

IL TRAPIANTO PRE-EMPTIVE DA DONATORE VIVENTE

E. Bertoni, M. Salvadori

Unità Operativa Nefrologia Dialisi e Trapianti, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze

Preemptive living donor kidney transplant

We analyze and describe the epidemiology, characteristics and outcome of patients who underwent preemptive kidney transplants from living donors. The outcome of preemptive transplants from deceased donors and that of living donor transplants in patients who have started dialysis are often compared with the outcome of preemptive transplants from living donors. The causes of the better outcome of preemptive kidney transplants are analyzed here. We have examined data from large registries including the Collaborative Transplant Study, USRDS and ANZDATA registry as well as the results of single-center studies and data from developing countries. Overall, preemptive transplantation is more frequently performed with living donors. Recipients are often younger and have fewer vascular comorbidities. Also late referrals are less frequent with preemptive kidney transplantation. The data described by different studies may be discordant, but this is caused by different factors linked to the studies, as well as donor type, recipient age and residual renal function at transplant. Preemptive transplant usually has a better outcome because of the avoidance of dialysis-related comorbidities. Preemptive transplant is associated with less delayed graft function, fewer acute rejections, and better graft and patient survival rates. (G Ital Nefrol 2009; 26: 478-87)

Conflict of interest: None

KEY WORDS:

Epidemiological characteristics, Preemptive transplant outcomes, Transplant registries, Preemptive transplant, Uremia and dialysis

PAROLE CHIAVE:

Caratteristiche epidemiologiche, Outcomes del trapianto pre-emptive, Registri di trapianti, Trapianto pre-emptive, Uremia e dialisi

✉ Indirizzo degli Autori:

Dr.ssa Elisabetta Bertoni
Unità Operativa Nefrologia Dialisi e Trapianti
Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi
Viale Pieraccini, 18
50139 Firenze
e-mail: elisabettabertoni@gmail.com

PERCHÉ FARE TRAPIANTO PRE-EMPTIVE

I pazienti che si avvicinano all'insufficienza renale cronica terminale sempre più sono orientati a scegliere un trapianto renale *pre-emptive* per evitare la dialisi e/o per minimizzare le complicanze legate all'insufficienza renale cronica terminale. Il trapianto renale eseguito *pre-emptive*, rispetto al trapianto dopo l'inizio della dialisi, soprattutto se protratta, ha dimostrato di avere una più lunga sopravvivenza. Resta ancora da definire se un breve periodo in dialisi sia ininfluente sulla sopravvivenza del trapianto.

In un ampio studio retrospettivo sono stati raccolti dati di trapianti renali eseguiti negli Stati Uniti nel decennio 1990-2000, utilizzando il registro USRDS, con almeno un *follow-up* di un anno. In totale sono stati raccolti i dati di 81130 pazienti che ricevevano il primo trapianto di rene sia da vivente che da cadavere. La durata della dialisi prima del trapianto, considerata come variabile continua, era associata ad un modesto incremento del rischio di perdita del

trapianto nel tempo (Hazard Ratio = 1.02 per anno di durata di dialisi $p < 0.001$). Quando invece la dialisi era considerata come variabile categorica (0-14 giorni vs >14 giorni), l'aumentato rischio di perdita del trapianto raggiungeva la significatività statistica solo quando la durata della dialisi era >6 mesi. Per quello che riguarda la sopravvivenza del ricevente, la durata della dialisi aveva un HR di 1.04 per anno; tuttavia il rischio di mortalità raggiungeva la significatività statistica solo quando la dialisi era più lunga di un anno.

Le conclusioni degli Autori di tale analisi (1) erano che una dialisi di 6 mesi non comportava rischi per la sopravvivenza di organo o paziente.

Tuttavia la maggioranza degli Autori concorda che la dialisi ha un effetto negativo sulla sopravvivenza del trapianto.

La dialisi infatti comporta un'evoluzione più accelerata del danno vascolare e metabolico, che può predisporre ad un peggiore *outcome* di chi riceve il trapianto. Infatti diversi studi hanno documentato

un'accelerazione del processo aterosclerotico del paziente in dialisi (2-4). Inoltre la dialisi è associata ad un aumentato accumulo di diversi fattori proinfiammatori e proaterogeni che possono influenzare negativamente la sopravvivenza sia del paziente che del trapianto (5-7).

È ben documentato che i pazienti in dialisi hanno alterazioni della concentrazione di numerose sostanze (omocisteina, AGE, lipoproteine) che possono predisporli sia ad un danno cardiovascolare, sia ad un danno vascolare del rene trapiantato. Inoltre la malnutrizione, lo stato infiammatorio cronico, l'alterata funzione immunologica, e l'inadeguata *clearance* che spesso accompagna i pazienti con insufficienza renale cronica, possono anche predisporli ad una ridotta tolleranza verso i farmaci immunosoppressivi dopo trapianto. Di conseguenza, i pazienti da lungo tempo in dialisi possono essere in una condizione svantaggiata quando finalmente ricevono il trapianto.

Altri Autori hanno osservato più in dettaglio i rischi connessi alla sopravvivenza del paziente trapiantato e stigmatizzano che le cause più frequenti di morbilità e mortalità sono connesse all'apparato cardiovascolare (8). I fattori che contribuiscono all'aumentato rischio cardiovascolare nel paziente trapiantato di rene, sono in parte legati al trapianto di per sé, in parte connessi alla condizione uremica ed al persistere della stessa. Infatti l'evidenza suggerisce che la maggioranza dei pazienti con insufficienza renale ha già anomalie cardiovascolari prima dell'inizio della dialisi e che la dialisi accelera lo sviluppo della malattia cardiovascolare. Infatti, prima della dialisi, i pazienti hanno spesso evidenza di malattia cardiovascolare, come ad esempio ipertrofia del ventricolo sinistro, cardiomiopatia dilatativa e storia di insufficienza cardiaca congestizia. Studi sequenziali in pazienti in dialisi indicano che il profilo di rischio cardiovascolare può peggiorare con il tempo trascorso in dialisi, particolarmente nei pazienti con scarso controllo della pressione arteriosa (9, 10).

