



AS|PRE|MA|RE

Fondazione Bocconi
per la ricerca e la prevenzione
delle malattie renali e
cardiovascolari ONLUS



Ospedale Niguarda



Sistema Socio Sanitario
Regione Lombardia

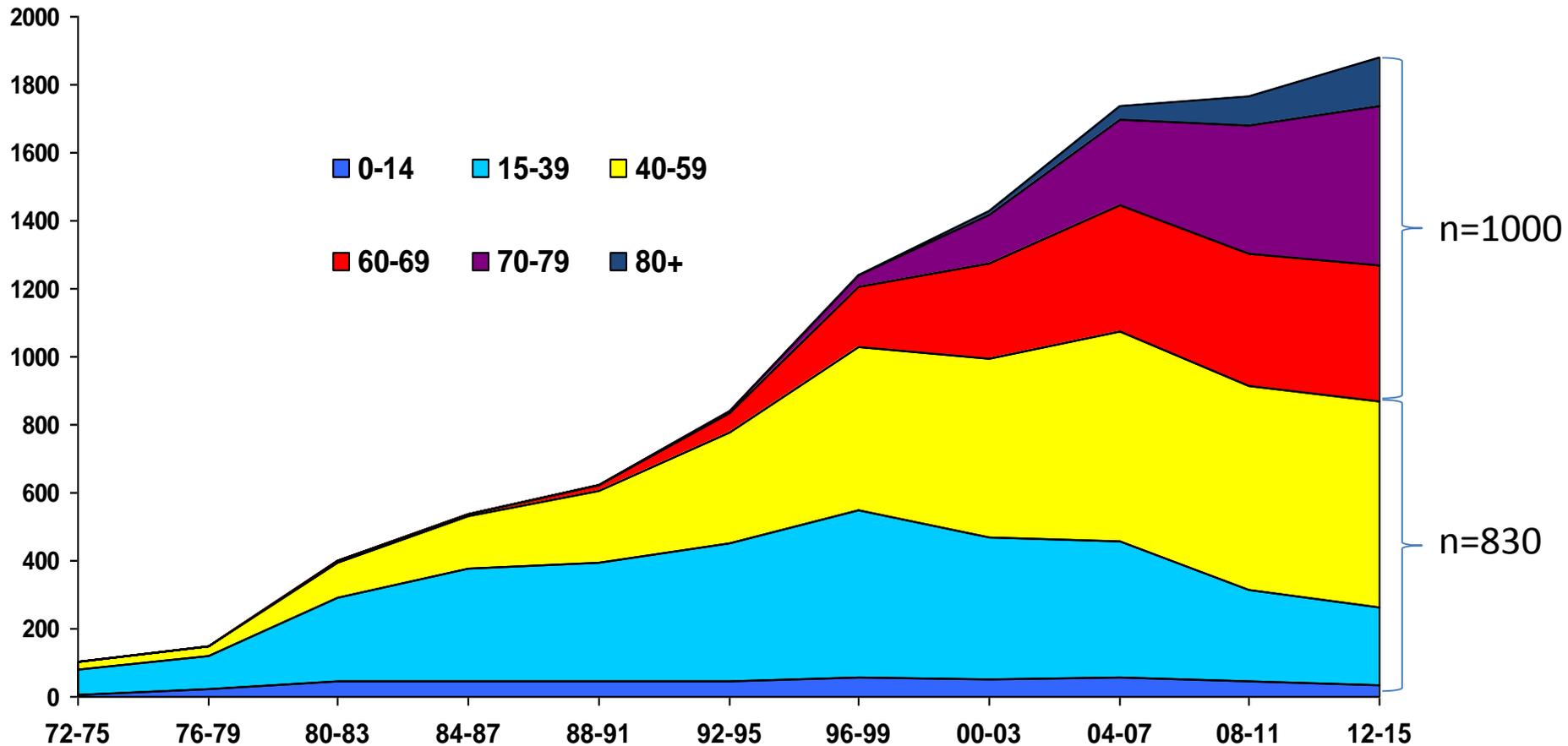


***TRAPIANTO RENALE:
NUOVE FRONTIERE PER ESPANDERE
IL POOL DI DONATORI***

**Donatori marginali e trapianto di doppio rene
nell'area NITp**

***Giacomo Colussi
S.C. Nefrologia; ASST GOM Niguarda***

Come è cambiata l'età dei donatori NITp utilizzati negli anni?



Premesse

- Il Tx di rene è la migliore terapia dell' IRC, ma la disponibilità di organi è insufficiente a soddisfare la domanda
- L'età dei donatori sempre più alta
- La durata del Tx renale da donatore anziano è inferiore rispetto ai donatori giovani
 - Crystal City Meeting 2001: "ECD" = >60 aa; o 50-60 + copatologie
- La sopravvivenza dei pazienti dopo Tx (anche da donatore anziano) è comunque migliore rispetto al non-Tx, rendendo il donatore ECD una risorsa preziosa
 - A chi?
 - Quali i criteri di "adeguatezza" d'organo al Tx?
 - BR può aumentare la precisione di giudizio?
 - Il Tx rene " in doppio" migliora l'outcome del Tx da ECD? o porta ad un sottoutilizzo dei donatori?

Tx rene da donatori deceduti ECD

Casistica del CTR di Niguarda, anni 2000-2015

Casistica "pre-DKT" (01/01/2000-30/11/2010), f.u. al 31/05/2016

- 170 donatori >60aa (età 66.2 ± 4.3 ; f.u. 1291 aa/pz)*
 - n=140 → 60-70 aa (64.7 ± 2.9)
 - n=30 → >70 aa (73.5 ± 1.8)
- 358 donatori "standard" (≤ 60 aa) (età 43.2 ± 11.8 ; f.u. 3425 aa/pz)

* *Assegnazione in singolo se anatomia regolare, Pcr <1.1, assenza proteinuria significativa*

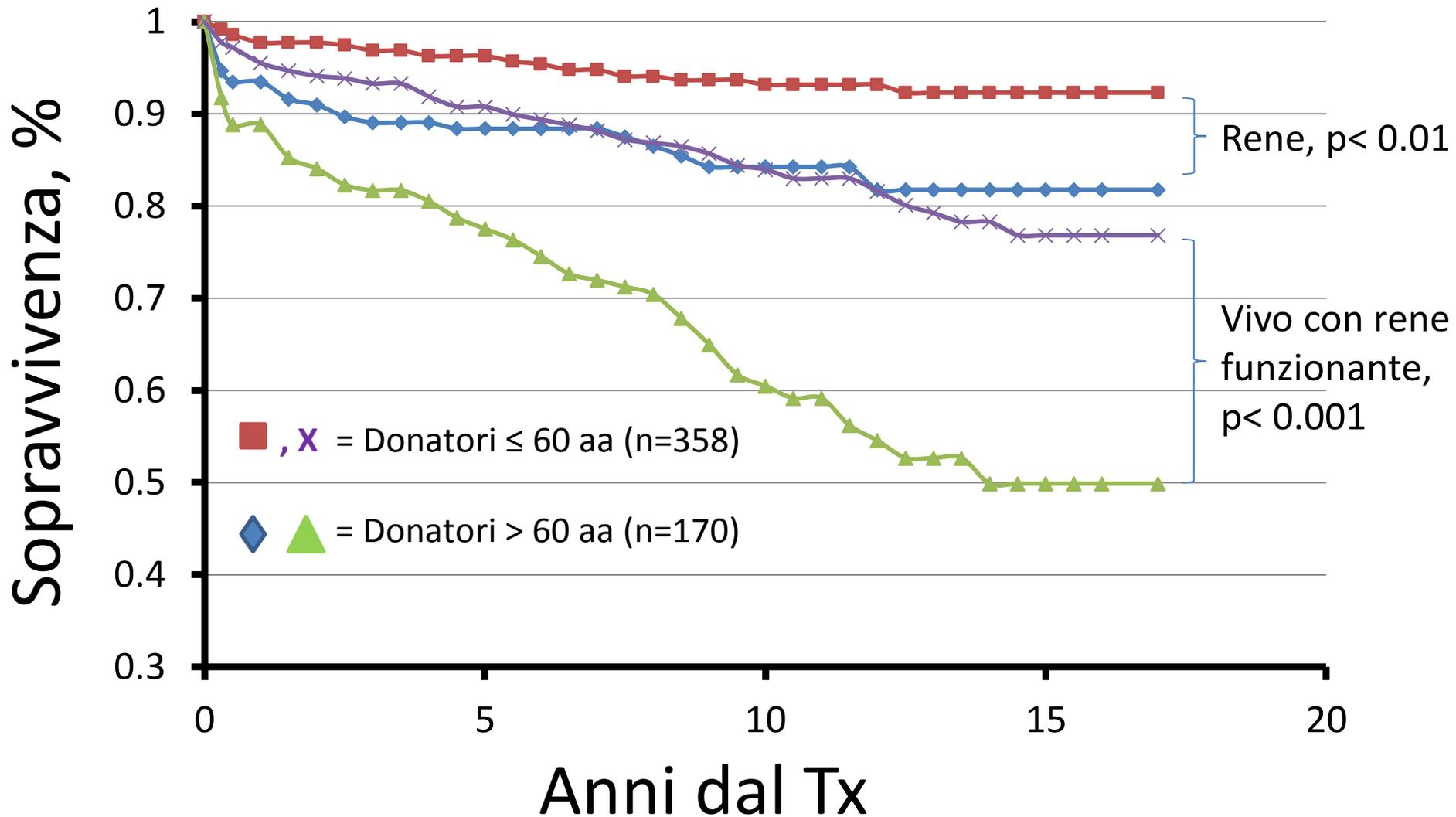
Casistica "post-DKT" (01/12/2010-31/12/2015), f.u. al 31/05/2016

- 132 donatori > 60aa (assegnazione sec. protocollo NITp)
 - 33 "basso rischio" → rene in singolo, no BR (età 63.8 ± 2.5 ; f.u. 97 aa/pz)
 - 99 "alto rischio" (età 73.4 ± 5.5) → BR
 - 48 DKT (età 76.6 ± 4.6 ; f.u. 120 aa/pz)
 - 51 rene in singolo (età 71.3 ± 5.5 ; f.u. 108 aa/pz)

