR1y)<sup>47, 50, 51</sup>. Tuttavia, gli autori stessi sottolineano come anche trapianti di rene con KDPI>85% possano avere un loro significato nel momento in cui permettono la riduzione dei tempi di attesa, in particolar modo in caso di riceventi anziani<sup>47</sup>.

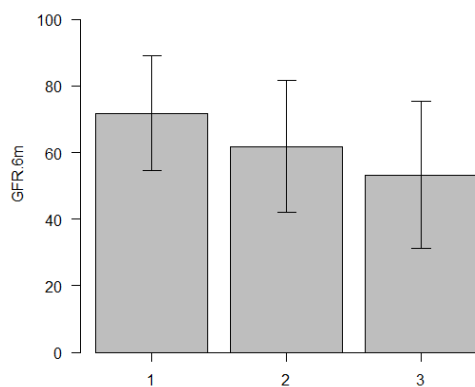


Figura 13. Valore di KDPI vs GFR a 6 mesi

Per valutare quindi il potere predittivo dello score KDPI e la correlazione tra KDPI e funzionalità a lungo termine sono state prese in considerazione le GFR a 6 mesi dei riceventi da donatore deceduto e si sono formati 3 gruppi in base al valore di KDPI: KDPI<30, KDPI 31-69, KDPI>70. Il primo gruppo comprendeva un totale di 3 soggetti, il secondo 6 soggetti e il terzo

gruppo 4 soggetti. Come si vede dalla figura n. 13 a fianco (in cui gruppo 1 corrisponde a KDPI<30, gruppo 2 KDPI tra 31 e 69 e gruppo 3 KDPI>70), sembrerebbe esserci una leggera dipendenza tra il valore di KDPI e la GFR a 6 mesi. Tuttavia, l'analisi non si è dimostrata statisticamente significativa ( $p=0.5$ ), smentendo quindi l'ipotesi di una correlazione. Nella casistica DEC-K, quindi, anche pazienti che hanno ricevuto da donatori con un valore di KDPI elevato hanno poi dimostrato, a distanza di 6 mesi, una funzionalità renale non significativamente distante da quella dei riceventi che hanno ricevuto da donatori con valori inferiori di KDPI. Chi riceve da donatore deceduto con valore di KDPI elevato non è quindi di default svantaggiato ma può aspirare a ottimi valori di GFR a lungo termine.

In definitiva, relativamente ai dati preliminari analizzati, lo score KDPI si dimostra un buon indice per avere un'idea di massima della qualità del rene che si andrà a trapiantare ma non consente di avere previsioni attendibili dell'outcome né di prendere decisioni cliniche basandosi su di esso come accettare o rifiutare un rene. Si raccomanda quindi prudenza nell'utilizzo di questo score, in quanto un'esclusione di reni con KDPI ritenuto "troppo elevato" potrebbe portare alla non effettuazione di trapianti che nella realtà dei fatti risulterebbero più che soddisfacenti. Sicuramente risulta necessaria una valutazione caso per caso, preferendo ad esempio reni con KDPI basso in caso di pazienti giovani e valutando l'utilizzo di reni con KDPI più elevato in pazienti più anziani, soprattutto se ciò consentirebbe una riduzione dei tempi di attesa per trapianto<sup>47</sup>.

Prendendo quindi in considerazione gli argomenti di questo sottoparagrafo (3.1) e del paragrafo precedente (3), emerge come il programma DEC-K offra al primo ricevente un trapianto in tempi rapidi senza sacrificare ma, anzi, garantendo una buona qualità dell'organo da donatore deceduto e una buona funzionalità renale nel lungo termine.

#### 4. CONFRONTO IN TERMINI DI OUTCOME E ISCHEMIA FREDDA TRA TRAPIANTO DA DONATORE VIVENTE E DONATORE DECEDUTO

Assodata dunque la buona qualità del rene offerto al primo ricevente, è interessante valutare se esistono delle effettive differenze a livello di funzionalità renale tra coloro che hanno ricevuto da donatore vivente e coloro che hanno invece ricevuto da donatore deceduto. Si sono quindi confrontate le GFR calcolate a 6 mesi rispettivamente dei riceventi da donatori deceduti e dei riceventi da donatori viventi. La GFR è stata calcolata a 6 mesi per avvicinarsi quanto più possibile alla GFR ad 1 anno, che da vari studi si è dimostrata un buon predittore del funzionamento a lungo termine del trapianto, massimizzando però il numero di pazienti considerabili, in quanto non di tutti pazienti sono disponibili i dati ad 1 anno<sup>47, 50,51</sup>.

