

# INDICE

**ABSTRACT**

**INTRODUZIONE** pag 1

**CAPITOLO I**

**1.1** La donazione di organi a cuore non battente a livello internazionale pag 5

**1.2** Procedure tecniche e principali complicanze legate al trapianto da DCD pag 7

**1.3** Sfide etiche: “regola del donatore morto” o regola del donatore morente?” pag 9

**CAPITOLO II** Materiali e metodi pag 13

**CAPITOLO III** Risultati

**3.1** Risultati a breve e lungo termine nel trapianto di rene tra donatori DCD e DBD pag 14

**3.2** Risultati a breve e lungo termine nel trapianto di fegato tra donatori DBD e DCD pag 21

**3.3** Risultati a breve e lungo termine nel trapianto di polmone tra donatori DBD e DCD pag 25

**3.4** Risultati a breve e lungo termine nel trapianto di pancreas tra donatori DBD e DCD pag 30

**CAPITOLO IV** Discussione dei risultati pag 37

**CAPITOLO V** Conclusione pag 44

**BIBLIOGRAFIA** pag 45

## ABSTRACT

### **Background**

Il crescente numero di pazienti in lista di attesa trapianto ha portato alla rinascita dell'interesse per la donazione dopo morte cardiaca (DCD) come mezzo efficace per espandere il pool di potenziali donatori.

### **Obiettivi**

L'obiettivo primario di questa revisione della letteratura è quello di confrontare gli esiti a breve e lungo termine tra gli innesti da donatori in morte encefalica (DBD) e DCD. In secondo luogo, si vogliono illustrare le strategie più efficaci per lo sviluppo del percorso donazione ed il ruolo cruciale della professione infermieristica in tale contesto.

### **Materiali e metodi**

Sono stati selezionati 9 studi che confrontano gli esiti clinici nel trapianto di rene, pancreas, fegato e polmone tra i campioni DCD e DBD. La letteratura scientifica è stata reperita consultando PubMed, Google Scholar, ResearchGate e ScienceDirect.

### **Risultati**

Il trapianto di rene DCD rispetto a quello DBD presenta un tasso maggiore di ritardata funzione dell'innesto (DGF). Non ci sono differenze significative in termini di sopravvivenza del trapianto e del paziente. Nel trapianto di fegato DCD i tassi di mortalità dei riceventi e dell'innesto sono simili al gruppo DBD, tuttavia la non-funzione primaria (PNF) e le complicanze biliari sono più elevate. Per i polmoni DCD i tassi di disfunzione primaria (PGD) sono maggiori rispetto ai polmoni DBD, l'incidenza da disfunzione cronica (CLAD) non differisce tra i due, mentre le percentuali di sopravvivenza sono peggiori nel gruppo DCD. Infine, l'innesto di pancreas DCD mostra incidenza maggiore di trombosi e di DGF rispetto al gruppo DBD, tuttavia gli esiti metabolici, il tasso di rigetto, la sopravvivenza dei riceventi e del trapianto sono simili.

### **Conclusioni**

Sebbene gli organi DCD presentino un maggior tasso di complicanze acute, tra cui PNF e DGF, la sopravvivenza dell'innesto e del ricevente sono comparabili agli organi DBD. Inoltre, il rischio di morte in lista di attesa trapianto è molto più alto rispetto all'accettazione di un innesto DCD.

**Parole chiave:** Outcomes; Transplantation; Cardiac Death; Brain Death; Liver; Kidney; pancreas; Lung

## INTRODUZIONE

Donare è un gesto d' amore...Un amore che non conosce barriere spaziali o sociali, è amore per l'altro, chiunque esso sia, è amore per la vita. Donare significa guardare e andare oltre sé stessi, oltre i bisogni individuali e aprirsi con generosità verso un bene più ampio, quello della collettività. In questa prospettiva, la donazione di organi si pone non solo come atto di responsabilità sociale, bensì quale espressione della fraternità universale che lega tra loro uomini e donne. Non dimentichiamo che la solidarietà offre vantaggi per tutti, in quanto nessuno sa con certezza da quale parte potrà trovarsi, se da quella del donatore o del ricevente.

Il trapianto di organi rientra nei Livelli Essenziali di Assistenza (Lea), vale a dire in quelle prestazioni sanitarie offerte gratuitamente dal Servizio Sanitario Nazionale a tutti i cittadini. La rete trapiantologica ha raggiunto livelli di organizzazione e di qualità eccellenti negli ultimi decenni, grazie soprattutto allo sviluppo di nuove molecole ed immunosoppressori in grado di evitare il rigetto d'organo. Solo nel non lontano 1966 venne effettuato in Italia il primo trapianto di rene ad opera di Paride Stefanini, esattamente 12 anni dopo gli Stati Uniti, quando il chirurgo statunitense Joseph E. Murray (insignito del premio Nobel per la Medicina) effettuò il primo trapianto di reni sui gemelli Herrick allora ventitreenni. Uno dei due era affetto da gravi disfunzioni renali e, per salvarlo, Murray decise di impiantargli il rene di suo fratello gemello, grazie al quale visse per altri otto anni.

Otto anni dopo fu sempre Murray ad effettuare il primo trapianto di rene da cadavere. Sempre agli anni 60 risale il primo trapianto di cuore, effettuato dal chirurgo sudafricano Christian Barnard, e quello di fegato, ad opera di Thomas Starzl, a Denver (Colorado). Questi interventi, tuttavia, sebbene siano riusciti dal punto di vista tecnico, portarono però alla morte dei soggetti trapiantati a causa di complicanze di varia natura.

A 70 anni di distanza, il progresso in ambito medico, tecnologico, farmaceutico, immunologico hanno modificato radicalmente le possibilità di successo dei trapianti e le prospettive di vita dei pazienti riceventi, portando così le percentuali di sopravvivenza post trapianto dal 20% al 70%, affermando così il trapianto d'organi come terapia standard e non più terapia sperimentale (1).

L'aumento dei trapianti ha portato ad una stabilizzazione delle liste d'attesa per il rene, il cuore, il polmone, il pancreas ed una diminuzione delle liste di attesa per il fegato;

tuttavia, ancora oggi non siamo in grado di sanare la crescente domanda dei pazienti che necessitano di un donatore. L'unico modo per dare il prima possibile una speranza di guarigione a queste persone è incrementare il numero delle donazioni di organi. Purtroppo, la percentuale di chi si oppone alla donazione supera ancora il 30%, e solo il 50% della popolazione italiana si esprime in merito alla questione. Diventa pertanto sempre più urgente diffondere una corretta informazione attraverso campagne di sensibilizzazione, pubblicità tramite mass media, per superare le paure e le false credenze ancora presenti nell'opinione pubblica.

Esistono diverse modalità per diventare donatore e lo si può essere sia in vita che dopo la morte. La donazione in vita, al pari di quella dopo la morte, è strettamente regolamentata nel nostro Paese da leggi e protocolli che ne definiscono, tra l'altro, procedure operative, eventuali controindicazioni cliniche per il donatore e modalità di adesione. La dichiarazione di volontà sulla donazione di organi e tessuti non è obbligatoria nel nostro Paese; tuttavia, si invitano i cittadini a prendere una posizione in merito ed a non lasciare questa decisione ai propri cari, in un momento difficile e delicato. Inoltre, è sempre importante discuterne in famiglia, affrontare insieme l'argomento e informare i propri cari della scelta fatta. Il principio del "silenzio-assenso", introdotto dalla Legge 1 aprile 1999 n. 91 art. 4 e 5, non ha trovato attuazione e, per questo, le modalità di dichiarazione sopra indicate discendono dall'applicazione del consenso o dissenso esplicito (art. 23 della Legge 1 aprile 1999 e Decreto del Ministero della Salute 8 aprile 2000) (2). Il cosiddetto principio del "silenzio-assenso" alla donazione degli organi vedrebbe quindi ogni cittadino come donatore, a meno che non vi sia un'esplicita comunicazione del diniego in vita; una modalità questa mai entrata in vigore a causa della mancata emanazione dei decreti attuativi previsti per legge (3).

Si possono donare in vita il rene (Legge 26 giugno 1967 n. 458) e una porzione del fegato (Legge 16 dicembre 1999 n. 483); in quest'ultimo caso si parla tecnicamente di "split". Dal 2012 è consentito anche il trapianto parziale tra persone viventi di polmone, pancreas e intestino (Legge 19 settembre 2012 n. 167); nel gennaio 2023 è stato eseguito il primo trapianto di polmone da donatore vivente in Italia mentre interventi simili per pancreas ed intestino non sono ancora stati realizzati nel nostro Paese. Per quanto invece concerne la donazione di organi dopo la morte, possono essere donati: cuore, polmoni, rene, fegato, intestino, pancreas. Tra i tessuti: pelle, ossa, tendini, cartilagine, cornee,

valvole cardiache e vasi sanguigni. Mentre la legge vieta espressamente la donazione di cervello e gonadi (2).

Nel caso di donazione post mortem, le Legge 29 Dicembre 1993 n 578 (Norme per l'accertamento e la certificazione di morte) e il decreto 11 Aprile 2008 del Ministero della Salute (Regolamento recante le modalità per l'accertamento e la certificazione di morte) dettano quelle che sono le modalità e gli interventi da effettuare per la constatazione di morte, che coincide con la cessazione totale ed irreversibile di tutte le funzioni dell'encefalo. La certificazione di morte può essere dichiarata attraverso due criteri distinti:

-criteri neurologici: nel caso di morte encefalica l'accertamento consiste in 6 ore di osservazione durante le quali il soggetto è "a cuore battente" ed in trattamento intensivo in Rianimazione. La morte è accertata quando sia riscontrata, per il periodo di osservazione previsto dall'art. 4, la contemporanea presenza delle seguenti condizioni:

a) stato di incoscienza;

b) assenza di riflesso corneale, riflesso fotomotore, riflesso oculo cefalico e ocolovestibolare, riflesso carenale e respirazione spontanea dopo sospensione della ventilazione artificiale fino al raggiungimento di ipercapnia a 60 mmHg con  $\text{pH} < 7,40$ ;

c) silenzio elettrico cerebrale documentato da EEG.

d) assenza di flusso cerebrale preventivamente documentata nelle situazioni particolari previste dal comma 2 dell'art. 2 (4).

-criteri cardiaci: si esegue un elettrocardiogramma protratto per un periodo non inferiore ai 20 minuti. Questo è considerato il tempo di anossia, trascorso il quale si considera che vi sia certamente un'irreversibile perdita delle funzioni dell'encefalo e quindi la morte dell'individuo (5).

Solo dopo aver eseguito l'accertamento di morte attraverso uno di questi criteri, e nel caso la persona abbia espresso il proprio consenso (o i familiari aventi diritto non si oppongano) si potrà intraprendere l'iter della donazione vera e propria. Infatti, la Commissione di medici esperti che certifica la morte è indipendente da chi ha riscontrato lo stato di morte e diversa dall'équipe che eseguirà il prelievo e il trapianto. Questa Commissione, composta da un anestesista, un neurofisiopatologo ed un medico legale, è convocata dalla Direzione Sanitaria della struttura ospedaliera presso cui la persona è

ricoverata. Ecco che anche in questo caso la normativa italiana fornisce ulteriori garanzie e tutela alla figura del donatore (2).

Tuttavia, mentre la donazione degli organi successiva all' accertamento di morte con criteri neurologici è molto sviluppata, ad oggi la donazione di organi a cuore non battente rimane ancora poco considerata e adoperata, soprattutto nel contesto italiano. La donazione dopo morte circolatoria estenderebbe notevolmente il pool di donatori, tuttavia, come vedremo a seguito del nostro studio, occorre fare i conti con problemi etici, tecnici, organizzativi e legislativi. Senza un programma di donazione dopo la morte circolatoria (DCD) funzionante a livello nazionale, alcuni pazienti perdono la possibilità di donare. L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha incoraggiato tutte le società a sviluppare politiche responsabili riguardanti la donazione dopo la morte e l'adozione della DCD in tutto il mondo (6).

## CAPITOLO I

### 1.1 La donazione di organi a cuore non battente a livello internazionale

La continua carenza di organi da donatori deceduti per i trapianti e il numero limitato di potenziali donatori dopo la morte cerebrale hanno portato alla rinascita dell'interesse per la donazione dopo morte circolatoria (DCD) come mezzo efficace per espandere il pool di potenziali donatori. Nel 2017 sono stati eseguiti quasi 136.000 trapianti di organi solidi in tutto il mondo, ma, secondo le stime dell'OMS, quest' attività è sufficiente a soddisfare solo il 10% dei trapianti necessari (7).

In Italia, mentre il trapianto di organi da donatori deceduti per morte encefalica viene praticato con ottimi risultati in termini qualitativi e quantitativi, il trapianto dopo morte cardiocircolatoria non è stato per anni preso in considerazione. Al contrario in alcuni stati Europei e del Nord America (USA e Canada) esso ha trovato un notevole sviluppo, soprattutto negli ultimi decenni, grazie alla crescente attenzione per nuove tecniche di perfusione artificiale che forniscono sostegno vitale agli organi dopo la cessazione del circolo sanguigno. Tuttavia, come vedremo nei risultati di questa revisione, la DCD è ancora molto lontana dal raggiungere il suo massimo potenziale, ed anche nei paesi europei con un indice di sviluppo umano relativamente alto, buoni sistemi sanitari ed economie fiorenti, i tassi di donatori deceduti variano ampiamente da inesistenti a tassi superiori a 30 donatori deceduti per milione di abitanti (8).

Il percorso clinico che può portare alla donazione di organi è stato recentemente codificato dall' OMS in un algoritmo ben definito di percorsi critici. I termini DBD (donatore/donazione dopo morte cerebrale) e DCD (donatore/donazione dopo morte cardiocircolatoria) sostituiscono le espressioni, oggi meno comuni, di donatore/donazione con battito cardiaco (HBD) e di donatore/donazione senza battito cardiaco (NHBD). In modo particolare i donatori DCD sono stati classificati in quattro categorie a seguito del congresso tenutosi a Maastricht nel 1995. Tali categorie sono state successivamente modificate e rivisitate nella sesta Conferenza internazionale sulla donazione degli organi dopo morte circolatoria organizzata a Parigi nel 2013. Questa suddivisione ci consente di distinguere la DCD in due macro gruppi: la cDCD che sta per “donazione controllata”, e la uDCD che sta per “donazione non controllata”. Il termine “incontrollato” sta ad identificare le morti inaspettate che possono verificarsi

nel contesto intra o extra ospedaliero (9).

- La I categoria identifica i casi di arresto cardio-circolatorio (ACC) non testimoniato, sia intra che extraospedaliero, dove non c'è stato alcun tentativo di rianimazione da parte di un team medico, in quanto ritenuta inutile. In questi casi il time of warm ischemia (WIT) dipende dalle raccomandazioni in vigore nelle singole realtà locali. Si tratta per lo più di vittime di incidenti o di morti per suicidio che sono stati trovati morti sulla scena. I problemi con questi donatori sono la determinazione del tempo di ischemia calda per la difficoltà di conoscere l'ora precisa del decesso, e l'impossibilità di contattare i familiari in tempo utile.
- La II categoria identifica i casi di ACC improvviso, inatteso ed irreversibile, nel contesto intra o extraospedaliero, in cui la rianimazione praticata da un'équipe medica è risultata inefficace. Costituiscono una buona parte del pool di DCD nei paesi latini dell'Europa (Spagna, Francia, Italia), e sono per lo più vittime di morte cardiaca improvvisa o di traumi cerebrali imponenti, giunti in ospedale già sottoposti a manovre avanzate di rianimazione (ACLS, VAM, massaggiatore automatico) durante il trasporto. In questa categoria si includono anche quei pazienti ricoverati dopo ACC, sottoposti a trattamento rianimatorio con metodiche di supporto extracorporeo del circolo (Extra Corporeal Life Support, ECLS/ECPR) secondo i criteri e i protocolli operativi in uso nei diversi paesi.
- La III categoria identifica quei potenziali donatori in morte cardio-circolatoria attesa, e comprende prevalentemente pazienti con lesioni cerebrali catastrofiche, senza possibilità di ulteriori trattamenti efficaci rispetto a quelli già attuati in terapia intensiva, nei quali l'evoluzione verso la morte cerebrale non è prevedibile e l'arresto cardiaco è atteso come conseguenza della limitazione dei supporti vitali. Tale situazione si presenta soprattutto nei reparti di terapia intensiva.
- La IV categoria identifica quel gruppo di potenziali donatori che subiscono un ACC in corso di procedura di accertamento di morte con criteri neurologici, prima che avvenga l'espianto. Si tratta di soggetti in qui è stato già ottenuto il consenso (10).