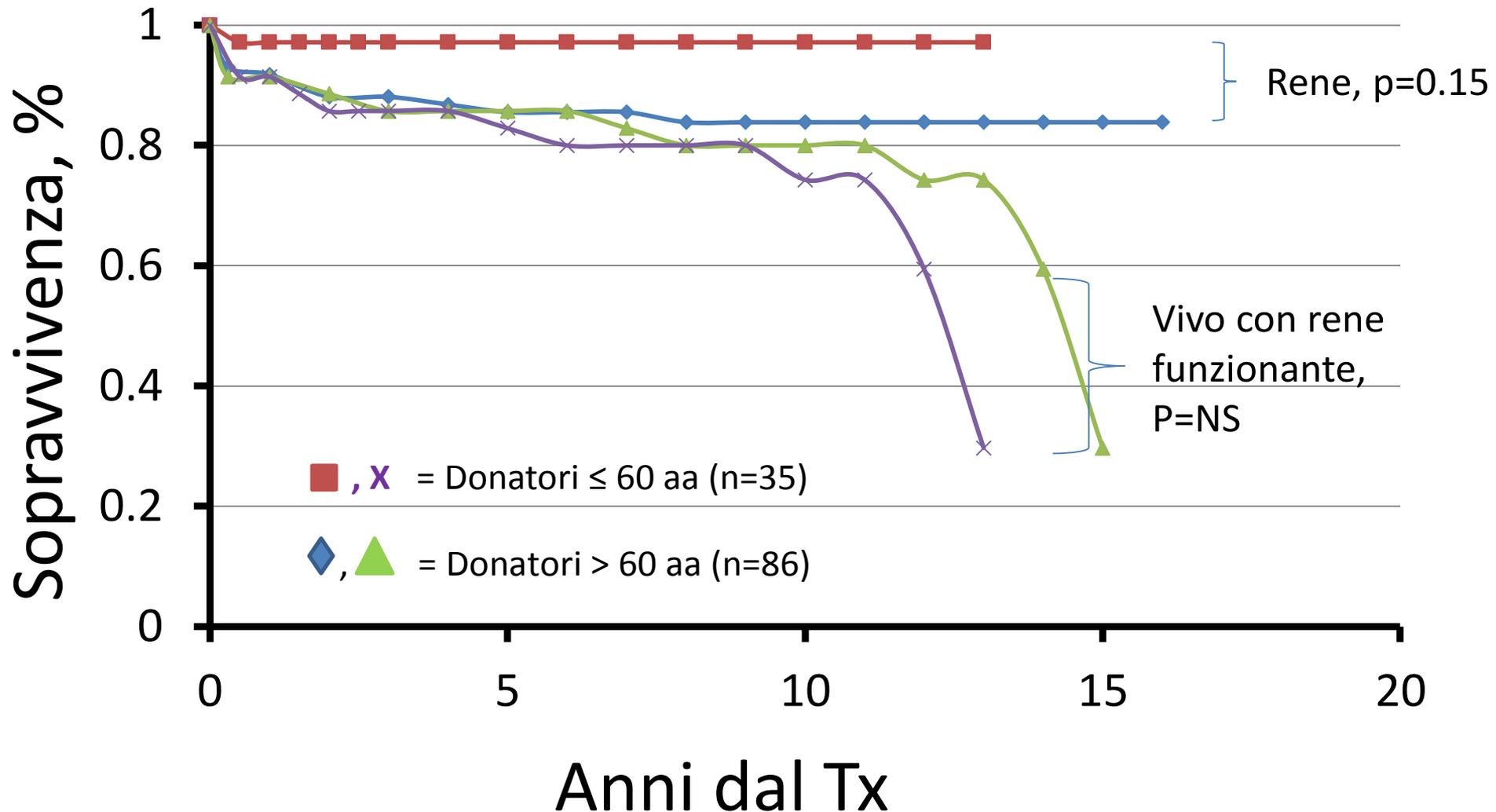
° *basso rischio: 60-70 aa, no comorbidità, eGFR (MDRD) > 60*

alto rischio: > 70 aa, o 60-70 con comorbidità → rene in singolo se score ≤ 4 ; DKT se score > 4

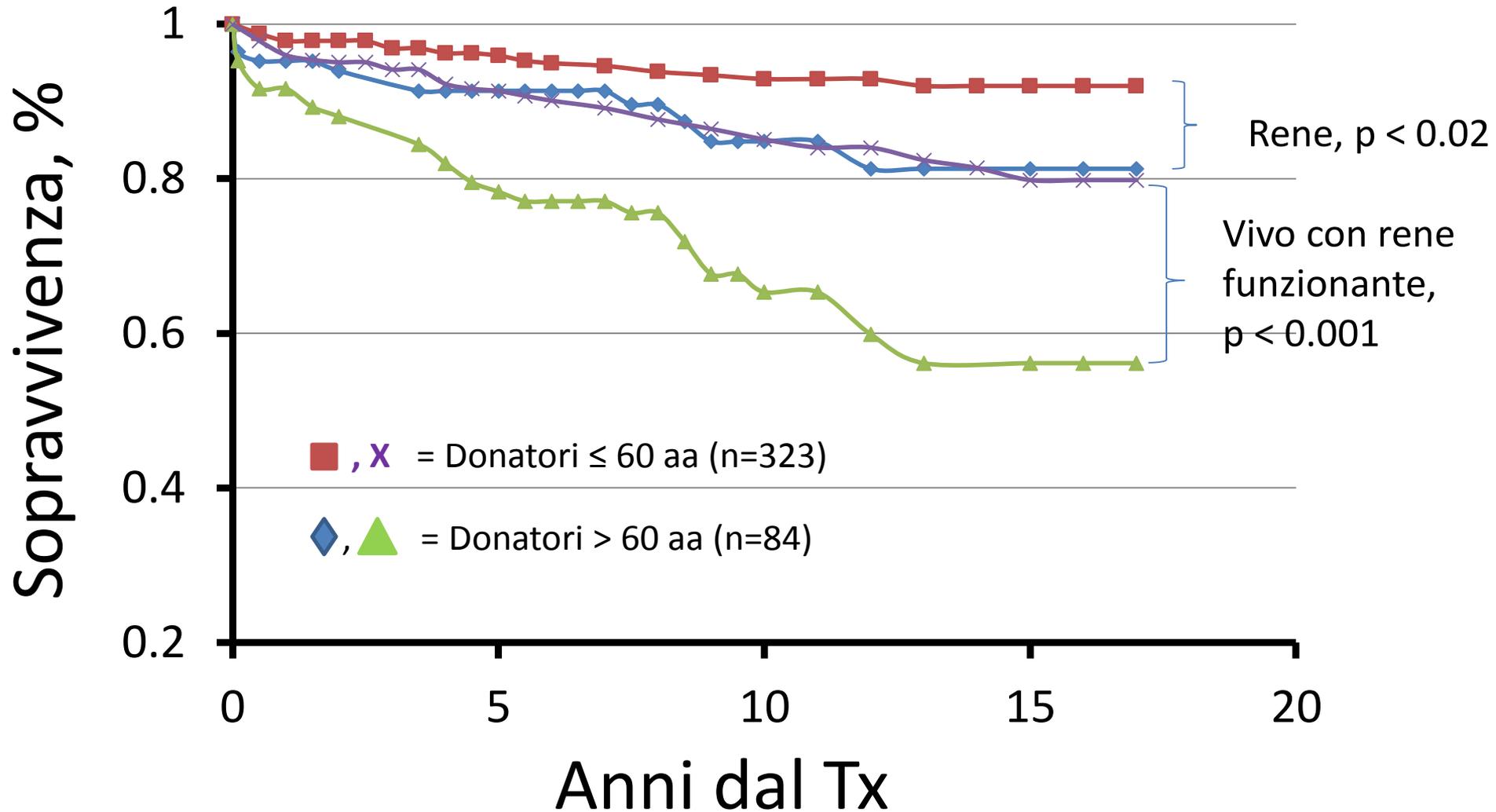
DON. anziani vs DON. giovani (> vs ≤ 60 aa) (Tx "in singolo"):
minor durata del Tx e maggior mortalità nei Tx da DON.
anziani (>60 aa)



RIC. anziani(> 60 aa) vs età DON. (>/≤ 60 aa): simili durata di Tx e mortalità con reni anziani o giovani



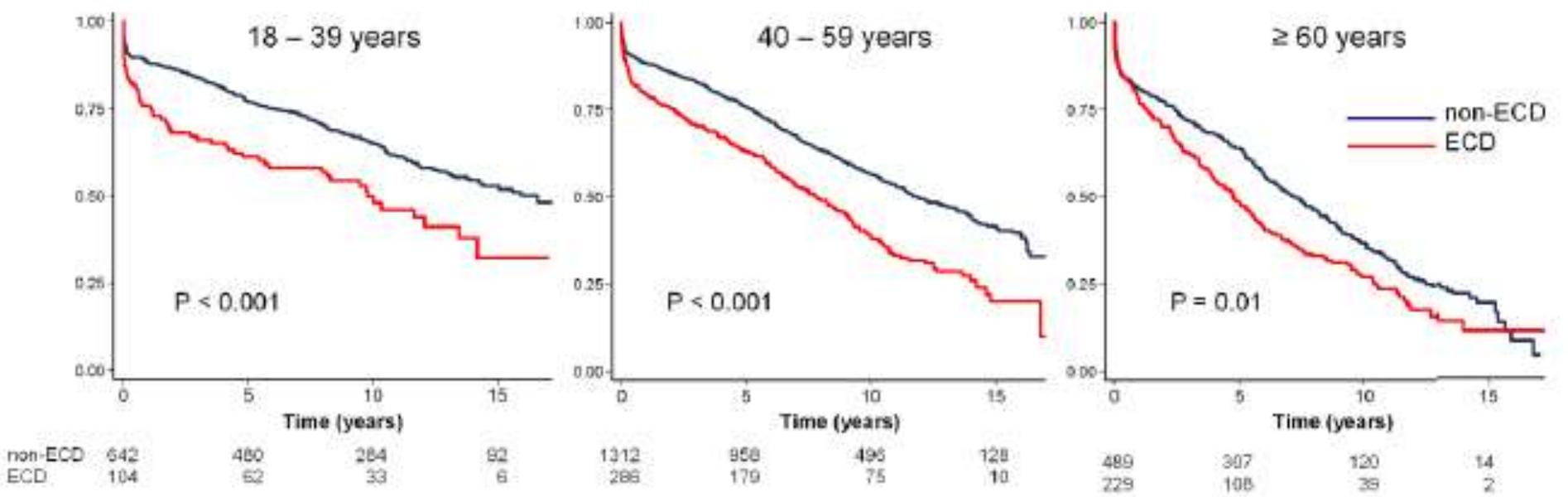
RIC. Giovani (< 60 aa) vs età DON. (>/< 60 aa): Minor durata di Tx e maggior mortalità con reni anziani



Increased risk of graft failure and mortality in Dutch recipients receiving an Expanded Criteria Donor kidney transplant

Van Ittersum et al, *TI* 2016; doi: 10.1111/tri.12863

Graft failure or death according to donor status



IN SINTESI ...

- Reni da donatori anziani hanno durata lievemente inferiore (in RIC giovani e anziani) rispetto a donatori giovani
- Reni da donatori giovani hanno stessa durata in giovani e anziani, ma la perdita per mortalità è più elevata nei RIC anziani
- Il RIC anziano ha durata rene e mortalità simili con donatori giovani o anziani
- Il ricevente giovane ha minor durata del Tx e maggior mortalità se riceve rene da donatore anziano

Ergo....