Sono stati in totale considerati 22 pazienti: 13 che hanno ricevuto da donatore deceduto e 9 che hanno ricevuto da donatore vivente.

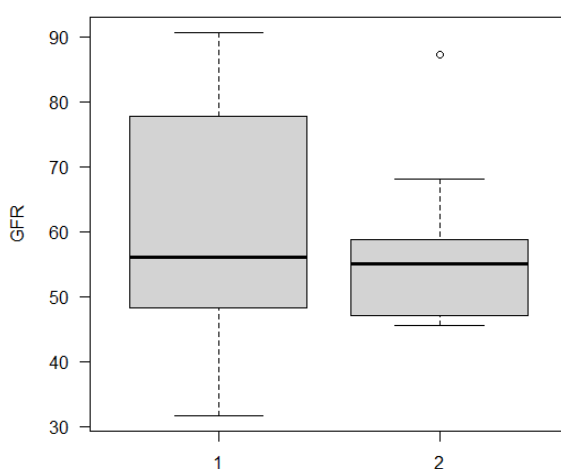


Figura 14. Tipo di donatore vs GFR a 6 mesi

L'analisi ha dimostrato la non inferiorità, in termini di outcome, tra il trapianto da donatore deceduto e il trapianto da donatore vivente. Come si evince dalla figura n. 14 a lato (gruppo 1 ricevente da donatore deceduto, gruppo 2 da donatore vivente) le GFR a 6 mesi sono infatti

sovrapponibili tra i due gruppi e la leggera differenza non risulta statisticamente

significativa ( $p=0.59$ ). La GFR media a 6 mesi dei riceventi da donatori deceduti è stata di 61,5 ml/dl, mentre quella dei riceventi da donatore vivente di 57,3 ml/dl, in linea quindi con gli outcome di studi multicentrici<sup>57</sup>.

Questo conferma l'osservazione di Massie et al. che nel loro studio sottolineano come il 4.4% dei reni da donatore vivente siano peggiori di un classico rene da donatore deceduto e come reni di ottima qualità da donatori deceduti siano migliori della maggior parte dei reni da vivente<sup>48</sup>. Quindi, se adeguatamente selezionati, i reni da donatore deceduto non offrono svantaggi al proprio ricevente ma, anzi, possono garantire performance paragonabili a quelle da rene da donatore vivente.

Per quanto riguarda invece i tempi di ischemia fredda, la media di questo dato per i riceventi da donatori deceduto è stata di  $568 \pm 213$  minuti (circa 9 ore) mentre la media per i riceventi da donatori viventi è stata di  $310 \pm 151$  minuti (5 ore). La durata di ischemia fredda è stata quindi maggiore per i reni da donatore deceduto e questo è facilmente spiegabile, in quanto gli organi da donatore deceduto vengono prelevati nel centro più vicino territorialmente a dove è avvenuto il decesso e poi trasportati nel centro dove verrà eseguito il trapianto. Nonostante l'Italia sia una nazione con un'estensione territoriale limitata, gli spostamenti tra regioni comportano comunque una spesa di tempo non indifferente. Il fatto che il programma sia diventato nazionale (luglio 2019) ha sicuramente aumentato il numero di catene realizzabili ma ha anche avuto una ricaduta in termini di tempi di ischemia. Se si considerano infatti solamente le prime 7 catene, in cui il donatore deceduto proveniva da area NITp, il tempo di ischemia medio è stato di  $417 \pm 109$  minuti (circa 7 ore).

In generale, sarebbe buona norma mantenere il tempo di ischemia sotto le 8 ore in quanto è stato dimostrato che un'ischemia inferiore alle 8 ore consente un risultato paragonabile a quando l'ischemia è inferiore alle 2 ore<sup>55</sup>. Non è infatti stata trovata una differenza significativa per quanto riguarda l'incidenza di rigetto acuto, la sopravvivenza del *graft* e la funzione renale tra coloro che hanno ricevuto un organo con CIT (*cold ischaemia time*) inferiore alle 2 ore rispetto a chi ha ricevuto un rene con CIT inferiore alle 8 ore<sup>58</sup>. Questo goal dev'essere sicuramente

tenuto a mente quando si creano le catene ma non dev'essere neanche un fattore limitante, tanto più che la media dei tempi di ischemia fredda da donatore deceduto è stata di 9 ore, scostandosi quindi solo di 1 ora dal tempo di ischemia ideale<sup>55,58</sup>.

