



# **UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA**

## **CORSO DI LAUREA MAGISTRALE A CICLO UNICO IN MEDICINA E CHIRURGIA**

**DIPARTIMENTO DI SCIENZE CHIRURGICHE, ONCOLOGICHE E  
GASTROENTEROLOGICHE – DiSCOG**

**Direttore: Prof. Fabio Farinati**

**U.O.C CHIRURGIA DEI TRAPIANTI RENE E PANCREAS**

**Direttore: Prof. Paolo Rigotti**

**TESI DI LAUREA**

### **Necessità di emotrasfusione nel trapianto di rene e nel trapianto di rene-pancreas.**

**Analisi di un'ampia popolazione e risvolti etico-pratici del rifiuto.**

**RELATRICE: Prof.ssa Lucrezia Furian**

**CORRELATRICE: Dott.ssa Marianna Di Bello**

**LAUREANDA: Marta Bertoni**

**ANNO ACCADEMICO 2021/2022**



# **UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA**

## **CORSO DI LAUREA MAGISTRALE A CICLO UNICO IN MEDICINA E CHIRURGIA**

DIPARTIMENTO DI SCIENZE CHIRURGICHE, ONCOLOGICHE E  
GASTROENTEROLOGICHE – DiSCOG

Direttore: Prof. Fabio Farinati

U.O.C CHIRURGIA DEI TRAPIANTI RENE E PANCREAS

Direttore: Prof. Paolo Rigotti

TESI DI LAUREA

### **Necessità di emotrasfusione nel trapianto di rene e nel trapianto di rene-pancreas.**

**Analisi di un'ampia popolazione e risvolti etico-pratici del rifiuto.**

**RELATRICE:** Prof.ssa Lucrezia Furian

**CORRELATRICE:** Dott.ssa Marianna Di Bello

**LAUREANDA:** Marta Bertoni

ANNO ACCADEMICO 2021/2022



# INDICE

1.	<i>RIASSUNTO</i> .....	1
2.	<i>ABSTRACT</i> .....	3
3.	<i>INTRODUZIONE</i> .....	5
3.1	L'emotrasfusione .....	5
3.1.1	Epidemiologia .....	7
3.1.2	Le indicazioni all'emotrasfusione .....	8
3.1.3	Gli effetti collaterali dell'emotrasfusione.....	11
3.1.4	Il Patient Blood Managment.....	15
3.1.5	Alternative alla trasfusione di emazie concentrate .....	19
3.2	Il trapianto di rene .....	22
3.2.1	Dati epidemiologici .....	22
3.2.2	Insufficienza renale cronica.....	24
3.2.3	Terapia sostitutiva renale.....	30
3.2.4	Indicazioni e controindicazioni al trapianto di rene.....	32
3.1.5	Tecnica chirurgica del trapianto di rene .....	35
3.1.6	Complicanze precoci e tardive del trapianto di rene.....	36
3.3	Trapianto combinato di rene-pancreas.....	39
3.3.1	Epidemiologia .....	40
3.3.2	Indicazioni e controindicazioni al trapianto di pancreas .....	41
3.3.3	Tecnica chirurgica del trapianto di pancreas .....	43
3.3.4	Complicanze precoci e tardive del trapianto di pancreas.....	45
3.4	Trapianti e trasfusioni: le questioni aperte.....	47
4.	<i>SCOPO DELLA TESI</i> .....	51
5.	<i>MATERIALI E METODI</i> .....	52
5.1	Popolazione di studio .....	52
5.2	Analisi Statistica.....	53
6.	<i>RISULTATI</i> .....	54
6.1	Descrizione del campione.....	54
6.2	Dati preoperatori.....	58
6.3	Analisi del rischio.....	63

6.3.1	Analisi univariata.....	64
6.3.2	Analisi multivariata .....	67
6.3.3	Incidence Rate Ratio.....	69
7.	<i>DISCUSSIONE</i> .....	72
8.	<i>CONCLUSIONE</i> .....	77
9.	<i>BIBLIOGRAFIA</i> .....	78

## 1. RIASSUNTO

**Introduzione:** l'utilizzo di emotrasfusioni nel trapianto di organo è una pratica che può essere necessaria sia durante l'intervento chirurgico sia nel post-operatorio. La principale indicazione all'emotrasfusione è l'anemia sintomatica; nel caso dei pazienti trapiantati di rene, l'anemia può essere preesistente l'intervento chirurgico (bassi livelli pre-operatori di emoglobina), dovuta a perdite di sangue intraoperatorie, bassi livelli di eritropoietina o resistenza al trattamento con eritropoietina esogena, carenza marziale, di vitamina B12 o folati, utilizzo di farmaci immunosoppressori (come micofenolato mofetile, tacrolimus, azatioprina) che agendo con effetti antiproliferativi sul midollo osseo possono determinare un'inibizione dell'eritropoiesi o infezioni virali.

Essendo l'emotrasfusione una misura terapeutica spesso adottata, è importante approfondire l'ambito in cui i pazienti ne rifiutano il ricorso per motivi religiosi o per altre motivazioni. Il grande dilemma a cui si va incontro, infatti, è quello di capire se è lecito o meno inserire questi pazienti in lista per trapianto. L'anemia in assenza di una grave ed incontrollabile emorragia non dovrebbe mai essere causa di morte dal momento che può essere gestita con l'uso delle trasfusioni di sangue. Il rifiuto infatti è considerato da molti autori come un vero e proprio fattore di rischio indipendente, da prendere in considerazione nella valutazione dell'*outcome* del trapianto.

**Scopo della tesi:** Lo studio si pone come scopo quello di verificare la reale incidenza della pratica trasfusionale sulla sopravvivenza dell'organo e del paziente e di mettere in evidenza quali siano i fattori di rischio che influenzano la necessità di ricorso all'emotrasfusione in modo da poter fornire ai pazienti che vengono valutati per trapianto un'adeguata informazione.

**Materiali e Metodi:** Sono stati selezionati, tramite l'utilizzo dell'applicativo aziendale, 853 pazienti sottoposti a trapianto di rene singolo, trapianto di rene doppio e trapianto combinato di rene-pancreas, eseguito presso l'U.O.C Chirurgia dei Trapianti di Rene-Pancreas di Padova nell'intervallo di tempo compreso tra l'1/01/2016 e il 31/12/2020. L'unico criterio di arruolamento della popolazione in analisi è stato l'evento "trapianto di rene" e "trapianto combinato rene-pancreas" nel periodo di tempo sopracitato.

**Risultati:** degli 853 pazienti l'86% ha eseguito un trapianto di rene singolo, il 7,6% un trapianto di rene doppio e il 6,2% un trapianto di rene-pancreas combinato. Della popolazione in analisi, il 40% dei pazienti ha ricevuto una trasfusione di emazie concentrate di cui il 34% a causa di complicanze emorragiche mentre il restante 66% a causa di un'anemizzazione cronica. Le variabili che hanno presentato una significatività statistica nell'indicare la necessità di emotrasfusione sono state: la tipologia di trapianto, l'assunzione di farmaci antiaggreganti pre-trapianto e l'assunzione cronica di eritropoietina, il valore dell'emoglobina all'ingresso, la presenza di complicanze emorragiche e le procedure di desensibilizzazione per i pazienti riceventi un trapianto ABO incompatibile da donatore vivente.

**Conclusioni:** l'incidenza di emotrasfusioni e di tutte le variabili che aumentano il rischio di enotrasfusione ha permesso di riflettere sul valore dell'informazione che viene data al paziente nella fase di acquisizione del consenso informato. Conoscere le percentuali di ricorso alla misura trasfusionale e gli eventuali fattori di rischio individuali può permettere al paziente di scegliere in modo più corretto e consapevole il suo iter trapiantologico, soprattutto in merito alla decisione di rifiutare la pratica trasfusionale.

Il rischio del paziente che rifiuta il ricorso alla misura emotrasfusionale, permette inoltre di valutare la fattibilità dell'intervento chirurgico e la gestione del periodo post-operatorio oltre che di valutare la possibilità di utilizzare, in questi casi, il cosiddetto "*Trasfusion Contract*", ovvero un consenso alla trasfusione che in alcuni centri viene richiesto al fine di poter accedere al trapianto.

## 2. ABSTRACT

**Introduction:** the use of blood transfusion in organ transplantation is a practice that may be necessary both during surgery and during the postoperative period. The main indication for blood transfusion is symptomatic anemia. In case of kidney transplant patients, anemia can be related to inadequate preoperative level of hemoglobin, intraoperative blood loss, low erythropoietin level or resistance to erythropoietin therapy, low levels of iron, vitamin B12 or folate and viral infections. Moreover the use of immunosuppressive agents (such as mycophenolate mofetil, tacrolimus, azathioprine) that act with direct antiproliferative effects on the bone marrow, can result in the inhibition of erythropoiesis.

Blood transfusion is frequently a necessary treatment, therefore it is important to investigate the matter especially when patients refuse it for religious reasons or other reasons. Indeed, the major dilemma is whether to place these patients on the transplant waiting list or not. Anemia in the absence of a massive and uncontrollable bleeding, should never represent a cause of death since it can be easily managed with the use of blood transfusions. When evaluating transplant outcome, refusing blood transfusion is considered a true independent risk factor by many authors.

**Objective:** The purpose of the study is to evaluate the true incidence of blood transfusion on patient and graft survival and identify risk factors for blood transfusion requirement in order to provide patients with adequate information.

**Materials and Methods:** A total of 853 patients undergoing single kidney transplantation, double kidney transplantation, and combined kidney-pancreas transplantation performed at the U.O.C Kidney-Pancreas Transplant Surgery in Padua in the period 01/01/2016 - 12/31/2020 were selected. The only criterion for enrollment in the analysis was the event "kidney transplantation" and "combined kidney-pancreas transplantation" in the aforementioned period.

**Results:** In the 853 patients observed, 86% received a single kidney transplant, 7.6% a double kidney transplant, and 6.2% a combined kidney-pancreas transplant. Among the population analyzed, 40% of the patients received blood transfusion: 34% due to hemorrhagic complications, 66% due to chronic anemia. Variables presenting statistical significance for the increased risk of blood transfusion were: type of transplant, pre-operative intake of antiplatelet therapy and chronic use of



erythropoietin drug, low level of hemoglobin at the time of admission, hemorrhagic complications, and desensitization treatment in case of patients receiving ABO incompatible transplant from a living donor.

**Conclusions:** the incidence of the blood transfusion and all variables involved in the increase of its requirement allowed us to reflect on the value of the information given to the patient when acquiring informed consent. The awareness of the incidence and risk factors for blood transfusion allows patients to make the most correct and conscious choice for transplantation, especially when deciding to refuse blood transfusion. The risk for patients refusing blood transfusion also allows the assessment of feasibility of surgery in these patients, the management of their postoperative course and to take into account the possibility of using the so-called "Transfusion Contract," which is a consent to transfusion, required in some centers to gain access to transplantation.

## 3. INTRODUZIONE

### 3.1 L'emotrasfusione

La trasfusione di sangue è una procedura medica comunemente impiegata nel paziente ospedaliero per fornire sangue e componenti del sangue attraverso una linea endovenosa, al fine di sostituire il sangue perso durante un intervento chirurgico o una lesione, o quando l'organismo non è in grado di produrre correttamente il sangue a causa di una malattia<sup>1</sup>. Per quanto diffusa nella pratica clinica, comporta tuttavia la conoscenza da parte dei medici prescrittori delle appropriate indicazioni e dei possibili effetti collaterali. Nonostante la storia della terapia trasfusionale inizi nel XVII secolo e che la procedura sia stata di molto perfezionata nel tempo, grazie a importanti miglioramenti tecnologici e alla maggior conoscenza delle complicanze e della loro gestione, le linee guida per il corretto utilizzo della risorsa sangue sono tuttora limitate<sup>2</sup>.

Gli emocomponenti utilizzati nella clinica possono essere: sangue intero, emazie concentrate, concentrati piastrinici, emocomponenti quali leucodepleti (per la prevenzione della reazione febbrile non emolitica si devono adottare sistemi di leucoriduzione in grado di portare i globuli bianchi ad un valore inferiore a  $5.0 \times 10^6$  per unità, con una perdita eritrocitaria inferiore al 20%) o irradiati (per ridurre il rischio di *graft versus host disease* post-trasfusionale), plasma fresco congelato o inattivato e infine emocomponenti pediatrici<sup>3</sup>.

Le emazie concentrate, che rappresentano l'emocomponente più utilizzato nella pratica clinica, sono un preparato che viene ricavato dalla deplasmizzazione del sangue intero o tramite procedure di aferesi, con rimozione del plasma mediante centrifugazione del sangue intero e risospensione dei globuli rossi in una soluzione additiva; in questo modo, l'ematocrito di una sacca di emazie concentrate è del 55-80%, per un volume di 200-350 mL. La durata delle sacche varia dai 35 ai 42 giorni, a seconda della soluzione additiva che viene impiegata. Possono inoltre essere conservate in stato congelato per un periodo che può arrivare fino ai 10 anni oppure crio-preserved con l'utilizzo di glicerolo<sup>3,4</sup>.

L'aumento medio di emoglobina e dell'ematocrito dopo la somministrazione di una unità di globuli rossi concentrati nell'individuo sottoposto alla terapia è riassunto nella seguente *Figura 1*:

Peso (kg)	MASCHI Aumento		FEMMINE Aumento	
	Ht (%)	Hb (g/L)	Ht (%)	Hb (g/L)
20	6.6	23	7.0	25
30	4.6	16	5.0	17
40	3.6	12	3.9	13
50	3.0	10	3.2	11
60	2.6	9	2.7	10
70	2.2	8	2.3	8
80	2.0	7	2.0	7
90	1.7	6	1.8	6
100	1.5	5	1.5	5

Figura 1: aumento dell'ematokrito (in %) e dell'emoglobina (in g/L) per unità di emazie trasfuse<sup>3</sup>.

La velocità di infusione consigliata varia a seconda della volemia e delle condizioni emodinamiche del paziente; tipicamente per le emazie concentrate la velocità è a goccia lenta (10-15 gtt/min) per i primi 15 minuti per poi essere aumentata al fine di terminare la trasfusione in massimo due ore (si opta per una velocità di 2 mL/min, ovvero circa 40 gtt/min)<sup>3</sup>.

In uno scenario in cui la spesa sanitaria è in continuo aumento, i costi relativi all'emotrasfusione non sono esenti da questo processo. Le principali cause sono da ricercarsi nell'aumento della domanda, nel maggior utilizzo di strategie che riducano gli effetti collaterali e nello sviluppo di nuove tecnologie per la donazione e la trasfusione<sup>5</sup>. Tuttavia, i numeri relativi all'effettivo costo di una singola unità di sangue sono difficili da definire e richiedono una valutazione delle spese dirette ed indirette: ciò comporta che a seconda del contesto e della localizzazione geografica si possano riscontrare importanti differenze nella stima.

Un importante modello che permette di determinare il costo di una sacca di sangue è quello elaborato dal *Cost Of Blood Consensus* (COBCON). L'equazione realizzata, denominata ABC (*Activity-Based Costing*), può essere utilizzata per stimare i costi relativi al sangue di un singolo ospedale ed è stata presentata all'interno di uno studio che prendeva in considerazione quattro ospedali (due Europei e due NordAmericani)<sup>6</sup>. Applicando il modello, il risultato ottenuto dimostra che il costo medio di una unità di emazie concentrate, al netto di tutte le spese dirette ed indirette, è di 760,82 ( $\pm$  293,74) dollari americani. I costi presi in considerazione sono stati: la raccolta del prodotto, la gestione delle risorse da parte della banca del sangue, i processi pretrasfusionali, le analisi e i test a cui sottoporre

il paziente, il consenso specifico alla trasfusione, il trasporto degli emocomponenti, la somministrazione e il monitoraggio dell'emotrasfusione, la gestione delle reazioni acute e l'emovigilanza, la logistica post-trasfusionale, costi diretti e indiretti generali. Le voci maggiormente importanti si sono dimostrate i costi indiretti (32 - 41%), che comprendono l'attrezzatura tecnologica, il personale non medico e le infrastrutture, i costi relativi alla raccolta del sangue (21-32%), i costi legati alle analisi sul sangue del paziente (8-17%) e i costi per la somministrazione e il monitoraggio (7-14%).

Alla luce dell'importante costo derivante dall'utilizzo, dei possibili eventi avversi associati e della scarsità del prodotto, diventa quindi di primaria importanza definire quando è necessario l'utilizzo della terapia trasfusionale rispetto alla scelta di altre strategie<sup>7</sup>.

### **3.1.1 Epidemiologia**

Negli ultimi anni, l'uso del sangue è complessivamente diminuito in molti paesi sviluppati, grazie all'introduzioni di programmi di *Patient Blood Management* (PBM), alla maggior utilizzo di linee guida che incoraggiano soglie restrittive e ai progressi delle tecniche chirurgiche<sup>8,9</sup>.

Ciononostante, i cambiamenti demografici rappresentano una minaccia per l'equilibrio tra la domanda e l'offerta di sangue nei servizi trasfusionali, in quanto sia il consumo di sangue che i modelli di donazione variano in base all'età, come è stato dimostrato in diversi paesi<sup>10,11</sup>. La diminuzione della popolazione giovanile ha determinato una conseguente riduzione della popolazione idonea a donare sangue mentre, al contrario, l'aumento demografico della popolazione più anziana ha comportato un aumento della richiesta di sangue in quanto questa categoria spesso necessita di procedure terapeutiche complesse, come il trapianto di cellule ematopoietiche, la chirurgia cardiovascolare e il trapianto di organi solidi<sup>12,13</sup>. Negli Stati Uniti, uno studio condotto da Shehata et Al. ha dimostrato che nonostante una riduzione del numero medio di unità di emazie somministrate, è aumentata la proporzione di pazienti ricoverati in ospedale che vengono trasfusi<sup>14</sup>. Il calo di utilizzo degli emocomponenti è stato descritto anche in Italia, ma sono presenti pochi studi che indagano se questo declino coinvolga tutti i riceventi e se si verifichi sia per le indicazioni mediche che per quelle chirurgiche. Uno studio italiano condotto da Facco et Al si è impegnato nell'approfondire l'aspetto epidemiologico delle trasfusioni di emocomponenti in Italia a livello nazionale. L'indagine ha

rilevato che finora il 66,6% dei riceventi di emocomponenti ha più di 65 anni, senza differenze rilevanti tra maschi e femmine; nella fascia di età compresa tra i 30 e i 54 anni invece il rapporto medio tra popolazione maschile e femminile è di 0,7 e il motivo è dovuto principalmente alle indicazioni ostetriche e ginecologiche per la trasfusione. Il sesso femminile inoltre prevale anche tra i riceventi di emocomponenti nella fascia di età superiore ai 90 anni probabilmente in relazione alla maggiore aspettativa di vita delle donne. Lo studio ha poi affermato che la trasfusione di emazie concentrate è stata eseguita principalmente nella popolazione anziana; infatti, più del 50% dei pazienti presentava un'età superiore a 70 anni. In aggiunta, oltre l'84% dei riceventi di emocomponenti ha ricevuto solo emazie concentrate e il 50% di essi è stato trasfuso con una sola unità<sup>15</sup>.

Nel 2019 i donatori di sangue ed emocomponenti totali sono stati 1.683.470, con un aumento dello 0,04% rispetto al dato rilevato nell'anno precedente; in particolare c'è stato un aumento tra i "donatori regolari" (+ 0,44%), a fronte di un decremento dei "nuovi donatori". Le procedure di raccolta di sangue intero sono lievemente diminuite (-0,11%), mentre sono aumentate (+1,9%) le raccolte in aferesi; il totale di raccolta è aumentato dello 0,17%, attestandosi a 2.996.264. La produzione totale di emocomponenti, divisi tra emazie concentrate, piastrine da singolo donatore, pool di piastrine, piastrine di aferesi e plasma, ha visto un incremento dello 0,25% (in totale 5.797.918). Il numero delle unità di emocomponenti trasfuse si è dimostrato stabile con un leggero decremento dello 0,27% (2.936.881 unità trasfuse).

Nel 2020 invece i donatori totali sono stati 1.626.506, in calo del 3,4% rispetto al 2019 a causa dell'avvento della pandemia. Un ulteriore calo del 2% è presente anche tra i nuovi donatori (355.174). Le donazioni in totale sono state di circa 2,9 milioni, mentre le trasfusioni effettuate sono state 2,8 milioni, a fronte di 603.000 pazienti trasfusi<sup>15</sup>.

### **3.1.2 Le indicazioni all'emotrasfusione**

Vista la limitatezza e la deperibilità delle risorse di sangue, unito al rischio di incorrere negli effetti collaterali in caso di ricorso alla trasfusione, è fondamentale destinare alla terapia trasfusionale solamente i pazienti in cui sia presente una specifica indicazione. Di conseguenza, è sempre più importante riuscire a selezionare con cura il paziente che ha bisogno della trasfusione rispetto al paziente

che ne può fare a meno, evitando di esporre quest'ultimo ai rischi correlati alla pratica.

L'*International Consensus Conference* sugli *Outcome Trasfusionali* del 2009 ha effettuato una review e un'analisi della letteratura pubblicata nei 13 anni precedenti, relativa a trasfusioni ed *outcome* trasfusionali e ha cercato, tramite il metodo RAND/UCLA (metodo di appropriatezza utilizzato per gli studi clinici randomizzati i quali in genere non sono disponibili o non possono fornire prove a un livello dettagliato sufficiente da applicare all'ampia gamma di pazienti osservati nella pratica clinica quotidiana), di trarne l'appropriatezza. La conclusione dello studio ha riportato che la trasfusione migliorava l'*outcome* del paziente nel 12% dei casi, a fronte di un 88% dei casi in cui era da ritenersi o inappropriata (nel 60% dei casi, non si è dimostrata utile a migliorare l'*outcome* o è stata associata ad effetti collaterali) o poco sicura (nel 28% dei casi, lo studio prevedeva ulteriori ricerche per valutarne l'appropriatezza)<sup>16</sup>.

La trasfusione delle emazie concentrate, è indicata per aumentare rapidamente l'apporto di ossigeno ai tessuti. Il grado di urgenza non può essere definito solo sulla base del dato laboratoristico relativo alla concentrazione di emoglobina, ma anche su criteri clinici. Infatti vi sono pazienti, per lo più giovani, che tollerano abbastanza bene e senza rischi, concentrazioni di emoglobina di 6,0 g/dL, ed altri, per lo più anziani, che invece presentano sintomi quali dispnea, tachicardia o segni elettrocardiografici di ischemia già con valori di emoglobina di 8,0 g/dL<sup>17</sup>.

Per quanto riguarda i pazienti chirurgici va sottolineato che ogni decisione riguardante la trasfusione peri-operatoria dovrà tenere in considerazione diversi aspetti come la durata dell'anemia, l'entità dell'intervento chirurgico, la probabilità di perdite ematiche importanti e la presenza di condizioni patologiche coesistenti (quali una compromessa funzione polmonare, una inadeguata gittata cardiaca e malattie circolatorie cerebrali e periferiche)<sup>3</sup>.

Le principali condizioni che richiedono una trasfusione includono l'anemia sintomatica, disfunzioni del midollo osseo (ad esempio causata da chemioterapia o da anemia aplastica), sanguinamento acuto e trattamenti invasivi a cui sono sottoposti i pazienti. Situazioni in cui è tipicamente richiesta la procedura sono la chirurgia ortopedica, la terapia intensiva, gli interventi di cardiocirurgia, il sanguinamento gastrointestinale e la sindrome coronarica acuta<sup>18</sup>.

La principale indicazione alla trasfusione è il trattamento dell'anemia. Per l'OMS, l'anemia è definita da una concentrazione di emoglobina (Hb) inferiore a 12 g/dL nella donna e a 13 g/dL nell'uomo; tuttavia, le soglie trasfusionali si attestano a livelli di emoglobina minore.

Nel caso dei pazienti trapiantati (principalmente di rene) l'anemia è correlata ad un inadeguato controllo pre-operatorio dei livelli di emoglobina, perdite di sangue intraoperatorie, bassi livelli di eritropoietina o resistenza all'eritropoietina, bassi livelli di ferro, vitamina B12 o folati, agenti immunosoppressori (come micofenolato mofetile, tacrolimus, azatioprina) che agendo con effetti antiproliferativi diretti sul midollo osseo determinano un'inibizione dell'eritropoiesi<sup>19</sup>, altre motivazioni come infezioni virali, rigetto o *Delayed Graft Function* (DGF)<sup>20</sup>.

L'appropriatezza di ogni singola trasfusione di emazie andrebbe valutata in base alle raccomandazioni fornite dalla letteratura medica. La Società Italiana Medicina Trasfusionale e Immunoematologia prevede l'utilizzo quando la concentrazione di emoglobina è<sup>21</sup>:

- < di 8 g/dL;
- Compresa tra 8 e 9 g/dL in presenza di fattori di rischio come patologia coronarica, insufficienza cardiaca o patologie cerebrovascolari;
- Compresa tra 9 e 10 g/dL solamente in presenza di sintomi legati all'ipossia (ipotensione, segni di ischemia all'ECG e acidosi lattica);

Nonostante il diffuso utilizzo dell'emotrasfusione, la soglia al di sotto della quale attuare la misura rimane controversa<sup>22</sup>. La principale discussione sulle indicazioni riguarda il contrapporsi tra la cosiddetta strategia trasfusionale *restrittiva* ovvero quando i pazienti vengono trasfusi per valori di emoglobina compresi tra 7 e 8 g/dL (come da indicazione), rispetto ad una strategia maggiormente *liberale* ossi quando si decide di trasfondere con livelli di emoglobina compresi tra 9 e 10 mg/dL. Diversi studi hanno confrontato le due strategie, andando a valutare ad esempio la percentuale di decessi dovuti a tutte le complicanze a 30 giorni o la severità della disfunzione d'organo a seguito dell'anemia<sup>23,24</sup>.

Un'importante review della letteratura, "*Red blood cell transfusion policy: a critical literature review*" riguardante le indicazioni alla trasfusione, ha confrontato trial clinici randomizzati, review sistemiche, raccomandazioni e linee guida giungendo alla conclusione che la letteratura è "*consistentemente a favore di una strategia*

*restrittiva*<sup>23</sup>; ovvero la maggior parte degli studi depone a favore di un atteggiamento più attendista, prendendo in considerazione la trasfusione di globuli rossi concentrati solamente quando i livelli di emoglobina sono compresi tra 7 e 8 mg/dL. Per quanto riguarda la gestione del paziente con insufficienza renale cronica, le indicazioni alla trasfusione in casi di anemia non acuta sono fornite non in base alla concentrazione dell'emoglobina, bensì in base alla presenza di una sintomatologia correlata allo stato della carenza; viene posta indicazione a trasfondere nel caso in cui la correzione dei livelli di emoglobina sia necessaria per stabilizzare il paziente, come nei casi in cui a causa di patologie cardiache sottostanti (ad esempio angina instabile o sindrome coronarica acuta) si verifica una instabilità emodinamica<sup>25</sup>.

### **3.1.3 Gli effetti collaterali dell'emotrasfusione**

La terapia trasfusionale, oltre a portare benefici, non è esente dall'insorgenza di complicanze e rischi per il paziente, nonostante le numerose migliorie portate avanti negli ultimi anni nell'ambito della ricerca e delle tecnologie. Per questo motivo la legislazione prevede che al paziente, o a chi ne fa le veci, debba essere richiesto il consenso informato alla trasfusione di emocomponenti e/o alla somministrazione di emoderivati (D.M. 3/3/2005 art.11)<sup>3</sup>.

Le reazioni da trasfusione possono essere di diverso tipo e di diversa gravità, raramente sono fatali (1 caso ogni 200.000-420.000)<sup>26</sup>. L'insorgenza dell'effetto collaterale, oltre ad essere mal tollerato dal paziente, aumenta i tempi di cura e di ospedalizzazione, aumentando di conseguenza i costi della gestione del ricovero.