- Evitare, se possibile, di assegnare reni anziani a RIC giovani
- Reni giovani van bene per chiunque ma ... minor quantità di anni liberi da dialisi per maggior mortalità nei RIC anziani

Tx rene da donatori ECD in epoca DKT

Casistica del CTR di Niguarda, anni 2010-2016

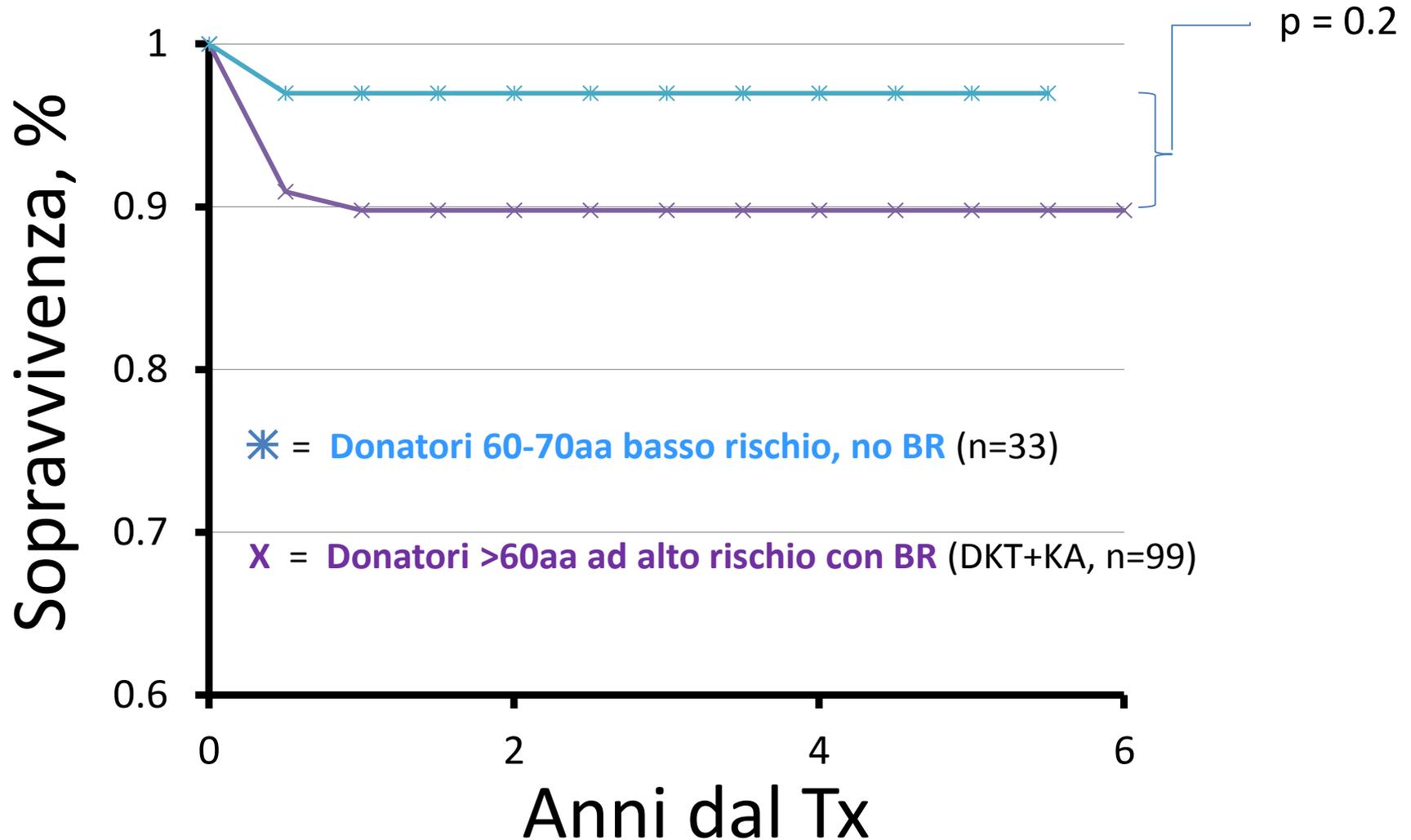
Casistica "post-DKT" (01/12/2010-31/12/2015), f.u. al 31/05/2016

- 132 donatori > 60aa (assegnazione sec. protocollo NITp)^o
 - 33 "basso rischio" → rene in singolo, no BR (età 63.8±2.5; f.u. 97 aa/pz)
 - 99 "alto rischio" (età 73.4±5.5) → BR
 - 48 DKT (età 76.6±4.6; f.u. 120 aa/pz)
 - 51 rene in singolo (età 71.3±5.5; f.u. 108 aa/pz)

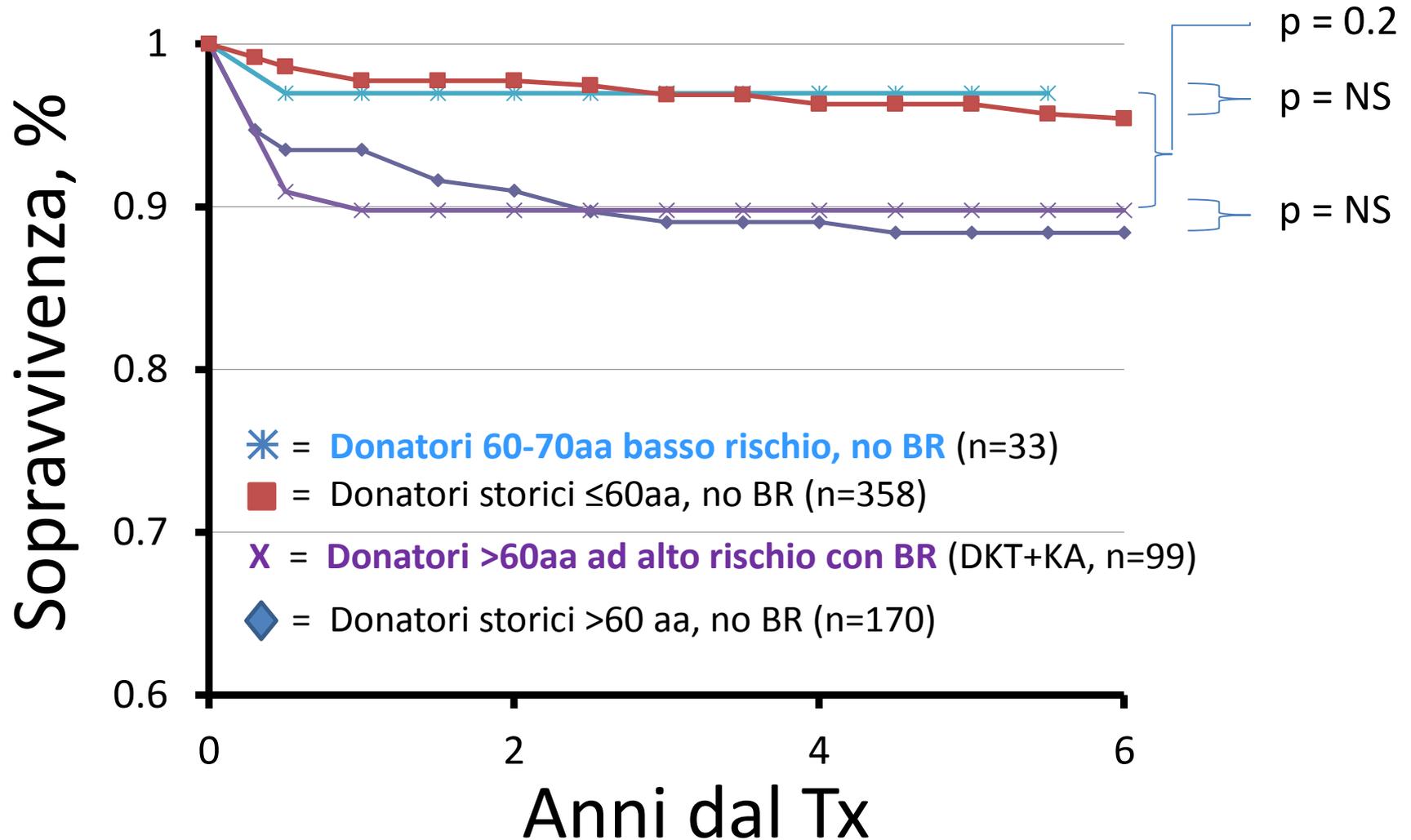
^o *basso rischio: 60-70 aa, no comorbidità, eGFR (MDRD) > 60*

alto rischio: > 70 aa, o 60-70 con comorbidità → rene in singolo se score ≤4; DKT se score > 4

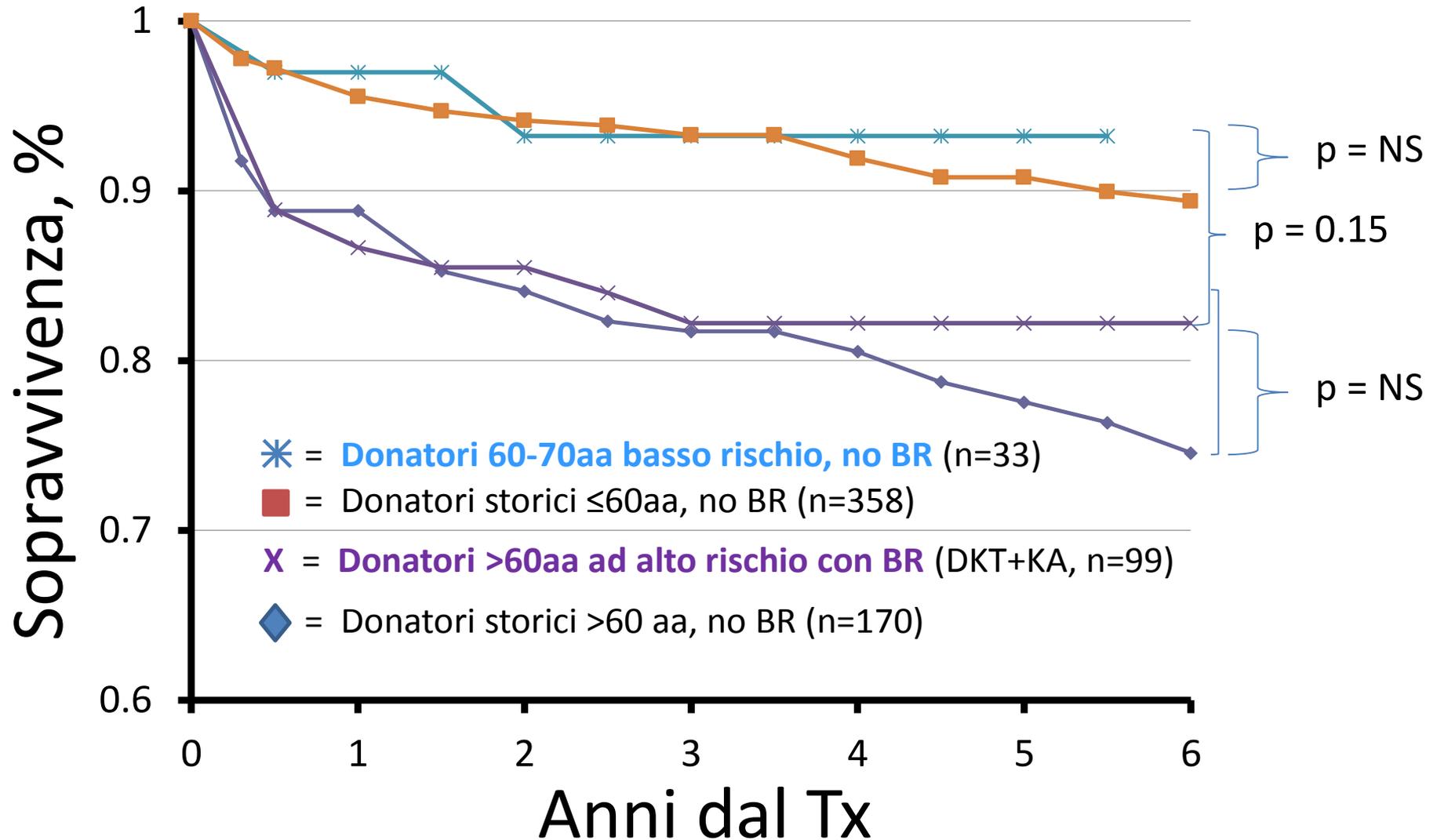
Sopravvivenza rene da donatori ECD: BR vs non-BR