In uno studio eseguito da Meier-Kriesche (11) eseguito su 2405 coppie di reni provenienti dallo stesso donatore, ma trapiantati in pazienti con diversa durata di dialisi, è stato visto che la sopravvivenza a 5 e a 10 anni del trapianto era significativamente peggiore nei riceventi che avevano trascorso più di 24 mesi in dialisi (58 e 29% rispettivamente) paragonata a quella di coloro che avevano trascorso meno di 6 mesi in dialisi (78 e 63%, rispettivamente; $p < 0.001$).

Dall'insieme dei dati riportati dai vari studi, emerge chiaramente che la dialisi e la sua durata hanno un effetto negativo sulla sopravvivenza sia del rene

trapiantato che del ricevente stesso.

Molti sono i fattori dialisi-associati responsabili di questo fatto: certamente prevalgono i fattori cardiovascolari ed il loro aggravarsi durante la dialisi, da qui l'importanza della possibilità di fare trapianto prima di iniziare la dialisi: il cosiddetto trapianto "pre-emptive".

Lo stesso lavoro di Meier-Kriesche (11), sopra citato, analizzando 56587 trapianti da cadavere e 21836 trapianti da vivente dai dati USRDS, osserva che la sopravvivenza del trapianto a 10 anni corretta per i fattori di rischio nei trapianti da cadavere, era del 69% per i trapianti *pre-emptive* vs il 39% per i trapianti con oltre 24 mesi di dialisi. Nel caso di trapianto da vivente, la sopravvivenza a 10 anni del trapianto, sempre aggiustata per i fattori di rischio, era del 75% per il *pre-emptive* vs il 49% per i trapianti con oltre 24 mesi di dialisi.

Il trapianto *pre-emptive*, dunque, si accompagna ad una migliore sopravvivenza. Tale tipo di trapianto può essere fatto sia da donatore vivente che da donatore cadavere, ma in entrambi i casi esistono fattori limitanti. Nel caso di trapianto da vivente è fattore limitante la disponibilità di un donatore. Nel caso di un trapianto da cadavere, disporre di un organo a favore di persona che ancora non ha iniziato il trattamento dialitico, non viene accettato da molte organizzazioni, sia per la carenza di organi che per non sfavorire i pazienti già in trattamento dialitico.

TEST DI VERIFICA

1) La dialisi prima del trapianto ha un effetto negativo sulla sopravvivenza del trapianto per:

- Accelerato danno vascolare
- Accelerato danno metabolico
- Accresciuto stato di malnutrizione
- Tutti i precedenti
- Nessuno dei precedenti.

2) Nello studio di Meier-Kriesche sulle coppie di reni, i reni trapiantati in pazienti con meno di 6 mesi di dialisi avevano una sopravvivenza a 10 anni del:

- 30%
- 44%
- 63%
- 70%
- Sconosciuta per non adeguato *follow-up*.

3) Il trapianto *pre-emptive* da donatore cadavere non è particolarmente diffuso per:

- Difficoltà organizzative
- Problemi medico-legali

- c. Per non sfavorire pazienti già in dialisi
- d. Perché non porta sostanziali vantaggi
- e. Perché quasi sempre esiste la possibilità di una donazione da vivente.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

FONTI DATI, EPIDEMIOLOGIA E DEMOGRAFIA

Passando ora ad esaminare i dati disponibili per analizzare l'epidemiologia e la demografia del trapianto *pre-emptive*, è doveroso fare una premessa. La maggioranza dei dati provengono da grossi registri che, in modo retrospettivo analizzano spesso popolazioni non omogenee, in periodi diversi, unendo nella stessa analisi trapianto renale *pre-emptive* da donatore cadavere e da donatore vivente, anche se nei paesi occidentali, e quindi nei maggiori registri, la maggior parte dei trapianti *pre-emptive* è eseguita da donatore vivente.

Dai dati del *Collaborative Transplant Study*, considerando i trapianti da cadavere relativi agli ultimi 10 anni, emerge come solo il 2% dei trapianti sia stato destinato a programmi *pre-emptive* (1640/68519). Considerando invece, i trapianti da donatore vivente imparentato degli ultimi 20 anni, il trapianto *pre-emptive* è stato praticato nel 14% dei casi (2885/21028). Tale percentuale saliva al 29% nel caso di soggetti fra 0 e 18 anni (930/3227) (12).

Kasiske (13), analizzando i dati USRDS, nel periodo

fra il 1995 e 1998, riporta che il 13.2% dei trapianti eseguiti (38836) erano stati *pre-emptive*. Nel caso di trapianto da cadavere il 7.7% era stato *pre-emptive*, mentre nel caso di donatore vivente il 24% era stato *pre-emptive*. Globalmente la maggioranza dei trapianti *pre-emptive* viene fatta negli USA da donatori viventi, ma il 38.6% dei trapianti *pre-emptive* viene comunque da donatori cadavere.

Nel 2001 Mange (14) riporta i dati USRDS relativi a pazienti Americani adulti trapiantati da donatore vivente fra il 1994 ed il 1997. Si tratta in totale di 8481 trapianti renali da vivente di cui 1819 *pre-emptive* e 6662 non *pre-emptive*. Analizzando le caratteristiche demografiche prevalevano i bianchi fra i trapianti *pre-emptive*, ma non c'erano differenze per sesso, età, stato sociale.

Sempre usando come fonte i dati USRDS, Terasaki (15) osserva che nel periodo 1994-2002 la percentuale dei trapianti *pre-emptive* era del 25% fra i trapianti da vivente, ma, analizzandone l'andamento, tale pratica non era andata aumentando: c'era stato solo un modesto incremento fra il 1994 ed il 2001, passando dal 22 al 27%.

Mange (16) in un lavoro successivo riporta gli stessi dati, osservando però che, mentre nell'adulto la percentuale di *pre-emptive* da vivente è del 25%, nei bambini sale al 34%.

In un lavoro ancora più recente Gill et al. (17) analizzano con estrema accuratezza 11290 trapianti da donatore vivente di cui 2999 *pre-emptive* e 8291 non *pre-emptive*. Si tratta di dati tratti ancora dall'USRDS, integrati dai dati UNOS relativi all'adulto nel periodo 1987-1996. I principali dati demografici con le significatività statistiche sono riportati nella Tabella I.

