

LA DONAZIONE DA VIVENTE: UNA RISORSA DA VALORIZZARE. IL RUOLO DEL NEFROLOGO

Francesca Valerio, Sara Ravera, Silvio Sandrini

Cattedra e Divisione di Nefrologia, A.O. Spedali Civili e Università degli Studi di Brescia, Brescia

Living donor kidney transplant: the role of the nephrologist

Living donor kidney transplant is the best available treatment for chronic kidney disease. The nephrologist plays a key role in activating and promoting this program. The "historical" mistrust surrounding it is easily overcome by the current knowledge of the benefits and safety of this type of transplant. The complexity of its organization could from now on be the only constraint on its more widespread use. Only a well-trained nephrologist and the activation of an efficient predialysis program will be able to overcome this obstacle and to make this transplant modality available to an ever increasing number of patients.

Conflict of interest: None

Financial support: None

KEY WORDS:

Counseling before donor, Living kidney donor, Transplant and nephrologist, Kidney transplantation

PAROLE CHIAVE:

Counseling pre-donazione, Donatore vivente, Nefrologo e trapianto, Trapianto renale

Indirizzo degli Autori:

Dr.ssa Francesca Valerio
U.O. Nefrologia
A.O. Spedali Civili
P.le Spedali Civili 1
25123 Brescia
e-mail: francesca_valerio@virgilio.it

Nel paziente affetto da insufficienza renale allo stadio V, il trapianto di rene da donatore vivente può essere proposto come opzione terapeutica aggiuntiva (non sostitutiva) al trapianto di rene da donatore deceduto, qualora un appartenente al nucleo familiare del ricevente si proponga come potenziale donatore e non presenti controindicazioni alla donazione d'organo. A differenza di altri Paesi, come per esempio gli Stati Uniti d'America, dove il trapianto di rene da donatore vivente rappresenta oltre il 30% dei trapianti eseguiti annualmente (1), in Italia questo tipo di trapianto rappresenta, ormai da più di dieci anni, circa il 10% dei trapianti renali eseguiti ogni anno (2). Questi dati confermano il concetto che, in Italia, nonostante i vari tentativi di implementazione, il trapianto di rene da donatore vivente rappresenta un programma che stenta a decollare. Per ottenere una maggiore diffusione di questa procedura si impone ai nefrologi e ai chirurghi trapiantologi un atteggiamento critico, orientato alla ricerca delle limitazioni esistenti e potenzialmente superabili. Gli aspetti legislativi che regolano la donazione di organi, la scarsa convinzione dei nefrologi, le difficoltà organizzative e l'insufficiente informazione dei pazienti e dei

potenziali donatori rappresentano, a nostro parere, i quattro punti nodali della problematica.

Aspetti legislativi. La legge del 26 Giugno 1967 n. 458 affronta la tematica del "trapianto di rene tra persone viventi" indicando come possibili donatori solo i parenti di primo grado del paziente (genitori, figli, fratelli germani e non germani), ammettendo la possibilità di prendere in considerazione parenti di grado superiore al primo e/o persone estranee al nucleo familiare unicamente nei casi in cui nel gruppo dei consanguinei non vi sia alcuna persona disponibile. Questa modalità di selezione dei potenziali donatori differisce da quella adottata in altre realtà, come, per esempio, quella americana, in cui essa appare meno restrittiva, offrendo verosimilmente maggiori possibilità di attivazione del programma.