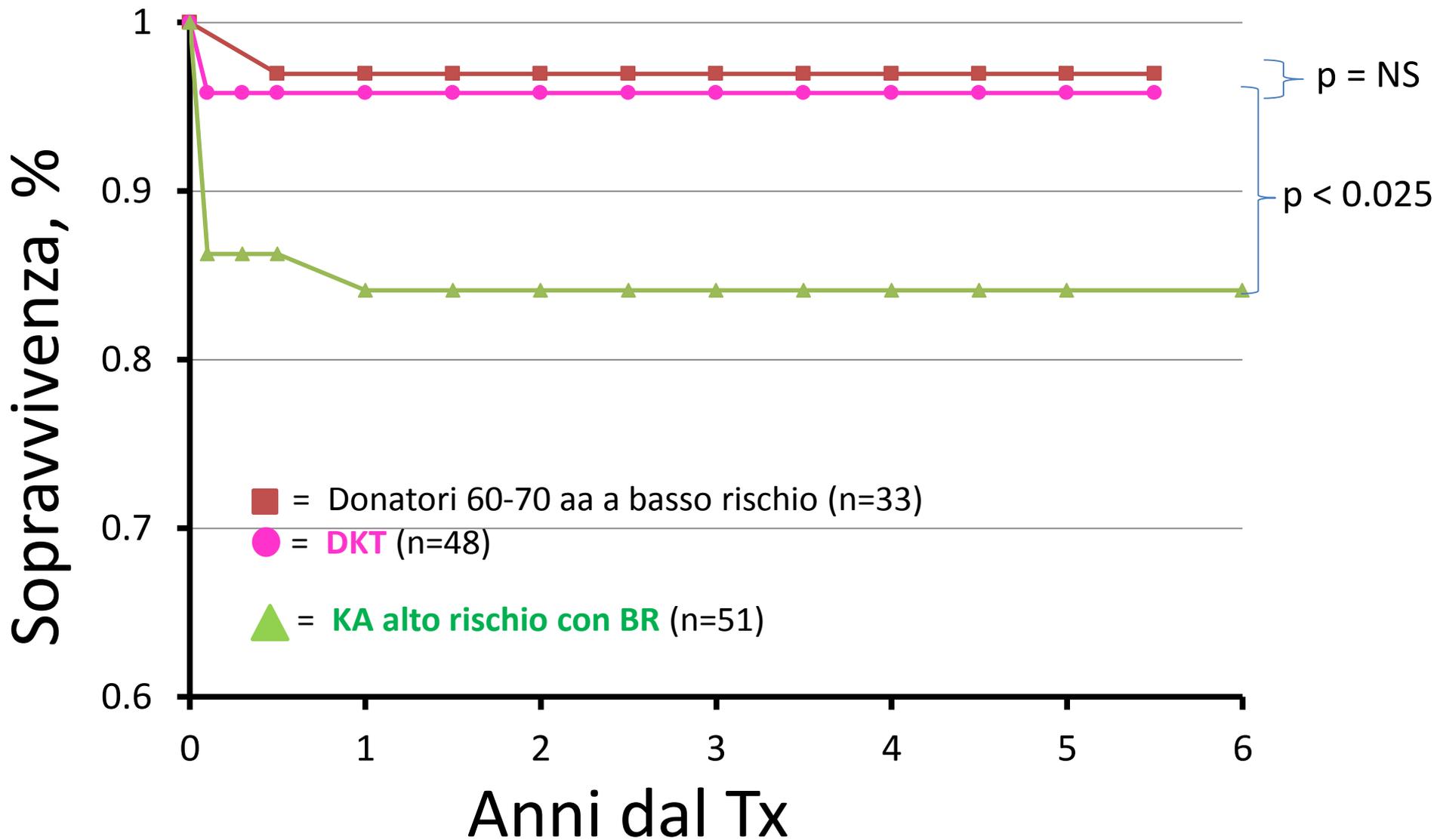
Sopravvivenza rene da donatori ECD: BR vs non-BR



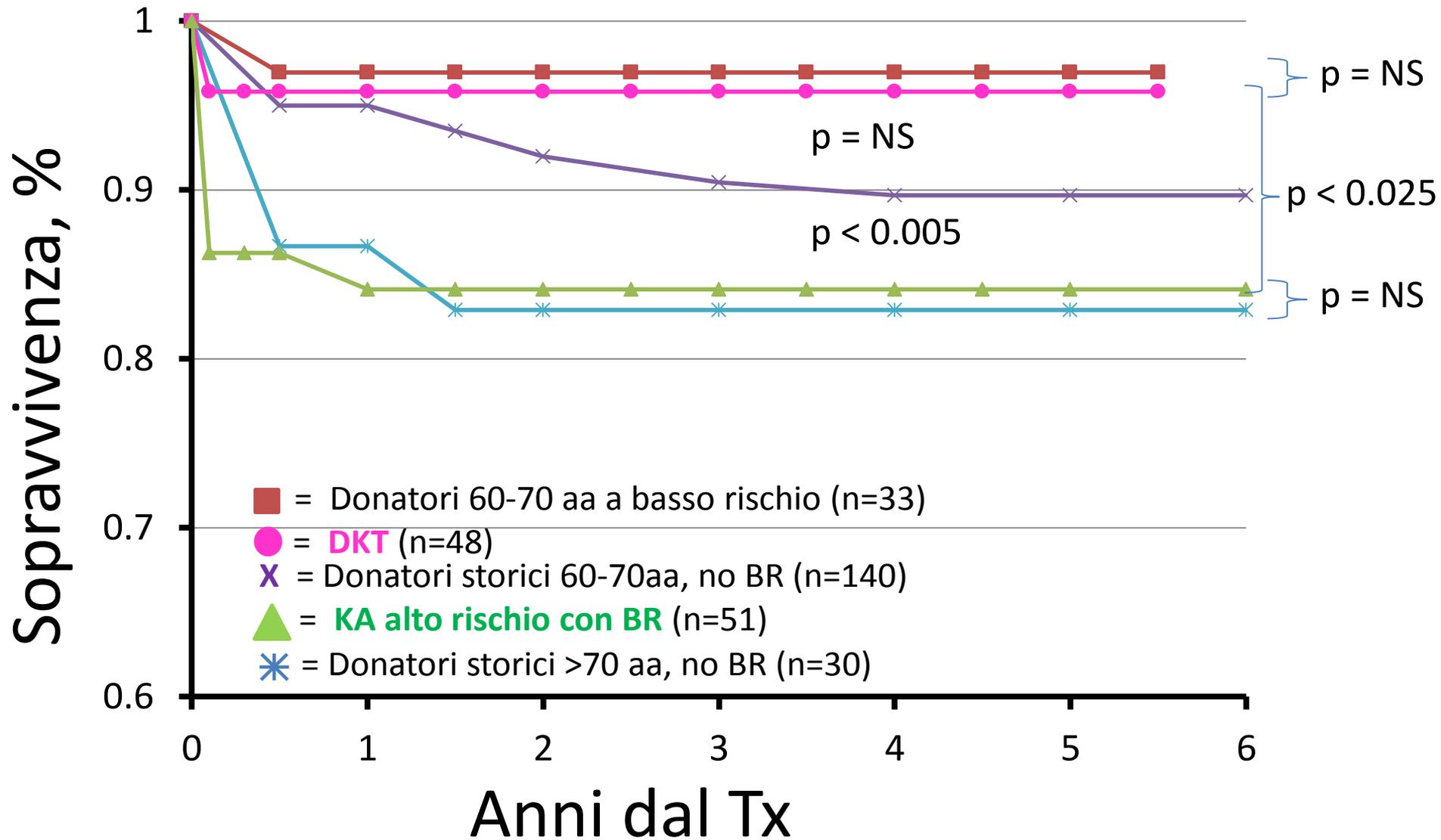
Sopravvivenza pz con rene funzionante, donatori ECD: BR vs non-BR



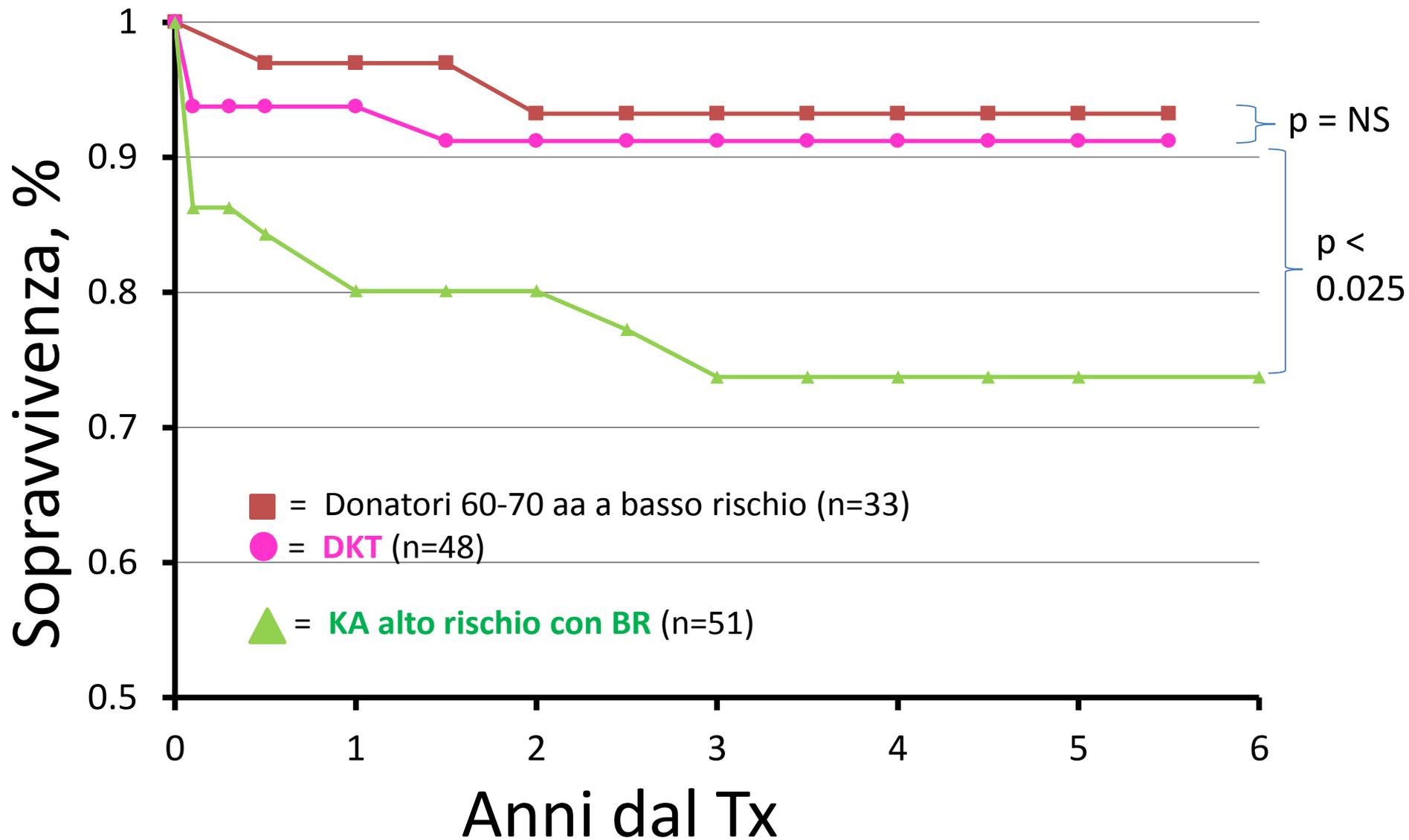
Sopravvivenza rene da donatori ECD "alto rischio" : DKT vs KA