Si può osservare che i riceventi *pre-emptive* sono più giovani, meno frequentemente maschi, più raramente di razza nera, più frequentemente affetti da nefropatia

TABELLA I - CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI CON TRAPIANTO DA DONATORE VIVENTE

Caratteristiche	Tutti i riceventi	Pre-emptive	Non pre-emptive	p
Numero	11290	2999	8291	
Età ricevente	39±12	38±11	39±12	0.01
Sesso maschile %	58	55	59	<0.0001
Razza nera %	12	7	14	<0.0001
Causa di malattia renale				
Ipertensione %	10	6	12	<0.0001
Rene policistico %	6	8	5	<0.0001
Età donatore	38±11	39±11	38±11	<0.0001
Zero HLA mismatch %	22	24	21	0.004
PRA 0-10 %	67	71	65	<0.0001

TABELLA II - CARATTERISTICHE DEMOGRAFICHE DEI *PRE-EMPTIVE* VS NON *PRE-EMPTIVE* DA DONATORE VIVENTE

Variabile	Pre-emptive (n=578)	Non pre-emptive (n=2025)	p
Età al trapianto	35.0 (33.7-36.4)	37.7 (37.0-38.4)	<0.001
Età donatore	46.4 (45.5-47.3)	45.7 (45.2-46.1)	0.17
"Late referral"	3%	18%	<0.0001
Rigetto vascolare	8.49%	13.12%	0.009
Malattia coronarica	3%	7%	<0.001
Malattia vascolare periferica	1%	4%	<0.001
Ipertensione	91%	95%	<0.0001

policistica, non immunizzati (17).

Esistono poi studi monocentrici, sempre Americani, di dimensioni ovviamente più piccole sul trapianto *pre-emptive*, come ad esempio quello dei trapianti riportati dalla *Mayo Clinic*. Nello studio vengono analizzati 438 trapianti da vivente eseguiti fra il 2000 ed il 2002, di cui il 44% è *pre-emptive*. Anche qui sono più le donne degli uomini ad essere state sottoposte a trapianto *pre-emptive* (18).

Papalois (19) analizza l'attività dell'Università del Minnesota nel periodo 1984-1998 relativa a 1074 trapianti da donatore vivente, di cui 313 (29.1%) *pre-emptive*. Differentemente dai precedenti lavori non trova importanti differenze statistiche fra i dati demografici di *pre-emptive* e non *pre-emptive*.

Un'analisi molto estesa e ben condotta sui trapianti *pre-emptive* da donatore vivente è stata effettuata dal registro dei trapianti Australiano-Neozelandese. Sono stati analizzati complessivamente 2603 pazienti, di cui 578 con trapianto *pre-emptive* e 2025 con trapianto non *pre-emptive*, tutti da donatore vivente. I dati demografici sono illustrati nella Tabella II. I *pre-emptive* erano più giovani, meno frequentemente fumatori, meno aborigeni, con minori comorbidità (20).

Infine dati di piccole dimensioni, ma di un certo interesse vengono o da paesi in via di sviluppo o da paesi come il Giappone, nei quali il trapianto da cadavere essendo poco praticato, il trapianto da donatore vivente è largamente prevalente, incluso il *pre-emptive*.

Un lavoro Egiziano riferisce un'analisi monocentrica di 25 anni, in cui sono stati eseguiti 1279 trapianti da vivente di cui il 6.4% *pre-emptive*. I dati demografici di maggiore rilievo sono il minor numero di maschi nei trapianti *pre-emptive* ed il maggior numero di trasfusioni nei pazienti trapiantati provenienti dalla dialisi (21).

Il registro Coreano riporta i dati di 494 trapianti renali da donatore vivente eseguiti fra il 1990 ed il 2006, di cui il 15% *pre-emptive*. Non vengono trovate differenze statistiche nei dati demografici (22).

Il registro Giapponese dei trapianti, relativo al 2005,

su 834 trapianti renali da donatore vivente riporta che il 13.4% era eseguito prima dell'inizio della dialisi (23).

In conclusione emerge globalmente che il trapianto *pre-emptive* è eseguito soprattutto da donatore vivente, anche se i registri di maggiore dimensione riportano dati di un certo rilievo con donatore cadavere. Il trapianto *pre-emptive* da donatore vivente è in lenta ma costante ascesa.

Gli studi di piccole dimensioni non registrano differenze demografiche di rilievo fra trapianto *pre-emptive* o non *pre-emptive* da donatore vivente. Dati di maggiore interesse vengono dall'analisi di grossi registri.

La più giovane età al trapianto nei *pre-emptive* è confermata anche dal registro Australiano, che registra anche dati quali le minori comorbidità vascolari nei trapianti *pre-emptive*, una minor tendenza al fumo. Ovviamente sono meno frequenti fra i *pre-emptive* i "late referral". Il registro Australiano riporta anche una minore incidenza di rigetti, in particolare vascolari, fra i *pre-emptive*. L'effetto favorente il rigetto da parte del protratto trattamento dialitico è, come vedremo, oggetto di una interessante osservazione (24).

TEST DI VERIFICA

4) Dal registro USRDS risulta che negli USA il trapianto *pre-emptive* è eseguito:

- Nell'80% dei trapianti da vivente e nel 7% di quelli da cadavere
- In uguale percentuale sia da vivente che da cadavere
- Nel 24% dei trapianti da vivente e nel 7.7% di quelli da cadavere
- Nei bambini fra 0 e 18 anni è sempre *pre-emptive*
- Non si fa trapianto *pre-emptive* da vivente nei non consanguinei.

5) Dai dati USRDS riportati da Mange il trapianto pre-emptivo da vivente prevale:

- a. Nella razza bianca
- b. Nel sesso maschile
- c. Nei pazienti più anziani
- d. Negli strati più poveri della popolazione
- e. Nei ceti meno secolarizzati.

6) Dal registro Australiano-Neozelandese risulta che il trapianto pre-emptivo da vivente è più frequente:

- a. Nei soggetti più giovani
- b. Nei non aborigeni
- c. Nei non fumatori
- d. Tutte le precedenti
- e. Nessuna delle precedenti.

DATI DI OUTCOME

I trapianti pre-emptivi sia da vivente che da cadavere hanno una migliore sopravvivenza del "graft".

