DALLA LETTERATURA*

I FATTORI CHE INFLUENZANO LA DECISIONE NELLA DONAZIONE DA VIVENTE

La richiesta di trapianto di rene continua a superare di gran lunga il numero di organi disponibili e, anche se diversi studi hanno dimostrato che la maggior parte delle persone è a conoscenza e sostiene la donazione da vivente, non sono ben chiari i fattori che motivino o, al contrario, siano d'ostacolo al compimento dell'atto.

Un recente studio ha esaminato le potenziali barriere e gli elementi facilitatori alla donazione di rene da vivente, analizzando quali fattori siano considerati come più salienti nella decisione della donazione, attraverso l'utilizzo della tecnica del "gruppo nominale" (NGT), ossia una versione muta del brainstorming che genera idee intorno a un argomento specifico e determina quelle di maggior rilievo tra i membri del gruppo e quindi funzionali al raggiungimento di un consenso.

In sostanza, piuttosto che chiedere alle persone di esprimere le proprie idee ad alta voce, il capogruppo chiede a ciascuno dei partecipanti di scrivere un certo numero di idee su uno specifico argomento.

I partecipanti sono stati reclutati

tramite volantini inviati nelle unità di dialisi e in un grande centro medico universitario, escludendo i soggetti con malattia renale terminale. La richiesta era molto semplice e poneva la domanda: "Conosci qualcuno con malattie renali interessato a dare la propria opinione sul trapianto?".

Quaranta persone hanno espresso l'interesse a partecipare. Di queste se ne sono presentate 30 che, divise in quattro gruppi, sono state introdotte al processo NGT spiegando loro che l'obiettivo era quello di conoscere i punti di vista su due temi specifici legati alla donazione di rene vivente, ovvero:

- Cosa o quali situazioni rendono più difficile per le persone decidere di donare un rene?
- Cosa o quali situazioni invece facilitano la decisione di donare?

I partecipanti dovevano indicare, per ciascun quesito, i tre fattori che percepivano come più importanti (1 = più importante, 2 = secondo in ordine di importanza, 3 = terzo in ordine di importanza).

L'articolo descrive dettagliatamente la metodologia adottata attraverso la quale sono stati individuati i punti più salienti che, secondo i partecipanti, influenzano sia la decisione di non donare che quella di donare, compresa l'analisi dei fattori emersi e di come sono stati raggruppati in temi. In breve, i 4 gruppi si sono ritrovati per discutere i fattori

individuati raggiungendo un consenso sul raggruppamento degli stessi in nove elementi ricategorizzati le cui priorità sono state calcolate in funzione dei punteggi medi assegnati da ciascun gruppo all'interno di quel tema.

La metodica in realtà è più sofisticata di quanto sia possibile riferire in questo contesto.

Ad ogni modo i fattori che influenzano la decisione sulla donazione, dal più al meno importante, come valutato dai partecipanti, sono risultati: (1) l'altruismo, (2) la relazione con il ricevente, (3) la conoscenza, (4) il rischio, (5) la convenienza, (6) i costi, (7) il supporto, (8) il beneficio personale, (9) la religione.

Tra le varie riflessioni che fanno gli autori emerge che i partecipanti hanno riportato una significativa mancanza di informazioni sulle donazioni, nonché una mancanza di conoscenza su dove e su come ottenere informazioni che potessero maggiormente motivarli a donare o in grado di contribuire al processo decisionale.

I risultati suggeriscono dunque che gli sforzi delle campagne d'informazione pubblica che cercano di aumentare i tassi di donazione da vivente dovrebbero fare appello all'altruismo e aumentare la conoscenza circa l'impatto o l'assenza di fattori d'influenza sullo stile di vita e sulla salute futura di chi dona.

Contestualmente i programmi di trapianto dovrebbero mirare a massimizzare la convenienza e a ridurre al minimo l'onere per il donatore, sia nella fase di studio sia in quella di follow-up.

Non a caso i partecipanti hanno riferito che i costi, in particolare quelli da sostenere di tasca propria e relativi alle cure mediche post-

*LA SELEZIONE È TRATTA DA TRAPIANTI IN RETE (TRAPIANTI.NET).

LE NEWS SONO UN RIASSUNTO FEDELE DELL'ARTICOLO ORIGINALE E NON RIFLETTONO LA POSIZIONE UFFICIALE DEL CNT.

donazione, quali spese di viaggio, alloggio o perdita di parte del salario, non sono certo facilitatori della donazione.