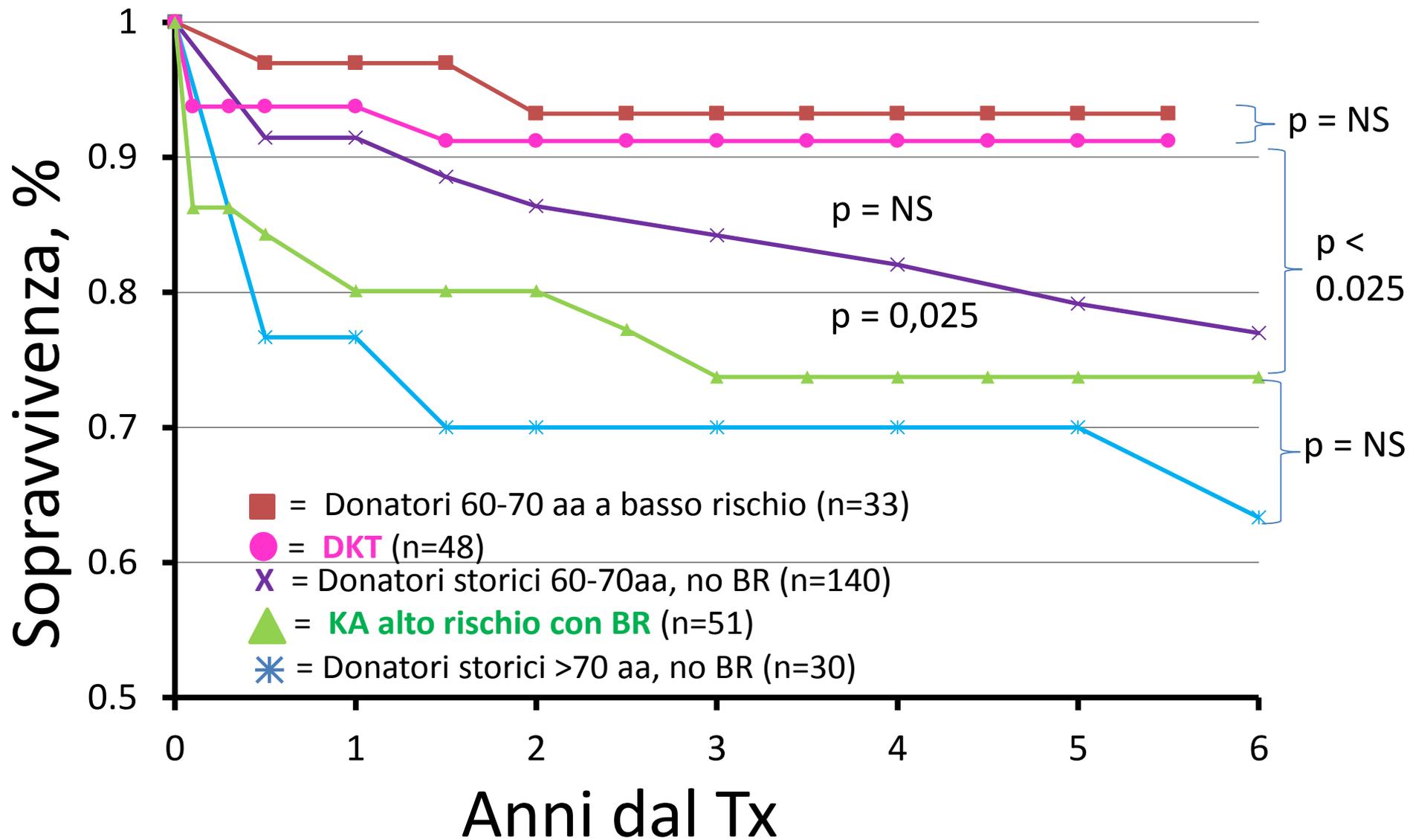
Sopravvivenza rene da donatori ECD: BR vs non-BR



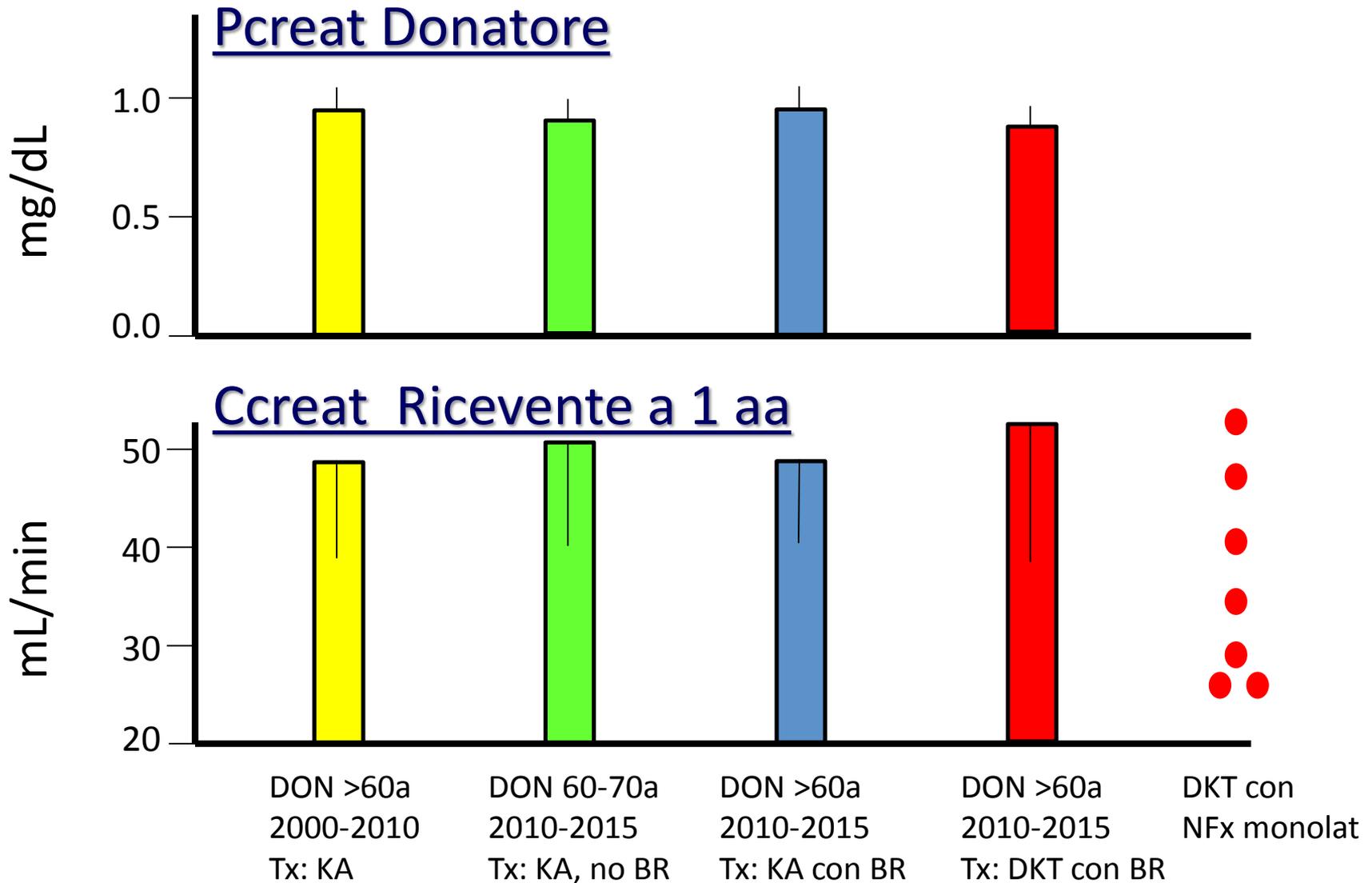
Sopravvivenza pz. con rene funzionante, donatori ECD: BR vs non-BR



Sopravvivenza pz. con rene funzionante, donatori ECD: BR vs non-BR



Funzione renale dei donatori e dei riceventi a 1 aa dal Tx

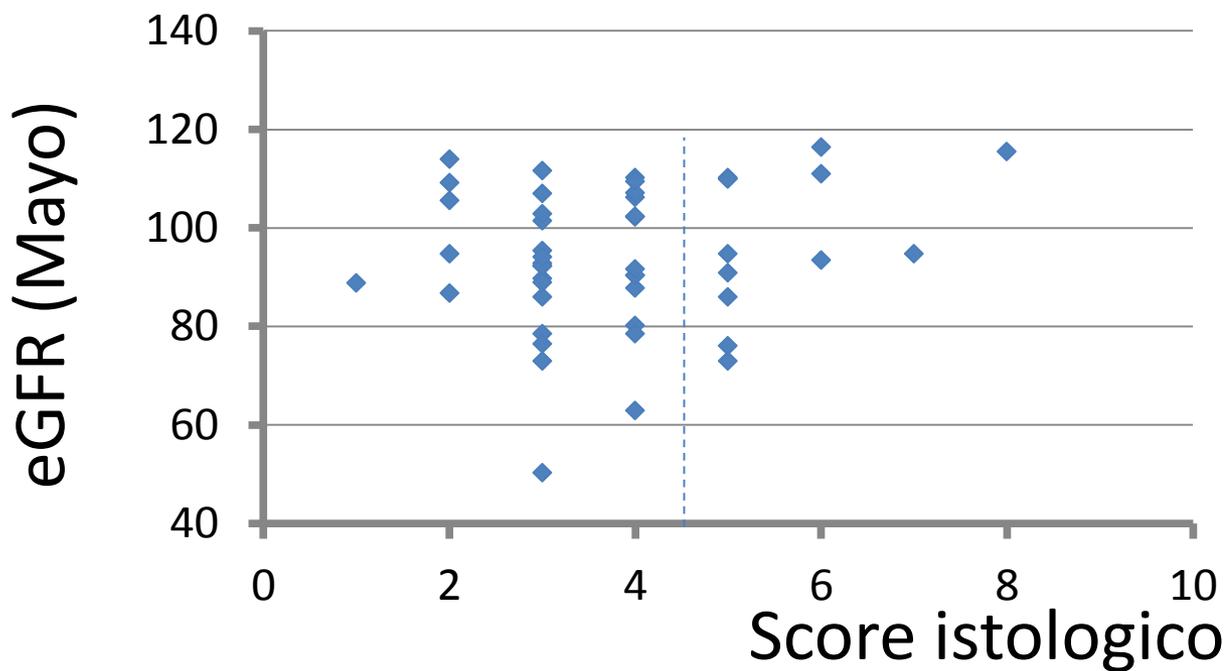
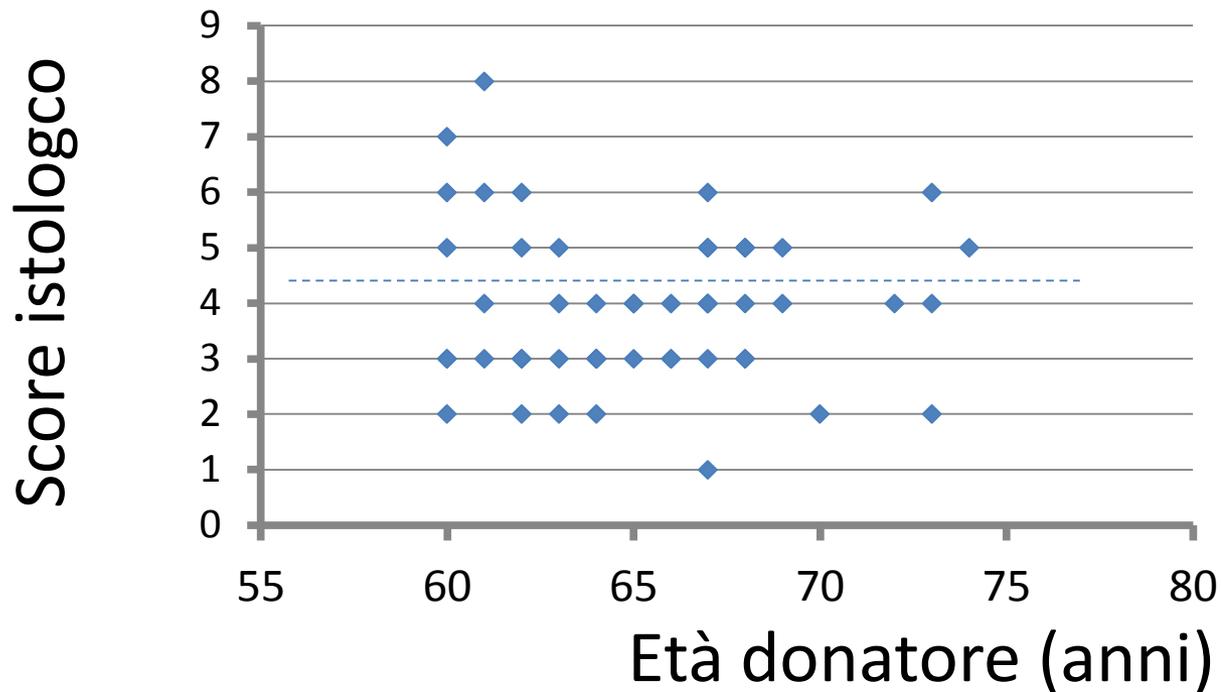


