

Problemi chirurgici nel trapianto di rene e di pancreas

Position paper

Coordinatore: Capocasale E. (Parma)

Autori : Berardinelli L.(Milano), Beretta C. (Milano), Berloco P.(Roma), Boggi U. (Pisa), Boschiero L.(Verona), Bretto P. (Torino),Capocasale E.(Parma), Carmellini M. (Siena), Citterio F.(Roma), Concone G. (Milano), De Carlis L.(Milano), De Rosa P. (Salerno), Del Gaudio M. (Bologna), Di Sandro S.(Milano), Ditonno P.(Bari), Faenza A. (Bologna), Famulari A. (L'Aquila), Giacomoni A. (Milano), Giovannoni M. (Modena), Iaria M. (Parma), Lauterio A. (Milano), Lasaponara F.(Torino),Mazzoni M.P. (Parma), Nicita G. (Firenze),Orsenigo E. (Milano), Parolini D. (Milano), Pietrabissa A. (Pavia), Pinna A. D. (Bologna),Pisani F. (L'Aquila), Ravaioli M. (Bologna), Rigotti P. (Padova), Romagnoli J.(Roma), Rossetti O. (Milano), Secchi A. (Milano), Socci C. (Milano), Vistoli F. (Pisa)

Indice

Chirurgia preliminare al trapianto renale

litiasi biliare

malattia diverticolare

arteriopatie e aneurismi dell'asse aorto-iliaco-femorale, insufficienza cerebro-vascolare

obesità

nefropatie

Tecniche di prelievo di rene da donatore vivente

tecnica mini- open

tecnica laparoscopica

tecnica robotica

Management intra e post-operatorio del donatore di rene da vivente

Management intra-operatorio del ricevente di trapianto renale

Criteri di selezione del candidato al trapianto di pancreas

Valutazione urologica pre-trapianto e trattamento delle gravi

anomalie delle basse vie urinarie

Trattamento del rene trapiantato non funzionante

La conservazione dell'organo

Chirurgia preliminare al trapianto renale

litiasi biliare

La calcolosi della colecisti rappresenta una delle più comuni patologie dell'apparato digerente, la cui incidenza nella popolazione generale è compresa fra il 10% e 20%, di più frequente riscontro nel sesso femminile e con differenze di incidenza in relazione all'età, allo stile di vita, alla presenza di diabete e al gruppo etnico di appartenenza [1,2]. L'incidenza nella popolazione dei pazienti in uremia terminale è pressoché identica a quella della popolazione generale [3].

Nella maggior parte dei casi la malattia è asintomatica, in Italia oltre l'80% dei casi è asintomatico [4,5], e la diagnosi è in genere occasionale nel corso di esami eseguiti per altra patologia (gravidanza, campagne di screening, ecc.). Diversi studi riportano che la probabilità che la calcolosi divenga sintomatica sia pari al 10% entro cinque anni dalla diagnosi e del 20% dopo 20 anni [1,6-8], con un rischio di complicanze (colecistite, colangite, pancreatite biliare) per anno dello 0.3-3% [9-11]. Il rischio di sviluppare sintomi è quindi relativamente basso e si riduce all'aumentare del tempo dalla diagnosi. Pertanto nei pazienti asintomatici non si ritiene necessario l'intervento di colecistectomia, l'indicazione viene posta solo in caso di comparsa di sintomatologia dolorosa addominale (coliche biliari e/o colecistite), colangite e ittero [1].

La necessità di sottoporre a colecistectomia profilattica tutti i pazienti asintomatici candidati a trapianto renale è ancora oggi argomento di discussione, infatti mancano linee guida condivise e basate su studi a larga scala sulla reale necessità dell'intervento. In particolare è possibile osservare come nelle linee guida di altre società scientifiche che si occupano di trapianto di rene (inglese, canadese) la presenza di calcolosi della colecisti nei pazienti asintomatici non venga considerata una controindicazione al trapianto renale, tantomeno si ritiene necessario uno screening pre-trapianto poiché manca un'evidenza scientifica concreta a supporto di tale pratica così come sulla necessità di un intervento chirurgico [12, 13]. Altre Società Scientifiche raccomandano invece la colecistectomia di routine [14] in quanto che nei pazienti sottoposti a trapianto di organo solido (rene, pancreas, cuore) è stato riscontrato un'incidenza di complicanze biliari più elevata rispetto a quella della popolazione generale [14-16], peraltro con percentuali di morbilità e mortalità maggiori [15, 17].

La diffusione della tecnica laparoscopica ha reso l'intervento chirurgico di colecistectomia il trattamento di scelta della calcolosi sintomatica non complicata. L'approccio laparoscopico in regime di elezione garantisce nei pazienti in buone condizioni generali e in assenza di complicanze della calcolosi una scarsa incidenza di complicanze intra e post-operatorie, mortalità pressoché nulla e ridotti tempi di degenza rispetto a quanto si registrano se l'intervento chirurgico è eseguito con accesso laparotomico e in regime d'urgenza. Sulla base di tale evidenza alcuni Autori propongono pertanto l'intervento chirurgico a tutti i pazienti asintomatici in buone condizioni generali [18, 19].

L'esecuzione di una colecistectomia di routine in tutti i candidati a trapianto renale con riscontro di calcolosi biliare asintomatica è controversa. In una recente review [20] viene enfatizzata la scarsità di dati a riguardo di questa specifica classe di pazienti e soprattutto l'assenza di studi clinici adeguati, rimandando di fatto all'esperienza dei singoli centri.

Le complicanze gastrointestinale rappresentano, dopo le infezioni, la seconda causa di morbilità nei pazienti trapiantati renali [21], in particolare l'insorgenza di addome acuto si associa ad un elevato rischio di perdita dell'organo trapiantato [22].

L'incidenza di calcolosi biliare, che abbiamo detto essere simile a quella della popolazione generale nei candidati a trapianto, diviene invece più elevata nei pazienti già trapiantati, in particolare se affetti da diabete [14,17,23] e più frequentemente sintomatica [20]. Inoltre nei casi in cui si rende necessario un intervento chirurgico di colecistectomia in regime d'urgenza le percentuali di morbilità e mortalità sono elevate, nell'ordine del 33% e del 5.6% rispettivamente [15,17], con tassi di perdita dell'organo trapiantato del 20% circa [15].

Le terapie immunosoppressive a cui vengono sottoposti i pazienti trapiantati (sia per tipologia che per dose di farmaci somministrati) costituiscono un importante fattore di rischio per lo sviluppo di complicanze biliari dopo trapianto [24,25]. L'immunosoppressione, infatti, mascherando focolai d'infezione e riducendo l'intensità della sintomatologia dolorosa, determina un allungamento dei tempi di diagnosi, favorendo l'insorgenza di uno stato settico generalizzato, potenzialmente letale .

In particolare i farmaci immunosoppressivi utilizzati possono favorire l'insorgenza di una colecistite acuta. Kao et al.[20] descrivono un aumento dell'incidenza di calcolosi biliare nei pazienti il cui regime immunosoppressivo è basato sull'impiego della ciclosporina (incidenza a 2 anni: 8% nel gruppo senza ciclosporina, 22% nei pazienti trattati).Infatti è descritto che la ciclosporina induce un aumento della colestasi ed una riduzione del deflusso biliare favorendo quindi la formazioni di calcoli [24,26]. Gli stessi Autori [20] evidenziano che la colecistectomia in regime di elezione prima del trapianto renale non comporta alcun aumento di morbilità rispetto alla popolazione generale. Allo stesso modo Graham

et al. [15] su una coorte di 551 pazienti non hanno riscontrato significativi tassi di complicanze nei pazienti sottoposti a colecistectomia profilattica, mentre il 18% dei pazienti trapiantati e non precedentemente colecistectomizzati sono stati sottoposti ad intervento chirurgico urgente con una morbilità del 14% ed una mortalità del 7%. Altri Autori invece non hanno riportato un significativo aumento delle complicanze quando l'intervento è eseguito dopo il trapianto, non proponendo di fatto la colecistectomia profilattica [27-29], anche se è stato evidenziato che, rispetto alla storia naturale della colelitiasi nella popolazione generale, nei pazienti trapiantati la comparsa di sintomi e/o di complicanze biliari siano più frequenti e ad insorgenza più precoce. Sianesi et al. [28] hanno riportato che il 39% dei pazienti trapiantati di rene ed affetti da calcolosi asintomatica della colecisti prima del trapianto, hanno sviluppato sintomi in media entro 42 mesi dopo il trapianto.

In conclusione, le evidenze scientifiche al momento disponibili, in particolare l'assenza di studi clinici controllati che raggruppino una coorte di pazienti con valore statisticamente significativo, non permettono una valutazione definitiva. Tuttavia il rischio di complicanze della calcolosi biliare dopo il trapianto è notevolmente superiore a quanto registrato nei pazienti sottoposti a colecistectomia profilattica pre-trapianto. L'impiego della tecnica laparoscopica garantisce percentuali di complicanze esigue e mortalità nulla, oltre che essere una procedura ben tollerata dal paziente, al di là di ogni considerazione di carattere estetico, per la riduzione del dolore post-operatorio e dei tempi di degenza. Sulla base di tali considerazioni, nei pazienti affetti da calcolosi biliare asintomatica ed in condizioni generali di rischio accettabile si consiglia l'intervento chirurgico di colecistectomia laparoscopica. Fanno eccezione i pazienti asintomatici portatori di fattori di rischio, microlitiasi e colecistite scleroatrofica, per i quali si raccomanda l'intervento chirurgico quale requisito fondamentale per l'iscrizione in lista di attesa per trapianto renale.

Bibliografia

1. Sakorafas GH, Milingos D, Peros G. Asymptomatic cholelithiasis: is cholecystectomy really needed? A critical reappraisal 15 years after the introduction of laparoscopic cholecystectomy. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 1313-1325.
2. Coelho JC, Bonilha R, Pitaki SA et al. Prevalence of gallstones in a Brazilian population. *Int Surg* 1999; 84: 25-28.
3. Brito AT, Azevedo LS, Nahas WC et al. Cholelithiasis in patients on the kidney transplant waiting list. *Clinics (Sao Paulo)* 2010; 65: 389-391.

4. The epidemiology of gallstone disease in Rome, Italy. Part II. Factors associated with the disease. The Rome Group for Epidemiology and Prevention of Cholelithiasis (GREPCO). *Hepatology* 1988; 8: 907-913.
5. The epidemiology of gallstone disease in Rome, Italy. Part I. Prevalence data in men. The Rome Group for Epidemiology and Prevention of Cholelithiasis (GREPCO). *Hepatology* 1988; 8: 904-906.
6. Festi D, Reggiani ML, Attili AF et al. Natural history of gallstone disease: Expectant management or active treatment? Results from a population-based cohort study. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 719-724.
7. Gracie WA, Ransohoff DF. The natural history of silent gallstones: the innocent gallstone is not a myth. *N Engl J Med* 1982; 307: 798-800.
8. Hermann RE. The spectrum of biliary stone disease. *Am J Surg* 1989; 158: 171-173.
9. Friedman GD, Raviola CA, Fireman B. Prognosis of gallstones with mild or no symptoms: 25 years of follow-up in a health maintenance organization. *J Clin Epidemiol* 1989; 42: 127-136.
10. Gurusamy KS, Davidson BR. Surgical treatment of gallstones. *Gastroenterol Clin North Am* 2010; 39: 229-244, viii.
11. Murshid KR. Asymptomatic gallstones: should we operate? *Saudi J Gastroenterol* 2007; 13: 57-69.
12. Knoll G, Cockfield S, Blydt-Hansen T et al. Canadian Society of Transplantation consensus guidelines on eligibility for kidney transplantation. *CMAJ* 2005; 173: 1181-1184.
13. Association UR. UK Renal Association Guidelines 5th Ed. www.renal.org/guidelines 2010.
14. Sarkio S, Salmela K, Kyllonen L et al. Complications of gallstone disease in kidney transplantation patients. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 886-890.
15. Graham SM, Flowers JL, Schweitzer E et al. The utility of prophylactic laparoscopic cholecystectomy in transplant candidates. *Am J Surg* 1995; 169: 44-48; discussion 48-49.
16. Boline GB, Gifford RR, Yang HC et al. Cholecystectomy in the potential heart transplant patient. *J Heart Lung Transplant* 1991; 10: 269-274.
17. Melvin WS, Meier DJ, Elkhammas EA et al. Prophylactic cholecystectomy is not indicated following renal transplantation. *Am J Surg* 1998; 175: 317-319.
18. Aslar AK, Ertan T, Oguz H et al. Impact of laparoscopy on frequency of surgery for treatment of gallstones. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2003; 13: 315-317.
19. Venneman NG, van Erpecum KJ. Gallstone disease: Primary and secondary prevention. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006; 20: 1063-1073.

20. Kao LS, Kuhr CS, Flum DR. Should cholecystectomy be performed for asymptomatic cholelithiasis in transplant patients? *J Am Coll Surg* 2003; 197: 302-312.
21. G. Costa, F. Stella, F. Tomassini, L. Venturini, B. Frezza, L. Fazzari Vs, C.M. De Marco, G. Cancrini, G. Regine. L'addome acuto nel paziente trapiantato renale. Considerazioni epidemiologiche, diagnostiche e terapeutiche in DEA non dedicati. *G Chir* 2010; 31: 497-501.
22. Gil-Vernet S, Amado A, Ortega F et al. Gastrointestinal complications in renal transplant recipients: MITOS study. *Transplant Proc* 2007; 39: 2190-2193.
23. Lowell JA, Stratta RJ, Taylor RJ et al. Cholelithiasis in pancreas and kidney transplant recipients with diabetes. *Surgery* 1993; 114: 858-863; discussion 863-854.
24. Helderman JH, Goral S. Gastrointestinal complications of transplant immunosuppression. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 277-287.
25. Bhatia DS, Bowen JC, Money SR et al. The incidence, morbidity, and mortality of surgical procedures after orthotopic heart transplantation. *Ann Surg* 1997; 225: 686-693; discussion 693-684.
26. Tank AH, Sutariya VK, Modi PR. De Novo Esophageal Carcinoma in Post-liver Transplant Patient. *Int J Organ Transplant Med* 2014; 5: 175-177.
27. Jackson T, Treleaven D, Arlen D et al. Management of asymptomatic cholelithiasis for patients awaiting renal transplantation. *Surg Endosc* 2005; 19: 510-513.
28. Sianesi M, Capocasale E, Ferreri G et al. The role of cholecystectomy in renal transplantation. *Transplant Proc* 2005; 37: 2129-2130.
29. Kao LS, Flowers C, Flum DR. Prophylactic cholecystectomy in transplant patients: a decision analysis. *J Gastrointest Surg* 2005; 9: 965-972.

malattia diverticolare

L'uremia terminale (ESRD) attualmente colpisce 404-1022 persone per milione di abitanti in Europa (1-2) e spesso si associa ad una patologia colo-rettale. Inoltre il trattamento immunosoppressivo necessario dopo trapianto renale può predisporre i pazienti a una vasta gamma di sequele della patologie del colon-retto con un impatto importante sulla sopravvivenza del graft (3-4).

Non esistono studi prospettici randomizzati che valutino le complicanze colon-rettali nell'ESDR o dopo trapianto renale. L'esperienza riportata in letteratura è documentata soprattutto da una serie di casi e case-reports in cui vengono segnalate le complicanze pre- e post-trapianto incluse quelle correlate alla malattia diverticolare (4-5).

La malattia diverticolare complicata è la più comune causa di morbilità e mortalità correlata a patologia colica nei pazienti trapiantati. Ciò ha indotto alcuni autori a raccomandare un programma di screening mediante colonscopia o clisma opaco e successiva resezione colica nei pazienti con documentata malattia diverticolare prima del trapianto renale (4). La reale incidenza e mortalità correlata alla diverticolite acuta sono di difficile interpretazione a causa dell'esiguo numero di studi, dalla loro natura retrospettiva e alla mancanza di una definizione standardizzata di diverticolite complicata. Secondo le singole casistiche l'incidenza di tale complicanza post-trapianto è comunque bassa, variando dallo 0,4% al 3,5%. Quando riportata, la mortalità oscilla da 0% a 75%. I tassi di mortalità devono essere interpretati con cautela, poiché i numeri di pazienti inclusi in ogni studio sono esigui.

La malattia autosomica dominante del rene policistico (ADPKD) affligge l'8-10% dei pazienti affetti da ESRD. Alcuni studi hanno suggerito che la malattia diverticolare del colon malattia sia legata alla ADPKD. Le ipotesi patogenetiche sono essenzialmente due: difetti congeniti del colon o un'azione secretoria delle cisti renali sulla parete colica. (6-9). L'incidenza della malattia diverticolare varia dal 50% all'80% per i pazienti con ADPKD. Solo uno studio ha confrontato l'incidenza di malattia diverticolare in pazienti con ADPKD e controlli appaiati per età dalla popolazione generale (83% nel gruppo ADPKD vs 38% nei pari età controlli). L'indicazione a eseguire una resezione del colon profilattica prima del trapianto nei pazienti con malattia diverticolare non è mai stata chiaramente stabilita. E' intuitivo che nella scelta di eseguire un intervento di chirurgia maggiore, qual è la resezione colica, in un paziente affetto da un importante fattore di comorbidità qual è l'ESRD, si apre

la strada a tutta una serie di quesiti a cui è indispensabile rispondere. Primo fra tutti: quali dei pazienti con documentata malattia diverticolare devono essere sottoposti alla resezione colica pre-trapianto? Per rispondere a questo quesito è fondamentale dividere i pazienti che hanno solo il riscontro di diverticolosi da quelli che hanno avuto una diverticolite non complicata e infine da coloro in cui la diverticolite si è complicata.

Diverticolosi in paziente uremico in attesa di trapianto

E' presumibile che la mortalità e morbilità dopo intervento di chirurgia maggiore addominale sia maggiore nel paziente uremico che nella popolazione normale. Numerosi sono i reports che riportano le complicanze di un intervento di chirurgia maggiore nell'ESRD (10-13). Le complicanze più frequenti sono l'infezione della ferita, la deiscenza della ferita, l'iperpotassiemia e polmoniti, significativamente maggiori rispetto alla popolazione di controllo. Inoltre l'ESRD è correlata a un tasso maggiore di fistole anastomotiche (14-15) e a un rischio emorragico aumentato a causa dell'alterata funzione piastrinica e dalla frequente assunzione di una terapia antiaggregante (16-18). Pertanto, l'indicazione a un intervento di resezione colica per diverticolosi asintomatica deve essere attentamente soppesata e non vi è evidenza che dia reali vantaggi. E' pure controverso se i pazienti affetti da ADPKD con diverticolosi debbano essere sottoposti a resezione profilattica elettiva del colon prima del trapianto. Alcuni studi hanno consigliato questa procedura solo nei pazienti con ADPKD con diverticolite acuta.