## **1.2 Procedure tecniche e principali complicanze legate al trapianto da DCD**

Le donazioni di rene, fegato, pancreas, polmone e, recentemente, anche di cuore sono ammissibili per la cDCD, anche se ciò varia da Paese a Paese. Nella uDCD, finora sono stati trapiantati con successo solo rene, fegato e polmone. I processi di ischemia calda e fredda minacciano la vitalità degli organi DCD e per questo motivo rendono il trapianto d'organi di difficile attuazione (7).

L'Ischemia calda è l'ischemia cui sono sottoposti gli organi all'interno del corpo dal momento della cessazione della circolazione spontanea (arresto cardiaco) fino alla loro perfusione con liquidi freddi al momento del prelievo chirurgico (che coincide con l'inizio dell'ischemia fredda). Essa comprende: una fase in assenza completa di circolo, la più dannosa, che deve essere il più breve possibile ed una fase con una circolazione mantenuta dalle manovre di rianimazione (es. massaggio cardiaco esterno). L'applicazione dell'ECMO non contribuisce all'ischemia calda degli organi: quindi il tempo di ECMO non prolunga il tempo di ischemia calda. Secondo i dati riportati in letteratura tale periodo non può superare i 150 minuti.

L'ischemia fredda invece è l'ischemia cui sono sottoposti gli organi dal momento del raffreddamento in situ prima del prelievo al momento del trapianto: può durare parecchie ore ed è meno dannosa di quella calda (11).

Gli organi da DCD sono esposti ad un più alto tasso di non funzione primaria (PNF) e di ritardo del recupero funzionale (DGF) proprio a causa di questa associazione tra lesioni ischemiche calde e fredde. L'ischemia è caratterizzata da un arresto dell'afflusso di sangue e dalla privazione di sostanze nutritive. Diverse revisioni recenti hanno evidenziato la risposta al danno da ischemia dei vari organi utilizzati nella DCD. Esistono infatti differenze consistenti tra gli organi per quanto riguarda la loro tolleranza all'ischemia, in base alle loro caratteristiche istologiche, cellulari ed alle loro esigenze metaboliche. Infatti, è bene sottolineare che la vitalità di ciascun organo viene mantenuta entro un certo periodo finestra (fegato e cuore 20-30 minuti, polmoni e pancreas 60 minuti, reni 90-120 minuti) oltre il quale la probabilità che l'organo diventi inutilizzabile è molto elevata, proprio a causa della durata dei tempi di ischemia calda (7).

Pertanto, una delle sfide attuali della comunità trapiantologica è quella di migliorare la qualità della conservazione dell'innesto per ridurre la comparsa di complicanze a breve e lungo termine. L'uso della tecnica di perfusione a freddo per il lavaggio e la conservazione a freddo statica (CS) è stata la metodica di mantenimento standard per anni. Tuttavia, l'ipotermia è stata messa in discussione dalla comunità scientifica, infatti numerosi articoli evidenziano come questa possa causare un peggioramento delle lesioni ischemiche già presenti. Pertanto, l'aumento della temperatura di conservazione potrebbe contribuire a ridurre le lesioni tissutali. La perfusione normotermica ex vivo (EVNP) mantiene i processi fisiologici cellulari a temperatura fisiologica. Nel secondo millennio, questa tecnologia è stata ampiamente testata negli Stati Uniti, in Europa e in Canada. La conservazione ex vivo consente di avere a disposizione un periodo finestra fondamentale per valutare la funzionalità degli organi da trapiantare ed attuare strategie terapeutiche che aumentino le possibilità di successo del trapianto quali attività antiossidanti, antinfiammatorie e anti-apoptotiche o anche terapia cellulare. Collettivamente, questi progressi denotano la possibilità di sviluppare una medicina personalizzata e predittiva, aprendo una nuova era per la conservazione degli organi (12).

Il tempo di preservazione, ovvero il tempo intercorso dall'inizio della perfusione regionale addominale normotermica (NRP) all'inizio dell'espianto, secondo i dati finora riportati in letteratura deve avere una durata compresa tra un minimo di due e un massimo di quattro-sei ore (10).

La NRP avviene mediante l'ECMO, incannulando una vena ed un'arteria femorale. Il circuito ECMO consiste in una pompa centrifuga con ossigenatore connesso ad un riscaldatore ed a una sorgente di gas (aria e ossigeno). Ciò che differenzia sostanzialmente questa tecnica dall'assistenza extracorporea applicata per l'insufficienza respiratoria o cardiocircolatoria, è la selettiva perfusione degli organi addominali. I polmoni, invece, in questa tipologia di donatori, vengono preservati unicamente con la ventilazione in assenza di flusso sanguigno. Fu dimostrato negli anni '90 la capacità del polmone di resistere all'ischemia, mantenendo esclusivamente il flusso di ossigeno. Negli ultimi anni, in molti programmi di donazione da DCD, è stata introdotta una valutazione funzionale "ex-situ", successiva alla NRP, mediante perfusione acellulare (senza sangue) normo o ipotermica (Perfusion Machine) dell'organo prelevato. Tale perfusione ha una duplice funzione: da un lato verosimilmente "ripara" il danno da riperfusione, offrendo substrati specifici in

un fisiologico metabolismo aerobio; dall'altro, permette una più accurata valutazione funzionale dell'organo prima del trapianto.

Prima dell'accertamento di morte sono lecite, in particolare, quelle attività che, se non poste in essere, potrebbero compromettere l'efficacia dell'espianto, purché queste non cagionino una diminuzione permanente dell'integrità fisica e, soprattutto, non interferiscano in alcun modo con la storia naturale del soggetto (es. prelievi ematici per valutare l'idoneità clinica alla donazione). L'isolamento percutaneo o chirurgico dei vasi femorali (arteria e vena) può essere intrapreso prima dell'accertamento di morte nel caso in cui sia accertata la volontà del donatore, dopo l'accertamento di morte se non conosciamo la volontà alla donazione e siamo in attesa del consenso da parte dei familiari. Invece l'incannulamento dei vasi femorali e la NRP degli organi addominali vanno intrapresi subito dopo l'accertamento di morte di 20 minuti (secondo la legge italiana), anche se in attesa di consenso/non opposizione alla donazione degli organi, per il principio di preservazione della possibilità di donazione e di funzionalità degli stessi. Durante la NRP si effettuano prelievi di campioni ematici ogni 60 minuti per la determinazione di: emogasanalisi del sangue arterioso, lattati, funzionalità epatica e funzionalità renale. La NRP si continua fino alla visualizzazione macroscopica degli organi in sala operatoria; la successiva perfusione fredda degli stessi con apposite soluzioni di preservazione viene effettuata utilizzando le stesse cannule già applicate per la NRP (10).

### **1.3 Sfide etiche- “regola del donatore morto” o “regola del donatore morente”?**

Con la reintroduzione della donazione dopo morte cardiaca, l'Institute of Medicine (IOM), la Società di Medicina Critica (SCCM), la Conferenza nazionale sulla donazione dopo la morte cardiaca e l'American Society of Transplant Surgeons (ASTS) hanno affermato che un periodo di attesa di 2-5 minuti dopo l'arresto cardio-circolatorio (pressione del polso zero attraverso il catetere arterioso), è un periodo “fisiologico” ed eticamente accettabile oltre il quale la morte può essere considerata irreversibile. Questo breve lasso di tempo è stato definito come sufficiente alla constatazione di morte, in quanto è stato osservato che dopo 2-5 minuti non si è verificato un ROSC (ritorno alla circolazione spontanea). Tale aspetto è particolarmente importante perché sostanzia il concetto di “regola del donatore morto”, il quale implica che i valori del donatore devono

essere centrali in un quadro etico per il processo decisionale di fine vita e per il trapianto che inizia dopo la dichiarazione di morte. Sia per la morte cardiaca che per quella cerebrale, l'asistolia irreversibile (associata alla cessazione inarrestabile della circolazione) e il coma apneico irreversibile (caratterizzato dalla cessazione incontrastabile della funzione corticale e del tronco encefalico) sono clinicamente e scientificamente punti di non ritorno nel processo di morte e possono essere utilizzati per guidare le questioni sociali e legali riguardanti il trapianto. Ad oggi, è in corso il dibattito per definire se un periodo di tempo di 2-5 minuti sia eticamente accettabile, o se questo breve lasso di tempo rappresenti una manipolazione del processo di morte. Ciò diventa un problema rilevante considerando che le manovre pre-procurement come l'ECMO, le compressioni toraciche e la ventilazione meccanica, vengono applicate dopo la dichiarazione di morte per mantenere gli organi in vita. Come accennato in precedenza, l'irreversibilità della morte comporta la perdita dell'integrità complessiva dell'organismo. Da un punto di vista biologico, tuttavia, l'evoluzione verso la morte è un continuum e nessuno sa quando questa si concluda.

In Europa, il tempo necessario per fare la constatazione di morte varia molto tra nazioni. In Svizzera e nel Regno Unito, per DCD controllata, l'intervallo di tempo osservato è di 10 min, come descritto nel Protocollo di Maastricht. Al contrario, in Spagna e Francia (limitando la donazione di fegato e reni da DCD incontrollata in quest'ultima), l'intervallo di tempo è di 5 min, dopo la piena applicazione delle manovre di rianimazione cardiopolmonare. In Italia, infine, la dichiarazione di morte basata su criteri cardiopolmonari è stata stabilita dal decreto ministeriale dell'11 aprile 2008. L'intervallo di tempo necessario per stabilire il decesso con criteri cardiaci è di 20 minuti di asistolia, dimostrato dalla registrazione elettrocardiografica continua. Questo intervallo è chiaramente più lungo rispetto a quello adottato negli Stati Uniti e in altri paesi europei, e può avere un impatto negativo sulla vitalità dell'organo, prolungando il WIT.

Il tema della DCD è stato affrontato anche dal Comitato Nazionale di Bioetica. Il comitato si oppone ai 2-5 minuti di asistolia per dichiarare l'irreversibilità della morte; si necessita infatti della certezza della morte e non solo di una prognosi della stessa. Solo la morte riconosciuta come irreversibile (20 minuti di registrazione elettrocardiografica continua) rispetta la "regola del donatore morto", evitando la non etica "regola del donatore morente". Inoltre, il Comitato Nazionale di Bioetica (CNB) esorta gli ospedali che si

avvicinano al trapianto DCD ad avere squadre ben addestrate ed organizzate per una risposta rapida in caso di arresto cardiaco ed un protocollo ben progettato ed approvato dal Centro Nazionale Trapianti (13).

In Italia, per quanto riguarda il prelievo di organi nella cDCD, esso è legalmente ed eticamente concepibile nell'ambito dell'attuale quadro normativo. Tuttavia, sebbene non esistano impedimenti formali, ci troviamo di fronte a molti ostacoli che ne impediscono l'attuazione, principalmente di natura culturale. La questione della cDCD deve essere vista solo nel contesto di un approccio completo alle cure di fine vita in terapia intensiva e, attualmente, questo aspetto dell'assistenza critica in Italia è ancora ampiamente sottovalutato. In particolare, deve essere fatto ogni sforzo possibile per promuovere la crescita culturale dei caregiver in materia di "cure di fine vita", sulla proporzionalità delle cure e sulla revoca dei trattamenti di supporto vitale divenuti ormai sproporzionati (9).

Si sottolinea che la sospensione delle terapie di sostegno vitale non deve essere effettuata con l'obiettivo di consentire la donazione da donatori di Maastricht di tipo III. In particolare, secondo la recente presa di posizione del Comitato Etico della Società Francese di Terapia Intensiva, si ritiene che: "La sospensione del trattamento ha lo scopo di permettere che la morte avvenga, cioè di evitare il prolungamento del processo di morte con interventi inutili, costosi e forse degradanti. La decisione di interrompere il trattamento può definirsi pienamente legittima solo se collocata nel contesto clinico, che è unico per ogni paziente. Finché il paziente è vivo, non può essere ritenuto come un potenziale serbatoio di organi o altri materiali che potrebbero essere utilizzati, in mancanza dei quali il paziente sarebbe derubato della sua morte e considerato, non come una finalità, ma come un mezzo messo prematuramente a disposizione di altri. Dare la priorità al desiderio di salvare vite umane attraverso il recupero di organi, strumentalizzando un paziente morente a scapito di fornire assistenza e garantire la dignità durante il processo di morte è eticamente inaccettabile " (14).

Per quanto concerne invece la donazione uDCD, in Italia, il primo e finora unico programma di uDCD è stato sviluppato e gestito a Pavia dal 2007. Il cosiddetto "programma Alba" si basa sull'utilizzo dell'ECMO, che inizia immediatamente dopo la dichiarazione di morte secondo i criteri cardio-circolatori stabiliti dalla legge italiana. Segue la circolazione venosa-arteriosa addominale selettiva normotermica. Tutte le fasi del protocollo sono state valutate per la loro coerenza con la legge italiana e approvate

dal CNB. La cooperazione tra i servizi di primo soccorso e di emergenza rappresenta una sfida importante, così come la disponibilità di risorse per la task force dedicata alla DCD su chiamata. Indubbiamente, i 20 minuti di "no-touch period" rappresentano un problema importante in termini di ischemia calda e danno all'innesto. Sarebbe quindi opportuno riconsiderare questo intervallo di tempo anche in Italia, perché non ha alcuna base scientifica sostanziale. Tuttavia, al momento siamo tenuti a rispettare questa regola, utilizzando tutti gli strumenti possibili per preservare e valutare la funzionalità degli organi. L'esperienza clinica di Pavia ha dimostrato chiaramente che la durata prolungata del "periodo no touch" necessario per dichiarare la morte circolatoria non deve però scoraggiare la diffusione dei programmi di uDCD anche nel nostro Paese.

Pertanto, lo scopo di questa revisione della letteratura sarà proprio quello di confrontare gli esiti a breve e lungo termine del trapianto d'organi tra donatori DCD e donatori DBD ai fini di comprendere se i due tipi di donazione siano equiparabili tra loro ed individuare quelli che possono essere i punti critici dove poter agire e migliorare le strategie terapeutiche. Gli organi provenienti da donazione DCD sono considerati organi di serie B o sono destinati a diventare una fonte preziosa per rispondere alla crescente richiesta di organi da pazienti in attesa di trapianto?

## **CAPITOLO II -Materiali e Metodi**

È stata effettuata la ricerca di letteratura scientifica nel database MEDLINE tramite il suo motore di ricerca PubMed, altra letteratura è stata reperita consultando Google Scholar, ResearchGate, ScienceDirect. Per effettuare uno studio comparativo tra il trapianto DCD e DBD i termini chiave utilizzati sono stati “outcomes” “transplantation”, “cardiac death” e “brain death”, aggiungendo in base all’organo preso in esame rispettivamente le parole “liver”, “kidney”, “lung”, “pancreas”.

È stato utilizzato l’operatore booleano “AND” per ricercare tutti gli articoli che contenessero le parole chiave inserite nel motore di ricerca.

Il trapianto di cuore non è stato affrontato in questa revisione della letteratura per la scarsa disponibilità di articoli scientifici che analizzano e confrontano gli esiti a breve e lungo termine dell’innesto tra donatori DBD e DCD.