Dai dati del CTS si può osservare che globalmente i trapianti pre-emptivi da donatore vivente imparentato hanno una sopravvivenza del graft a 10 anni del 65%, mentre la sopravvivenza di chi ha fatto un anno o più di dialisi è del 55% (12). Tale differenza non è osservabile nei minori di 18 anni (Figg. 1, 2). Trattandosi di dati di registro non è dato sapere se questa differenza sia da ascrivere ad una ridotta compliance.

Dal lavoro già citato di Meier-Kriesche (11) sull'analisi del destino dei reni di coppia, si osserva chiaramente, pur trattandosi di reni da cadavere, l'effetto benefico del trapianto pre-emptivo. La sopravvivenza del "graft" dei pazienti senza dialisi o con un periodo di dialisi non superiore ai 6 mesi era del 63% a 10 anni, mentre quella dei pazienti con più di 24 mesi di dialisi era solo del 29%. Nello stesso lavoro vengono analizzati retrospettivamente i dati di sopravvivenza USRDS e si osserva (Tab. III) che l'effetto migliorativo sulla sopravvivenza legato al trapianto pre-emptivo è più forte nel trapianto da cadavere che nel trapianto da vivente. Nella Tabella III, il trapianto pre-emptivo da cadavere è considerato gruppo di riferimento nel modello che valuta l'impatto del tempo in dialisi sui trapianti da cadavere vs quelli da vivente. Solo i trapianti pre-emptivi da vivente vanno significativamente meglio dei trapianti pre-emptivi da cadavere (la sopravvivenza corretta del trapianto a 10 anni è del 75% vs il 69%, $p < 0.001$). Tutte le altre categorie vanno significativamente peggio. I trapianti da vivente in pazienti che erano stati in dialisi oltre 6 mesi erano associati ad un rischio significativamente più alto di perdita del trapianto ($RR=1.4$, $p < 0.001$) rispetto ai trapianti pre-emptivi da cadavere con una sopravvi-

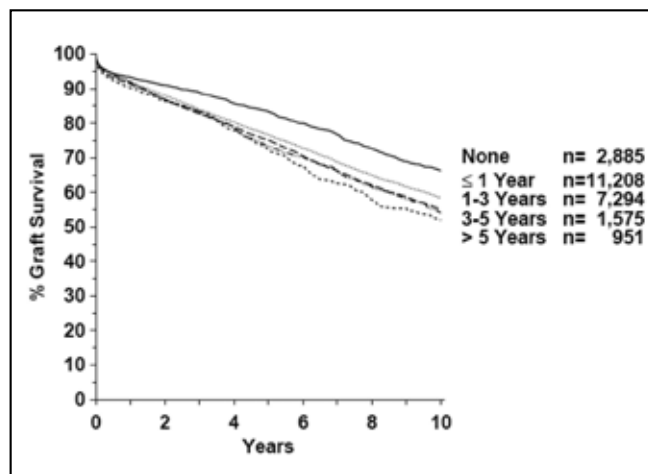


Fig. 1 - Sopravvivenza del graft per tempo di dialisi nel trapianto da donatore vivente. Riceventi 1° trapianto di rene 1985-2007.

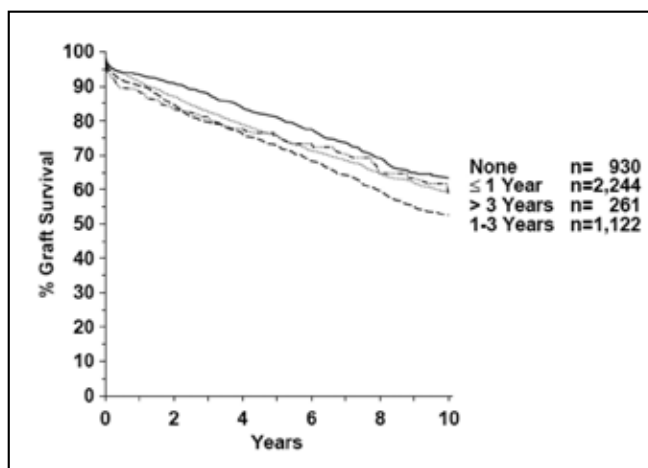


Fig. 2 - Sopravvivenza del graft per tempo di dialisi nel trapianto da donatore vivente. Riceventi 1° trapianto di rene 1985-2007. Età ricevente 0-18 anni.

venza a 10 anni del 62% vs 69% rispettivamente.

Dalla Tabella si evince che gli effetti migliorativi sulla sopravvivenza del rene nel trapianto pre-emptivo sono comuni al trapianto da cadavere ed a quello da vivente. Tuttavia l'effetto è più evidente nel caso del trapianto da cadavere. Sempre dalla stessa Tabella si evince l'effetto negativo della dialisi. Infatti un trapianto da vivente che abbia 2 anni di dialisi ha un'attesa di sopravvivenza uguale ad un trapianto da cadavere con solo 6 mesi di dialisi. Dall'insieme dei dati si può concludere che qualora sia disponibile un donatore vivente, è opportuno che il trapianto sia fatto il più precocemente possibile (possibilmente pre-emptivo).

Nello studio di Mange (14), in cui sono stati esaminati retrospettivamente 8481 pazienti (dati USRDS) trapiantati da donatore vivente, 1819 avevano eseguito trapianto pre-emptivo. In una osservazione a 4 anni

TABELLA III - SOPRAVVIVENZA CORRETTA A 10 ANNI NEL TRAPIANTO DA CADAVERE CONFRONTATA COL TRAPIANTO DA VIVENTE A SECONDA DEL TEMPO TRASCORSO IN DIALISI

Durata dialisi	Donatore cadavere		Donatore vivente	
	RR (CI)	Sopravvivenza del trapianto	RR (CI)	Sopravvivenza del trapianto
Pre-emptive	1 (rif)	69%	0.84 (0.7-0.9)	75%
0-6 mesi	1.9 (1.8-2)	49%	1.4 (1.2-1.5)	62%
6-12 mesi	2.0 (1.9-2.1)	47%	1.6 (1.5-1.8)	56%
12-24 mesi	2.3 (2.1-2.4)	43%	1.8 (1.6-1.9)	54%
>24 mesi	2.5 (2.3-2.6)	39%	2.1 (1.9-2.3)	49%

i trapianti *pre-emptive* analizzati, con Kaplan Meier, avevano una migliore sopravvivenza ($p=0.009$).