Relativamente ai tempi di ischemia fredda per i reni da donatore vivente, questi potrebbero essere ulteriormente ristretti facendo viaggiare il donatore invece che l'organo. La politica del programma DEC-K non prevede il viaggio del donatore: egli o ella viene infatti sottoposto/a prelievo nel centro trapianti più vicino e l'organo viene trasportato dall'equipe trapianti al centro dove verrà eseguito il trapianto. Questa scelta del programma è stata validata da dati di letteratura che comprovano l'assenza di una differenza statisticamente significativa in termini di creatinina a 1 mese, sopravvivenza a 1 anno del *graft* e sopravvivenza del paziente tra coloro che hanno ricevuto un organo trasportato e coloro che hanno ricevuto un organo prelevato nello stesso ospedale<sup>59</sup>. I vantaggi per il donatore sono inoltre evidenti in quanto la sua anonimità viene sicuramente conservata e la vicinanza alla propria abitazione e ai propri affetti facilita la post-degenza<sup>59</sup>. Inoltre, non vengono in questo modo sfavoriti donatori con basso *income* che non potrebbero permettersi le spese del viaggio<sup>58</sup>.

## 5. LA SCELTA DELL'ULTIMO RICEVENTE

Come ultimo ricevente, secondo i propositi dell'iniziale simulazione e del programma DEC-K stesso, dovrebbe essere preferito o un soggetto di gruppo 0 o un soggetto a difficile trapiantabilità (UT). I soggetti a difficile trapiantabilità sono i pazienti in lista d'attesa da più di 5 anni o i pazienti con PRA>80% e in dialisi da più di 7 anni<sup>18</sup>. Nella casistica delle 14 catene però, nessun ultimo ricevente era di gruppo 0 né possedeva un PRA maggiore di 80% (7 su 13 avevano un valore di PRA di 0). Si trattava tuttavia di pazienti in dialisi da molti anni; la media di anni di dialisi era infatti di 4 anni con un picco di 11 anni. Quindi, in definitiva, 5 pazienti su 13 erano considerabili pazienti a difficile trapiantabilità in quanto in lista d'attesa da almeno 5 anni. Si conferma quindi la capacità del programma di offrire a pazienti complessi un organo di buona qualità che, altresì, non avrebbero mai ricevuto. Tuttavia, la capacità di creare "trapianti impossibili" risulta meno brillante nei dati

reali rispetto a quelli della simulazione (portata avanti dall'Università degli Studi di Padova nella fase iniziale del progetto DEC-K) in cui 6 catene su 7 terminavano con un paziente UT<sup>18</sup>. Esiste quindi la possibilità di migliorare l'assegnazione dell'ultimo organo, ad esempio impostando nell'algoritmo di selezione dei criteri più restrittivi.

Risulta inoltre interessante da considerare come le perdite d'organo, precoci o tardive, hanno, per il momento, interessato esclusivamente gli ultimi riceventi della catena. Questi si confermano quindi dei pazienti complessi da gestire e più prone alla perdita d'organo.

## CONCLUSIONE

In conclusione, il programma DEC-K ha consentito in soli 4 anni di portare a termine 38 trapianti a partire da 14 organi da donatori deceduti. La potenzialità di trapianto è stata quindi quasi triplicata.

Sono stati 25 i riceventi di coppie incompatibili trapiantati, la maggior parte dei quali sottoposti a dialisi da almeno 2 anni. I vantaggi del programma DEC-K sono quindi enormi per i riceventi delle coppie incompatibili, sia per chi riceve da donatore deceduto, sia per chi riceve da donatore vivente. In entrambi i casi i riceventi ottengono infatti un organo di buona qualità e i tempi di attesa per sottoporsi a trapianto si accorciano, diminuendo anche gli anni di dialisi (connessi in modo indirettamente proporzionale alla sopravvivenza del paziente).

Anche coloro che non partecipano attivamente al programma vengono avvantaggiati in quanto l'ultimo donatore vivente della catena dona alla lista d'attesa. Quest'organo viene infatti indirizzato al ricevente compatibile più in alto nella lista d'attesa, preferendo i pazienti a difficile trapiantabilità e i pazienti in dialisi da lungo tempo.