Questi risultati, tra l'altro, sono coerenti con studi precedenti che suggeriscono e sostengono l'idea di rimuovere i disincentivi finanziari, piuttosto che introdurre riconoscimenti economici (Tong A, et al. Public awareness and attitudes to living organ donation: systematic review and integrative synthesis. *Transplantation* 2013). In sintesi, l'articolo evidenzia che le persone sono in grado di elencare numerosi fattori che possono influenzare la decisione o meno di donare, ma un numero relativamente piccolo di questi è da sempre considerato molto importante sia nel favorirla che nell'ostacolarla.

Per ammissione degli stessi autori lo studio presenta limitazioni legate alla piccola dimensione del campione e al fatto che i partecipanti sono stati reclutati in centri medici suscettibili di essere influenzati dalla "desiderabilità sociale" e quindi favorevoli alla donazione. Di conseguenza, i risultati potrebbero non essere generalizzabili a un campione più ampio di potenziali donatori. Tuttavia, se le persone come quelle del campione, che in qualche modo sono vicine al tema della donazione e del trapianto di rene da vivente, percepiscono questi come i temi più salienti, non c'è motivo di credere che gli stessi non possano essere prioritari anche per coloro che hanno ancor meno conoscenze.

Studi futuri potrebbero quindi utilizzare la stessa metodologia per esaminare se anche il pubblico, in generale, avverta le stesse priorità ed eventualmente agire per rimuovere le potenziali barriere alla donazione e aumentare gli elementi facilitatori. •

Bibliografia

Dorflinger LM, Kulkarni S, Thiessen C, et al. Assessing living donor priorities through nominal group technique. *Prog Transplant* 2017. [Epub ahead of print]

UNA CHIAVE PER OTTENERE RISULTATI MIGLIORI NEL TRAPIANTO DI FEGATO

È ormai accettato che la malnutrizione, che colpisce circa il 40%-80% dei pazienti in attesa di trapianto di fegato, è associata a un aumento della morbilità e della mortalità dopo l'intervento chirurgico di trapianto.

Meno caratterizzata è invece la correlazione tra deterioramento muscolare con sarcopenia e declino funzionale e mortalità dei pazienti cirrotici nel post-trapianto.

Questi parametri, che non sono quantificati dal punteggio del Model for End-Stage Liver Disease (MELD), sono invece determinanti nel predire la mortalità post-trapianto indipendentemente dal punteggio MELD.

Lo sostengono i ricercatori della divisione di epatologia e gastroenterologia dell'Università della California in uno studio di recente pubblicazione sull'*American Journal of Gastroenterology* nel quale propongono di incorporare tali parametri tra le misure di fragilità proposte.

In particolare, Jennifer Lai et al. hanno misurato la fragilità dei pazienti attraverso il Liver Frailty Index (LFI) e confrontato i risultati con una valutazione soggettiva dell'epatologo che è quella più comunemente utilizzata nello studio clinico dei pazienti cirrotici.

Il LFI si basa sulla rilevazione di alcuni parametri oggettivi quali:

forza di presa (misurata in Kg attraverso il dinamometro), equilibrio (facendo alzare e sedere il paziente su una sedia per 5 volte senza usare le braccia e misurando la capacità di equilibrio espressa in secondi) e velocità dell'andatura.

Nei 529 pazienti con cirrosi valutati, il punteggio risultante dal LFI era di 3,8 e la valutazione clinica dell'epatologo di 3. La correlazione tra LFI e la valutazione clinica è stata modesta ($\rho = 0,38$) con un'elevata variabilità da parte dell'epatologo ($\rho = 0,26-0,70$).

A una mediana di 11 mesi, 102 pazienti sono morti o sospesi dalla lista (19%). Sia l'LFI che la valutazione clinica sono risultati fortemente associati al rischio di mortalità di lista di attesa, ma l'aggiunta del LFI alla valutazione del medico, ha migliorato significativamente la previsione della mortalità rispetto alla sola valutazione clinica (0,74 vs 0,68; $P = 0,02$).

Inoltre, rispetto alla sola valutazione clinica, l'aggiunta della LFI ha correttamente riclassificato il 34% dei pazienti al loro corretto stato di sopravvivenza.

Ma l'aspetto ancora più interessante è che tra i pazienti risultati non fragili prima di sottoporsi al trapianto, il 61% è rimasto tale anche dopo il trapianto. Al contrario, tra coloro che erano fragili prima del trapianto, solo il 4% ha recuperato robustezza in qualsiasi momento dopo il trapianto.

All'analisi univariata, ogni miglioramento nel punteggio del LFI pre-trapianto era associato a maggiori probabilità di essere in buona forma fisica dopo il trapianto di fegato a 3 mesi, 6 mesi e 1 anno.

I pazienti che erano invece fragili prima del trapianto avevano una tendenza verso più giorni nel

reparto di terapia intensiva e di nuovi ricoveri entro 90 giorni.