Scarsa convinzione dei nefrologi. Il nefrologo svolge un ruolo chiave nell'attivare e nel promuovere il programma di trapianto di rene da donatore vivente. Nella realtà dei fatti, tuttavia, spesso sono proprio i nefrologi a manifestare una scarsa propensione nei confronti di questo tipo di trapianto. Le motivazioni alla base di tale atteggiamento possono essere diverse e almeno in parte giustificabili:

- **timore di indurre una malattia renale in un soggetto sano:** è comprensibile che, per il nefrologo, abituato a scontrarsi quotidianamente con le problematiche legate alla malattia renale cronica, alle sue comorbidità e al trattamento sostitutivo, la condizione di monorene rappresenti inevitabilmente una fonte di disagio, in quanto possibile causa di insufficienza renale cronica, proteinuria e/o ipertensione arteriosa. Queste perplessità trovano, peraltro, riscontro anche nella letteratura trapiantologica recente (3). Il timore di indurre la malattia renale nel donatore, tuttavia, può essere oggi superato analizzando più approfonditamente i dati disponibili al riguardo in letteratura. In primo luogo, anche se con il limite della scarsa numerosità e/o della brevità del tempo di osservazione, sono diversi gli studi (4-7) che documentano come la sopravvivenza dei donatori non si discosti significativamente da quella della popolazione generale. Il dato è confermato anche da Matas et al. (8) in un'analisi di sopravvivenza condotta nel 2009 su ben 3000 donatori. Lo stesso lavoro, inoltre, fornisce dati rassicuranti sull'andamento nel tempo della funzione renale dei donatori, dimostrando come lo sviluppo di insufficienza renale cronica e la comparsa di proteinuria rappresentino eventualità rare anche a distanza di anni dalla donazione. Parallelamente, non va dimenticato come la letteratura dimostri chiaramente che anche la sopravvivenza del ricevente (9) e del rene trapiantato (10) sono migliori di quanto osservato nei riceventi di rene da donatore deceduto;
- **scarsa conoscenza del programma:** un approccio consapevole e convinto dei nefrologi nei confronti della procedura di trapianto di rene da vivente non può prescindere da un'adeguata conoscenza del programma. Non è pensabile e neanche necessario che ogni nefrologo conosca la procedura nei dettagli; esistono tuttavia alcuni aspetti fondamentali che, se conosciuti, possono facilitare l'approccio del nefrologo al programma di trapianto e favorire pertanto la messa in atto di un adeguato processo informativo e divulgativo, permettendo anche di operare correttamente una prima selezione del pool di potenziali donatori:
- è necessario conoscere le controindicazioni assolute alla donazione (Tab. I);
- i tempi in cui il trapianto di rene da donatore vivente deve essere proposto non sono uguali a quelli del trapianto da donatore deceduto: la letteratura dimostra infatti come i risultati siano migliori quando il trapianto di rene da vivente è eseguito con modalità "pre-emptive", ossia prima dell'inizio del trattamento sostitutivo (11);
- la presenza di incompatibilità ABO e di anticorpi anti-donatore specifici non rappresenta oggi un

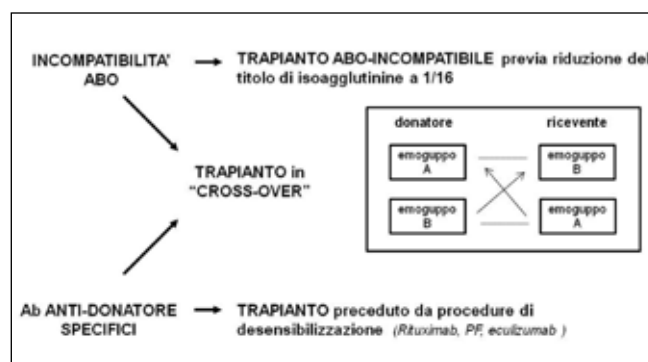


Fig. 1 - La condizione di ABO-incompatibilità e la presenza di anticorpi anti-donatore specifici non rappresentano un ostacolo insormontabile al trapianto di rene da donatore vivente.

TABELLA I - CONTROINDICAZIONI ASSOLUTE ALLA DONAZIONE

- Età inferiore a 18 anni
- Incapacità di esprimere il consenso alla donazione
- Evidenza di coercizione
- Abuso di droghe
- Obesità (BMI >35)
- Gravidanza in atto
- Evidenza di neoplasia maligna
- Evidenza di infezione in atto (TBC attiva; pielonefriti ricorrenti)
- Infezione da epatite B, C o HIV
- Patologie respiratorie e cardiocircolatorie maggiori
- Diabete mellito
- Malattie sistemiche con interessamento renale
- Trombofilia
- Ipertensione arteriosa in trattamento farmacologico
- Nefropatia (GFR <80 mL/min/1.73 m²; proteinuria >300 mg/24 ore)

ostacolo insormontabile al trapianto di rene da donatore vivente (Fig. 1).