Le reazioni alla trasfusione sono di solito segnalate al medico dall'infermiere che somministra l'emoderivato e spesso nota l'insorgenza di un nuovo sintomo o un cambiamento dei parametri vitali<sup>27</sup>. Il tempo che intercorre tra il sospetto di reazione trasfusionale e l'inizio della terapia di supporto deve essere il più breve possibile. La comparsa di febbre o brividi può verificarsi sia in caso di reazioni trasfusionali emolitiche, pericolose per la vita, sia nel caso di reazioni molto meno gravi di tipo allergico o mediate da leucociti<sup>3</sup>. A prescindere dalla gravità, la principale strategia di trattamento per tutti i tipi di reazione è l'interruzione della trasfusione e il mantenimento della linea endovenosa di somministrazione per permettere l'utilizzo di provvedimenti terapeutici adeguati; inoltre bisogna iniziare un'assistenza di supporto per affrontare le funzioni cardiache, respiratorie e renali



del paziente se necessario, e fornire una terapia sintomatica. Devono poi essere ricontrollate l'etichettatura dell'emoderivato e l'identificazione del paziente allo scopo di accertare che abbia ricevuto l'emocomponente corretto e la reazione deve essere segnalata al laboratorio trasfusionale per ulteriori analisi<sup>28</sup>.

Gli effetti collaterali possono essere suddivisi in "immediati", caratterizzati da una insorgenza da dopo qualche minuti a dopo qualche ora e "ritardati" quando insorgono dopo qualche giorno. Possono essere classificati anche in base alla tipologia in immunologici, non immunologici e basati sull'errore umano<sup>3</sup>.

<b>Reazioni trasfusionali (immunologiche)</b>	<b>Immediate</b>	-Reazione emolitica acuta; -Reazione febbrile non emolitica; -Shock anafilattico; -Edema polmonare non cardiogeno (Transfusion-Related Acute Lung Injury, TRALI); -Dispnea associata a trasfusione.
	<b>Ritardate</b>	-Reazione emolitica ritardata; -Graft Versus Host Disease Trasfusione-Associata; -Porpora post trasfusionale; -Alloimmunizzazione; -Immunomodulazione relativa alla trasfusione.
<b>Complicanze trasfusionali (non immunologiche)</b>	<b>Immediate</b>	-Sovraccarico di circolo (Transfusion-related Circulatory Overload, TACO); -Ipotensione/ipertensione; -Emolisi non immunologica; -Ipocalcemia/iperkaliemia ; -Ipotermia.
	<b>Ritardate</b>	-Sovraccarico di ferro.
<b>Errori umani</b>		-Incompatibilità AB0; -Prodotto trasfuso errato; -Nome del paziente errato; -Altro.

Figura 2: Riassunto dei principali effetti collaterali adattata da "Patient Blood Management: the best approach to transfusion medicine risk management"<sup>29</sup>

Nella *figura 2* sono riportate le principali complicanze. Tra le complicanze immediate di tipo immunologico è presente l'emolisi intravascolare acuta; questa è una condizione causata dalla distruzione eritrocitaria che avviene nel corso della trasfusione o nella fase immediatamente successiva alla stessa. È tipicamente causata dalla reazione immunomediata verso i globuli rossi del donatore da parte degli anticorpi anti-eritrocitari del ricevente. Reazioni di questo tipo possono essere causate incompatibilità ABO o da allo-immunizzazione verso altri antigeni eritrocitari. È dovuta principalmente ad errore umano (es. scambio di paziente). Clinicamente si può presentare con diversi quadri di gravità: febbre, dolore, ipotensione, dispnea, insufficienza renale acuta, shock, fino alla morte. Viene trattato sospendendo immediatamente la trasfusione, monitorizzando il paziente, garantendo il controllo pressorio e della diuresi; in caso di necessità deve essere preso in considerazione il trattamento dialitico.

La seconda complicanza appartenente a questo gruppo è la reazione febbrile non emolitica; questa costituisce la complicanza più frequente, dal momento che si riscontra in circa l'11% dei casi<sup>30</sup>. Può essere dovuta o alla reazione tra anticorpi del paziente diretti verso antigeni leucocitari, granulocitari o piastrinici presenti nel sangue trasfuso oppure al rilascio di citochine durante la conservazione della sacca. Dal punto di vista clinico si presenta con febbre e può essere accompagnata da altri sintomi; viene trattata con antipiretici<sup>28</sup>.

Le reazioni allergiche invece, sono dovute ad una risposta IgE mediata del ricevente verso proteine o altre sostanze nel plasma del donatore. Possono presentarsi con eritemi o orticaria nei casi più lievi, in altri casi invece le reazioni sono più gravi portando allo shock anafilattico. Particolarmente impattanti sono tipicamente le reazioni allergiche in pazienti con deficit delle IgA e con anticorpi anti-IgA. Clinicamente danno tosse, broncospasmo, nausea, vomito, diarrea, dolore addominale, shock; vanno trattate con profilassi (lavaggi degli emocomponenti) e con anti-istaminergici, cortisone e adrenalina nei casi di shock<sup>28</sup>.

Una reazione rara immediata è la *Trasfusione Related Acute Lung Injury* (T.R.A.L.I.). Si presenta come edema polmonare non cardiogeno entro sei ore dalla trasfusione; insorge con febbre, brividi, tosse, ipotensione. Il meccanismo alla base non è completamente chiarito, sebbene si pensi sia dovuto ad anticorpi presenti nel sangue trasfuso che reagiscono con i leucociti del ricevente, o viceversa. La

trasfusione deve essere interrotta e va dato un adeguato supporto ventilatorio al paziente<sup>31</sup>.

Tra le complicanze immunologiche di tipo tardivo è presente la *Graft Versus Host Disease* Trasfusione-Associata (TA-GVHD). Tipicamente si riscontra nei pazienti immunodepressi ed è dovuta alla presenza di linfociti nel sangue trasfuso che reagiscono contro il ricevente. Clinicamente causa febbre, rash cutaneo, diarrea, ipoplasia midollare ed epatite. Nel 90% dei casi porta alla morte per cui è molto importante saperla riconoscere ed eventualmente impostare una terapia profilattica con irradiazione degli emocomponenti. Nel gruppo delle complicanze non immunologiche immediate invece è presente la *Trasfusion-Associated Circulatory Overload* (TACO) causata da un aumento di volume associato ad una trasfusione rapida o eccessiva. È una condizione che si presenta più frequentemente in pazienti con comorbidità cardiache, patologie coronariche o insufficienza renale. Si può evitare mantenendo la corretta velocità di infusione e in caso però si presenti va trattata sospendendo la trasfusione e somministrando diuretici<sup>32</sup>. Tra le complicanze ritardate invece è presente il sovraccarico di ferro; è causato dal ferro presente per ogni unità di emazie trasfusa. Un numero elevato di trasfusioni può portare ad emosiderosi secondaria, con interessamento di fegato, cuore e ghiandole endocrine. In aggiunta alle complicanze elencate finora, tra quelle non immunologiche sono da segnalare la contaminazione batterica e la trasmissione di agenti patogeni. Per quanto riguarda la prima si fa riferimento in particolare, alla reazione provocata dalle endotossine batteriche prodotte da batteri presenti nel sangue del donatore o contaminanti l'unità nel momento del prelievo o della preparazione; si presenta entro quattro ore dalla trasfusione con febbre, ipotensione e altri segni e sintomi caratterizzanti la *Sindrome da Risposta Infiammatoria Sistemica* e va diagnosticata basandosi sulla clinica e tramite emocultura. Invece per quanto riguarda la trasmissione di agenti patogeni, questi possono essere virus (HBV, HCV, HDV, HAV, HEV, CMV, EBV, HIV-1, HIV-2, parvovirus B19, altri), batteri (*Treponema pallidum*, stafilococchi, streptococchi, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, altri), parassiti (plasmodi, *Trypanosoma cruzi*, leishmanie, *Toxoplasma gondii*, altri) e prioni<sup>33</sup>. Un concetto importante collegato all'insorgenza di complicanze è l'emovigilanza, per la quale si intende “*l'insieme delle procedure volte alla rilevazione e al monitoraggio delle reazioni indesiderate gravi o inaspettate dei donatori e dei riceventi e degli incidenti gravi inerenti al processo trasfusionale, nonché alla*

*sorveglianza delle malattie infettive trasmissibili con la trasfusione e alla sorveglianza dei materiali ed apparecchiature utilizzati nel processo trasfusionale*”<sup>34</sup>. In Italia, come in altri paesi del mondo, sono attivi programmi di emovigilanza, così da tracciare e descrivere dal punto di vista epidemiologico la presenza di reazioni avverse nel ricevente durante o dopo la trasfusione ed eventi avversi correlati alla stessa. In questo modo il programma mira a prevenire gli effetti collaterali e a trattarli precocemente.

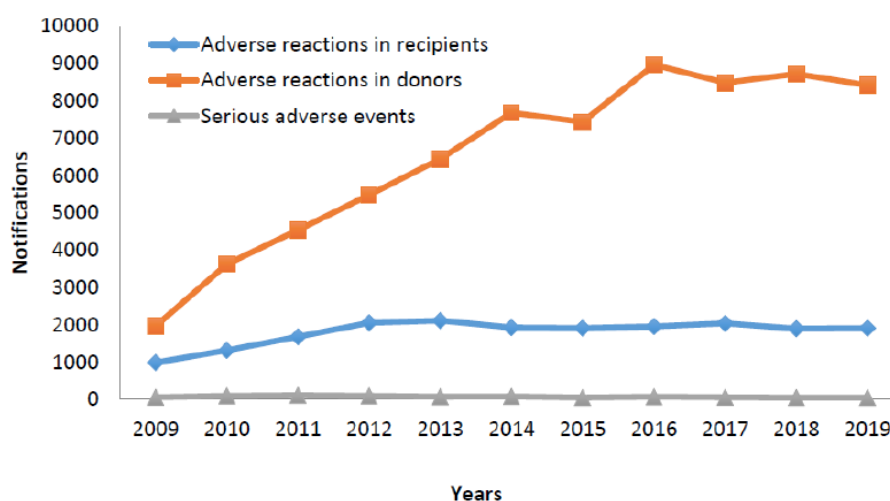


Figura 3: Numero di notifiche di emovigilanza negli anni 2009-2019

Nel 2019, in Italia gli eventi avversi nel ricevente sono stati 1916. Di questi, la percentuale maggiore (38,7% ovvero 742 casi sul totale) è da imputare a reazioni febbrili non emolitiche, seguite da manifestazioni allergiche coinvolgenti mucose o cute (28,3%), da manifestazioni allergiche coinvolgenti apparato cardiorespiratorio (4,2%), da dispnea associata alla trasfusione (3,7%) e dal sovraccarico di circolo (2,7%). Una voce importante è imputabile ad altro tipo di reazioni avverse, le quali rappresentano il 18,4%<sup>35</sup>.

### 3.1.4 Il Patient Blood Management

Il *Patient Blood Management* (PBM) è una gestione della risorsa sangue di tipo multiprofessionale, multidisciplinare, multimodale. È un programma che viene definito dall’Organizzazione Mondiale della Sanità come “*un approccio sistematico centrato sul paziente e basato sull’evidenza con il fine di ottimizzare la gestione dei pazienti e la trasfusione di emoprodotti per curare il paziente in modo efficace e con qualità*”<sup>36</sup>. L’obiettivo principale, che si può intuire anche dal nome

stesso, è quello di passare da un metodo “*blood-focused*”, ovvero un modello incentrato sul prodotto sangue, ad un metodo “*patient-focused*”, che metta quindi al centro del processo decisionale in merito alla trasfusione il paziente stesso, ciò garantisce inoltre la scelta migliore in base alla situazione clinica individuale. Le strategie del PBM hanno lo scopo di ottimizzare la cura dei pazienti che potrebbero avere bisogni di trasfusioni di sangue, riducendo al minimo i rischi associati<sup>37</sup>. Oltre a ciò, si prefissa di garantire una gestione ottimale del paziente utilizzando tecniche per ridurre al minimo la perdita ematica, evitando l’uso inappropriato di sangue attraverso un’attenta valutazione preoperatoria che si basa sull’evidenza dei parametri relativi alla coagulazione e al sangue. Queste strategie devono essere eseguite durante i periodi pre-, intra- e post-operatori e il coinvolgimento di tutti gli operatori sanitari è essenziale per migliorare la sicurezza e l’appropriatezza delle trasfusioni<sup>38</sup>. Il monitoraggio costante delle variazioni dell’emoglobina e di altri parametri vitali dei pazienti fornisce informazioni in tempo reale su eventuali emorragie nascoste e previene l’uso inappropriato di emoderivati in pazienti che in realtà sono emodinamicamente stabili<sup>39</sup>.

Concretamente, il *Patient Blood Management* si articola attraverso tre pilastri: il primo riguarda l’ottimizzazione dell’eritropoiesi, il secondo tratta del contenimento delle perdite ematiche e infine il terzo pilastro osserva l’ottimizzazione della tolleranza all’anemia. Questi pilastri a loro volta vanno applicati al periodo preoperatorio, all’intra-operatorio e nel post-operatorio. L’utilizzo combinato dei tre pilastri rende maggiormente efficace il programma PBM; tuttavia, ciascun pilastro, anche se utilizzato singolarmente, può di per se limitare il bisogno di ricorrere all’emotrasfusione<sup>16</sup>.

Nella *Figura 4* seguente sono riassunti i tre pilastri:

PERIODO	PILASTRO 1	PILASTRO 2	PILASTRO 3
	Ottimizzazione dell'eritropoiesi	Contenimento delle perdite ematiche	Ottimizzazione della tolleranza all'anemia
Pre-operatorio	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rilevare l'anemia.</li> <li>• Identificare e trattare la patologia di base che causa l'anemia.</li> <li>• Rivalutare il paziente, se necessario.</li> <li>• Trattare le carenze marziali e le anemie sideropeniche, le anemie delle malattie croniche e le carenze funzionali di ferro (la cosiddetta "iron-restricted erythropoiesis").</li> <li>• Trattare le carenze di altri ematinici.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Identificare e gestire il rischio emorragico.</li> <li>• Contenimento del sanguinamento iatrogeno.</li> <li>• Attenta pianificazione e preparazione della procedura.</li> <li>• Predeposito, in casi molto selezionati.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Valutare/ottimizzare la riserva fisiologica del paziente e i fattori di rischio.</li> <li>• Confrontare la perdita di sangue stimata con quella tollerabile dal singolo paziente.</li> <li>• Realizzare programmi di blood management individualizzati che includano le tecniche di risparmio del sangue adeguate al singolo caso.</li> <li>• Adozione di soglie trasfusionali restrittive.</li> </ul>
Intra-operatorio	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adeguata programmazione dell'intervento chirurgico dopo l'ottimizzazione dell'eritropoiesi.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Emostasi meticolosa e tecniche chirurgiche.</li> <li>• Tecniche chirurgiche di risparmio del sangue.</li> <li>• Tecniche anestesiologiche di risparmio del sangue.</li> <li>• Tecniche di autotrasfusione.</li> <li>• Tecniche farmacologiche e agenti emostatici.</li> <li>• Diagnostica point of care.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ottimizzare la gittata cardiaca.</li> <li>• Ottimizzare la ventilazione e l'ossigenazione.</li> <li>• Adozione di soglie trasfusionali restrittive.</li> </ul>
Post-operatorio	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stimolare l'eritropoiesi, se necessario.</li> <li>• Rilevare le interazioni farmacologiche che possono favorire e accentuare l'anemia post-operatoria.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Attento monitoraggio del paziente e gestione del sanguinamento post-operatorio.</li> <li>• Riscaldamento rapido/mantenimento della normotermia (almeno che non esista una specifica indicazione per l'ipotermia).</li> <li>• Tecniche di autotrasfusione, se appropriate.</li> <li>• Contenimento del sanguinamento iatrogeno.</li> <li>• Gestione dell'emostasi e dell'anticoagulazione.</li> <li>• Profilassi delle emorragie del tratto gastro-intestinale superiore.</li> <li>• Profilassi/trattamento delle infezioni.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ottimizzare la tolleranza all'anemia.</li> <li>• Massimizzare l'apporto di ossigeno.</li> <li>• Minimizzare il consumo di ossigeno.</li> <li>• Adozione di soglie trasfusionali restrittive.</li> </ul>

Figura 4: i tre pilastri del Patient Blood Management <sup>40</sup>

Oltre all'applicazione clinica, il *Patient Blood Management*, porta avanti un cambio di paradigma prevedendo la personalizzazione del programma in base anche alle esigenze del paziente. Questo aspetto può essere particolarmente utile e importante nella gestione dei pazienti soprattutto quando quest'ultimi manifestino l'intenzione di rifiutare la pratica trasfusionale, oltre a ridurre il numero totale delle stesse. La riduzione del numero delle sacche si associa, come abbiamo già detto, alla riduzione dei costi e del rischio di eventi avversi che possono derivare dalla terapia trasfusionale; inoltre, limitando il numero, si riducono di conseguenza anche i problemi di tipo medico-legale<sup>29</sup>.

Sono state individuate cinque ragioni, per cui sarebbe preferibile cambiare l'approccio clinico attuale in materia di trasfusioni, scegliendo il PBM:

- L'aumento dell'età della popolazione, con un aumento della domanda di emocomponenti a fronte di un calo dei donatori;

- L'aumento dei costi legati alla trasfusione;
- La possibile contaminazione dei prodotti sangue con patogeni più o meno conosciuti;
- L'evidenza che la trasfusione è un fattore di rischio indipendente legato a diversi eventi avversi;
- Le scarse evidenze associate ad una strategia di trasfusione con soglia liberale<sup>41</sup>;

Una considerazione sullo stato dell'applicazione del PBM è stata condotta dall'*International Consensus Conference*, tenutasi nell'aprile 2018 a Francoforte, dove diverse società internazionali si sono riunite per affrontare il bisogno di raccomandazioni basate sull'evidenza, precedentemente assenti. L'incontro si è sviluppato articolando 17 domande: 3 di questi quesiti trattavano la diagnosi e la terapia dell'anemia pre-operatoria, 11 l'efficacia e la sicurezza della soglia restrittiva della trasfusione e infine 3 domande trattavano l'implementazione delle strategie dei programmi relativi al PBM. Relativamente all'ultimo punto di indagine, le raccomandazioni fornite sono state 2:

- *“Il gruppo raccomanda l'implementazione dei programmi PBM per migliorare l'appropriatezza di utilizzo delle emazie concentrate”*;
- *“Il gruppo raccomanda un supporto decisionale informatizzato o elettronico per migliorare l'appropriatezza di utilizzo delle emazie concentrate”*; <sup>42</sup>

Tuttavia, le argomentazioni fornite si sono dimostrate deboli e gli autori dello studio hanno concluso consigliando la necessità di ulteriori ricerche sugli effetti dei programmi PBM riferiti in particolare ad eventi avversi e *outcome* importanti, compliance, aderenza e accettabilità, costo-efficacia.

In conclusione, sebbene l'utilizzo del PBM inizi a farsi consistente e i primi studi effettuati ne dimostrino l'efficacia nel diminuire il ricorso alla trasfusione mantenendo *outcome* positivi, si può affermare la necessità di eseguire ulteriori studi controllati e randomizzati per ottimizzare la conoscenza e l'approccio migliore del PBM nei pazienti chirurgici e non chirurgici. Allo stesso modo, è compito delle autorità sanitarie competenti emettere raccomandazioni e fornire risorse per implementare le strategie nella pratica clinica quotidiana<sup>43</sup>.

È stato dimostrato, che implementare una serie di strategie atte a conoscere il PBM (come la partecipazione a seminari e/o lezioni) possa già nel breve periodo

migliorare le percentuali relative all'appropriatezza della trasfusione nel periodo post-operatorio (dal 37,7% al 65,4%). L'implemento di tali pratiche può assumere un ruolo fondamentale anche nell'aiutare gli operatori sanitari nel processo decisionale<sup>38</sup>.

### **3.1.5 Alternative alla trasfusione di emazie concentrate**

La trasfusione di emazie concentrate non è sempre un'opzione praticabile nonostante la presenza di anemia; ciò può essere dovuto alla mancata disponibilità del sangue (per problemi logistici), a condizioni cliniche particolari come l'anemia emolitica e l'alloimmunizzazione, oppure si possono presentare situazioni in cui il paziente rifiuta la misura per obiezione di natura religiosa o personale (per esempio pazienti Testimoni di Geova)<sup>44</sup>. Ridurre il rischio di perdita di sangue, come stabilito dal *Patient Blood Management*, potrebbe essere una strategia di partenza per la gestione clinica di questi pazienti<sup>38</sup>.

Le alternative alla trasfusione, si dividono in due categorie in base all'obiettivo che si vuole raggiungere: la prima categoria riguarda la sostituzione di una o più funzioni del sangue o dei suoi componenti utilizzando soluzioni che suppliscano il volume (per esempio i cristalloidi o i colloidi) oppure la capacità di trasporto dell'ossigeno; la seconda categoria invece, tende ad ovviare il bisogno di sangue utilizzando farmaci che diminuiscano la perdita del sangue stesso nel periodo peri-operatorio come la desmopressina, l'aprotinina, i fattori della coagulazione e i modificatori della risposta biologica che stimolano il midollo osseo (come per esempio l'eritropoietina o i fattori di crescita di granulociti/macrofagi)<sup>45</sup>.

La gestione chirurgica dei pazienti che non possono usufruire della trasfusione di sangue o che la rifiutano, richiede un'attenta valutazione. Un approccio perseguibile è la *bloodless surgery*, la quale fa riferimento a delle misure di assistenza pre-, peri- e post-operatoria per i pazienti che necessitano di ridurre il fabbisogno di sangue allogeneo. Le misure preoperatorie comprendono un'anamnesi dettagliata e un esame clinico che consente di valutare la riserva fisiologica e quindi la capacità di sopportare un eventuale ipovolemia; le malattie cardiache e respiratorie preesistenti devono essere ottimizzate prima dell'intervento, così come i difetti della coagulazione e i disturbi emorragici. Inoltre, si richiede la sospensione di farmaci che possano aumentare la perdita di sangue, come per esempio i FANS e gli steroidi (da usare con criterio anche nel



post-operatorio)<sup>46</sup>. L'intervento chirurgico richiede poi una pianificazione e un approccio multidisciplinare che comprende l'equipe chirurgica, l'anestesista e il personale della sala operatoria, il quale deve assicurarsi che siano presenti gli strumenti necessari. Durante l'atto operatorio, il chirurgo dovrà prestare particolare attenzione all'emostasi: c'è una tendenza all'uso della diatermia di dissezione, ovvero uno strumento chirurgico sicuro ed efficace in grado di ridurre la perdita di sangue durante l'operazione<sup>47</sup>; altri progressi tecnologici per ridurre al minimo l'emorragia sono il bisturi armonico (strumento che utilizza la tecnologia ad ultrasuoni per tagliare i tessuti e contemporaneamente sigillarli sui bordi del taglio) e gli ausili emostatici locali come i lacci emostatici<sup>48</sup>. L'equipe anestesiologicala può manipolare la risposta fisiologica durante l'intervento utilizzando, per esempio, l'ipotensione controllata, una tecnica ben riconosciuta che prevede il mantenimento della pressione arteriosa media ad un livello più basso durante l'intervento chirurgico per ridurre al minimo il sanguinamento. Questo comporta però numerosi rischi, in quanto uno stato ipotensivo prolungato può provocare danni ischemici irreversibili; inoltre, l'emostasi durante lo stato di ipotensione può essere inadeguata soprattutto quando il paziente ritorna normoteso. Il rischio è quello che si sviluppi una grave emorragia post-operatoria, per questo motivo si tende a normalizzare la pressione prima di concludere l'intervento<sup>49</sup>.

Altre tecniche peri-operatorie che possono essere utilizzate sono l'emodiluzione normovolemica acuta e la trasfusione di sangue autologo. La prima consiste nella rimozione preoperatoria di sangue intero dal paziente, seguita da un reintegro della volemia tramite cristalloidi (ad esempio ringer lattato o soluzione fisiologica), colloidi intravenosi o liquidi iso-osmolari senza cellule; in questo modo viene mantenuto un volume intravascolare adeguato a fronte di un calo dell'ematocrito (il prelievo di sangue comporta una conseguente riduzione della concentrazione di emoglobina e di globuli rossi). Al termine dell'intervento, il sangue autologo immagazzinato può essere restituito al paziente<sup>50</sup>. Questa strategia, specialmente se eseguita con un circuito chiuso, può essere accettata dai pazienti Testimoni di Geova<sup>51</sup>. La trasfusione autologa invece, consiste nel raccogliere il sangue del paziente perso durante l'intervento chirurgico e nel post-operatorio per essere poi trasfuso in un secondo momento. È una procedura che viene eseguita con attrezzature specializzate in grado di raccogliere e filtrare il sangue attraverso dei tamponi. Viene indicato in caso di una perdita prevista maggiore o uguale al 20%,

se c'è impossibilità a reperire sangue compatibile o se il paziente rifiuta trasfusioni allogeniche. È importante notare però che alcuni Testimoni di Geova potrebbero non accettare il sangue recuperato tramite questo sistema, perché questo comporterebbe una temporanea interruzione del circolo sanguigno chiuso<sup>46</sup>.

Dal punto di vista farmacologico possono essere utilizzati numerosi farmaci o emoderivati a supporto della situazione clinica, sia nel preoperatoria che nel post-operatoria qualora l'anemia persistesse. I farmaci usati principalmente sono: gli agenti stimolanti l'eritropoiesi (l'Epoetina alfa e la Darbepoetina alfa), il ferro e la vitamina C, l'acido folico e la vitamina B12 (cobalamina)<sup>52</sup>.

L'Epoetina alfa è un agente stimolante l'eritropoietina (ormone prodotto fisiologicamente dal rene) la quale a sua volta induce il midollo osseo ad aumentare la produzione di globuli rossi; la conta dei reticolociti (globuli rossi immaturi) inizierà ad aumentare subito la somministrazione a prova dell'efficacia del farmaco. Non tutti i pazienti obiettori di coscienza accettano la somministrazione dell'Epoetina in quanto costituito da un frammento di albumina umana che lo rende di conseguenza un farmaco di "coscienza". In alternativa all'Epoetina alfa, si può somministrare la Darbepoetina (Aranesp); questo farmaco presenta la stessa funzione, ma a differenza del precedente non contiene albumina e quindi maggiormente accettato dai pazienti Testimoni di Geova. È consigliato inoltre, somministrare insieme agli agenti stimolanti l'eritropoiesi anche il ferro in quanto le eritropoietine ricombinanti da sole provocano delle carenze di ferro<sup>53</sup>.

Il ferro invece, deve essere somministrato insieme alla vitamina C che ha un ruolo di catalizzatore; il saccarosio di ferro, rappresenta il trattamento di prima linea dell'anemia cronica da carenza di ferro in pazienti adulti e pediatrici a partire dai 2 anni. La vitamina B12 (detta anche cobalamina) e l'acido folico sono altri due ingredienti indispensabili per aumentare l'apporto di sangue del paziente; la vitamina B12 è coinvolta nel metabolismo degli aminoacidi e degli acidi nucleici, alla pari dell'acido folico coadiuva la sintesi del DNA e dell'RNA ricoprendo un ruolo fondamentale nella produzione di globuli rossi e nella formazione del midollo osseo<sup>52</sup>. Infine altre opzioni, che possono essere somministrati con i farmaci appena elencati, sono: l'acido tranexamico (un analogo sintetico della lisina con azione anti-fibrinolitica), la desmopressina acetato (è un analogo sintetico della vasopressina che può essere utilizzato a supporto della chirurgia maggior in quanto stimola il rilascio del fattore di Von Willebrand), il fattore VII attivato

ricombinante, un concentrato di proteina C attivata ed emocomponenti ad uso topico (per esempio la colla di fibrina o il gel piastrinico)<sup>54</sup>.