L'Autore riporta una minore incidenza di ritardata ripresa funzionale rispetto ai non *pre-emptive* (2.5% vs 5.1%). Inoltre significativamente un minor numero di pazienti aveva rigetti acuti confermati da biopsia nei primi 6 mesi (5.5% vs 14.6%). Nei trapianti non *pre-emptive* la durata della dialisi prima del trapianto era un predittore di rigetto acuto. Infatti la probabilità di fare rigetto aumentava in modo significativo con la durata della dialisi pre-trapianto ($p<0.001$).

In un lavoro più recente lo stesso Autore (24) ha osservato che nei trapianti da donatore vivente l'esposizione alla dialisi potenzialmente influenza la risposta immune, aumentando il rischio di rigetto.

Questi dati sono in accordo con studi condotti su pazienti con insufficienza renale cronica sugli alterati processi immuni. Infatti alcuni Autori hanno evidenziato una differente attivazione delle cellule T fra pazienti dialisi dipendenti e pazienti con insufficienza renale cronica, ma non ancora in dialisi (25): la dialisi aumenterebbe i livelli di cellule T attivate (*markers* CD25) e abbasserebbe i livelli degli inibitori delle cellule T. Inoltre, se confrontati con pazienti sani, i pazienti in dialisi avrebbero una più alta percentuale di cellule T comprese nei Th1, aumentando dunque la facilità a fare rigetti cellulari (26).

Anche Gill (17) su un vasto numero di trapianti *pre-emptive* riporta una ridotta incidenza di rigetti acuti nei *pre-emptive* da vivente, ma non in quelli da cadavere. L'Autore ha anche compiuto uno studio interessante sul comportamento del GFR nei trapianti *pre-emptive* da vivente, prima e dopo trapianto renale. In primo luogo ha osservato che, a seguito di trapianto *pre-emptive* si realizza un più lento declino del GFR rispetto al trapianto non *pre-emptive*. Tuttavia, l'Autore ha notato che né la ridotta incidenza di ritardata ripresa funzionale, né la ridotta incidenza di rigetti acuti,

spiega tale fenomeno. Secondo l'Autore il più lento declino del GFR in caso di trapianto *pre-emptive* deve avere altre, per ora non identificate cause.

Riguardo al filtrato renale glomerulare pre-trapianto in caso di trapianto *pre-emptive* o non *pre-emptive*, sembra che l'andamento post-trapianto sia indipendente dal livello di funzione renale al momento del trapianto.

Ishani et al. (27), analizzando datiUSRDS trova che i riceventi di trapianto *pre-emptive* si comportano nello stesso modo indipendentemente dall'eGFR che avevano al momento in cui hanno ricevuto il trapianto. Gli Autori infatti non hanno trovato alcuna correlazione fra il GFR prima del trapianto ed il GFR a 6 mesi, suggerendo che la funzione del trapianto renale è indipendente dalla funzione residua pre-trapianto. In base a questi dati suggeriscono che il trapianto renale *pre-emptive* potrebbe essere dilazionato purché non insorgano sintomi uremici.

Ad una simile conclusione, in un'analisi recente, arriva lo studio dell'Università del Minnesota (28). Qui gli Autori, esaminando una casistica monocentrica di quasi 700 trapianti *pre-emptive* da vivente, hanno trovato che una migliore funzione dei reni nativi prima del trapianto era associata con una miglior funzione subito dopo il trapianto, tuttavia questa migliore funzione si attenuava durante il primo anno post-trapianto. Inoltre una migliore funzione pre-trapianto non garantiva una migliore sopravvivenza del *graft*. Gli Autori confermano che il tempo ottimale per un trapianto *pre-emptive* da vivente sarebbe quando il paziente raggiunge il più basso livello di funzione renale, ma non ancora i sintomi dell'uremia.

Senza dubbio questa sarebbe la situazione ottimale, tuttavia è ben noto in nefrologia, che fattori di danno, in particolare quello cardiovascolare, sono operanti anche in stadi precoci dell'insufficienza renale cronica (CKD). Quindi, in caso di disponibilità di donatore vi-

vente è probabilmente opportuno procedere a trapianto senza attendere stadi troppo tardivi dell'evoluzione della nefropatia.

In effetti un'altra analisi fatta presso l'Università del Minnesota sui trapianti *pre-emptive* (19), trova una migliore sopravvivenza dei pazienti con trapianto *pre-emptive*, rispetto ai non *pre-emptive*. La differenza è più marcata in caso di donatore cadavere ($p < 0.001$, a 5 anni), ma è anche evidente nei casi di donatore vivente ($p = 0.02$).

Il registro Australiano su 2603 trapianti da donatore vivente di cui 22% *pre-emptive* (20) conferma una sopravvivenza del graft a 1, 5, 10 anni migliore nei trapianti *pre-emptive* rispetto ai non *pre-emptive* ($p = 0.0036$). Il trapianto *pre-emptive* è associato ad un significativo vantaggio di sopravvivenza del paziente, rispetto ai non *pre-emptive* quando analizzato per tempo del trapianto ed aggiustato per età e sesso ($p = 0.006$). La sopravvivenza del paziente per i trapianti *pre-emptive* e i non *pre-emptive* è rispettivamente 97% e 93% a 5 anni e 93% e 84% a 10 anni, non c'era differenza significativa nel tasso di rigetti fra *pre-emptive* e non *pre-emptive*, tuttavia il rigetto vascolare era meno frequente nel trapianto *pre-emptive* ($p = 0.04$). All'analisi uni e multivariata per i fattori di rischio di morte del paziente, il trapianto *pre-emptive* si è dimostrato essere l'unico fattore protettivo, HR 0.39 ($p < 0.001$) all'univariata e 0.46 ($p = 0.006$) alla multivariata.

Interessanti e nuove considerazioni riguardo al trapianto *pre-emptive* da donatore vivente vengono da alcuni lavori che fanno riferimento ad esperienze mono o policentriche relative a paesi in via di sviluppo.