Diverticolite acuta non complicata in paziente uremico in attesa di trapianto di rene

Uno dei punti più controversi nella gestione della diverticolite è la selezione appropriata dei pazienti da candidare a intervento elettivo di resezione colica dopo la guarigione da un singolo episodio di diverticolite acuta non complicata. Sulla base di numerose casistiche, si stima che, dopo un attacco iniziale, circa un terzo dei pazienti avrà una recidiva, e che un terzo di questi ultimi avrà un successivo episodio. Per contro, studi più recenti che esaminano la storia naturale della diverticolite non complicata trattata con terapia medica, segnalano tassi di recidiva inferiori (13% al 23%), bassa incidenza di successivi episodi di malattia complicata e bassi tassi di interventi in elezione (<6%). Dopo un episodio iniziale di diverticolite, il rischio stimato della necessità di un intervento chirurgico di emergenza con confezionamento di una colostomia è 1 su 2000 pazienti-anno di follow-up. (39) La letteratura dimostra che i pazienti con più di 2 episodi non sono ad aumentato rischio di morbilità e

mortalità in confronto con i pazienti che hanno avuto un minor numero di episodi, a significare che diverticolite acuta non è una malattia progressiva. I pazienti trapiantati e i pazienti in terapia cronica con corticosteroidi che sviluppano una diverticolite acuta sono un sottogruppo unico in cui il trattamento medico ha più probabilità di fallire, e che hanno un alto tasso di mortalità. I pazienti immunodepressi e i pazienti con insufficienza renale cronica o collagenopatie hanno un rischio significativamente maggiore di recidiva o di diverticolite complicata che richiede un intervento in emergenza. Si deve inoltre segnalare che la presenza di comorbidità quali l'insufficienza renale cronica, il diabete mellito, le malattie del collagene, la terapia steroidea cronica, la terapia con antiinfiammatori non steroidei cronica sia associata a un tasso aumentato di perforazione. La colectomia elettiva in preparazione al trapianto rimane tuttavia controversa, benché alcuni autori giustificano ampiamente un atteggiamento più aggressivo indicando l'intervento resettivo colico dopo un episodio di diverticolite acuta trattato conservativamente nei pazienti con insufficienza renale cronica. Dall'analisi della letteratura si evince che la decisione di raccomandare una chirurgia elettiva colica nell'uremico dovrebbe essere individualizzata per ogni paziente e deve prendere in considerazione i rischi della chirurgia, lo stato di salute generale del paziente, e di altri fattori quali gli effetti sulla qualità di vita (professionale e personale) da parte di attacchi ricorrenti.

Diverticolite acuta complicata in paziente uremico in attesa di trapianto di rene

La diverticolite acuta complicata comprende gli episodi acuti sono associati a perforazione libera, ascessi, fistole, ostruzione o stenosi. Quando la perforazione condiziona un quadro di peritonite generalizzata è inequivocabile che il paziente deve essere operato in urgenza. Il flemmone o il riscontro radiologico di gas extraluminale, in assenza di peritonite diffusa, non sono parametri sufficienti a considerare la diverticolite complicata. Il medico dovrebbe quindi considerare questi dati in rapporto al quadro clinico, allo stato di salute del paziente, all'obiettività clinica e alla risposta alla terapia in atto al momento di decidere per l'intervento chirurgico. E' inoltre da considerare la prospettiva del paziente di ricevere un trapianto e quindi un'immunosoppressione e una terapia steroidea più o meno cronica. Oltre ciò è necessario considerare che quando l'ascesso paracolico o pelvico è stato trattato con successo con terapia medica e/o drenaggio percutaneo ma supera i 5 cm di diametro il rischio di avere una recidiva supera il 40%. In caso di sanguinamenti, fistole, stenosi o ostruzioni l'indicazione chirurgica è inequivocabile. Anche se la maggior parte dei pazienti ricoverati in ospedale per diverticolite acuta risponde al trattamento conservativo, nel 25% di essi si rende necessario un

intervento urgente. In presenza di chirurghi esperti in chirurgia mini-invasiva l'approccio laparoscopico appare essere il più indicato.

Bibliografia

1. Pourfarziani V, Mousavi-Nayeeni SM, Ghaheri H, Assari S, Saadat SH, Panahi F, Noorbala MH, Vasei A, Norouzi AR, Simforoosh N. The outcome of diverticulosis in kidney recipients with polycystic kidney disease. *Transplant Proc.* 2007; 39:1054-6.
2. Feingold D, Steele SR, Lee S, Kaiser A, Boushey R, Buie WD, Rafferty JF. Practice parameters for the treatment of sigmoid diverticulitis. *Dis Colon Rectum.* 2014; 57:284-94.
3. Cabello Benavente R, Quicios Dorado C, López Martín L, Simón Rodríguez C, Charry Gónima P, González Enguita C. The candidate for renal transplantation work up: medical, urological and oncological evaluation. *Arch Esp Urol.* 2011; 64:441-60.
4. Parnaby CN, Barrow EJ, Edirimanne SB, Parrott NR, Frizelle FA, Watson AJ. Colorectal complications of end-stage renal failure and renal transplantation: a review. *Colorectal Dis.* 2012;14:403-15.
5. Dalla Valle R, Capocasale E, Mazzoni MP, Busi N, Benozzi L, Sivelli R, Sianesi M. Acute diverticulitis with colon perforation in renal transplantation. *Transplant Proc.* 2005;37:2507-10.
6. McCune TR, Nylander WA, Van Buren DH et al. Colonic screening prior to renal transplantation and its impact on post-transplant colonic complications. *Clin Transplant* 1992; 6: 91-6.
7. Dominguez FE, Albrecht KH, Heemann U, Kohnle M, Erhard J, Stoblen F et al. Prevalence of diverticulosis and incidence of bowel perforation after kidney transplantation in patients with polycystic kidney disease. *Transpl Int* 1998;11: 28-31.
8. Sharp CK, Zeligman BE, Johnson AM, Duley I, Gabow PA. Evaluation of colonic diverticular disease in autosomal dominant polycystic kidney disease without end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 863-8.

9. Lederman ED, McCoy G, Conti DJ, Lee EC. Diverticulitis and polycystic kidney disease. Complicated diverticulitis following renal transplantation. *Am Surg* 2000; 66: 200–3.
10. Wind P, Douard R, Rouzier R et al. Abdominal surgery in chronic hemodialysis patients. *Am Surg* 1999; 65: 347–51.
11. Toh Y, Yano K, Takesue F et al. Abdominal surgery for patients on maintenance hemodialysis. *Surg Today* 1998; 28: 268–72.
12. Schneider CR, Cobb W, Patel S, Cull D, Anna C, Roettger R. Elective surgery in patients with end stage renal disease: what's the risk? *Am Surg* 2009; 75: 790–3.
13. Krysa J, Patel V, Taylor J. Outcome of patients on renal replacement therapy after colorectal surgery. *Dis Colon Rectum* 2008; 51: 961–5.
14. Telem DA, Chin EH, Nguyen SQ, Divino CM. Risk factors for anastomotic leak following colorectal surgery. *Arch Surg* 2010; 145: 371–6.
15. Alves A, Panis Y, Trancart D et al. Factors associated with clinically significant anastomotic leakage after large bowel resection: multivariate analysis of 707 patients. *World J Surg* 2002; 26: 499–502.
16. Kaw D, Malhotra D. Platelet dysfunction and end-stage renal disease. *Semin Dial* 2006; 19: 317–22.
17. Castillo R, Lozano T, Escolar G. Defective platelet adhesion on vessel subendothelium in uremic patients. *Blood* 1986; 68: 337–42.
18. Hiremath S, Holden RM, Fergusson D. Antiplatelet medications in hemodialysis patients: a systematic review of bleeding rates. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1347–55

arteriopatie e aneurismi dell'asse aorto-iliaco-femorale, insufficienza cerebro-vascolare

arteriopatie dell'asse aorto-iliaco-femorale

I pazienti con IRC in dialisi o pre-emptive, e quindi anche quelli in lista d'attesa di trapianto hanno un'elevata incidenza di patologie cardiovascolari, (soprattutto se diabetici), in relazione anche alla sempre maggiore età dei riceventi.

Mentre vi è un elevato numero di studi per definire la diagnosi e la terapia della cardiopatia ischemica, per le localizzazioni negli altri distretti (tronchi sovra-aortici, asse aorto-iliaco-femorale) non esistono studi sistematici tali da consentire di stilare delle linee guida a tal riguardo, ma solo contributi casistici limitati di singoli gruppi. Il trattamento di queste patologie nei candidati al trapianto renale risente inoltre delle competenze professionali di chi esegue il trapianto (chirurgo generale, urologo, chirurgo vascolare).

I criteri di valutazione del candidato al trapianto renale riportate dall'American Journal of Transplantation (1) riportano come "pazienti a rischio" e quindi da sottoporre a uno studio vascolare approfondito i pazienti con:

- Diabete
- Età > 45 per gli uomini e di 55 anni per le donne
- Storia familiare di eventi cardiovascolari maggiori prematuri
- Abuso di tabacco
- Ipertensione
- Colesterolo Totale >200mg/dl e Colesterolo HDL < 35 mg/dl

L'esame obiettivo in tutti i pazienti da immettere nel programma di trapianto comporta obbligatoriamente la palpazione e l'auscultazione di tutti i polsi periferici , la palpazione dell'aorta addominale, integrato dallo studio ecodoppler dell'asse aorto iliaco-femorale, dei tronchi sovraaortici e del tratto venoso iliaco-femorale, seguito, nei pazienti considerati a rischio, da TC diretta per valutare le calcificazioni arteriose . Questa metodica è da raccomandarsi soprattutto nei pazienti già sottoposti a uno o più trapianti o a un intervento di chirurgia vascolare o

endovascolare , o qualora il paziente sia stato portatore di cateteri in vena femorale (1).

Il gruppo Scozzese di Aitken ha studiato la frequenza e la diffusione delle calcificazioni vascolari nei candidati al trapianto, escludendone il 22% per la gravità e la diffusione delle lesioni calcifiche.

In questo studio viene inoltre riportata una mortalità del 50% a 5 anni nei pazienti trapiantati con calcificazioni pre-esistenti (5).

Tali dati sono stati confermati da uno studio canadese in cui, pur non considerando una controindicazione al trapianto le vasculopatie periferiche (presenti nella loro casistica in circa il 15%), riporta una mortalità doppia rispetto ai pazienti senza questa patologia. Tali autori suggeriscono che i pazienti con estese lesioni aorto-iliaco-femorali, specie se associate a una claudicatio intermittens invalidante, o con voluminosi aneurismi non siano candidabili al trapianto e che, in presenza di lesioni ischemiche periferiche , il trapianto debba essere posticipato dopo la loro guarigione (2).

Questi pazienti devono essere sottoposti a intervento chirurgico (2) per necessità e non come “preparazione al trapianto”.

Un punto rilevante è la valutazione della condizione degli assi iliaci su cui verrà eseguito il trapianto.

Qualora sia indicato è sconsigliabile correggere le lesioni dell’arteria iliaca con tecniche endovascolari che renderebbero impossibile eseguire il trapianto in tale sede: è preferibile l’uso di una protesi su cui risulterà agevole anastomizzare l’arteria renale.

Altra opzione è la correzione delle lesioni iliache all’atto del trapianto n quanto fornisce risultati sovrapponibili e una degenza di circa la metà di quella riportata negli interventi in due tempi . (7)

Qualora persistano lesioni misconosciute sull’asse iliaco dove è stato effettuato il trapianto possono evidenziarsi nel post-operatorio “fenomeni di furto vascolare” con comparsa di ischemia acuta all’arto omolaterale. In letteratura è stato descritto un singolo caso di ischemia acuta dopo un trapianto pediatrico attribuito a una “sindrome da furto” (9), mentre nell’adulto sono stati riportati 16 casi su 2109 trapianti nella ampia casistica di Minneapolis) . (10-11)

Dopo il trapianto l’indicazione al trattamento e l’estensione della ricostruzione vascolare, con tecnica chirurgica tradizionale o endovascolare, non variano rispetto a quello riservato agli arteriopatici non uremici con approccio diverso a seconda che la lesione sia prossimale o distale alla sede del trapianto.

L’incidenza delle arteriopatie de novo dopo trapianto sembra essere minore di quella che si osserva nei pazienti in lista d’attesa, anche se la comparsa di un’arteriopatia periferica aumenta la mortalità di due o tre volte. (8)

aneurismi dell'asse aorto-iliaco

Per quanto riguarda gli aneurismi aorto-iliaci le indicazioni al trattamento variano nei pazienti in lista di attesa e nei trapiantati rispetto alle indicazioni poste nella popolazione generale (eventuale sintomatologia, dimensioni) tenendo però presente che la loro evoluzione sembra essere accelerata dopo il trapianto. (12)

Per aneurismi di dimensioni al limite si trovano in letteratura casistiche che riportano la correzione prima, contemporaneamente o dopo il trapianto sia con tecnica tradizionale sia con tecnica endovascolare. Tuttavia l'uso di endoprotesi prima del trapianto può impedirne la sua realizzazione per impossibilità di eseguire l'anastomosi della arteria renale su un'arteria iliaca al cui interno è presente lo stent protesico,.

Dopo il trapianto la correzione dell'aneurisma con tecnica endovascolare ha generalmente successo ma anche la tecnica chirurgica tradizionale può essere eseguita con buoni risultati adottando eventualmente precauzioni (perfusione locoregionale ipotermica) per la protezione intraoperatoria del rene soprattutto nei casi in cui si preveda un clampaggio aortico prolungato e/o in presenza di un rene non perfettamente funzionante. (13)

insufficienza cerebro-vascolare

La valutazione dei pazienti in lista d'attesa deve prevedere l'ecocolordoppler completato da angio-TAC qualora lo studio non invasivo abbia evidenziato lesioni emodinamicamente significative o placche ulcerate o coni d'ombra per la presenza di estese calcificazioni.

Le indicazioni all'intervento di endoarteriectomia carotidea sia prima sia dopo il trapianto sono sovrapponibili a quelle ritenute valide per la popolazione generale:

- pazienti sintomatici con lesioni stenosanti pari o superiori al 60 % e con rischio operatorio accettabile
- pazienti sintomatici e con stenosi > al 75 % interessanti anche la biforcazione carotidea controlaterale pur in presenza di un rischio operatorio elevato (3-5%)
- pazienti asintomatici a basso rischio operatorio con lesioni > al 75% (2,8)

Bibliografia

1. Kasiske B L , Cangro C B , Hariharan S , Hiricik D E , Kerman R H, Roth D, Rush D N
The evaluation of renal transplant candidates: Clinical practice guidelines
Am J Transplantation 2002; 2, Suppl 1: 5-95
2. Morris P J; Knechtle S J Kidney Transplantation
Saunders Elsevier Philadelphia 2008
3. Allon M, Depner TA, Radeva M, et al: Impact of dialysis dose and membrane
on infection-related hospitalization and death: results of the HEMO
study. J Am Soc Nephrol 2003;14:1863.
4. Lameire NH, Vanholder R, Veyt D, et al: A longitudinal, five year survey
of urea kinetic parameters in CAPD patients. Kidney Int. 1992,42:426.
5. Aitken E, Ramjug S, Buist L, Kingsmore D.
The prognostic significance of iliac vessel calcification in renal transplantation
Transplant Proc 2012; 44: 2925-2931
6. Knoll G, Cockfield S, Blyth- Hansen T; Baran D, Kiberd B Landsberg D
Canadian Society of Transplantation consensus guidelines on eligibility for kidney transplantation
CMAJ 2005; 173 (10) 1-24
7. Gallagher K A, Ravin R A, Schweitzer E, Stern T, Bartlett S T.
Outcome and timing of aortic surgery in renal transplant patients. Ann Vasc Surg 2011; 25: 448-53
8. Goldsmith P J, Fraser S M, Fitzpatrick M. Acute lower limb ischemia following pediatric renal
transplantation. Pediatr Transplant 2010; 14: 93-95
9. Northcutt A, Zibari G, Tze-Woel T, Coulter A H, Zhang W W
Does kidney transplantation to iliac artery deteriorate ischemia in ipsilateral lower extremity with
peripheral arterial disease. Vascular Online first 2014: 1-4
10. Humar A, Johnson E M, Payne W D, Dunn D L, Wirenshall L E, Najarian J S, Gruessner W G,
Matas A J. The acutely ischemic extremity after kidney transplant: an approach to management
Surgery 1998; 123 (3): 344-50
11. Snyder J J, Kasiske B L , Maclean R
Peripheral arterial disease and renal transplantation J Am Soc Nephrol 2006; 17 (7): 2056-68

12. Lindeman J H N, Rabelink T J, Van Bockel J H
Immunosuppression and the abdominal aortic aneurism. Dr Jekyll or Mr Hyde?
Circulation 2011; 124: 463-465
13. Cron DC, Coleman DM Sheetz KH Englesbe M J , Waits S A
Aneurysms in abdominal organ transplant recipients. J Vasc Surg 2014 ; 59 (3) : 594-598
14. Martin-Conejero A, Serrano-hernando F J, Reina- Gutierrez T , Rial – Horcajo R
Surgery for aorto iliac aneurism after kidney transplant. Transplant Proc 2003; 35 (8): 2953-7

obesità

L'insufficienza renale terminale (IRC) comporta un rischio di mortalità significativamente più elevato rispetto a quello presentato dalla popolazione generale sana (1,2). Il tasso di mortalità annua tra i pazienti che iniziano l'emodialisi è di circa il 20% (3,4). Dati che provengono dal Registro Britannico delle Malattie Renali dimostrano che un paziente che inizia la dialisi a un'età di 25-29 anni ha un'aspettativa media di vita di soli 18.5 anni, ben 33 anni in meno di quella prevista per un individuo della stessa età senza malattia renale allo stadio terminale (5). Pazienti con IRC con età < di 45 anni presentano un rischio di mortalità per eventi cardiovascolari 100 volte superiore a quello presentato dalla popolazione di controllo sana (6-9).

Dati della letteratura evidenziano nel nefropatico, nell'intervallo di età 20-54 anni, un tasso di mortalità del 10% per infezioni ricorrenti e del 10% per neoplasie maligne (6,10). Questi dati dimostrano chiaramente che lo stato di IRC, specialmente in un individuo giovane, è una malattia grave che riduce significativamente l'aspettativa di vita. L'unico modo di interferire con questa evoluzione sfavorevole è rappresentato dalla possibilità di avviare il paziente a un programma di trapianto di rene.

L'obesità è un fattore di rischio indipendente molto grave per l'aspettativa di vita in un individuo "sano", ma l'associazione obesità e IRC rappresenta un ulteriore e importantissimo aggravamento per lo stato di salute e anche un rilevante fattore di rischio di complicanze durante e dopo l'intervento di trapianto di rene (11). Lavori scientifici recenti hanno evidenziato che l'obesità severa è associata anche ad un'aumentata incidenza di ritardata funzione del trapianto di rene, comparsa di diabete mellito post-operatorio, incremento del numero e gravità di episodi di rigetto e, in ultima analisi, una ridotta sopravvivenza del trapianto stesso (12-14).