Nessun caso di *donor renege* è stato registrato, sottolineando quindi come un'accurata informazione e un rapporto di fiducia tra team medico e pazienti sia in grado di minimizzare, se non annullare, questo rischio. Inoltre, la natura stessa del programma, ossia il fatto che il ricevente dona solo dopo che il proprio ricevente è stato trapiantato, a differenza di quanto avviene ad esempio nel List Exchange, contribuisce a ridurre considerevolmente il rischio di un eventuale *donor renege*.

L'utilizzo di organi di gruppo sanguigno 0 come *chain initiated kidney* rimane problematico ma probabilmente anche esageratamente enfatizzato se si considerano i vantaggi indiretti per i pazienti di gruppo 0 in lista d'attesa da donatore deceduto.

Non è stata registrata una differenza di outcome a 6 mesi statisticamente significativa tra coloro che hanno ricevuto un organo da donatore deceduto e

coloro che invece hanno ricevuto da donatore vivente, dimostrando come il programma DEC-K non penalizzi il primo ricevente ma, anzi, offra ad esso un trapianto in tempi rapidi e con buoni risultati in termini di funzione renale a lungo termine.

Dai risultati preliminari di quest'analisi l'indice KDPI non si è dimostrato uno strumento preciso per prevedere la funzionalità renale a lungo termine ma, se interpretato correttamente, consente di avere una stima approssimativa del rischio di quel determinato organo di andare incontro a *graft failure*. Questo score non va quindi utilizzato come strumento per prendere una decisione clinica ma può essere un mezzo in più per soppesare i pro e i contro e decidere a chi indirizzare un determinato organo.

Infine, il programma dovrà puntare a migliorare nella selezione dell'ultimo ricevente per rispondere meglio ai criteri identificati al momento della progettazione del programma, mettendo in atto soluzioni alternative in modo tale da favorire in maniera ancora più spiccata i pazienti a difficile trapiantabilità.

Per concludere, soppesando i molti vantaggi e le problematiche connesse, il programma DEC-K, a 4 anni dalla sua nascita, si presenta come una soluzione importante da offrire alle coppie immunologicamente incompatibili e da utilizzare per sopperire alla sproporzione tra offerta di organi e pazienti in lista d'attesa.



## BIBLIOGRAFIA

- 1 Ammirati AL: Chronic Kidney Disease. Rev Assoc Med Bras (1992) 2020 Jan 13;66Suppl 1(Suppl 1):s03-s09.
- 2 Kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). CKD Evaluation and Management. 2012. <https://kdigo.org/guidelines/ckd-evaluation-and-management/>
- 3 Kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury (AKI). 2012. <https://kdigo.org/guidelines/acute-kidney-injury/>
- 4 Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P: Chronic Kidney Disease. Lancet 2017 Mar 25;389(10075):1238-1252.
- 5 Levey AS, Coresh J: Chronic kidney disease. Lancet 2012 Jan 14;379(9811):165-80.
- 6 National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Chronic kidney disease: assessment and management. 25 August 2021. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng203/chapter/Update-information>
- 7 Himmelfarb J, Vanholder R, Mehrotra R, Tonelli M: The current and future landscape of dialysis. Nat Rev Nephrol 2020 Oct;16(10):573-585.
- 8 Augustine J: Kidney transplant: New opportunities and challenges. Cleve Clin J Med 2018 Feb;85(2):138-144.
- 9 Carcano G, Tozzi M, Ietto G, Soldini G, Iovino D: Il trapianto di rene. In Basi teoriche e chirurgia generale. Dionigi R, Cabitza P, Carcano G, Castelli P, Castelnovo P, Dionigi G, Locatelli D, Parigi GB, Rigatti P, Stella A, Valdatta L eds Edra Publ, 2020 pp 1807-1815
- 10 Centro Nazionale Trapianti. Protocollo per la realizzazione del trapianto di rena da vivente in modalità Kidney Paired Donation(KPD): catene di trapianti da donatore vivente in modalità cross over, catene innescate con rene da donatore samaritano e catena innescate con rene da donatore deceduto (DEC-K program)
- 11 Haberal M, Boyvat F, Akdur A, Kirnap M, Özçelik Ü, Yarıbuğ Karakayalı F: Surgical Complications After Kidney Transplantation. Exp Clin Transplant 2016 Dec;14(6):587-595.
- 12 Aggiornamento del decreto 22 agosto 1994, n 582 relativo al "regolamento recante le modalità per l'accertamento e la certificazione della morte", decreto del Ministero della salute 11 aprile 2008, Gazzetta ufficiale 12 aprile 2008
- 13 Kootstra G Statement on non-heart-beating donor programs. Transplant Proc 1995; 27: 2965
- 14 Kootstra GG, Daemen JH, Oomen AP: Categories of non-heart-beating donors. Transplant proc 1995; 27: 2893-94.
- 15 Protocollo CNT per il prelievo di organi da cadavere a cuore fermo (NHBD), 29 settembre 2008
- 16 Meier-Kriesche HU, Kaplan B: Waiting time on dialysis as the strongest modifiable risk factor for renal transplant outcomes: a paired donor kidney analysis. Transplantation 2002 Nov 27;74(10):1377-81.