Nello studio di John (29), relativo alla casistica dell'ospedale di Vellore (India del sud), 43 pazienti con trapianto *pre-emptive* da vivente sono stati confrontati con 86 pazienti con trapianto dopo inizio della dialisi. Nella loro esperienza gli Autori non osservano una migliore sopravvivenza del graft *pre-emptive* (82.8% vs 82%) ad un anno. Si tratta di sopravvivenze non elevate, ma va considerato il periodo (1989-1996) e la realtà socio-economica. I non *pre-emptive* ricevevano più trasfusioni rispetto ai *pre-emptive* (4.6 ± 2.6 vs 2.4 ± 2.3), avevano una più elevata positività per il virus dell'epatite B e più frequentemente avevano avuto disfunzione epatica nel periodo pre-trapianto. Similmente 6 mesi dopo il trapianto, l'incidenza di positività per l'antigene di superficie B e la disfunzione epatica era più alta nel gruppo non *pre-emptive* rispetto al *pre-emptive*.

Dati abbastanza simili sono riportati dal già citato lavoro relativo all'esperienza Egiziana (21). In questo lavoro il gruppo non *pre-emptive* riceveva più trasfusioni rispetto al *pre-emptive* (65% vs 30%). Non esistevano differenze di rilievo nella sopravvivenza del paziente

e del trapianto a 5 anni, ma la principale causa di morte nei *pre-emptive* era la patologia cardiovascolare, mentre nei non *pre-emptive* questa era sovrastata dalla malattia epatica cronica e dalle infezioni.

In queste realtà sociali, il trapianto *pre-emptive* pur offrendo una uguale sopravvivenza del paziente e dell'organo rispetto al trapianto non *pre-emptive*, elimina alcune complicanze ed inconvenienti della dialisi. Infatti le necessità trasfusionali e le associate morbidità sono più basse. In paesi in via di sviluppo il trapianto *pre-emptive* ha un buon rapporto costo efficacia ed è dunque una pratica raccomandabile.

La percentuale di trapianto *pre-emptive* è notevolmente differente fra i vari paesi. Nel Nord America rappresenta il 25% dei trapianti da donatore vivente; in Europa, in Norvegia ed in Svezia è rispettivamente del 15 e del 9% di tutti i trapianti eseguiti, in Italia è meno dell'1%, mentre in paesi come l'Austria, la Germania e l'Irlanda, il trapianto *pre-emptive* non esiste. Dopo dubbi che sono stati avanzati negli anni '70 ed '80, studi recenti, basati su un ampio numero di pazienti *pre-emptive* e non *pre-emptive* da donatore vivente, hanno dimostrato una riduzione del 52% della perdita del trapianto dopo il primo anno nel *pre-emptive* e una più bassa incidenza di rigetti acuti. Fra i vantaggi del trapianto *pre-emptive* è riportata una migliore riabilitazione ed un minor rischio di perdita del lavoro. Il rischio di una scarsa compliance del paziente che non ha provato il disagio della dialisi, che inizialmente era stata chiamata in causa come fattore limitante, può essere superata da una adeguata preparazione psicologica pre-trapianto (30). Il trapianto *pre-emptive* da vivente risulta inoltre particolarmente vantaggioso in alcuni pazienti affetti da patologie severe come il diabete di tipo I, l'iperossaluria ed altre, spesso ad insorgenza in età pediatrica.

Lo studio più ampio riguardante il trapianto *pre-emptive* nei bambini è il registro del *North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study* (NAPRTCS) (31). Vengono riportati globalmente 2495 bambini trapiantati, dei quali 1090 erano in dialisi peritoneale, 780 in emodialisi e 625 sono stati trapiantati *pre-emptive*. Globalmente circa la metà dei bambini sono stati trapiantati da donatore vivente. Nel caso dei *pre-emptive* la percentuale dei donatori viventi era più elevata (75%), data l'ovvia disponibilità di un donatore. Limitandoci all'analisi dei pazienti che avevano avuto trapianto da donatore vivente la sopravvivenza del graft a 3 anni era dell'92% per i trapianti *pre-emptive* vs 83% dei bambini che avevano fatto dialisi peritoneale e 86% per chi aveva fatto emodialisi prima del trapianto ($p = 0.01$). Usando un modello di analisi multivariata di regressione sono state trovate differenti variabili significative per il loro effetto sulla sopravvivenza del trapianto nel gruppo dei donatori

viventi rispetto ai donatori cadaveri. Per i riceventi da donatore vivente la migliore sopravvivenza del trapianto era associata alla condizione *pre-emptive* vs dialisi peritoneale (RR=0.4, p=0.002) e emodialisi (RR 0.5, p=0.02) e dall'assenza di necrosi tubulare acuta (RR=0.2, p=0.0001). Come atteso, la sopravvivenza era peggiore nella razza nera, rispetto ad altri gruppi razziali (RR=2.9, p=0.03). Nello studio è stato trovato che per i pazienti *pre-emptive*, la sopravvivenza del trapianto era migliore solo nel caso di trapianto da vivente da donatore correlato, rispetto ai pazienti precedentemente in dialisi peritoneale o extracorporea. Questo miglioramento persisteva anche dopo aggiustamento con l'analisi multivariata di regressione. Questo studio è il primo che riporta migliorata sopravvivenza dell'organo nel trapianto *pre-emptive* soprattutto da donatore vivente correlato. Nello studio non è stata osservata differenza nella sopravvivenza dei pazienti nei tra gruppi.

L'aspetto particolare della ridotta compliance negli adolescenti riceventi trapianto di rene *pre-emptive* da donatore vivente è stato analizzato in dettaglio da Kennedy et al. (32) che ha osservato i dati del registro ANZDATA. I dati sono stati analizzati confrontando la "graft survival" in diverse fasce di età e per differenti tempi di attesa in dialisi. La sopravvivenza a 5 e 10 anni per tutti gli adolescenti con trapianto da donatore vivente (rispetto al tempo di attesa) era simile a quella di altri gruppi di età, ma tra gli adolescenti risultava molto evidente il vantaggio del trapianto *pre-emptive*, rispetto alle altre procedure. La sopravvivenza del "graft" a 5 e 10 anni nei trapianti *pre-emptive* da donatore vivente negli adolescenti era rispettivamente 82% e 70%.