I riceventi di trapianto di rene obesi presentano una più elevata mortalità per eventi cardiovascolari come la fibrillazione atriale e lo scompenso cardiaco (15-17). Due studi hanno valutato l'incidenza delle complicanze dopo trapianto di rene differenziando l'obesità di I grado (BMI 30-35) da quella severa (BMI>35), rilevando che l'obesità severa è associata ad un aumento del 20 % di rischio di morte e del 20% di rischio di perdita dell'organo trapiantato (14,18). I pazienti trapiantati obesi hanno infine un 75% di aumentato rischio di sviluppare diabete post-trapianto(19)

Il riconoscimento che l'associazione tra obesità nel paziente con IRC determina un incremento delle complicanze relative al trapianto di rene ha portato molti Centri a considerare il BMI pari a 35-40 come

un fattore di esclusione dalla lista di attesa (20). Ne deriva che i pazienti con obesità hanno una significativa più bassa probabilità di essere trapiantati rispetto a un paziente con BMI normale (21).

In passato è stato proposto il trattamento medico-dietetico per raggiungere un calo ponderale tale da consentire l'esecuzione dell'intervento chirurgico di trapianto in condizioni di sicurezza. Tuttavia i risultati sono stati scarsi per l'alto tasso di fallimento nel raggiungere un calo ponderale soddisfacente, obbligando il paziente a rimanere sospeso dalla lista di trapianto per periodi estremamente lunghi e incrementando la mortalità in lista d'attesa tra il 7 e il 10% (22).

La chirurgia metabolica e bariatrica rappresenta, negli ultimi anni, un'efficace alternativa al trattamento medico per ottenere un significativo calo ponderale nel soggetto obeso (23-25). Recenti e validi studi dimostrano l'efficacia della chirurgia metabolica – bariatrica nel trattamento del paziente obeso da avviare al programma di trapianto renale (26,27). Si raccomanda quindi la valutazione per il trattamento di chirurgia bariatrica quando :

- BMI > 40
- BMI >35 in presenza di comorbidità (diabete mellito, ipertensione arteriosa, apnee notturne, artropatia, coronaropatia, dislipidemia)
- BMI tra 30-35 se sono presenti comorbidità cardiovascolari o metaboliche rilevanti, a discrezione dei singoli Centri Trapianto.
- BMI 25-30 senza comorbidità gravi o in buon compenso è opportuno considerare primariamente un approccio dietetico-comportamentale di lungo periodo e, qualora si dimostri una certa compliance al trattamento, questi pazienti non devono essere esclusi dalla lista d'attesa per trapianto.

Considerando la sua natura restrittiva e della sua provata efficacia nel controllo dell'assetto metabolico del paziente, si ritiene l'intervento di sleeve gastrectomy eseguita per via laparoscopica il più indicato per il paziente in lista di attesa o dopo trapianto renale. Tale intervento non altera l'assorbimento dei farmaci immunodepressivi.

In conclusione, seppur i dati ricavati dai Registri indicano che la sopravvivenza dei pazienti obesi trapiantati è migliore di quella dei pazienti obesi non trapiantati, i pazienti obesi trapiantati hanno comunque una peggiore sopravvivenza rispetto ai pazienti trapiantati normopeso. Sembra quindi ragionevole consigliare una riduzione del peso del ricevente prima del trapianto per raggiungere un profilo di sicurezza per quanto riguarda le complicanze cardiovascolari e la funzione dell'organo trapiantato.

Bibliografia

1. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351:1296-1305
2. Ross L, Banerjee D. Cardiovascular complications of chronic kidney disease. *Int J Clin Pract* 2013; 67: 4-5
3. Soucie JM, McClellan WM. Early death in dialysis patients: risk factors and impact on incidence and mortality rates. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 2169-2175
4. Bradbury BD, Fissell RB, Albert JM, Anthony MS, Critchlow CW, Pisoni RL, Port FK, Gillespie BW. Predictors of early mortality among incident US hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 89-99
5. Steenkamp R, Shaw C, Feest T. UK Renal Registry 15th annual report: Chapter 5 survival and causes of death of UK adult patients on renal replacement therapy in 2011: national and centre-specific analyses. *Nephron Clin Pract* 2013; 123 Suppl 1: 93-123
6. de Jager DJ, Grootendorst DC, Jager KJ, van Dijk PC, Tomas LM, Ansell D, Collart F, Finne P, Heaf JG, De Meester J, Wetzels JF, Rosendaal FR, Dekker FW. Cardiovascular and noncardiovascular mortality among patients starting dialysis. *JAMA* 2009; 302: 1782-1789
7. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: S112-S119
8. Baigent C, Burbury K, Wheeler D. Premature cardiovascular disease in chronic renal failure. *Lancet* 2000; 356: 147-152
9. Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G, Berkoben M, Heyka R, Kaufman A, Lewis J, Rocco M, Toto R, Windus D, Ornt D, Levey AS. Cardiac diseases in maintenance hemodialysis patients: results of the HEMO Study. *Kidney Int* 2004; 65: 2380-2389
10. Foley RN, Collins AJ. The USRDS: what you need to know about what it can and can't tell us about ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8: 845-851
11. Friedman AN, Miskulin DC, Rosenberg IH, Levey AS. Demographics and trends in overweight and obesity in patients at time of kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 480-487.
12. Howard RJ, Thai VB, Patton PR, et al. Obesity does not portend a bad outcome for kidney transplant recipients. *Transplantation* 2002; 73: 53-55.
13. Curran SP, Famure O, Li Y, Kim SJ. Increased recipient body mass index is associated with acute rejection and other adverse outcomes after kidney transplantation. *Transplantation* 2014 ; 97: 64-70.

14. Gore JL, Pham PT, Danovitch GM, et al. Obesity and outcome following renal transplantation. *Am J Transplant* 2006; 6: 357–363.
15. Abbott KC, Reynolds JC, Taylor AJ, Agodoa LY. Hospitalized atrial fibrillation after renal transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2003; 3: 471–476.
16. Hoogeveen EK, Aalten J, Rothman KJ, et al. Effect of obesity on the outcome of kidney transplantation: A 20-year follow-up. *Transplantation* 91: 869–874.
17. Lentine KL, Rocca-Rey LA, Bacchi G, et al. Obesity and cardiac risk after kidney transplantation: Experience at one center and comprehensive literature review. *Transplantation* 2008; 86: 303–312.
18. Meier-Kriesche H-U, Arndorfer JA, Kaplan B. the impact of body mass index on renal transplant outcomes: a significant independent risk factor for graft failure and patient death. *Transplantation* 2002;24(6):70-74
19. Borroughs TE, Henry ML, Elkhammas E . Diabetic complications associated with new-onset diabetes mellitus in renal transplant recipients. *Transplantation* 2007;83(8):1027-1034
20. C. M. Freeman, E. S. Woodle, J. Shi, J. W. Alexander, P. L. Leggett, S. A. Shah, F. Paterno, M. C. Cuffy, A. Govil, G. Mogilishetty, R. R. Alloway, D. Hanseman, M. Cardi and T. S. Diwan, Addressing Morbid Obesity as a Barrier to Renal Transplantation With Laparoscopic Sleeve Gastrectomy. *American Journal of Transplantation* 2015; XX: 1–9
21. Segev DL, Simpkins CE, Thompson RE, Locke JE, Warren DS, Montgomery RA. Obesity impacts access to kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 349–355.
22. United States Renal Data System. 2012
23. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, et al. Bariatric surgery: A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2004; 292: 1724– 1737.
24. Morino M, Toppino M, Forestieri P, Angrisani L, Allaix ME, Scopinaro N. Mortality after bariatric surgery: Analysis of 13,871 morbidly obese patients from a national registry. *Ann Surg* 2007; 246: 1002–1007 discussion 7–9.
25. Pontiroli AE, Morabito A. Long-term prevention of mortality in morbid obesity through bariatric surgery. A systematic review and meta-analysis of trials performed with gastric banding and gastric bypass. *Ann Surg* . 2011 ;253(3):484-7.
26. Alexander JW, Goodman HR, Gersin K, et al. Gastric bypass in morbidly obese patients with chronic renal failure and kidney transplant. *Transplantation* 2004; 78: 469–474.

27. Helmio M, Victorzon M, Ovaska J, et al. SLEEVEPASS: A randomized prospective multicenter study comparing laparoscopic sleeve gastrectomy and gastric bypass in the treatment of morbid obesity: Preliminary results. *Surg Endosc* 2012; 26: 2521–2526.

nefropatie

Nel caso di malattia dei reni policistici autosomica dominante (ADPKD) l'effettuazione della nefrectomia è indicata nel caso di:

- a) mancanza di spazio sufficiente per il trapianto per severo ingombro addominale;
- b) ADPKD complicata da infezione di cisti refrattaria a una terapia antibiotica protratta. In particolare è indicata in presenza di cisti ad aspetto enfisematoso, infezioni ricorrenti specie se in reni scarsamente o non funzionanti;
- c) rottura di cisti con ematuria. In questo contesto, la nefrectomia associata all'embolizzazione percutanea, è indicata solo nel caso di sanguinamento che metta in pericolo di vita il paziente e deve essere accuratamente valutata considerando i rischi e dei benefici ad essa connessi;
- d) dolore refrattario a terapia medica;
- e) degenerazione neoplastica (1).

Non esistono studi prospettici randomizzati né meta-analisi focalizzati sulla modalità di effettuazione della nefrectomia. Infatti, la nefrectomia può essere uni- o bilaterale (2), eseguita prima, dopo o contemporaneamente al trapianto (3-5). Le indicazioni rimangono sostanzialmente controverse. Una recente revisione sistematica della letteratura ha evidenziato che: a) la nefrectomia unilaterale presenta minori tassi di complicanze nell'immediato post-operatorio rispetto alla bilaterale; b) la nefrectomia simultanea al trapianto non aumenta il tasso di complicanze né riduce i tassi di sopravvivenza del graft rispetto alla procedura effettuata in due tempi (6).

Recentemente, la nefrectomia laparoscopica è stata effettuata in centri ad alta esperienza, mostrando dati sovrapponibili alla procedura convenzionale (7).

In presenza di calcolosi renale di non spontanea risoluzione, l'attuale tendenza osservata in tutto il mondo è il trattamento della calcolosi ricorrendo a manovre mini-invasive o alla litotrissia, a discapito delle più invasive tecniche chirurgiche (8).

Nel caso specifico di calcolosi renale nel paziente in attesa di trapianto renale, l'indicazione alla nefrectomia uni- o bilaterale viene posta quando si associ una pielonefrite cronica con infezioni recidivanti delle vie urinarie, refrattarie al trattamento antibiotico (9). Non esiste tuttavia alcuno studio prospettico randomizzato o meta-analisi focalizzati su quest'argomento.

Anche nel caso di malattia da reflusso vescico-ureterale, l'attuale tendenza è di utilizzare iniezioni di destranomero /acido ialuronico piuttosto che l'intervento chirurgico di reimpianto vescico-ureterale

(10). L'indicazione alla nefrectomia uni- o bilaterale sarà riservata nei candidati al trapianto di rene qualora siano presenti infezioni recidivanti non responsive ai trattamenti conservativi (11). La presenza di un reflusso vescico-ureterale rappresenta comunque un fattore di rischio per la comparsa d'infezioni urinarie post-trapianto (12).

Nei pazienti in lista di attesa per trapianto di rene la nefrectomia rappresenta un'indicazione relativamente poco frequente per il trattamento dell'ipertensione arteriosa refrattaria a terapia farmacologica (13). A tal riguardo non esistono studi controllati e randomizzati o meta-analisi, ma solo studi monocentrici retrospettivi. Nella maggior parte delle casistiche riportate, l'indicazione all'approccio chirurgico, seppur raramente (meno del 5%) sia posta già in età pediatrica con risultati soddisfacenti in termini di controllo pressorio (14-15). Alcuni studi hanno però messo in dubbio l'efficacia di quest'approccio, riportando che in giovani adulti trapiantati in precedenza nefrectomizzati in età pediatrica i risultati in termini di controllo pressorio e tassi d'ipertrofia ventricolare sinistra non erano migliori rispetto ai pazienti non trattati chirurgicamente (16).

Per quanto riguarda il tipo di intervento, la maggior parte degli studi riporta l'indicazione a una binefrectomia (17), anche se non esistono studi che mettano a confronto l'approccio mono- o bilaterale. Nel caso in cui l'ipertensione arteriosa refrattaria sia causata da un singolo rene atrofico, l'asportazione monolaterale si è dimostrata efficace nel controllo pressorio(18).

Le tecniche mininvasive sono state utilizzate per l'effettuazione della nefrectomia mono- e bilaterale, mostrando risultati sovrapponibili agli approcci open in termini di sicurezza ed efficacia (19-20). Soprattutto in ambito pediatrico, dove spesso si effettua la dialisi peritoneale, è stato utilizzato un approccio retroperitoneoscopico, anche bilaterale, con buoni risultati seppur in casistiche ancora limitate (21).

Recentemente, l'embolizzazione dell'arteria renale effettuata mono-o bilateralmente è stata proposta in alternativa alla nefrectomia come terapia dell'ipertensione arteriosa refrattaria, mostrando buoni risultati in termini di controllo pressorio, anche in caso di embolizzazione di un singolo rene (22). Non esistono tuttavia studi di comparazione che consentano di stabilire la superiorità di una metodica sull'altra.

La nefrectomia rappresenta un'indicazione rara nel trattamento della proteinuria refrattaria a terapia medica nel paziente in attesa di trapianto renale. Nella maggior parte delle casistiche monocentriche retrospettive riportate in letteratura, questa indicazione è posta soprattutto in ambito pediatrico (23). Negli studi riportati, si è evidenziato nel post-operatorio un miglioramento del quadro clinico, un aumento dei valori protidemici, e nessun effetto negativo sull'esito del successivo trapianto (23-24).

Sempre in ambito pediatrico sono riportate indicazioni aneddotiche alla nefrectomia pre-trapianto, nei casi di cistinosi, di malformazioni genitourinarie e nella glomerulosclerosi focale segmentaria (24).

Bibliografia

1. Ars E, Bernis C, Fraga G, et al; Spanish Working Group on Inherited Kidney Disease. Spanish guidelines for the management of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29: iv95-105.
2. Song WL, Zheng JM, Mo CB, et al. Kidney transplant for autosomal dominant polycystic kidney disease: the superiority of concurrent bilateral nephrectomy. *Urol Int* 2011; 87: 54-58.
3. Kirkman MA, van Dellen D, Mehra S, et al. Native nephrectomy for autosomal dominant polycystic kidney disease: before or after kidney transplantation? *BJU* 2011; 108: 590-594.
4. Skauby MH, Øyen O, Hartman A, et al. Kidney transplantation with and without simultaneous bilateral native nephrectomy in patients with polycystic kidney disease: a comparative retrospective study. *Transplantation* 2012; 94: 383-388.
5. Neeff HP, Pisarski P, Tittelbach-Helmrich D, et al. One hundred consecutive kidney transplantations with simultaneous ipsilateral nephrectomy in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 466-471.
6. Rodríguez-Faba O, Breda A, Villavicencio H. Renal transplantation and polycystic: surgical considerations. *Actas Urol Esp* 2014; 38: 28-33.
7. Asimakopoulos AD, Gaston R, Miano R, et al. Laparoscopic pretransplant nephrectomy with morcellation in autosomal-dominant polycystic kidney disease patients with end-stage renal disease. *Surg Endosc* 2015; 29: 236-244.
8. Marchini GS, Mello MF, Levy R, et al. Contemporary trends of inpatient surgical management of stone disease: National analysis in an economic growth scenario. *J Endourol.* 2015; 29 (8): 956-962
9. Viterbo R, Mydlo JH. Incidence and management of dialysis patients with renal calculi. *Urol Int* 2002; 69: 306-308.
10. Herbst KW, Corbett ST, Lendvay TS, et al. Recent trends in the surgical management of primary vesicoureteral reflux in the era of dextranomer/hyaluronic acid. *J Urol* 2014; 191: 1628-1633.
11. Król R, Ziaja J, Cierniak T, et al. Simultaneous transabdominal bilateral nephrectomy in potential kidney transplant recipients. *Transplant Proc* 2006; 38: 28-30.

12. Gołębiowska JE, Dębska-Ślizień A, Rutkowski B. Urinary tract infections during the first year after renal transplantation: one center's experience and a review of the literature. *Clin Transplant* 2014; 28: 1263-1270.
13. Zazgornik J, Biesenbach G, Janko O, Gross C, Mair R, Brücke P, et al. Bilateral nephrectomy: the best, but often overlooked, treatment for refractory hypertension in hemodialysis patients. *Am J Hypertens* 1998;11:1364-1370.
14. Báez-Trinidad LG, Lendvay TS, Broecker BH, Smith EA, Warshaw BL, Hymes L, et al. Efficacy of nephrectomy for the treatment of nephrogenic hypertension in a pediatric population. *J Urol* 2003;170:1655-1657.
15. Fraser N, Lyon PC, Williams AR, Christian MT, Shenoy MU. Native nephrectomy in pediatric transplantation--less is more! *J Pediatr Urol* 2013; 9 :84-89.
16. Cavallini M, Di Zazzo G, Giordano U, Pongiglione G, Dello Strologo L, Capozza N, et al. Long-term cardiovascular effects of pre-transplant native kidney nephrectomy in children. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 2523-2529.
17. Power RE, Calleary JG, Hickey DP. Pre-transplant bilateral native nephrectomy for medically refractory hypertension. *Ir Med J* 2001;94:214-216.
18. Lee SY, Lau H. Effectiveness of unilateral nephrectomy for renal hypertension in adults. *Asian J Surg* 2008;31:185-190.
19. Peyromaure M, Cappele O, Desgrandchamps F, Bedrossian J, Thervet E, Legendre C, et al. Hand-assisted laparoscopic bi-nephrectomy for refractory arterial hypertension in kidney transplantation. *Prog Urol* 2001;11:433-437.
20. Elhage O, Sahai A, Challacombe B, Murphy D, Scoble J, Dasgupta P. Role of laparoscopic nephrectomy for refractory hypertension in poorly functioning kidneys. *Ann R Coll Surg Engl* 2011;93:25-26.
21. Booth C, Mushtaq I, Rigden S. Bilateral laparoscopic nephrectomy with simultaneous peritoneal dialysis: a new era. *Pediatr Nephrol* 2004;19:932-934.
22. Mao Z, Ye C, Mei C, Zhao X, Zhang Y, Xu C, et al. Comparison of unilateral renal artery embolization versus bilateral for treatment of severe refractory hypertension in hemodialysis patients. *World J Urol* 2009;27:679-685.
23. Kim MS, Primack W, Harmon WE. Congenital nephrotic syndrome: preemptive bilateral nephrectomy and dialysis before renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 1992;3:260-263.