- 17 Huang Y, Samaniego M: Preemptive kidney transplantation: has it come of age? *Nephrol Ther* 2012 Nov;8(6):428-32.
- 18 Furian L, Cornelio C, Silvestre C, Neri F, Rossi F, Rigotti P, Cozzi E, Nicolò A: Deceased Donor-initiated Chains: First Report of a Successful Deliberate Case and Its Ethical Implications. *Transplantation* 2019 Oct;103(10):2196-2200.
- 19 Organ Procurement & Transplantation Network. National Data. (2019). Available at: <https://optn.transplant.hrsa.gov/data/view-data-reports/national-data/>
- 20 Documento informativo sul programma di trapianto di rene da donatore vivente, CNT
- 21 Pham TA, Lee JI, Melcher ML: Kidney paired exchange and desensitization: Strategies to transplant the difficult to match kidney patients with living donors. *Transplant Rev (Orlando)* 2017 Jan;31(1):29-34.
- 22 Higgins RM, Daga S, Mitchell DA: Antibody-incompatible kidney transplantation in 2015 and beyond. *Nephrol Dial Transplant* 2015 Dec;30(12):1972-8.
- 23 Distribuzione dei gruppi sanguigni nel mondo. AVIS. <http://www.avisnordmilano.it/distribuzione-dei-gruppi-sanguigni-nel-mondo.html#:~:text=L'Italia%20si%20attesta%20attorno,continenti%20come%20America%20e%20Africa.>
- 24 Lynch RJ, Platt JL: Accommodation in renal transplantation: unanswered questions. *Curr Opin Organ Transplant* 2010 Aug;15(4):481-5
- 25 Takahashi K, Saito K, Takahara S, Okuyama A, Tanabe K, Toma H, Uchida K, Hasegawa A, Yoshimura N, Kamiryo Y: Japanese ABO-Incompatible Kidney Transplantation Committee. Excellent long-term outcome of ABO-incompatible living donor kidney transplantation in Japan. *Am J Transplant* 2004 Jul;4(7):1089-96.
- 26 Tanabe K: Japanese experience of ABO-incompatible living kidney transplantation. *Transplantation* 2007 Dec 27;84(12 Suppl):S4-7.
- 27 Schnitzler M, Machnicki G: ABO-incompatible living donor transplantation: is it economically "compatible"? *Transplantation* 2006 Jul 27;82(2):168-9.
- 28 Scurt FG, Ewert L, Mertens PR, Haller H, Schmidt BMW, Chatzikyrkou C: Clinical outcomes after ABO-incompatible renal transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2019 May 18;393(10185):2059-2072.
- 29 Reynolds BC, Tinckam KJ: Sensitization assessment before kidney transplantation. *Transplant Rev (Orlando)* 2017 Jan;31(1):18-28.
- 30 Fuggle SV, Martin S: Tools for human leukocyte antigen antibody detection and their application to transplanting sensitized patients. *Transplantation* 2008 Aug 15;86(3):384-90.
- 31 Orandi BJ, Garonzik-Wang JM, Massie AB, Zachary AA, Montgomery JR, Van Arendonk KJ, Stegall MD, Jordan SC, Oberholzer J, Dunn TB, Ratner LE, Kapur S, Pelletier RP, Roberts JP, Melcher ML, Singh P, Sudan DL, Posner MP, El-Amm JM, Shapiro R, Cooper M, Lipkowitz GS, Rees MA, Marsh CL, Sankari BR, Gerber DA, Nelson PW, Wellen J, Bozorgzadeh A, Gaber AO, Montgomery RA, Segev DL: Quantifying the risk of incompatible kidney