Complessità organizzativa. La fase di preparazione della coppia donatore-ricevente è molto articolata e richiede tempo e un notevole sforzo organizzativo. La difficoltà nasce innanzitutto dalla necessità di dover studiare contemporaneamente donatore e ricevente; nei casi di trapianto "pre-emptive", inoltre, la complessità è amplificata dall'urgenza di dover procedere spesso in tempi rapidi. Lo studio del ricevente prevede sostanzialmente una valutazione clinico-strumentale sovrapponibile a quella utilizzata per l'immissione in lista d'attesa per trapianto di rene da donatore deceduto. Maggiori sforzi e attenzione sono richiesti per lo studio del donatore, di cui vanno attestate l'idoneità alla nefrectomia (assenza di qualsiasi condizione che possa potenzialmente compromettere le condizioni di salute in seguito alla donazione di un rene) e l'assenza documentabile di una patologia trasmissibile. Tutti gli accertamen-

ti ematochimici e strumentali necessari per la valutazione del donatore sono riportati nella Tabella II. La valutazione della coppia richiede inoltre un approfondito studio immunologico che prevede la determinazione del gruppo sanguigno, la tipizzazione HLA (A, B, DR), l'esecuzione di *cross-match* in citotossicità (CDC-NIH) e citometria a flusso e la ricerca di eventuali specificità anticorpali.

Non da ultimo, il percorso dei pazienti prevede, come indicato dalle Linee Guida emanate dal Centro Nazionale Trapianti, la verifica da parte della Commissione di Parte Terza "delle motivazioni alla donazione, della conoscenza dei potenziali fattori di rischio e delle reali possibilità del trapianto in termini di sopravvivenza del rene e del paziente, dell'esistenza di un legame affettivo con il ricevente e della reale disponibilità di un consenso libero e informato". È chiaro che il coordinamento di un processo così articolato non possa rappresentare un compito routinario di tutti i nefrologi e che richieda l'identificazione e la formazione di un medico referente dedicato specificatamente a questa problematica.

Insufficiente informazione dei pazienti e dei potenziali donatori. Come già sottolineato sopra, il trapianto di rene da donatore vivente deve essere proposto ai pazienti come opzione terapeutica aggiuntiva al trapianto di rene da donatore deceduto e, al di là delle convinzioni dei singoli, deve essere proposto come trattamento di pari dignità rispetto alle altre terapie

sostitutive. Come già visto, il fatto che questo tipo di trapianto possa essere eseguito con modalità "pre-emptive" e che, in questo caso, i risultati a distanza siano migliori, conferisce ai nefrologi dedicati alla gestione dell'insufficienza renale avanzata un ruolo fondamentale, ossia quello di essere i primi mediatori dell'approccio conoscitivo tra paziente e programma di donazione da vivente. L'attivazione di un programma di trapianto di rene da donatore vivente non può, in altre parole, prescindere dall'attivazione di un efficiente percorso di assistenza pre-dialisi, che, tra i suoi obiettivi principali, deve prefiggersi di informare correttamente i pazienti e di avviare, laddove possibile, l'iter per l'inserimento dei pazienti in lista trapianto.

TRAPIANTO DI RENE DA DONATORE VIVENTE: ESPERIENZA DELLA U.O. DI NEFROLOGIA DEGLI SPEDALI CIVILI DI BRESCIA

Negli ultimi anni, la crescente convinzione circa i benefici e la sicurezza del trapianto di rene da donatore vivente ha costituito, nella nostra esperienza, la spinta per creare un percorso strutturato dedicato ai pazienti interessati a questa procedura e per incrementare significativamente rispetto al passato questo tipo di attività.