Sono stati presi in considerazione articoli pubblicati negli ultimi 10 anni, dal 2013 al 2023. Sono stati selezionati un totale di 9 articoli. Due studi riportano il confronto tra DCD e DBD nel trapianto di rene (entrambi studi di coorte monocentrici retrospettivi) ed una revisione sistematica che confronta l’esito del trapianto nei pazienti riceventi e la funzionalità degli organi provenienti da donatori sottoposti a RCP con quelli che non hanno richiesto RCP. Due articoli trattano gli esiti nel trapianto di fegato (uno studio monocentrico retrospettivo ed una revisione sistematica), due studi di coorte retrospettivi monocentrici affrontano la questione riguardante gli esiti del trapianto di polmone tra DCD e DBD, ed infine due articoli analizzano i risultati nel trapianto di pancreas (entrambi revisioni sistematiche).

Sono stati esclusi dalla ricerca articoli che prendevano in considerazione il trapianto in pazienti pediatrici, andando ad esaminare solo gli esiti del trapianto nell’adulto. Sono stati inclusi nella revisione articoli scientifici che prendono in considerazione sia la donazione controllata che la donazione incontrollata dopo morte cardiaca per avere un quadro più ampio dell’argomento in questione, evitando di trattare un’unica categoria della classificazione di Maastricht del 1994 e successiva revisione della International Conference on Organ.

## **CAPITOLO III- Risultati**

### **3.1 Risultati a breve e lungo termine nel trapianto di rene tra donatori DCD e DBD**

Il trapianto di rene (KT) rimane l'opzione migliore per la maggior parte dei pazienti in insufficienza renale terminale, in quanto offre una migliore qualità di vita, un migliore stato di salute a lungo termine e rappresenta la cura sostitutiva della funzione renale meno costosa. Un trapianto ben riuscito rende l'individuo libero dalle limitazioni imposte dai lunghi periodi di dialisi e nella maggior parte dei casi permette alla persona di ritornare ad uno stile di vita normale. Una volta ritenuto idoneo, il paziente entra nella lista d'attesa per ricevere il trapianto. Attualmente i tempi medi di attesa sono di 2-3 anni. Questo periodo così lungo potrebbe essere notevolmente ridotto se venisse implementata la donazione di rene da DCD, aumentando il pool di donatori disponibili.

Due studi monocentrici sono stati selezionati in merito al confronto tra trapianto renale da donatori DBD e DCD, ed una revisione sistematica dove viene confrontata a breve medio e lungo termine la funzionalità degli organi provenienti da donatori sottoposti a RCP e donatori che non hanno ricevuto alcuna RCP prima della donazione.

Nel primo studio, pubblicato il 15 Agosto 2013, si vuole confrontare retrospettivamente la funzionalità renale tra 64 pazienti che hanno ricevuto un trapianto di rene da donatori DCD e 248 pazienti sottoposti a trapianto di rene DBD. Lo studio è stato condotto tra Novembre 2000 e settembre 2008 negli Stati Uniti. La buona riuscita dell'innesto è stata valutata utilizzando la velocità di filtrazione glomerulare dello iotalamato a 1, 4 e 12 mesi, quindi annualmente fino a 5 anni. L'obiettivo primario di questo studio è quello di valutare l'incidenza di perdita del trapianto e la constatazione nel corso del follow up di due velocità di filtrazione glomerulare di iotalamato (iGFR) inferiori a 50ml/min/1,73 m<sup>2</sup> che si verificano entro i 5 anni. Si è scelto di considerare due misurazione dell'iGFR consecutive inferiori a 50ml/min/m<sup>2</sup> per evitare di includere nell'esito primario quei pazienti che hanno manifestato un calo transitorio dell'iGFR per fattori reversibili come disidratazione o elevati livelli di inibitori della calcineuria. In alternativa è stato preso in considerazione l'eGFR stimato utilizzando la seguente equazione:  $eGFR = 186 \times \text{creatinina [mg / dL]}^{-1,154} \times \text{età} - 0,203 \times 1,212 [\text{se nero}] \times 0,742 [\text{se femmina}]$ ). La DGF è stata definita come dialisi entro la prima settimana post-trapianto. La non-funzione primaria è stata definita come perdita di allotrapianto entro il primo mese post-trapianto.

Tutti gli episodi di rigetto sono stati constatati da biopsia. I risultati hanno indicato che la DGF, si è verificata più spesso nella DCD rispetto ai trapianti DBD (45% vs. 28%,  $P=0,010$ ). Tuttavia, dai risultati emerge che la DGF non comporti alcuna differenza significativa nell' esito primario tra DCD e DBD nel riscontro di due iGFR inferiori a 50 ml/min (rischio relativo [RR], 1.16;  $P=0,59$ ), morte del paziente (RR, 0,97;  $P=0,94$ ), o perdita del trapianto (RR, 1,09;  $P=0,79$ ). Pertanto, la DGF non ha influenzato l'endpoint primario. Andando invece ad analizzare il sottogruppo di 64 pazienti con DCD, si è constatato che l'età più avanzata del donatore era associata ad un aumentato rischio di perdita del trapianto con decesso o tassi di filtrazione glomerulare inferiori a 50 (RR [per aumento di 10 anni], 1,51;  $P=0,027$ ). Infatti, il rischio più elevato (quasi 5 volte maggiore) di sviluppare DGF ed una minore funzionalità renale post-innesto è stato osservato per i 18 pazienti DCD con donatori di età superiore ai 45 anni. Tuttavia, dallo studio effettuato si è evidenziato che l'età del donatore non ha avuto un impatto significativo sulla sopravvivenza del paziente e del trapianto a 5 anni (RR, 4,81; IC 95%, 1,88-12,31;  $P=0,001$ ). Il rischio maggiore evidenziato nei donatori over 45 è dato dal progressivo aumento della nefrosclerosi dovuto all' invecchiamento, aggravato ulteriormente dal danno da ischemia-riperfusiones provocato dal tempo prolungato di WIT. Questo studio presenta molteplici limitazioni, tra cui l'esigua dimensione del campione preso in esame, soprattutto per quanto vale il gruppo DCD, e la natura retrospettiva dello stesso. Si può concludere affermando che dai risultati è emerso che la funzionalità post-trapianto è paragonabile tra i due gruppi DCD e DBD, sebbene questa si riveli inferiore nei donatori con età superiore ai 45 anni nel gruppo DCD rispetto ai donatori più giovani. Tale risultato andrebbe convalidato con studi futuri su campioni più ampi per affermare che vi sia un nesso di casualità tra età e funzionalità dell'innesto (15). Il secondo studio selezionato per questa revisione della letteratura, pubblicato il 27 Giugno 2018, intende mettere a confronto il trapianto di rene da uDCD e trapianto da donatori in morte cerebrale, analizzandone gli esiti a lungo termine. È stato eseguito uno studio di coorte osservazionale monocentrico in Spagna che includeva tutti i pazienti sottoposti a KT da donatori uDCD presso l'Ospedale universitario "12 de Octubre" tra giugno 2005 e dicembre 2013 ( $n = 237$  [gruppo uDCD]). Tutti i donatori avevano avuto una AC extraospedaliero inaspettato e non recuperabile ed erano stati trasferiti nello stesso ospedale. Per confrontare i risultati del trapianto e gli esiti clinici nei pazienti, è

stata selezionata una coorte di pari dimensioni di 237 pazienti che nello stesso periodo hanno ricevuto il loro primo KT da donatori DBD e donatori DCD

I pazienti di entrambi i gruppi sono stati seguiti fino a giugno 2017, o comunque fino all'evento rigetto del trapianto o morte, a seconda del quale si sia verificato per primo.

Lo studio mira principalmente a confrontare la sopravvivenza del trapianto (che può essere accompagnata o meno dal decesso del ricevente), la sopravvivenza del ricevente e la funzione del trapianto tra i gruppi uDCD e DBD. Come obiettivo secondario, sono stati valutati i fattori pre-trapianto che influiscono sulla sopravvivenza del trapianto censurata dalla morte e la sopravvivenza del ricevente all'interno del gruppo uDCD.

Durante l'intero periodo di studio, sono state utilizzate la perfusione regionale confinata alla regione addominale da ECMO e la conservazione a freddo per la conservazione ex vivo dell'innesto.

Per valutare nel tempo la funzionalità del rene trapiantato sono stati presi in esame i seguenti parametri: La velocità di filtrazione glomerulare (GFR), stimata attraverso la modifica delle 4 variabili della dieta nell'equazione della malattia renale, Il valore della proteinuria delle 24 ore è stato misurato ai mesi 1, 3, 6 e 12 e successivamente annualmente. La biopsia percutanea dell'innesto renale è stata eseguita di routine alle settimane 2 e 3 post-trapianto nei gruppi DBD e uDCD, rispettivamente, in caso di DGF persistente.

Dai risultati è emerso che 12 (5,1%) e 10 (4,2%) pazienti nei gruppi uDCD e DBD, rispettivamente, sono stati persi al follow-up con innesti funzionali dopo un intervallo mediano di 29 (IQR: 17-54) e 49 (IQR: 35-71) mesi. Per quanto riguarda gli eventi avversi precoci nel post-trapianto, non ci sono state differenze statisticamente significative nel tasso di primary not function (PNF), tuttavia si è visto che la causa più comune della mancata funzione dell'innesto è data da trombosi venosa profonda in entrambi i gruppi (43,8% [7/16] vs 40,0% [4/10] nei gruppi uDCD e DBD, rispettivamente;  $P = 1.000$ ), seguita dall'insorgenza di complicanze dopo biopsia del trapianto per il gruppo uDCD (43,8% [7/16] vs 0,0% [0/10];  $P = .136$ ). Alla luce di questi eventi, l'anticoagulazione profilattica è stata introdotta come pratica standard in entrambi i gruppi a partire da novembre 2009 per ridurre al minimo il rischio di trombosi venosa e l'esecuzione della prima biopsia è stata sistematicamente posticipata alla terza settimana post-trapianto nel gruppo uDCD. La DGF era più comune nel gruppo uDCD con 174 casi (73.4%) rispetto

al gruppo DBD con 110 casi (46,4%), così come il numero mediano di giorni di DGF che nel gruppo uDCD è pari a 14 (9-18) mentre nel gruppo DBD è pari a 6 (3-11). La deiscenza della ferita chirurgica era più comune nel gruppo uDCD (13,9% dei casi) contro il 13% nel gruppo DBD, senza differenze in altre complicanze chirurgiche.

Andando invece ad analizzare le complicanze tardive post-trapianto, si evidenzia un maggior tasso di rigetto acuto dell'innesto comprovato da biopsia (BPAR) a 1 anno quasi duplicato nel gruppo DBD con 58 casi (24,5%) a differenza dell'uCDC con 29 casi (12,2%) e ciò è dovuto principalmente all'attivazione delle cellule T che si sono sensibilizzate ai corticosteroidi.

Per quanto riguarda la sopravvivenza all'innesto, non sono state riscontrate differenze significative tra i gruppi uDCD e DBD a 5 anni (80,9% vs 85,6%) o follow-up a 10 anni (71,1% vs 70,8%, rispettivamente; log-rank test  $P = 403,2$ ). Non ci sono state differenze anche quando la sopravvivenza del trapianto è stata censurata dalla morte del paziente (sopravvivenza a 86 anni: 6,88% vs 9,10%; sopravvivenza a 82 anni: 1,80% vs 4,623%; test log-rank  $P = 2,0$ ). Non ci sono state differenze statisticamente significative tra i gruppi uDCD e DBD in termini di sopravvivenza dei pazienti a 5 anni (93,1% vs 95,8%) o 10 anni (86,2% vs 87,6%; log-rank test  $P = 454,2$  come possiamo vedere nella figura 2 sottostante.

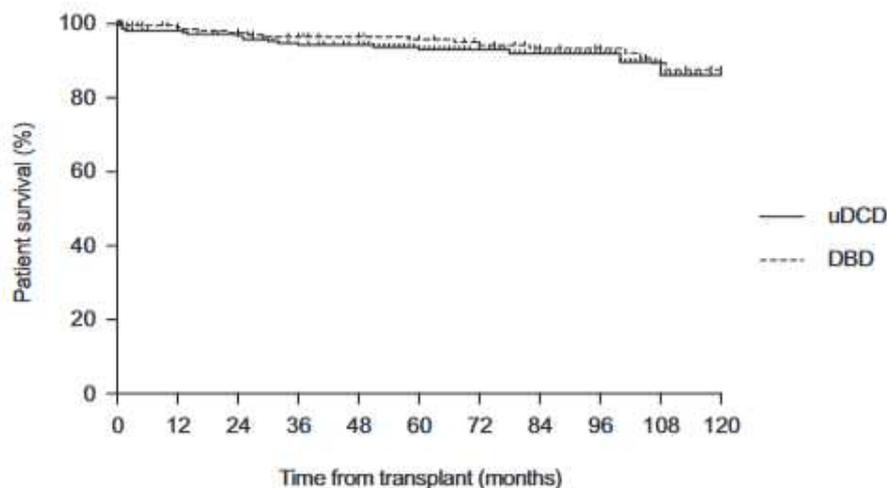
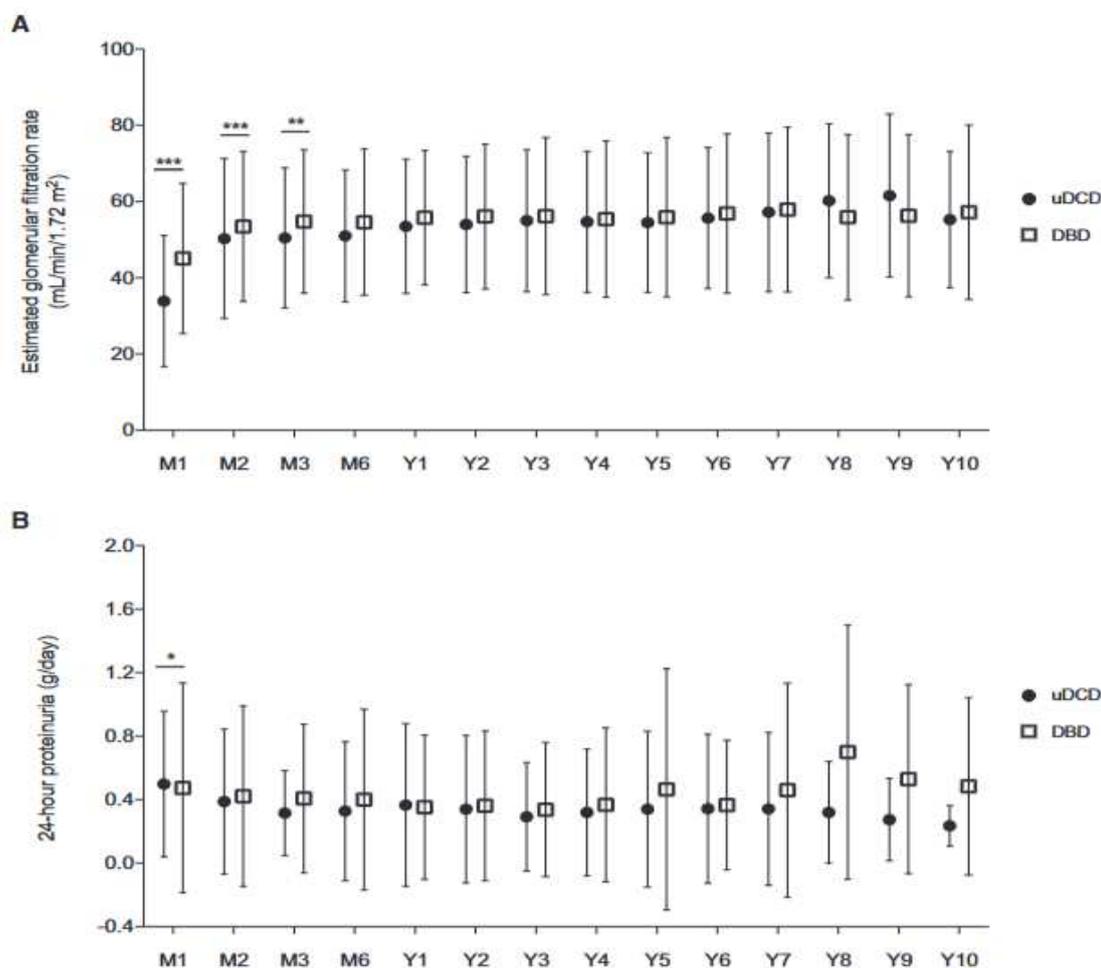


FIGURA 2- Comparison of Kaplan–Meier curves for patient survival. DBD, donation after brain death; uDCD, uncontrolled donation after circulatory death.