Un'altra condizione in cui è indicato il trapianto *pre-emptive* è l'uremia da nefropatia diabetica. In un'analisi di 23238 trapianti in diabetici di tipo 1 e di tipo 2, trapiantati con reni sia di donatori viventi che da cadavere o che ricevevano simultaneamente rene-pancreas, Becker (33) riporta un significativo beneficio per pazienti che ricevevano o trapianto di rene *pre-emptive* da donatore vivente o che ricevevano trapianto simultaneo da cadavere rene-pancreas, sia come sopravvivenza del paziente che del *graft*.

Una condizione importante e sempre più frequente è il re-trapianto. A questo riguardo sarebbe interessante sapere se sia più opportuno fare re-trapianto dopo fallimento del primo organo o se aspettare che il paziente ritorni in dialisi e procedere successivamente al secondo trapianto. Un'analisi a questo riguardo, anche se retrospettiva sui dati USRDS, è stata eseguita da Goldfarb-Rumyantzev (34). Tuttavia anche un'analisi esaustiva, come quella eseguita dall'Autore, non porta a conclusioni definitive. Infatti i fattori che influenzano

la sopravvivenza del rene e del paziente in un secondo trapianto sono tanti, al punto da rendere difficile comprendere il reale vantaggio di un re-trapianto *pre-emptive* ed il suo *timing* nell'intervallo fra primo e secondo trapianto.

CONCLUSIONI

Anche se la maggioranza dei lavori citati porta risultati favorevoli in caso di trapianto *pre-emptive*, in particolare se da donatore vivente, esistono ancora alcune perplessità, in particolare su quali soggetti ne trarrebbero maggior beneficio.

Alcuni addirittura non sono favorevoli al trapianto *pre-emptive* (35), in quanto considerano preferibile massimizzare l'uso della funzione residua dei reni nativi e trarre vantaggio dall'ipotetico effetto immunosoppressivo dell'uremia. Altri, come già detto, ritengono che la *compliance* nei confronti dei farmaci da parte di pazienti che non hanno sperimentato la dialisi sia ridotta.

I dati da noi esaminati sono a volte discrepanti, ma questo dipende da alcuni fattori connessi agli studi esaminati, quali il tipo di donatore (cadavere o vivente), l'età del ricevente, la funzione renale residua al momento del trapianto, il periodo del trapianto.

Globalmente gli *outcomes* del trapianto *pre-emptive* sono migliori rispetto al tradizionale, probabilmente perché si evitano una o più comorbidità legate alla dialisi, prime fra tutte la malattia cardiovascolare.

Non è comunque facile valutare i diversi fattori favorevoli o meno gli *outcomes* del trapianto *pre-emptive*, perché quasi tutti gli studi di rilievo sono retrospettivi. Una risposta al quesito potrebbe venire da uno studio prospettico randomizzato, che in questo settore non è chiaramente eseguibile. Dall'analisi del già citato lavoro di Kasiske (13), risulta che la probabilità di avere un trapianto *pre-emptive* è più elevata fra i pazienti che hanno un donatore vivente disponibile, un'età inferiore a 18 anni, essere di razza bianca, di livello culturale più elevato, impiegati a tempo pieno. Quindi non è sorprendente che razza, etnia, livello culturale siano tutti fattori indipendentemente associati al trapianto *pre-emptive*. Infine bisogna tener conto del problema dei *late referral*. Infatti il trapianto *pre-emptive* è possibile solo se il paziente giunge al nefrologo e al centro trapianti relativamente presto nel corso della sua malattia renale progressiva.

TEST DI VERIFICA

7) Nel trapianto pre-emptivo da vivente una miglior funzione pre-trapianto del ricevente comporta:

- Una migliore funzione precoce post-trapianto
- Non influenza la funzione del trapianto tardiva
- Non è associata con una miglior sopravvivenza del trapianto
- Tutte le precedenti
- Nessuna delle precedenti.

8) Secondo lo studio di Mange i trapianti pre-emptivi rispetto a quelli in pazienti già in dialisi hanno:

- Un maggior numero di rigetti
- Un numero uguale di rigetti
- Hanno più rigetti umorali
- Hanno meno rigetti vascolari
- Non hanno rigetto.

9) Dal lavoro di Meier-Kriesche sui dati di sopravvivenza USRDS (Tab. III), l'effetto migliorativo sulla sopravvivenza del trapianto è maggiore:

- Nel trapianto renale pre-emptivo da vivente
- Nel trapianto renale pre-emptivo da cadavere
- Nel trapianto renale da cadavere di un paziente già in dialisi
- Nel trapianto renale da vivente di un paziente già in dialisi
- Non c'è nessuna differenza.

RIASSUNTO

Gli Autori prendono in considerazione e descrivono l'epidemiologia, le caratteristiche e l'outcome dei pazienti sottoposti a trapianto renale pre-emptivo da donatore vivente. I risultati sono spesso confrontati con l'outcome del trapianto pre-emptivo da donatore cadavere e da donatore vivente dopo l'inizio del trattamento dialitico. Vengono analizzati i motivi di un possibile miglior outcome del trapianto pre-emptivo. Vengono analizzati i dati forniti da grossi registri come il Collaborative Transplant Study. I dati forniti dall'USRDS, dal registro Australiano-Neozelandese e da diversi studi monocentrici anche di paesi in via di sviluppo. Globalmente emerge che il trapianto pre-emptivo è eseguito soprattutto da donatore vivente e questo dato è in lenta, ma costante ascesa. La più giovane età al trapianto nei pre-emptivi è confermata anche dal registro Australiano che segnala anche minori co-morbidità vascolari nei trapianti pre-emptivi. Sono meno frequenti fra i pre-emptivi anche i late referral. I dati esaminati dagli Autori sono a volte discrepanti, ma questo dipende da alcuni fattori connessi agli studi esaminati, quali il tipo di donatore (cadavere o vivente), l'età del ricevente, la funzione renale residua al momento del trapianto, il periodo del trapianto. Globalmente gli outcomes del trapianto pre-emptivo sono migliori, probabilmente perché si evitano una o più comorbidità legate alla dialisi. I migliori dati di outcome comprendono minore incidenza di necrosi tubulare, minor incidenza di rigetti, miglior sopravvivenza di graft e di paziente.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