- transplantation: a multicenter study. *Am J Transplant* 2014 Jul;14(7):1573-80.
- 32 Rapaport, FT: The case for a living emotionally related international kidney donor exchange registry. *Transpl. Proc* 18, 5–9 (1986).
  - 33 Ferrari P, Weimar W, Johnson RJ, Lim WH, Tinckam KJ: Kidney paired donation: principles, protocols and programs. *Nephrol Dial Transplant* 2015 Aug;30(8):1276-85.
  - 34 De Klerk M, Keizer KM, Claas FH, Witvliet M, Haase-Kromwijk BJ, Weimar W: The Dutch national living donor kidney exchange program. *Am J Transplant* 2005 Sep;5(9):2302-5.
  - 35 Melcher ML, Roberts JP, Leichtman AB, Roth AE, Rees MA: Utilization of Deceased Donor Kidneys to Initiate Living Donor Chains. *Am J Transplant* 2016 May;16(5):1367-70.
  - 36 Furian L, Nicolò A, Di Bella C, Cardillo M, Cozzi E, Rigotti P: Kidney exchange strategies: new aspects and applications with a focus on deceased donor-initiated chains. *Transpl Int* 2020 Oct;33(10):1177-1184.
  - 37 Gentry SE, Montgomery RA, Swihart BJ, Segev DL: The roles of dominos and nonsimultaneous chains in kidney paired donation. *Am J Transplant* 2009 Jun;9(6):1330-6.
  - 38 Protocollo per la realizzazione del trapianto di rene da donatore vivente in modalità kidney pair donation (KPD): catene di trapianti da donatore vivente in modalità cross over, catene innescate con rene da donatore samaritano e catena innescate con rene da donatore deceduto (DEC-K program), revisione 20/01/2020
  - 39 Gentry SE, Segev DL, Simmerling M, Montgomery RA: Expanding kidney paired donation through participation by compatible pairs. *Am J Transplant* 2007 Oct;7(10):2361-70.
  - 40 Delmonico FL, Morrissey PE, Lipkowitz GS, Stoff JS, Himmelfarb J, Harmon W, Pavlakis M, Mah H, Goguen J, Luskin R, Milford E, Basadonna G, Chobanian M, Bouthot B, Lorber M, Rohrer RJ: Donor kidney exchanges. *Am J Transplant* 2004 Oct;4(10):1628-34.
  - 41 Zenios SA, Woodle ES, Ross LF: Primum non nocere: avoiding harm to vulnerable wait list candidates in an indirect kidney exchange. *Transplantation* 2001 Aug 27;72(4):648-54.
  - 42 Veale JL, Capron AM, Nassiri N, Danovitch G, Gritsch HA, Waterman A, Del Pizzo J, Hu JC, Pycia M, McGuire S, Charlton M, Kapur S: Vouchers for Future Kidney Transplants to Overcome "Chronological Incompatibility" Between Living Donors and Recipients. *Transplantation* 2017 Sep;101(9):2115-2119.
  - 43 Wang W, Rees MA, Leichtman AB, Song PX, Bray M, Ashby VB, Shearon T, Whiteman A, Kalbfleisch JD Deceased donors as nondirected donors in kidney paired donation. *Am J Transplant* 2021 Jan;21(1):103-113
  - 44 Il sistema organizzativo dei trapianti in Italia, <https://salute.gov.it>
  - 45 Rao PS, Schaubel DE, Guidinger MK, Andreoni KA, Wolfe RA, Merion RM, Port FK, Sung RS: A comprehensive risk quantification score for deceased donor kidneys: the kidney donor risk index. *Transplantation* 2009 Jul 27;88(2):231-6.