Successivamente, sono stati analizzati i fattori di rischio per la sopravvivenza del trapianto accertata da decesso del ricevente nel solo gruppo uCDC, ed è stato evidenziato

che l'età del donatore >50 anni aumenta il rischio di perdita del trapianto (HR: 1,91; IC 95%: 0,98-3,72;  $P = 0,58$ ), mentre la DGF non ha avuto alcun impatto sulla sopravvivenza del trapianto censurata dalla morte (79,7% dei pazienti che hanno manifestato DGF non hanno subito perdita del trapianto vs 82,9% dei pazienti che hanno manifestato DGF sono andati incontro a perdita del trapianto).

Come già detto in precedenza la funzionalità dell'innesto è stata valutata periodicamente confrontando l'eGFR e la proteinuria nei due gruppi. L' eGFR era significativamente più bassa nel gruppo uDCD rispetto al gruppo DBD al mese 1, mese 2 e mese 3 dopo il trapianto mentre nei periodi successivi si attesta ai livelli del gruppo DBD come mostrato in FIG 3 A. D'altra parte, la proteinuria delle 24 ore era anche più alta nel gruppo uDCD solo al mese 1 per poi diminuire nei mesi successivi come descritto in figura 3 B.



**FIGURA 3-** Confronto della funzione dell'innesto tra i gruppi uDCD e DBD: velocità di filtrazione glomerulare stimata (A) e proteinuria (B) delle 24 ore. I valori medi sono

rappresentati da cerchi (uDCD) o quadrati (DBD) e gli SD sono rappresentati da baffi.  
\* $P < .05$ ; \*\* $P < .01$ ;  $P < .001$ .

In questo studio, si dimostra che il programma uDCD, basato su donatori con arresto cardiaco extraospedaliero inaspettato e supportato da ECMO limitato alla regione addominale come strategia di conservazione degli organi, è stato efficace nell'ottenere reni vitali per il trapianto. Lo stress ischemico probabilmente spiega l'incidenza relativamente elevata di PNF (6,8%) e DGF (73,4%) osservata nel gruppo uDCD. La maggior parte dei casi di PNF nel gruppo uDCD è risultata da trombosi venosa del trapianto e complicanze correlate alla biopsia, in particolare durante la prima metà del periodo di studio (da giugno 2005 a ottobre 2009), in cui l'incidenza di PNF ha raggiunto il picco dell'8,5%. Pertanto, da novembre 2009, l'anticoagulazione profilattica di routine viene offerta a tutti i riceventi KT da donatori non viventi. Di conseguenza, il tasso di PNF è diminuito successivamente al 5,8%, con la trombosi venosa del trapianto che rappresenta meno di un quarto dei casi. La presenza di DGF nei riceventi KT da donatori uDCD non ha avuto alcun impatto apparente sulla funzione o sulla sopravvivenza del trapianto a breve o lungo termine, a differenza degli esiti riportati per i donatori DBD. È stato proposto che la patogenesi della DGF possa differire a seconda del tipo di donatore, con una predominanza di danno ischemico nella DCD e fenomeni alloimmuni nella DBD, supportando così il ruolo protettivo dell'immunosoppressione. Infatti il regime di immunosoppressione utilizzato nel gruppo uDCD, basato sull'induzione di globulina antitimocitaria (ATG) e con un'introduzione ritardata di tacrolimus, avrebbe contribuito al miglioramento del danno da ischemia-riperfusion, per cui nonostante i riceventi di uDCD avessero un rischio immunologico più elevato, il tasso di rigetto acuto nella nostra esperienza era inferiore a quello del gruppo DBD probabilmente a causa dell'uso sistematico di ATG come terapia di induzione.

Un risultato rilevante è stata la mancanza di differenze significative tra i gruppi uDCD e DBD nella sopravvivenza del trapianto censurata dalla morte a 10 anni.

Sono state infine analizzate le variabili pre-trapianto che predicono la sopravvivenza del trapianto all'interno del gruppo uDCD. L'età più avanzata dei donatori ha mostrato un impatto deleterio che ha quasi raggiunto la significatività statistica dopo aggiustamento multivariato. Per tale ragione è stata proposta una soglia di 55-65 anni.

In conclusione, si può quindi affermare che, nonostante i buoni risultati osservati dagli studi condotti, si è ancora molto reticenti nell' utilizzo di innesti da donatori uDCD, probabilmente a causa del rischio percepito di PNF e DGF e della riluttanza a seguito di studi iniziali che riportano risultati peggiori. Poiché questi donatori sono solitamente considerati donatori con criteri estesi, a volte viene sostenuto il trapianto di doppio rene, tuttavia l'esperienza attuale non supporta una tale politica che ridurrebbe considerevolmente il pool di innesti disponibili e inciderebbe negativamente sui tempi di attesa (16).

Esaminiamo infine il terzo studio, una revisione sistematica pubblicata nel 2016, che ha incluso ventidue studi osservazionali che confrontano l'esito di pazienti ed organi recuperati da donatori sottoposti a RCP con quelli che non hanno richiesto RCP. Sono stati identificati 12.206 trapianti di organi adulti.

L' obiettivo primario dello studio è quello di valutare la funzione immediata dell'impianto, considerando un periodo di 30 giorni post-trapianto. L' obiettivo secondario è quello di valutare la funzione dell'innesto a distanza di 1 anno e 5 anni. Per il trapianto renale è stata considerata solo la funzione dell'innesto, poiché i pazienti possono sopravvivere con il trattamento dialitico. In questo caso noi andremo a valutare i risultati inerenti alla funzione dell'innesto renale.

Dall' analisi dei singoli studi si evince che nel trapianto di rene da donatori DCD non controllati la funzione immediata è stata dell'84-95% rispetto al 90-100% dei donatori DBD. In tutti gli studi non ci sono state differenze significative tra la funzione dell'innesto immediatamente, a un anno o cinque anni.

La principale preoccupazione per la donazione da parte di pazienti sottoposti a RCP è il danno ai loro organi da ischemia e lesioni da ripercussione, tuttavia gli effetti dell' arresto cardiaco sugli organi sembrano essere reversibili. Nei donatori in cui è stata ripristinata una circolazione spontanea non vi è stata alcuna differenza nella funzione degli organi rispetto ai donatori non sottoposti a RCP. Sembra che la rianimazione iniziale di successo consenta di passare il periodo di disfunzione d'organo mentre il paziente è stabilizzato in terapia intensiva e la decisione presa in merito alla donazione. Nel gruppo DCD non controllato la mancanza di un ritorno della circolazione spontanea con RCP è associata ad un aumento del tempo ischemico caldo prima della donazione di organi. Questa è la ragione più probabile per la funzione ritardata dell'innesto osservata nei riceventi di

organi da donatori DCD non controllati. Questo effetto non sembra persistere, poiché la funzione ad uno e cinque anni non era diversa dai controlli RCP. Nella popolazione non-RCP la sopravvivenza del trapianto renale è simile quando la cDCD viene confrontata con la DBD, ma la funzione del trapianto può essere peggiore nel gruppo DCD controllato.

Il principale limite di questa revisione e delle nostre conclusioni è che abbiamo messo insieme i dati di un numero relativamente piccolo di studi osservazionali e non ci sono studi randomizzati controllati. I dati osservazionali inclusi nella nostra revisione hanno un alto rischio di bias di selezione e inoltre non possiamo tenere conto di altri fattori confondenti non misurati che potrebbero influenzare i nostri risultati aggregati. Le ampie variazioni nella pratica che circondano la selezione dei donatori e i diversi punti di vista etici e legali in tutto il mondo non sono stati controllati, inoltre, data l'eterogeneità dei dati ci sono molti potenziali fattori confondenti. L'ampia differenza nella data di pubblicazione degli studi significa che la pratica sarà cambiata notevolmente nel corso degli anni (17).

### **3.2 Risultati a breve e lungo termine nel trapianto di fegato tra donatori DBD e DCD**

Il numero di pazienti in lista d'attesa per il trapianto di fegato (LT) in qualsiasi momento supera significativamente il numero di organi da donatori disponibili per trapianto, il che porta ad alti tassi di mortalità tra i pazienti in attesa di trapianto. Una delle strategie per aumentare il pool di donatori è la donazione dopo la morte circolatoria (DCD), tuttavia, i fegati DCD sono stati ampiamente considerati marginali rispetto a quelli DBD. Molti studi iniziali hanno riportato un aumento significativo della non funzione primaria (PNF) e del fallimento del trapianto da colangiopatia ischemica con conseguenti tassi più elevati di ritrapianto e sopravvivenza inferiore nei pazienti riceventi allotrapianti DCD. Nonostante ciò, nel corso degli anni, i centri di trapianto hanno continuato ad aumentare il loro uso di fegati DCD, supportati da dati recenti che hanno mostrato tassi simili di sopravvivenza del trapianto e del paziente tra i riceventi DCD e DBD insieme a un minor numero di complicanze postoperatorie e biliari rispetto a quanto inizialmente riportato. A tale scopo sono stati selezionati 2 studi per confrontare il trapianto di fegato tra donatori DCD e DBD.

Il primo studio che andiamo ad analizzare è uno studio retrospettivo, monocentrico, che ha incluso pazienti sottoposti a LT presso un unico ospedale da novembre 2016 a maggio 2019. Sono stati eseguiti un totale di 247 LT; di questi, 39 pazienti hanno ricevuto fegati da donatori DCD e 208 da donatori DBD.

Gli esiti primari di questo studio sono stati: l'utilizzo dell'assistenza sanitaria, tra cui durata complessiva della degenza (LOS), numero di riammissioni a 30, 90 e 180 giorni e spese di assistenza sanitaria a partire dal ricovero iniziale per LT fino a 180 giorni. Gli esiti secondari sono stati gli interventi biliari post-LT e la sopravvivenza del paziente e del trapianto tra i 2 gruppi in studio. La funzionalità dell'innesto epatico è stata valutata clinicamente e con test giornalieri di funzionalità epatica, tra cui lattato sierico, glucosio sierico, bilirubina totale, fosfatasi alcalina, enzimi epatici, rapporto normalizzato internazionale e fibrinogeno dopo LT. L'ecografia Doppler del fegato è stata eseguita di routine entro 6 ore dal trapianto ed a 1, 3 e 5 giorni post-operatori. Il fallimento del trapianto è stato definito come inserimento in lista per il ritrapianto o la morte del paziente.

Per quanto riguarda le complicanze postoperatorie ed il tasso di interventi biliari, non vi è stata alcuna differenza statisticamente significativa tra i due gruppi (15,4% nei DCD vs 25% nei DBD,  $P = .22$ ).

Dall'analisi dei risultati primari sull'utilizzo dell'assistenza sanitaria, è emerso che i pazienti hanno avuto una permanenza mediana in terapia intensiva pari a 39 vs 38 ore,  $P = .74$  ed un totale di giorni di ricovero post LT di 7 vs 8 giorni,  $P = .23$  tra i gruppi DCD e DBD; quindi, i risultati sono molto simili fra loro. Alanina aminotransferasi (850 vs 447 U/L;  $P < .01$ ) ed aspartato aminotransferasi (840 vs 637 U/L; I livelli di  $P < .01$ ) indicavano lesioni da riperfusione ed erano significativamente più alti nei riceventi di DCD a 72 ore dopo il trapianto rispetto ai riceventi DBD.

I tassi di sopravvivenza del trapianto e del paziente a 6 mesi erano simili nei destinatari DCD e DBD. I tassi di perdita del trapianto a 1, 3 e 6 mesi sono stati dello 0%, 7,7% e 10,3% nei riceventi DCD rispetto all'1,9%, 2,9% e 4,8% nei destinatari DBD, rispettivamente ( $P = .08$ ). I tassi di mortalità dei pazienti a 0, 3, 6 mesi sono stati rispettivamente dello 0%, 7,7% e 10,3% tra i riceventi DCD e dell'1%, 1,9% e 3,8% tra i destinatari DBD ( $P = 1,7$ ).

Non ci sono state differenze significative nel conteggio delle riammissioni nel periodo post-dimissione da 1 a 30, da 1 a 90 giorno e da 1 a 180 giorni tra i gruppi DBD e DCD. Le spese sostenute per il ricovero e l'intervento (\$370771.56 vs \$374272.42;  $P = .75$ ), dalla dimissione fino a 30 giorni (\$2133.00 vs \$4145.60;  $P = .80$ ) e da 31 giorni dopo la dimissione fino a 180 giorni (\$ 6398.80 vs \$ 15663.61;  $P = .19$ ) erano inferiori nei destinatari DCD rispetto ai destinatari DBD, ma non statisticamente significative.

Da questo studio è quindi emerso che l'uso di allotrapianti epatici DCD non ha causato alcun onere aggiuntivo sull'utilizzo dell'assistenza sanitaria (LOS, riammissione e costo delle cure) rispetto agli allotrapianti DBD. Inoltre, i tassi di sopravvivenza del trapianto e del paziente sono risultati simili tra i 2 gruppi. Tuttavia, va menzionato che questi risultati sono frutto di un disegno retrospettivo, ed il follow up è limitato a soli 6 mesi, inoltre il numero limitato di trapianti DCD limita la forza delle conclusioni apportate (18). Il secondo studio selezionato per questa revisione della letteratura è una revisione sistematica e metanalisi pubblicata nel 2018. Lo scopo di questo studio è quello di descrivere gli esiti postoperatori, la sopravvivenza del paziente e la sopravvivenza del trapianto in LT utilizzando innesti cDCD e confrontarli con gli innesti DBD. È importante sottolineare che è stata utilizzata l'hazard ratio (HR) come misura rilevante per gli effetti della sopravvivenza dei pazienti e della sopravvivenza del trapianto.

Gli studi inclusi dovevano essere studi comparativi retrospettivi (studi caso-controllo di coorte), dovevano confrontare i due gruppi cDCD e DBD, i riceventi dovevano essere adulti e sottoposti a LT primario. Sono stati inclusi un totale di 21 studi nell'analisi finale, pubblicati nel periodo compreso tra il 2007 ed il 2017.

Gli esiti primari di questa revisione sono: la non funzione primaria, le complicanze biliari, la colangiopatia ischemica, la trombosi dell'arteria epatica, la trombosi della vena porta, la sopravvivenza del paziente e la sopravvivenza del trapianto.

Dei 21 studi selezionati, su 6307 pazienti sottoposti a LT (cDCD= 838 e DBD = 5469), i dati hanno mostrato che la sopravvivenza dei pazienti non aveva differenze significative tra i gruppi CDCD e DBD (HR: 1,20; IC 95%: da 0,98 a 1,47;  $P = .07$ ).

La sopravvivenza all'innesto è stata descritta in 13 studi, su 6359 pazienti in totale (DCD = 1444 e DBD = 4915) ed utilizzando un modello a effetti casuali, l'HR della sopravvivenza del trapianto non ha determinato alcuna differenza significativa tra i gruppi CDCD e DBD (HR: 1,24; IC 95%: da 0,99 a 1,56;  $P = .06$ ).

Nella fattispecie, 11 studi hanno riportato i tassi di PNF su 3310 riceventi (cDCD = 538 e DBD = 2772) ed i risultati hanno mostrato che la non funzione primaria era significativamente più alta nei gruppi cDCD rispetto ai DBD (OR: 1,74; IC 95%: da 1,00 a 3,03;  $P = .05$ ).