### **3.2 Il trapianto di rene**

Il trapianto di rene rappresenta la terapia sostitutiva renale (*renal replacement therapy – RRT*) migliore per i pazienti con insufficienza renale terminale; è considerata una pratica clinicamente efficace sia per quanto riguarda il miglioramento della vita sia per l'aumento della longevità dei pazienti<sup>55</sup>. Un trapianto renale di successo migliora la qualità della vita e riduce il rischio di mortalità per la maggior parte dei pazienti rispetto al trattamento dialitico intermittente (emodialisi e dialisi peritoneale)<sup>56</sup>.

#### **3.2.1 Dati epidemiologici**

Secondo il report annuale del Centro Nazionale di Trapianti, nel 2020 sono stati eseguiti 1.907 trapianti di rene, tra cui 1.623 da donatore deceduto (111 di rene doppio e 61 combinato con un altro organo) e 284 da donatore vivente. Per entrambe le tipologie, si è assistito ad una lieve flessione negativa rispetto al 2019 del 10% circa, coerente con la contrazione di tutte le attività sanitarie del Paese in seguito all'epidemia di Coronavirus. Più della metà dei pazienti trapiantati nel 2020 (54%) aveva un'età compresa tra 41 e 60 anni, seguiti dai pazienti con un'età tra 61 e 75 anni (25%).<sup>57</sup>

Nel 2021 invece, c'è stato un lieve aumento dell'attività con un totale di 2.051 trapianti tra cui 326 eseguiti con donatore vivente; il report annuale del 2021, come mostrato in *Figura 5*, mostra l'andamento del numero di trapianti nel periodo di tempo tra il 1994 e il 2021 compreso. Nel grafico si può dunque apprezzare un incremento negli anni dell'attività e come il numero di trapianti eseguito nel 2021 si sia nuovamente avvicinato ai dati del 2019.<sup>58</sup>



## TRAPIANTI DI RENE



### Da donatore deceduto e vivente

Periodo 1994-2021

■ donatore deceduto  
■ donatore vivente

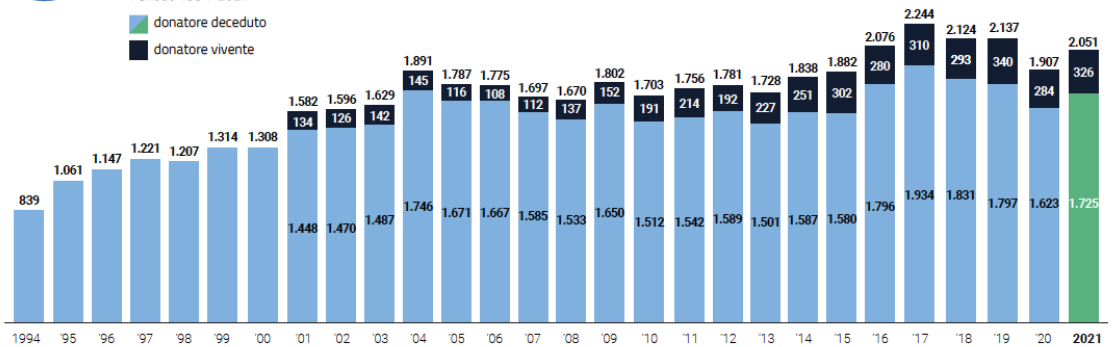


Figura 5: da Report Annuale Centro Nazionale Trapianti<sup>57</sup>

Per quanto riguarda invece i dati Americani, ogni anno viene pubblicato *Annual Data Report* da parte del *Scientific Registry of Transplant Recipients* in cui vengono aggiornati dati epidemiologici relativi al Trapianto di Rene.

Nel 2020, così come abbiamo visto riguardo alla situazione italiana, anche in America si è assistito ad un rallentamento della traiettoria ascendente del totale dei trapianti di rene dovuto alla situazione pandemica. Si sono dunque registrati 23.642 trapianti nel 2020 rispetto ai 24.273 del 2019 (anno in cui si è assistito ad un numero massimo di trapianti eseguiti); il declino ha principalmente coinvolto i trapianti da donatore vivente, rispetto a quelli da donatore deceduto i quali hanno raggiunto un picco di 18.408.

Le distribuzioni dei conteggi totali dei trapianti di rene nel 2020 erano simili a quelle registrate nel 2019 per età, sesso, razza e causa di malattia renale. È interessante annotare, per quanto riguarda l'America, le differenze demografiche nei destinatari dei trapianti per la tipologia di donatore d'organo le quali risultano notevoli; il 32% dei candidati in lista d'attesa nel 2020 erano neri, i pazienti neri che hanno ricevuto un trapianto da donatore vivente (*LDKT: living donation kidney transplant*) rappresentano l'11,7% contro il 32,3% dei riceventi da donatore deceduto (*DDKT: deceased donation kidney transplant*). I pazienti bianchi erano invece il 35,3% della lista d'attesa nel 2020 e costituivano il 64,3% dei destinatari *LDKT* e il 39,5% dei destinatari *DDKT*. Inoltre, la maggior parte dei destinatari *LDKT* (56%) aveva un'assicurazione privata al momento del trapianto, mentre il 64,8% dei destinatari *DDKT* erano beneficiari di *Medicare* (assicurazione pubblica). Infine, le percentuali di *DDKT* rispetto alle *LDKT* erano simili per luogo

di residenza metropolitano e luogo di residenza non metropolitano e distanza dai centri di trapianto.<sup>59</sup>

### 3.2.2 Insufficienza renale cronica

L'insufficienza renale cronica (IRC) è una sindrome dovuta ad un definitivo cambiamento funzionale e strutturale del rene che si caratterizza per un'evoluzione lenta, progressiva e irreversibile. L'IRC viene definita tale quando persiste per un periodo di tempo uguale o maggiore a tre mesi con un valore di filtrazione glomerulare (marker utilizzato per valutare la funzione escretoria renale)  $< 60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. Altri indicatori di insufficienza renale che possono essere utilizzati per deporre il sospetto diagnostico sono l'albuminuria, le alterazioni all'imaging, l'ematuria, leucocituria, disordini idroelettrolitici persistenti e alterazioni istologiche alla biopsia. L'albuminuria, indicatore della disfunzione della membrana renale, viene definita dalla presenza di albumina nelle urine delle 24h  $> 30$  mg o da un quantitativo di albumina  $> 30$  mg in un campione di urina isolato adattato alla creatinina urinaria<sup>60</sup>.

L'IRC presenta una prevalenza elevata nella popolazione adulta; in America si stima essere intorno al 13,1% con una tendenza ad aumentare<sup>61</sup>. Questi dati impattano soprattutto sui fattori di rischio cardiovascolari che conducono alla morte nella maggior parte dei casi; infatti, dati mondiali del 2013 mostrano che la riduzione della GFR è associata ad un 4% di morti a livello mondiale (circa 2.2 milioni di morti) e che più della metà di queste sono dovute a cause cardiovascolari mentre circa 0.96 milioni sono correlate all'*End Stage Renal Disease* (ESRD)<sup>62</sup>.

È una condizione comune nella popolazione con un'età  $>$  di 65 anni, ma la probabilità di progressione verso uno stadio finale (*End Stage Renale Disease*) è più alta nella popolazione più giovane ( $< 65$  anni); inoltre si associa principalmente al sesso femminile anche se il sesso maschile è più propenso nel progredire verso gli stadi terminali.<sup>63</sup>

Le principali patologie associate all'IRC sono il diabete mellito e l'ipertensione; nei soggetti diabetici si registra una prevalenza di IRC del 30-40%, tra questi è però sconosciuta la causa eziopatologica, non è infatti chiaro se è causata dal diabete in sé o dal danno microvascolare conseguente al diabete. Altre cause che conducono ad insufficienza renale sono le patologie infettive, le glomerulonefriti (un gruppo di patologie dovute a infiammazione dei glomeruli che possono avere eziologie

diverse) e l'inappropriato uso di alcuni farmaci quali FANS e antibiotici nefrotossici<sup>64,65</sup>.

L'insufficienza renale secondo la *Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 2012 Clinical Practice Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease* è classificata in cinque stadi a seconda del valore della di filtrazione glomerulare (*Figura 6*) o in tre stadi se si prende come riferimento il valore dell'albumina nelle urine (*Figura 7*)<sup>66</sup>.

GFR category	GFR (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	Terms
G1	≥ 90	Normal or high
G2	60-89	Mildly decreased*
G3a	45-59	Mildly to moderately decreased
G3b	30-44	Moderately to severely decreased
G4	15-29	Severely decreased
G5	< 15	Kidney failure

Abbreviations: CKD, chronic kidney disease; GFR, glomerular filtration rate.

\*Relative to young adult level

In the absence of evidence of kidney damage, neither GFR category G1 nor G2 fulfill the criteria for CKD.

*Figura 6: from KDIGO clinical practice guidelines for the evaluation and management of chronic kidney disease.*<sup>66</sup>

Category	AER (mg/24 hours)	ACR (approximate equivalent)		Terms
		(mg/mmol)	(mg/g)	
A1	< 30	< 3	< 30	Normal to mildly increased
A2	30-300	3-30	30-300	Moderately increased*
A3	> 300	> 30	> 300	Severely increased**

Abbreviations: AER, albumin excretion rate; ACR, albumin-to-creatinine ratio; CKD, chronic kidney disease.

\*Relative to young adult level.

\*\*Including nephrotic syndrome (albumin excretion usually > 2200 mg/24 hours [ACR > 2220 mg/g; > 220 mg/mmol]).

*Figura 7: from KDIGO clinical practice guidelines for the evaluation and management of chronic kidney disease.*<sup>66</sup>

Il rene è coinvolto nella regolazione di numerosi processi fisiologici, tra cui l'omeostasi del sangue, il metabolismo osseo con l'attivazione della vitamina D (il danno renale progredisce in una mancata attivazione della vitamina D con conseguente attivazione per compensazione di paratormone che determina alterazione metaboliche a livello osseo), il mantenimento dell'equilibrio acido-base, il mantenimento dell'equilibrio elettrolitico e la regolazione della pressione sanguigna. Tuttavia, queste funzioni si alterano significativamente nei pazienti con insufficienza renale, portando all'insorgenza di una serie di complicanze che rendono di difficile gestione il paziente affetto<sup>67</sup>.

Queste complicanze rappresentano la principale causa di morte per i pazienti cronici soprattutto perché portano all'instaurarsi di condizioni quali la dislipidemia, l'iperuricemia e l'ipertensione.

Una delle prime complicanze che insorge fin dagli stadi iniziali riguarda il mantenimento della volemia e i disordini elettrolitici. Lo squilibrio del sodio e dell'acqua determinano l'instaurarsi di uno status di ipervolemia ovvero un aumentato accumulo dei liquidi; questa condizione - quando presente - si manifesta con ipertensione, edemi declivi e/o dispnea (da solo o in combinazione)<sup>68</sup>.

L'escrezione del potassio invece dipende dagli scambi con il sodio che avvengono a livello del tubulo distale. Di conseguenza, una bassa GFR determina una diminuzione del rilascio del potassio nel tubulo distale, questo genera un minor rilascio dello ione nelle urine che causa iperkaliemia. Altri fattori che contribuiscono all'iperkaliemia possono essere una dieta ricca di potassio, condizioni cataboliche dovute ad un'aumentata distruzione dei tessuti, l'acidosi metabolica con o senza un'acidosi tubulo-renale secondaria, una diminuzione della produzione della renina da parte dell'apparato juxtaglomerulare e l'iperaldosteronismo dovuto agli inibitori del sistema RAS<sup>68</sup>. Nonostante la possibilità di sviluppare iperkaliemia, i livelli sierici di potassio sono mantenuti nel range di normalità fino all'instaurarsi dello stadio V dell'insufficienza d'organo<sup>69</sup>. Infine, nei pazienti con una filtrazione glomerulare di circa 40-50 mL/min (stadio III), si assiste ad una diminuzione della capacità di escrezione degli acidi<sup>70</sup>. Entrambi, l'escrezione acida (il fosfato prima di tutti) e il riassorbimento dei bicarbonati, sono ridotti. L'acidemia (presenza di acidi a livello sierico) e l'acidosi metabolica causano a loro volta ulteriori complicanze quali l'insulina resistenza, alterazioni tiroidee, alti livelli di cortisolo e la riduzione a livello sierico del fattore di crescita I insulino-mimetico.<sup>71</sup>

Una delle complicanze più frequenti nei pazienti affetti da insufficienza renale invece è l'anemia la quale prevale soprattutto a partire dallo stadio III<sup>72</sup>. La principale causa di anemia è l'inadeguata produzione di eritropoietina, ormone glicoproteico che regola l'eritropoiesi; altri fattori che incidono sono la riduzione dell'emivita dei globuli rossi, la carenza di ferro e di acido folico (dovute principalmente al danneggiamento del sistema di assorbimento intestinale del ferro mediato dall'epcidina<sup>68</sup>) e l'accumulo di fattori tossici che inibiscono

l'eritropoiesi<sup>73</sup>. Nei pazienti in dialisi, inoltre, si riscontra anemia dovuta anche alle ripetute perdite di sangue durante il trattamento.

Solitamente, l'anemia tipica dell'insufficienza renale è di tipo normocitica e normocromica, caratterizzata ovvero da una normale dimensione dei globuli rossi e da un quantitativo di emoglobina fisiologico; qualora si dovesse riscontrare la presenza di microcitosi dei globuli rossi si dovrebbe pensare anche ad una carenza di ferro e al contrario il riscontro di macrocitosi pone un sospetto per una carenza di vitamina B12 o di acido folico<sup>68</sup>.

La riduzione della capacità aerobica causata dall'anemia cronica si manifesta con astenia, riduzione della soglia di attenzione, poca tolleranza all'esercizio fisico, palpitazioni e anche con un potenziale peggioramento della funzione miocardica<sup>74</sup>; infatti la riduzione dell'emoglobina sierica che non viene trattata è associata all'insorgenza di ipertrofia del ventricolo sinistro<sup>75</sup>.

Il trattamento prevede, secondo le linee guide pubblicate da KDIGO, l'uso di agenti stimolanti l'eritropoiesi, supplemento di ferro e trasfusioni di sangue. Il controllo dell'anemia, definita da valori di emoglobina < a 13 g/dl per il sesso maschile e < a 12 g/dl per il sesso femminile, dovrebbe essere richiesto ogni tre mesi per i pazienti affetti dallo stadio III al V dell'IRC<sup>25</sup>. La correzione e il trattamento dell'anemia, infatti, impatta immediatamente sul miglioramento della funzione cardiaca e cognitiva e in generale sulla qualità della vita dei pazienti<sup>73</sup>.

Le complicanze cardiovascolari si presentano invece negli stadi finali dell'insufficienza renale e costituiscono un rischio elevato di mortalità per i pazienti affetti. In particolare, si riscontra più frequentemente l'insorgenza di aterosclerosi e di rimodellamento cardiaco; ci sono molteplici determinanti la patologia cardiovascolare che includono sia quelli tradizionali quali ipertensione, diabete e obesità, sia quelli tipici della disfunzione renale (analizzate finora) conseguente alle fase uremica quali l'anemia, le alterazioni del metabolismo minerale e ionico, l'aumento dei markers infiammatori e lo stress ossidativo<sup>76</sup>. L'aterosclerosi precoce, condizione tipica dell'insufficienza renale, è dovuta all'insorgenza di dislipidemia; i pazienti presentano generalmente bassi livelli di HDL e alti livelli invece di LDL, noto fattore di rischio che porta all'insorgenza di uno stato pro-infiammatorio e ad una alterazione endoteliale<sup>77</sup>. Un altro fattore contribuente l'insorgenza di disturbi cardiovascolari è l'attivazione del sistema renina-angiotensina; l'angiotensina II, specialmente quando è legata al proprio recettore,



promuove la produzione di specie reattive dell'ossigeno, conducendo verso un sempre più evidente rimodellamento vascolare e disfunzione endoteliale. In condizioni normali, un ampio range della pressione arteriosa media autoregola il flusso sanguigno renale; nonostante ciò, quando si instaura una situazione di ipertensione arteriosa e insufficienza renale si interrompe questo meccanismo di autoregolazione che comporta un cambiamento della pressione arteriosa renale media che si avvicina a quella sistemica<sup>78</sup>. Il rischio relativo per l'ESRD (*End Stage Renal Disease*) è venti volte maggiore nei pazienti con ipertensione grave (definita da una pressione sistolica > 210 mmHg o una pressione diastolica > 120 mmHg) rispetto ai pazienti con un normale livello pressorio<sup>79</sup>.

Il progressivo rimodellamento cardiaco, in particolare l'ipertrofia del ventricolo sinistro (LVH: *Left Ventricle Hypertension*), è dovuto dunque ad una serie di fattori conseguenti l'insufficienza renale; l'ipertensione arteriosa, la ritenzione di acqua e sodio causante l'ipervolemia e l'insorgenza di anemia determinano un aumento del carico cardiaco che compensa con l'ipertrofia concentrica e l'aumento della frequenza cardiaca; LVH progredisce poi in fibrosi del tessuto miocardico il quale causa a sua volta una disfunzione diastolica e può provocare l'insorgenza di aritmie<sup>80</sup>. L'insufficienza diastolica si presenta clinicamente con astenia, dispnea, palpitazioni e ipotensione dovuta alla congestione polmonare o all'edema. Uno studio condotto da Glasscock et Al. afferma infatti che la disfunzione diastolica è uno dei reperti ecocardiografici di riscontro più comune nei pazienti con insufficienza renale allo stadio terminale<sup>81</sup>.

Altro fattore importante coinvolto nell'insorgenza di disturbi cardiovascolari e che caratterizza lo stadio V (GFR < 15 ml/min) è l'aumento dei livelli sierici di acido urico che non viene più eliminato dal rene. Quando infatti l'acido urico sierico è > di 7.5 mg/dl si parla di iperuricemia, condizione che se non trattata determina un peggioramento clinico e sintomatologico del paziente con l'insorgenza di anoressia, nausea e vomito, debolezza e astenia. Inoltre, provoca la comparsa di cambiamenti neurologici dovuti alla tossicità dei prodotti non escreti, quali la neuropatia periferica e alterazioni del sistema nervoso centrale come per esempio perdita di concentrazione, letargia, epilessia, coma fino alla morte<sup>7782</sup>.

Una volta quindi compreso il quadro clinico globale è importante seguire l'andamento clinico e sintomatologico del paziente. La cura del paziente affetto da insufficienza renale include: il rallentamento della progressione del danno renale,

il trattamento delle complicanze e la preparazione del paziente per l'inizio di una terapia di sostituzione renale.

È importante, dunque, che il paziente sia seguito da un team multidisciplinare in modo da eseguire eventuali trattamenti su più livelli.

La gestione della progressione dell'insufficienza si basa sulla valutazione di tre aspetti: la funzione renale, lo stadio di insufficienza (importante anche per valutare l'inizio della dialisi per esempio) e infine si esegue una valutazione complessiva dei sintomi e delle complicanze annesse ponendo particolare attenzione alla proteinuria soprattutto se si tratta di pazienti diabetici<sup>83</sup>.

Dati dalla letteratura, in cui i pazienti sono stati seguiti in follow-up per almeno due anni, dimostrano come il range medio della filtrazione glomerulare diminuisce di circa 4-5mL/min/year e che l'85% dei pazienti raggiunge questo declino<sup>84</sup>. Perciò, basandoci su questi dati, è necessario seguire periodicamente il paziente affetto misurando la GFR e tenendo come riferimento di peggioramento un valore maggiore di 5 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>/year<sup>2</sup>. Nella *Figura 8*, presa da uno studio condotto da *Ammirati et Al*, viene indicata la frequenza con cui si dovrebbe misurare la GFR e l'albuminuria a seconda dello stadio del paziente.

	Albuminuria			
	GFR	<30 mg/g	30-300 mg/g	>300 mg/g
Stage 1	≥90	1 if CKD	1	2
Stage 2	60-89	1 if CKD	1	2
Stage 3A	45-59	1	2	3
Stage 3B	30-44	2	3	3
Stage 4	15-29	3	3	4 or more
Stage 5	<15	4 or more	4 or more	4 or more

*Figura 8: frequency of follow-up (number of times per year), according to the GFR and level of albuminuria. GFR rate in mL/min/1.73m<sup>2</sup>.<sup>60</sup>*

In generale, le strategie mirate al rallentamento della progressione (prima di impostare una terapia di sostituzione) prevedono l'uso di inibitori dell'asse renina-angiotensina-aldosterone per i pazienti con una proteinuria di circa 500mg/24h, un controllo della pressione arteriosa (target: 130 su 80 mmHg), una restrizione dietetica con un basso consumo di proteine, la correzione dell'acidosi metabolica e l'abolizione di tutti i fattori di rischio, tra cui il fumo<sup>60</sup>.

### 3.2.3 Terapia sostitutiva renale

Più di due milioni di pazienti con malattia renale in tutto il mondo (in particolare *End Stage Renal Disease*) sono sottoposti a terapia renale sostitutiva (*Renal Replacement Therapy*) tramite dialisi peritoneale (PD), emodialisi intermittente (HD) e trapianto di rene<sup>85</sup>.

La decisione di iniziare la dialisi, prima forma generalmente proposta, nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica si sviluppa considerando parametri oggettivi e soggettivi definiti dal medico e discussi con il paziente stesso, il quale deve essere informato fin dall'inizio della patologia. Le questioni da considerare includono aspetti che incidono sulla qualità della vita del paziente e sulla sfera psicologica di sottoporsi ad una terapia complessa<sup>60</sup>.

Le linee guide (pubblicate da KDIGO) suggeriscono di iniziare il trattamento dialitico nel momento in cui subentrano uno o più sintomi attribuibili al danno renale (sierosite, alterazioni elettrolitiche o dell'equilibrio acido-base e prurito), incapacità nel controllare la volemia o la pressione arteriosa, un progressivo deterioramento dello status nutrizionale refrattario all'introduzione della dieta o deterioramento della funzione cognitiva (dovuto all'aumento dell'uremia). Questo quadro è spesso compatibile con una filtrazione glomerulare compresa tra 5 e 10 ml/min/1.73m<sup>2</sup>. In alternativa, il trapianto di rene pre-emptive (ovvero prima di iniziare la dialisi) da donatore vivente dovrebbe essere considerato nei pazienti con una GFR < 20 ml/min/1.73m<sup>2</sup> con una evidente progressione dell'insufficienza renale nei 6-12 mesi precedenti.<sup>83</sup>

L'emodialisi è la terapia dialitica più utilizzata al mondo; essa consiste nell'impiego di una macchina composta da una pompa, una membrana e un dializzatore che ripulisce il sangue dalle tossine dell'acido urico, e necessita di una programmazione per il posizionamento di un accesso venoso. Le tipologie di accesso includono la fistola artero-venosa, l'innesto artero-venoso e il catetere venoso centrale il quale si utilizza generalmente per brevi periodi. Il numero di pazienti anziani (> 65 anni di età) in HD sta crescendo rapidamente rispetto ai gruppi di età più giovani. Le comorbidità associate nei pazienti anziani (diabete, arteriosclerosi) però rendono solitamente più difficile l'accesso vascolare. Un adeguato accesso vascolare funzionante è il fattore chiave per il successo di un trattamento emodialitico. Le linee guida consigliano la creazione e l'uso di fistole artero-venose (AVF) autologhe per l'HD, a causa della buona pervietà a lungo termine e della bassa incidenza di

complicazioni. La morbilità e la mortalità nei pazienti con le AVF è significativamente inferiore rispetto a quella dei pazienti con protesi arterovenose (AVG) o cateteri venosi centrali (CVC). Inoltre, i costi sanitari sono notevolmente più bassi con l'uso di AVF rispetto ad altre modalità di accesso<sup>85</sup>.

La dialisi peritoneale invece utilizza la membrana peritoneale come interfaccia di scambio per ripulire il sangue dalle tossine. Per questo trattamento, viene utilizzato un catetere transcutaneo impiantato nella cavità peritoneale che può essere drenato quotidianamente e utilizzato per riempire il liquido dialisato. Sebbene siano disponibili linee guida per l'inserimento del catetere di dialisi, esiste una marcata variabilità nelle tecniche (chirurgia aperta, alla cieca tramite trocar o tramite tecnica di Seldinger) e nella gestione peri-operatoria del paziente<sup>86</sup>; la varietà di queste tecniche non evidenzia grandi differenze e *outcome* nel paziente tanto da ritenere che una sia migliore di altre. I pazienti che iniziano la dialisi peritoneale mostrano migliori risultati iniziali e la conservazione della funzione renale residua nei primi 2 anni, rispetto ai pazienti in emodialisi ma queste differenze si normalizzano poi dopo 2 anni di trattamento<sup>87</sup>.

Nonostante l'efficacia della dialisi per i pazienti affetti da insufficienza renale, il trapianto di rene rimane la miglior terapia possibile rispetto al trattamento dialitico a lungo termine<sup>88</sup> poiché associato ad una sopravvivenza più lunga<sup>89</sup>. Inoltre, il costo del trapianto è più basso rispetto alla dialisi; alcuni studi hanno anche descritto una maggiore qualità della vita (QoL – *Quality Of Life*) per i destinatari del trapianto di rene rispetto ai pazienti sottoposti a dialisi<sup>90,91</sup>, così come una percezione più positiva della malattia quando si passa dalla dialisi al trapianto<sup>92</sup>. Quindi, limitare il periodo di dialisi prima del trapianto ha diversi vantaggi in termini di risultati clinici, QoL e costi. Nel rispetto degli stessi argomenti, ci si può aspettare quindi che se il paziente venisse messo in lista d'attesa per il trapianto e trapiantato prima della progressione verso l'ESRD, sarebbe la strategia preferita<sup>93</sup>. I reni trapiantati provengono sia da donatori viventi che da donatori deceduti<sup>94</sup>. Esistono due tipologie di donatori da cadavere: la donazione dopo morte cerebrale (DBD, *Death Brain Donation*) e la donazione dopo morte circolatoria (DCD, *Death Circulatory Donation*). Per quanto riguarda i donatori DBD, una volta accertata la morte cerebrale tramite elettroencefalogramma, viene fornito al donatore un supporto cardiopolmonare. Questo permette di iniziare il prelievo dell'organo mentre riceve ancora perfusione. Per eseguire il prelievo è necessaria una singola

incisione, dopo di che una volta individuata ed isolata l'aorta essa viene clamplata e viene iniettata una soluzione "ice-cold" attraverso l'aorta per raffreddare l'organo e permettere il prelievo. Il donatore DCD ha solitamente subito una grave lesione cerebrale nonostante non sia cerebralmente morto. In seguito all'arresto cardiocircolatorio, il donatore viene trasferito in sala operatoria dove avviene il prelievo dell'organo; quest'ultimo viene lavato in situ con una soluzione fredda di conservazione e successivamente prelevato. Si verifica poi un periodo inevitabile in cui gli organi sono ancora caldi e perfusi definita la cosiddetta "ischemia calda". In seguito a ciò si subentra "l'ischemia fredda", ovvero quando l'organo va incontro a raffreddamento. Complessivamente l'insieme di questi due periodi provoca un danno da riperfusione notevole, per questo motivo la tempistica deve essere il più ristretta possibile<sup>55</sup>. La donazione da vivente invece presenta dei notevoli vantaggi rispetto alla donazione da cadavere in termini soprattutto di migliore qualità dell'organo; inoltre presenta un outcome migliore per una serie di motivi: innanzitutto se la donazione deriva da un donatore giovane, poi il trapianto viene eseguito in elezione da un team di esperti e durante un turno di lavoro diurno (rispetto alla DBD o DCD che può avvenire in qualsiasi momento della giornata e della notte), inoltre non sono presenti danni all'organo dovuti al rilascio di catecolamine e citochine che si verifica in seguito a morte cerebrale o cardiocircolatoria e infine il tempo di ischemia fredda è più breve e non si assistono a danni legati alla riperfusione<sup>95</sup>.