24. Ghane Sharbaf F, Bitzan M, Szymanski KM, Bell LE, Gupta I, Tchervenkov J, et al. Native nephrectomy prior to pediatric kidney transplantation: biological and clinical aspects. *Pediatr Nephrol* 2012;27:1179-1188.

Tecniche di prelievo di rene da donatore vivente

tecnica mini- open

Introduzione

Le tecniche videolaparoscopiche (VLS) di prelievo del rene nella donazione da vivente si sono diffuse negli anni recenti, sia negli Stati Uniti sia in Europa, soprattutto per i migliori risultati estetici e per un più rapido recupero nel postoperatorio (1). Alcune problematiche di rilievo rimangono tuttora però oggetto di discussione: il lungo periodo di apprendimento, l'alto costo dello specifico strumentario, la ridotta lunghezza dei vasi, la preferenza per il lato sinistro, la prolungata ischemia calda, l'incidenza relativamente elevata di complicanze intraoperatorie (soprattutto emorragiche) e postoperatorie presenti più frequentemente nell'accesso intraperitoneale, ne rappresentano qualche esempio (2-3). Come alternativa alle tecniche VLS, è proposta una tecnica di accesso mini-open per via anteriore, extraperitoneale (4-5-6-7), che mantiene la sua validità e i suoi vantaggi rispetto alle moderne tecniche VLS (8-9-10).

Tecnica

Il paziente viene posizionato sul tavolo operatorio supino con un rialzo a livello lombare per facilitare l'esposizione dello spazio retroperitoneale. Il sondino endogastrico, posizionato all'intervento, potrà essere rimosso al termine o la mattina successiva all'intervento.

L'incisione cutanea della lunghezza di 9- 10 cm. parte dall'apice della 10° costa all'incrocio con la linea ascellare anteriore, decorre obliquamente in direzione dell'apofisi xifoidea, mantenendosi 2 cm sotto l'arcata costale, sino al margine laterale del muscolo retto. Si divaricano i muscoli larghi dell'addome (obliquo interno, obliquo esterno e trasverso), risparmiando il 10° ed 11° nervo intercostale che decorrono fra il m. obliquo interno e trasverso; si medializza il peritoneo avendo cura di non lacerarlo. La dissezione prosegue in direzione dello psoas, con l'avvertenza di non ledere il nervo genito-femorale che incrocia la faccia anteriore del muscolo, si isola l'uretere, lasciandone intatti i vasi ed il tessuto adiposo periureterale, fino all'incrocio con l'arteria iliaca comune. Si inclina il letto operatorio in posizione anti-Trendelenburg in modo da favorire la

discesa del rene e quindi si incide longitudinalmente la capsula del Gerota e si liberano dalle lacinie il polo renale superiore per abbassare il rene, lasciando “in situ” la ghiandola surrenale ,posta medialmente. Poiché il piano di dissezione è retroperitoneale, a sinistra, la milza non è visibile, ma può essere palpata nella zona superiore dell’incisione.

E ‘opportuno iniziare la dissezione dei vasi renali in prossimità dei grossi vasi. Sulla faccia inferiore del rene sinistro si isola e si lega la vena gonadica. Nella faccia posteriore della vena renale confluisce, con maggior frequenza sul lato sinistro, la seconda vena lombare, che va legata e sezionata, così come la vena surrenalica che si getta nella vena renale.

A destra, la vena renale è più corta e confluisce direttamente nella vena cava inferiore, senza raccogliere in genere altre vene tributarie: la vena surrenalica e la vena gonadica destra sfociano, infatti, di solito direttamente nella cava inferiore. Verificato il colore e il turgore del rene e la disponibilità a utilizzare immediatamente l’organo da parte dell’equipe del ricevente, è sezionato per primo l’uretere, assicurandosi la presenza di un’abbondante diuresi.

Si appongono poi gli angiostati sull’arteria e sulla vena renale, che sono sezionate. Rimosso l’organo, lo si immerge immediatamente nella soluzione fredda e si inizia la perfusione attraverso l’arteria renale. Il tempo d’ischemia calda è in tal modo di pochi secondi. Il moncone arterioso è legato e suturato con punti transfissi, così come la vena renale .

A destra, se la lunghezza della vena renale è inferiore ai 2 cm., conviene praticare un clampaggio parziale della vena cava con un angiostato di Satinsky sezionando la vena renale con una forbice di Haimovici e lasciando adeso un piccolo patch cavale per ottenenere così un tratto venoso più lungo e soprattutto più resistente. La sutura sulla vena cava verrà in questo caso praticata dopo la rimozione dell’organo con un doppio sopraffitto (prolene 6/0). Si lascia nel retroperitoneo un drenaggio che sarà rimosso a distanza di 24-48 ore. Al termine dell’intervento è utile infiltrare il piano sottocutaneo con un anestetico locale a lunga durata, per favorire una rapida mobilizzazione che avviene solitamente lo stesso pomeriggio dell’intervento. La sutura cutanea viene praticata con tecnica intradermica. Il mattino successivo all’intervento è rimosso il catetere vescicale e somministrata una leggera alimentazione. Il paziente potrà essere dimesso, in assenza di complicanze, in seconda giornata post-operatoria.

Conclusioni

I risultati della mini-incisione anteriore sottocostale sono favorevolmente comparabili alla nefrectomia VLS, con il vantaggio di presentare complicanze intra/post-operatorie nettamente inferiori rispetto a quest'ultima. Le complicanze chirurgiche, soprattutto emorragiche, determinano la necessità di reinterventi nel 2.5-23.9% dei casi, con una media descritta nelle metanalisi del 5% anche in centri che hanno acquisito esperienza di oltre 500 prelievi VLS (2-3-5-9-10-11). Nella tecnica mini-open la scelta del lato di prelievo è indifferente con il risultato di poter scegliere il lato "migliore", di limitare la frequenza delle anomalie vascolari del rene donato e la necessità di adottare tecniche radiologiche sofisticate per evidenziare al meglio, prima della VLS, i vasi anomali, con supplementari e massivi assorbimenti di radiazioni da parte del donatore.

La ridotta lunghezza dei vasi renali, che costantemente contraddistingue il prelievo con le tecniche VLS può comportare una maggiore incidenza di complicanze anche nel ricevente, oltre che nel donatore: secondo il report multicentrico di Hsu (8), su 27.942 VLS eseguite fra il 2001 ed il 2006 negli USA (2.555 di queste prelevando il rene destro), si nota una maggior incidenza di insuccessi precoci del rene trapiantato, se questo proviene dal lato destro, rispetto al sinistro (3.8% vs. 2.5%). L'accesso retroperitoneale evita i problemi di transito intestinale e talora addirittura di occlusione che determinano la necessità di ri-ammissione ospedaliera del donatore in una percentuale relativamente elevata.

La posizione intraoperatoria supina, assai più confortevole rispetto sia alla tecnica lombotomica standard che alla VLS, riduce notevolmente i problemi legati al decubito laterale prolungato e, di conseguenza, la sintomatologia dolorosa e la necessità di antidolorifici nel decorso post-operatorio, consentendo una più rapida mobilizzazione e ripresa delle normali attività del donatore, anche se anziano (5). Con tale tecnica si evita inoltre il rischio di pneumotorace e di complicanze polmonari gravi che la lombotomia standard con l'eventuale rimozione della 11/12 costa possono comportare, si previene l'antiestetica insorgenza di ernie o "bulging" che in un terzo dei casi compaiono nel decorso post-operatorio della nefrectomia eseguita per via lombotomica (6-7-8-9). La lunghezza dell'incisione cutanea è assimilabile in pratica a quella utilizzata per la nefrectomia "VLS hand-assisted". I tempi operatori della mini-open sottocostale sono inoltre nettamente inferiori rispetto a quelli registrati per le tecniche VLS, come pure assai più ridotti sono i tempi d'ischemia calda (12-13).

"Last, but not least", il notevole risparmio economico, oltre ai vantaggi sopradescritti che la tecnica mini-open retroperitoneale assicura (14-15-16), possono condurre ad un ripensamento delle tecniche di prelievo nel donatore vivente, soprattutto per i centri che presentano una ridotta

esperienza di chirurgia VLS. La mini-open, infatti, può essere eseguita con successo senza uno specifico addestramento da chirurghi generali, vascolari o da urologi, consentendo di evitare il costoso strumentario occorrente per effettuare la nefrectomia VLS.

Bibliografia

1. Wright A. D., Will T.A., Holt D. R., Turk T. M., and Perry K. T Laparoscopic living donor nephrectomy: a look at current trends and practice patterns at major transplant centers across the United States, *J Urol.*, 2008; 179 (4):1488–1492.
2. Nanidis T. G., Antcliffe D., Kokkinos C Laparoscopic versus open live donor nephrectomy in renal transplantation: a meta-analysis. *Ann of Surg.* 2008; 247(1):58–70.
3. Breda A., Veale J., Liao J., and Schulam P. G., Complications of laparoscopic living donor nephrectomy and their management: the UCLA experience. *Urology* 2007;69 (1): 49–52 .
4. Peters TG, Repper SM, Vincent MC, Schonberg CA, Jones KW, Cruz I, et al .One hundred consecutive living kidney donors: modern issues and outcomes. *Clinical Transplantation* 2002;16 (7):62–8.
5. Oyen O, Andersen M, Mathisen L, Kvarstein G, Edwin B, Line PD, et al. Laparoscopic versus open living-donor nephrectomy: experiences from a prospective, randomized, single-center study focusing on donor safety. *Transplantation* 2005;79(9):1236–40.
6. Kok NF, Alwayn IP, Lind MY, Tran KT, Weimar W.I., Jzermans JN. Donor nephrectomy: mini-incision musclesplitting open approach versus laparoscopy. *Transplantation* 2006;81(6):881–7
7. Salazar A, Pelletier R, Yilmaz S, Monroy-Cuadros M, Tibbles LA, McLaughlin K, et al. Use of a minimally invasive donor nephrectomy program to select technique for live donor nephrectomy. *Am J Surg.* 2005;189(5):558–62.
8. Hsu J W., Reese P., Naji A., Levine M. H. and P. L. Abt. Increased Early Graft Failure in Right-Sided Living Donor Nephrectomy. *Transplantation* 2011; 91:108–114.
9. Antcliffe D, Nanidis TG, Darzi AW, Tekkis PP, Papalois VE. Laparoscopic versus open live donor nephrectomy in renal transplantation: A meta-analysis. *Ann. Surg.* 2008; 247: 58–70.
10. Kok NF, Lind MY, Hansson BM, Comparison of laparoscopic and mini incision open donor nephrectomy: single blind, randomized controlled trial. *BMJ.* 2006; 333:221.

11. Friedman A. L., Cheung K., Eng B., Roman S. A., Sosa J. A. Early Clinical and Economic Outcomes of Patients Undergoing Living Donor Nephrectomy in the United States. *Arch Surg.* 2010;145(4):356-362.
12. Troppman C, McBride MA, Baker TJ, Perez RV. Laparoscopic live donor nephrectomy: A risk factor for delayed function and rejection in pediatric kidney recipients? A UNOS analysis. *Am J Transplant* 2005; 5: 175–182.
13. Nogueira J. M, Haririan A., Jacobs S. C., Weir M. R, Hurley H. A., Al-Qudad H. S., Phelan M., Drachenberg C. B., Bartlett S. T. and M. Cooper. The Detrimental Effect of Poor Early Graft Function After Laparoscopic Live Donor Nephrectomy on Graft Outcomes
Am J Transplant 2009; 9: 337–347.
14. Kok NF, Adang EM, Hansson BM, Dooper IM, Weimar W, van der Wilt GJ, et al. Cost effectiveness of laparoscopic versus mini-incision open donor nephrectomy: a randomized study. *Transplantation* 2007;83(12):1582–7.
15. Hamidi V, Andersen MH, Oyen O, Mathisen L, Fosse E, Kristiansen IS. Cost effectiveness of open versus laparoscopic living-donor nephrectomy. *Transplantation* 2009; 87(6):831–8.
16. Dols LF, Kok NF, Ijzermans JN. Live donor nephrectomy: a review of evidence for surgical techniques. *Transplant Intern.* 2010;23(2):121–30.

tecnica laparoscopica

La tecnica della donazione di rene laparoscopica è stata introdotta nel 1995 da Lloyd Ratner e Louis Kavoussi a Baltimora(USA). Da allora si è imposta come la metodica più utilizzata nel mondo occidentale per questo tipo d'intervento. I passaggi tecnici fondamentali del **prelievo laparoscopico puro** prevedono l'utilizzo di quattro trocar, dei quali almeno uno di 12 mm di diametro per consentire il passaggio di una suturatrice meccanica. Il paziente è in genere posizionato in decubito laterale. Una volta mobilizzato completamente il colon sinistro, o il destro, s'isola il peduncolo vascolare renale, sezionando le collaterali della vena renale, come la vena surrenalica sinistra, la lombare e la gonadica. Il rene viene quindi enucleato dall'atmosfera adiposa del Gerota e l'uretere è isolato al davanti dell'incrocio con i vasi iliaci. L'arteria e quindi la vena renale sono sezionate attraverso l'applicazione di ripetute cariche di un'endo-GIA laparoscopica, il rene è quindi caricato all'interno di un sacchetto per estrazione e fatto fuoriuscire da un'incisione cutanea lunga 5-8 centimetri effettuata in sede sovrapubica trasversa per ottenere un vantaggio cosmetico e per evitare la sezione dei ventri muscolari (i muscoli retti sono semplicemente divaricati). Esistono differenze legate al lato del prelievo: a destra è necessario utilizzare un divaricatore per retrarre il lobo destro del fegato; la vena renale destra risulta più corta della sinistra e la sua consistenza è in genere più fragile. Alcuni centri utilizzano una tecnica laparoscopica pura con **accesso retroperitoneale**, anziché transperitoneale come quello descritto. Il vantaggio potenziale di questa variante consiste nel non dover mobilizzare il colon, rendendo la tecnica utilizzabile anche in pazienti già sottoposti a pregresse laparotomie. Lo svantaggio consiste nel limitato spazio di lavoro che si viene a creare, risulta più complesso il controllo di potenziali complicanze intraoperatorie inoltre l'estrazione del graft non è più sovrapubica ma attraverso una mini-lombotomia. L'accesso retroperitoneale è prevalentemente utilizzato quando il prelievo sia effettuato da un'equipe urologica, tradizionalmente legata alla via lombotomica di accesso al rene.

Una variante della tecnica laparoscopica è rappresentata dalla **tecnica Hand-assisted (HALS)**. In questa metodica viene utilizzato un dispositivo che permette di inserire una mano nel campo operatorio, mantenendo lo pneumoperitoneo. La tecnica HALS facilita il prelievo del rene destro, poiché il chirurgo, se destrimane, può inserire la mano sinistra attraverso la laparotomia di servizio. Il

mantenimento del senso del tatto e la sensazione di aumentata sicurezza che derivano dal poter avere una mano nel campo operatorio giustificano la relativa popolarità di questa tecnica, soprattutto in quei centri che non hanno un'esperienza specifica di chirurgia laparoscopica pura. In linea teorica, inoltre, il tempo d'ischemia calda può essere minimizzato con la tecnica HALS. In anni più recenti, è stata anche proposta una **tecnica di prelievo SILS**, cioè che utilizza un unico accesso periombelicale per l'ingresso dello strumentario e per l'estrazione del rene (1). Il vantaggio teorico di questa tecnica è essenzialmente cosmetico. Dubbi sono tuttavia sollevati in relazione alla sicurezza dell'intervento ed all'incidenza di laparoceli post-operatori. Nell'ulteriore tentativo di ridurre l'invasività della donazione, Montgomery a Baltimora (2) ha proposto l'utilizzo dell'**estrazione transvaginale dell'organo**, comunque prelevato per via laparoscopica “. La tecnica appare sicura sotto il profilo del rischio infettivo, mentre sono meno chiari i benefici in termini di riduzione del dolore (già molto contenuto con la donazione laparoscopica) e qualcuno paventa il rischio di dispareunia post-operatoria nel donatore giovane o nella nullipara. Infine, l'estrema variante tecnica della donazione di rene è in linea teorica rappresentata dalla **tecnica NOTES**, ovvero totalmente eseguita attraverso un orifizio naturale. Al momento attuale è stata eseguita una donazione robotica transvaginale con tecnica ibrida, cioè utilizzando contestualmente anche un accesso periombelicale per l'ottica ed uno strumento accessorio (3).

In generale, la mortalità correlata alla donazione di rene viene indicata essere dello 0,03%, paragonabile cioè al rischio che ciascuno di noi ha di morire in un incidente stradale nel corso di un anno. La donazione laparoscopica è stata associata a un incremento della mortalità a seguito di alcuni eventi infausti occorsi in anni recenti negli USA. Un'analisi dettagliata di questi casi ha portato a identificare nell'utilizzo di clips per il controllo dei vasi renali il fattore più spesso implicato negli eventi emorragici come causa di mortalità. Attualmente le raccomandazioni internazionali relativamente alla donazione laparoscopica indicano la necessità di utilizzare sistemi di controllo vascolare con transfissione del vaso, come le suturatrici meccaniche o le suture manuali e non le clips, per il rischio di accidentale dislocamento di questi dispositivi. Le complicanze dell'intervento di donazione sono in genere infrequenti e di modesta entità (2-8%). Osservando il principio di conservare il rene “migliore” per il donatore, non esistono evidenze di una compromissione a lungo termine della funzionalità renale. A conferma di questo dato, le compagnie assicurative USA non possono aumentare il premio dei donatori relativo ad assicurazioni di malattia o sulla vita.

In conclusione, non esiste allo stato attuale una metodica di prelievo mininvasivo che possa ritenersi chiaramente superiore a un'altra. La scelta riflette piuttosto la preferenza del chirurgo prelevatore, espressione della specifica esperienza in quest'ambito. In assenza di evidenti controindicazioni al

prelievo mininvasivo, appare ragionevole considerare tale tecnica come scelta più opportuna, in grado di garantire il maggior rispetto possibile dell'integrità fisica del donatore.

Bibliografia

1. S. Gill, D. Canes, M. Aron, et al.

Single port transumbilical (E-NOTES) donor nephrectomy

J Urol,2008, 180 : 637–641

2. M.E. Allaf, A. Singer, W. Shen, et al.

Laparoscopic live donor nephrectomy with vaginal extraction: initial report

Am J Transplant,2010, 10: 1473–1477

3. Kaouk JH, Khalifeh A, Laydner H et al.

Transvaginal hybrid natural orifice transluminal surgery robotic donor nephrectomy: first clinical application.