- Goldfarb-Rumyantzev A, Hurdle JF, Scandling J, et al. Duration of end-stage renal disease and kidney transplant outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 167-75. Epub 2004 Nov 16.
- Meier-Kriesche HU, Port FK, Ojo AO, et al. Effect of waiting time on renal transplant outcome. *Kidney Int* 2000; 58: 1311-7.
- Huysmans K, Lins RL, Daelemans R, Zachée P, De Broe ME. Hypertension and accelerated atherosclerosis in end-stage renal disease. *J Nephrol* 1998; 11: 185-95.
- London JM, Druecke TB. Atherosclerosis and arteriosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 1997; 51: 1678-95.
- Wanner C, Zimmermann J, Quaschnig T, Galle J. Inflammation, dyslipidemia and vascular risk factors in hemodialysis patients. *Kidney Int Suppl* 1997; 62: S53-5.
- Gris JC, Branger B, Vécina F, al Sabadani B, Fourcade J, Schved JF. Increased cardiovascular risk factors and features of endothelial activation and dysfunction in dialysed uremic patients. *Kidney Int* 1994; 46: 807-13.
- Vaziri ND, Gonzales EC, Wang J, Said S. Blood coagulation, fibrinolytic, and inhibitory proteins in end-stage renal disease: effect of hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 828-35.
- Cosio FG, Alamir A, Yim S, et al. Patient survival after renal transplantation: I. The impact of dialysis pre-transplant. *Kidney Int* 1998; 53: 767-72.
- Levin A, Singer J, Thomson CR, Ross H, Lewis M. Prevalent left ventricular hypertrophy in the predialysis population: identifying opportunities for intervention. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 347-54.
- Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. Impact of hypertension on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1996; 49: 1379-85.
- Meier-Kriesche HU, Kaplan B. Waiting time on dialysis as the strongest modifiable risk factor for renal transplant outcomes. *Transplantation* 2002; 74: 1377-81.
- Collaborative Transplant Study. <http://cts.med.uni-heidelberg.de/>

13. Kasiske BL, Snyder JJ, Matas AJ, Ellison MD, Gill JS, Kausz AT. Preemptive kidney transplantation: the advantage and the advantaged. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1358-64.
14. Mange KC, Joffe MM, Feldman HI. Effect of the use or non-use of long-term dialysis on the subsequent survival of renal transplant from living donors. *N Engl J Med* 2001; 344: 726-31.
15. Nishikawa K, Terasaki PI. Outcome of preemptive renal transplantation versus waiting time on dialysis. *Clin Transpl* 2002; 367-77.
16. Mange KC, Weir MR. Preemptive renal transplantation: why not? *Am J Transplant* 2003; 3: 1336-40.
17. Gill JS, Tonelli M, Johnson N, Pereira BJ. Why do preemptive kidney transplant recipients have an allograft survival advantage? *Transplantation* 2004; 78: 873-9.
18. Innocenti GR, Wadei HM, Prieto M, et al. Preemptive living donor kidney transplantation: do the benefits extend to all recipients? *Transplantation* 2007; 83: 144-9.
19. Papalois VE, Moss A, Gillingham KJ, Sutherland DE, Matas AJ, Humar A. Pre-emptive transplants for patients with renal failure: an argument against waiting until dialysis. *Transplantation* 2000; 70: 625-31.
20. Milton CA, Russ GR, McDonald SP. Pre-emptive renal transplantation from living donors in Australia: effect on allograft and patient survival. *Nephrology (Carlton)* 2008; 13: 535-40.
21. el-Agroudy AE, Donia AF, Bakr MA, Foda MA, Ghoneim MA. Preemptive living-donor kidney transplantation: clinical course and outcome. *Transplantation* 2004; 77: 1366-70.
22. Joo KW, Shin SJ, Lee SH, Ha JW, Kim S, Kim YS. Preemptive transplantation and long-term outcome in living donor kidney transplantation, single-center experience. *Transplant Proc* 2007; 39: 3061-4.
23. The Japanese Society for Clinical Renal Transplantation, The Japanese Society for Transplantation: Japanese renal transplant registry: Annual progress report number 2. *Jpn J Transplant* 2006; 41: 340.
24. Mange KC, Joffe MM, Feldman HI. Dialysis prior to living donor kidney transplantation and rates of acute rejection. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 172-7.
25. Descamps-Latscha B, Herbelin A, Nguyen AT, et al. Balance between IL-1 beta, TNF-alpha, and their specific inhibitors in chronic renal failure and maintenance dialysis. Relationships with activation markers of T cells, B cells, and monocytes. *J Immunol* 1995; 154: 882-92.
26. Sester U, Sester M, Hauk M, Kaul H, Köhler H, Girndt M. T-cell activation follows Th1 rather Th2 pattern in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1217-23.
27. Ishani A, Ibrahim HN, Gilbertson D, Collins AJ. The impact of residual renal function on graft and patient survival rates in recipients of preemptive renal transplants. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 1275-82.
28. Akkina SK, Connaire JJ, Snyder JJ, Matas AJ, Kasiske BJ. Earlier is not necessarily better in preemptive kidney transplantation. *Am J Transplant* 2008; 8: 2071-6. Epub 2008 Sep 8.
29. John AG, Rao M, Jacob CK. Preemptive live-related renal transplantation. *Transplantation* 1998; 66: 204-9.
30. Segoloni GP, Piccoli GB, Leonardi G. Kidney transplantation before starting dialysis therapy. *G Ital Nefrol* 2002; 19: 168-77.
31. Vats AN, Donaldson L, Fine RN, Chavers BM. Pretransplant dialysis status and outcome of renal transplantation in North American children: a NAPRTCS Study. *North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. Transplantation* 2000; 69: 1414-9.
32. Kennedy SE, Mackie FE, Rosenberg AR, McDonald SP. Waiting time and outcome of kidney transplantation in adolescents. *Transplantation* 2006; 82: 1046-50.
33. Becker BN, Rush SH, Dykstra DM, Becker YT, Port FK. Preemptive transplantation for patients with diabetes-related kidney disease. *Arch Intern Med* 2006; 166: 44-8.
34. Godfarb-Rumyantzev AS, Hurdle JF, Baird BC, et al. The role of pre-emptive re-transplant in graft and recipient outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1355-64. Epub 2006 Feb 13.
35. Girndt M, Sester M, Sester U, Kaul H, Köler H. Molecular aspects of T- and B-cell function in uremia. *Kidney Int Suppl* 2001; 78: S206-11.