In sintesi

- Reni da donatori di età 60-70 aa senza fattori di rischio c.v. trapiantati "in singolo" hanno outcome di Tx e paziente sovrapponibile ai donatori standard
- In donatori >60 aa "ad alto rischio"
 - L'assegnazione dei reni a Tx in singolo secondo score istologico non offre risultati diversi rispetto all'assegnazione in singolo senza biopsia
 - L'assegnazione dei reni a Tx "in doppio" (DKT) comporta risultati migliori, paragonabili (nel breve termine) a quelli da donatori standard
 - **Ma**

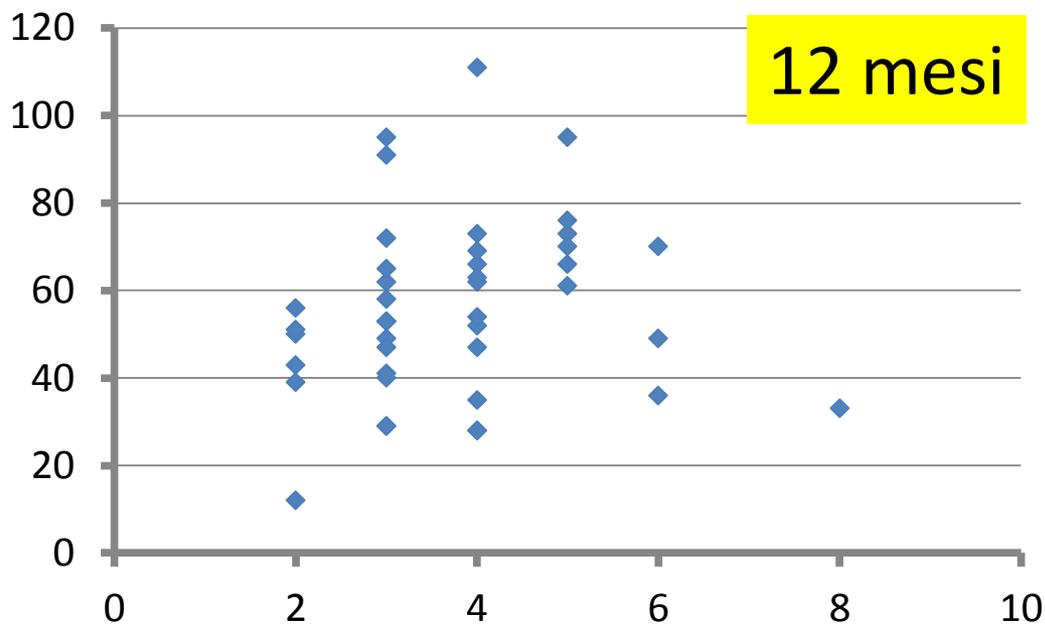
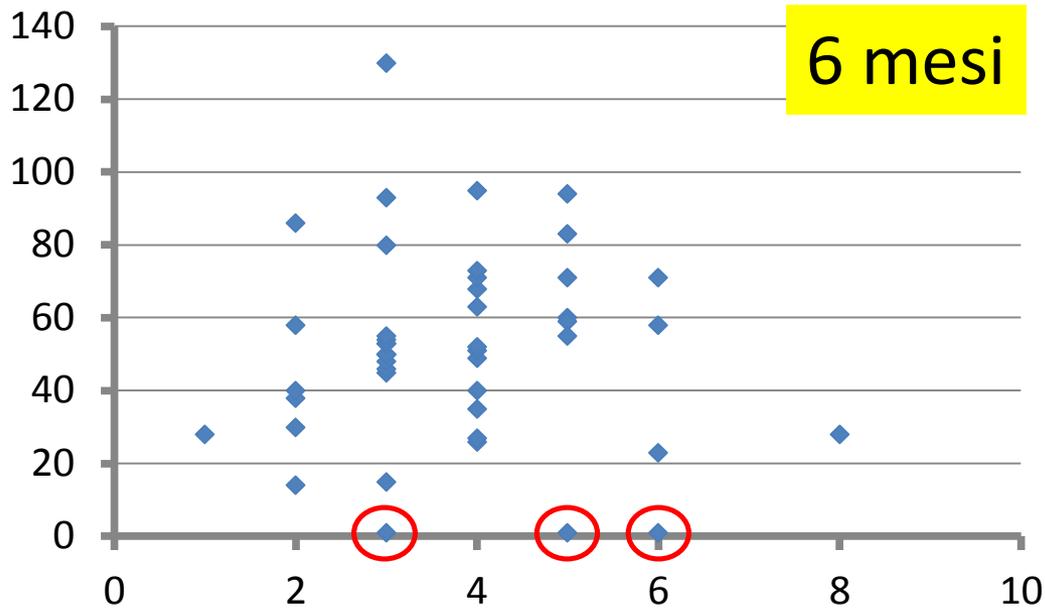
Casistica retrospettiva: score istologico su BR "da banco" al Tx

- BR pre-impianto in donatori >60 aa utilizzati per Tx in singolo su base clinica prima del 2010
- Score istologico secondo Karpinsky "a posteriori"; correlazione con outcome del Tx al 31/05/2016
- 73 BR valutate; score non assegnabile in 19; idonee 54 BR
- Score > 4: 17 (età 65.3 ±4.5; eGFR 98.7 ±14.7)
- Score ≤ 4: 37 (età 65.2 ±3.0; eGFR 93.3 ±14.2)



Lo score
istologico
non correla
con età e
funzione renale
del donatore

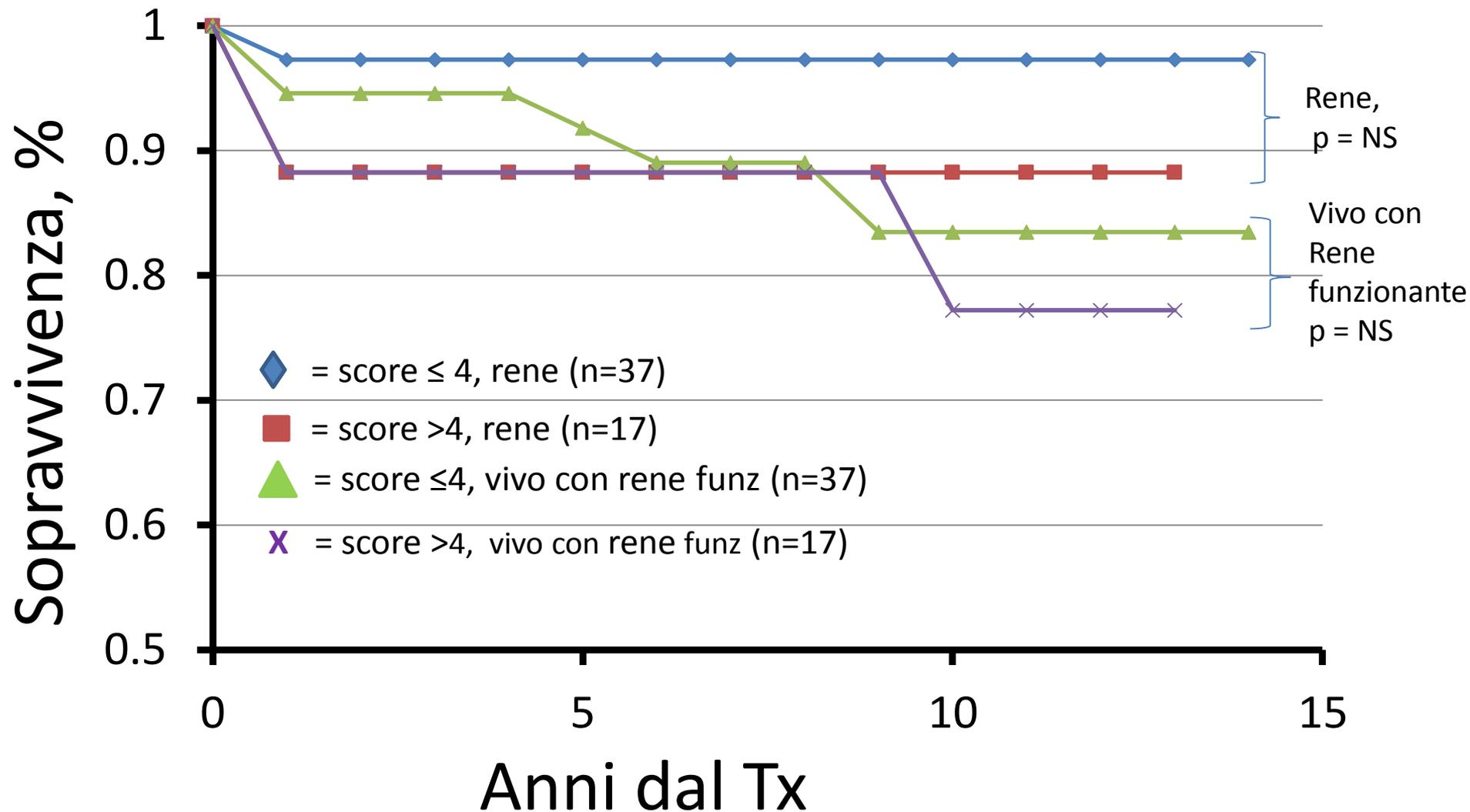
GFR (Ccr), ml/min



Score istologico

Lo score
istologico
non correla
con la
funzione renale
del ricevente
a 6 e 12 mesi

Lo score istologico non predice l'outcome nel tempo di rene e paziente (Tx in singolo):