Successivamente, 14 studi hanno analizzato il tasso di complicanze biliari per i 4610 pazienti sottoposti a trapianto, evidenziando che quest' ultime erano significativamente più elevate nei gruppi cDCD rispetto ai gruppi DBD (OR: 2,48; IC 95%: da 2,05 a 3,00;  $P < .00001$ ). Il tasso di colangiopatia ischemica, che rappresenta una delle complicanze biliari più gravi, era disponibile per 13 studi, includendo 3875 pazienti, ed era significativamente più alto nei gruppi cDCD rispetto ai gruppi DBD (OR: 27,73; IC 95%: da 16,71 a 46,00;  $P < .00001$ ).

I tassi di trombosi dell'arteria epatica sono stati riportati in 11 studi, comprendenti 5743 pazienti, e non sono state rilevate differenze significative tra i gruppi cDCD e DBD (OR: 1,17; IC 95%: da 0,78 a 1,74;  $P = .45$ ). In 6 studi, in cui 3011 riceventi LT hanno riportato le percentuali di trombosi della vena porta, anche qui non è stata constatata alcuna differenza significativa tra i gruppi cDCD e DBD (OR: 1,09; IC 95%: da 0,52 a 2,28;  $P = .81$ ).

Per quanto riguarda invece gli esiti secondari, quelli proposti in questa revisione sono i seguenti: la durata della degenza ospedaliera, il ritrapianto, gli episodi di rigetto.

Dal totale, sette studi hanno riportato la durata della degenza ospedaliera per i 1748 inclusi trapiantati di fegato. La durata della degenza ospedaliera era più lunga nel gruppo cDCD rispetto al gruppo DBD, ma questa differenza non era statisticamente significativa (differenza media ponderata [WMD]: 0,40; IC 95%: da 0,58 a 1,38;  $P = .43$ ).

Tra gli esiti secondari, 13 studi hanno riportato il tasso di retrapianto, mostrando una differenza significativa a favore del gruppo DBD (OR: 2,54; IC 95%: da 1,99 a 3,26;  $P < .00001$ ). Ancora, 6 studi hanno valutato gli episodi di rigetto in 1966 pazienti sottoposti a trapianto di fegato. I dati hanno mostrato che il tasso di rigetto era più alto nel gruppo cDCD rispetto al gruppo DBD, ma questa differenza non era statisticamente significativa (OR: 0,89; IC 95%: da 0,60 a 1,31;  $P = .55$ ).

In conclusione, questa metanalisi indica che il trapianto di fegato da donatori cDCD si traduce in una sopravvivenza del paziente e del trapianto simile a quella degli innesti DBD, sebbene abbia tassi più elevati di complicanze primarie non funzionali e biliari.

Inoltre, i due tipi di organi trapiantati sembrano essere equivalenti in termini di trombosi dell'arteria epatica, trombosi della vena porta, durata della degenza ospedaliera ed episodi di rigetto. Si evince pertanto che gli innesti cDCD sono l'alternativa più valida agli innesti DBD nell'attuale carenza critica di organi epatici. Una limitazione critica di questa analisi è stato il numero di studi che hanno fornito dati accurati sulla sopravvivenza dei pazienti o sulla sopravvivenza del trapianto e dati di follow-up a lungo termine. Inoltre, il limite principale di questa metanalisi è dato dal fatto che tutti gli studi inclusi erano retrospettivi, ad eccezione di uno studio prospettico. Una metanalisi di diversi RCT sarebbe perfetta, tuttavia, il numero limitato di RCT non permette di trarre conclusioni definitive basate solo sull'analisi di sensibilità. È difficile condurre RCT di confronto in LT a causa delle preoccupazioni etiche e delle aspettative dei pazienti. Pertanto, si ritiene che una metanalisi di studi retrospettivi e prospettici sia utile in assenza di RCT e che ciò possa guidare ulteriormente la randomizzazione informata dei ricercatori negli studi futuri (19).

### **3.3 Risultati a breve e lungo termine nel trapianto di polmone tra donatori DBD e DCD**

Il trapianto di polmone rimane l'ultima opportunità per molti pazienti affetti da malattie polmonari allo stadio terminale. La disfunzione primaria del trapianto (PGD) e la disfunzione cronica dell'allotrapianto polmonare (CLAD) sono ancora i principali limiti alla sopravvivenza precoce e tardiva.

Diverse strategie sono state sostenute per rispondere all'esigua disponibilità di organi, come la perfusione polmonare ex vivo (EVLP), l'ottimizzazione della gestione dei donatori nelle unità di terapia intensiva (ICU), le donazioni da vivente, il trapianto lobare e la donazione DCD.

Il primo studio selezionato per questa revisione della letteratura è un'analisi retrospettiva eseguita dal 2002 al 2012 presso l'ospedale universitario Puerta de Hierro-Majadahonda dove sono stati effettuati trapianti polmonari da uDCD e DBD. Tutte le procedure di trapianto di polmone sono state eseguite allo stesso modo in entrambe le coorti. L'assegnazione è stata data in base alla migliore corrispondenza tra gruppi sanguigni ed alla compatibilità, ed anche in base alla priorità nella lista d'attesa, indipendentemente dal tipo di donatore. Tutti i pazienti sono stati esaminati mensilmente nella clinica ambulatoriale i primi 6 mesi dopo il trapianto, poi a intervalli di 2 mesi fino

al primo anno, ad intervalli di 3 mesi fino a 1,5 anni dopo il trapianto ed ogni 6 mesi a seguire. Qualsiasi paziente perso per il follow-up dopo 12 mesi è considerato un decesso se non diversamente indicato nei rapporti clinici.

Tra gennaio 2002 e dicembre 2012 sono stati eseguiti 330 trapianti di polmone (292 da donatori DBD e 38 da uDCD), esclusi 19 trapianti cuore-polmone e sei ritrapianti.

Sono stati analizzati i tassi di primary graft dysfunction (PGD) in entrambe le coorti. La PGD è una sindrome che comprende uno spettro di lesioni polmonari da lievi a gravi che si verificano entro le prime 72 ore dopo il trapianto di polmone, caratterizzata da edema polmonare con danno alveolare diffuso che si manifesta clinicamente come ipossiemia progressiva con infiltrati polmonari radiografici ed un rapporto PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> inferiore a 200. Dai risultati ottenuti è emerso che l'incidenza di PGD di grado 3 in entrambi i gruppi è stata del 34,2% (13 casi) e del 24% (70 casi) rispettivamente per uDCD e DBD ( $P = 0,24$ ). Raggruppando insieme la PGD G2-G3, è stata rilevata un'incidenza del 55,3% (21 casi) e del 33,2% (97 casi) rispettivamente in uDCD e DBD ( $P < 0,008$ ).

Altro aspetto importante da analizzare è l'incidenza di disfunzione cronica dell'allograpianto polmonare (CLAD) nelle due coorti a 1,3, 5 e 10 anni. Nel gruppo uDCD la libertà da CLAD è stata rispettivamente del 96,3%, 76,6%, 54% e 27% e non differiva dall'incidenza di CLAD nel gruppo DBD ( $P = 0,49$ ).

Per quanto riguarda i tassi di sopravvivenza globale tra i due gruppi a 3 mesi, 1 anno, 3, 5 e 10 anni, questi sono stati dell'81,6%, 71,1%, 60,3%, 50,8% e 16,5% per il gruppo uDCD e 80,5%, 75%, 66%, 58,4% e 38,1% per i gruppi DBD ( $P = 0,048$ ).

Dai risultati ottenuti si evince pertanto che l'incidenza di PGD di grado 2 e 3 si è rivelata chiaramente più alta per la coorte uDCD, riflettendo una peggiore performance globale dell'innesto nell'immediato decorso postoperatorio, sebbene ciò non fosse associato a un peggior tasso di sopravvivenza ospedaliera. La sopravvivenza libera da CLAD era simile in entrambe le coorti, ma i tassi di sopravvivenza globale erano più bassi per il gruppo uDCD. Emodinamica ed ossigenazione durante la fase agonale sono fondamentali per garantire la vitalità dell'innesto. Nonostante le manovre RCP, 120 minuti di tempo ischemico caldo tollerabile potrebbero essere troppo lunghi, in particolare quando non ci sono informazioni affidabili sull'emodinamica del donatore e sull'ossigenazione durante la fase agonale. Questo studio ha come punti di forza la grande dimensione del campione, la valutazione completa e nessuna perdita al follow-up durante il periodo di studio. Dall'

analisi dei risultati si può concludere che l'allogtrapianto di polmoni da uDCD hanno ottenuto risultati peggiori di quelli da DBD in questo studio in termini di PGD e sopravvivenza globale. Tuttavia, i risultati precoci ed a lungo termine sono accettabili. Se il trapianto di polmone da uDCD deve essere generalizzato, occorre definire biomarcatori per prevedere la vitalità del trapianto in queste condizioni. Vanno inoltre perfezionate le tecniche ex-vivo lung perfusion (EVLP) per prevenire ed alleviare le lesioni polmonari secondarie all'ischemia calda. È interessante notare infatti che l'EVLP è stata eseguita nel 21% dei polmoni uDCD in questa coorte (otto casi). Di questi, tre casi hanno sviluppato PGD G3 e altri tre casi PGD G2. Sebbene non si possano trarre conclusioni definitive da questi otto casi, essi ci portano all'ipotesi che le soluzioni ex vivo attualmente disponibili potrebbero non ripristinare completamente l'integrità polmonare quando il danno ischemico è già stabilito. Per questo forse andrebbero sviluppate nuove tecniche di perfusione ex vivo ai fini di accertare la fattibilità di innesti polmonari dubbi (20).

Il secondo studio selezionato per questa revisione, pubblicato nel 2018, si pone come obiettivo principale quello di determinare se il periodo di tempo tra ritiro delle terapie di sostegno vitale (WLST) e l'asistolia avesse qualche influenza sugli esiti a breve e lungo termine nel ricevente il trapianto di polmone da donazione dopo determinazione della morte secondo criteri cardiaci (DCDD).

In secondo luogo, è stata analizzata un'esperienza di trapianto di polmone (LT) monocentrica confrontando i risultati a breve e lungo termine nei soggetti che ricevono polmoni da DCDD con quelli che ricevono polmoni da donazione dopo determinazione della morte secondo criteri neurologici (DNDD).

Questa revisione retrospettiva include tutti gli LT eseguiti presso il Toronto General Hospital tra gennaio 2007 e dicembre 2017 incluso il follow-up fino a marzo 2018. Tutti i donatori DCD riportati in questo articolo erano di categoria III di Maastricht (controllati, in attesa di arresto cardiaco). I donatori DCDD sono stati quindi raggruppati sulla base del loro intervallo tra WLST e asistolia: da 0 a 19 minuti (rapido), da 20 a 59 minuti (intermedio) e più di 60 minuti (lungo). Sono stati confrontati gli esiti post-trapianto nei riceventi come la sopravvivenza, la durata della degenza in terapia intensiva e la PGD di ciascuno di questi gruppi.

Tra il 2007 e il 2017, sono stati eseguiti 1088 LT da DNDD e 180 LT da DCDD.

La sopravvivenza mediana dei riceventi che hanno ricevuto il polmone da DNDD rispetto al polmone da DCDD è stata simile: 6,9 e 8,0 anni. L' EVLP è stata utilizzata in 149 su 1088 polmoni provenienti da donatori DBD (13,7%) ed in 118 polmoni su 180 (65,6%) da donatori DCD prima del trapianto. All'interno dei gruppi DNDD e DCDD, non sono state riscontrate differenze significative nella sopravvivenza dei riceventi in coloro che hanno ricevuto polmoni sottoposti a EVLP rispetto a quelli che non lo hanno fatto ( $P = .93$  per DNDD, IC 95%, 0,76-1,45 e  $P = .44$  per DCDD IC 95%, 0,71-2,22).

Per i trapianti di DNDD, l'incidenza di PGD 2 e 3 a 72 ore è stata rispettivamente del 17,2% (187/1088) e del 9,0% (98/1088), mentre per i trapianti di DCDD, l'incidenza è stata rispettivamente del 15% (27/180) e del 13,9% (25/180) ( $P = .37$ ; IC 95 %, 0,55-4,90). Il numero mediano di giorni di ventilazione meccanica è stato di 2 per i riceventi da DNDD (intervallo interquartile [IQR], IC 95%, 6,16-8,91) e 2 per i riceventi da DCDD (IQR, 4,25; IC 95%, 6,16-8,91), rispettivamente ( $P = .89$ ).

La degenza mediana post-trapianto in terapia intensiva è stata di 4 giorni e la durata totale mediana della degenza ospedaliera di 25 giorni per il gruppo DNDD, mentre per il gruppo DCDD è stata rispettivamente di 4,5 giorni la durata mediana di degenza in UTI e di 23 giorni la durata mediana di degenza ospedaliera totale. Non sono state pertanto evidenziate delle differenze statisticamente significative tra i due gruppi.

È stato poi analizzato l'impatto che ha avuto il tempo intercorso tra WLST ed asistolia sugli esiti post-trapianto nella coorte DCD. L' intervallo di tempo era disponibile per 148 dei 180 donatori (82%) del gruppo DCDD. I donatori DCDD sono stati quindi raggruppati sulla base del loro intervallo tra WLST e asistolia: da 0 a 19 minuti (rapido), da 20 a 59 minuti (intermedio) e più di 60 minuti (lungo).

L'incidenza di PGD 2 e 3 a 72 ore non è stata diversa tra i 3 gruppi: 12% (11/90) e 15,5% (14/90) per i riceventi da donatori polmonari con intervalli rapidi (0-19 minuti), 21% (8/38) e 13,1% (5/38) per il gruppo ad intervallo intermedio (20-59 minuti), 20% (4/20) e 15% (3/20) per il gruppo con intervallo più lungo (>60 minuti) tra WLST e asistolia, rispettivamente ( $P = .39$ ).

I giorni di ventilazione meccanica del ricevente, la degenza postoperatoria in terapia intensiva e la degenza ospedaliera totale erano simili fra tutti e tre i gruppi. I riceventi di donatori polmonari DCDD che hanno avuto un arresto cardiaco da 0 a 19 minuti (90

donatori), da 20 a 59 minuti (38 donatori) e più di 60 minuti (20 donatori) non hanno dimostrato differenze significative in termini di sopravvivenza globale.

Pertanto il tempo di asistolia nei donatori che hanno avuto un arresto cardiaco a più di 60 minuti, sebbene sia un sottogruppo numericamente molto piccolo, non è stato associato agli esiti post-trapianto, come dimostrato dalla durata della degenza in terapia intensiva, dalla durata della ventilazione meccanica, dalla PGD 2 e 3 (a 72 ore) e dalla sopravvivenza. Ci sono probabilmente altri fattori che devono ancora essere chiariti e che possono avere un ruolo chiave nel migliorare l'uso di organi da DCDD. Sarebbero necessarie ulteriori ricerche per valutare non solo la durata del tempo, ma anche un'attenta analisi dei parametri vitali, in quanto alcuni donatori mostrano un declino lungo e stabile dei parametri emodinamici, mentre altri dimostrano squilibri emodinamici più irregolari e imprevedibili prima dell'asistolia.