Urology. 2012; 80(6):1171-5

tecnica robotica

Considerazioni generali sulla chirurgia robotica

Il prelievo di rene da donatore vivente utilizzando il robot “Da Vinci” è un intervento chirurgico definito mini-invasivo. La cavità addominale del donatore viene insufflata con CO₂ e sia gli strumenti chirurgici che la videocamera vengono inseriti al suo interno attraverso dei cilindri di plastica o di metallo posizionati nella parete addominale detti trocar.(1)

Nella laparoscopia tradizionale gli strumenti chirurgici e la videocamera sono utilizzati direttamente dai chirurghi presenti al tavolo operatorio. Nella chirurgia robotica gli strumenti vengono collegati a braccia meccaniche e sono manovrati da un chirurgo che siede ad una console che si trova nella stessa sala operatoria. (2)

Post-operatorio

Le cicatrici sull’addome sono 4: una di 12 mm in regione periombelicale e due da 8 mm sul fianco e in fossa iliaca, sede di posizionamento dei trocar. L’ultima cicatrice di circa 8-12 cm è in regione sovrapubica (incisione di Pfannestiel), da cui si estrae il rene prelevato. Nel donatore viene posizionato il catetere vescicale e un eventuale drenaggio, l’alimentazione viene ripresa la sera stessa o la mattina successiva. La mobilizzazione avviene solitamente in prima giornata post-operatoria in concomitanza alla rimozione del drenaggio e del catetere vescicale. Il donatore è dimesso fra la seconda e la quarta giornata post-operatoria così come avviene per la chirurgia laparoscopica tradizionale. (3)

Vantaggi della tecnica robotica

La tecnica chirurgica e il decorso postoperatorio, così come le cicatrici chirurgiche, non differiscono fra prelievo di rene robotico e laparoscopico tradizionale. Perché quindi utilizzare il robot che attualmente ha costi superiori rispetto alla laparoscopia? (4) Il robot “Da Vinci” offre, rispetto alla laparoscopia tradizionale, una visione del campo operatorio tridimensionale estremamente stabile, permette l’utilizzo di strumenti precisi, eccezionalmente snodabili e facili da utilizzare. (5) Manovre quali la sutura di vasi

o l'isolamento degli stessi sono facilitate dal robot che, in ultima analisi, aumenta la sicurezza della procedura chirurgica. La learning-curve è inoltre più breve rispetto a quella laparoscopica. (6)

Scelta del lato

Nel donatore vivente, il rene che si predilige prelevare a parità di funzione, è il sinistro. Questa scelta è dettata unicamente da motivazioni anatomiche: a sinistra la vena renale è più lunga rispetto alla vena controlaterale e ciò consente un trapianto più agevole e gravato da minori complicanze vascolari. (7)

Indicazioni generali

Le indicazioni al prelievo di rene con tecnica robotica, o le eventuali controindicazioni relative o assolute, sono le stesse della chirurgia laparoscopica tradizionale. Un centro trapianti che disponga di un robot dovrebbe quindi sempre utilizzarlo nel prelievo di rene per le ragioni sopraesposte. (8)

Indicazioni specifiche:

- donatori con anatomia complessa
- donatori con conformazioni difficili
- donatori con BMI elevati.

Indicazioni alla tecnica robotica "hand-assisted"

La mano all'interno dell'addome durante la procedura chirurgica garantisce una maggiore sicurezza nel caso di sanguinamenti cospicui e facilita la visione del campo operatorio in quei pazienti con BMI elevati e che offrono un campo operatorio di ampiezza ridotta. La tecnica "hand-assisted" garantisce inoltre tempi d'ischemia calda ridotti rispetto alla tecnica totalmente robotica. E' pertanto consigliata all'inizio della curva di apprendimento e nei programmi di training. (1,4,6)

Indicazioni alla tecnica totalmente robotica

Sebbene le esperienze riportate in letteratura siano differenti, si ritiene che, dopo avere esaurito la curva di apprendimento, sia più efficace utilizzare la tecnica totalmente robotica. L'accorgimento di eseguire

e chiudere con una sutura continua l'incisione di Kustner all'inizio dell'intervento, permette di accedere con rapidità alla cavità addominale in caso di necessità. (9-13)

Bibliografia

1. Giacomoni A, Di Sandro S, Lauterio A, Mangoni I, Mihaylov P, Conccone G, Tripepi M, Poli C, Cusumano C, De Carlis L. Initial experience with robot-assisted nephrectomy for living donor kidney transplantation: feasibility and technical notes. *Transplant Proc.* 2013 45(7): 2627-31
2. Dols et al. Live donor nephrectomy: a review of evidence for surgical techniques. *Transpl Int.* 2010; 23(2):121-30.
3. Giacomoni A, Di Sandro S, Lauterio A, Conccone G, Mangoni I, Mihaylov P, Tripepi M, De Carlis L. Evolution of robotic nephrectomy for living donation: from hand-assisted to totally robotic technique. *Int J Med Robot.* 2014 Sep;10(3):286-93.
4. Giacomoni A, Di Sandro S, Lauterio A, Conccone G, Buscemi V, Rossetti O, De Carlis L. Robotic nephrectomy for living donation: surgical technique and literature systematic review. *Am J Surg.* 2015 Oct 20. pii: S0002-9610(15)00538-3. doi: 10.1016/j.amjsurg.2015.08.019.PMID: 26499052
5. Giacomoni A, Conccone G, Di Sandro S, Lauterio A, De Carlis L. The meaning of surgeon's comfort in robotic surgery. *Am J Surg.* 2014 ;208(5):871-2.
6. Horgan S, Galvani C, Gorodner MV, Jacobsen GR, Moser F, Manzelli A, Oberholzer J, Fisichella MP, Bogetti D, Testa G, Sankary HN, Benedetti E. Effect of robotic assistance on the "learning curve" for laparoscopic hand-assisted donor nephrectomy. *Surg.Endosc.* 2007 21(9):1512-7.
7. Gorodner V, Horgan S, Galvani C, Manzelli A, Oberholzer J, Sankary H, Testa G, Benedetti E. Routine left robotic-assisted laparoscopic donor nephrectomy is safe and effective regardless of the presence of vascular anomalies. *Transpl. Int.* 2006; 19(8):636-40.
8. Tzvetanov I, Bejarano-Pineda L, Giulianotti PC, Jeon H, Garcia-Roca R, Bianco F, Oberholzer J, Benedetti E. State of the art of robotic surgery in organ transplantation. *World J Surg.* 2013; 37(12):2791-9.
9. Horgan S, Vanuno D, Sileri P, Cicalese L, Benedetti E. Robotic-assisted laparoscopic donor nephrectomy for kidney transplantation. *Transplantation.* 2002 15;73(9):1474-9.

10. Horgan S, Benedetti E, Moser F. Robotically assisted donor nephrectomy for kidney transplantation. *Am J Surg.* 2004; 188(4A Suppl):45S-51S.
11. Hubert J, Renoult E, Mourey E, Frimat L, Cormier L, Kessler M. Complete robotic-assistance during laparoscopic living donor nephrectomies: an evaluation of 38 procedures at a single site. *Int J Urol.* 2007;14(11):986-9.
12. Louis G, Hubert J, Ladriere M, Frimat L, Kessler M. Robotic-assisted laparoscopic donor nephrectomy for kidney transplantation. An evaluation of 35 procedures. *Nephrol Ther.* 2009 ; 5(7):623-30.
13. Laplace B, Ladrière M, Claudon M, Eschwege P, Kessler M, Hubert J. Robotic assisted laparoscopic living donor nephrectomy: preoperative assessment and results of 100 cases. *Prog Urol.* 2014 ; 24(5):288-93.

Management intra e post-operatorio del donatore di rene da vivente

Considerazioni generali

L'intervento di donazione deve essere effettuato da una équipe di chirurghi esperti dopo una valutazione multidisciplinare del candidato. E' consigliabile che i centri trapianto abbiano un protocollo relativo alla gestione peri- e post-operatoria dei donatori ed effettuino almeno 10-15 interventi all'anno al fine di garantire il mantenimento di uno standard di cure adeguato. Si raccomanda che l'intervento sia sempre eseguito da un chirurgo esperto e competente che adotterà tutte le misure possibili per ridurre l'incidenza di complicanze peri e post-operatorie. In assenza di evidenze della letteratura, l'atto di donazione e il trapianto potranno essere eseguiti in sequenza nella medesima sala oppure contemporaneamente in 2 sale operatorie.(1)

Mortalità e morbilità post-operatoria

I dati della letteratura indicano che la mortalità di un donatore di rene costituisce un evento raro benché non trascurabile. Uno studio americano del 2009 comprendente 80.347 donazioni di rene ha messo in evidenza una mortalità a 90 giorni pari allo 0.031% (3.1 morti ogni 10.000/donatori) (2). Uno studio britannico pubblicato del 2007 su 2.509 donatori ha mostrato una mortalità peri-operatoria dello 0% e un unico decesso riconducibile all'intervento determinando una mortalità globale dello 0.04 % (3). Uno studio dell'Università di Oslo su 1022 nefrectomie da vivente ha invece riportato una mortalità postoperatoria dello 0 % . (4)

Riguardo alla morbilità post-operatoria in letteratura sono presenti dati molto eterogenei. In uno studio norvegese la morbilità globale è stata pari al 20,9 % con un'incidenza di complicanze maggiori del 2.9% (uguali o superiori al grado 3 di Clavien). I fattori di aumentato rischio postoperatorio sono risultati un BMI > 25 ed il fumo di sigaretta. La complicanza maggiore più frequente è stata l'infezione della ferita chirurgica (40%), mentre la complicanza minore più frequente è stata l'infezione delle vie urinarie (56%) (4). In uno studio inglese il tasso di complicazioni è stato del 13.6 % (3), mentre uno studio americano comprendente 69.117 donatori

ha mostrato un tasso di complicanze dell'8% con un trend in riduzione nel corso degli anni nonostante un progressivo aumento delle comorbidità presenti nei donatori (5). Riguardo alle conseguenze a lungo termine Ibrahim et al. ha dimostrato su 3698 donazioni, con follow-up superiore ai 40 anni, come l'aspettativa di vita di un donatore sia sovrapponibile a quella della popolazione generale senza un aumentato rischio di ESRD.(6)

Gestione peri-operatoria

Consenso Informato e Check List pre-operatoria: l'acquisizione del consenso informato per l'intervento di donazione di rene deve avvenire analogamente a qualsiasi altra procedura. La checklist operatoria deve essere effettuata con rispetto delle tre fasi (Sign in, Time Out, Sign Out) descritte nella normativa ministeriale.

Accessi Venosi Centrali o Periferici: non esistono evidenze in letteratura che provino la necessità del posizionamento di un Catetere Venoso Centrale nei pazienti sottoposti a nefrectomia per donazione. La gestione degli accessi venosi potrà quindi rispettare i protocolli anestesilogici dei singoli centri con la raccomandazione di garantire al massimo la sicurezza del donatore durante un intervento considerato a rischio emorragico lieve-moderato (si consigliano almeno 2 accessi periferici di grosso calibro).

Idratazione perioperatoria: non sono riportati dati in letteratura che indichino la necessità di adottare particolari regimi d'idratazione peri-operatoria dei donatori al fine di garantire una maggiore stabilità emodinamica o una migliore ripresa funzionale post-operatoria del rene residuo (7).

Trasfusione di emoderivati: è raro dover ricorrere a trasfusioni, anche se talvolta possono essere necessarie in regime di urgenza. Si ritiene dunque indispensabile informare il paziente circa i possibili rischi emorragici e trasfusionali della procedura e acquisire prima all'intervento chirurgico lo specifico consenso informato. Dovrà essere inoltre prevista la presenza di unità di emoderivati compatibili e prontamente disponibili sia durante l'intervento che nel post-operatorio.

Analgesia intra e post-operatoria: la terapia antalgica dovrà conseguire 2 obiettivi: da una parte ridurre al minimo il dolore post-operatorio per garantire il minor disagio possibile legato alla

procedura, dall'altra minimizzare i possibili effetti collaterali sistemici e specialmente nefrotossici dei farmaci utilizzati. È abitudine della maggior parte dei centri evitare categoricamente l'utilizzo di farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) a scopo antalgico per timore dei possibili effetti nefrotossici; tuttavia un trial randomizzato della Mayo Clinic nel 2014 ha mostrato, con follow-up di 1,5 anni, l'assenza di modifiche della filtrazione glomerulare in pazienti trattati con Ketorolac nel post-operatorio rispetto ai controlli (8).

Eparinizzazione sistemica: in assenza di studi randomizzati, i dati della letteratura basati su analisi retrospettive non supportano l'utilità dell'eparinizzazione sistemica prima del clampaggio vascolare nel favorire la maggiore sopravvivenza dell'organo (9-11). Si rimanda pertanto ai singoli centri la decisione in merito alla sua adozione consigliando comunque di antagonizzarne gli effetti con la somministrazione di Solfato di Protamina dopo la rimozione del graft al fine di ridurre il rischio emorragico nel donatore.

Catetere vescicale: viene posizionato con lo scopo di monitorare la diuresi intra e post-operatoria e di adeguare il supporto infusionale per un corretto bilancio idrico. Si raccomanda che il posizionamento del catetere vescicale avvenga con procedura sterile e che la sua rimozione sia effettuata il più rapidamente possibile.

Soluzione di perfusione: nei reni da vivente, che peraltro hanno un rischio molto ridotto di ritardata ripresa funzionale, non esistono dati in letteratura che indichino vantaggi di una soluzione di perfusione rispetto alle altre. Si rimanda ai singoli centri la scelta della soluzione da utilizzare. (12)

Posizionamento di drenaggio chirurgico: in considerazione della delicatezza della procedura, pur in assenza di dati scientifici univoci, si ritiene ragionevole posizionare un drenaggio nella sede della nefrectomia.

Profilassi trombotica venosa profonda: la trombotica venosa profonda e l'embolia polmonare rimangono una delle principali cause di morbilità e mortalità della chirurgia addominale (13-14). Come indicato dalle più recenti linee guida internazionali e nazionali (15-16), un'adeguata profilassi tromboembolica si deve fondare su un corretto screening pre-operatorio dei pazienti per una loro classificazione nelle diverse classi di rischio. La profilassi farmacologica di riferimento è attualmente rappresentata dalle eparine a basso peso molecolare associata ad una mobilitazione precoce del

paziente . Per i dettagli sulla posologia e la durata della terapia si rimanda alle linee guida del 2015 basate sulle più recenti evidenze scientifiche. (16)

Profilassi antibiotica: non ci sono evidenze in letteratura che giustifichino la profilassi antibiotica nel paziente sottoposto a nefrectomia a scopo di donazione.

Bibliografia

1. Baverstock RJ¹, Manson AD, Liu L, Gourlay WA. A prospective comparison of simultaneous and sequential live-donor renal transplantation. *Transplantation*. 2002, 27;74(8):1194-7.
2. Segev DL¹, Muzaale AD, Caffo BS, Mehta SH, Singer AL, Taranto SE, McBride MA, Montgomery RA. Perioperative mortality and long-term survival following live kidney donation. *JAMA*. 2010; 10;303(10):959-66.
3. Hadjianastassiou VG¹, Johnson RJ, Rudge CJ, Mamode N. 2509 living donor nephrectomies, morbidity and mortality, including the UK introduction of laparoscopic donor surgery. *Am J Transplant*. 2007 Nov;7(11):2532-7.
4. Mjøen G¹, Øyen O, Holdaas H, Midtvedt K, Line PD. Morbidity and mortality in 1022 consecutive living donor nephrectomies: benefits of a living donor registry. *Transplantation*. 2009; 15;88(11):1273-9.
5. Schold JD¹, Goldfarb DA, Buccini LD, Rodrigue JR, Mandelbrot DA, Heaphy EL et Al. Comorbidity burden and perioperative complications for living kidney donors in the United States. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013 ;8(10):1773-82.
6. Ibrahim HN¹, Foley R, Tan L, Rogers T, Bailey RF, Guo H, Gross CR, Matas AJ. Long-term consequences of kidney donation. *N Engl J Med*. 2009 29;360(5):459-69.
7. Mertens zur Borg IR¹, Kok NF, Lambrou G, Jonsson D, Alwayn IP, Tran KT, Weimar W, Ijzermans JN, Gommers D. Beneficial effects of a new fluid regime on kidney function of donor and recipient during laparoscopic v open donor nephrectomy. *J Endourol*. 2007; 21(12):1509-15.

8. Grimsby GM, Andrews PE, Castle EP, Nunez R, Mihalik LA, Chang YH, Humphreys MR4. Long-term renal function after donor nephrectomy: secondary follow-up analysis of the randomized trial of ketorolac vs placebo. *Urology*. 2014;84(1):78-81.
9. Dong Kim J, Lak Choi D, Seok Han Y. Is Systemic heparinization necessary during living donor hepatectomy? *Liver Transpl*. 2015 ;21(2):239-47.
10. Cheng EY, Leaser DB, Kapur S et Al. Outcomes of laparoscopic donor nephrectomy without intraoperative systemic heparinization. *J Urol*. 2010 Jun;183(6):2282-6.
11. Crotty C, Tabbakh Y, Hosgood SA, Nicholson ML. Systemic heparinisation in laparoscopic live donor nephrectomy. *J Transplant*. 2013;2013:138926..
12. Abramowicz D, Cochat P, Claas FH, Heemann U, Pascual J et Al. European Renal Best Practice Guideline on kidney donor and recipient evaluation and perioperative care. *Nephrol Dial Transplant*. 2014 Jul 9. 216.
13. Geerts WH1, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA et Al. American College of Chest Physicians. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008 133(6 Suppl):381S-453S.
14. Biglarnia A, Bergqvist D et Al. Venous thromboembolism in live kidney donors--a prospective study. *Transplantation*. 2008 15;86(5):659-61.
15. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg92>
16. http://www.snlg-iss.it/cms/files/LG_Toscana_TEV.pdf

Management intra-operatorio del ricevente di trapianto renale

Profilassi antibiotica

I protocolli di profilassi più diffusi prevedono l'utilizzo dei beta-lattamici o cefalosporine di 2-3^a generazione da infondere prima dell'inizio dell'intervento e proseguiti per 24-48 ore (short-term). Nei pazienti allergici ai beta-lattamici sono da preferire i chinolonici all'associazione clindamicina e gentamicina, per la nota nefrotossicità degli aminoglicosidici.

Monitoraggio

Il controllo costante dei parametri vitali è un requisito indispensabile nella conduzione del trapianto renale, pertanto il posizionamento di un catetere venoso centrale in vena giugulare interna o in vena succlavia è indispensabile per un corretto bilancio idrico. Per quanto concerne il monitoraggio intra-arterioso della pressione è abitualmente utilizzato in alcuni centri, in altri è proposto solo in casi selezionati (es. nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare, diabetici, età avanzata, tendenza all'ipotensione) (1,2). Il catetere intrarterioso consente inoltre di monitorare l'equilibrio acido-base durante l'intervento e nell'immediato post-operatorio.