### **3.2.4 Indicazioni e controindicazioni al trapianto di rene**

L'indicazione assoluta per il trapianto di rene è l'insufficienza renale avanzata e ad uno stadio irreversibile, quando la filtrazione glomerulare è  $< 15 \text{ ml/min/1.73m}^2$ . I pazienti devono essere indirizzati a un centro trapianti quando la loro velocità di filtrazione glomerulare scende al di sotto di  $30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  per essere informati ed educati riguardo a considerare come opzione il trapianto a prescindere dallo status socioeconomico, il sesso, il genere e l'etnia. Questo permette inoltre al paziente di avere tutto il tempo necessario per sottoporsi a un'adeguata valutazione prima di ricevere il trapianto<sup>94</sup>. La *Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 2012 Clinical Practice Guidelines on the Evaluation and Management of Candidates of Kidney Transplantation*, raccomanda di non indirizzare il paziente al trapianto quando sono presenti le seguenti condizioni:

- Mieloma multiplo, malattia da deposito delle catene leggere o delle catene pesanti, a meno che i pazienti non abbiano ricevuto un regime di trattamento potenzialmente curativo o siano in stato di remissione stabile;
- Amiloidosi AL con significativo coinvolgimento extra-renale;
- Cirrosi scompensata, in questo caso si potrebbe considerare un trapianto combinato fegato-rene a meno che l'eziologia della cirrosi non sia riconducibile all'alcol;
- Grave malattia polmonare irreversibile ostruttiva o restrittiva;
- Grave malattia cardiaca non correggibile e sintomatica ritenuta tale dal cardiologo;
- Malattia neurodegenerativa centrale e progressiva;

In questi casi è dunque necessario riportare le cause dell'inidoneità e informare adeguatamente il paziente sulle ragioni per cui non è possibile iniziare la valutazione<sup>96</sup>.

Inoltre, le stesse linee guida sopracitate raccomandano di ritardare la valutazione del trapianto in pazienti che presentano le seguenti condizioni (controindicazioni relative):

- Un disturbo psichiatrico instabile che influisce sul processo decisionale o pone il candidato a un livello inaccettabile di rischio post-trapianto;
- Uso attivo di sostanze che possano influire sul processo decisionale o porre il candidato ad un livello di rischio post-trapianto inaccettabile;
- Comportamento non aderente e/o continuo che possa compromettere la salute;
- Infezione attiva non adeguatamente trattata;
- Malignità attiva, eccetto per i tumori indolenti e/o di basso grado come, per esempio, l'adenocarcinoma prostatico (con un punteggio di Gleason  $\leq 6$ ) e i tumori renali rilevati incidentalmente (diametro massimo  $\leq 1$  cm);
- Malattia cardiaca sintomatica attiva come l'angina, aritmie, insufficienza cardiaca, malattia valvolare, che non hanno ricevuto un consulto da un cardiologo;
- Malattia arteriosa periferica sintomatica e attiva;
- Recente ictus o attacco ischemico transitorio;
- Sintomi attivi relativi a ulcera peptica, diverticolite, pancreatite acuta, calcoli biliari/cistifellea, malattia infiammatoria intestinale;

- Epatite acuta;
- Iperparatiroidismo grave<sup>96</sup>;

Le comorbidità che riducono significativamente la sopravvivenza possono rendere un candidato non idoneo al trapianto a causa della diminuzione del beneficio assoluto di sopravvivenza conferito dal trapianto stesso. Non c'è un'aspettativa di vita universalmente accettata al di sotto della quale un individuo non è idoneo per il trapianto renale, sebbene l'aspettativa di vita < 1–2 anni post-trapianto precluda la possibilità di trapianto praticamente in tutti i centri. L'età biologica del ricevente da sola non rappresenta una controindicazione al trapianto. L'attuale standard di cure è dunque quello di trapiantare i candidati per innesti renali, sia da vivente che da donatore deceduto, con un'aspettativa di vita di almeno 5 anni<sup>94</sup>.

La valutazione iniziale del potenziale ricevente di trapianto renale include un'accurata raccolta dell'anamnesi (familiare, fisiologica, patologica remota e prossima), un'attenta valutazione dello stato psico-sociale e un dettagliato esame obiettivo. Particolare attenzione deve essere indirizzata all'esame del sistema cardiovascolare, polmonare, dell'addome, soprattutto in caso di precedenti interventi chirurgici, e alla dentizione (per l'idoneità anestesiológica). Potenziali rischi di sensibilizzazione immunologica a seguito di trasfusioni di sangue e piastrine, gravidanze, aborti, e precedenti trapianti devono essere ricercati attentamente. Lo scopo di questa valutazione preliminare è quello di identificare le comorbidità che potrebbero influenzare la sopravvivenza del candidato dopo il trapianto. La valutazione determina inoltre se il trapianto è tecnicamente fattibile e può essere utile nel guidare la scelta della terapia immunosoppressiva post-trapianto. La valutazione iniziale comprende inoltre un ampio screening di primo livello con esami di laboratorio e strumentali riassunti nella *Figura 9*. Qualora dovessero essere riscontrate controindicazioni durante la valutazione di basa, saranno necessarie ulteriori indagini diagnostiche e terapeutiche almeno fino a quando la controindicazione non viene affrontata e risolta<sup>56</sup>.

Esami di laboratorio	Esami strumentali
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Gruppo sangue</b> (ABO e Rh)</li> <li>• <b>Emocromo</b> con formula Leucocitaria, Aspetto Coagulativo (PT, INR, PTT, a PTT, Fibrinogeno), Creatinina, Azotemia, Elettroliti, HbA1c (per diabetici), Acido urico, Esami funzionalità epatica, Colesterolo, Trigliceridi, Calcemia, Fosforemia, PTH, TSH, Proteinemia, Protidogramma, PCR, Esame urine completo, Proteinuria 24h, Urinocoltura, Ricerca sangue occulto (età &gt; 50 aa)</li> <li>• <b>Sierologia per malattie infettive:</b> Lue, HBV, HCV, HIV, CMV, EBV, HSV, VZV, HTLV, Toxotest</li> <li>• <b>Mantoux o Quantiferon</b>, Espettorato per BK in pazienti a rischio</li> <li>• <b>Esami di immunogenetica e istocompatibilità:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Tipizzazione HLA:</b> HLA di classe I: HLA-A, B, C e HLA di classe II: HLA-DP, DQ, DR</li> <li>- <b>Stato di pre-sensibilizzazione HLA:</b> anticorpi anti-HLA stimati con il PRA (reattività anticorpale contro il pannello rappresentativo della popolazione di donatori- Panel Reactive Antibody)</li> </ul> </li> <li>• Le pazienti di sesso femminile dovranno eseguire una <b>visita ginecologica</b> con PAP test ed esame colturale, ecografia mammaria, mammografia (età &gt; 40 aa), test di gravidanza se in età fertile</li> <li>• I pazienti di sesso maschile di età superiore a 50 anni dovranno eseguire un <b>dosaggio del PSA e ecografia prostatica transrettale</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rx torace e addome</li> <li>• Cistografia con pose minzionali</li> <li>• Ecografia addome completo</li> <li>• Rx arcate dentarie</li> <li>• Visita oculistica</li> <li>• Gastroduodenoscopia</li> <li>• ECG</li> <li>• Ecocardiogramma</li> <li>• Ecocolordoppler aorto-iliaco</li> <li>• Test da sforzo massimale (età &gt; 45 aa)</li> <li>• Colonscopia (età &gt; 50 aa)</li> </ul>

Figura 9: Indagini di primo livello per il paziente candidato all'inserimento in lista di attesa di trapianto di rene.<sup>56</sup>

### 3.1.5 Tecnica chirurgica del trapianto di rene

L'organo prelevato viene posizionato in fossa iliaca destra, riconosciuta come la posizione ideale per la sua vicinanza alla vescica e ai vasi iliaci del ricevente; qualora fosse previsto in futuro un trapianto di pancreas o se la fossa iliaca destra fosse già stata utilizzata in un trapianto precedente allora si utilizza la fossa iliaca sinistra per l'impianto<sup>97</sup>.

La tecnica chirurgica prevede: un'incisione curvilinea in fossa iliaca, secondo Gibson, si seziona la fascia del muscolo obliquo esterno, il muscolo obliquo interno ed il muscolo trasverso lateralmente all'inserzione tendinea. Il peritoneo viene mantenuto integro e medializzato. Si procede con la legatura e sezione dei vasi epigastrici inferiori (solitamente due vene ed un'arteria) e del legamento rotondo dell'utero (se il ricevente è di sesso femminile), mentre il funicolo spermatico viene identificato e generalmente preservato. Vengono isolati i vasi iliaci esterni (arteria e vena). In questa fase è importante riconoscere e legare i rami linfatici che decorrono lungo il decorso dei vasi, per evitare la linforrea post-trapianto e la formazione di un linfocele. Previo posizionamento di clamp vascolari prossimalmente e distalmente lungo la vena iliaca esterna, viene confezionata un'anastomosi termino-laterale tra la vena renale e la vena iliaca esterna; successivamente con la medesima tecnica si esegue l'anastomosi arteriosa tra arteria renale e arteria iliaca esterna.

Il rene viene quindi riperfuso, ponendo fine alla fase di "ischemia fredda dell'organo" (che era iniziata con il clampaggio aortico e la perfusione fredda sul



donatore). L'ultimo tempo dell'intervento prevede il confezionamento dell'anastomosi uretero-vescicale. Le tecniche più frequentemente utilizzate sono:

- 1) Tecnica di Lich-Gregoir: è attualmente la più diffusa, prevede l'apertura, per via extra-vescicale, della tonaca muscolare della vescica fino ad esporre la mucosa, che viene poi sezionata ed anastomizzata con l'uretere (la cui estremità è sezionata a becco di flauto). Una volta completata l'anastomosi, la muscolare della vescica viene richiusa sull'ultimo tratto dell'uretere, creando una plastica anti-reflusso.
- 2) Tecnica di Leadbetter-Politano: molto meno utilizzata della precedente, prevede la creazione di un'anastomosi tra l'uretere e la mucosa intravescicale, tramite l'esecuzione di una cistotomia anteriore e la creazione di un tunnel sottomucoso nella parete vescicale, attraverso cui viene fatto passare l'uretere<sup>98</sup>.

In entrambi i casi, prima di confezionare l'anastomosi viene introdotto all'interno dell'uretere uno stent di tipo doppio J (formato da due riccioli di cui uno è collocato nella pelvi renale e l'altro in vescica), che serve a proteggere l'anastomosi nel primo periodo post-trapianto.

Per quanto riguarda invece il trapianto di rene doppio, questi vengono posizionati nelle due fosse iliache attraverso due incisioni *Gibson* separate o unilateralmente nella stessa fossa iliaca<sup>99</sup>. Anche in questo caso, gli organi vengono collocati in sede extraperitoneale dove vengono eseguite delle anastomosi termino-laterali tra i vasi renali e i vasi iliaci esterni o comuni. Il rene destro del donatore viene preferibilmente posizionato superiormente grazie all'allungamento della sua vena renale con un segmento di vena cava inferiore. Dopo aver rivascolarizzato il rene destro, vengono spostati i clamp vascolari sotto le anastomosi venose e arteriose e si procede a trapiantare il rene sinistro distalmente, consentendo al rene destro di essere perfuso nel frattempo. Infine, vengono confezionate due ureteroneocisto-anastomosi extravescicali secondo la tecnica Lich-Gregoir e posizionato uno stent a *double J* per ogni uretere<sup>100</sup>.

### **3.1.6 Complicanze precoci e tardive del trapianto di rene**

Nel corso delle ultime due decadi, con l'avvento degli inibitori della calcineurina e di altre nuove classi di farmaci immunosoppressori, si è notevolmente ridotta l'incidenza del rigetto come causa di perdita del rene trapiantato, portando alla

ribalta altre tipologie di complicanze. Tra queste, le più comuni sono quelle urologiche/chirurgiche e quelle parenchimali, che si riscontrano rispettivamente in circa il 45-60% e il 25-30% dei casi; le complicanze vascolari, pur rappresentando soltanto il 5-10% di tutte le complicanze post-trapianto, sono considerate comunque una causa frequente di perdita del *graft*. Nella *Figura 10* sono suddivise le complicanze in base al tempo di esordio in precoci, tardive e a lungo termine con le relative percentuali di incidenza<sup>101</sup>.

**TABELLA I - RENE TRAPIANTATO: ELENCO DELLE PRINCIPALI COMPLICAZIONI**

<b>Complicazioni precoci</b>	<b>50-60%</b>
✓NTA (10-30 %) - Rigetto acuto (20 -40%)	
✓Trombosi arteriosa (rara) - Trombosi venosa (rara)	
✓Ostruzione post-renale (4-8%) – Emorragia e/o Leak-urinario (6%)	
✓Raccolte post-trapianto (ascesso, ematoma, linfocele ed urinoma)	
✓Tossicità CyA/Tacrolimus – Infezioni – Recidiva Glomerulonefrite di base ( i. d. FSGS)	
<b>Complicazioni tardive</b>	<b>10-20%</b>
✓SART (10-12 %) – Infarto renale – Tossicità CyA/Tacrolimus – Infezioni	
✓Fistola artero-venosa (10%) – Ostruzione – Stenosi vena renale – CAN (60-70%)	
<b>Complicazioni a lungo termine</b>	<b>1-2%</b>
✓Glomerulonefrite de novo – Malattie ricorrenti	
<b>Altre complicazioni</b>	<b>1%</b>

*Figura 10: elenco delle principali complicanze post trapianto di rene<sup>101</sup>*

Ponendo una particolare attenzione alle complicanze vascolari tra quelle precoci troviamo: Il sanguinamento del *graft* con conseguente formazione dell'ematoma peri-renale o sottocutaneo. È necessario dunque accertarsi la presenza di emorragia tramite ecografia dell'organo trapiantato qualora si dovesse riscontrare un'anemizzazione acuta con sintomi correlati. Nella maggior parte dei casi gli ematomi si risolvono spontaneamente in altri casi invece è necessaria un'esplorazione chirurgica per revisionare l'emostasi<sup>102</sup>. La trombosi venosa interessa lo 0,3-4% dei pazienti e solitamente presenta un esordio precoce nell'immediato post-operatorio. Tra i fattori eziopatogenetici si descrivono lo stato trombofilico causato dalla chirurgia maggiore, la stenosi anastomotica, la compressione ab-extrinseca da eventuali raccolte *peri-graft* ed inginocchiamento della vena renale dopo confezionamento dell'anastomosi<sup>103</sup>. La trombosi arteriosa invece interessa 1-2% dei pazienti trapiantati e può essere determinata da molteplici

fattori anche concomitanti; tra i principali si annoverano la dissecazione intimale, la torsione del vaso, la presenza di placche aterosclerotiche nei territori iliaci, il rigetto iperacuto ed il rigetto acuto non responsivo e infine gli stati di ipercoagulabilità. La diagnosi è posta tramite esame eco-color-doppler ed eventuale conferma angiografica a cui fa seguito l'esplorazione chirurgica che esita generalmente, nell'espianto dell'organo ischemico<sup>101,104</sup>.

Tra le complicanze precoci troviamo inoltre la necrosi tubulare acuta (presente nel 10-30% dei casi), il rigetto acuto (20-40%), la tossicità da inibitori delle calcineurine e infine le infezioni della ferita, che presentano una incidenza intorno all'1%<sup>101</sup>.

Le complicanze tardive invece si riscontrano nel 10-20% dei pazienti trapiantati. La più ricorrente tra queste è la stenosi dell'arteria renale trapiantata la quale si manifesta tra i tre mesi e i due anni dalla procedura chirurgica, anche se nessun periodo post-trapianto è escluso<sup>105</sup>. I fattori di rischio includono l'aterosclerosi del donatore, l'infezione da citomegalovirus, la ripresa tardiva della funzione renale e il trapianto di un rene pediatrico in un ricevente adulto<sup>106</sup>. La stenosi dovrebbe essere ricercata nei pazienti trapiantati che presentano uno scarso controllo pressorio e progressivo deterioramento della funzione renale in assenza di altre cause evidenti (rigetto, ostruzione o infezione) o in seguito alla somministrazione di ACE-inibitori o sartani<sup>107</sup>. Circa il 50% delle stenosi dell'anastomosi arteriosa si osserva in sede anastomotica ed è di origine iatrogena, in quanto fa seguito ad una stenosi cicatriziale legata alla fase di espianto, al clampaggio del vaso e/o al confezionamento dell'anastomosi con l'asse arterioso iliaco. Poiché la stenosi dell'anastomosi arteriosa rappresenta una delle maggiori cause di disfunzione e/o perdita del rene trapiantato, la diagnosi precoce e l'appropriato trattamento contribuiscono a prolungare significativamente la sopravvivenza del *graft*; l'eco-color-doppler anche in questo caso svolge un ruolo molto importante nello *screening*, nella diagnosi e nel *follow-up* di questa complicanza<sup>107,108</sup>.

La fistola artero-venosa e lo pseudoaneurisma sono segnalate come complicanze tardive in seguito all'esecuzione della biopsia renale; nel primo caso si verifica una lesione sia dell'arteria sia della vena, nel secondo caso invece viene lesionata solo la parete arteriosa<sup>109,110</sup>.

Una condizione frequente, che colpisce il 30-40% dei pazienti trapiantati, è la persistenza dell'anemia anche dopo l'atto chirurgico<sup>111</sup>. La *PTA* (*Post-Transplant-*

*Anemia*) può essere classificata in tre fasi cronologiche: nell'immediato post-operatorio (0-2 settimane), insorgenza precoce (1-3 mesi) e fase tardiva (> 12 mesi)<sup>112</sup>. I fattori principalmente associati all'anemia nelle prime due settimane successive al trapianto renale sono la perdita di sangue durante l'intervento chirurgico, il sovraccarico di liquidi, il danno ischemia-riperfusion, la ritardata ripresa funzionale (DGF – *Delayed Graft Function*) e gli effetti collaterali dovuti all'intensità della terapia immunosoppressiva<sup>113,114</sup>. Le tecniche chirurgiche attualmente utilizzate possono ridurre al minimo le perdite di sangue durante la procedura; infatti, in assenza di una perdita ematica significativa e di DGF, si assiste generalmente ad un progressivo aumento dell'emoglobina nei giorni successivi con il ripristino del volume ematico in risposta alla diuresi post-renale<sup>115</sup>.

Allo stesso modo, probabilmente a causa dello stato pro-infiammatorio, i pazienti con ipo-responsività all'eritropoietina prima dell'intervento chirurgico hanno mostrato livelli di emoglobina più bassi nel primo anno successivo al trapianto di rene<sup>116</sup>. La durata prolungata dell'ischemia negli organi ottenuti da donatori deceduti è stata associata all'incidenza di DGF<sup>117,118</sup>. L'ischemia comporta la produzione di radicali reattivi dell'ossigeno i quali determinano una cascata di eventi cellulari pro-infiammatori<sup>118</sup>. Dunque, la produzione di citochine (in particolare IL-6) aumenta il tasso di apoptosi eritroide, diminuisce l'assorbimento del ferro e ne blocca il rilascio dal sistema reticoloendoteliale<sup>119</sup>.

L'anemia può inoltre persistere anche nei mesi successivi al trapianto, spesso nei casi in cui si ha una persistenza dell'anemia nell'immediato post-chirurgico. In assenza di DGF i fattori di rischio sono simili a quelli osservati in precedenza, tranne che per l'assenza di emodiluzione e la diminuzione dello stress ossidativo; in particolare si segnalano come fattori di rischio per l'anemia precoce gli episodi di rigetto acuto, le infezioni batteriche post-chirurgiche e i frequenti prelievi di sangue<sup>120</sup>. Tuttavia, oltre agli sforzi volti a minimizzare l'ischemia fredda, lo stress ossidativo può essere modulato anche dalla scelta della terapia di induzione (ATG e corticosteroidi)<sup>118</sup>.

### **3.3 Trapianto combinato di rene-pancreas**

Il trapianto di pancreas rappresenta una delle opzioni cliniche per il trattamento del diabete mellito di tipo 1<sup>121</sup>. Il diabete, infatti, rappresenta un vero e proprio problema di salute pubblica in tutto il mondo; l'incidenza e la prevalenza di

entrambe le tipologie di diabete (tipo 1 e tipo 2) aumenta rapidamente, attualmente il 10-15% di americani presenta una diagnosi di diabete e si stima ci saranno 593 milioni di persone affette a livello mondiale entro il 2035<sup>122</sup>.

Nonostante i miglioramenti della terapia di somministrazione di insulina esogena, inclusi i microinfusori di insulina e i device per misurare la glicemia, le ampie fluttuazioni dei livelli di glucosio rimangono un'evenienza comune, con il rischio di crisi ipoglicemiche pericolose per la vita. Sebbene al giorno d'oggi la gestione delle complicanze del diabete sia migliorata, esistono ancora dei rischi associati alla malattia a causa del continuo aumento della prevalenza della stessa. Questo, infatti, provoca un maggior numero di casi di cecità, insufficienza renale allo stadio terminale (la nefropatia diabetica, come abbiamo già visto, rappresenta una delle cause più comuni di IRC), alterazioni microvascolari che, se non trattate, possono essere risolte solo tramite amputazioni e infine la neuropatia diabetica.

Uno studio condotto da Gregg et Al. ha esaminato gli *outcomes* di pazienti diabetici negli ultimi 20 anni e ha determinato l'incidenza di complicanze cardiovascolari, di amputazione degli arti inferiori e di insufficienza renale. L'infarto miocardico si è ridotto significativamente ma l'incidenza dell'insufficienza renale allo stadio terminale nonostante la sua riduzione, è passata da 27/10.000 a 20/10.000 (variazione assoluta del 28%), rispetto a un tasso nella popolazione generale di 2/10.000 persone<sup>123</sup>.

Valutando dunque queste premesse, si può chiaramente capire come il trapianto di pancreas possa migliorare la qualità di vita dei pazienti in quanto offre la normalizzazione dei livelli di glucosio, determina l'indipendenza dall'insulina e la gestione dell'ipoglicemia<sup>124</sup>.

### 3.3.1 Epidemiologia

Secondo i dati più recenti dell'International Pancreas Registry (IPTR), circa 35.000 trapianti di pancreas sono stati eseguiti nel mondo, di cui circa 24.000 (69%) negli USA. Nella maggioranza dei casi (75%) il trapianto di Pancreas è stato eseguito simultaneamente con il trapianto di rene (SPK: *simultaneous pancreas-kidney*), nel 18% dei casi il pancreas è stato trapiantato dopo un trapianto di rene (PAK: *pancreas after kidney*), mentre il trapianto di pancreas isolato (PTA: *pancreas transplant alone*) viene effettuato in una percentuale minore (7%)<sup>125</sup>.

Per quanto riguarda i dati epidemiologici relativi all'Italia – secondo il report 2020 del Centro Nazionale Trapianti - nel decennio compreso tra il 2011 e il 2020 sono stati eseguiti 507 trapianti di pancreas nelle varie combinazioni. Il maggior numero dei quali lo si è raggiunto tra il 2012 e il 2016 con 67 trapianti per ciascuna annualità. Valutando poi il trapianto di pancreas e rene combinato, questo prevale di cinque volte rispetto a quello di pancreas isolato.

L'intervento poi, si è visto essere stato eseguito (nel 2020) in pazienti adulti con un'età compresa tra i 41 e i 60 anni di età (63,5% dei casi), di cui fanno poi seguite le fasce di età 18-40 con un 34,1% e quella 61-75 con un 2,4%.<sup>57</sup>

### **3.3.2 Indicazioni e controindicazioni al trapianto di pancreas**

Il criterio di arruolamento principale per ricevere il trapianto di pancreas è rappresentato dal diabete mellito di tipo I. Dal punto di vista chirurgico, è possibile distinguere il trapianto di pancreas in:

- Trapianto isolato di pancreas (*Pancreas Transplant Alone - PTA*): quando viene trapiantato solo il pancreas;
- Trapianto di pancreas dopo rene (*Pancreas After Kidney - PAK*): quando il trapianto di pancreas avviene successivamente ad un pregresso trapianto di rene;
- Trapianto di rene e pancreas combinato (*Simultaneous Pancreas Kidney - SPK*): quando il trapianto avviene dallo stesso donatore; in particolare questa tipologia viene eseguita nei pazienti in cui il diabete abbia interessato anche la funzionalità renale (nefropatia diabetica)<sup>126</sup>;

Il trapianto simultaneo di pancreas-rene (SPK) è la pratica più comunemente utilizzata nei pazienti con perdita della funzione beta-cellulare e nefropatia diabetica con un valore di filtrazione glomerulare inferiore a 20mL/min/1.73m<sup>2</sup>. Nel contesto dello stesso atto chirurgico, quindi, vengono ripristinati la funzionalità renale e il controllo glicemico e inoltre viene sfruttata la medesima terapia immunosoppressiva del trapianto di rene conferendo un notevole vantaggio sulla sopravvivenza del *graft* eseguito<sup>127</sup>. Solitamente, entrambi gli organi derivano dallo stesso donatore deceduto; la donazione dei due organi dallo stesso donatore riduce la variabilità antigenica e permette il riconoscimento di un eventuale rigetto tramite il rialzo della creatinina. È possibile comunque ricevere un trapianto da donatori deceduti diversi oppure ricevere entrambi gli organi da un donatore vivente (pratica

però, poco diffusa)<sup>128,129</sup>. Ad oggi questa tipologia di trapianto rappresenta quella più utilizzata (circa il 70%).

Il trapianto di pancreas dopo rene (PAK) viene eseguito in pazienti diabetici post-uremici che hanno già svolto un trapianto di rene ricevuto nella maggior parte dei casi da un donatore vivente. Il relativo vantaggio di questa procedura è quello di evitare o minimizzare la morbilità e la mortalità associate alla terapia dialitica, fattore che determina una peggiore prognosi<sup>130,131</sup>. Un tempo l'approccio PAK aveva un tasso più elevato di perdite precoci di innesti di pancreas, spesso per motivi puramente tecnici e un tasso di sopravvivenza a lungo termine dell'innesto del pancreas inferiore rispetto alla combinazione SPK<sup>132</sup>.

A differenza delle modalità precedenti, il trapianto di pancreas isolato trova indicazione in quei pazienti che non hanno ancora sviluppato una nefropatia diabetica in stadio avanzato (non necessitano quindi di un trapianto di rene) ma che sono particolarmente soggetti alle complicanze acute del diabete. Si tratta infatti di un sottogruppo di diabetici in cui la malattia è particolarmente instabile tale da richiedere l'intervento di terzi o ricoveri ripetuti in ospedale; questi pazienti di solito risultano inconsapevoli, inoltre, della gravità dell'ipoglicemia e della chetoacidosi diabetica o dell'iperglicemia tanto da non essere propriamente aderenti alla terapia insulinica. Per tali pazienti la PTA può ripristinare l'omeostasi del glucosio e quindi evitare l'insorgenza di complicanze<sup>133,134</sup>.

L'opzione di trattamento appropriata per i candidati al trapianto con diabete e malattia renale dipende comunque da diversi fattori, tra cui la disponibilità di un donatore vivente adatto, la funzionalità renale al momento dell'immissione in lista e il tempo di atteso previsto per il SPK<sup>135</sup>.