Fino al 2006, la possibilità del trapianto da vivente veniva proposta ai pazienti in occasione della visi-

TABELLA II - PROTOCOLLO DI VALUTAZIONE DEL DONATORE

Esami bioumorali	Emocromo, coagulazione, funzione epatica e renale Protidoforesi, glicemia, HBA1c, assetto lipidico Esame urine completo; proteinuria 24 ore Ricerca sangue occulto fecale Citologia urinaria per ricerca CTM
Indagini microbiologiche	Sierologia completa HBV, HCV, HIV Sierologia HAV, HSV 1-2, CMV, EBV, VZV; TPHA Mantoux/Quantiferon-test; BK urine (diretto e culturale) Urinocoltura
Indagini strumentali	ECG, ecocardiogramma, <i>test</i> da sforzo (età >50 anni); scintigrafia miocardica e/o coronarografia (laddove clinicamente indicato) Rx torace, spirometria Ecografia addominale completa Doppler aorto-iliaco e Doppler A-V arti inferiori EGDS, colonscopia (se SOF positivo) Ecografia del collo, OPT Scintigrafia renale con calcolo separato delle <i>clearance</i> Angio-TC dei vasi renali con fase urografica
Valutazioni specialistiche	Valutazione psicologica/psichiatrica Mammografia, PAP-test cervico-vaginale, ecografia pelvica, visita ginecologica PSA, ecografia prostatica TR, visita urologica

ta di immissione in lista d'attesa per trapianto di rene da donatore deceduto: la percentuale di adesione al programma era praticamente nulla. È verosimile che i pazienti, ormai in trattamento dialitico cronico, vivessero il trattamento sostitutivo come una sorta di prezzo da pagare in attesa di un successivo trapianto di rene e che, arrivati a quel punto, il ricorso a un donatore vivente per raggiungere l'obiettivo del trapianto fosse vissuto come rischio eccessivo. L'istituzione dell'ambulatorio Ma.Re.A, dedicato specificamente alla malattia renale cronica avanzata nella fase pre-dialitica e gestito sempre dallo stesso pool di medici, ha modificato completamente lo scenario, determinando un netto aumento della percentuale di adesione al programma. L'attivazione, nei potenziali candidati, dell'iter per l'inserimento dei pazienti in lista trapianto rappresenta uno tra i principali obiettivi che un ambulatorio dedicato alla malattia renale avanzata deve porsi. Nella nostra esperienza, il processo informativo è stato articolato in modo da non essere limitato al solo colloquio con i medici dell'ambulatorio pre-dialisi: a tutti i pazienti che manifestano curiosità nei confronti del programma di trapianto da donatore vivente, viene consegnato sistematicamente un opuscolo informativo redatto dai medici del Centro Trapianti, che i pazienti possono condividere con i loro familiari. Coloro che manifestano un reale interesse nei confronti della procedura vengono in un secondo momento inviati al medico referente, nefrologo dedicato alla selezione e alla preparazione delle coppie donatore-ricevente, che con loro esegue un approfondito colloquio informativo. L'incremento della percentuale di adesione osservato in seguito all'attivazione di un programma di pre-dialisi efficiente sottolinea la fondamentale importanza della tempistica con la quale il programma viene proposto: fornire l'informazione nella fase conservativa dell'insufficienza renale avanzata, oltre che rendere possibile un approccio graduale alla problematica dell'insufficienza renale cronica e del suo trattamento, consente ai riceventi di condividere ed eventualmente di superare con i potenziali donatori

TABELLA III - U.O. NEFROLOGIA SPEDALI CIVILI DI BRESCIA, 2006-2011: PROBLEMATICHE EMERSE NELLA FASE DI STUDIO DELLE 12 COPPIE ESCLUSE

Neoplasia del donatore	2 (17%)
Neoplasia del ricevente	1 (8%)
Malformazione delle vie urinarie del donatore	1 (8%)
Rischio immunologico inaccettabile (rifiutato <i>cross-over</i>)	4 (33%)
Infezione del donatore (HCV)	1 (8%)
Ipertensione in trattamento farmacologico e/o obesità	2 (17%)
Scelta del ricevente	1 (8%)

ansie e perplessità nei confronti del programma e di giungere serenamente a una decisione (affermativa o meno) matura e condivisa con il donatore.