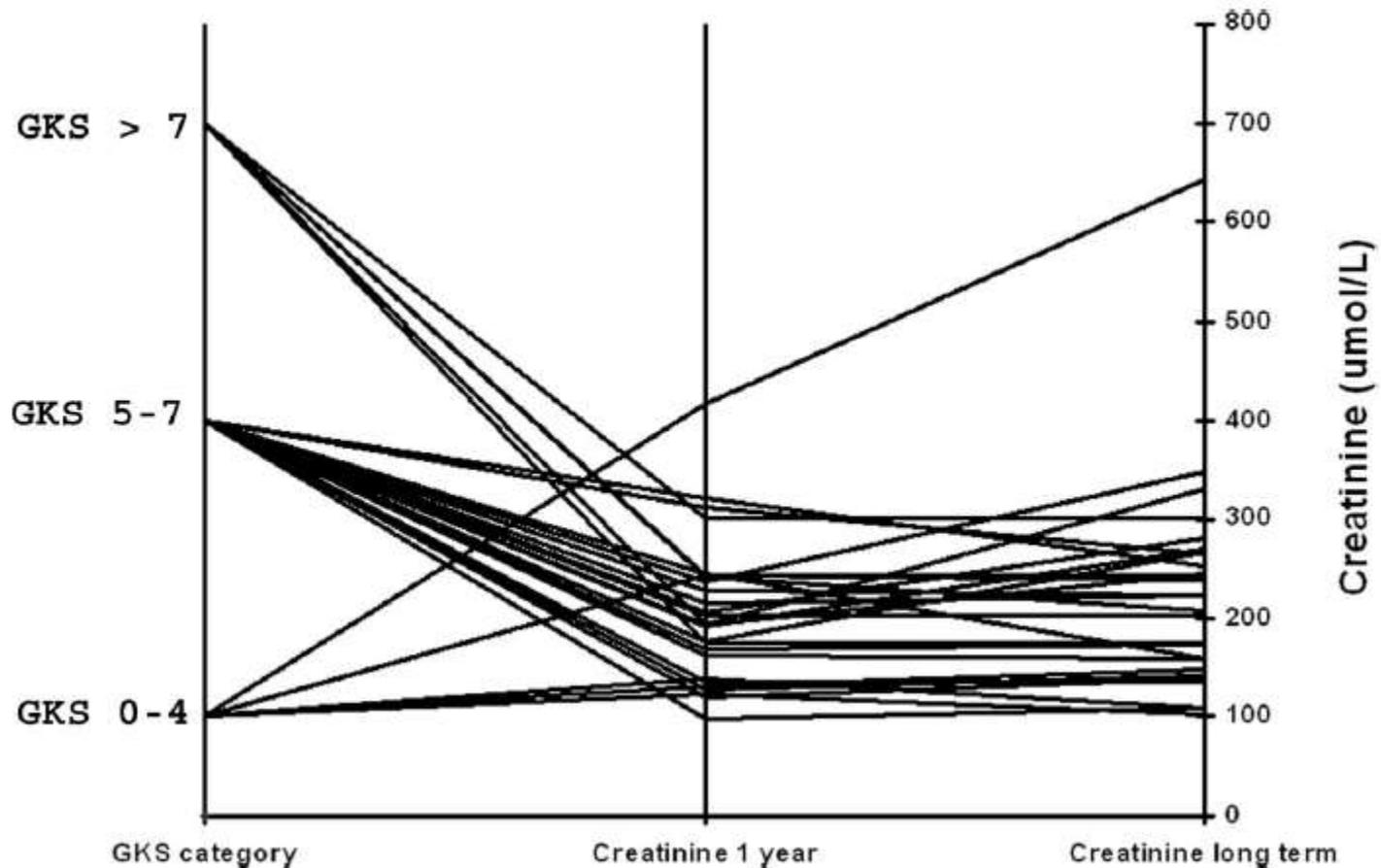


N° Tx eseguiti e ipotizzabili secondo score istologico – Casistica retrospettiva

- N° donatori	54
- N° Tx eseguiti	108
- N° Tx secondo score	
- Score < 4 (n 37)	74
- Score > 4 (n 17)	17
- Totale Tx	91 ($\Delta = - 17$)
- N° anni/pz "vivi senza dialisi"	
- Senza score	846
- Con score	707 ($\Delta = - 139$)

Kidneys From Deceased Donors More Than 75 Years Perform Acceptably After Transplantation

Aksel Foss,^{1,7} Kristian Heldal,^{2,3,4} Helge Scott,⁵ Stein Foss,¹ Torbjørn Leivestad,⁶ Pål Fovn Iørøensen,¹
Tim Scholz,¹ and Karsten Midtvedt³ (*Transplantation* 2009;87: 1437–1441)



Ergo

- Lo score istologico ha scarso potere valutativo della reale qualità dei reni
- L'indicazione a trapiantare "in singolo" vs "in doppio" di reni da donatori non standard in base a score istologico non comporta risultati migliori rispetto all'assegnazione senza biopsia (fatta salva la minor incidenza di PNF nel DKT)
- Il trapianto in doppio di reni da donatori non standard, per quanto si associ ad eccellenti risultati clinici, rischia di ridurre, anziché amplificare, i benefici del Tx di rene in termine di pz. Tx e di aa/pz liberi da dialisi.
- Nuovi criteri ...?

Banff histopathological consensus criteria for pre-

implantation kidney biopsies *Liapis et al, AJT 2016; doi: 10.1111/ajt.13929*

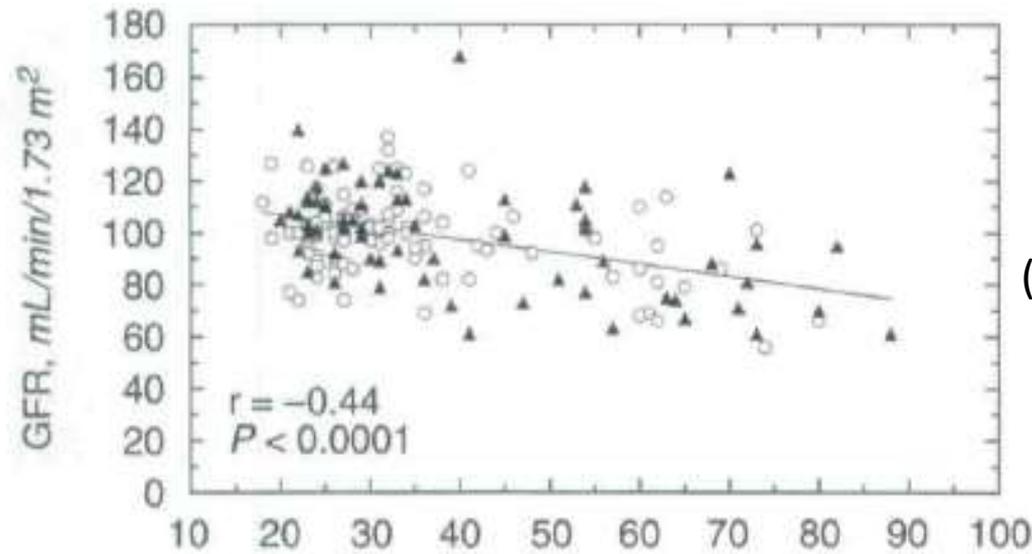
- Scarsa concordanza tra patologi sulla quantificazione delle lesioni istologiche
- Scarsa corrispondenza tra preparati fissati vs congelati
- Scarsa corrispondenza tra campioni core vs wedge
- Non correlazione tra singoli parametri istologici e funzione Tx a 3, 12 e 24 mesi
- Correlazione significativa tra età donatore e funzione Tx a 3, 12 e 24 mesi

Perché DKT?

- Per utilizzo più estensivo degli organi?
- Per garantire una funzione minima adeguata?
- Dura di più?
- Maggior massa renale?

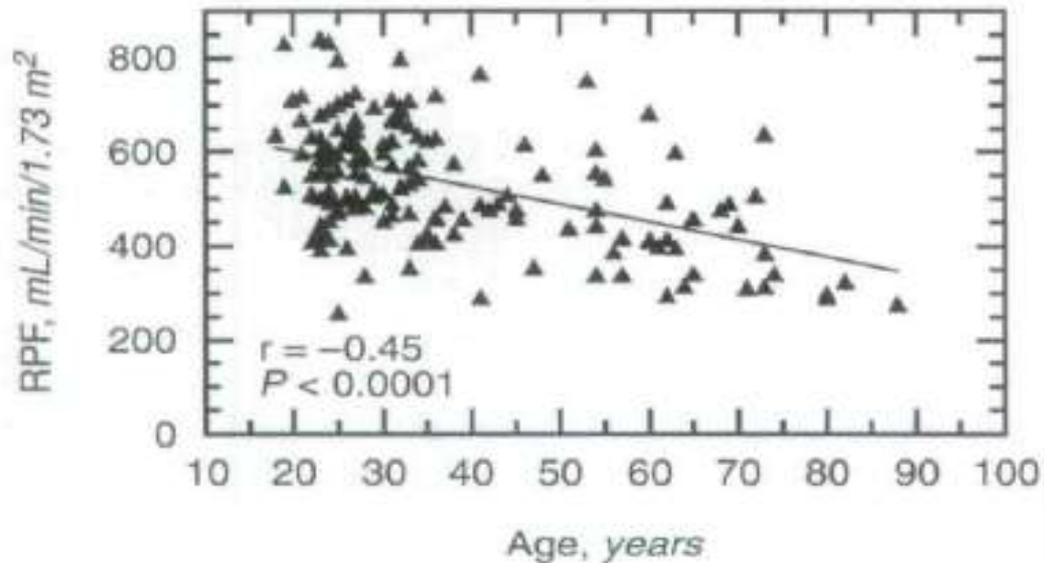
Age-related changes in healthy subjects

(K. Hoang et al, KI 2013; 64: 1418)



$\Delta = 0.5$ ml/min/yr

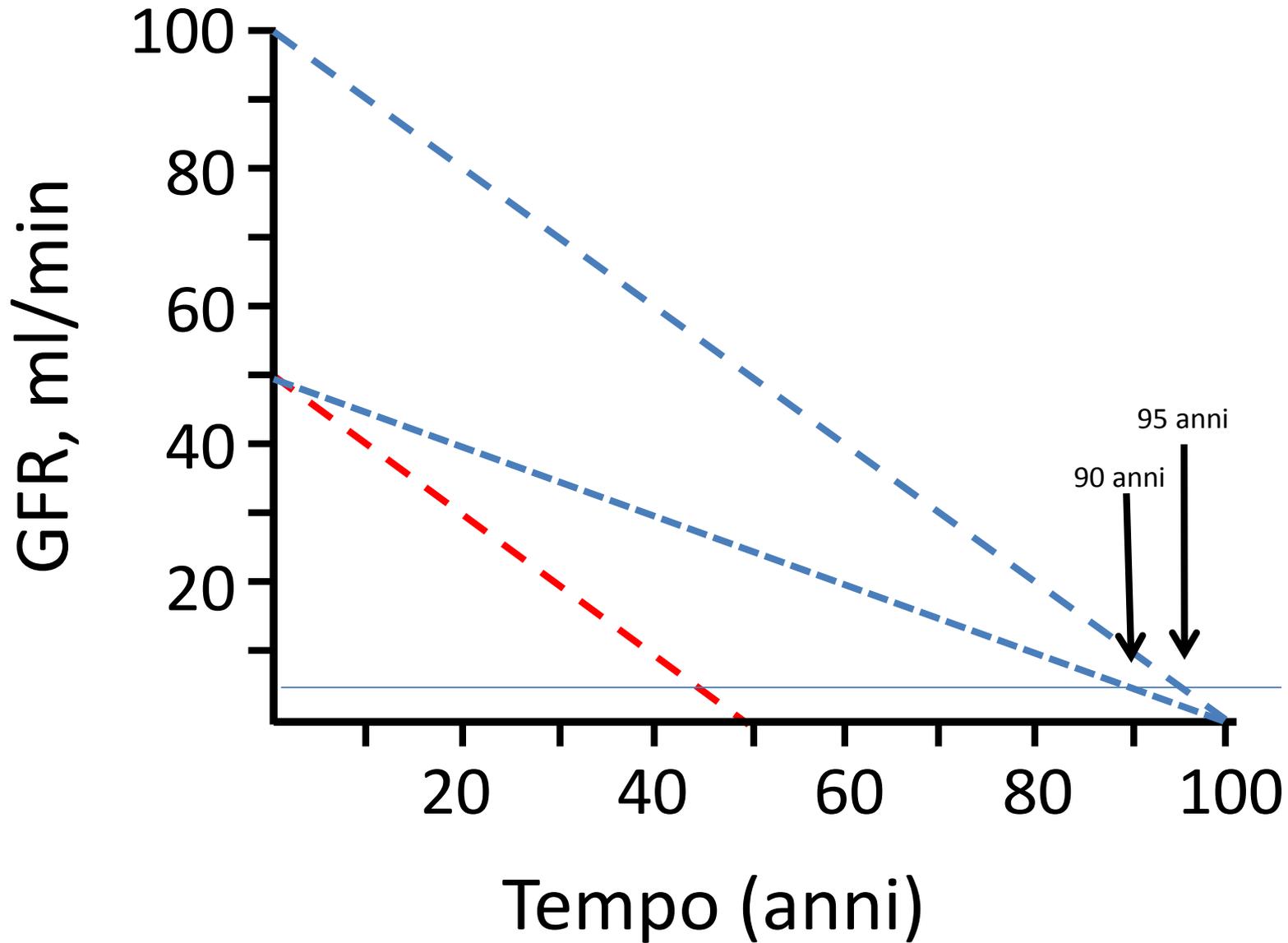
(Davis&Shock JCI 1950=0.8)