I criteri di inclusione per i trapianti definiti isolati, ovvero PTA e PAK sono:

- Presenza di diabete mellito di tipo I (documentato da relativi test metabolici);
- Capacità di superare l'intervento chirurgico (visita anestesiológica) e tollerare l'immuno-soppressione;
- Adeguata risposta emozionale e psicosociale;
- Età  $\leq$  60 anni;
- Presenza di complicanze secondarie al diabete<sup>136</sup>;

Nel trapianto di pancreas e rene combinato invece oltre ai criteri sopracitati sono stati aggiunti dei criteri più specifici:

- Malattia diabetica (coinvolgimento renale): definita da una clearance della creatinina  $< 30$  mL/min e da una creatinemia  $\geq 3$  mg/dL;
- Proteinuria severa o sindrome nefrosica<sup>136</sup>;

Le controindicazioni al trapianto di pancreas invece comprendono: positività per HIV (salvo protocolli specifici), neoplasie attive (da valutare caso per caso), infezioni attive o croniche resistenti al trattamento, insufficienza cardiaca grave e/o cardiopatie non correggibili (evidenza angiografica di significativa patologia coronarica non correggibile, frazione di eiezione inferiore al 40%, anamnesi recente di infarto del miocardio), grave insufficienza respiratoria cronica, malattie epatiche progressive, grave aterosclerosi poli distrettuale, anomalie congenite del tratto urinario gravi e non correggibili (valido per trapianto di rene), trombosi venosa iliaca bilaterale, coagulopatie persistenti e non trattabili, ritardo mentale severo in contesto sociale sfavorevole, patologia psichiatrica maggiore attiva, abuso di alcol, tossicodipendenza, obesità, età superiore a 60 anni<sup>137</sup>.

### 3.3.3 Tecnica chirurgica del trapianto di pancreas

La tecnica chirurgica si divide essenzialmente in tre periodi. In primo luogo, avviene il prelievo del blocco duodeno-pancreatico-splenico; la tecnica convenzionalmente utilizzata per il prelievo multiorgano con pancreas prevede un tempo normo-termico durante il quale si procede all'individualizzazione dei vasi arteriosi (tripode celiaco e arteria mesenterica superiore) con valutazione di eventuali anomalie vascolari che possono rendere il prelievo di pancreas più difficoltoso, dei vasi venosi (vena porta) e all'individualizzazione della via biliare. Il secondo tempo ipotermico dopo la perfusione multi-viscerale, comunemente eseguita incanalando l'aorta addominale sotto-renale per la perfusione addominale, prevede la sezione della via biliare dopo abbondante lavaggio freddo dal fondo della colecisti, la mobilizzazione dell'organo e il prelievo per via anteriore del blocco duodeno-pancreatico-splenico.

La preparazione al banco del blocco duodeno-pancreatico-splenico precedentemente prelevato riveste un ruolo fondamentale nel trapianto di pancreas. Durante questa fase viene eseguita la splenectomia, la legatura selettiva dei peduncoli vascolari secondari e la preparazione di un *graft* arterioso a "Y" (utilizzando la biforcazione iliaca del donatore), anastomizzando l'arteria



mesenterica superiore alla branca iliaca esterna e l'arteria splenica alla branca ipogastrica del *graft*. La medesima procedura non risulta necessaria per l'asse venoso in considerazione del fatto che il pancreas viene prelevato con la vena porta (confluenza dell'asse spleno-mesenterico). A preparazione completata, viene eseguita la decompressione duodenale tramite un catetere di Foley inserito nella seconda porzione duodenale, che verrà utilizzato al momento del trapianto per aspirare la secrezione esocrina e impedire la sovradistensione duodenale prima del confezionamento dell'anastomosi duodeno-enterica.

Il trapianto di pancreas consiste nell'impianto nel ricevente dell'intera ghiandola con un segmento di duodeno. L'incisione chirurgica addominale può essere iliaca a "J", addominale trasversa o mediana. Il pancreas può essere posizionato in sede extra- o intraperitoneale. Attualmente l'accesso mediano è il più utilizzato (per la minore incidenza di infezioni della ferita) e il posizionamento più frequente dell'organo è in sede intraperitoneale. Il posizionamento extraperitoneale, principalmente attraverso incisioni iliache a "J" o trasverse, oltre che dare una maggiore incidenza di infezioni della ferita e dello spazio circostante, è gravato anche da una maggior incidenza di fistole o raccolte peri pancreatiche legate alla fenestrazione peritoneale.

La tecnica chirurgica prevede

- Anastomosi venosa per il drenaggio della secrezione endocrina pancreatica; il drenaggio venoso viene definito sistemico quando si impiega l'asse iliaco/cavale, o portale quando si esegue l'anastomosi venosa con la vena mesenterica. Quest'ultimo riproduce la fisiologica secrezione ormonale nell'asse portale, che è correlata ad una migliore omeostasi glicemica riducendo i picchi insulinici.
- Anastomosi arteriosa per la rivascularizzazione dell'organo trapiantato, tra l'arteria iliaca (comune o esterna) del ricevente e il graft arterioso a "Y" del donatore.
- Anastomosi duodeno-intestinale, attualmente la più utilizzata rispetto alla duodeno-vescicale, per il drenaggio della secrezione esocrina pancreatica. Oggi l'anastomosi duodeno-enterica (con l'impiego di un'ansa dell'intestino tenue regolarmente transitata da materiale enterico o defunzionalizzata a "Y" secondo Roux) non differisce sostanzialmente per

difficoltà tecnica e incidenza di complicanze, da quella duodeno-vescicale, ma evita le infezioni delle vie urinarie frequenti nel drenaggio vescicale<sup>138</sup>.

### **3.3.4 Complicanze precoci e tardive del trapianto di pancreas**

In confronto ad altri trapianti di organo, il trapianto di pancreas è ancora oggi gravato da un'alta percentuale di insuccessi e di complicanze che richiedono ricoveri più lunghi e la necessità di nuovi interventi. Le complicanze precoci più frequenti sono rappresentate da trombosi, rottura dell'anastomosi, emorragia, infezioni addominali e pancreatiti<sup>139</sup>.

La trombosi rappresenta la causa più frequente che determina il fallimento tecnico del trapianto e rappresenta più del 70% di insuccesso che si traduce nella perdita dell'organo; può colpire sia il sistema arterioso interessando l'arteria splenica o l'arteria mesenterica superiore, sia quello venoso oppure entrambe. La trombosi dell'arteria mesenterica superiore in particolare porta all'ischemia e alla necrosi del segmento duodenale. Contribuiscono a ciò sia fattori propri del ricevente quali la riduzione dell'afflusso ematico all'organo (ipotensione, pancreatite e rigetto acuto) sia fattori propri del donatore come per esempio età avanzata, lunghi tempi di ischemia fredda, morte per cause cerebrovascolari. Generalmente, nelle prime fasi, il paziente non lamenta alcun dolore addominale; le uniche alterazioni che vengono riscontrare sono quelle riportate dai parametri di laboratorio con la comparsa di iperglicemia acuta e riduzione dei valori di amilasi. Nei casi in cui invece si verifichi una trombosi dell'asse venoso, il paziente avvertirà dolore addominale accompagnato sempre dal rialzo della glicemia e degli enzimi pancreatici; alla valutazione con l'eco-color-doppler invece si assisterà ad un aumento delle resistenze arteriose e assenza di flusso venoso. All'esplorazione addominale, l'organo apparirà ingrossato e di colore nero-bluastro. In entrambe le condizioni, l'indicazione è quella di espantare l'organo trapiantato. La terapia anticoagulante rappresenta il caposaldo per la prevenzione degli eventi trombotici anche se aumenta notevolmente l'incidenza di sanguinamenti<sup>140</sup>.

Un'altra complicanza temibile è la rottura dell'anastomosi; la rottura precoce del segmento duodenale è generalmente causata da problemi di natura tecnica intra-operatoria o dall'ischemia, mentre una rottura più tardiva può essere conseguenza di rigetto, infezione o ischemia della linea di cucitura duodenale. In caso di drenaggio vescicale suddetta complicanza avviene più frequentemente nei primi tre

mesi dopo il trapianto e si manifesta con la comparsa di dolore addominale acuto e rialzo dei valori di amilasi. In 2/3 dei pazienti il trattamento non è chirurgico e si risolve con l'utilizzo di un prolungato drenaggio con catetere Foley. Nei pazienti invece con drenaggio enterico spesso non si associa a rialzo di amilasi e lipasi o a dolore addominale, ma a leucocitosi e febbre e può portare alla formazione di ascessi peri pancreatici o fistole pancreatiche. Queste ultime due evenienze sono di difficile gestione soprattutto perché possono causare il passaggio di succo pancreatico in cavità addominale<sup>141</sup>.

Nelle prime fasi post-trapianto, inoltre, si possono verificare dei sanguinamenti gastrointestinali in entrambe le tipologie di derivazioni (vescicale ed enterica) a partire dalla linea di sutura duodeno-ileale o duodeno-vescicale. Il sanguinamento può essere causato da un danno a carico della mucosa duodenale conseguente al processo di ischemia/riperfusion e oppure dalla rottura di un vaso lungo la linea di sutura chirurgica dell'anastomosi. Inoltre, nei pazienti uremici si riscontra frequentemente la presenza di una disfunzione piastrinica che contribuisce ad aumentare il rischio di sanguinamento (insieme alla terapia anticoagulante). La gestione del paziente con sanguinamento può essere risolta da una parte, nei casi più lievi, sospendendo la terapia anticoagulante, d'altra parte invece nei casi in cui subentra un'anemia severa è necessario ricorrere a trasfusioni di emazie e piastrine<sup>141,142</sup>.

Altre complicanze possono essere infezioni addominali e formazioni ascessuali, le quali sono generalmente risolvibili intervenendo tempestivamente. Nella maggior parte dei casi, la terapia prevede il drenaggio percutaneo della raccolta e una adeguata terapia antibiotica per via endovenosa. Nel caso in cui però le raccolte peri-pancreatiche tendano ad espandersi o a infettarsi ulteriormente, è necessario intervenire con una laparotomia esplorativa con drenaggio della raccolta<sup>142</sup>.

La pancreatite, caratterizzata da un aumento di amilasi e lipasi sieriche, è una condizione clinica molto frequente che si osserva nella maggior parte dei pazienti; questi aumenti degli enzimi sono generalmente transitori e quindi ricoprono uno scarso significato clinico<sup>143</sup>. Un episodio di pancreatite può tipicamente insorgere al momento della riperfusion dell'organo dopo il periodo di ischemia fredda: non ha alcun significato clinico e si risolve con terapia conservativa.

In generale, il trattamento degli episodi di pancreatite è lo stesso che si utilizza nei pazienti non trapiantati. All'insorgere di raccolte di fluidi peri pancreatici possono

rendersi necessari interventi di laparotomia per drenare le raccolte fino ad arrivare all'espianto dell'organo trapiantato nel caso in cui le indagini strumentali dovessero evidenziare la necrosi o un processo infettivo a carico del tessuto pancreatico<sup>144</sup>.

### **3.4 Trapianti e trasfusioni: le questioni aperte**

L'utilizzo di emotrasfusioni nel trapianto di organo è una pratica che può essere necessaria sia durante l'intervento chirurgico sia nel post-operatorio. Come abbiamo già analizzato (*vedi Complicanze precoci e tardive*), i rischi associati alle perdite di sangue possono aumentare notevolmente la probabilità di perdita dell'organo appena trapiantato. Inoltre, un aspetto importante da considerare è la persistenza dell'anemia nel trapianto di rene anche dopo l'esecuzione dell'intervento; questa condizione, che può essere dovuta sia a perdite ematiche sia a ritardo della funzionalità renale, spesso viene trattata nella pratica clinica ricorrendo alla trasfusione di emazie concentrate.

Essendo dunque una misura spesso adottata, è importante approfondire l'ambito in cui i pazienti ne rifiutano il ricorso per motivi religiosi (come nel caso dei Testimoni di Geova) o per motivi personale (ad esempio per un'opinione personale o per timore degli effetti collaterali).

Il grande dilemma a cui si va incontro, infatti, è quello di capire se è lecito o meno inserire questi pazienti nella lista dei trapianti. Le liste di attesa per il pancreas e per il rene hanno visto negli anni una diminuzione di pazienti, rispettivamente del - 0,79% e del - 5,98%; in particolare quest'ultima percentuale è dovuta ad un calo drastico dei nuovi ingressi in lista (- 24%) e ad un aumento della mortalità durante il tempo di attesa (+ 0,8%). Tali dati sono, verosimilmente, attribuibili ad un maggior tasso di letalità da infezione da SARS-CoV2 per questa categoria di pazienti fragili in attesa di un organo non salvavita con lunghi tempi di permanenza in lista<sup>145</sup>. Dai dati italiani e americani, emerge una sempre più crescente disparità tra la domanda e l'offerta di organi disponibili per il trapianto; alla luce di ciò, il fatto che un soggetto ricevente un organo possa rifiutare un trattamento potenzialmente salvavita come può esserlo un'emotrasfusione ha visto contrapporsi diversi punti di vista. Inoltre, nonostante non siano ancora presenti un numero di studi adeguato, è possibile che senza l'intervento trasfusionale si vada incontro ad un maggior rischio di perdita dell'organo trapiantato: questo aspetto ha aperto di conseguenza diversi spunti di riflessione<sup>146</sup>.

Diversi studi hanno dimostrato che è comunque possibile eseguire un trapianto di rene e pancreas senza ricorrere all'uso di trasfusioni: *Boggi et Al.* ha riportato la propria l'esperienza del centro di Chirurgia e Trapianti dell'Università di Pisa, confermando che la maggior parte dei Testimoni di Geova può ricevere un trapianto di rene e/o di pancreas senza trasfusioni. Tuttavia, in una percentuale bassa (anche se non trascurabile) di riceventi, le trasfusioni di sangue non possono essere evitata senza che incorri il rischio di morte per il paziente. In particolare, la misura si è dimostrata maggiormente necessaria nel periodo post-trapianto quando l'insorgenza dell'anemia è principalmente dovuta alla tossicità dei farmaci immunosoppressori, alle infezioni virali e alla ritardata funzione del trapianto (se si tratta del rene). L'anemia, in assenza di un'emorragia massiccia e incontrollabile, non dovrebbe mai essere una causa di morte dal momento che può essere gestita con l'uso delle trasfusioni di sangue<sup>147</sup>.

Un secondo studio condotto da *Carvalho Fiel et Al.* invece, ha dimostrato un *outcome* e una sopravvivenza simile tra i pazienti trapiantati di rene Testimoni di Geova e i pazienti appartenenti al gruppo controllo che invece non rifiutavano la trasfusione di sangue. Nella *Figura 11* viene infatti mostrato come il decorso della concentrazione dell'emoglobina durante il primo anno post-trapianto presenti un andamento simile in entrambi i gruppi di pazienti in analisi avendo utilizzato la stessa terapia (per lo più eritropoietina ricombinanti); lo studio in questione dimostra che l'emotrasfusione può essere evitata nella maggior parte dei pazienti Testimoni di Geova anche quando indicata, vista la mancanza di differenza nel raggiungere e mantenere le concentrazioni di emoglobina con i pazienti del gruppo controllo<sup>148</sup>.

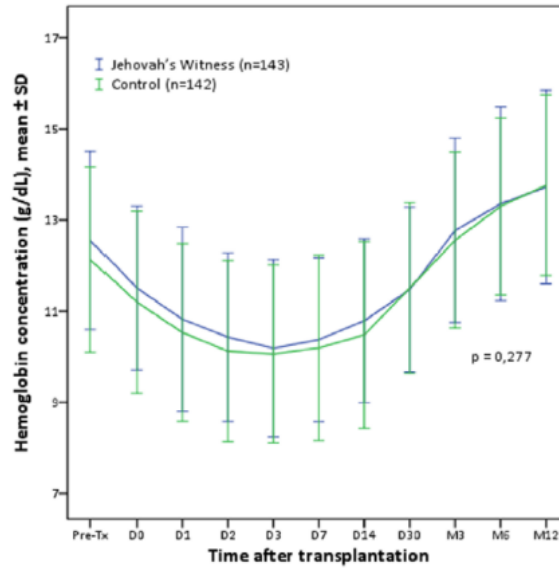


Figura 11: andamento della concentrazione di emoglobina durante il primo anno post-trapianto<sup>148</sup>.

Nonostante ciò, non è certo che in tutti in casi in cui non siano necessarie le trasfusioni di sangue, non si associato il fatto che possano essere evitate mantenendo comunque la sicurezza dell'esito del trapianto. Il rifiuto è considerato da molti autori come un vero e proprio fattore di rischio indipendente, da prendere in considerazione nella valutazione dell'*outcome* del trapianto<sup>149</sup>.

Preso atto della situazione, bisogna mantenere centrale l'obiettivo di salvaguardare l'esito del trapianto per evitare la perdita dell'organo stesso; a tal fine andrebbero prese in considerazione tutte le misure precauzionali. Un aspetto importante da considerare, per esempio è la non *compliance* del paziente che dovrebbe essere inclusa tra i fattori di valutazione dei potenziali candidati. *Bramstedt et al.* afferma infatti che i pazienti solitamente, presentano una *compliance* favorevole prima di essere inseriti nelle liste di attesa per il trapianto per cui si prestano all'esecuzioni di diversi esami o trattamenti terapeutici (come per esempio, il cateterismo, la dialisi o le biopsie renali) per risultare idonei. Il motivo principale di questa *compliance* si spiega pensando al fatto che nell'immaginario del paziente il trapianto rappresenta l'unica possibilità per rimanere in vita. Il problema, infatti, subentra nel periodo post-trapianto, quando una volta ricevuto l'organo il paziente non risulta più essere compliant; questo aspetto poi emerge soprattutto nel momento in cui il paziente rifiuta la terapia trasfusionale<sup>150</sup>. Un parallelismo proposto per spiegare questo concetto è rappresentato dai contratti di comportamento che limitano l'uso di alcolici per i pazienti con cirrosi alcolica in attesa di trapianto di fegato; nel periodo pre-trapianto questa strategia presenta una

discreta utilità in quanto i pazienti vengono sottoposti a controlli casuali per l'uso di alcool e in caso di positività vengono rimossi dalla lista dei trapianti (temporaneamente o permanentemente). Dopo il trapianto, tuttavia, l'utilità del contratto di astinenza dall'alcol è si indebolisce, poiché i pazienti sono riusciti nel loro obiettivo, cioè ottenere un allotrapianto<sup>151</sup>.

Una soluzione proposta da più parti prende in considerazione il cosiddetto “*Transfusion Contract*”. Tale misura, che richiede di fatto la sottoscrizione di un contratto con il paziente, prevede che un individuo possa essere inserito nella lista dei candidati al trapianto solamente dopo aver firmato un consenso alla trasfusione di sangue in caso di emergenza. Firmato questo contratto, il paziente sottostà alla possibilità di ricevere il trapianto a condizione di venir trasfuso laddove l'utilizzo di sacche di emazie concentrate sia indicato come salvavita e come unica opzione possibile. In alcuni centri questo *Transfusion Contract* viene già richiesto<sup>147</sup>.

Tutti i casi in cui la persona ricevente un trapianto rifiuti il ricorso all'emotrasfusione rappresentano situazioni particolari e non di facile gestione; per questo motivo ogni caso dovrebbe essere trattato in modo individuale, permettendo così di pianificare adeguatamente la procedura da attuare e capendo quali possano essere le alternative disponibili e il medico curante ha l'obbligo di rispettare la scelta del proprio paziente<sup>54</sup>. Tuttavia, il trapianto di organi presenta problematiche mediche ed etiche uniche; infatti, a differenza delle modalità di trattamento convenzionale, ogni paziente può decidere liberamente di limitare qualsiasi intervento medico, poiché questa decisione non andrà contro la volontà di altri individui né diminuirà la possibilità di altri pazienti di ottenere tempestivamente un trattamento appropriato e il medico di conseguenza ha l'obbligo di rispettare la decisione presa dal paziente. Nel caso del trapianto invece, tale decisione potrebbe essere in conflitto con la volontà e/o l'interesse di terzi; supponendo che il rifiuto alla trasfusione di sangue riduca le probabilità di sopravvivenza dell'organo, il fallimento del trapianto a causa dell'anemia può essere visto come una “violazione” dei diritti dei riceventi non Testimoni di Geova, che avrebbero potuto godere della funzione dello stesso trapianto per un periodo di tempo più lungo<sup>147</sup>.

## 4. SCOPO DELLA TESI

L'obiettivo di questa tesi è quello di studiare e approfondire l'uso della pratica trasfusionale nei pazienti sottoposti a trapianto di rene e a trapianto combinato di rene-pancreas presso l'U.O.C Chirurgia dei Trapianti di Rene-Pancreas di Padova. Lo studio si pone come scopo quello di verificare la reale incidenza della pratica trasfusionale e di mettere in evidenza quali siano i fattori di rischio che influenzano la necessità di ricorso all'emotrasfusione. L'esigenza di possedere dati dettagliati circa il rischio di essere sottoposti a trasfusione durante l'atto operatorio del trapianto e nel decorso post-operatorio si pone come fine quello di poter fornire ai pazienti che vengono valutati per trapianto, un'adeguata informazione riguardo all'utilizzo dell'emotrasfusione e quanto un eventuale rifiuto della pratica possa incidere sull'*outcome* del trapianto.



## 5. MATERIALI E METODI

### 5.1 Popolazione di studio

Sono stati selezionati, tramite l'utilizzo dell'applicativo aziendale, 853 pazienti sottoposti a trapianto di rene singolo, trapianto di rene doppio e trapianto combinato di rene-pancreas, eseguito presso l'U.O.C Chirurgia dei Trapianti di Rene-Pancreas di Padova nel periodo di tempo compreso tra l'1/01/2016 e il 31/12/2020. L'unico criterio di arruolamento della popolazione in analisi è stato l'evento "trapianto di rene" e "trapianto combinato rene-pancreas" nel periodo di tempo sopracitato.

Al fine di questo studio, di tipo retrospettivo osservazionale, si analizzata la storia anamnestica del paziente per poi comprendere l'andamento clinico durante il ricovero e identificare eventuali fattori di rischio associati alla trasfusione di sangue.

Tramite la lettura delle cartelle cliniche di ciascun paziente, sono stati ricavati i dati anamnestici

quali età, sesso, cardiopatie (divise in base alla tipologia di coinvolgimento cardiovascolare in cardiomiopatia ischemica, cardiomiopatia ipertrofica o ipertensione arteriosa) e la presenza di trapianti precedenti. È stata poi studiata la terapia farmacologica pre-trapianto, valutando qualora i pazienti assumessero farmaci antiaggreganti, anticoagulanti ed eritropoietina e la tipologia di trattamento dialitico che eseguivano i pazienti in lista trapianto (emodialisi e dialisi peritoneale) oppure se eseguivano un trattamento conservativo.

Sono state poi raccolte informazioni relative al trapianto effettuato: tipologia di trapianto (rene singolo, rene doppio, combinato rene-pancreas), tipologia di donatore (vivente o da cadavere), l'incompatibilità AB0 e la conseguente terapia di desensibilizzazione, infine il tipo di terapia immunosoppressiva di induzione utilizzata, ovvero: nessuna, ATG, ATG + Simulect o Simulect.

L'evento principale al centro dello studio è rappresentato dall'utilizzo della pratica emotrasfusionale: è stata infatti ricostruita la storia trasfusionale dei pazienti che hanno avuto necessità di ricorrere alla misura tramite lettura del diario clinico, valutando l'evento nel periodo intra-operatorio e post-operatorio nei primi 10 giorni della degenza. Sono stati valutati i valori di emoglobina al

momento del ricovero per tutti i pazienti in analisi, i valori di emoglobina in 1°, 3° e 7° giornata post-operatoria per i pazienti trasfusi durante il ricovero ed eventuali complicanze emorragiche insorte nel periodo intra-operatorio o post-operatorio.

Alla fine dello studio è stata poi ricercata l'eventuale causa di decesso non correlata al trapianto che ha permesso di evidenziare la sopravvivenza dei pazienti.

Tutte le informazioni reperite, utili ai fini dello studio, sono state catalogate all'interno di un database che ha permesso l'esecuzione dell'analisi statistica.

## **5.2 Analisi Statistica**

I dati raccolti sono stati utilizzati per eseguire prima di tutto un'analisi descrittiva del campione e in seguito è stata condotta un'analisi del rischio.

Le caratteristiche di base sono state presentate usando numeri assoluti e percentuali per i dati categorizzati; invece, per i dati continui sono state usate mediana, range interquartile (I-III quartile), media e deviazione standard.

I confronti sono stati compiuti attraverso  $\chi^2$  test o una distribuzione di Fisher esatta per le variabili categorizzate; invece, per i dati continui sono stati applicati Wilcoxon-Kruskal-Wallis e il Wilcoxon rank sum test.

Sono state impiegate regressioni logistiche per stimare l'effetto delle variabili sulle trasfusioni intra e post-operatorie. Il risultato di queste analisi è riportato come Odds Ratios (Ors) e intervalli di confidenza al 95% (Cis).

Per tutte le analisi è stata considerata significativa una distribuzione *p-value* <0.05. L'analisi statistica è stata eseguita utilizzando il software R System version 4.1.0 (R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing; Vienna, Austria: 2021) e il software Gtsummary (Sjoberg D.D. Gtsummary: Presentation-Ready Data Summary and Analytic Result Tables. R Package Version. 1.5.2).

## 6. RISULTATI

### 6.1 Descrizione del campione

Durante il periodo di osservazione considerato nello studio (1/01/2016 – 31/12/2020), sono stati analizzati i dati relativi a 853 pazienti sottoposti a trapianto presso la U.O.C di Chirurgia dei Trapianti di Rene e Pancreas di Padova. Di questi, 324 (38%) erano di sesso femminile e 529 (62%) di sesso maschile con un'età media di  $51 \pm 13$  (anni  $\pm$  SD) e una mediana di 52 anni (IQR 43 - 61).

<b>Variable</b>	<b>N = 853</b>
<b>Sesso</b>	
M	529 (62%)
F	324 (38%)
<b>Età</b>	
Mean (SD)	$51 \pm 13$
Median (IQR)	52 (43-61)

*Tabella 1: Dati anamnestici relativi a sesso ed età*

Il 33% (278 pazienti) assumeva farmaci antiaggreganti, il 6,6% (56 pazienti) assumeva farmaci anticoagulanti e il 35% (298 pazienti) era in terapia con eritropoietina ricombinante o simile. Per quanto riguarda il trattamento pre-trapianto, il 19% (166 pazienti) era in cura con dialisi peritoneale, il 68% (580 pazienti) eseguiva l'emodialisi mentre 107 pazienti (13%) erano in terapia conservativa. Il 7,2% (61 pazienti) presentava una cardiomiopatia ischemica o ha avuto un episodio di infarto del miocardio acuto, il 15% presentava invece una cardiomiopatia di natura diversa da quella ischemica tra cui si segnala quella ipertrofica, dilatativa o congenita; invece, il 51% (437 pazienti) presentava ipertensione arteriosa senza coinvolgimento cardiaco, se non di lieve entità (*Tabella 2*).

<b>Variable</b>	<b>N = 853</b>	<b>%</b>
<b>Antiaggreganti</b>		
Si	278	33%
No	575	67%
<b>Anticoagulanti</b>		
Si	56	6,6%
No	797	93%
<b>Eritropoietina</b>		
Si	298	35%
No	555	65%
<b>Dialisi</b>		
Trattamento conservativo	107	13%
Peritoneale	166	19%
Emodialisi	580	68%
<b>Cardiopatie</b>		
Nessuna	227	27%
Ipertrofica/Dilatativa/Congenita	128	15%
Ischemica	61	7,2%
Ipertensione arteriosa	437	51%

*Tabella 2: Terapie pre-trapianto e cardiopatie.*

Al termine dello studio, la sopravvivenza degli 853 pazienti considerati era il 94%; il 5,7% dei pazienti invece era deceduto; Le principali cause di decesso sono riportate di seguito nella *Tabella 3*, nessun delle quali è riconducibile a complicanze emorragiche relative al trapianto.