Le conclusioni del presente studio sono limitate alla natura retrospettiva di questa analisi. In secondo luogo, è stato valutato solo l'impatto della durata dell'intervallo T0-T3 (da WLST a asistolia) sugli esiti post-trapianto e non l'effetto di altri intervalli di tempo nel processo DCDD, come il tempo dalla dichiarazione di morte al lavaggio freddo (tempo ischemico caldo) o il tempo ischemico caldo funzionale. Questo lasso di tempo è definito da uno stato di ipoperfusione in cui la pressione sanguigna sistolica è inferiore a 50-60 mmHg. Tale intervallo di tempo e il suo impatto sugli esiti post-trapianto non sono stati valutati direttamente in questa coorte di pazienti, sebbene non siano state osservate differenze tra i 3 sottogruppi DCD analizzati. Infine, sebbene un numero clinicamente significativo di trapianti sia stato eseguito nel gruppo che aveva un intervallo di tempo dalla WLST all'asistolia superiore a 60 minuti, i piccoli numeri potrebbero aver indebolito questa analisi statistica. Tuttavia, tale studio può comunque incoraggiare l'applicazione di ulteriori programmi LT con appropriati strumenti di valutazione polmonare ad espandere il pool di donatori DCD anche se la fase agonale si estende oltre i 60 minuti. Infatti, la durata massima accettabile di questo intervallo temporale deve ancora essere stabilita.

### **3.4 Risultati a breve e lungo termine nel trapianto di pancreas tra donatori DBD e DCD**

Il trapianto di pancreas rimane il gold standard per il trattamento del diabete di tipo I perché si traduce in uno stato normoglicemico a lungo termine, insulino-indipendente. I pazienti con diabete in lista di trapianto hanno una mortalità in lista d'attesa a 2 e 3 anni del 17% e del 27%. Fino al 10% di questi pazienti aspetta più di 5 anni per un trapianto di pancreas. A questo problema contribuisce la scarsità di donatori di organi, e sono state adottate alcune misure per aumentare il potenziale pool di donatori. In particolare, il trapianto di pancreas da donatori con criteri estesi, compresa la DCD, è stato sempre più utilizzato.

Sebbene i donatori di DCD possano potenzialmente incrementare la disponibilità di organi, l'utilizzo di pancreas DCD rimane ancora limitato. Ciò è dovuto alle continue preoccupazioni circa le conseguenze di un potenziale aumento degli insulti ischemici all'organo (21).

Per confrontare gli esiti dell'allo-trapianto di pancreas tra donatori DCD e donatori DBD sono stati selezionati due studi. Il primo studio, pubblicato nel 2017, è una revisione sistematica completa della letteratura corrente sugli esiti del trapianto di pancreas DCD; da 224 studi potenzialmente rilevanti selezionati da PubMed, 5 studi hanno soddisfatto i criteri di inclusione (tabella 1). L'endpoint primario dello studio è stato identificato con la sopravvivenza del trapianto di pancreas al follow-up di 1 anno, definito come rimozione dell'innesto o perdita del funzionamento endocrino che richiede il ritorno alla terapia insulinica o al farmaco ipoglicemizzante orale. Gli esiti secondari sono stati la sopravvivenza del paziente, la trombosi del trapianto (definita come trombosi venosa, che richiede pancreatectomia da trapianto), la funzione del pancreas endocrino in termini di HbA1c e la funzione ritardata del trapianto di rene per il trapianto simultaneo di rene del pancreas (SPK) (definita come la necessità di trattamento dialitico durante la prima settimana dopo il trapianto, tranne quando richiesto per iperkaliemia nelle prime 24 ore).

TABELLA 1

Autore (anno di pubblicazione)	Periodo di studio	Dati/luogo	DCD		DBD	
			SPK	BABBO	SPK	BABBO
Fernandez et al. (2005) [24]	Gennaio 1993–Dicembre 2003	Università del Wisconsin	37		539	
Salvalaggio et al. (2006) [22]	Gennaio 1993–Dicembre 2003	OPTN/UNOS	47	10	2431	1607
Bellingham et al. (2011) [25]	1980–2009	Università del Wisconsin	68	4	744	159
Qureshi et al. (2012) [23]	Agosto 2008–Gennaio 2011	Università di Cambridge	20		40	
Muthusamy et al. (2012) [21]	2006–2011	Regno Unito	79	55	724	151

Tre studi hanno riportato la sopravvivenza dell'innesto di pancreas ad 1 anno per il trapianto simultaneo pancreas-rene (SPK) in donatori DBD e DCD. Nell'analisi complessiva non vi è alcuna differenza nella sopravvivenza del trapianto di pancreas (OR 1,092, CI 95% 0,649-1,837, P = 0,741), con una media ponderata dell'87,2% nel gruppo DBD rispetto all'86,5% nel gruppo DCD.

Due studi hanno valutato la sopravvivenza dell'innesto ad un anno per il trapianto di pancreas da solo (PA) in donatori DCD e DBD. Nell'analisi complessiva non vi è alcuna differenza nella sopravvivenza del trapianto di pancreas (OR 1,059, CI 95% 0,531-2,113, P = 0,871), con una media ponderata del 76,6% nel gruppo DBD rispetto al 74,9% nel gruppo DCD.

Confrontando invece la sopravvivenza dell'innesto di pancreas dopo il trapianto di SPK con il trapianto di PA, l'SPK ha mostrato tassi di sopravvivenza del trapianto significativamente più elevati sia nella donazione DBD (87,2% vs 76,6%, P < 0,001) che la donazione DCD (86,5% vs 74,9%, P < 0,001).

Due studi hanno riportato la sopravvivenza dell'innesto di pancreas a 1, 3 e 10 anni indipendentemente dal tipo di trapianto (PA, SPK o PAK) nei donatori DCD e DBD, ed è emerso dall'analisi complessiva che la sopravvivenza è stata rispettivamente dell'82,8%, 73,6% e 48,7% nei gruppi DBD e dell'83,0%, 75,5% e 55,2% nel gruppo DCD.

Due studi hanno valutato la sopravvivenza del paziente a 1 anno dopo trapianto di DCD e DBD SPK. Nell'analisi complessiva non vi è stata alcuna differenza nella sopravvivenza

dei pazienti (OR 0,699, IC 95% 0,246-1,985, P = 0,502), con una media ponderata del 95,3% nel gruppo DBD rispetto al 96,5% nel gruppo DCD. Anche l'analisi complessiva della sopravvivenza del paziente a 1 anno dopo trapianto di PA DCD e DBD è stata simile (OR 8,895, CI 95% 0,010-7750,299, P = 0,527) con una media ponderata del 96,9% nel gruppo DBD rispetto al 96,6% nel gruppo DCD.

Tre studi hanno valutato il rischio di trombosi del trapianto dopo trapianto di pancreas in donatori DCD e DBD. Nell'analisi complessiva si è verificata una maggiore trombosi del trapianto dopo la donazione di DCD (OR 0,567, IC 95% 0,340-0,946, P = 0,03), con una media ponderata del 5,2% nel gruppo DBD rispetto al 9,0% nel gruppo DCD.

Per quanto riguarda l'analisi dell'HbA1c, non vi è alcuna differenza nel livello di HbA1c ad 1 anno dopo il trapianto di pancreas, con una media del 5,43% nel gruppo DBD e del 5,63% nel gruppo DCD e una mediana del 5,4% in entrambi i gruppi.

Due studi hanno riportato DGF del rene in innesti SPK in donatori DCD e DBD, e dall'analisi complessiva è emerso che gli innesti DCD mostrano un tasso di funzionalità ritardata d'organo più elevato rispetto agli innesti DBD (OR 0,209, CI 95% 0,104-0,421, P < 0,001), con una media ponderata dell'8,2% nel gruppo DBD rispetto al 27,6% nel gruppo DCD.

Questa revisione ha diverse limitazioni che vanno tenute in considerazione. In primo luogo, non erano disponibili studi RCT che confrontassero DCD e DBD, e questo porta ad una metanalisi con solo studi di coorte retrospettivi, e quindi a dati di qualità inferiore. In secondo luogo, la metanalisi è stata eseguita utilizzando i dati pubblicati nei singoli studi anziché i dati di origine, e sebbene questo sia considerato un metodo convalidato, ha creato la possibilità di bias. Tuttavia, ci sono relativamente pochi articoli pubblicati che descrivono i risultati del trapianto di pancreas DCD, quindi questa revisione può essere considerata come un punto di partenza per studi futuri. Secondo le analisi effettuate, il trapianto di pancreas DCD dovrebbe essere considerato una fonte fattibile per espandere il pool di donatori. I tassi di sopravvivenza dell'innesto di pancreas a 1 anno e i tassi di sopravvivenza dei pazienti sono simili dopo il trapianto di pancreas DCD e DBD. I dati sugli esiti a lungo termine sono ancora limitati a serie di casi e ad alcuni studi di coorte e pertanto non hanno potuto essere inclusi in questa metanalisi. Inoltre, nonostante nel trapianto di pancreas DCD sia stato rilevato un rischio maggiore di trombosi con conseguente aumento del tasso di re intervento, questo evento non porta ad

una sopravvivenza dell'innesto globale inferiore o ad una diminuzione nella sopravvivenza del ricevente, e questi risultati devono pertanto incoraggiare lo sviluppo di programmi di donazione DCD. Il principale vantaggio del trapianto di pancreas è il mantenimento o addirittura il miglioramento della qualità della vita correlata alla salute, ma a causa dell'incerto guadagno in termini di sopravvivenza, vengono ancora utilizzati criteri conservativi di selezione dei donatori per il trapianto di pancreas. Tuttavia, è bene segnalare che l'elevata mortalità in lista d'attesa incoraggia l'avvio di ulteriori ricerche sull'efficacia degli innesti con criteri estesi. Quando si confronta la sopravvivenza tra pazienti trapiantati e pazienti in lista d'attesa, il rischio relativo di morire entro il primo anno è del 2,67 (IC 95%: 0,81-3,51) a scapito dei pazienti in lista d'attesa. Dopo 1 anno, questo aumenta anche a 5,89 (IC 95%: 1,70-3,20). Questi dati supportano ulteriormente la convinzione che il rischio chirurgico non superi il rischio di morte in lista d'attesa ed è di vitale importanza espletare il trapianto il più rapidamente possibile (22).

Il secondo studio selezionato per questa revisione della letteratura è un'analisi retrospettiva pubblicata nel 2023, condotta nel Regno Unito in 8 centri su 185 PTA (pancreas-transplant-alone) eseguiti tra il 2005 ed il 2018. L'obiettivo primario era confrontare gli esiti metabolici (HbA1c, aumento di peso e complicanze macrovascolari diabetiche secondarie) tra i due gruppi DCD e DBD, ed è stato studiato solo nei riceventi con un innesto funzionante. Gli esiti metabolici sono stati confrontati con l'incidenza di episodi di rigetto e l'uso di steroidi. Nell'analisi degli esiti metabolici sono state escluse tutte le perdite precoci dell'innesto (<3 mesi). Il cut off per la perdita precoce dell'innesto è stato fissato a 3 mesi sulla base delle evidenze della letteratura. Nell'analisi degli esiti metabolici sono stati esclusi gli innesti falliti (censiti al punto di fallimento dell'innesto). L'obiettivo secondario era quello di confrontare i risultati di sopravvivenza (sia dell'innesto che del paziente) tra i due gruppi DCD e DBD.

L'innesto funzionante è stato definito come indipendente dall'insulina dopo il trapianto. Le complicanze macro-vascolari diabetiche secondarie sono state definite come uno qualsiasi dei seguenti eventi post-trapianto: incidente cerebrovascolare, infarto del miocardio o amputazione dell'arto (minore o maggiore).

Tutte le perdite precoci dell'innesto sono state escluse in tutti i punti di follow-up ( $n = 23$ ; DBD = 16/DCD = 7) per consentire di concentrarsi sugli esiti metabolici. Le perdite precoci dell'innesto sono state incluse nell'analisi di sopravvivenza e non ci sono stati

decessi di pazienti in questo gruppo. Dei 162 PTA inclusi, 114 provenivano da donatori DBD e 48 da donatori DCD. Il periodo di follow-up mediano è stato di 4,4 anni (IQR: 2,1-8 anni).

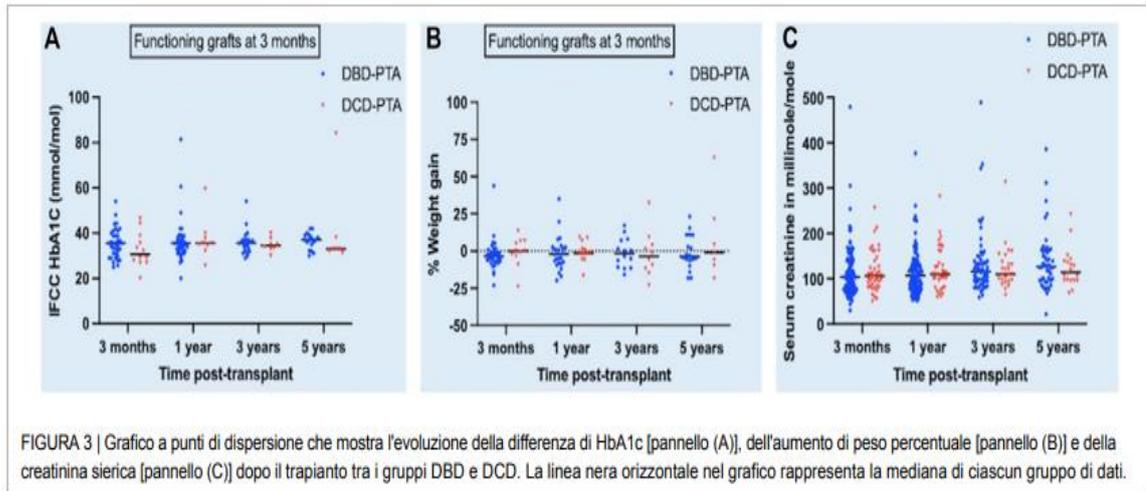
Sono stati rilevati i valori mediani di HbA<sub>1c</sub> in millimole/mole in entrambi i gruppi a 3 mesi, con risultati equivalenti tra loro (35,5 per i DBD e 32,2 per i DCD), ad 1 anno [35,3 (32-37) e 33,3 (32-36,5)], e a 5 anni dal trapianto [36 (34-39) e 34,5 (33-37,7)] e i rispettivi valori di *p* erano 0,08, 0,25, 0,39 e 0,49.

L'aumento di peso percentuale post-trapianto è stato calcolato (peso post-trapianto meno peso pre-trapianto/100) e confrontato tra i due gruppi. Non è stata riscontrata alcuna differenza significativa nel peso (aumento percentuale di peso mediano) tra i due gruppi a 3 mesi, 1 anno, 3 anni e 5 anni dopo il trapianto e i rispettivi valori di *p* erano 0,20, 0,60, 0,41 e 0,95.

Non vi è stata alcuna differenza significativa nell'incidenza di rigetto tra i due gruppi a 3 mesi (DBD = 10% vs. DCD = 13%, *p* = 0,63), 1 anno (DBD = 19% vs. DCD = 10%, *p* = 0,15), 3 anni (DBD = 12% vs. DCD = 10%, *p* = 0,71) e 5 anni post-trapianto (DBD = 10% vs. DCD = 10%, *p* = 1). Il tasso complessivo di mantenimento senza steroidi era simile indipendentemente dal tipo di innesto (DBD del 75%, DCD del 73%, *p*=0,79).

L'HbA<sub>1c</sub> e il peso sono stati confrontati tra gli innesti DBD e DCD nell'Era 1 (2005-2009) e nell'Era 2 (2010-2014). In entrambe le epoche, non sono state riscontrate differenze significative nell'HbA<sub>1c</sub> o nell'aumento di peso tra i due gruppi a 3 mesi, 1 anno, 3 anni e 5 anni dopo il trapianto. Nell'Era 3 (2015-2018) sono state eseguite 18 PTA, di cui solo 3 con innesto DCD e non erano disponibili dati di follow-up per analizzare gli esiti a 3 e 5 anni, non è stato quindi possibile confrontare separatamente gli esiti metabolici.