Tutto ciò porta i ricercatori a concludere che l'aggiunta del LFI alla valutazione dell'epatologo (soggettiva e quindi passibile di alta variabilità) non solo può ridurre la mortalità in lista d'attesa dei pazienti con cirrosi, ma è anche in grado di predire in modo significativo l'esito del trapianto e il rischio di morte indipendentemente dal MELD.

“Sono risultati che non solo supportano la necessità d'incorporare tali parametri nella valutazione dei candidati al trapianto al fine di migliorare il processo valutativo di trapiantabilità, ma che fanno anche appello all'istituzione di programmi pre-riabilitazione come l'esercizio fisico e la terapia nutrizionale, che mirano a prevenire o a rallentare la progressione della fragilità e della sarcopenia prima del trapianto in quanto intervenendo subito dopo il trapianto ottimizzerà i risultati del trapianto”, concludono gli autori. •

Bibliografia

Lai JC, Covinsky KE, McCulloch CE, Feng S. The liver frailty index improves mortality prediction of the subjective clinician assessment in patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2017. [Epub ahead of print].

TERAPIA GENICA: TRAPIANTO DI STAMINALI DEL SANGUE NEL TESSUTO CEREBRALE

Una tecnica di trapianto e terapia genica che si basa sul trapianto di cellule staminali del sangue direttamente al cervello la cui efficacia è stata dimostrata per la prima volta in laboratorio presso

l'Istituto San Raffaele Telethon per la Terapia Genica dell'Ospedale San Raffaele di Milano e il Boston Children's Hospital/Dana Farber Cancer Institute di Harvard.

Lo studio, pubblicato recentemente su *Science Advances*, dimostra per la prima volta l'efficacia di una terapia genica che si basa sul trapianto di cellule staminali del sangue direttamente nei ventricoli cerebrali per dare origine a una progenie di cellule residenti in grado di svolgere un'azione terapeutica in tempi rapidi.

Altre evidenze avevano indicato che le cellule staminali ematopoietiche progenitrici (HSPCs) possono servire come veicoli per la consegna molecolare di sostanze terapeutiche al cervello, contribuendo alla crescita di popolazioni di cellule mieloidi residenti.

Tuttavia, per esercitare il loro potenziale terapeutico, l'attecchimento deve essere veloce ed efficace. Inoltre, rimaneva da valutare la natura delle cellule ricostituite dopo il trapianto e se le stesse avrebbero potuto comprendere anche le cellule della microglia, ovvero, le cellule della glia che rappresentano la prima e principale difesa immunitaria attiva del sistema nervoso centrale.

Soprattutto non era dato sapere se le cellule ricostituite sarebbero state coerenti nella funzione a quelle della microglia che hanno un'origine evolutiva distinta da quella del midollo osseo.

Per di più rappresentano le cellule mieloidi più abbondanti e funzionalmente eterogenee all'interno del cervello e la loro sostituzione funzionale con cellule metabolicamente competenti sarebbe particolarmente rilevante a fini terapeutici.

La microglia e le cellule mieloidi svolgono, infatti, un ruolo cruciale in molti dei processi patogenetici che contribuiscono al danno tessutale nelle malattie neurodegenerative come la neuro-infiammazione e lo stress ossidativo (Cartier N, et al. The role of microglia in human disease: Therapeutic tool or target? *Acta Neuropathol* 2014).

In questo studio viene di fatto dimostrato che le cellule staminali ematopoietiche e frazioni di esse, quando iniettate nei ventricoli cerebrali di topi, generano una popolazione antenata simile alla microglia.

I ricercatori hanno visto che, rispetto al trapianto per via endovenosa, il trapianto intra-cerebro-ventricolare di cellule staminali ematopoietiche progenitrici è associato con una vasta ed esclusiva ricostituzione delle cellule mieloidi del cervello, confermando l'ipotesi che l'attecchimento delle cellule del donatore nel tessuto emopoietico non è necessario per la sostituzione della microglia (Capotondo A, et al. Brain conditioning is instrumental for successful microglia reconstitution following hematopoietic stem cell transplantation. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 2012).

Piuttosto, l'inserimento di queste cellule direttamente nel cervello probabilmente favorisce la proliferazione e la differenziazione in cellule della microglia.

È quindi un percorso di consegna che può avere rilevanza terapeutica perché in grado di aumentare il trasporto di molecole direttamente al cervello e questo apre nuove strade per applicazioni terapeutiche tramite trapianto autologo anziché allogenico nelle patologie neurodegenerative che

colpiscono i tessuti ematopoietici del sistema nervoso centrale come mostrato in un prototipo di malattie da accumulo lisosomiale (LSD) nei modelli animali umanizzati.

