

Aferesi nel donatore DCD: proposta di studio multicentrico

M Zanierato¹, A Dell'Acqua², F Procaccio³, A Nanni Costa³ per il Gruppo di Lavoro Nazionale Perfusione Organi

¹Policlinico San Matteo Fondazione IRCSS, Pavia

²IRCSS Ospedale San Raffaele, Milano

³ Istituto Superiore di Sanità – Centro Nazionale Trapianti, Roma

Razionale

Il maggior impedimento all'utilizzo di organi da donatori DCD, in Italia, è dovuto alla incertezza in merito all'incidenza di complicanze post-trapianto, secondarie al prolungato periodo di ischemia calda (WIT, warm ischemia time), gravato, nel nostro contesto, da un periodo end-off di 20 minuti. La conseguenza di un prolungato WIT è rappresentato dal danno da ischemia-riperfusion (IRI, ischemia-reperfusion injury), principale responsabile della disfunzione d'organo dopo trapianto. Durante la fase ischemica, si assiste al rapido accumulo di prodotti del metabolismo anaerobico, come lattati e ipoxantine, mentre durante la fase di riperfusion viene esacerbata la risposta infiammatoria e la liberazione di radicali liberi.

La perfusione normotermica regionale (normothermic regional perfusion, NRP) ha dimostrato essere il più efficace metodo di preservazione e valutazione funzionale degli organi addominali in donatori DCD. Tuttavia, non è noto se la risposta infiammatoria si modifica durante NRP e se vi è una correlazione con la idoneità degli organi prelevati. L'ipotesi che si vuole verificare è se l'utilizzo di un sistema adsorbente, per modulare le elevate concentrazioni di DAMPS (damage-associated molecular pattern molecules) e PAMPs (pathogen associated molecular pattern molecules), può ridurre la risposta infiammatoria e ottimizzare la preservazione degli organi in-situ.

Ipotesi di Studio

Lo scopo del presente studio DONARE (*DCD In Situ Organ Perfusion and Apheresis*) è verificare se utilizzando un sistema di adsorbimento (Aferetica Srl) dei mediatori infiammatori nella fase di NRP nel donatore DCD, vi sia una riduzione del danno ossidativo cellulare, in funzione della prelevabilità e quindi trapiantabilità del graft, anche in correlazione con un miglioramento del quadro istologico.

Nello specifico, gli scopi proposti sono:

- 1) definire meglio i meccanismi che modulano il danno da ischemia-riperfusion;
- 2) identificare i biomarkers infiammatori associati al danno da IRI;
- 3) verificare la riduzione dei biomarkers infiammatori dopo posizionamento dei filtri adsorbenti e correlare tale riduzione con l'arresto della progressione del danno d'organo e l'aumento del numero di organi prelevati e valutati idonei per il trapianto.

Metodi

Disegno dello Studio

Il disegno dello studio, multicentrico, prospettico randomizzato a due bracci paralleli, prevede il reclutamento di 40 pazienti suddivisi in due gruppi a seconda dell'applicazione o meno di un sistema adsorbente combinato alla perfusione regionale.

Il gruppo relativo al braccio di intervento prevede il trattamento di 20 donatori a cuore non battente, in cui per ridurre il danno da ischemia, unitamente alla perfusione NRP, viene combinato l'utilizzo di un sistema adsorbente (Fig.).

Criteri di inclusione

- Età ≤65 anni;
- WIT ≤150 min (per DCDII) e <40' (per DCD III), accertamento di morte secondo i criteri di legge (20 minuti no-touch period);
- Durata NRP 4-6 ore;
- Stabilità dei flussi durante NRP;
- Assenza di controindicazioni alla donazione di organi in accordo con le linee guida internazionali.

Protocollo analisi

In ciascun gruppo a tempi predefiniti verranno eseguiti: *sul donatore, in corso di NRP*, dosaggi ematici di citochine proinfiammatorie, lattati ed indici di funzionalità epatica e renale; al momento del *prelievo d'organo*, biopsie per lo studio istologico del danno da ischemia-riperfusion; infine, *dopo cold storage*, al momento della valutazione con perfusion machine, verrà effettuata nuova biopsia e dosaggio delle citochine proinfiammatorie nel liquido di perfusione.

I campioni saranno effettuati in entrambi i gruppi di studio *per il tempo della perfusione* secondo un protocollo definito e si valuterà:

1. Andamento delle citochine (dai punti di prelievo 1 e 2):

- IL-6, IL 1B, IL 8; IL 12B;
- IL-10;
- TNF- α ;
- 2. Valori EGA: pH, PaO₂, paCO₂, BE, Lattati, HCO₃;
- 3. Valori Ematochimici: ALT, AST, γ GT, Glicemia, Bilirubina, LDH, CPK, Hb libera, K, NA, Creatinina, Urea, Hb.

Per i fini dello studio sarà necessario standardizzare tra i vari centri partecipanti le procedure sul donatore, dopo il prelievo sul graft e sul ricevente nel post-operatorio.

Risultati attesi

Si ipotizza che l'impiego di un sistema di adsorbimento in corso di NRP in donatori DCD, sia in grado di rimuovere più efficacemente i mediatori infiammatori liberati in corso di ischemia-riperfusion e di bloccare la risposta infiammatoria, responsabile del danno d'organo. L'effetto ottenuto in situ, in corso di NRP associato all'applicazione di un sistema adsorbente, associato al necessario ricondizionamento del graft mediante perfusione ex-situ, potrebbe meglio definire i meccanismi e gli eventuali approcci terapeutici per modulare il danno da ischemia e riperfusion dell'organo prelevato.

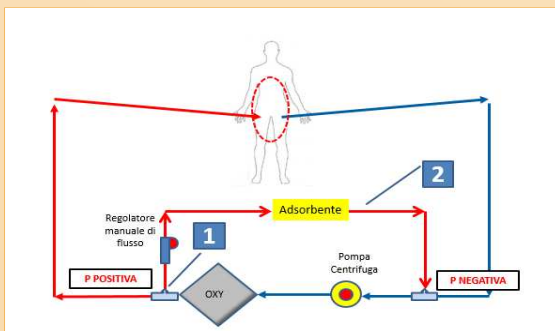


Fig. : Schema di utilizzo di un adsorbente in contemporanea a NRP nel braccio sperimentale