Disponibilità di emoderivati

È prassi diffusa disporre di 3-4 unità di emazie concentrate e filtrate al momento dell'intervento. Nei pazienti in terapia anticoagulante orale (fibrillazione atriale cronica, protesi valvolare meccanica, ecc.) è necessario prevedere l'utilizzo di plasma (900-1200ml) intra-operatorio. In soggetti con doppia anti-aggregazione piastrinica (Aspirina più Clopidogrel o similari) o in terapia con solo Clopidogrel si consiglia di valutare caso per caso l'opportunità di infondere concentrati piastrinici.

Durante la preparazione della sede del trapianto e prima della rivascolarizzazione

- Somministrare i farmaci immunodepressivi secondo i protocolli vigenti presso ciascun centro che generalmente comprendono il metilprednisolone (5-10 mg/Kg in 100 ml di soluzione fisiologica).
- Garantire una pressione arteriosa sistolica ≥ 120 mmHg
- Idratazione intraoperatoria con infusione di cristalloidi. La somministrazione di grandi volumi di fisiologica in modo rapido può indurre un'acidosi metabolica (3,4,5,6,7), anche se ciò non è condiviso da tutti gli autori (8). Raramente sono utilizzate le soluzioni contenenti potassio per la nota tendenza all'iperpotassiemia del paziente uremico. L'idratazione deve consentire il raggiungimento di una pressione venosa centrale (PVC) compresa tra 10 e 15 mmHg nei pazienti con buona funzione ventricolare, non oltre i 12 mmHg nei pazienti con funzione ventricolare compromessa o in pazienti anziani (> 60 anni) (1,9). In linea generale 2/3 dei liquidi previsti dovrebbero essere infusi prima del declampaggio, il restante 1/3 sino al termine dell'intervento. E' noto che l'incidenza di tubulonecrosi acuta sia più bassa nei riceventi adeguatamente idratati (11,12). Una generosa idratazione determina una dilatazione atriale che induce un rilascio di peptide natriuretico che determina un incremento della perfusione renale. In questa fase e sino al declampaggio è utile mantenere in ipotermia l'organo, avvolto in garze sterili, irrorandolo frequentemente con soluzioni fredde.
- La somministrazione di furosemide durante le anastomosi vascolari e comunque prima del declampaggio dei vasi stimola la diuresi, anche se non è noto se influenzi la ripresa funzionale immediata o se aumenti la diuresi in un rene già funzionante (13,14).
- La somministrazione di mannitolo è ampiamente utilizzata in quanto riduce l'ischemia corticale espandendo il volume intravascolare, la necessità di dialisi post-trapianto, ma non incide sulla funzione del trapianto a lungo termine (15).

Immediatamente dopo la rivascolarizzazione

- La PVC si riduce inevitabilmente nonostante sia stato ottenuto un bilancio idrico positivo. Sono state fornite diverse spiegazioni a tale fenomeno: l'ipovolemia del dializzato, la vasodilatazione indotta dai farmaci anestetici, l'alterata permeabilità vascolare, i radicali liberi rilasciati dal rene ripperfuso che determinano un danno tissutale, un incremento della permeabilità vasale, una vasodilatazione e una ridistribuzione dei liquidi nei vari compartimenti. Infine, la secrezione da parte

del rene trapiantato d'inibitori della sintesi di monossido d'azoto (NO), aumentando i livelli di NO, contribuisce al decremento della PVC (10).

- Il riscaldamento del rene viene effettuato mediante lavaggi e/o immersione prolungata per alcuni minuti in soluzione fisiologica calda (37-38 C°) per favorire la vasodilatazione corticale.
- La somministrazione di calcio antagonisti promuove il ripristino e il mantenimento del flusso renale, minimizza il danno legato all'ischemia fredda mediante la dilatazione delle arteriole pre-glomerulari (16). Il loro utilizzo potrà essere valutato caso per caso, come pure l'impiego di albumina.
- La somministrazione di dopamina a basse dosi (1-3 gamma/kg /min.) determina un incremento del flusso renale, della diuresi, della clearance della creatinina (15, 17,18) anche se molti autori non riconoscono un effettivo beneficio sulla funzione renale (19,20,21). Quando la dopamina sia somministrata a dosaggi più elevati, per sfruttare l'effetto inotropo positivo, possono verificarsi aritmie nel post-operatorio.

Profilassi antitrombotica

Secondo alcuni autori non è raccomandata la somministrazione di routine di eparina a basso peso molecolare, eparina non frazionata o antiaggreganti prima del trapianto come prevenzione di eventi trombotici (21)

E' invece consigliata l'applicazione di calze elastocompressive prima dell'intervento sino alla ripresa della deambulazione e una profilassi antitrombotica per un periodo variabile da 1 a 3 settimane mediante la somministrazione di 5000 U /die di eparina calcica o eparina a basso peso molecolare . E' stato infatti dimostrato che tale profilassi consenta una riduzione significativa dell'incidenza di trombosi venosa profonda (22,23, 24) e di trombosi del rene trapiantato. L'eparina non frazionata (eparina calcica) è da preferire all'eparina a basso peso molecolare per la sua emivita più breve, la maggiore maneggevolezza, la possibilità di utilizzarla anche con un filtrato inferiore a 30 ml/min. e di neutralizzarla rapidamente con solfato di protamina.

In presenza di trombofilia documentata la durata della terapia eparinica va proseguita e quindi embricata con anticoagulanti orali.

Stent ureterale

Il posizionamento preventivo di stent doppio J è una pratica routinaria nel trapianto renale poiché riduce i rischi di complicazioni urologiche (fistole urinose e stenosi ureterali) (21, 26). Lo stent viene generalmente rimosso dopo 4-6 settimane dall'intervento durante le quali è suggerita la somministrazione di trimetoprim-cotrimoxazolo o di un chinolonico.

Trasferimento del paziente dalla sala operatoria al reparto

Il paziente, sveglio ed emodinamicamente stabile, va trasferito in reparto, previo consenso anestesilogico, in condizioni di sicurezza. Pertanto durante il trasferimento del paziente dovranno essere monitorati i principali parametri vitali (FC, SPO2, PA, ect) con apparecchiature adeguate.

Accoglimento del paziente in reparto

Sebbene il modello organizzativo assistenziale possa variare da centro a centro, è comunque indispensabile siano disponibili costantemente i seguenti presidi sanitari:

- 1 Monitor multiparametrico per la rilevazione in continua dei parametri vitali
- 2 Elettrocardiografo a 12 derivazioni
- 3 Apparecchio per emogasanalisi
- 4 Letto a bilancia
- 5 Apparecchiature per dialisi
- 6 Carrello per le emergenze e defibrillatore

Pur non esistendo una linea guida di gestione post-operatoria del paziente trapiantato di rene, possono essere suggerite alcune linee assistenziali di ordine generale :

- Accertarsi che il letto-bilancia sia tarato correttamente
- Trasportare il paziente dalla barella al letto utilizzando il telo di scorrimento
- Collegare il monitor e controllare i parametri vitali
- Eseguire i prelievi ematochimici urgenti
- Controllare la diuresi, se presente, all'arrivo del paziente e collegare il catetere vescicale all'urometro

- Collegare il catetere arterioso (se presente) al monitor e rilevare la pressione arteriosa in continuo
- Eseguire elettrocardiogramma e radiografia del torace
- Controllare la PVC (previo controllo radiologico del corretto posizionamento del CVC)
- Controllare il funzionamento della fistola artero-venosa
- Impostare le infusioni di cristalloidi e di diuretici in rapporto al peso del paziente, alla diuresi rilevata, agli elettroliti sierici, alla PVC e alla pressione arteriosa con lo scopo di evitare l'ipovolemia e di mantenere un'adeguata perfusione tissutale.
- Il tipo di diuretico (diuretici dell'ansa, mannitolo), le dosi, come pure l'impiego di dopamina a basso dosaggio sono a discrezione del centro.
- Ottimizzare gli scambi respiratori correggendo un'eventuale acidosi/alcalosi metabolico/respiratoria.
- Se il paziente è anurico e in sovrappeso prestare particolare attenzione all'infusione di liquidi, monitorando la PVC, l'obiettività cardio-polmonare e gli scambi respiratori. L'iperkaliemia e il sovraccarico di liquidi sono un'indicazione alla terapia dialitica.
- Se il paziente ha una diuresi $\geq 100-150$ ml/h va mantenuto in bilancio idrico positivo infondendo cristalloidi a velocità adeguata.
- Particolare cura nel monitoraggio va applicata ai pazienti anziani e/o diabetici oppure con importante co-morbidità cardio-vascolare. La frequenza dei controlli ematochimici ed emogasanalitici dipenderà inoltre dall'andamento del paziente durante l'intervento, dall'entità delle perdite ematiche, dal decorso clinico. In linea generale è auspicabile che i parametri vitali siano rilevati ogni ora nelle prime 24/48 ore, mentre gli scambi respiratori e l'equilibrio acido-base siano valutati con frequenza minima di 8 ore.
- Qualora i valori di emoglobina siano inferiori a 8 gr% nei soggetti senza fattori di rischio o 10 gr% nei pazienti con cardiopatia ischemica od ischemia periferica dovrà essere considerata la terapia trasfusionale.

Bibliografia

1. Sear JW, Dyar JO. Anesthesia for patients undergoing renal transplantation. In Morris PJ, Knechtle SJ. Kidney transplantation. Principles and practice 2008; Chapter 13: 187-206

2. Sarinkapoor H, Kaur R. and Kaur H. Anaesthesia for renal transplant surgery.
Acta Anesthesiol Scand 2007;51:1354-67
3. Scheingraber S., Rehm M., Sehmisch C., Finsterer U. Rapid saline infusion produces hyperchloremic acidosis in patients undergoing. *Gynaecologic Surgery Anesthesiology* 1999;90:1265-70
4. Willimas EL, Hildebrand KL, Mc Cormick SA, Bedel MJ. The effect of intravenous lactated Ringer's solutions versus 0,9% Sodium Chloride Solution on serum osmolality in human volunteers
Anesth Analg 1999; 88:999-1003
5. Prough DS, White RT. Acidosis associated with perioperative saline administration: dilution or delusion? *Anesthesiology* 2000; 93:1167-9
6. Kellum JA. Determinants of blood pH in health and disease. *Crit Care*, 2000; 4:6-14
7. Halperin ML, Kamel KS. Potassium. *Lancet* 1988; 352:135-40
8. O' Malley CM, Frumento RJ, Hardy MA et al. A randomized double-blind comparison of lactated Ringer's solution and 0,9% NaCl during renal transplantation *Anesth Analg* 2005; 100:1518-24
9. Ferris RL et al. Early hemodynamic changes after renal transplantation: determinants of low central venous pressure in the recipients and correlation with acute renal dysfunction.
Med Sci Monit, 2003;9: CR 61-6
10. Kang ES, Miles DE et al. Reversible sequestration of nitric oxide by haemoglobin during haemodialysis in end-stage renal disease. *Am J Med Sci* 2001; 321:113-23
11. Thomsen HS, Lokkegaard H, Munch O. Influence of normal central venous pressure on onset of function in renal allografts. *Scand J Nephrol Urol* 1987;21:143-5
12. Carlier M, Squifflet JP et al. Maximal hydration during anaesthesia increases pulmonary arterial pressures and improves early function of human renal transplants. *Transplantation* 1982;34:201-4
13. Lachance SL, Barry JM. Effect of Furosemide on dialysis requirement following cadaveric kidney transplantation. *J Urol* 1985; 133:950
14. Shilliday IR, Quenn KJ, Allison ME. Loop diuretics in the management of acute renal failure: a prospective, double-blind placebo-controlled, randomized study.
Nephrol Dial Transplant, 1997;12:2592
15. Schnuelle P, Van der Woude FJ., Perioperative fluid management in renal transplantation: a narrative review of the literature. *Transplant Int*, 2006;19:947-59
16. Dawidson I, Rooth Pet al. Verapamil improves the outcome after cadaver renal transplantation.
J Am Soc Nephrol 1991 (2) 5: 983-990

17. Carmellini M, Romagnoli J et al. Dopamine lowers the incidence of delayed graft function in transplanted kidney patients treated with Cyclosporine A. *Transplant Proc* 1994; 26:2626
18. Dalton RS, Webber JN et al. Physiologic impact of low-dose dopamine on renal function in the early post renal transplant period. *Transplantation* 2005; 79:1561
19. Marik PE, Iglesias J. Low-dose dopamine does not prevent acute renal failure in patients with septic shock and oliguria. NORASEPT II Study Investigators. *Am J Med* 1999;107:392
20. Bellomo R, Chapman M et al. Low dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo-controlled randomised trial: Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. *Lancet* 2000;356:2139
21. ERBP Guideline on the management and evaluation of the kidney donor and recipient. *Nephrol Dial Transplant*, 2013; 28 (2):1-71
22. Andrassy J, Zeier M, Andrassy K. Do we need screening for thrombophilia prior to kidney transplantation? 2004; 19 (4): 64-68
23. Ubhi CS, Lam FT et al. Subcutaneous heparin therapy for Cyclosporine immunosuppressed renal allograft recipients transplantation. 1989;48:886:87
24. Alkhunaizi AM, Olyaei AJ et al. Efficacy and safety of low molecular weight heparin in renal transplantation. *Transplantation* 1998; 66:533-34
25. Friedman G, Meier-Kriesche HU, et al. Hypercoagulable states in renal transplant candidates: impact of anticoagulation upon incidence of renal allograft thrombosis. *Transplantation* 2001; 72:1073-78
26. Mangus RS, Haag BW Stented versus non stented extravesical ureteroneocystostomy in renal transplantation: a metanalysis. *J Urol* 2005; 173 (3):889

Criteri di selezione del candidato al trapianto di pancreas

Il trapianto di pancreas è attualmente l'unico trattamento in grado di ristabilire uno stato normoglicemico senza apporto di insulina esogena ed una correzione fisiologica dello stato uremico. L'attività di trapianto di rene-pancreas si è sviluppata soprattutto negli ultimi anni in relazione all'affinamento dei criteri di selezione del donatore e del ricevente, all'evoluzione delle tecniche chirurgiche ed all'utilizzo di nuovi farmaci immunodepressori che hanno determinato un notevole miglioramento dei risultati della sopravvivenza dell'organo e del paziente (1-2-3-4).

Il trapianto di pancreas può essere eseguito in:

- pazienti affetti da diabete mellito di tipo 1 con insufficienza renale cronica (SPK)
- pazienti diabetici di tipo 1 già trapiantati di solo rene (PAK)
- pazienti diabetici di tipo 1 con buona funzionalità renale (PTA)

Indicazioni al trapianto simultaneo di rene-pancreas (SPK)

L'SPK è indicato nei pazienti diabetici di tipo 1 in dialisi o in fase pre-dialitica (creatinina > 3mg/dl, clearance creatinina <30-40ml/min. soprattutto se associata a proteinuria severa). I dati attualmente disponibili rilevano consistenti vantaggi qualora il trapianto sia eseguito prima dell'inizio della dialisi. Si possono, infatti, evitare le complicanze legate all'uremia, i costi della dialisi e intervenire più precocemente sulle altre complicanze croniche del diabete. L'intervento chirurgico è inoltre gravato da una minor morbilità e mortalità post-operatoria (4-5).

Indicazioni al trapianto di pancreas dopo rene (PAK)

Il PAK è proposto ai pazienti diabetici di Tipo 1 in precedenza trapiantati di solo rene, (da cadavere o da vivente) specie se coesista un difficile controllo glicometabolico ed una rapida evoluzione delle complicanze degenerative del diabete. La funzionalità renale deve essere soddisfacente e stabile (creatinina < 2 mg/dl, clearance creatinina > 40 ml/min.).Essendo già sottoposti a terapia immunodepressiva questi pazienti devono affrontare solo i rischi dell'intervento chirurgico, peraltro

inferiori a quelli legati ad un'ulteriore sviluppo delle complicanze secondarie del diabete, inclusa la recidiva della nefropatia diabetica nel rene trapiantato (6-7)

Indicazioni al trapianto di pancreas isolato (PTA)

L'elemento clinico più rilevante per porre indicazione al PTA è la presenza di un diabete instabile (frequenti iperglicemie, episodi ricorrenti e imprevedibili di chetoacidosi, ipoglicemie asintomatiche con pericolo di vita nonostante una corretta terapia insulinica) cui si associno almeno due complicanze in rapida progressione (retinopatia proliferante, neuropatia periferica e/o autonoma, vasculopatia) (8). Tale quadro clinico porta a infezioni ricorrenti, frequenti ricoveri, ecc.. che determinano una bassa qualità di vita

L'entità dello scompenso glicometabolico può essere oggettivamente evidenziato mediante l'utilizzo di 2 indici recentemente introdotti nella pratica clinica (HIPO score e LABILITY INDEX).

Nei pazienti candidati al PTA deve essere accertata la presenza di un'adeguata funzionalità renale poiché la successiva terapia immunodepressiva, includendo farmaci potenzialmente nefrotossici, può determinare la riduzione della riserva funzionale. Sono pertanto considerati idonei al PTA solamente i pazienti con clearance creatinina >70 ml/min., con proteinuria < a 2gr nelle 24 ore.

Selezione del ricevente

Il candidato ideale al trapianto di pancreas è un paziente d'età inferiore a 45 anni, in buone condizioni generali, a basso rischio chirurgico e con limitate complicanze secondarie del diabete (9- 10).

La valutazione pre-trapianto inizia con il dosaggio del C peptide basale e dopo stimolo fisiologico (pasto misto) o con il test al glucagone per confermare la perdita della secrezione endogena di insulina; saranno inoltre dosati gli anticorpi antinsulinici, antiGAD, anti IA-2 e 2-B.

Oltre agli esami di laboratorio e strumentali che vengono comunemente eseguiti per il trapianto di rene deve essere intrapreso un accurato screening dell'apparato cardio-vascolare essendo i pazienti diabetici con insufficienza renale cronica avanzata esposti ad un rischio di complicanze cardiovascolari 50 volte superiore alla popolazione generale (11-12-13). In particolare dovrà essere individuata la presenza di una cardiopatia ischemica, spesso grave e multivasale anche nei pazienti asintomatici. Pertanto nei pazienti ad alto rischio (durata del diabete >25 anni , età >45 anni, fumatori, ecc...) anche in assenza di sintomi, nei pazienti sintomatici o con anomalie dei test non invasivi (scintigrafia miocardica con

dipiridamolo, ecostress farmacologico) è indicata l'esecuzione di una coronarografia ed una eventuale rivascolarizzazione miocardica prima del trapianto (11-12). E' inoltre importante valutare mediante ecocolordoppler il distretto cerebro-vascolare e aorto-iliaco-femorale per escludere lesioni significative che possano porre a rischio o controindicare il trapianto. L'iter diagnostico sarà completato da una precisa stadiazione delle complicanze degenerative oculari, del sistema nervoso autonomo e periferico (13). E' pure indispensabile effettuare un accurato screening infettivologico e oncologico per evidenziare l'eventuale presenza di neoplasie o infezioni occulte. Nei pazienti portatori d'epatite B o C è necessario uno studio approfondito per identificare e quantificare il rischio di progressione del danno epatico dopo il trapianto. Ulteriori esami strumentali o consulenze specialistiche potranno rendersi opportune in relazione alle specifiche condizioni cliniche di ciascun paziente.