<b>Variable</b>	<b>N = 853</b>	<b>%</b>
<b>Sopravvivenza</b>	809	95%
<b>Decessi</b>	44	5,2%
<b>Cause decesso</b>		
Covid-19	11	25%
Dissezione aortica	1	2,3%
Emorragia celebrare	1	2,3%
IMA/Arresto cardiaco	5	11,3%
Malattia ematologica	1	2,3%
Multifattoriale	1	2,3%
Neoplasia	9	20,4%
Polmonite	1	2,3%
Sepsi	2	4,5%
Non specificata	12	27%

*Tabella 3: Principali cause di decesso*

L'86% (735 casi) dei pazienti è stato sottoposto a trapianto di rene singolo, il 7,6% (65 pazienti) ha eseguito un trapianto di rene doppio e il 6,2% (53 pazienti) invece ha subito un trapianto combinato di rene-pancreas. Il 16% (135

pazienti) dei casi era già stato sottoposto a trapianto mentre l'84% (718 pazienti) non ha mai eseguito un trapianto. Il 69 % (591 pazienti) ha ricevuto il trapianto da un donatore deceduto mentre il restante 31% (262 pazienti) da un donatore vivente. Il 5,9% (50 pazienti) dei riceventi da donatore vivente ha ricevuto un trapianto AB0 incompatibile e di conseguenza eseguito terapia di desensibilizzazione.

La terapia di induzione è stata svolta nel 94% (806 pazienti) dei casi con ATG, per il 4,9% (42 pazienti) con Simulect mentre lo 0,6% (5 casi) dei pazienti non ha eseguito nessuna terapia (*Tabella 4*).

<b>Variable</b>	<b>N = 853</b>	<b>%</b>
<b>Tipo di trapianto</b>		
Rene singolo	735	86%
Rene-Pancreas	53	6,2%
Rene doppio	65	7,6%
<b>Ritrapianto</b>		
Sì	135	16%
No	718	84%
<b>Donatore</b>		
Deceduto	591	69%
Vivente	262	31%
<b>Incompatibilità AB0</b>		
Sì	50	6%
No	803	94%
<b>Induzione</b>		
Nessuna	5	0,6%
ATG	806	94%
Simulect	42	4,9%

*Tabella 4: Dati relativi al trapianto*

Lo studio delle trasfusioni ha evidenziato un totale di 344 pazienti trasfusi tra i quali il 14% (123 pazienti) è stato trasfuso in sala operatoria mentre il 26% ovvero 221 pazienti, è stato trasfuso con almeno una sacca nei 10 giorni di degenza post-trapianto considerati (*Tabella 5*).

<b>Pazienti trasfusi</b>	<b>N = 344</b>	<b>40%</b>
<b>In sala operatoria</b>	123	14%
<b>Nel post-operatorio</b>	221	26%

*Tabella 5: Dati relativi all'evento trasfusione.*

In *Tabella 6* sono riportate le cause di emotrasfusione: dei 344 pazienti trasfusi, il 66% (227 pazienti) ha ricevuto una trasfusione a causa di uno stato di

anemizzazione cornica mentre il restante 34% (117 pazienti) ha sviluppato una complicanza emorragica.

Le complicanze emorragiche osservate sono: il 12% (14 pazienti) ha sviluppato un ematoma perirenale, il 3,4% (4 pazienti) un ematoma sottocutaneo, il 2,5% (3 pazienti) era in infusione continua di eparina, il 16,2% (19 pazienti) ha avuto episodi di melena post-ricanalizzazione, il 4,2% (5 pazienti) presentava patologie emorragiche, il 26,4% (31 pazienti) ha avuto delle perdite ematiche dal drenaggio e il 35% (41 pazienti) ha avuto perdite ematiche in sala operatoria.

<b>Cause di emotrasfusione</b>	<b>Pz trasfusi = 344</b>	<b>40%</b>
<b>Anemizzazione</b>	<b>227</b>	<b>66%</b>
<b>Complicanze emorragiche</b>	<b>117</b>	<b>34%</b>
Ematoma perirenale	14	12%
Ematoma sottocutaneo	4	3,4%
Infusione continua di eparina	3	2,5%
Melena	19	16,2%
Patologie emorragiche	5	4,2%
Perdite ematiche dal drenaggio	31	26,4%
Perdite ematiche in sala operatoria	41	35%

Tabella 6: Complicanze emorragiche riscontrate in sala operatoria e/o nel periodo post-operatorio.

In relazione all'evento trasfusione sono stati analizzati i valori di emoglobina all'ingresso – per tutti i pazienti riceventi un trapianto – e i valori di emoglobina della 1°, 3° e 7° giornata post-operatoria per i pazienti che hanno ricevuto almeno una trasfusione. La media dei valori di emoglobina all'ingresso è di 11.98 g/dL ( $\pm$  1.63 SD) e la mediana è di 11.90 g/dL (IQR 10.9 – 13). La media e la mediana dei valori dell'emoglobina in prima giornata post-operatoria sono rispettivamente di 10.14 g/dL ( $\pm$  5.87 SD) e 9.8 g/dL (IQR 9 – 10.6); l'emoglobina in terza giornata post-operatoria ha una media di 9.50 g/dL ( $\pm$  5.18 SD) e una mediana di 9.20 g/dL (IQR 8.5 – 9.8); in settima giornata post-operatoria invece la media è di 9.83 g/dL ( $\pm$  1.05 SD) e la mediana di 9.8 g/dL (IQR 9.10 – 10.5). I valori sono riportati nella *Tabella 7*.

<b>Variable</b>	<b>Mean (SD)</b>	<b>Median (IQR)</b>
<b>Hb ingresso</b>	11.98 (1.63)	11.9 (10.9-13)
<b>Hb 1° GPO</b>	10.14 (5.87)	9.8 (9-10.6)
<b>Hb 3° GPO</b>	9.5 (5.18)	9.20 (8.5-9.8)
<b>Hb 7° GPO</b>	9.83 (1.05)	9.8 (9.1-10.5)

Tabella 7: Valori di emoglobina al momento del ricovero e in 1°, 3° e 7° giornata post-operatoria

## 6.2 Dati preoperatori

I dati preoperatori relativi all'anamnesi dei pazienti sono stati stratificati in base al fatto di aver ricevuto una trasfusione in sala operatoria e nel post-operatorio. Degli 853 pazienti presi in considerazione nello studio, 123 (14%) hanno ricevuto una trasfusione in sala operatoria mentre 221 (26%) hanno ricevuto almeno una trasfusione nel periodo post-operatorio.

Nel periodo intraoperatorio, non sono risultate differenze significative relative al sesso dei pazienti in quanto il 16,9% (55 pazienti) della popolazione trasfusa era di sesso femminile mentre il 12,8% (68 pazienti) della popolazione era di sesso maschile con un valore di *p-value* di 0,10.

Il trattamento pre-trapianto ha presentato invece una differenza statisticamente significativa in quanto i pazienti trasfusi intraoperatoriamente che eseguivano la dialisi peritoneale erano il 23,4% (39 pazienti) a differenza dei pazienti in trattamento emodialitico che rappresentavano l'11,3% (66 pazienti) e dei pazienti in trattamento conservativo, i quali rappresentavano il 17% (18 pazienti); il *p-value* è risultato  $< 0,001$ .

L'assunzione della terapia antiaggregante non ha messo in evidenza differenze significative nel periodo intra-operatorio in quanto il 16% (45 pazienti) assumeva antiaggreganti mentre il 13,5% (78 pazienti) non assumeva antiaggreganti. Il *p-value* è risultato di 0,3.

Anche la terapia anticoagulante non ha mostrato significatività intraoperatoriamente; i pazienti in terapia anticoagulanti trasfusi erano il 12,5% (7 pazienti) mentre i pazienti che non assumevano terapia anticoagulanti erano il 14,5% (116 pazienti). Il *p-value* è risultato di 0,7.

L'assunzione di eritropoietina invece è risultata statisticamente significativa, in quanto il 18% dei pazienti trasfusi durante l'intervento (54 casi) assumeva eritropoietina mentre il 12,4% (69 pazienti) non l'assumeva. Il *p-value* è risultato dunque di 0,024.

Non si sono evidenziate differenze significative per quanto riguarda la presenza di cardiopatie in anamnesi in quanto il 15,7% (69 pazienti) dei pazienti presentava ipertensione arteriosa, il 19,6% (12 pazienti) presentava cardiopatia ischemia o ha avuto almeno un evento di infarto miocardico acuto, il 14% (18 pazienti) presentava cardiopatie di altra natura (ipertrofica, dilatativa o

congenita) mentre il 10,5% (24 pazienti) non presentava alcuna condizione cardio-vascolare. Il *p-value* è risultato di 0,2.

Nel periodo post-operatorio sono stati trasfusi 221(26%) pazienti. È emersa una differenza statisticamente significativa relativa al sesso in quanto tra i pazienti che nel post-operatorio hanno necessitato di almeno un'emotrasfusione 106 (48%) erano di sesso femminile e 115 (52%) erano di sesso maschile, con un valore di *p-value* < 0.001.

Il trattamento pre-trapianto non ha mostrato differenze significative: il 24,6% (143 pazienti) era in trattamento emodialitico, il 32% (53 pazienti) eseguiva dialisi peritoneale e il 23,3% (25 pazienti) invece era in trattamento conservativo. Il *p-value* è risultato di 0,1.

La terapia antiaggregante ha evidenziato differenze statisticamente significative nel periodo post-operatorio in quanto tra i pazienti trasfusi il 32% (89 casi) assumeva farmaci antiaggreganti mentre il 23% (132 casi) non li assumeva; il *p-value* è risultato 0,005.

La terapia anticoagulante non ha mostrato significatività, in quanto il 28,5% (16 pazienti) assumeva farmaci anticoagulanti mentre il 25,7% (205 pazienti) non li assumeva; il *p-value* è risultato di 0,6.

L'assunzione di eritropoietina è risultata statisticamente significativa, in quanto il 30,5% (91 casi) dei pazienti trasfusi nel periodo post-operatorio assumeva eritropoietina mentre il 23,4% (130 pazienti) non l'assumeva. Il *p-value* è risultato dunque di 0,024.

Non si sono evidenziate differenze significative per quanto riguarda la presenza di cardiopatie in anamnesi in quanto il 24,4% (107 pazienti) presentava ipertensione arteriosa, il 31% (19 pazienti) presentava cardiopatia ischemia, il 34,4% (44 pazienti) presentava cardiopatie di altra natura (ipertrofica, dilatativa o congenita) mentre il 22,4% (51 pazienti) non presentava alcuna condizione cardio-vascolare. Il *p-value* è risultato di 0,1 (*Tabella 8*).



Variabile	Emotrasfusione intraoperatoria		Emotrasfusione post-operatoria	
	Si	p-value <sup>2</sup>	Si	p-value <sup>2</sup>
	N = 123 <sup>1</sup>		N = 221 <sup>1</sup>	
<b>Sesso</b>		0,1		<b>&lt;0.001</b>
F	55 (16,9%)		106 (33%)	
M	68 (12,8%)		115 (22%)	
<b>Dialisi</b>		<b>&lt;0.001</b>		0,1
Tattamento conservativo	18 (17%)		25 (23,3%)	
Dialisi peritoneale	39 (23,4%)		53 (32%)	
Emodialisi	66 (11,3%)		143 (24,6%)	
<b>Antiaggreganti</b>		0,3		<b>0,005</b>
Si	45 (16%)		89 (32%)	
No	78 (13,5%)		132 (23%)	
<b>Anticoagulanti</b>		0,7		0,6
Si	7 (12,5%)		16 (28,5%)	
No	116 (14,5%)		205 (25,7%)	
<b>Eritropoietina</b>		<b>0,024</b>		<b>0,024</b>
Si	54 (18%)		91 (30,5%)	
No	69 (12,4%)		130 (23,4%)	
<b>Cardiopatie</b>		0,2		0,1
nessuna	24 (10,5%)		51 (22,4%)	
cardiopatia ipertrofica/dilatativa/congenita	18 (14%)		44 (34,3%)	
cardiopatia ischemica	12 (19,6%)		19 (31%)	
ipertensione arteriosa	69 (15,7%)		107 (24,4%)	

1: n (%); Median (IQR)

2: Pearson's Chi-squared test; Wilcoxon rank sum test

Tabella 6: dati preoperatori

Nella *Tabella 9* sono riportati i dati preoperatori relativi alle variabili età ed emoglobina all'ingresso.

Nel periodo intraoperatorio la mediana dell'età della popolazione trasfusa è risultata 52 (IQR 40 – 60), questa variabile non presenta significatività in quanto il *p-value* è risultato 0,6. La mediana dei valori dell'emoglobina al momento del ricovero è risultata di 10,50 g/dL (IQR 9,40 – 11,5) per il gruppo di pazienti trasfusi in sala operatoria, il *p-value* ha evidenziato una differenza significativa risultando < 0,001.

Nel post-operatorio la variabile età ha mostrato un risultato statisticamente significativo con una mediana dei pazienti trasfusi di 54 (IQR 43 – 64) e con un valore di *p-value* di 0.008.

La mediana dei valori di emoglobina all'ingresso invece è risultata di 11,30 g/dL (IQR 10,40 – 12,30), il *p-value* ha mostrato significatività statistica con un risultato < 0,001.

Variabile	Emotrasfusione intraoperatoria		Emotrasfusione post-operatoria	
	Sì	p-value <sup>2</sup>	Sì	p-value <sup>2</sup>
	N = 123 <sup>1</sup>		N = 221 <sup>1</sup>	
Età	52 (40, 60)	0.6	54 (43, 64)	<b>0.008</b>
Hb all'ingresso	10.50 (9.40, 11.50)	<b>&lt;0.001</b>	11.30 (10.40, 12.30)	<b>&lt;0.001</b>

Tabella 7: dati preoperatori delle variabili Età e Hb ingresso

La Tabella 10 riporta l'analisi descrittiva delle variabili relative al trapianto; allo stesso modo, i dati sono stati stratificati in base al fatto di aver ricevuto una trasfusione in sala operatoria e nel post-operatorio, al fine di osservare le differenze emerse tra le variabili osservate.

Nel periodo intra-operatorio la tipologia di trapianto eseguito è risultata statisticamente significativa con un *p-value* < 0.001 in quanto la popolazione di pazienti trasfusi che ha eseguito un trapianto di rene singolo era l'11,7% (86 pazienti), il 23% (15 pazienti) della popolazione ha eseguito un trapianto di rene doppio e il 41,5% (22 pazienti) della popolazione trasfusa ha invece ricevuto un trapianto di rene-pancreas combinato.

La tipologia di donatore non ha presentato significatività, in quanto il 14,7% (87 pazienti) della popolazione trasfusa intraoperatoriamente ha ricevuto il trapianto da un donatore deceduto mentre il 13,7% (36 pazienti) da un donatore vivente; il *p-value* è risultato 0,7.

Considerando poi i pazienti che hanno ricevuto un trapianto da donatori viventi, l'incompatibilità AB0 non è risultata significativa dal punto di vista statistico in quanto la popolazione di pazienti trasfusi che hanno ricevuto un trapianto AB0i era il 18% (9 pazienti) mentre i riceventi di un trapianto compatibile erano il 14% (114 pazienti); il *p-value* è risultato 0,5.

Anche la tipologia di terapia di induzione non ha mostrato significatività statistica nel periodo intraoperatorio, in quanto la popolazione di pazienti trasfusi che hanno assunto ATG e Simulect era simile: rispettivamente il 14,5% (117 pazienti) e il 14,2% (6 pazienti). Il *p-value* è risultato 0,2.

Tra la popolazione di pazienti trasfusa in sala operatoria, il 55,5% (65 pazienti) ha avuto una complicanza emorragica a differenza invece del 7,8% della popolazione che è stata trasfusa senza avere però una complicanza emorragica; questo dato ha mostrato una differenza statisticamente significativa con un valore di *p-value* < 0,001.

Il 15,3% (110 pazienti) della popolazione trsfusa in sala operatoria non aveva mai ricevuto un trapianto precedentemente a differenza invece del 9,6% (13 pazienti) che al momento dello studio eseguiva un secondo trapianto. Il dato non ha mostrato significatività avendo un *p-value* pari a 0,0084.

Considerando ora il periodo di degenza post-operatoria, la tipologia di trapianto ha mostrato una differenza statisticamente significativa con un *p-value* < 0,001 in quanto tra la popolazione trsfusa il 21% (155 pazienti) ha eseguito un trapianto di rene singolo, il 49% (32 pazienti) ha ricevuto un trapianto di rene doppio e il 64% (34 pazienti) invece ha eseguito un trapianto di rene-pancreas combinato.

La tipologia di donatore ha presentato significatività, in quanto il 28% (169 pazienti) della popolazione trsfusa durante il periodo post-operatorio ha ricevuto il trapianto da un donatore deceduto mentre il 20% (52 pazienti) da un donatore vivente; il *p-value* è risultato 0,007.

Considerando poi i pazienti che hanno ricevuto un trapianto da donatori viventi, l'incompatibilità AB0 non è risultata significativa dal punto di vista statistico nel post-operatorio in quanto la popolazione di pazienti trsfusi che hanno ricevuto un trapianto AB0i era il 30% (15 pazienti) mentre i riceventi un trapianto compatibile erano il 25,6% (206 pazienti); il *p-value* è risultato 0,5.

Anche la tipologia di terapia di induzione non ha mostrato significatività statistica nel periodo post-operatorio, in quanto la popolazione di pazienti trsfusi che hanno assunto ATG e Simulect era simile: rispettivamente il 25,8% (209 pazienti) e il 28,5% (12 pazienti). Il *p-value* è risultato 0,2.

La presenza di complicanze emorragiche ha presentato anche nel post-operatorio una differenza statisticamente significativa: il 66,6 % (78 pazienti) della popolazione trsfusa ha presentato almeno una complicanza emorragica durante la degenza mentre il 19,4% (143 pazienti) dei casi trsfusi non ha riscontrato alcuna complicanza di tipo emorragico; il *p-value* è risultato < 0,001.

L'esecuzione di un secondo trapianto non ha inciso dal punto di vista statistico nel periodo post-operatoria in quanto il 22,9% (31 pazienti) della popolazione trsfusa non aveva mai ricevuto un trapianto in precedenza mentre il 26,4% (190 pazienti) eseguiva al momento dello studio il secondo trapianto.

Variabile	Emotrasfusione intraoperatoria		Emotrasfusione post-operatoria	
	Si	p-value <sup>2</sup>	Si	p-value <sup>2</sup>
	N = 123 <sup>1</sup>		N = 221 <sup>1</sup>	
<b>Tipo di trapianto</b>		<b>&lt;0.001</b>		<b>&lt;0.001</b>
Trapianto di rene singolo	86 (11,7%)		155 (21%)	
trapianto di rene doppio	15 (23%)		32 (49%)	
trapianto di rene-pancreas combinato	22 (41,5%)		34 (64%)	
<b>Donatore</b>		0,7		<b>0,007</b>
Deceduto	87 (14,7%)		169 (28%)	
Vivente	36 (13,7%)		52 (20%)	
<b>Incompatibilità ABO</b>		0,5		0,5
Si	9 (18%)		15 (30%)	
No	114 (14%)		206 (25,6%)	
<b>Induzione</b>		0,2		0,2
Nessuna	0 (0%)		0 (0%)	
ATG	117 (14,5%)		209 (25,8%)	
Simulect	6 (14,2%)		12 (28,5%)	
<b>Complicanza Emorragiche</b>		<b>&lt;0.001</b>		<b>&lt;0.001</b>
Si	65 (55,5%)		78 (66,6%)	
No	58 (7,8%)		143 (19,4%)	
<b>Ritrapianto</b>		0,084		0,4
Si	13 (9,6%)		190 (26,4%)	
No	110 (15,3%)		31 (22,9%)	

1: n (%); Median (IQR)

2: Pearson's Chi-squared test; Wilcoxon rank sum test

Tabella 8: analisi descrittiva dei dati relativi al trapianto

La Tabella 11 mostra un'analisi incrociata dei dati relativi alle trasfusioni che consente di evidenziare un potenziale legame tra le trasfusioni intra-operatorie e le trasfusioni post-operatorie. Il valore del *p-value* è risultato  $< 0,001$  dimostrando che chi ha ricevuto una trasfusione in sala operatoria più frequentemente ne ha ricevuta un'altra anche nel post-operatorio.

Characteristic	Trasfusione in sala operatoria		Total	p-value <sup>1</sup>
	No	Si		
<b>Trasfusione post</b>				<b>&lt;0.001</b>
No	567 (66%)	65 (7.6%)	632 (74%)	
Si	163 (19%)	58 (6.8%)	221 (26%)	
<b>Total</b>	<b>730 (86%)</b>	<b>123 (14%)</b>	<b>853 (100%)</b>	

1: Pearson's Chi-squared test

Tabella 9: cross-table dei dati relativi alle trasfusioni

### 6.3 Analisi del rischio

L'analisi del rischio descrive il rischio di ricezione di almeno una trasfusione; sono stati calcolati l'*Odds Ratio* (OR), definito come un rapporto tra due esposizioni, l'intervallo di confidenza (95% CI) il quale definisce l'intervallo dei valori probabili e il *p-value*.

### 6.3.1 Analisi univariata

Nella *Tabella 12* è riportata l'analisi univariata in cui si è valutato l'*Odds Ratio* (OR) considerando ciascuna variabile indipendentemente dalle altre.

Nel periodo intraoperatorio, la variabile sesso ha mostrato un OR di 0,72 mostrando una diminuzione del rischio per la popolazione femminile rispetto alla popolazione maschile; il *p-value* che si attesta a 0,097 non è significativo. Nel post-operatorio invece, l'OR è risultato sempre inferiore a 1 ovvero 0,57 mentre il *p-value*  $< 0,001$ , mostrandosi significativo per la popolazione maschile.

La variabile età presenta *p-value* non significativo pari a 0,69 nel periodo intraoperatorio; nel periodo post-operatorio invece ha mostrato un *p-value* significativo di 0,008. L'OR invece in entrambi i periodi è risultato nullo.

Per la variabile dialisi sono stati analizzati i pazienti in trattamento con dialisi peritoneale ed emodialisi rispetto ai pazienti in trattamento conservativo: nel periodo intra-operatorio, i dati dei pazienti in dialisi peritoneale hanno mostrato un OR di 1,52 con un *p-value* di 0,187 rispetto ai pazienti in trattamento conservativo; i dati dei pazienti in emodialisi hanno mostrato un OR di 0,63 con un *p-value* di 0,117 rispetto ai pazienti in trattamento conservativo. Nel periodo post-operatorio i dati dei pazienti in dialisi peritoneale hanno mostrato un OR di 1,54 con un *p-value* di 0,128 rispetto ai pazienti in trattamento conservativo; invece, i dati dei pazienti in emodialisi hanno mostrato un OR di 1,07 con un *p-value* di 0,775 rispetto ai pazienti in trattamento conservativo. In entrambi i periodi, l'analisi dell'OR mostra che la dialisi peritoneale presenta un rischio maggiore rispetto al trattamento conservativo, dal momento che il valore dell'*Odds Ratio* del primo è maggiore del secondo, sebbene i *p-value* non siano significativi.

La tipologia di trapianto ha mostrato una differenza statisticamente significativa. Sono stati valutati i dati dei pazienti che hanno eseguito il trapianto di rene doppio e il trapianto combinato di rene-pancreas rispetto ai pazienti che hanno eseguito il trapianto di rene singolo: i pazienti che hanno eseguito il trapianto di rene doppio presentano nel periodo intra-operatorio un OR di 2,26 e un *p-value* di 0,010 mentre nel periodo post-operatorio hanno mostrato un OR di 3,63 e un *p-value*  $< 0,001$ ; i riceventi il trapianto combinato di rene-pancreas presentano nel periodo intra-operatorio un OR di 5,36 e un *p-*

*value* < 0,001 mentre nel periodo post-operatorio hanno mostrato un OR di 6,70 e un *p-value* < 0,001. I dati mostrano che il rischio aumenta in base alla complessità della tipologia di trapianto in entrambi i periodi considerati; infatti, gli OR sono ampiamente maggiori di 1 sia nel trapianto di rene doppio che nel trapianto combinato di rene-pancreas rispetto al trapianto di rene singolo; il *p-value* per entrambe le tipologie di trapianto rimane significativo.

Per la variabile donatori sono stati analizzati i pazienti che hanno ricevuto il trapianto da un donatore deceduto rispetto ai pazienti che hanno ricevuto il trapianto da un donatore vivente. I risultati ottenuti sono: l'OR di 1,08 e *p-value* di 0,707 nel periodo intra-operatorio mentre nel periodo post-operatorio l'OR è risultato maggiore di 1 (1,62) e il *p-value* di 0,007 risultando significativo.

Per la variabile incompatibilità AB0 sono stati analizzati i pazienti che hanno ricevuto un trapianto AB0 incompatibile da un donatore vivente rispetto ai pazienti che hanno ricevuto un trapianto compatibile. I risultati ottenuti sono: l'OR è di 1,33 con un *p-value* di 0,459 nel periodo intra-operatorio mentre nel periodo post-operatorio l'OR è risultato 1,24 e il *p-value* di 0,497. In entrambi i casi i *p-value* non sono significativi anche se gli *Odds Ratio* in entrambi i periodi mostrano un aumento lieve del rischio.

L'analisi sull'utilizzo di antiaggreganti ha confrontato i pazienti che assumevano la terapia con pazienti che non la assumevano: nel periodo intra-operatorio l'OR è risultato 1,23 e il *p-value* 0,307 mentre nel post-operatorio l'OR è risultato 1,58 e il *p-value* 0,005. Il *p-value* nel periodo intraoperatorio non è significativo anche se l'OR è debolmente maggiore di 1 mentre nel post-operatorio il *p-value* è significativo e l'OR indica un maggior rischio per i pazienti sotto terapia antiaggreganti.

Per quanto riguarda l'assunzione di anticoagulanti, sono stati confrontati i pazienti in terapia anticoagulante rispetto a quelli che non assumevano nessun farmaco anticoagulante: l'OR è risultato 0,84 e il *p-value* 0,673 nel periodo intra-operatorio mentre nel periodo post-operatorio l'OR è risultato 1,16 e il *p-value* di 0,638. In entrambi i periodi il *p-value* non è risultato significativo e l'*Odds Ratio* ha evidenziato un minor rischio nel periodo intraoperatorio per i pazienti in terapia con anticoagulanti essendo inferiore a 1.

L'analisi sull'utilizzo di eritropoietina ha confrontato i pazienti che assumevano la terapia con i pazienti che non la assumevano: nel periodo intra-operatorio l'OR è risultato 1,56 e il *p-value* 0,025 mentre nel post-operatorio l'OR è risultato 1,44 e il *p-value* 0,024. In entrambi i periodi considerati il *-value* è risultato significativo così come l'*Odds Ratio* che ha evidenziato un rischio maggiore per i pazienti che assumevano eritropoietina.

Considerando le cardiopatie in anamnesi sono stati analizzati tutti i pazienti che presentavano cardiopatia rispetto ai pazienti con funzione cardiovascolare conservata. I pazienti con cardiopatia ipertrofica/dilatativa/congenita presentano un OR di 1,38 e un *p-value* di 0,33 nel periodo intra-operatoria mentre nel periodo post-operatorio OR è risultato 1,81 e il *p-value* 0,016 il quale è significativo. I pazienti con cardiopatia ischemica presentano OR di 2,07 e un *p-value* di 0,06 nel periodo intra-operatoria mentre nel post-operatorio l'OR è risultato di 1,56 e il *p-value* di 0,163. I pazienti con ipertensione arteriosa hanno infine mostrato un OR di 1,59 e un *p-value* di 0,068 nel periodo intra-operatoria mentre nel post-operatorio l'OR è risultato 1,12 e il *p-value* 0,563. In questo caso tutti i pazienti con cardiopatia, in entrambi i periodi, hanno mostrato un valore di *Odds Ratio* lievemente indicativo per un aumentato rischio.

I valori di emoglobina all'ingresso presentano un OR di 0,47 e un *p-value* < 0,001 nel periodo intra-operatorio mentre nel post-operatorio presentano un OR di 0,74 e un *p-value* < 0,001. In entrambi i periodi considerati, i valori dell'*Odds Ratio* sono inferiori a uno mostrando quindi un minor rischio mentre i *p-value* sono risultati significativi.