Non c'è stata alcuna differenza significativa nella creatinina sierica mediana (micromole/L) tra i riceventi DBD e DCD a 3 mesi [104 (76-140) e 104 (82,7-140)], 1 anno [107 (80-133) e 108 (80,2-153,5)], 3 anni [115,5 (93,5-147) e 114 (96,2-140,8)], e a 5 anni [127 (96-162,3) e 110 (96-140,5)] post-trapianto e i loro rispettivi valori di *p* erano 0,56, 0,57, 0,83 e 0,51. L'evoluzione della differenza di HbA<sub>1c</sub>, aumento di peso e creatinina sierica tra i due gruppi è mostrata nel grafico a punti di dispersione (Figura 1).



Per quanto riguarda invece gli esiti di sopravvivenza, non è stata riscontrata alcuna differenza significativa nella sopravvivenza dell'innesto di pancreas e nella sopravvivenza complessiva dei riceventi DBD e DCD. La sopravvivenza dei pazienti a 1, 5 e 10 anni è stata del 98%, 88%, 78% per i riceventi di DBD e del 95%, 85%, 63% per i riceventi di DCD. La sopravvivenza a 1, 5 e 10 anni dell'innesto con censura di morte è stata dell'86%, 59%, 53% per la DBD e dell'88%, 59%, 44% per i riceventi di DCD. Anche la percentuale di perdita precoce dell'innesto era simile tra i due gruppi. Questo è il primo studio che confronta gli esiti metabolici con gli esiti di sopravvivenza tra i riceventi di PTA con DBD e DCD. L'HbA1c post-trapianto, oltre ad essere un marcatore della funzione del trapianto, è nota per essere un predittore indipendente di fallimento del trapianto di pancreas. In termini di aumento di peso post-trapianto tra gli innesti funzionanti, non vi è stata alcuna differenza significativa tra i due gruppi in tutti i momenti. Entrambi i gruppi hanno perso peso nel primo anno e poi hanno iniziato ad aumentare di peso nonostante i valori di HbA1c fossero rimasti stabili ed i tassi di rigetto e l'uso di steroidi fossero simili; pertanto, tale esito potrebbe essere falsato da dati mancanti. È comunque noto che l'aumento di peso post-trapianto è associato a maggior rischio di sviluppo di diabete mellito post-trapianto di pancreas. L'aumento di peso è stato incluso nell'analisi degli esiti metabolici poiché il trattamento del rigetto può portare ad un aumento eccessivo di peso e l'aumento eccessivo di peso può influenzare il controllo glicemico. Un follow-up a più lungo termine potrebbe scoprire la tendenza longitudinale dell'aumento di peso e le sue conseguenze, come la sindrome metabolica post-trapianto e le complicanze cardiovascolari. Nel confrontare gli esiti metabolici, sono stati considerati anche gli episodi di rigetto, poiché il trattamento del rigetto influenzerebbe i

parametri metabolici, in quanto la necessità di ricorrere a steroidi comporterebbe una variazione di tali parametri.

Tra gli studi che riportano gli esiti di sopravvivenza di PTA da donatori DCD, questo studio presenta il maggior numero di PTA eseguite da donatori DCD. Questo studio riporta risultati simili nella sopravvivenza a 1, 5 e 10 anni del graft e del paziente (non aggiustata) per i riceventi DBD e DCD. Nonostante i risultati significativamente migliori e la possibilità di raggiungere la normoglicemia a lungo termine senza il rischio di ipoglicemia, la PTA non è ancora ampiamente riconosciuta dagli operatori sanitari coinvolti nella cura del diabete. I risultati di questo studio allevierebbero le preoccupazioni legate all'uso di trapianti da DCD per la PTA, favorendo così il loro utilizzo per ampliare il pool di donatori. Nonostante i punti di forza dello studio, riconosciamo diverse carenze. In primo luogo, questo studio soffre di un bias dovuto alla natura retrospettiva, che è inerente a tutte le analisi di registro; in secondo luogo, la dimensione del campione è piccola per eseguire un'analisi multivariata, ma questo sarebbe un problema nella maggior parte degli altri studi a causa della minore proporzione di pazienti sottoposti a PTA soprattutto da donatori DCD. Studi futuri con dati collaborativi multinazionali potrebbero essere in grado di generare numeri sufficienti per consentire un confronto robusto (23).

## **CAPITOLO IV- Discussione dei risultati**

Dall' analisi degli studi selezionati per confrontare gli esiti dell'allograft tra donatori in asistolia e donatori in morte encefalica si può evincere che il trapianto di organi da donatori con criteri estesi possa rispondere alla crescente richiesta da parte dei pazienti in lista d' attesa trapianto. Ovviamente le questioni da risolvere sono ancora molte, sia dal punto di vista etico che dal punto di vista tecnico/procedurale, ma la ricerca sta facendo numerosi passi avanti per portare la donazione DCD ad eguagliarsi sempre più all' attuale gold standard che è rappresentato dalla donazione DBD.

Come è già stato osservato nei risultati sopra elencati, la principale preoccupazione per i centri trapianto è appunto data dall' incidenza più elevata negli organi DCD di PNF e DGF dell' innesto, causate dalle lesioni da ischemia e riperfusione che hanno un impatto deleterio sulla qualità e sulla funzione dell' organo trapiantato. Tuttavia, mentre la funzione del trapianto nel primo periodo post-intervento può essere peggiore nei gruppi DCD, si può osservare come la sopravvivenza dell'innesto e quella del ricevente nel lungo termine siano simili tra i gruppi DBD e DCD (15,16,18,20,21). Ovviamente garantire un aumento dell'aspettativa di vita di un paziente, senza però tener conto della qualità di vita che il ricevente avrà a seguito del trapianto sarebbe deleterio sia per il ricevente stesso che per l'aumento dei costi del servizio sanitario, che dovrà farsi carico delle spese per le riammissioni in ospedale e per la gestione delle complicanze. È necessario quindi porre sul piatto della bilancia i potenziali rischi e benefici di un trapianto da donatore con criteri estesi, valutando attentamente tutte le caratteristiche definenti.

Innanzitutto, occorre sottolineare come tutti gli studi selezionati ai fini di questa revisione della letteratura siano di natura retrospettiva, in quanto non sono ad oggi disponibili studi RCT che confrontino innesti DCD e DBD; quindi, i risultati estrapolati sono indubbiamente di qualità inferiore. Inoltre, è bene osservare come la dimensione del campione di donatori DCD sia numericamente inferiore in proporzione al campione DBD in ogni studio, proprio a causa dell'esiguo numero di centri che si occupano di trapianti includendo donatori con criteri estesi. Altro aspetto da tenere in considerazione è l'anno di pubblicazione degli studi ed il luogo in cui questi ultimi sono stati realizzati, in quanto ogni stato impiega protocolli e procedure differenti nella modalità di raccolta, conservazione ed espanto. Le leggi che regolamentano il trapianto sono diverse e l'ampia differenza nella data di pubblicazione degli studi comporta che le procedure siano

cambiate notevolmente nel corso degli anni. Per cui l'eterogeneità dei dati ci porta a dedurre che sussistano molti potenziali fattori confondenti.

Queste considerazioni ovviamente non devono farci perdere d' animo, bensì devono fungere da punto di partenza per studi futuri con numeri sufficienti tali da consentire un confronto robusto tra i due campioni.

Per ampliare il pool di donatori e rispondere alla crescente richiesta di organi è innanzitutto fondamentale sviluppare una catena di cura, dall'identificazione di un potenziale donatore all'assegnazione dell'organo giusto al ricevente giusto. È essenziale creare reti basate sui nostri canali di cura abituali, consentendo l'identificazione precoce di un potenziale donatore non appena siano coinvolti i servizi di medicina d'urgenza, con una rapida attivazione del team di coordinamento ospedaliero per il prelievo di organi e tessuti, dell'équipe di terapia intensiva e della squadra di trapianti, con un importante investimento in termini di risorse umane e finanziarie. Basti pensare che spesso l'accesso alle unità di terapia intensiva per i potenziali donatori identificati nei servizi di emergenza o nelle unità neuro vascolari è limitato dalla mancanza di posti letto; inoltre, l'ampia razionalizzazione delle risorse ha determinato una minore disponibilità del personale di sala operatoria dedicato alla gestione del trapianto. È pertanto necessario creare una squadra di raccolta territoriale per ottimizzare le risorse ed uniformare le procedure chirurgiche per l'approvvigionamento multiorgano (12).

Altro importante obiettivo da raggiungere per sviluppare il percorso della donazione di organi è dato dalla riduzione del tasso di rifiuto, ancora molto elevato. Nel nostro paese, il principio del silenzio-assenso non ha mai trovato attuazione e, per questo, vige il principio del consenso o dissenso esplicito, a differenza di altri paesi europei come Francia e Spagna, i quali hanno da tempo stabilito che tutti i cittadini sono donatori impliciti di organi e tessuti, salvo coloro che abbiano espresso la propria opposizione in vita. Il principio del "silenzio-assenso" alla donazione degli organi vedrebbe quindi ogni cittadino come donatore, a meno che non vi sia un'esplicita comunicazione del diniego in vita, una modalità questa mai entrata in vigore in Italia a causa della mancata emanazione dei decreti attuativi previsti per legge. Fattori come l'etica, i valori e le convinzioni personali del caregiver e dei familiari giocano un ruolo importante nell'intero processo di acquisizione del consenso all'espianto. Solo migliorando il livello di adesioni nelle famiglie e aumentando le capacità di comunicazione degli operatori sanitari è

possibile incrementare il numero di donatori. È fondamentale portare alla luce questo argomento anche nella popolazione più giovane per apportare in futuro un cambiamento radicale sulla cultura della donazione come atto di solidarietà e d'impegno civile. L'Infermiere potrebbe rivestire in tale contesto un ruolo essenziale nel sostenere l'importanza della donazione anche attraverso i progetti di promozione avviati presso le scuole. Non a caso l'articolo 26 del nostro Codice Deontologico cita testualmente: "L'infermiere favorisce l'informazione e l'educazione sulla donazione di sangue, tessuti e organi quale atto di solidarietà e sostiene le persone coinvolte nel donare e nel ricevere". In tale scenario, l'emergente figura dell'infermiere di famiglia e di comunità potrebbe espletare al meglio tale mandato orientando l'opinione pubblica sull'importanza di rilasciare in vita il proprio consenso esplicito in merito a tale questione.

Inoltre, la presenza di un coordinatore di trapianto addestrato all'interno di ogni ospedale è un fattore vitale per massimizzare i tassi di consenso alla donazione, per questo deve essere adeguatamente formato attraverso corsi di apprendimento riconosciuti ed autorizzati a livello internazionale (24).

La formazione dei coordinatori di trapianto è stata associata ad un'aumentata capacità di sostegno, consolazione e risposta adeguata alle domande e dubbi della famiglia del potenziale donatore. Anche la quantità e qualità del tempo impiegato nel discutere tale tematica ed il numero di argomenti trattati in merito alla donazione di organi hanno portato ad un aumento dei tassi di consenso. Pertanto, i risultati suggeriscono che migliorare le capacità comunicative dei coordinatori può essere una strada fruttuosa per aumentare il numero di adesioni al percorso della donazione (25).

I corsi di formazione devono includere l'apprendimento teorico di strumenti di comunicazione verbale e non verbale, interviste simulate con attori e debriefing, misurabili con apposita griglia di valutazione convalidata. Ad esempio, per quanto riguarda le difficoltà incontrate durante un colloquio per una donazione con criteri cardiaci Maastricht III (donazione dopo morte cardiaca controllata, con arresto della terapia di sostegno vitale), la principale preoccupazione dei familiari è proprio data dall'idea di un approccio utilitaristico alla cura. Questo è il motivo per cui è fondamentale separare la rianimazione del paziente dal progetto di donazione. Il colloquio con la famiglia dovrebbe essere fatto in due fasi, la prima per annunciare il ritiro dei supporti vitali e la seconda entro un lasso di tempo adeguato per discutere dell'espianto (12).

Per quanto riguarda i processi di comunicazione in merito a tale argomento, la letteratura mostra diverse tecniche per aumentare i tassi di consenso: fornire informazioni chiare, semplici e comunicate con sensibilità sulla morte cerebrale e sul processo di donazione, rispettare i tempi, effettuare la richiesta in un ambiente privato utilizzando persone addestrate ed esperte nel guidare la famiglia. I familiari di solito hanno bisogno di tempo, privacy e spazio con il loro caro prima che avvenga l'espianto. Potrebbero anche aver bisogno di un'area riservata al di fuori dell'ambiente di terapia intensiva per fare le proprie considerazioni e prendere una decisione. Ciò che manca in particolare dalla letteratura è qualsiasi discussione su coloro che donano dopo la morte circolatoria (DCD) proprio perché ancora poco sviluppata e riconosciuta. Ulteriori ricerche dovrebbero essere condotte su questo argomento; tuttavia, i principi di cura dei pazienti DBD e dei pazienti DCD dovrebbero rimanere gli stessi: chiara comunicazione delle informazioni alla famiglia e formazione delle migliori pratiche per gli infermieri (26).

L'assistenza infermieristica gioca un ruolo fondamentale in tutto il percorso terapeutico, in quanto l'infermiere è il professionista che si pone a più stretto contatto sia con il paziente che con i familiari. Prendersi cura di un donatore di organi può rivelarsi un processo complesso, articolato ed altamente impegnativo sia per quanto riguarda l'aspetto tecnico che emotivo, in quanto è essenziale rispettare l'integrità del paziente defunto e le esigenze di sostegno dei suoi parenti. Occuparsi di un paziente deceduto implica che la cura venga incentrata non più sulla persona ma sulla preservazione degli organi, e tale aspetto viene spesso vissuto come emotivamente angosciante, soprattutto per gli infermieri alle prime armi. Per preparare e trasmettere maggior sicurezza agli operatori sanitari, si dovrebbe dare all'infermiere l'opportunità di partecipare al percorso della donazione in una fase precoce, prima di divenire egli stesso in prima persona responsabile del processo assistenziale in toto del candidato all'espianto. Per tali ragioni tali tematiche dovrebbero essere inserite non soltanto nel programma formativo per infermieri specializzati in area critica, ma andrebbero trattate anche nel corso di studi per la laurea triennale (26).

L'introduzione del ruolo del coordinatore di trapianti è relativamente recente, ed una delle sfide maggiori consiste nel definirne la gamma di ruoli e responsabilità che tale figura deve assumere. Per evitare un possibile conflitto di interessi sono state delineate due figure distinte: il coordinatore trapianti dei donatori (DTC) e coordinatore trapianti

dei riceventi (RTC). La letteratura suggerisce che la responsabilità principale del DTC è l'identificazione di un potenziale donatore, la gestione dell'intero processo di donazione di organi e la fornitura di sostegno ai parenti in lutto. Oltre a queste funzioni, i DTC forniscono anche formazione e supporto al personale all'interno delle aree di terapia intensiva in merito al percorso della donazione. Invece il ruolo degli RTC include il collegamento con le organizzazioni nazionali di trapianto, per coordinare tutte le squadre di recupero e facilitare l'acquisizione degli organi per i potenziali riceventi in una lista d'attesa locale o più ampia per i trapianti. L'RTC di solito si mette in contatto con il resto della squadra di trapianto valutando il potenziale ricevente per l'idoneità all'innesto, preparando il paziente a come sarà la vita dopo il trapianto, supportandolo fisicamente e psicologicamente. Tuttavia, le funzioni espletate dal coordinatore di trapianto variano da paese a paese in base anche alla tipologia di formazione ed alle competenze richieste. Tale figura riflette una versione riconcettualizzata dell'olismo all'interno del mandato infermieristico incentrato sulla funzione organizzativa, sociale e sulla cura individuale del paziente (27).

Ultimo ma non meno importante fattore da considerare è il miglioramento continuo della qualità del trapianto lungo tutto il percorso assistenziale dal donatore al ricevente.