Controindicazioni al trapianto di pancreas

Appare quindi evidente che la selezione del candidato al trapianto di pancreas non possa prescindere da un'accurata valutazione multidisciplinare atta a quantificare e, se possibile, correggere eventuali fattori di rischio ed evidenziare condizioni cliniche che possano controindicare il trapianto (13-14):

- patologie psichiatriche o problemi psicologici gravi
- ritardo mentale severo in un contesto sociale sfavorevole
- complicanze croniche del diabete assenti o lievi
- grave insufficienza respiratoria cronica
- insufficienza cardiaca grave e/o cardiopatie non correggibili
- grave aterosclerosi polidistrettuale
- trombosi venosa iliaca bilaterale
- coagulopatie persistenti e non trattabili
- obesità grave ($BMI > 35 \text{ Kg /m}^2$)
- abuso di alcool e/o droghe
- infezioni attive o croniche resistenti al trattamento
- neoplasie attive e pregresse, salvo valutazione del rischio oncologico di ripresa di malattia
- età superiore a 60 anni

Bibliografia

1. Gruessner AC, Sutherland DE, Gruessner RW Long-term outcome after pancreas transplantation..
Curr Opin Organ Transplant. 2012;17(1):100-5.
2. Gruessner RW¹, Sutherland DE, Gruessner AC Mortality assessment for pancreas transplants.
Am J Transplant. 2004 ;4(12):2018-26.
3. Redfield RR¹, Scalea JR, Odorico JS Simultaneous pancreas and kidney transplantation: current trends and future directions. Curr Opin Organ Transplant. 2015;20(1):94-102.
4. Gruessner AC. 2011 update on pancreas transplantation: comprehensive trend analysis of 25,000 cases followed up over the course of twenty-four years at the International Pancreas Transplant Registry (IPTR).Rev Diabet Stud. 2011;8(1):6-16.
5. Dean PG¹, Kudva YC, Stegall MD Long-term benefits of pancreas transplantation.
Curr Opin Organ Transplant 2008;13; 85-90
6. Jonathan A. Fridell and John A. Powelson Pancreas after kidney transplantation: why is the most logical option the least popular? Curr Opin Organ Transplant 2015; 20, 108-114
7. Riharan S., Pirsh J.D,et al.Pancreas after Kidney Transplantation
J Am Soc Nephrol 2002; 13: 1109–1118
8. Mehrabi,A. Golriz M. et al., Expanding the Indications of Pancreas Transplantation Alone
Pancreas 2014; 43: 1190–1193
9. Paty BW, Koh A, Senior P Pancreas and islet transplantation. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Can J Diabetes. 2013 Suppl 1:S94-6
10. Yang A.T.,Rowe N., et al. Simultaneous pancreas-kidney transplantation: The role in the treatment of type 1 diabetes and end-stage renal disease. Can Urol Assoc J.2014 8(3-4): 135–138
11. Ma IW, Valentine HA,et al Validation of a screening protocol for identifying low-risk candidates with type 1 diabetes mellitus for kidney with or without pancreas transplantation.
Clin Transplant. 2006; 20(2):139-46
12. Venkataraman R. Simin g. et al. Screening asymptomatic diabetic patients for coronary artery disease prior to renal transplantation. Transplantation 2005;79(10):1453-1458
13. Lipshutz GS, Wilkinson AH Pancreas-kidney and pancreas transplantation for the treatment of diabetes mellitus. Endocrinol Metab Clin North Am. 2007; 36(4):1015-38
14. Larsen JL Pancreas transplantation: indications and consequences.
Endocr. Rev. 2004;25(6):919-46

Valutazione urologica pre-trapianto e trattamento delle gravi anomalie delle basse vie urinarie

La valutazione urologica del candidato al trapianto renale ha lo scopo di garantire che il trapianto sia tecnicamente eseguibile e che non comprometta l'aspettativa o la qualità di vita del paziente. Per questo motivo è importante evidenziare patologie urologiche preesistenti che possono aggravarsi con il trapianto o che facilitino l'insorgenza di complicanze peri e post-operatorie. (1, 2)

Tale valutazione deve quindi comprendere un'attenta anamnesi (inclusiva di quella andrologica), un esame obiettivo ed esami ematochimici e strumentali per individuare le alterazioni uro-andrologiche dovute all'insufficienza renale cronica terminale e poter prevedere i vantaggi e gli svantaggi di un trapianto (3, 4). L'esame obiettivo richiede un'accurata valutazione dell'addome, dei genitali esterni, della prostata e dei polsi femorali. In particolare, si dovranno esaminare eventuali alterazioni morfologiche che potrebbero essere ricondotte a neoplasie (tumore del pene e del testicolo), fimosi e stenosi del meato uretrale esterno. È necessario escludere la presenza di eventuali infezioni delle vie urinarie con un esame standard e colturale delle urine, laddove la diuresi fosse conservata (5, 6).

Gli esami strumentali consigliabili sono:

- L'ecografia dell'addome e della pelvi per la valutazione di eventuali alterazioni morfologiche e funzionali, neoformazioni e/o patologia litiasica renale (1, 6, 7).
- La radiografia diretta renale per valutare l'eventuale presenza di calcoli

RxUretrocistografia retrograda e minzionale (5) se si sospettano malformazioni o alterazioni funzionali congenite e acquisite (reflusso vescico-ureterale), un residuo post-minzionale elevato. Tali alterazioni potrebbero essere causa d'infezioni delle vie urinarie recidivanti e quindi compromettere l'esito del trapianto. Questo esame è particolarmente utile nel paziente pediatrico a causa dell'alta incidenza di anomalie morfo-funzionali delle vie urinarie (8) e nel soggetto diabetico per la neuropatia periferica che può coinvolgere le vie urinarie (9, 10). In tali pazienti può essere utile completare gli accertamenti con una cistoscopia, pielografia ascendente o ureterosopia (8, 12).

Altri esami strumentali che potrebbero essere necessari sono l'indagine urodinamica e la TAC.

L'Urodinamica è utile nel bambino (8, 12) in caso di disfunzione vescico-uretrale, nei pazienti con vescica defunzionalizzata neurologica (6), nei pazienti diabetici (7, 9), nei portatori di derivazione

urinaria orto- ed eterotopica e ampliamento vescicale (10). In caso di diagnosi di ostruzione cervico-uretrale, specie se sintomatica e in presenza di diuresi residua o nell'impossibilità di eseguire un cateterismo, è opportuno eseguire un adeguato trattamento prima del trapianto.

Tutte le malformazioni congenite (valvole uretrali posteriori, spina bifida, reflusso vescico-ureterale, estrofia vescicale, sindrome di VATER) o acquisite (vescica atrofica o neurologica), responsabili dell'insufficienza renale cronica terminale devono essere corrette prima del trapianto.

La TAC addome con e senza m.d.c. è utile in caso di nefropatia policistica, di litiasi renale, nel sospetto di neoformazioni o cisti complicate (6, 7) e per porre indicazione ad una nefrectomia (reni policistici troppo voluminosi, ipertensione non responsiva al trattamento farmacologico, pielonefriti croniche recidivanti e calcolosi reno-ureterale).

Nella valutazione urologica è importante esaminare attentamente il rischio neoplastico per l'aumentata incidenza di recidive di neoplasie pregresse o di neoplasie "de novo" correlata all'immunosoppressione. Qualsiasi tumore che si presenti in fase attiva costituisce una controindicazione al trapianto, mentre il dato anamnestico di neoplasia non esclude automaticamente il trapianto. (7,11,14,15) Esiste una correlazione inversa, statisticamente significativa, tra l'intervallo libero da malattia neoplastica e recidiva dopo trapianto (18).

Per la maggior parte dei tumori è raccomandato un'attesa di almeno 2 anni, anche se questo periodo non è sufficiente ad escludere la maggior parte di recidive (ad esempio è dimostrato come il 40% delle recidive dei tumori prostatici compaia in un periodo successivo ai 24 mesi dalla diagnosi). Al contrario, un'attesa di 5 anni permetterebbe di diagnosticare la quasi totalità delle recidive, anche se un periodo così lungo danneggerebbe soprattutto i pazienti anziani in lista d'attesa (7,8).

Lo screening per il cancro della prostata deve essere condotto secondo le Linee Guida proposte per la popolazione generale (7, 12): controllo biennale del PSA tra 40-44 anni, annuale nei paziente con età maggiore di 45 anni (14), biopsia prostatica ecoguidata nel caso di sospetta neoplasia.

I soggetti sottoposti a prostatectomia radicale (PR) per neoplasia prostatica localizzata (confermata istologicamente) e quindi con basso rischio di recidiva dovrebbero presentare un tempo libero da malattia di almeno 2 anni prima dell'inserimento in lista d'attesa (22), anche se alcuni autori suggeriscono la possibilità di un attesa più breve (23). I soggetti con malattia avanzata (extracapsulare: T3 +, T4, N +, M +) e/o a elevato rischio di recidiva, dovrebbero essere esclusi a priori dalla lista d'attesa. (15, 22).

Il tumore vescicale rappresenta una malattia a elevata variabilità prognostica e pertanto non esistono linee guida consolidate. Nei pazienti con neoplasia della vescica non infiltrante lo strato muscolare per

valutare il rischio di recidiva/progressione di malattia è possibile utilizzare i suggerimenti dell'EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) che prendono in considerazione il grado, lo stadio, le dimensioni e il numero di localizzazioni, la presenza di recidiva. In base al rischio calcolato si può proporre ai pazienti a rischio basso e intermedio un'attesa di almeno due anni (16, 22, 23,) ai pazienti con alto rischio di recidiva un'attesa di almeno 5 anni. Per pazienti con neoplasia muscolo-infiltrante o metastatica dovrebbe essere controindicato l'inserimento in lista d'attesa.(7,16, 22,)

Il carcinoma renale è classificato come un tumore a basso rischio di recidiva. Pertanto nei pazienti con neoplasia allo stadio pT1-T2 a rischio di recidiva basso è consigliabile un periodo di attesa di almeno 2 anni (24,25,26,27), nello stadio pT3-T4 per l'elevato rischio di recidiva i pazienti dovrebbero essere esclusi (26). Per il tumore di Wilms il trapianto renale deve essere procrastinato di almeno 1 anno dal termine della chemioterapia (26,28), anche se alcuni Autori sostengono che sia preferibile procrastinare l'attesa a 2 anni (12, 26).

I soggetti con pregressa neoplasia testicolare necessitano un attento follow-up non inferiore ai 2 anni per l'elevata variabilità della malattia, mentre nei pazienti con malattia avanzata è consigliabile un periodo di attesa di 5 anni (29).

L'incidenza di problemi urologici nei pazienti in attesa di trapianto è molto bassa soprattutto nella popolazione adulta (15%) a fronte del 20-30% dell'età pediatrica (31). L'incidenza si riduce al 4-6% nella popolazione dei trapiantati (32-33).

Le anomalie vescicali sono generalmente attribuibili a patologie congenite (agenesia del sacro, spina bifida, valvole dell'uretra, estrofia vescicale) o acquisite (sclerosi vescicale da cistite cronica, interstiziale, da radiazioni e iperattività del detrusore idiopatica o neurogena).

Tali anomalie non rappresentano una controindicazione al trapianto purché sia assicurato un drenaggio vescicale adeguato. Le caratteristiche di una vescica "ideale" sono la continenza, le basse pressioni, lo svuotamento completo e l'assenza di reflusso nei reni nativi. La valutazione urologica si avvale delle indagini radiologiche e strumentali (sopra citate) che devono essere di volta in volta personalizzate.

L'approccio ottimale ai problemi delle basse vie urinarie non è definito in maniera univoca poiché non esistono delle evidenze scientifiche che raccomandino il trattamento chirurgico piuttosto che quello conservativo o il timing più appropriato di queste procedure.

Il trattamento conservativo si avvale della cateterizzazione intermittente nel caso di vescica acontrattile/areflessica (34), mentre nella vescica iperattiva il trattamento d'elezione è rappresentato dall'impiego di farmaci antimuscarinici o di beta 3 agonisti (35).

La terapia chirurgica è indicata in presenza di capacità vescicale minima, pressioni endovesicali elevate o incontinenza da urgenza severa al fine di creare i presupposti "ideali" di continenza, bassa pressione, sterilità, svuotamento efficace.

Gli interventi principali sono la plastica di ampliamento vescicale o l'allestimento di un serbatoio ortotopico continente. I segmenti intestinali che sono comunemente utilizzati sono l'ileo, il ceco, il sigma, lo stomaco, il megacolon. Lo svuotamento del neo-serbatoio ortotopico avviene per via naturale con torchio addominale o attraverso la cateterizzazione intermittente, mentre il serbatoio eterotopico si svuota attraverso una stomia.

Il timing raccomandato per l'intervento è quello precedente al trapianto per l'assenza dell'immunodepressione e per una ragionevole durata dell'intervento chirurgico.

Inoltre, considerata la complessità di queste procedure chirurgiche in pazienti a rischio aumentato, è raccomandabile eseguire tali interventi solo nei soggetti con basso titolo anticorpale e con rischio chirurgico contenuto presso Centri "esperti" e che possano garantire un trapianto in "urgenza" (entro 6 mesi).

Affinché il paziente possa attuare con successo un percorso chirurgico così impegnativo, è raccomandabile che vi sia un alto livello d'informazione, l'aderenza alle prescrizioni farmacologiche, un sostegno familiare e sociale, l'assenza di psico-patologie e una forte motivazione al trapianto.

Bibliografia

1. The Renal Association Assessment of the Potential Kidney Transplant Recipient Final Version. 12 January 2011; (2.1), British Transplantation Society UK.
2. Ravanan R, Udayaraj U, Ansell D, et al. Variation between centres in access to renal transplantation in the UK; longitudinal cohort study. *BMJ* 2010;341
3. Lasaponara F, Sedigh O, Pasquale G, Bosio A, Rolle L, Ceruti C, Timpano M, Negro CLA, Paradiso M, Abbona A, Segoloni GP, Fontana D. Phosphodiesterase type 5 inhibitor treatment for erectile dysfunction in patients with end-stage renal disease receiving dialysis or after renal transplantation. *Journal of Sexual Medicine* 2013; 10 (11): 2798-814.
4. Lerda S, Lasaponara F, Zullo G, Sterpone S, Munno D, Segoloni GP. Female sexual function and quality of life in dialysis and renal transplant patients. *Journal of Psychosomatic Research*, 2010; 68, 6: 643-4.

5. Bartolomeo F, Bonofiglio R, Caruso F, Enia G, Mantelli I, Merando A, Tosti F, Zoccali C. Guida pratica per la valutazione del candidato al trapianto renale. A cura del Coordinamento Regionale Calabrese del Trapianto Renale 1995.
6. Valutazione candidato al trapianto renale. Screening Apparato Urinario. SIU Linee guida 2012.
7. Karam G, Kälble T, Alcaraz A, Aki FT, Budde K, Humke U, Kleinclauss F, Nicita G, Olsburgh JO, Süsal C. Guidelines on Renal Transplantation. European Association of Urology 2014.
8. Penn I. Primary kidney tumors before and after renal transplantation. Transplantation 1995 ;59(4):480-5.
9. Riley P, Marks SD, Desai DY, Mushtaq I, Koffman G, Mamode N. Challenges facing renal transplantation in pediatric patients with lower urinary tract dysfunction. Transplantation. 2010; 89(11):1299-1307.
10. Fedele D. Therapy insight: sexual and bladder dysfunction associated with diabetes mellitus. Nat Clin Pract Urol 2005; 2(6):282-90.
11. Dion M, Cristea O, Langford S, Luke PP, Sener A. Debilitating lower urinary tract symptoms in the post-renal transplant population can be predicted pretransplantation. Transplantation. 2013; 95(4): 589-94.
12. Knoll G, Cockfield S, Blydt-Hansen T, Baran D, Kiberd B, Landsberg D, Rush D, Cole E, for The Kidney Transplant Working Group of the Canadian Society of Transplantation. Canadian Society of Transplantation: consensus guidelines on eligibility for kidney transplantation. CMAJ 2005; 173: supp 10 .
13. Tsunoyama K, Ishida H, Omoto K, Shimizu T, Shirakawa H, Tanabe K. Bladder function of end-stage renal disease patients. Int J Urol. 2010 Sep;17(9):791-5.
14. Kiberd BA, Keough-Ryan T, Clase CM. Screening for prostate, breast and colorectal cancer in renal transplant recipients. Am J Transplant 2003; 3: 619-25.
15. EBPG (European Expert Group on Renal Transplantation); European Renal Association (ERA-EDTA); European Society for Organ Transplantation (ESOT). European Best Practice Guidelines for Renal Transplantation (part 1). Nephrol Dial Transplant 2000;15(Suppl 7):1-85.
16. Kasiske BL, Cangro CB, Hariharan S, et al; American Society of Transplantation. The evaluation of renal transplantation candidates: clinical practice guidelines. Am J Transplant 2001;1(Suppl 2):3-95.

17. Agraharkar ML, Cinclair RD, Kuo YF, et al. Risk of malignancy with long-term immunosuppression in renal transplant recipients. *Kidney Int* 2004;66:383-9
18. Schena A, Maiorano AM, Zaza GL. Selezione e follow-up del ricevente di trapianto di rene da donatore vivente. *Giornale Italiano di Nefrologia* 26, (4) 2009: 468-477
19. Penn I. The effect of immunosuppression on pre-existing cancers. *Transplantation* 1993; 55: 742-7.
20. Tillou X¹, Chahwan C¹, Le Gal S¹, Bensadoun H¹, Doerfler A¹. Prostatectomy for localized prostate cancer to prepare for renal transplantation in end-stage renal disease patients. *Ann Transplant.* 2014; (6), 19:569-75
21. Kreydin EI¹, Ko DS. Immediate renal transplantation after radical prostatectomy for low-risk prostate cancer. *Clin Transplant.* 2013;27(1):162-7
22. Lasaponara F, Buffardi A, Sedigh O, Pasquale G, Bosio A, Dalmasso E, Destefanis P, Carchedi M, Segoloni GP, Fontana D. Adenocarcinoma prostatico e trapianto renale: la nostra esperienza. *Urologia* 79(Suppl. 19), 2012
23. M. Babjuk (chair), A. Böhle, M. Burger, E. Compérat, E. Kaasinen, J. Palou, B.W.G. van Rhijn, M. Rouprêt, S. Shariat, R. Sylvester, R. Zigeuner. Guidelines on non muscle-invasive Bladder Cancer (Ta, T1 and CIS). EAU Guideline 2014.
24. EBPG Expert Group on Renal Transplantation. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.11 Paediatrics (specific problems). *Nephrol Dial Transplant* 2002;17 suppl 4:55-8.
25. Van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W, et al. A prospective, randomised EORTC intergroup phase 3 study comparing the oncologic outcome of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2011;59(4):543-52.
26. B. Ljungberg , K. Bensalah, A. Bex),S. Canfield, S. Dabestani, F. Hofmann, M. Hora, M.A. Kuczyk,T. Lam, L. Marconi, A.S. Merseburger, P.F.A. Mulders,T. Powles, M. Staehler, A. Volpe. Guidelines on Renal cell Carcinoma. EAU Guideline 2014
27. Rudin C, Pritchard J, Fernando ON, et al. Renal transplantation in the management of bilateral Wilms' tumour (BWT) and of Denys-Drash syndrome (DDS). *Nephrol Dial Transplant* 1998;13(6):1506-10.
28. De Maria JE, Hardy BE, Brezinski A, et al. Renal transplantation in patients with bilateral Wilm's tumor. *J Pediatr Surg* 1979;14(5):577-9.