I pazienti che hanno sviluppato complicanze emorragiche hanno mostrato un OR di 14,6 e un *p-value* < 0,001 nel periodo intra-operatorio rispetto ai pazienti che non hanno manifestato complicanze emorragiche; nel periodo post-operatorio invece i risultati hanno mostrato un OR di 8,29 e un *p-value* < 0,001. In entrambi i periodi i valori dell'*Odds Ratio* dei pazienti che hanno avuto almeno una complicanza emorragica sono risultati ampiamente maggiori di 1 mostrando quindi un considerevole rischio rispetto ai pazienti che non hanno presentato nessuna complicanza; anche i *p-value* sono risultati entrambi significativi.

Characteristic	Trasfusioni in sala operatoria			Trasfusioni post sala operatoria		
	OR <sup>1</sup>	95% CI <sup>1</sup>	p-value	OR <sup>1</sup>	95% CI <sup>1</sup>	p-value
<b>Sesso</b>						
F	—	—		—	—	
M	0.72	0.49, 1.06	0.097	0.57	0.42, 0.78	<b>&lt;0.001</b>
<b>Età</b>	1.00	0.98, 1.01	0.690	1.02	1.00, 1.03	<b>0.008</b>
<b>Dialisi</b>						
Trattamento conservativo	—	—		—	—	
Dialisi peritoneale	1.52	0.83, 2.88	0.187	1.54	0.89, 2.71	0.128
Emodialisi	0.63	0.37, 1.15	0.117	1.07	0.67, 1.77	0.775
<b>Tipo di trapianto</b>						
Trapianto di rene singolo	—	—		—	—	
Trapianto di rene doppio	2.26	1.18, 4.12	<b>0.010</b>	3.63	2.16, 6.10	<b>&lt;0.001</b>
Trapianto combinato di rene-pancreas	5.36	2.94, 9.64	<b>&lt;0.001</b>	6.70	3.76, 12.3	<b>&lt;0.001</b>
<b>Donatore</b>						
Vivente	—	—		—	—	
Deceduto	1.08	0.72, 1.66	0.707	1.62	1.14, 2.32	<b>0.007</b>
<b>Incompatibilità ABO</b>						
No	—	—		—	—	
Sì	1.33	0.59, 2.68	0.459	1.24	0.65, 2.28	0.497
<b>Antiaggreganti</b>						
No	—	—		—	—	
Sì	1.23	0.82, 1.83	0.307	1.58	1.15, 2.17	<b>0.005</b>
<b>Anticoagulanti</b>						
No	—	—		—	—	
Sì	0.84	0.34, 1.78	0.673	1.16	0.62, 2.07	0.638
<b>Eritropoietina</b>						
No	—	—		—	—	
Sì	1.56	1.05, 2.29	<b>0.025</b>	1.44	1.05, 1.97	<b>0.024</b>
<b>Cardiopatie</b>						
Nessuna	—	—		—	—	
Cardiopatia ipertrofica/ dilatativa/conger	1.38	0.71, 2.65	0.330	1.81	1.12, 2.92	<b>0.016</b>
Cardiopatia ischemica	2.07	0.94, 4.36	0.060	1.56	0.82, 2.89	0.163
Iperensione arteriosa	1.59	0.98, 2.65	0.068	1.12	0.77, 1.65	0.563
<b>Hb Ingresso</b>	0.47	0.40, 0.55	<b>&lt;0.001</b>	0.74	0.66, 0.82	<b>&lt;0.001</b>
<b>Complicanze emorragiche</b>						
No	—	—		—	—	
Sì	14.6	9.33, 23.1	<b>&lt;0.001</b>	8.29	5.45, 12.8	<b>&lt;0.001</b>

Tabella 10: analisi univariata

### 6.3.2 Analisi multivariata

Sono stati costruiti due modelli multivariati completi. Il primo modello ha valutato l'Odds Ratio considerando tutte le variabili ed è servito per far emergere i cosiddetti fattori confondenti, ovvero le variabili che potrebbero aver condizionato l'outcome dei pazienti. Questo modello è stato considerato un passaggio intermedio per cominciare ad escludere le variabili meno importanti al fine dell'analisi del rischio. Il secondo modello multivariato (riportato nella Tabella 13) ha valutato l'Odds Ratio delle variabili che hanno dimostrato una certa importanza nel condizionare l'outcome. Questa analisi rappresenta il modello migliore per descrivere una stima del rischio di ricevere una trasfusione.

La Tabella 13 riporta quindi i risultati dell'analisi multivariata con le sole variabili significative.

La popolazione maschile ha mostrato un OR di 0,61 e un valore di *p-value* uguale a 0,044 nel periodo intra-operatorio rispetto alla popolazione femminile;



nel periodo post-operatorio invece l'OR è risultato 0,49 e il *p-value* <0,001. In entrambi i periodi i valori di *p-value* sono significativi mostrando un aumentato rischio per la popolazione maschile mentre i valori dell'OR sono entrambi inferiori a uno, ciò evidenzia una diminuita incidenza per il sesso femminile rispetto al sesso maschile.

La tipologia di trapianto ha mostrato che i pazienti sottoposti a trapianto di rene doppio presentano nel periodo intra-operatorio un OR di 2,09 e un *p-value* uguale a 0,057 mentre nel periodo post-operatorio presentano un OR di 2,75 e un valore di *p-value* < 0,001. I pazienti sottoposti a trapianto combinato rene – pancreas presentano nel periodo intra-operatorio un OR di 2,98e un *p-value* uguale a 0,006 mentre nel periodo post-operatorio presentano un OR di 4,09e un valore di *p-value* < 0,001. I valori dell'*Odds Ratio* appena elencati, mostrano dunque un notevole aumento dell'incidenza correlato alla complessità del trapianto eseguito; i *p-value* sono tutti significativi ad eccezione del valore riferito ai pazienti sottoposti a trapianto di rene doppio nel periodo intra-operatorio.

I valori di emoglobina all'ingresso hanno mostrato nel periodo intra-operatorio un OR di 0,49e un *p-value* < 0,001 mentre nel post-operatorio l'OR è risultato 0,77e il *p-value* < 0,001. In questa circostanza i valori dell'OR sono inferiori a 1 mostrando quindi un fattore protettivo del valore dell'emoglobina all'ingresso; i valori del *p-value* invece sono significativi in entrambi i periodi considerati.

I pazienti che hanno presentato complicanze emorragiche hanno mostrato un OR uguale a 9,25 e un valore di *p-value* < 0,001 durante il periodo intra-operatorio mentre durante il periodo di degenza l'OR è risultato di 5,57 e il *p-value* < 0,001. In entrambi i periodi considerati, i valori dell'*Odds Ratio* sono risultati ampiamenti maggiori di 1 mostrando dunque un aumentato rischio per i pazienti che hanno sviluppato complicanze emorragiche; anche i *p-value* sono entrambi significativi.

Alcune variabili sono stata valutate per la loro significatività soltanto nel periodo post-operatorio tra cui l'età, la tipologia di donatore, la terapia di desensibilizzazione per i trapianti AB0 incompatibili e la terapia con antiaggreganti.

L'età presenta un OR con un rischio nullo di 1,02 e un *p-value* uguale a 0,055 non significativo. I pazienti che hanno ricevuto un trapianto da donatore deceduto presentano OR di 1,61 che mostra un aumentato rischio rispetto ai riceventi il trapianto da un donatore vivente e un *p-value* di 0,058 non significativo.

La terapia di desensibilizzazione assunta dai pazienti che hanno ricevuto un trapianto AB0 incompatibile mostra un OR di 2,70 – il quale indica un aumentato rischio rispetto ai pazienti che hanno ricevuto un trapianto compatibile - e un *p-value* di 0,003 significativo.

I pazienti in terapia antiaggregante presentano un OR di 1,58 indicativo di un aumentato rischio rispetto ai pazienti che non assumevano farmaci antiaggreganti e un *p-value* di 0,018 significativo.

Characteristic	Trasfusioni intraoperatorie			Trasfusioni nel post-operatorio		
	OR <sup>1</sup>	95% CI <sup>1</sup>	p-value	OR <sup>1</sup>	95% CI <sup>1</sup>	p-value
<b>Sesso</b>						
F	—	—		—	—	
M	0.61	0.37, 0.99	<b>0.044</b>	0.49	0.34, 0.70	<b>&lt;0.001</b>
<b>Tipo di trapianto</b>						
Trapianto di rene singolo	—	—		—	—	
Trapianto di rene doppio	2.09	0.95, 4.38	0.057	2.75	1.50, 5.04	<b>&lt;0.001</b>
Trapianto combinato di rene-pancreas	2.98	1.36, 6.44	<b>0.006</b>	4.09	1.99, 8.53	<b>&lt;0.001</b>
<b>Hb Ingresso</b>	0.49	0.41, 0.58	<b>&lt;0.001</b>	0.77	0.68, 0.86	<b>&lt;0.001</b>
<b>Complicanze emorragiche</b>						
No	—	—		—	—	
Si	9.25	5.46, 15.9	<b>&lt;0.001</b>	5.57	3.46, 9.07	<b>&lt;0.001</b>
<b>Età</b>				1.02	1.00, 1.03	0.055
<b>Donatore</b>						
Vivente	—	—		—	—	
Deceduto	—	—		1.61	0.99, 2.66	0.058
<b>Desensibilizzazione</b>						
No	—	—		—	—	
Si	—	—		2.70	1.40, 5.18	<b>0.003</b>
<b>Antiaggreganti</b>						
No	—	—		—	—	
Si	—	—		1.58	1.08, 2.30	<b>0.018</b>

1: OR = Odds Ratio, CI = Confidence Interval

Tabella 11: Analisi multivariata

### 6.3.3 Incidence Rate Ratio

Nella *Tabella 14* conclusiva, è stato costruito un modello di *Incidence Rate Ratio* (IRR) il quale fornisce una stima di quante volte è più probabile che gli individui di un determinato gruppo sperimentino l'esito di interesse (ovvero la trasfusione di sangue) rispetto agli individui di un secondo gruppo messo a confronto. Se il rapporto di rischio di incidenza (IRR) è uguale a 1, il rischio

dell'esito nei due gruppi è uguale; se il rapporto di rischio di incidenza è maggiore di 1, l'esposizione aumenta il rischio dell'esito, maggiore è il risultato maggiore sarà il rischio. Se il rapporto di incidenza invece è inferiore a 1, il rischio è minore. Per quanto riguarda le variabili continue, come per esempio i valori di emoglobina all'ingresso, *Incidence Rate Ratio* (IRR) indica di quanto aumenta l'incidenza dell'evento trasfusione per ogni punto di emoglobina.

La popolazione maschile presenta un IRR di 0,64 e un valore di *p-value* < 0,001 significativo, ciò indica che la popolazione femminile è maggiormente protetta rispetto a quella maschile in quanto l'IRR è inferiore a 1.

La tipologia di trapianto mostra che i pazienti che hanno ricevuto un trapianto combinato di rene – pancreas presentano un IRR di 3,61 e un valore di *p-value* < 0,001 significativo. I pazienti invece che hanno ricevuto un trapianto di rene doppio presentano un IRR di 1,98 e un valore di *p-value* < 0,001 significativo. Entrambi gli IRR risultano ampiamente maggiori di uno a dimostrare quindi l'aumento di rischio per i riceventi il trapianto di rene doppio e il trapianto di rene-pancreas combinato rispetto ai pazienti riceventi il trapianto di rene singolo.

La terapia di desensibilizzazione, eseguita dai pazienti riceventi un trapianto AB0 incompatibile, presenta un IRR di 1,54 il quale indica un lieve aumento del rischio rispetto ai pazienti riceventi un trapianto compatibile e un *p-value* significativo uguale a 0,016.

I pazienti che hanno assunto terapia antiaggregante presentano un IRR maggiore di 1 pari a 1,42 e un *p-value* significativo uguale a 0,002.

I pazienti in terapia con eritropoietina presentano un IRR di 1,28 il quale indica un aumento del rischio rispetto ai pazienti che non assumevano eritropoietina e un *p-value* significativo uguale a 0,028.

L'emoglobina all'ingresso ha mostrato un IRR di 0,77 e un *p-value* < 0,001 significativo. Infine, i pazienti che hanno sviluppato complicanze emorragiche hanno presentato un IRR nettamente maggiore di uno uguale a 4,74 e un *p-value* < 0,001 significativo.

Characteristic	IRR <sup>1</sup>	95% CI <sup>1</sup>	p-value
<b>Sesso</b>			
F	—	—	
M	0.64	0.51, 0.80	<0.001
<b>Tipo di trapianto</b>			
Trapianto di rene singolo	—	—	
Trapianto combinato di rene-pancreas	3.61	2.62, 4.99	<0.001
Trapianto di rene doppio	1.98	1.40, 2.79	<0.001
<b>Desensibilizzazione</b>			
No	—	—	
Sì	1.54	1.07, 2.20	0.016
<b>Antiaggreganti</b>			
No	—	—	
Sì	1.42	1.14, 1.78	0.002
<b>Eritropoietina</b>			
No	—	—	
Sì	1.28	1.03, 1.59	0.028
<b>Hb Ingresso</b>			
	0.77	0.72, 0.83	<0.001
<b>Complicanze emorragiche</b>			
No	—	—	
Sì	4.74	3.72, 6.05	<0.001

1: IRR = Incidence Rate Ratio, CI = Confidence Interval

Tabella 12: Incidence Rate Ratio

## 7. DISCUSSIONE

I risultati della nostra esperienza hanno mostrato quali possano essere i fattori di rischio che influenzano la necessità di emotrasfusione per i pazienti sottoposti a trapianto; le osservazioni emerse presentano concordanze in comune con la letteratura disponibile.

L'U.O.C Chirurgia dei Trapianti di rene e pancreas dell'Azienda Ospedaliera di Padova ha eseguito, nell'arco di tempo compreso tra l'1/01/2016 e il 31/12/2020, 853 trapianti di cui l'86% di rene singolo, il 6,2% di rene-pancreas combinato e il 7,6% di rene doppio. Il primo dato importante emerso è che della popolazione in esame il 40%, ovvero 344 pazienti, ha ricevuto almeno una trasfusione di sangue in sala operatoria e/o nel periodo post-operatorio. Questo dato ha in primo luogo permesso di capire concretamente quanto viene utilizzata la pratica emotrasfusionale per i pazienti sottoposti a trapianto in modo da approfondire quali possano essere stati i fattori di rischio associati.

Le principali cause di emotrasfusioni si dividono in due macro-gruppi: il 34% dei pazienti trasfusi (ovvero 117 casi) ha riscontrato in sala operatoria o nel post-operatorio una complicanza emorragica mentre il restante 66% (ovvero 227 pazienti) è stato trasfuso in conseguenza ad uno stato di anemizzazione cronica.

Il ricorso all'emotrasfusione è dipeso da diverse variabili studiate, la tipologia di trapianto ha inciso in quanto correlata alla diversa complessità dell'intervento chirurgico. Come si nota dai dati analizzati, più la tipologia di intervento è complessa maggiore è l'incidenza e la necessità di emotrasfusione. Secondo la letteratura, il trapianto simultaneo di rene-pancreas presenta maggior numero di complicanze chirurgiche rispetto al trapianto di rene singolo dal momento che vengono eseguite tre anastomosi (venosa, arteriosa e duodeno-intestinale) ed in particolare quella duodeno-enterica, per il drenaggio della secrezione esocrina pancreatico che è maggiormente soggetta a sanguinamento. I sanguinamenti gastrointestinali, si possono verificare a partire dalla linea di sutura duodeno-ileale oppure a causa di un danno a carico della mucosa in seguito al processo di ischemia/riperfusion. La tecnica chirurgica, essendo complessa, è fondamentale nel determinare l'*outcome* del trapianto. Presso l'U.O.C Chirurgia dei trapianti di rene e pancreas, non si sono osservate nel periodo in oggetto di studio, deiscenze

anastomotiche grazie alla tecnica chirurgica che è sempre stata eseguita da operatori già specialisti e al termine del loro percorso formativo.

In minima parte, come si vede nella *Tabella 6*, si sono comunque verificate delle complicanze emorragiche come ematomi perirenali nel 12% dei casi o sottocutanei nel 3,4% dei casi, melena nel 16,2% dei casi, perdite ematiche dal drenaggio nel 26,4% dei casi e perdite ematiche in sala operatoria nel 35% dei casi. Per quanto riguarda le perdite ematiche durante l'atto operatorio però, la decisione di trasfondere spesso è stata presa dall'anestesista, che monitora i valori di emoglobina attraverso l'analisi di emogas seriatati.

L'anemizzazione cronica è risultata la causa principale di trasfusione della popolazione in esame (66%). Il primo fattore emerso durante l'analisi del rischio sono i valori di emoglobina al momento del ricovero, i quali dimostrano che i pazienti con livelli di emoglobina nel range fisiologico al momento del ricovero presentano una diminuita incidenza di ricevere una trasfusione rispetto ai pazienti con valori di emoglobina al di sotto della soglia. L'anemia non controllata al momento del ricovero è già di per sé un fattore sfavorente per il fatto che incide sulla capacità di compenso del paziente nel momento in cui deve essere sottoposto al trapianto. Inoltre, lo stato di anemia può persistere anche nel periodo post-operatorio a causa di diverse condizioni quali la perdita di sangue durante l'intervento chirurgico, il sovraccarico di liquidi, il danno da ischemia-riperfusion, la ritardata ripresa funzionale (DGF – *Delayed Graft Function*) e gli effetti collaterali dovuti all'intensità della terapia immunosoppressiva o l'eventuale insorgenza di infezioni<sup>113</sup>. Boggi et al, riportando l'esperienza dell'Università degli Studi di Pisa, ha infatti confermato che la principale causa di trasfusione dei pazienti trapiantati non è rappresentata dall'emorragia ma bensì dai fattori sopraelencati<sup>147</sup>. Questo è un aspetto molto importante perché è molto più difficile correggere una condizione di anemia piuttosto che limitare la perdita ematica in sala operatoria. Per quanto riguarda la terapia assunta dai pazienti segnalata nell'anamnesi farmacologica, è necessario porre attenzione sull'utilizzo dell'eritropoietina e dei farmaci antiaggreganti.

Un gruppo di pazienti trasfusi in sala operatoria e nel post-operatorio (rispettivamente il 12,4% e il 23,4%) assumeva eritropoietina ricombinante prima del trapianto; il dato ha mostrato una significatività statistica per un'aumentata incidenza di trasfusioni. Le cause sono da ricercare nelle linee guida per la

somministrazione del suddetto farmaco; i pazienti candidati all'assunzione devono presentare, infatti, un'anemia secondaria a insufficienza renale cronica adeguando posologia, via e ritmo di somministrazione al fine di mantenere nel lungo termine la concentrazione dell'emoglobina stabilita dall'obiettivo terapeutico. L'aspetto interessante dipende dalla posologia del farmaco, il quale presenta una variabilità di oltre 10 volte fra individui, sia nell'induzione che nel mantenimento. La risposta al farmaco dipende dunque dalla tipologia di paziente uremico (ovvero affetto da insufficienza renale cronica in stadio terminale) e, in particolare, da condizioni di comorbidità. Pertanto, è possibile che in uno stesso centro, a fronte di un identico obiettivo di correzione dell'anemia e delle stesse modalità di somministrazione di eritropoietina, la frequenza di pazienti con risposta inadeguata può variare nel tempo. Non è ben definito il confine fra inadeguata risposta e resistenza alla terapia. Convenzionalmente si definisce uno stato di resistenza all'eritropoietina quando l'obiettivo di correzione dell'anemia non venga ottenuto somministrando la posologia efficace nella maggior parte dei pazienti con la stessa forma di anemia (posologia standard)<sup>152</sup>. Basandoci su questi aspetti, è possibile dedurre come non sempre i pazienti in terapia con eritropoietina abbiano una correzione adeguata dei valori di emoglobina che spesso rimangono bassi al momento del ricovero e di conseguenza ciò potrebbe giustificare l'aumentato rischio di ricevere una trasfusione.

Anche l'utilizzo di farmaci antiaggreganti ha mostrato un aumento dell'incidenza di emotrasfusione a causa delle proprietà intrinseche del farmaco come la cardioaspirina (farmaco antiaggregante maggiormente impiegato) la quale inibisce l'aggregazione piastrinica bloccando l'enzima ciclo-ossigenasi. Il tratto gastrointestinale è più soggetto a sanguinamento e il rischio emorragico è correlato all'età del paziente: più il paziente è anziano maggiore sarà il rischio di sanguinamento. In relazione alla popolazione oggetto di studio, i farmaci antiaggreganti spesso erano già presenti nell'anamnesi farmacologica dei pazienti e quindi prima di eseguire il trapianto, motivo per cui è stato considerato un fattore determinante per il rischio di ricezione di trasfusione.

Per quanto concerne la tipologia di donatore, la variabile si è dimostrata significativa solo nell'analisi univariata perdendo poi significatività nel momento in cui è stato costruito il modello multivariato. L'aumentato rischio riguardava i pazienti riceventi il trapianto da donatore deceduto (69% ovvero 591 casi);

all'interno di questo gruppo sono compresi però tutte le tipologie di trapianto eseguite, di conseguenza è facilmente comprensibile come l'aumento di rischio di ricezione di emotrasfusione sia in realtà condizionato dalla tipologia di trapianto e in particolare dal trapianto simultaneo di rene-pancreas.

Analizzando i trapianti da donatore deceduto o vivente, vanno poi prese in considerazione differenze sostanziali: l'organo prelevato da donatore deceduto può presentare il cosiddetto danno da ischemia-riperfusion e possono essere presenti danni all'organo dovuti al rilascio di catecolamine e citochine che si verifica in seguito a morte cerebrale o cardiocircolatoria del donatore. La donazione da vivente invece è caratterizzata da un tempo di ischemia molto più breve e dall'assenza di danni causati dalla morte cerebrale, inoltre la qualità dell'organo può essere condizionata da variabili del donatore, come ad esempio l'età<sup>95</sup>.

In relazione ai trapianti da donatore vivente, in particolare quelli che presentavano un'incompatibilità AB0, è emerso come fattore di rischio per maggiore incidenza di ricevere una trasfusione, la terapia di desensibilizzazione. In accordo con la letteratura, i programmi di desensibilizzazione, in particolare la pratica plasmaterica, attraverso la rimozione del plasma possono determinare una riduzione dei fattori della coagulazione circolanti che quindi può incidere sul maggior rischio di sanguinamento al trapianto e nel post-operatorio. Infatti, l'uso di Ff plasma (*fresh frozen plasma*) viene raccomandato nelle prime 48 ore dopo il trapianto per evitare complicanze emorragiche in questi pazienti<sup>153</sup>.

Il punto di forza principale dello studio è stato l'analisi di un'ampia popolazione di pazienti che ha permesso di determinare una rilevanza statistica notevole.

Lo studio però non è esente da alcune limitazioni, come ad esempio che, in alcuni casi, non è stato possibile conoscere dettagliatamente la storia anamnestica dei singoli pazienti a causa di informazioni mancanti sui diari clinici.





## 8. CONCLUSIONE

Lo studio della storia trasfusionale degli 853 pazienti sottoposti a trapianto ha permesso di evidenziare i fattori di rischio correlati alla necessità di emotrasfusione e la reale incidenza di emotrasfusioni nei pazienti sottoposti a trapianto.

L'incidenza della pratica emotrasfusionale e di tutte le variabili che ne aumentano il rischio di ricezione ha permesso anche di riflettere sul valore dell'informazione che viene data al paziente nella fase di acquisizione del consenso informato. Conoscere le percentuali di ricorso alla misura trasfusionale e i suoi fattori di rischio permette al paziente di scegliere nel modo più corretto e consapevole il proprio iter trapiantologico e di fare le dovute considerazioni sull'esito di un eventuale rifiuto dell'emotrasfusione.

Il rischio del paziente che rifiuta il ricorso all'emotrasfusione quando necessaria, permette inoltre di valutare la fattibilità dell'intervento chirurgico di trapianto in questi pazienti e la gestione del loro periodo post-operatorio. Strumento utile che si potrebbe considerare di valutare in questa tipologia di pazienti è il cosiddetto "*Trasfusion Contract*", ovvero un consenso alla trasfusione che, in alcuni Centri Trapianto, viene richiesto al fine di poter accedere al trapianto.