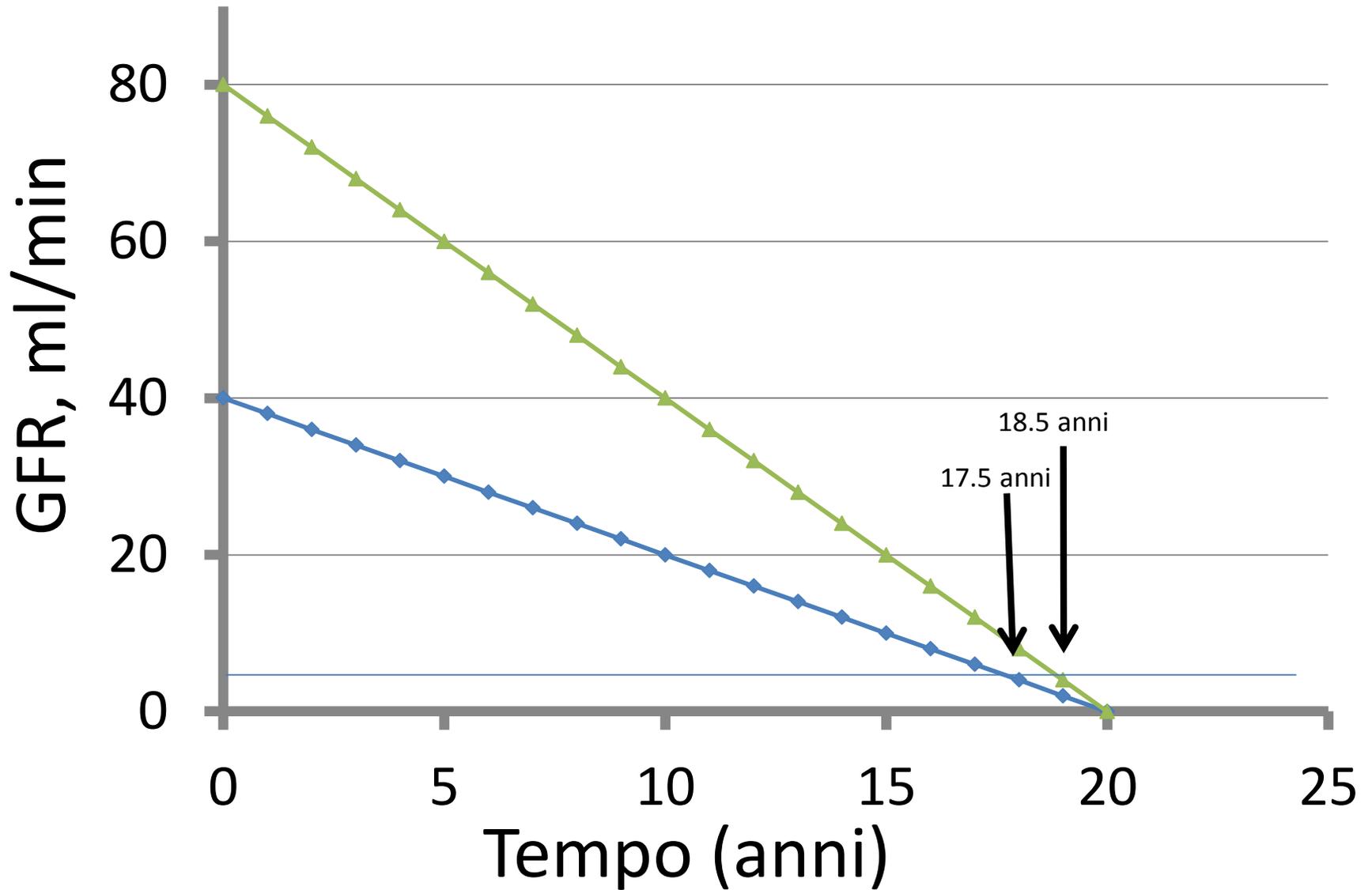
$\Delta = 3.5$ ml/min/yr

Kahwagji-Vo TI 2016
 $\Delta = 1.12$ ml/min/y in Tx viv

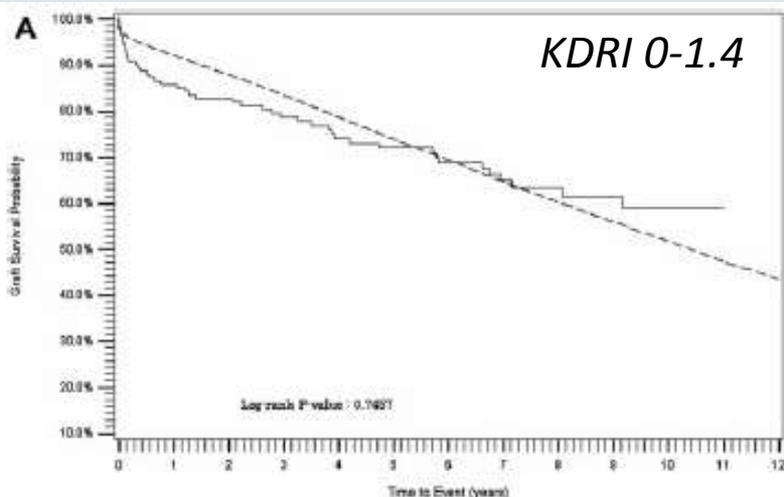
Perdita di GFR 1 ml/min/anno (2 reni)



Perdita di GFR 2 ml/min/anno (1 rene)



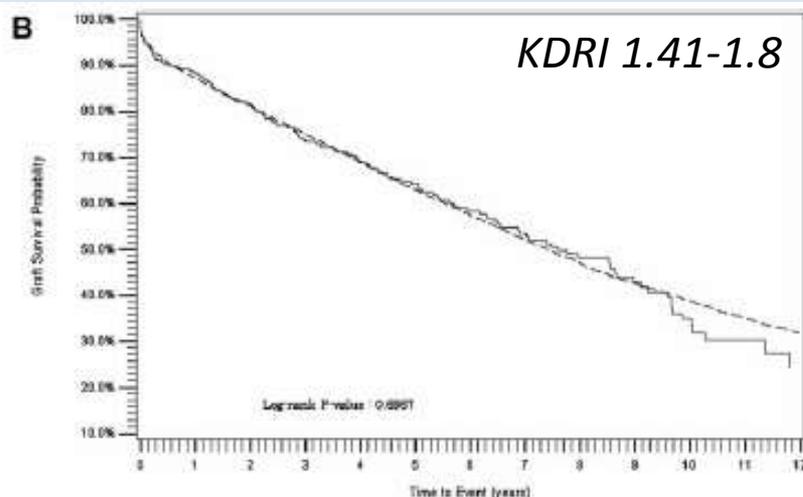
Outcome of adult DKT by KDRI in the United States



Patients at Risk

Time	0	2	4	6	8
SKT	491	394	256	206	134
DKT	141	107	81	62	41

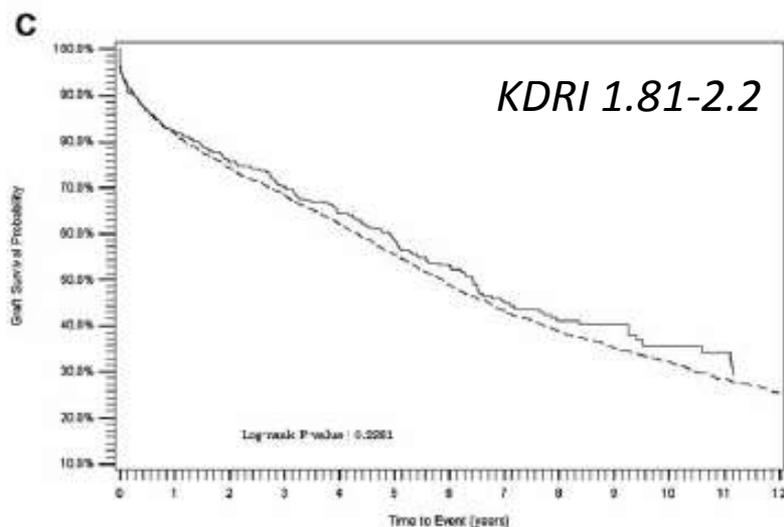
Single or Dual H₁ TX — DKT — SKT



Patients at Risk

Time	0	2	4	6	8
SKT	1133	1103	780	493	294
DKT	321	228	148	90	85

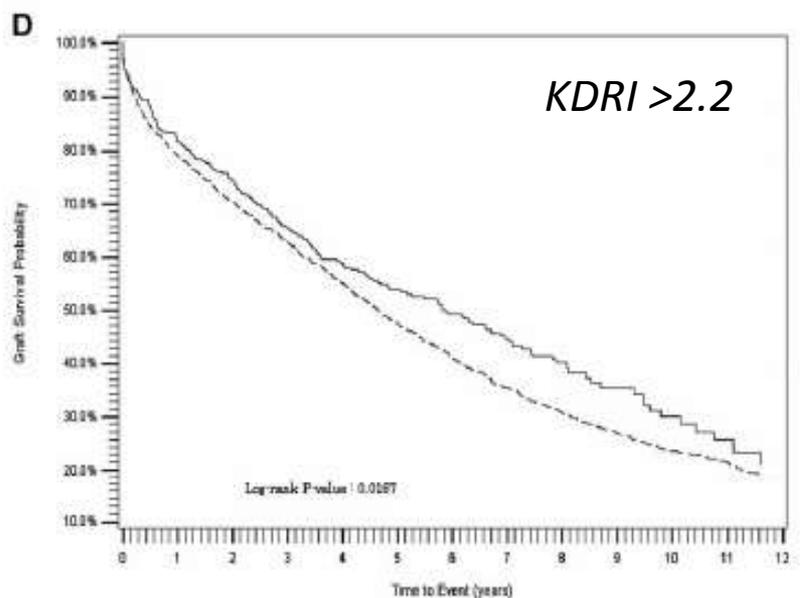
Single or Dual H₁ TX — DKT — SKT



Patients at Risk

Time	0	2	4	6	8
SKT	6125	4529	2772	1622	935
DKT	397	272	154	119	65

Single or Dual H₁ TX — DKT — SKT



Patients at Risk

Time	0	2	4	6	8
SKT	2514	1440	920	545	322
DKT	442	309	190	121	91

Single or Dual H₁ TX — DKT — SKT

Conclusioni

- L'outcome clinico di Tx da donatori 60-70 con assenza di copatologie vascolari e conservata funzione renale è eccellente e giustifica l'assegnazione di tali organi a Tx in singolo secondo soli criteri clinici
- L'uso di criteri istologici per l'assegnazione in singolo o doppio di reni da donatori anziani con rischio c.v. non pare fornire vantaggi rispetto l'assegnazione su base clinica
- Il Tx di reni in doppio ha risultati clinici eccellenti entro i limiti del f.u. della casistica (5.5 aa), ma comporta un concreto rischio di utilizzo non massimale dei donatori. Le aspettative di maggior durata del DKT vs Tx in singolo dagli stessi donatori non trovano supporto teorico né osservazionale
- Sono opportuni criteri alternativi, non (solo) istologici, per l'assegnazione di organi a DKT vs SKT



AS|PRE|MA|RE

Fondazione Bocconi
per la ricerca e la prevenzione
delle malattie renali e
cardiovascolari ONLUS



Ospedale Niguarda



Sistema Socio Sanitario
Regione Lombardia



***TRAPIANTO RENALE:
NUOVE FRONTIERE PER ESPANDERE
IL POOL DI DONATORI***

**Donatori marginali e trapianto di doppio rene
nell'area NITp**

***Giacomo Colussi
S.C. Nefrologia; ASST GOM Niguarda***