29. P. Albers (chair), W. Albrecht, F. Algaba, C. Bokemeyer, G. Cohn-Cedermark, K. Fizazi, A. Horwich, M.P. Laguna, N. Nicolai, J. Oldenburg. Guidelines on Testicular Cancer. EAU Guideline 2014
30. Salomon L., Fontaine E., Guest G., Gagnadoux MF., Broyer M., Beurton D. Role of the bladder in delayed failure of kidney transplants in boys with posterior urethral valves. J.Urol 2000;163:1282
30. Shekarriz B, Upadhyay J, Demirbilek S, Barthold JS, González R. Surgical complications of bladder augmentation: comparison between various enterocystoplasties in 133 patients. Urology 2000 Jan;55(1):123-8
31. Thomalla JV, Mitchell ME, Leapman SB, Filo RS. Renal transplantation into the reconstructed bladder. J.Urol 1989 ;141(2):265-8
32. Mendizábal S, Estornell F, Zamora I, Sabater A, Ibarra FG, Simon J. Renal transplantation in children with severe bladder dysfunction. J.Urol 2005: 173(1)226-9
33. Gill IS, Hayes JM, Hodge EE, et al. Clean intermittent Catheterization and urinary diversion in the management of renal transplant recipient with lower urinary tract dysfunction. J.Urol 1992; 148(5):397-400
34. Del Popolo G., Mencarini M., LiMarzi V., Standard pharmacological treatment and new therapies for overactive bladder. Urologia 2012;79(1):6-13

Trattamento del rene trapiantato non funzionante

Le evidenze provenienti da studi in cui sono confrontati pazienti con rene trapiantato non funzionante sottoposti o meno a espianto sono insufficienti e contraddittorie, rendendo complicata la formulazione di una valida regola generale sull'opportunità o meno di raccomandare l'espianto di reni non funzionanti (ungraded).

Si suggerisce di considerare l'espianto del rene trapiantato non più funzionante nelle seguenti condizioni:

- a. rigetto clinico
- b. ematuria
- c. dolore
- d. febbre
- e. infiammazione cronica sistemica in assenza di altre cause evidenti
- f. infezioni urinarie ricorrenti
- g. infezioni sistemiche ricorrenti (ungraded)

Si suggerisce inoltre di continuare la somministrazione d'immunosoppressione con bassi livelli e di evitare l'espianto di un rene trapiantato non funzionante, quando la diuresi residua dell'organo trapiantato è superiore ai 500 ml/die e non sono presenti segni di flogosi (ungraded).

Basi razionali delle indicazioni

La domanda se rimuovere un rene trapiantato dopo il rientro in dialisi senza sintomatologia clinicamente evidente, è giustificata dalla considerazione che la rimozione del rene trapiantato può ridurre/annullare lo stato infiammatorio cronico conseguente alla presenza di un organo estraneo, con la conseguente continua attivazione del sistema immunitario e sensibilizzazione del paziente. L'opinione contraria alla rimozione, cioè che la rimozione del rene trapiantato non funzionante possa innescare un aumento del titolo anticorpale donatore specifico (DSA), venendo meno il ruolo "spugna" del rene, è altrettanto giustificata. Va subito detto che non esistendo studi clinici prospettici e randomizzati per rispondere a questa domanda si possono solo esprimere opinioni basate su visioni personali ed i pochi dati presenti in letteratura. In particolare, va attentamente valutata nella scelta dell'espianto d'elezione la presenza di un'eventuale diuresi residua, importante elemento per il paziente in dialisi.

Alcuni studi hanno confrontato l'incidenza di rigetto e la sopravvivenza del ritrapianto in pazienti con o senza il rene trapiantato non funzionante in situ.

Si tratta tuttavia di studi monocentrici con piccoli numeri in cui l'espianto è stato eseguito per indicazioni cliniche o senza indicazioni cliniche, ma senza randomizzazione. Inoltre in alcuni casi l'immunosoppressione era mantenuta dopo il trapianto, in altri casi veniva sospesa subito dopo il rientro in dialisi, in alcuni casi l'espianto veniva effettuato durante il ritrapianto e in altri in elezione pre-ritrapianto. Uno studio ha mostrato un aumento dell'incidenza di DSA dal 57% all'86% ($p=0,001$) tra prima e dopo l'espianto, per la fine dell'effetto spugna del rene non funzionante. Un altro piccolo studio di 21 pazienti espantati verso 32 pazienti non espantati ha mostrato una miglior sopravvivenza del ritrapianto a 1, 3 e 5 anni nei pazienti non espantati.

Da quest'analisi risulta evidente la necessità di uno studio prospettico randomizzato che valuti il beneficio dell'espianto in elezione, verso l'espianto per precise indicazioni cliniche. In assenza di dati certi va considerato che l'espianto in elezione, senza sintomatologia clinica, debba tenere in considerazione il rischio chirurgico della rimozione del rene espantato. In assenza di dati chiari, metodologicamente e scientificamente corretti, si ritiene controindicata la rimozione del rene trapiantato non funzionante, in assenza delle indicazioni riportate in precedenza.

Bibliografia

1. Douzjian V. et al. Renal retransplants: effect of primary allograft nephrectomy on early function, acute rejection and outcome. *Clin Transplant* 1996; 10: 203–208
2. Abouljoud MS et al. Risk factors affecting second renal transplant outcome, with special reference to primary allograft nephrectomy. *Transplantation* 1995; 60: 138–144.
3. Schleicher C. et al. Impact of failed allograft nephrectomy on initial function and graft survival after kidney retransplantation. *Transpl Int* 2011; 24: 284–291
4. Sumrani N. et al. The influence of nephrectomy of the primary allograft on retransplant graft outcome in the cyclosporine era. *Transplantation* 1992; 53: 52–55
5. Marrari M, et al. Detection of donor-specific HLA antibodies before and after removal of a rejected kidney transplant. *Transpl Immunol* 2010; 22: 105–109
6. Ahmad N. et al. Does nephrectomy of failed allograft influence graft survival after retransplantation? *Nephrol Dial Transpl* 2009; 24: 639–642

7. Johnston O. et al. after transplant failure: current practice and outcomes.
Am J Transplant 2007; 7: 1961–1967
8. Ayus JC et al. Transplant nephrectomy improves survival following a failed renal allograft.
J Am Soc Nephrol 2010; 21: 374-380
9. Del Bello A. et al. Anti-human leukocyte antigen immunization after early allograft nephrectomy. Transplantation 2012; 93: 936–941.

La conservazione dell'organo

Tutti i metodi di conservazione hanno l'obiettivo di mantenere l'organo nelle migliori condizioni possibili nel tempo che intercorre tra il prelievo e il trapianto, riducendo il danno da ischemia/riperfusion. Il sistema ideale di preservazione degli organi dovrebbe consentire di prolungare il tempo di ischemia del *graft*, migliorarne la funzionalità, permettere eventualmente l'utilizzo di organi inizialmente considerati non idonei al trapianto.

La conservazione statica con soluzione ipotermica, ottenuta perfondendo l'organo attraverso un catetere posizionato nell'arteria renale con una soluzione di preservazione fredda immediatamente dopo il prelievo e lasciando il rene nella soluzione di perfusione fredda in un sacchetto di plastica sterile coperto con ghiaccio alla temperatura compresa tra 0°C e 4°C, è ancora oggi considerata il *gold standard* nella conservazione dei reni [1]. Esistono numerose soluzioni di perfusione, con caratteristiche chimico-fisiche differenti tra di loro; quelle che maggiormente sono state impiegate per la conservazione dei reni sono la soluzione di Belzer (UW Solution) e la soluzione di Celsior. Lavori comparativi tra queste due soluzioni di perfusione non hanno permesso di identificare vantaggi nell'utilizzo dell'una piuttosto che dell'altra, in particolare non sono state dimostrate differenze in termini di ritardata ripresa funzionale del rene trapiantato (DGF, *delayed graft function*), sopravvivenza del graft e del paziente [2-5]. Nonostante recenti studi abbiano dimostrato che altri metodi di preservazione permettano migliori risultati dopo trapianto, la semplicità (capacità di applicazione anche da parte di personale non esperto) e l'economicità (pochi presidi necessari) della conservazione statica né giustificano ancora un suo diffuso utilizzo [6].

A causa della scarsità dei donatori vengono sempre più spesso effettuati trapianti di rene utilizzando organi provenienti da donatori marginali (ECD, *extended criteria donors*) [7]. A causa della loro particolare suscettibilità al danno da ischemia [8], questi organi hanno più alti tassi di complicanze post-trapianto, in particolare un'elevata percentuale di DGF o di mancata ripresa funzionale (PNF, *primary non function*) [8-12]. sono pertanto ricercate strategie che cerchino di migliorare l'*outcome* dei trapianti di rene effettuati impiegando organi ottenuti da donatori "non ideali".

Alcuni Autori hanno dimostrato che la perfusione pulsatile ipotermica riduce significativamente il rischio di DGF rispetto alla conservazione statica classica [13-15]. Benché si tratti di una differenza significativa, il tasso di DGF che si osserva utilizzando la perfusione pulsatile non è in assoluto molto inferiore a quello rilevato nella conservazione statica. Questo tipo di perfusione viene garantita posizionando il rene dopo il prelievo all'interno di una macchina (*LifePort Kidney Transporter® - Organ Recovery System*) che perfonde continuamente il rene dall'arteria renale con una soluzione ipotermica a flusso pulsatile mediante una pompa peristaltica all'interno di un circuito chiuso. Contemporaneamente vengono misurati la temperatura della soluzione, le pressioni sistolica e diastolica medie, il flusso e le resistenze. La perfusione pulsatile ipotermica avrebbe la capacità di garantire ai tessuti più alti livelli di adenosina trifosfato (ATP) e di perfondere continuamente il microcircolo, eliminando in questo modo i prodotti di degradazione.

Altre strategie per ridurre il danno da ischemia e riperfusione e per migliorare la funzione del rene da trapiantare, sono le metodiche di preservazione a temperatura normale (o sub-normale). La perfusione normotermica (EVNP, *ex vivo normothermic perfusion*) e le tecniche di "resuscitation" sono già utilizzate in clinica per il trapianto di cuore e di polmone [16-18], ma solo recentemente sono state applicate anche nel trapianto di rene [19]. In un modello sperimentale porcino di EVNP i reni sottoposti a questo tipo di trattamento avevano livelli di resistenza al flusso più bassi, migliore omeostasi dell'equilibrio acido-base, livelli più alti di consumo di ossigeno, ridotto danno tubulare, livelli più alti di IL-6 e di *heat shock protein 70* rispetto ai reni del gruppo di controllo (conservazione statica), in assenza di differenze nei livelli di espressione di citochine infiammatorie (IL-1 β , IL-8, TNF- α) o nella funzionalità renale (clearance della creatinina) [20]. Altri studi clinici hanno dimostrato che l'EVNP riduce i tassi di DGF nei trapianti effettuati utilizzando reni provenienti da ECD, senza modificare l'*outcome* a lungo periodo (sopravvivenza del *graft* o del paziente) [21]. I dati della letteratura riportano esperienze di singoli centri con un numero limitato di pazienti trattati, non essendo ancora disponibili studi multicentrici con ampie casistiche.

L'ultimo settore di ricerca per migliorare la funzione del rene da trapiantare riguarda la perfusione ipotermica ossigenata. L'utilizzo di soluzioni ossigenate avrebbe lo scopo di fornire all'organo ossigeno per supportare la re-sintesi di ATP, ritardando la formazione di numerose sostanze tossiche intra-cellulari. Tuttavia alte concentrazioni di ossigeno aumentano la produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS, *reactive oxygen species*), che causano ulteriore stress ossidativo e danno tissutale [22, 23]. L'ossigenazione della soluzione e quindi dell'organo può essere eseguita attraverso numerose

tecniche: aggiungendo ossigeno alle soluzioni di perfusione (statica o dinamica), aumentando la pressione atmosferica (ossigenazione iperbarica, statica o dinamica), utilizzando trasportatori artificiali. Resta ancora da definire se l'ossigenazione degli organi possa offrire dei vantaggi sull'*outcome* del trapianto di rene [24]: sono in corso diversi studi sperimentali che si propongono di rispondere a questo interrogativo.

Nonostante i progressi tecnologici spingano la ricerca e la pratica clinico-chirurgica verso l'applicazione di nuove strategie, la maggior parte dei Centri Trapianti utilizza ancora oggi la conservazione statica. La perfusione pulsatile ha permesso di migliorare alcuni *outcome* a breve termine senza però modificare la sopravvivenza del paziente o del graft, né permettere l'utilizzo di reni inizialmente ritenuti non idonei al trapianto. L'ossigenazione dei reni in regime di normo- o ipotermia sembra offrire buone prospettive in futuro per migliorare sensibilmente gli *outcome* sia a breve che a lungo termine e soprattutto di incrementare il *pool* di reni da destinare al trapianto.

Bibliografia

- 1) Hosgood SA, Yang B, Bagul A, Mohamed IH, Nicholson ML. A comparison of hypothermic machine perfusion versus static cold storage in an experimental model of renal ischemia reperfusion injury. *Transplantation* 2010;89(7):830-7
- 2) Faenza A, Catena F, Nardo B, Montalti R, Capocasale E, Busi N, Boggi U, Vistoli F, Di Naro A, Albertazzi A, Mosca F, Cavallari A. Kidney preservation with university of Wisconsin and Celsior solution: a prospective multicenter randomized study. *Transplantation* 2001;72:1274-7
- 3) Montalti R, Nardo B, Capocasale E, Mazzoni MP, Dalla Valle R, Busi N, Beltempo P, Bertelli R, Puviani L, Pacilè V, Fuga G, Faenza A. Kidney transplantation from elderly donors: a prospective randomized study comparing celsior and UW solutions.
Transplant Proc 2005;37(6):2454-5
- 4) Nunes P, Mota A, Figueiredo A, Macário F, Rolo F, Dias V, Parada B. Efficacy of renal preservation: comparative study of Celsior and University of Wisconsin solutions.
Transplant Proc 2007;39(8):2478-9

- 5) Tillou X, Collon S, Surga N, Jaureguy M, Viart L, Mazouz H, Gigante M. Comparison of UW and Celsior: long-term results in kidney transplantation. *Ann Transplant* 2013;18:146-152
- 6) Catena F, Coccolini G, Montori C, et al. Kidney Preservation: Review of Present and Future Perspective. *Transpl Proc* 2013;45(9):3170-3177
- 7) Womer KL, Kaplan B. Recent developments in kidney transplantation – a critical assessment. *Am J Transplant* 2009;9(6):1265-1271
- 8) Metzger RA, Delmonico FL, Feng S, Port FK, Wynn JJ, Merion RM. Expanded criteria donors for kidney transplantation. *Am J Transplant* 2003;3(Suppl. 4):114-125
- 9) Kuo PC, Johnson LB, Schweitzer EJ, Alfrey EJ, Waskerwits J, Bartlett ST. Utilization of the older donor for renal transplantation. *Am J Surg* 1996;172(5):551. discussion 556-557.
- 10) Hariharan S, McBride MA, Benett LE, Cohen EP. Risk factors for renal allograft survival from older cadaver donors. *Transplantation* 1997;64(12):1748-1754
- 11) Ojo AO, Hanson JA, Meier-Kriesche H, et al. Survival in recipients of marginal cadaveric donor kidneys compared with other recipients and wait-listed transplant candidates.
J Am Soc Nephrol 2001;12(3):589-597
- 12) Irish WD, Ilsley JN, Schnitzler MA, et al. A risk prediction model for delayed graft function in the current era of deceased donor renal transplantation. *Am J Transplant* 2010;10:2279
- 13) Moers C, Smits JM, Maathuis MH, et al. Machine perfusion or cold storage in deceased-donor kidney transplantation. *N Engl J Med* 2009;360(1):7-19
- 14) Treckmann J, Moers C, Smits JM, et al. Machine perfusion versus cold storage for preservation of kidneys from expanded criteria donors after brain death. *Transpl Int* 2011;24(6):458-554
- 15) Stratta RJ, Moore PS, Farney AC, et al. Influence of pulsatile perfusion preservation on outcomes in kidney transplantation from expanded criteria donors. *J Am Coll Surg* 2007; 204 (5): 873-882

- 16) Tenderich G, Tsui S, El-Banayosy A, et al. The 1-year follow-up of the PROTECT patient population using the Organ Care System. *J Heart Lung Transplant* 2008;27(S2):S166
- 17) McCurry K, Jeevanandam V, Mihaljevic T, et al. Prospective multicenter safety and effectiveness evaluation of the Organ Care System device of cardiac use (PROCEED). *J Heart Lung Transplant* 2008;27(S2):S166
- 18) Steen S, Sjöberg T, Pierre L, Liao Q, Eriksson L, Algotsson L. Transplantation of lungs from a non-heart-beating donor. *Lancet*. 2001 Mar 17;357(9259):825-829
- 19) Hosgood SA, Nicholson ML. First in man renal transplantation after ex vivo normothermic perfusion. *Transplantation*. 2011 Oct 15;92(7):735-738
- 20) Hosgood SA, Patel M, Nicholson ML. The conditioning effect of ex vivo normothermic perfusion in an experimental kidney model. *J Surg Res* 2013;182(1):153-160
- 21) Nicholson ML, Hosgood SA. Renal transplantation after ex vivo normothermic perfusion: the first clinical study. *Am J Transplant* 2013;13(5):1246-1252
- 22) Fuller BJ, Lee CY. Hypothermic perfusion preservation: The future of organ preservation revisited? *Cryobiology* 2007;54(2):129-145
- 23) Mitchell T, Saba H, Laakman J, et al. Role of mitochondrial-derived oxidants in renal tubular cell cold-storage injury. *Free Radic Biol Med* 2010;49(8):1273-1282
- 24) Hosgood SA, Nicholson HF, Nicholson ML. Oxygenated kidney preservation techniques. *Transplantation* 2012;93(5):455-459