## 9. BIBLIOGRAFIA

1. Chung KW, Basavaraju S v., Mu Y, et al. Declining blood collection and utilization in the United States. *Transfusion (Paris)*. 2016;56(9):2184-2192. doi:10.1111/trf.13644
2. Farr AD. *THE FIRST HUMAN BLOOD TRANSFUSION*. Vol 24.; 1980.
3. Trasfuzioni Linee Guida.
4. Storch EK, Custer BS, Jacobs MR, Menitove JE, Mintz PD. Review of current transfusion therapy and blood banking practices. *Blood Reviews*. 2019;38. doi:10.1016/j.blre.2019.100593
5. Amin M, Fergusson D, Aziz A, Wilson K, Coylez D, He'berthe'bert P. *The Cost of Allogeneic Red Blood Cells-a Systematic Review*.
6. Shander A, Hofmann A, Ozawa S, Theusinger OM, Gombotz H, Spahn DR. Activity-based costs of blood transfusions in surgical patients at four hospitals. *Transfusion (Paris)*. 2010;50(4):753-765. doi:10.1111/j.1537-2995.2009.02518.x
7. Keehan SP, Cuckler GA, Sisko AM, et al. National health expenditure projections: Modest annual growth until coverage expands and economic growth accelerates. *Health Affairs*. 2012;31(7):1600-1612. doi:10.1377/hlthaff.2012.0404
8. Jones JM, Sapiano MRP, Savinkina AA, et al. Slowing decline in blood collection and transfusion in the United States – 2017. *Transfusion (Paris)*. 2020;60(S2):S1-S9. doi:10.1111/trf.15604
9. Roback JD, Caldwell S, Carson J, et al. Evidence-based practice guidelines for plasma transfusion. *Transfusion (Paris)*. 2010;50(6):1227-1239. doi:10.1111/j.1537-2995.2010.02632.x
10. Currie CJ, Patel TC, Mcewanz P, Dixon S. *Evaluation of the Future Supply and Demand for Blood Products in the United Kingdom National Health Service*.
11. Greinacher A, Weitmann K, Lebsa A, et al. A population-based longitudinal study on the implications of demographics on future blood supply. *Transfusion (Paris)*. 2016;56(12):2986-2994. doi:10.1111/trf.13814

12. Goldman M, Steele WR, di Angelantonio E, et al. Comparison of donor and general population demographics over time: a BEST Collaborative group study. *Transfusion (Paris)*. 2017;57(10):2469-2476. doi:10.1111/trf.14307
13. Seifried E, Klueter H, Weidmann C, et al. How much blood is needed? *Vox Sanguinis*. 2011;100(1):10-21. doi:10.1111/j.1423-0410.2010.01446.x
14. Shehata N, Forster A, Lawrence N, et al. Changing trends in blood transfusion: An analysis of 244,013 hospitalizations. *Transfusion (Paris)*. 2014;54(1):2631-2639. doi:10.1111/trf.12644
15. Catalano L, Piccinini V, Pati I, et al. ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ Italian Blood System 2020: activity data, haemovigilance and epidemiological surveillance.
16. Shander A, Fink A, Javidroozi M, et al. Appropriateness of allogeneic red blood cell transfusion: The international consensus conference on transfusion outcomes. *Transfusion Medicine Reviews*. 2011;25(3). doi:10.1016/j.tmr.2011.02.001
17. Carson JL, Guyatt G, Heddle NM, et al. Clinical practice guidelines from the AABB: Red blood cell transfusion thresholds and storage. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2016;316(19):2025-2035. doi:10.1001/jama.2016.9185
18. Carson JL, Triulzi DJ, Ness PM. Indications for and Adverse Effects of Red-Cell Transfusion. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(13):1261-1272. doi:10.1056/nejmra1612789
19. Galutira PJ, del Rio M. Understanding renal posttransplantation anemia in the pediatric population. *Pediatric Nephrology*. 2012;27(7):1079-1085. doi:10.1007/s00467-011-2036-1
20. Richards KM, Spicer RA, Craig E, Kennedy SE. Prevalence and predictors of blood transfusion after pediatric kidney transplantation. *Pediatric Nephrology*. 2018;33(11):2177-2184. doi:10.1007/s00467-018-4017-0
21. Liunbruno GM, Bennardello F, Lattanzio A, Piccoli P, Rossetti G. Recommendations for the transfusion management of patients in the peri-operative period. II. The intra-operative period. *Blood Transfusion*. 2011;9(2):189-217. doi:10.2450/2011.0075-10

22. Wang JK, Klein HG. Red blood cell transfusion in the treatment and management of anaemia: The search for the elusive transfusion trigger. *Vox Sanguinis*. 2010;98(1):2-11. doi:10.1111/j.1423-0410.2009.01223.x
23. Franchini M, Marano G, Mengoli C, et al. Red blood cell transfusion policy: A critical literature review. *Blood Transfusion*. 2017;15(4):307-317. doi:10.2450/2017.0059-17
24. Aul P, Ébert CH, Eorge G, et al. *A MULTICENTER, RANDOMIZED, CONTROLLED CLINICAL TRIAL OF TRANSFUSION REQUIREMENTS IN CRITICAL CARE A BSTRACT*. Vol 340.; 1999.
25. *OFFICIAL JOURNAL OF THE INTERNATIONAL SOCIETY OF NEPHROLOGY KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease*. <http://www.kidney-international.org>
26. Bolton-Maggs PHB. Bullet points from SHOT: Key messages and recommendations from the annual SHOT report 2013. *Transfusion Medicine*. 2014;24(4):197-203. doi:10.1111/tme.12142
27. *Critical Care: The Eight Vital Signs of Patient Monitoring*.
28. Delaney M, Wendel S, Bercovitz RS, et al. Transfusion reactions: prevention, diagnosis, and treatment. *The Lancet*. 2016;388(10061):2825-2836. doi:10.1016/S0140-6736(15)01313-6
29. Bolcato M, Russo M, Trentino K, Isbister J, Rodriguez D, Aprile A. Patient blood management: The best approach to transfusion medicine risk management. *Transfusion and Apheresis Science*. 2020;59(4). doi:10.1016/j.transci.2020.102779
30. Sanders RP, Maddirala SD, Geiger TL, et al. Premedication with acetaminophen or diphenhydramine for transfusion with leucoreduced blood products in children. *British Journal of Haematology*. 2005;130(5):781-787. doi:10.1111/j.1365-2141.2005.05670.x
31. Shander A, Popovsky MA. Understanding the consequences of transfusion-related acute lung injury. *Chest*. 2005;128(5 SUPPL. 2):598S-604S. doi:10.1378/chest.128.5\_suppl\_2.598S
32. Roubinian NH, Hendrickson JE, Triulzi DJ, et al. Incidence and clinical characteristics of transfusion-associated circulatory overload using an active

- surveillance algorithm. *Vox Sanguinis*. 2017;112(1):56-63. doi:10.1111/vox.12466
33. Spindler-Raffel E, Benjamin RJ, McDonald CP, et al. Enlargement of the WHO international repository for platelet transfusion-relevant bacteria reference strains. *Vox Sanguinis*. 2017;112(8):713-722. doi:10.1111/vox.12548
  34. Lorenzin B. Decreto 2 novembre 2015 "Disposizioni relative ai requisiti di qualità" e sicurezza del sangue e degli emocomponenti". Ministero della Salute .
  35. Catalano L, Piccinini V, Pati I, et al. ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ Italian Blood System 2020: activity data, haemovigilance and epidemiological surveillance.
  36. *Global Forum for Blood Safety: Patient Blood Management*.
  37. Buddeberg F, Schimmer BB, Spahn DR. Transfusion-transmissible infections and transfusion-related immunomodulation. *Best Practice and Research: Clinical Anaesthesiology*. 2008;22(3):503-517. doi:10.1016/j.bpa.2008.05.003
  38. di Bartolomeo E, Merolle L, Marraccini C, et al. Patient blood management: Transfusion appropriateness in the post-operative period. *Blood Transfusion*. 2019;17(6):459-464. doi:10.2450/2019.0035-19
  39. Awada WN, Mohmoued MF, Radwan TM, Hussien GZ, Elkady HW. Continuous and noninvasive hemoglobin monitoring reduces red blood cell transfusion during neurosurgery: a prospective cohort study. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*. 2015;29(6):733-740. doi:10.1007/s10877-015-9660-4
  40. I Tre pilastri del Patient Blood Management.
  41. Hofmann A, Farmer S, Shander A. Five Drivers Shifting the Paradigm from Product-Focused Transfusion Practice to Patient Blood Management. *The Oncologist*. 2011;16(S3):3-11. doi:10.1634/theoncologist.2011-s3-3
  42. Mueller MM, van Remoortel H, Meybohm P, et al. Patient Blood Management: Recommendations from the 2018 Frankfurt Consensus Conference. In: *JAMA - Journal of the American Medical Association*. Vol 321. American Medical Association; 2019:983-997. doi:10.1001/jama.2019.0554

43. Franchini M, Marano G, Veropalumbo E, et al. Patient Blood Management: A revolutionary approach to transfusion medicine. *Blood Transfusion*. 2019;17(3):191-195. doi:10.2450/2019.0109-19
44. Shander A, Javidroozi M, Naqvi S, et al. An update on mortality and morbidity in patients with very low postoperative hemoglobin levels who decline blood transfusion (CME). *Transfusion (Paris)*. 2014;54(1):2688-2695. doi:10.1111/trf.12565
45. Holland P v. *Consent for Transfusion: Is It Informed?*; 1997.
46. Gohel MS, Bulbulia RA, Slim FJ, Poskitt KR, Whyman MR. How to approach major surgery where patients refuse blood transfusion (including Jehovah's Witnesses). *Ann R Coll Surg Engl*. 2005;87(1):3-14. doi:10.1308/1478708051414
47. Kearns SR, Connolly EM, McNally S, Mcnamara DA, Deasy J. *Randomized Clinical Trial of Diathermy versus Scalpel Incision in Elective Midline Laparotomy*. Vol 88.; 2000. www.bjs.co.uk
48. Martyn V, Farmer SL, Wren MN, et al. *The Theory and Practice of Bloodless Surgery*. www.elsevier.com/locate/transci
49. Boldt J, Weber A, Mailer K, Papsdorf M, Schuster P. *Clinical Investigations Acute Normovolaemic Haemodilution vs Controlled Hypotension for Reducing the Use of Allogeneic Blood in Patients Undergoing Radical Prostatectomy* † Downloaded From. Vol 82.; 1999. <http://bja.oxfordjournals.org/>
50. Murray D. Acute normovolemic hemodilution. *European Spine Journal*. 2004;13(SUPPL. 1). doi:10.1007/s00586-004-0755-8
51. *Annotation HAEMATOLOGICAL CARE OF THE JEHOVAH'S WITNESS PATIENT\**.
52. Hudgins K, Carter E. Blood Conservation: Exploring Alternatives to Blood Transfusions. *Critical Care Nursing Quarterly*. 2019;42(2):187-191. doi:10.1097/CNQ.0000000000000252
53. <https://www.rxlist.com/aranesp-drug.htm#description>. Rx List. Aranesp .
54. Figueiredo RS, Thakkar RG, Ainley PR, Wilson CH. Review of abdominal solid organ transplantation in Jehovah's Witness patients. *World J Transplant*. 2019;9(5):94-102. doi:10.5500/wjt.v9.i5.94
55. Baker RJ, Watson CJ. *Renal Transplantation*.

56. Tsalouchos A, Salvadori M. Valutazione del paziente candidato al trapianto di rene. *Giornale di Tecniche Nefrologiche e Dialitiche*. 2018;30(2):158-165. doi:10.1177/0394936218783197
57. *Centro Nazionale Trapianti 2020 RETENAZIONALE TRAPIANTI*.
58. Trapianti CN. *DONAZIONE & TRAPIANTO*.
59. Lentine KL, Smith JM, Hart A, et al. *OPTN/SRTR 2020 Annual Data Report: Kidney*.
60. Ammirati AL. Chronic kidney disease. *Revista da Associacao Medica Brasileira*. 2020;66:3-9. doi:10.1590/1806-9282.66.S1.3
61. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, et al. *Prevalence of Chronic Kidney Disease in the United States*. www.jama.com
62. Thomas B, Matsushita K, Abate KH, et al. Global cardiovascular and renal outcomes of reduced GFR. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2017;28(7):2167-2179. doi:10.1681/ASN.2016050562
63. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, et al. Global prevalence of chronic kidney disease - A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2016;11(7). doi:10.1371/journal.pone.0158765
64. Stanifer JW, Kilonzo K, Wang D, et al. Traditional Medicines and Kidney Disease in Low- and Middle-Income Countries: Opportunities and Challenges. *Seminars in Nephrology*. 2017;37(3):245-259. doi:10.1016/j.semnephrol.2017.02.005
65. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, et al. Chronic kidney disease: Global dimension and perspectives. *The Lancet*. 2013;382(9888):260-272. doi:10.1016/S0140-6736(13)60687-X
66. *Official Journal Of the InternatiOnal SOciety Of Nephrology KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease*. www.publicationethics.org
67. Kanda H, Hirasaki Y, Iida T, et al. Perioperative Management of Patients With End-Stage Renal Disease. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2017;31(6):2251-2267. doi:10.1053/j.jvca.2017.04.019
68. Romagnani P, Remuzzi G, Glassock R, et al. Chronic kidney disease. *Nature Reviews Disease Primers*. 2017;3. doi:10.1038/nrdp.2017.88



69. *Cells Electroneutrally Because Na + Entry Accompanies H + Exit on the Electroneutral Na + /H + Exchanger. 6 When 2-Agonist Agents Shift K + Into.*
70. Francisco S, Veterans F. *Uremic Acidosis Principal Discussant: DAVID G. WARNOCK.* Vol 34.; 1988.
71. Bailey JL. *Metabolic Acidosis: An Unrecognized Cause of Morbidity in the Patient with Chronic Kidney Disease.* Vol 68.; 2005.
72. Unagami K, Okumi M, Tamura T, Ishida H, Tanabe K, Nitta K. Treatment of Posttransplantation Anemia. *Contributions to Nephrology.* 2018;195:92-101. doi:10.1159/000486939
73. McClellan W, Aronoff SL, Bolton WK, et al. The prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease. *Current Medical Research and Opinion.* 2004;20(9):1501-1510. doi:10.1185/030079904X2763
74. Kalra PR, Greenlaw N, Ferrari R, et al. Hemoglobin and Change in Hemoglobin Status Predict Mortality, Cardiovascular Events, and Bleeding in Stable Coronary Artery Disease. *American Journal of Medicine.* 2017;130(6):720-730. doi:10.1016/j.amjmed.2017.01.002
75. Hsu CY. *Epidemiology of Anemia Associated with Chronic Renal Insufficiency.*
76. Miller LM, Sood MM, Sood AR, et al. Cardiovascular disease in end-stage renal disease: The challenge of assessing and managing cardiac disease in dialysis patients. *International Urology and Nephrology.* 2010;42(4):1007-1014. doi:10.1007/s11255-010-9857-x
77. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JFE. Chronic kidney disease: Effects on the cardiovascular system. *Circulation.* 2007;116(1):85-97. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.678342
78. Bidani AK, Griffin KA, Williamson G, Wang X, Loutzenhiser R. Protective importance of the myogenic response in the renal circulation. *Hypertension.* 2009;54(2):393-398. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.133777
79. Ichael M, Lag JK, Helton AKW, et al. *BLOOD PRESSURE AND END-STAGE RENAL DISEASE IN MEN 13 BLOOD PRESSURE AND END-STAGE RENAL DISEASE IN MEN From the Departments of Medicine and Epidemiology (M.* Vol 334. Massachusetts Medical Society; 1996.

80. London GM. *THE CLINICAL EPIDEMIOLOGY OF CARDIOVASCULAR DISEASE IN CHRONIC KIDNEY DISEASE*.
81. Glasscock RJ, Pecoits-Filho R, Barberato SH. Left ventricular mass in chronic kidney disease and ESRD. In: *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. Vol 4. ; 2009. doi:10.2215/CJN.04860709
82. Francisco S, Veterans F. *Uremic Acidosis Principal Discussant: DAVID G. WARNOCK*. Vol 34.; 1988.
83. *Official Journal Of the InternatiOnal SOciety Of Nephrology KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease*. www.publicationethics.org
84. Hunsicker LG, Adler S, Caggiula A, et al. Predictors of the progression of renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Kidney International*. 1997;51(6):1908-1919. doi:10.1038/ki.1997.260
85. Tordoir JHM, Bode AS, van Loon MM. Preferred strategy for hemodialysis access creation in elderly patients. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2015;49(6):738-743. doi:10.1016/j.ejvs.2015.02.006
86. Wallace EL, Fissell RB, Golper TA, et al. Catheter insertion and perioperative practices within the ISPD North American Research Consortium. *Peritoneal Dialysis International*. 2016;36(4):382-386. doi:10.3747/pdi.2015.00089
87. Leurs P, Machowska A, Lindholm B. Timing of dialysis initiation: When to start? Which treatment? *Journal of Renal Nutrition*. 2015;25(2):238-241. doi:10.1053/j.jrn.2014.10.015
88. Knoll G, Cockfield S, Blydt-Hansen T, et al. Canadian Society of Transplantation consensus guidelines on eligibility for kidney transplantation. *CMAJ*. 2005;173(10):1181-1184. doi:10.1503/cmaj.051291
89. Obert R, Olfe AW, Alarie V, et al. *Number 23 · 1725 MOR TALITY IN PATIENTS ON DIALYSIS AND TRANSPL ANT RECIPIENTS*. Vol 341.; 1999.
90. Jaar BG, Chang A, Plantinga L. Can we improve quality of life of patients on dialysis? *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2013;8(1):1-4. doi:10.2215/CJN.11861112
91. Loos C, Briançon S, Frimat L, Hanesse B, Kessler M. *Effect of End-Stage Renal Disease on the Quality of Life of Older Patients A*. Vol 51.; 2003.

92. Griva K, Davenport A, Harrison M, Newman SP. The impact of treatment transitions between dialysis and transplantation on illness cognitions and quality of life - A prospective study. *British Journal of Health Psychology*. 2012;17(4):812-827. doi:10.1111/j.2044-8287.2012.02076.x
93. Schipper K, Abma TA, Koops C, Bakker I, Sanderman R, Schroevers MJ. Sweet and sour after renal transplantation: A qualitative study about the positive and negative consequences of renal transplantation. *British Journal of Health Psychology*. 2014;19(3):580-591. doi:10.1111/bjhp.12057
94. Foster JG, Foster KJ. Care of the Renal Transplant Patient. *Primary Care - Clinics in Office Practice*. 2020;47(4):703-712. doi:10.1016/j.pop.2020.08.007
95. Sharma V, Roy R, Piscoran O, Summers A, van Dellen D, Augustine T. Living donor kidney transplantation: Let's talk about it. *Clinical Medicine, Journal of the Royal College of Physicians of London*. 2020;20(3):346-348. doi:10.7861/clinmed.2020-0047
96. *KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of Candidates for Kidney Transplantation*. [www.transplantjournal.com](http://www.transplantjournal.com)
97. Starzl TE, Marchioro TL, Dickinson TC, Rifkind D, Stonington OG, Waddell WR. *Technique of Renal Homotransplantation Experience With 42 Cases*. <http://archsurg.jamanetwork.com/>
98. *Principles of Surgery Tenth Edition*.
99. Ekser B, Baldan N, Margani G, et al. Monolateral placement of both kidneys in dual kidney transplantation: Low surgical complication rate and short operating time. In: *Transplant International*. Vol 19. ; 2006:485-491. doi:10.1111/j.1432-2277.2006.00309.x
100. Rigotti P, Capovilla G, di Bella C, et al. A single-center experience with 200 dual kidney transplantations. *Clinical Transplantation*. 2014;28(12):1433-1440. doi:10.1111/ctr.12475
101. Vascular complications following kidney transplant: the role of color-Doppler imaging. Published online 2012.
102. Vistoli F, Perrone V, Amorese G, Boggi U, Orlando G. Kidney Transplant Recipient Surgery. In: *Kidney Transplantation, Bioengineering, and Regeneration: Kidney Transplantation in the Regenerative Medicine Era*. Elsevier Inc.; 2017:111-125. doi:10.1016/B978-0-12-801734-0.00009-6

103. Duckett T, Bretan PN, Cochran ST, Rajfer J, Rosenthal JT. Noninvasive radiological diagnosis of renal vein thrombosis in renal transplantation. *Journal of Urology*. 1991;146(2):403-406. doi:10.1016/S0022-5347(17)37806-0
104. Fervenza FC, Lafayette RA, Alfrey EJ, Petersen J. *BRIEF REVIEW Renal Artery Stenosis in Kidney Transplants*.
105. Mangray M, Vella JP. Hypertension after kidney transplant. *American Journal of Kidney Diseases*. 2011;57(2):331-341. doi:10.1053/j.ajkd.2010.10.048
106. Weir MR, Salzberg DJ. Management of hypertension in the transplant patient. *Journal of the American Society of Hypertension*. 2011;5(5):425-432. doi:10.1016/j.jash.2011.07.003
107. Bruno S, Remuzzi G, Ruggenenti P. Transplant Renal Artery Stenosis. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2004;15(1):134-141. doi:10.1097/01.ASN.0000099379.61001.F8
108. loubeyre1997.
109. Brown ED, Michael •, Chen YM, Wolfman NT, Ott DJ, Watson NE. *Complications of Renal Transplantation: Evalu-Ation with US and Ra-Dionuclide Imaging 1 LEARNING OBJECTIVES FOR TEST 1.*; 2000.
110. Lockhart ME, Robbin ML. *Renal Vascular Imaging Ultrasound and Other Modalities*.
111. Lim AKH, Kansal A, Kanellis J. Factors associated with anaemia in kidney transplant recipients in the first year after transplantation: A cross-sectional study. *BMC Nephrology*. 2018;19(1). doi:10.1186/s12882-018-1054-7
112. Bamgbola OF. Spectrum of anemia after kidney transplantation: pathophysiology and therapeutic implications. *Clinical Transplantation*. 2016;30(10):1185-1194. doi:10.1111/ctr.12813
113. Rostami Z, Shafighi N, Baghersad MM, Einollahi B. Risk factors for immediate anemia in renal transplant recipients: A single-center experience. In: *Transplantation Proceedings*. Vol 43. ; 2011:581-583. doi:10.1016/j.transproceed.2011.01.072
114. Mix TCH, Kazmi W, Khan S, et al. Anemia: A Continuing Problem Following Kidney Transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2003;3(11):1426-1433. doi:10.1046/j.1600-6135.2003.00224.x

115. Sam R, Hart P, Haghghat R, Ing TS. Hypervolemic hypernatremia in patients recovering from acute kidney injury in the intensive care unit. *Clinical and Experimental Nephrology*. 2012;16(1):136-146. doi:10.1007/s10157-011-0537-7
116. Kitamura K, Nakai K, Fujii H, Ishimura T, Fujisawa M, Nishi S. Pre-Transplant Erythropoiesis-Stimulating Agent Hypo-Responsiveness and Post-Transplant Anemia. *Transplantation Proceedings*. 2015;47(6):1820-1824. doi:10.1016/j.transproceed.2015.06.012
117. Aydin Z, van Zonneveld AJ, de Fijter JW, Rabelink TJ. New horizons in prevention and treatment of ischaemic injury to kidney transplants. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2007;22(2):342-346. doi:10.1093/ndt/gfl690
118. Mehrabi A, Mood ZA, Sadeghi M, et al. Thymoglobulin and ischemia reperfusion injury in kidney and liver transplantation. In: *Nephrology Dialysis Transplantation*. Vol 22. ; 2007. doi:10.1093/ndt/gfm651
119. Ganz T. Heparin and iron regulation, 10 years later. *Blood*. 2011;117(17):4425-4433. doi:10.1182/blood-2011-01-258467
120. Poesen R, Bammens B, Claes K, et al. Prevalence and determinants of anemia in the immediate postkidney transplant period. *Transplant International*. 2011;24(12):1208-1215. doi:10.1111/j.1432-2277.2011.01340.x
121. Boggi U, Vistoli F, Amorese G, et al. Results of pancreas transplantation alone with special attention to native kidney function and proteinuria in type 1 diabetes patients. *Review of Diabetic Studies*. 2011;8(2):259-267. doi:10.1900/RDS.2011.8.259
122. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, Green A, Soltész G, EURODIAB Study Group the. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. *The Lancet*. 373:2027-2033. doi:10.1016/S0140
123. Gregg EW, Li Y, Wang J, et al. Changes in Diabetes-Related Complications in the United States, 1990–2010. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(16):1514-1523. doi:10.1056/nejmoa1310799

124. Gruessner RWG, Gruessner AC. The current state of pancreas transplantation. *Nature Reviews Endocrinology*. 2013;9(9):555-562. doi:10.1038/nrendo.2013.138
125. Kandaswamy R, Stock PG, Miller J, et al. *OPTN/SRTR 2020 Annual Data Report: Pancreas*.
126. Dean PG, Kukla A, Stegall MD, Kudva YC. Pancreas transplantation. *BMJ (Online)*. 2017;357. doi:10.1136/bmj.j1321
127. Wiseman AC. The role of kidney-pancreas transplantation in diabetic kidney disease. *Current Diabetes Reports*. 2010;10(5):385-391. doi:10.1007/s11892-010-0136-0
128. Farney AC, Rogers J, Orlando G, Stratta RJ. Simultaneous transplantation of the living donor kidney and deceased donor pancreas and other transplant options for diabetic and uremic patients. *Current Opinion in Organ Transplantation*. 2015;20(1):103-107. doi:10.1097/MOT.0000000000000147
129. Kobayashi T, Gruessner AC, Wakai T, Sutherland DER. Three types of simultaneous pancreas and kidney transplantation. In: *Transplantation Proceedings*. Vol 46. Elsevier USA; 2014:948-953. doi:10.1016/j.transproceed.2013.11.058
130. Gruessner AC, Sutherland DER, Dunn DL, et al. *Pancreas after Kidney Transplants in Posturemic Patients with Type I Diabetes Mellitus Materials and Methods Study Population.*; 2001.
131. 980-2007 M ikko H aapio, md1 C arola G ronhagen-Riska, md, phd2 J aakko H elve, md2 Patrik Finne, md, phd3,4 Per-H enrik G roop, md, phd1. Published online 2010. doi:10.2337/dcl0-0030
132. Vrakas G, Arantes RM, Gerlach U, Reddy S, Friend P, Vaidya A. Solitary pancreas transplantation: A review of the UK experience over a period of 10 yr. *Clinical Transplantation*. 2015;29(12):1195-1202. doi:10.1111/ctr.12650
133. Gruessner RWG, Sutherland DER, Kandaswamy R, Gruessner AC. Over 500 solitary pancreas transplants in nonuremic patients with brittle diabetes mellitus. *Transplantation*. 2008;85(1):42-47. doi:10.1097/01.tp.0000296820.46978.3f

134. Paty BW, Lanz K, Kendall DM, Sutherland DER, Robertson ARP. *RESTORED HYPOGLYCEMIC COUNTERREGULATION IS STABLE IN SUCCESSFUL PANCREAS TRANSPLANT RECIPIENTS FOR UP TO 19 YEARS AFTER TRANSPLANTATION I*. Vol 72.; 2001.
135. Fridell JA, Powelson JA. Pancreas after kidney transplantation: Why is the most logical option the least popular? *Current Opinion in Organ Transplantation*. 2015;20(1):108-114. doi:10.1097/MOT.0000000000000160
136. Wiseman AC. Pancreas transplant options for patients with type 1 diabetes mellitus and chronic kidney disease: Simultaneous pancreas kidney or pancreas after kidney? *Current Opinion in Organ Transplantation*. 2012;17(1):80-86. doi:10.1097/MOT.0b013e32834ee73a
137. Larsen JL. Pancreas transplantation: Indications and consequences. *Endocrine Reviews*. 2004;25(6):919-946. doi:10.1210/er.2002-0036
138. Dionigi R. *Dionigi Chirurgia Chirurgia Specialistica*. Vol II. 2017th ed. (Edra, ed.); 2017.
139. Banga N, Hadjianastassiou VG, Mamode N, et al. Outcome of surgical complications following simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2012;27(4):1658-1663. doi:10.1093/ndt/gfr502
140. Ramessur Chandran S, Kanellis J, Polkinghorne KR, Saunder AC, Mulley WR. Early pancreas allograft thrombosis. *Clinical Transplantation*. 2013;27(3):410-416. doi:10.1111/ctr.12105
141. Boggi U, Vistoli F, del Chiaro M, et al. Total duodenectomy with enteric duct drainage: A rescue operation for duodenal complications occurring after pancreas transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2010;10(3):692-697. doi:10.1111/j.1600-6143.2009.02981.x
142. Page M, Rimmelé T, Ber CE, et al. Early relaparotomy after simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Transplantation*. 2012;94(2):159-164. doi:10.1097/TP.0b013e318254dae1
143. Garvin PJ, Burton FR. *A Laboratory Model for Evaluation of Posttransplant Pancreatic Exocrine Secretion*. Vol 6.
144. Singh RP, Vrakas G, Hayek S, et al. Clinically significant peripancreatic fluid collections after simultaneous pancreas-kidney transplantation.

- Transplantation*. 2013;95(10):1263-1269.  
doi:10.1097/TP.0b013e318289c978
145. *Centro Nazionale Trapianti 2020 RETENAZIONALE TRAPIANTI*.
  146. Bramstedt KA. Transfusion contracts for Jehovah's witnesses receiving organ transplants: Ethical necessity or coercive pact? *Journal of Medical Ethics*. 2006;32(4):193-195. doi:10.1136/jme.2005.012815
  147. Boggi U, Vistoli F, del Chiaro M, et al. Kidney and pancreas transplants in Jehovah's witnesses: Ethical and practical implications. In: *Transplantation Proceedings*. Vol 36. ; 2004:601-602. doi:10.1016/j.transproceed.2004.02.045
  148. Carvalho Fiel D, Nunes Ficher K, Bernardi Taddeo J, et al. Is There Sufficient Evidence Justifying Limited Access of Jehovah's Witness Patients to Kidney Transplantation? *Transplantation*. Published online 2021:249-254. doi:10.1097/TP.0000000000003227
  149. Jabbour N, Gagandeep S, Mateo R, Sher L, Genyk Y, Selby R. Transfusion free surgery: Single institution experience of 27 consecutive liver transplants in Jehovah's witnesses. *J Am Coll Surg*. 2005;201(3):412-417. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2005.04.006
  150. Bramstedt KA. Transfusion contracts for Jehovah's witnesses receiving organ transplants: Ethical necessity or coercive pact? *Journal of Medical Ethics*. 2006;32(4):193-195. doi:10.1136/jme.2005.012815
  151. Maldonado JR, Keeffe EB. *LIVER TRANSPLANTATION FOR ALCOHOLIC LIVER DISEASE Selection and Outcome*.
  152. Italiana di Nefrologia S. *Linee Guida per Il Trattamento Dell'anemia Nell'insufficienza Renale Cronica Guidelines for the Treatment of Anemia in Chronic Renal Failure*.
  153. *Protocolli DI DeSeNSIbIlIzzazIoNe IN RIceveNtI ImmuNIzzatI Nel TraPIaNto DI ReNe Da DoNatore VIveNte*.