- 46 OPTN, A Guide to Calculating and Interpreting the Kidney Donor Profile Index (KDPI) Updated: March 23, 2020
- 47 Dahmen M, Becker F, Pavenstädt H, Suwelack B, Schütte-Nütgen K, Reuter S: Validation of the Kidney Donor Profile Index (KDPI) to assess a deceased donor's kidneys' outcome in a European cohort. *Sci Rep* 2019 Aug 2;9(1):11234.
- 48 Massie AB, Leanza J, Fahmy LM, Chow EK, Desai NM, Luo X, King EA, Bowring MG, Segev DL: A Risk Index for Living Donor Kidney Transplantation. *Am J Transplant* 2016 Jul;16(7):2077-84
- 49 Rehse G, Halleck F, Khadzhynov D, Lehner LJ, Kleinstauber A, Staeck A, Duerr M, Budde K, Staeck O: Validation of the Living Kidney Donor Profile Index in a European cohort and comparison of long-term outcomes with US results. *Nephrol Dial Transplant* 2019 Jun 1;34(6):1063-1070.
- 50 Hariharan S, McBride MA, Cherikh WS, Tolleris CB, Bresnahan BA, Johnson CP: Post-transplant renal function in the first year predicts long-term kidney transplant survival. *Kidney Int* 2002 Jul;62(1):311-8.
- 51 Salvadori M, Rosati A, Bock A, Chapman J, Dussol B, Fritsche L, Kliem V, Lebranchu Y, Oppenheimer F, Pohanka E, Tufveson G, Bertoni E: Estimated one-year glomerular filtration rate is the best predictor of long-term graft function following renal transplant. *Transplantation* 2006 Jan 27;81(2):202-6.
- 52 Kute VB, Prasad N, Shah PR, Modi PR: Kidney exchange transplantation current status, an update and future perspectives. *World J Transplant* 2018 Jun 28;8(3):52-60.
- 53 De Klerk M, Van Der Deijl WM, Witvliet MD, Haase-Kromwijk BJ, Claas FH, Weimar W: The optimal chain length for kidney paired exchanges: an analysis of the Dutch program. *Transpl Int* 2010 Nov;23(11):1120-5.
- 54 Cowan N, Gritsch HA, Nassiri N, Sinacore J, Veale J: Broken Chains and Reneging: A Review of 1748 Kidney Paired Donation Transplants. *Am J Transplant* 2017 Sep;17(9):2451-2457.
- 55 Gentry SE, Montgomery RA, Segev DL: Kidney paired donation: fundamentals, limitations, and expansions. *Am J Kidney Dis* 2011 Jan;57(1):144-51.
- 56 SIT- CNT: Valutazione di qualità dell'attività del trapianto di rene 2000-2019. [https://www.trapianti.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_cntPubblicazioni\\_409\\_allegato.pdf](https://www.trapianti.salute.gov.it/imgs/C_17_cntPubblicazioni_409_allegato.pdf)
- 57 Raynaud M, Aubert O, Reese PP, Bouatou Y, Naesens M, Kamar N, Bailly É, Giral M, Ladrière M, Le Quintrec M, Delahousse M, Juric I, Basic-Jukic N, Gupta G, Akalin E, Yoo D, Chin CS, Proust-Lima C, Böhmig G, Oberbauer R, Stegall MD, Bentall AJ, Jordan SC, Huang E, Glotz D, Legendre C, Montgomery RA, Segev DL, Empana JP, Grams ME, Coresh J, Jouven X, Lefaucheur C, Loutch A: Trajectories of glomerular filtration rate and progression to end stage kidney disease after kidney transplantation. *Kidney Int* 2021 Jan;99(1):186-197.
- 58 Simpkins CE, Montgomery RA, Hawxby AM, Locke JE, Gentry SE, Warren DS, Segev DL: Cold ischemia time and allograft outcomes in live donor renal transplantation: is live donor organ transport feasible? *Am J Transplant* 2007 Jan;7(1):99-107.

- 59 Allen R, Pleass H, Clayton PA, Woodroffe C, Ferrari P: Outcomes of kidney paired donation transplants in relation to shipping and cold ischaemia time. *Transpl Int* 2016 Apr;29(4):425-31.

## **RINGRAZIAMENTI**

Un prezioso ringraziamento va al Dott. Antonino Previti che con la sua competenza e la sua innata curiosità ha ispirato non pochi concetti discussi in questo lavoro.

Al collega Yuri Saccardo vanno inoltre i miei più cari ringraziamenti per l'aiuto nelle analisi statistiche.

Altro ringraziamento dovuto va alla Dott.ssa Eleonora Scarpa per la revisione delle analisi statistiche oltre che per i preziosi consigli.

Infine, un ringraziamento particolare al Dott. Filippo Soffiato per la revisione di bozze e il sostegno continuo, sempre e nonostante tutto.