Innanzitutto, occorre ridurre quanto possibile i tempi di ischemia calda, che rappresentano la prima causa di deterioramento dell'organo. Per quanto riguarda la uDCD, i ritardi nel riconoscere i tentativi di rianimazione futili fanno perdere l'opportunità di indirizzare gli sforzi verso la donazione di organi potenzialmente vitali. Il trasferimento rapido a un istituto per la donazione di organi con ventilazione meccanica e massaggio cardiaco esterno continuo ed automatizzato deve essere preso in considerazione per tutti quei pazienti che non hanno alcuna possibilità di sopravvivenza ed i cui organi hanno una ragionevole probabilità di essere adatti al trapianto (28). Per quanto riguarda la cDCD, i ritardi incompressibili sono quelli della fase agonica, dall'inizio della "whitdrawal of life sustaining therapy" (WLST) all'asistolia, ed il periodo "no touch" prima della dichiarazione di morte durante la fase asistolica. L'unico tempo di ischemia calda che può essere ridotto è quindi il periodo tra la dichiarazione di morte e l'inizio della NRP per gli organi addominali, o l'inizio della pneumoplegia per i polmoni. Nella riperfusione degli organi addominali, in alcuni paesi come la Spagna, il posizionamento delle cannule per la NRP e del palloncino di occlusione aortica è consentito prima della dichiarazione di

morte, previo consenso dei parenti, mentre ciò è vietato in Francia ed in Italia. Tuttavia, è consentito il posizionamento di introduttori di catetere prima della procedura WLST, che consente un rapido posizionamento della NRP subito dopo la dichiarazione di morte (12).

La NRP consente la riperfusione e riossigenazione degli organi addominali mentre vengono intraprese la valutazione del donatore e i preparativi per l'espianto.

È stato dimostrato come la NRP permetta il ripristino dei substrati energetici cellulari migliorando la funzionalità dell'innesto, riducendo gli effetti avversi del wash-out utilizzato nel metodo di conservazione statica a freddo dell'organo (SCS). Tuttavia, considerando i limiti della SCS nel preservare la vitalità degli innesti derivanti dal processo DCD, in particolare degli organi maggiormente suscettibili ai danni da ischemia-riperfusione come il fegato, l'ultimo decennio ha visto un aumento ponderale della popolarità nella conservazione della perfusione con macchine ex situ (29). Tali tecniche di perfusione consentono infatti il ricondizionamento degli organi e la valutazione della funzionalità prima del trapianto, ottimizzando le modalità di conservazione dell'innesto e diminuendo il tasso e la gravità delle possibili complicanze postoperatorie, garantendo una sicurezza maggiore per il ricevente (30).

Altri fattori che giocano un ruolo chiave nella buona riuscita dell'innesto sono direttamente connessi alle caratteristiche del donatore e del ricevente. Un fattore comune a tutti gli studi selezionati per questa revisione della letteratura, potenzialmente rilevante sull'esito del trapianto, è rappresentato dall'età del donatore. È emerso infatti che gli innesti provenienti da donatori di età avanzata presentino un rischio maggiore di complicanze post-operatorie e di perdita del trapianto, forse perché maggiormente suscettibili al danno da ischemia-riperfusione (15). Il grado in cui l'età giochi un ruolo sugli esiti degli innesti dovrebbe essere chiarito nei lavori futuri per migliorare i criteri di selezione per la donazione da DCD in quanto i limiti di età variano ampiamente tra i paesi (21).

Oltre all'età, negli studi revisionati, anche il BMI è stato più volte citato come fattore da tenere in considerazione nella buona riuscita del trapianto. Un'area di controversia in corso nel trapianto di fegato è l'accettazione di pazienti obesi come candidati al trapianto. I dati disponibili suggeriscono che la prevalenza dell'obesità continuerà ad aumentare in tutto il mondo, di conseguenza, anche il numero di candidati alla donazione

in sovrappeso dovrebbe aumentare. In molti centri, l'aumento del BMI al di sopra di una certa soglia è considerato un'implicazione per le complicanze chirurgiche e la morbilità o mortalità cardiovascolare post-trapianto. Per quanto riguarda invece i riceventi, l'associazione del peso corporeo con il rigetto epatico acuto indica che l'infiammazione e la disfunzione immunitaria associata all'obesità possano svolgere un ruolo importante. Si ritiene che un' aumento del tessuto adiposo possa determinare un' alterata presenza di cellule immunitarie sia innate che adattative, che portano ad una risposta immunitaria iperattiva (31). Il BMI è stato preso in considerazione anche nel trapianto di pancreas, come esito metabolico, in quanto l'aumento di peso post-trapianto è associato ad un maggior rischio di sviluppo di diabete mellito in seguito all' innesto di questo ultimo. L' incremento di peso è stato incluso nell'analisi degli esiti metabolici poiché anche il trattamento del rigetto può portare ad un aumento eccessivo di peso, che a sua volta può influenzare il controllo glicemico. Un follow-up a lungo termine potrebbe dimostrare la tendenza longitudinale dell'aumento di peso e le sue conseguenze, come la sindrome metabolica post-trapianto e le complicanze cardiovascolari (23).

Sono ancora molti gli elementi da chiarire ed i dubbi sui fattori che possano influenzare la riuscita del trapianto riducendo lo sviluppo di complicanze nel breve e nel lungo termine nella donazione di organi da DCD. Solo attraverso la ricerca continua e studi clinici randomizzati potremo avere risposte più concrete ed attendibili. Già ad oggi si inizia a parlare di crioconservazione di organi per poter trasformare il trapianto in una procedura pianificata ed indipendente dagli attuali vincoli di spazio e di tempo. È quanto è riuscito a fare un gruppo di ricercatori dell'Università del Minnesota, in Minneapolis (USA), che nel maggio scorso ha pubblicato su "Nature" uno studio effettuato su un modello di ratto, conservandone i reni vetrificati fino a cento giorni e recuperandoli con successo con la tecnica del nano riscaldamento per consentire il trapianto e ripristinare la funzione renale del roditore. La creazione di una banca degli organi sarebbe una vera svolta nella medicina dei trapianti, così come si fa per i tessuti, i quali vengono crioconservati con ottimi risultati (32). In attesa di questo futuro non troppo lontano, ci concentriamo sul miglioramento delle tecniche che consentono di mantenere l'organo in vita e di intervenire con specifici trattamenti in grado di influire positivamente sull' esito dell'innesto.

## **CAPITOLO V -Conclusione**

Dall' analisi degli studi selezionati si evince che, nonostante ad oggi il trapianto da donatori in morte cardiaca comporti un maggior tasso di complicanze a breve termine, tra cui PNF e DGF, gli esiti a lungo termine quali sopravvivenza dell'innesto e del ricevente sono comparabili al trapianto da donatore in morte encefalica. Pertanto, alla domanda: "Gli organi da DCD sono organi di serie B?". La risposta ad oggi, purtroppo, è ancora un "SI". Ma alla domanda: "E' più alto il rischio di morte rimanendo in lista d' attesa o effettuando un trapianto da donatore con criteri estesi?". Già la risposta può portarci ad ampliare le nostre vedute. Sebbene il trapianto d'organi DCD conduca a risultati subottimali rispetto al trapianto DBD, la sopravvivenza dell'individuo può indubbiamente aumentare accettando un'offerta DCD anziché rimanendo in attesa di un organo DBD di qualità "migliore". Tale considerazione è ancor più vera per quei pazienti con insufficienza d'organo più avanzata per cui il fattore "tempo" risulta essenziale, in quanto le chances di sopravvivenza si affievoliscono di mese in mese nell' attesa di un trapianto che potrebbe non arrivare mai.

Queste riflessioni potrebbero fungere da punto di partenza per discutere con i singoli pazienti sulla decisione di accettare o meno un organo DCD, facendo presenti quelli che sono i possibili rischi associati. Ed è proprio in tale contesto che emerge la figura specializzata del coordinatore di trapianti, per aiutare la persona sulla scelta del percorso da intraprendere. La constatazione dei presumibili benefici di sopravvivenza dall' accettazione di un organo DCD, potrebbe modificare ed ampliare le attuali pratiche relative all'utilizzo di questi innesti, incrementando il numero di trapianti e riducendo le lunghe liste d' attesa, dato l'ampio bacino di possibili donatori a criteri estesi. Il crescente interesse in merito a tale tematica si auspica porterà alla pubblicazione di ulteriori ricerche e studi che contribuiranno ad ampliare la letteratura scientifica esistente, ad oggi ancora piuttosto carente.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) Privitera S., (2004) La donazione di organi: storia, etica, legge. Città Nuova Editrice.
- (2) Sito Ufficiale del Centro Nazionale Trapianti [www.trapianti.salute.gov.it](http://www.trapianti.salute.gov.it)
- (3) Legge 1° aprile 1999 n. 91, in materia di “Disposizioni in materia di prelievi e di trapianti di organi e di tessuti”
- (4) Decreto Ministeriale 22 agosto 1994, n. 582 Regolamento recante le modalità per l'accertamento e la certificazione di morte
- (5) Gazzetta Ufficiale- [www.gazzettaufficiale.it](http://www.gazzettaufficiale.it)
- (6) Stein Foss, Dr. Espen Nordheim, Dr. Dag W. Sørensen, et al. (2018) First Scandinavian Protocol for Controlled Donation After Circulatory Death Normothermic Regional Perfusion. *Transplant Direct.* 4(7): e366
- (7) Martin Smith, B. Dominguez-Gil , D. M. Greer , A. R. Manara e M. J. Souter. (2019). Organ donation after circulatory death: current status and future potential. *Intensive Care Med.* 45:310–321
- (8) Giuseppe Citerio , Marcelo Cypel , Geoff J Dobb et al. (2016). Organ donation in adults: a critical care perspective. *Intensive Care Med.* 42(3):305-315
- (9) Alberto Giannini, Massimo Abelli, Giampaolo Azzoni, et al. (2016) “Why can’t I give you my organs after my heart has stopped beating?” An overview of the main clinical, organisational, ethical and legal issues concerning organ donation after circulatory death in Italy”. *Minerva Anestesiologica.* 82(3):359-68.
- (10) Abelli Massimo, Belliato Mirko, Bottazzi Andrea, et al. (2017). Protocollo di donazione a cuore fermo della Fondazione IRCCS San Matteo di Pavia (Programma Alba). Centro Coordinamento Donazioni e Trapianti.
- (11) Paolo M Geraci, Giampaolo Azzoni, Francesco Procaccio. Determinazione di morte con criteri cardiaci. Prelievo di organi a scopo di trapianto da donatore in asistolia. *Position Paper del Centro Nazionale Trapianti (CNT)*
- (12) Maryne Lepoittevin, Sébastien Giraud, Thomas Kerforne, Géraldine Allain, Raphaël Thuillier, Thierry Hauet. (2022) How to improve results after DCD (donation after circulation death). *La Presse Médicale* Volume 51, Issue 4, 104143

- (13) V. Fanelli, P. M. Geraci, L. Mascia. (2013) Donation after cardiac death: is a “paradigm shift” feasible in Italy? *Minerva Anestesiologica*; 79: 534-540
- (14) Gratifeaux JP , Bollaert PER , Haddad L, et al. (2012) Contributo del comitato etico della Società Francese di Terapia Intensiva alla descrizione di uno scenario per l'implementazione della donazione di organi dopo la morte cardiocircolatoria di Maastricht di tipo III in Francia. *Ann Intensive Care*, 2:23.
- (15) Hani M. Wadei, Michael G. Heckman, Bhupendra Rawal, et al. (2013) Comparison of Kidney Function Between Donation After Cardiac Death and Donation After Brain Death Kidney Transplantation. *Transplantation*; 96(3): 274-281.
- (16) María Molina, Félix Guerrero-Ramos, Mario Fernández-Ruiz, et al. (2019) Kidney transplant from uncontrolled donation after circulatory death donors maintained by nECMO has long-term outcomes comparable to standard criteria donation after brain death. *American Journal of Transplantation*; 19(2): 434-447
- (17) Stephen West, Jasmeet Vola <sup>n</sup>, Clifton W. Callaway . (2016) The viability of transplanting organs from donors who underwent cardiopulmonary resuscitation: A systematic review. *Resuscitation*; 108:27-33.
- (18) Navdeep Singh, Katelynn Helfrich, Khalid Mumtaz, et al. (2021) Donation After Circulatory Death Yields Survival Rates Similar to Donation After Brain Death Liver Transplant, Which Effectively Expands the Donor Pool. *Experimental and clinical transplantation*; 19(8): 771-778.
- (19) J.X. Tang , N. Na , J.J. Li , L. Fan , R.H. Weng , N. Jiang. (2018) Outcomes of Controlled Donation After Cardiac Death Compared With Donation After Brain Death in Liver Transplantation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Transplantation proceeding*; 50(1):33-41.
- (20) Daniel Valdivia , David Gómez de Antonio , Lucas Hoyos , et al. (2019) Expanding the horizons: Uncontrolled donors after circulatory death for lung transplantation-First comparison with brain death donors. *Clinical Transplantation*; 33(6): 13561
- (21) Shahrestani Sara, Angela C. Webster , Vincent Wai To Lam, et al. (2017). Outcomes From Pancreatic Transplantation in Donation After Cardiac Death. A Systematic Review and Meta-Analysis. 101(1): 122-130

- (22) Ellen S. van Loo , Christina Krikke , Hendrik S. Hofker , Stefan P. Berger , Henri G.D. Lovanio , Robert A. Pol. (2017) Outcome of pancreas transplantation from donation after circulatory death compared to donation after brain death. *Pancreatology*; 17(1): 13-18
- (23) Jeevan Prakash Gopal , Adam McLean, Anand Muthusamy. (2023). Metabolic Outcomes After Pancreas Transplant Alone From Donation After Circulatory Death Donors-The UK Transplant Registry Analysis. *Transplant International*.
- (24) Shadnoush Mahdi , Latifi Marzieh , Rahban Habib , Pourhosein Elahe , Dehghani Sanaz. (2023) The role of healthcare professionals to improve organ donation and transplantation outcome: a national study; *Cell Tissue Bank*; 1-7
- (25) Laura A Siminoff, Heather M Marshall, Levent Dumenci, Gordon Bowen, Aruna Swaminathan, Nahida Gordon. (2009) Communicating effectively about donation: an educational intervention to increase consent to donation. *Progress Transplantation*; 19(1): 35-43
- (26) Leanne Mills, Christina Koulouglioti. (2026) How can nurses support relatives of a dying patient with the organ donation option? *Nursing in Critical Care*; 21(4): 214-224
- (27) Johan Simonsson MSc, RN, Karl Keijzer MSc, et al. (2020). Intensive critical care nurses' with limited experience: Experiences of caring for an organ donor during the donation process. *Journal of Clinical Nursing*; Vol 29, issue 9-10: p. 1614-1622.
- (28) Jennifer Tocher, Barbara Neades, Graeme D. Smith, Daniel Kelly. (2018). The role of specialist nurses for organ donation: A solution for maximising organ donation rates?. *Journal of Clinical Nursing*; Volume 28, issue 9-10, p.2020-2027.
- (29) Patricia Jabre, Wulfran Bougouin, Florence Dumas, et al. (2016). Early Identification of Patients With Out-of-Hospital Cardiac Arrest With No Chance of Survival and Consideration for Organ Donation. *Annals of Internal Medicine*; 165(11):770-778
- (30) Amelia J. Hessheimer , Elisabeth Coll , Ferrán Torres, et al. (2019). Normothermic regional perfusion vs. super-rapid recovery in controlled donation after circulatory death liver transplantation. *Journal of Hepatology*; 70(4): 658-665.

- (31) Thomas Resch, Benno Cardini, Rupert Oberhuber, et al. (2020). Transplanting Marginal Organs in the Era of Modern Machine Perfusion and Advanced Organ Monitoring. *Front Immunol.* 11:631.
- (32) Qiang Wei, Kun Wang, Modan Yang, et al. (2020). Recipient gender and body mass index are associated with early acute rejection in donation after cardiac death liver transplantation. *Clinics and research in Hepatology and Gastroenterology*
- (33) Sergio Vesconi, Francesca Boldreghini (2023). Crioconservazione degli organi: dagli Usa un passo avanti nella ricerca. *Fondazione Trapianti Onlus*