Questo perché la progenie delle cellule staminali ha la potenzialità di colonizzare i tessuti, incluso il sistema nervoso centrale e può servire come veicolo per la consegna di molecole terapeutiche attraverso la barriera emato-encefalica (Lorioli L, et al. Lentiviral haemopoietic stem-cell gene therapy in early-onset metachromatic leukodystrophy: an ad-hoc analysis of a non-randomised, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet* 2016).

Inoltre, rinnovando le cellule mieloidi della microglia e modulandone il fenotipo e la funzione, si potrebbe contribuire alla mitigazione dei principali eventi patologici nel cervello malato.

In sintesi, i dati forniscono una forte evidenza che il trapianto di HSPC nei ventricoli cerebrali, permette la ricostituzione di cellule con caratteristiche della microglia e che la consegna intra-cerebro-ventricolare è dotata di un potenziale curativo per le malattie da accumulo lisosomiale e potenzialmente per altre condizioni neurodegenerative per le quali il deposito puntale e costante di proteine al cervello si presume essere terapeutico. •

Bibliografia

Capotondo A, Milazzo R, Garcia-Manteiga JM, et al. Intracerebroventricular delivery of hematopoietic progenitors results in rapid and robust engraftment of microglia-like cells. *Sci Adv* 2017; 3: e1701211.

TRAPIANTO ROBOTICO DI RENE? SICURO E FATTIBILE

Lo sostiene uno studio europeo secondo cui il trapianto di rene robotico assistito (RAKT), quando eseguito da chirurghi con esperienza di trapianto e di chirurgia robotica, è associato a più bassi tassi di complicanze, un rapido recupero e un'eccellente funzionalità del graft. In quello che viene considerato il più grande studio prospettico multicentrico sul RAKT, Alberto Breda e i colleghi chirurghi dell'Università Autonoma di Barcellona hanno valutato gli esiti chirurgici (perioperatori e postoperatori precoci) di 120 pazienti (75 uomini e 45 donne) sottoposti a tale procedura in 8 centri di trapianto europei, dei quali 118 trapiantati da donatore vivente.

I pazienti avevano un'età media al trapianto di 43 anni, una durata mediana di dialisi di 365 giorni e un periodo di follow-up minimo di 1 anno. Il tempo mediano di sutura vascolare è stato di 38 minuti; la perdita mediana di sangue stimata di 150 ml; il tempo medio di ischemia totale di 89,5 minuti. Non si sono verificate complicanze intraoperatorie maggiori, ma 2 pazienti hanno richiesto la conversione alla procedura chirurgica tradizionale. Il tasso mediano di filtrazione glomerulare, stimato alla prima, seconda, settima e trentesima giornata post-operatoria, è stato di 21,2; 45,0; 52,6 e 58,0 ml/min rispettivamente.

Cinque pazienti (4,2%) hanno avuto una funzione ritardata del trapianto. I ricercatori riferiscono un caso d'infezione della ferita, 3 casi di ileo e 4 casi di sanguinamento.

“I dati chirurgici mostrano che il trapianto di rene robotico assistito è sicuro, fattibile e riproducibile, con

bassi tassi di complicanze in casi selezionati e un'eccellente funzione dell'innesto”, sottolineano gli autori.

Breda et al. fanno però notare che tutti i team chirurgici coinvolti nello studio avevano una profonda esperienza in chirurgia robotica e nel trapianto di rene per via chirurgica tradizionale. Tutti avevano provato a lungo la tecnica robotica su modelli animali prima di riprodurla sui pazienti e tutti avevano usufruito dell'intervento di un chirurgo RAKT più esperto durante la fase di apprendimento e nell'esecuzione dei primi casi nel proprio centro. In generale, gli autori hanno osservato che i vantaggi tipici della chirurgia robotica riguardano l'uso di strumenti articolati, una vista 3D, un superbo ingrandimento e una buona ergonomia del chirurgo.

“I pazienti con malattia renale allo stadio terminale sono generalmente fragili”, spiegano gli autori, “di conseguenza, possono trarre vantaggi significativi dal trapianto eseguito con una tecnica minimamente invasiva”.

I limiti dello studio sono rappresentati dalla mancanza di un gruppo di controllo di pazienti sottoposti a trapianto da donatore vivente con tecnica chirurgica tradizionale, dal fatto che non tutti i centri hanno arruolato i pazienti allo stesso tempo e da un possibile pregiudizio nel processo di selezione. Rimane però il fatto che, secondo i risultati di questo studio, il trapianto robotico assistito è fattibile, sicuro, riproducibile oltre che apportatore di risultati migliori. •

Bibliografia

Breda A, Territo A, Gausa L, et al. Robot-assisted kidney transplantation: the European experience. *Eur Urol* 2018; 73: 273-81.