Nel nostro Ospedale, il trapianto da donatore vivente non viene eseguito per motivi di tipo organizzativo. Da qui la necessità di attivazione di una collaborazione continuativa con un Centro Trapianti disposto a effettuare questo tipo di trapianto nelle coppie da noi studiate e proposte. L'identificazione di un unico Centro Trapianti di riferimento ha agevolato, nella pratica, la gestione della fase di preparazione delle coppie da inviare a trapianto e ha permesso di giungere nel tempo a una condivisione dei protocolli di selezione delle coppie e a una visione condivisa circa le corrette modalità di approccio e di risoluzione delle problematiche cliniche emergenti dalla fase di studio.

Dal 2009 al 2011, 41 coppie hanno eseguito un colloquio informativo con il medico referente e 39 hanno intrapreso la procedura di preparazione al trapianto. In corso d'opera, 12 coppie sono state escluse per il sopraggiungere di controindicazioni assolute alla donazione d'organo (Tab. III). Diciassette coppie hanno terminato positivamente il percorso e 8 sono a oggi in studio. Il tempo medio intercorso tra il primo colloquio informativo e il trapianto è stato di 9 mesi (range 5-18 mesi).

RIASSUNTO

Il trapianto di rene da donatore vivente rappresenta la migliore terapia della malattia renale cronica. Il nefrologo ha certamente un ruolo chiave nell'attivare e nel promuovere questo tipo di programma. Oggi la sua "storica" diffidenza può essere facilmente superata dalla conoscenza dei documentati benefici e della sicurezza della procedura. A questo punto, la complessità organizzativa del programma finirà con il rappresentare la sola limitazione alla sua maggiore diffusione. Solo la formazione di un nefrologo referente e l'attivazione di un efficiente programma pre-dialisi potranno permettere in futuro di superare anche questo ostacolo e rendere la procedura alla portata di un numero sempre maggiore di pazienti.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

CONTRIBUTI ECONOMICI AGLI AUTORI

Gli Autori dichiarano di non aver ricevuto sponsorizzazioni economiche per la preparazione dell'articolo.

BIBLIOGRAFIA

1. United States Organ Transplantation. SRTR and OPTN annual data report 2010.
2. Data report Nord Italian Transplant Program (NITp) 2010.
3. Glannon W. Understlating the risk in living kidney donation. *J Med Ethic* 2008; 34 (3): 127-8.
4. Bay WH, Hebert LA. The living donor in kidney transplantation. *Ann Inter Med* 1987; 106 (5): 719-27.
5. Najarian JS, Chavers BM, McHugh LE, Matas AJ. 20 years or more of follow-up of living kidney donors. *Lancet* 1992; 340 (8823): 807-10.
6. Ramcharan T, Matas AJ. Long-term (20-37 years) follow-up of living kidney donors. *Am J Transplant* 2002; 2 (10): 959-64.
7. Fehrman-Ekholm I, Elinder CG, Stenbeck M, Tydén G, Groth CG. Kidney donors live longer. *Transplantation* 1997; 64 (7): 976-8.
8. Ibrahim HN, Foley R, Tan L, et al. Long-term consequences of kidney donation. *N Engl J Med* 2009; 360 (5): 459-69.
9. Lodhi SA, Meier-Kriesche HU. Kidney allograft survival: the long and short of it. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26 (1): 15-7.
10. Lamb KE, Lodhi S, Meier-Kriesche HU. Long-term renal allograft survival in the United States: a critical reappraisal. *Am J Transplant*. 2011; 11 (3): 450-62.
11. 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; 74 (10): 1377-81.