

IL TRAPIANTO PRE-EMPTIVE DA DONATORE DECEDUTO

Umberto Maggiore¹, Renzo Pretagostini², Carlo Petrini³, Silvio Sandrini⁴

¹U.O.S. Trapianti Rene-Pancreas, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma, Parma

²Organizzazione Centro-Sud Trapianti, Roma

³Unità di Bioetica, Istituto Superiore di Sanità, Roma

⁴U.O. di Nefrologia, A.O. Spedali Civili ed Università di Brescia, Brescia

Riassunto

Il trapianto pre-emptive da donatore deceduto rappresenta una problematica di grande rilevanza per le sue complesse implicazioni etiche oltre che cliniche. In questa controversia il problema viene affrontato da 2 nefrologi che, esprimendo una visione diversa su alcune specifiche domande, mettono in evidenza limiti e vantaggi di questa procedura.

Il primo punto di discussione riguarda i vantaggi del trapianto pre-emptive da donatore deceduto rispetto alla terapia dialitica. Il secondo considera la possibilità che questa procedura riduca le già scarse risorse per i pazienti già in attesa di un trapianto. La terza domanda mira invece a stabilire se la procedura pre-emptive debba essere riservata a pazienti con particolari patologie. Viene quindi considerata la possibilità che un programma pre-emptive da donatore deceduto possa penalizzare il già limitato programma da donatore vivente.

L'aspetto etico del problema viene affrontato separatamente da un bioetista che, dopo una valutazione critica di tutte le componenti del problema, elenca alcuni principi che dovrebbero guidarci nell'utilizzare, prima e dopo l'inizio della dialisi, una risorsa terapeutica efficace, ma scarsa, come il trapianto di rene.

Pre-emptive renal transplantation from deceased donor

Preemptive transplantation from deceased donors is an important issue due to its ethical and clinical implications. In this paper, two nephrologists discuss the problem from different angles, expressing their opinion on specific points and highlighting the limitations and advantages.

The first point discussed relates to the advantages of preemptive renal transplant from a deceased donor versus dialysis. The second point considers the possibility that the former could reduce the already limited resources for patients on the transplant waiting list. The third point discusses whether preemptive transplant should be reserved for patients with particular background diseases.

The last discussion point relates to the possibility that a preemptive program from deceased donors could hamper an already limited living donor program.

The ethical aspects are examined separately by a bioethicist who critically evaluates all discussion points and lists some principles that should guide clinicians, before or after starting dialysis, in the proper use of renal transplant, an efficacious but scarce resource.

Conflict of interest: None

Indirizzo degli Autori:

Dr. Umberto Maggiore
Responsabile U.O.S. Trapianti Rene-Pancreas
U.O.C. di Nefrologia
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma
Via Gramsci 14
43126 Parma
e-mail: umaggiore@ao.pr.it

Dr. Carlo Petrini
Responsabile dell'Unità di Bioetica, Presidenza
Istituto Superiore di Sanità
Via Gianio della Bella 34
00162 Roma
e-mail: carlo.petrini@iss.it

Dr. Renzo Pretagostini
Organizzazione Centro-Sud Trapianti (OCST)
Viale del Policlinico 155
00186 Roma
e-mail: renzopretagostini@hotmail.it

Dr. Silvio Sandrini
U.O. di Nefrologia
Sezione Trapianto di rene
A.O. Spedali Civili
Piazza Spedali Civili 1
25125 Brescia
e-mail: sandrini.silvio@libero.it

Parole chiave:

Trapianto di rene pre-emptive, Sopravvivenza rene, Donatore deceduto

Key words:

Pre-emptive kidney transplantation, Graft survival, Deceased donor

INTRODUZIONE

Il trapianto pre-emptivo viene oggi descritto come la migliore terapia dell'insufficienza renale cronica avanzata, migliore anche del trapianto effettuato dopo l'inizio della terapia dialitica. Infatti, quando eseguito con modalità pre-emptive, il trapianto sembra garantire al paziente non solo una maggiore durata dell'organo trapiantato, ma anche, e soprattutto, una maggiore aspettanza di vita. Inoltre, rispetto alle altre procedure, il trapianto pre-emptivo sembra ancora più efficace nel migliorare la qualità di vita del paziente, nel ridurre i costi della terapia, nell'accelerare i tempi di recupero della capacità lavorativa e, meglio ancora, nel permettere al paziente una continuità lavorativa, altrimenti difficile da ottenere anche con il trapianto convenzionale.

Nonostante questi benefici, il trapianto pre-emptivo rappresenta una minima percentuale dell'attività di trapianto (circa il 10%-20% nei registri americani; mancano dati italiani) e questo probabilmente sia per difficoltà organizzative che di reperimento dei donatori.

Quando si affronta il problema del trapianto pre-emptivo, l'aspetto prioritario riguarda il tipo di donatore da utilizzare. Mentre il trapianto da donatore vivente è la modalità più utilizzata ed accettata, quello da donatore deceduto, sebbene già utilizzato in molti programmi e da molti auspicato, suscita forti perplessità per il fatto che finisce sempre col sottrarre risorse a pazienti già in dialisi ed in attesa di un trapianto da più tempo. Ritengo che le diverse opinioni su questo aspetto si basino essenzialmente su due visioni opposte, da un lato il desiderio di proporre la migliore terapia possibile a tutti i pazienti che ne possano beneficiare, indipendentemente dalle loro condizioni cliniche, dall'altro la necessità di offrire le poche ri-

sorse disponibili a quei pazienti che, per essere già in dialisi, stanno sicuramente "peggio" rispetto a chi deve ancora iniziarla, operando quindi una selezione di chi abbia diritto o meno ad una determinata terapia.

Durante gli ultimi anni, anche in Italia, si è aperta la discussione sull'opportunità di iniziare un programma di trapianto pre-emptivo da donatore deceduto. Si tratta di una problematica già affrontata in sedi istituzionali, quali il Centro Nazionale Trapianti, ed in molti convegni scientifici. Si è assistito sempre a vivaci discussioni da parte di colleghi che esprimevano opinioni e convincimenti contrapposti.

Considerato il ruolo centrale del nefrologo su questa specifica problematica, mi è sembrato opportuno affrontarla sul *Giornale Italiano di Nefrologia*, nell'ambito di una controversia, volta non tanto a dare una soluzione al problema, quanto a trasmettere a tutti i lettori le ragioni delle diverse opinioni, lasciando poi a ciascuno il compito di elaborare un proprio convincimento.

Per svolgere questo compito mi sono rivolto a 2 colleghi nefrologi che hanno espresso una posizione diversa sull'argomento: Umberto Maggiore, responsabile del Centro Trapianti di Rene di Parma, e Renzo Pretagostini, presidente dell'Organizzazione Centro-Sud Trapianti (OCST). A conclusione del confronto, il Dr. Carlo Petrini, responsabile dell'Unità di Bioetica presso l'Istituto Superiore di Sanità, esprimerà il suo pensiero partendo dalle considerazioni emerse dalla controversia.

Mi auguro che questa controversia risulti gradevole nella lettura, interessante nei contenuti e soprattutto possa dare a tutti i nefrologi elementi di giudizio e di riflessione su un argomento che ritengo di estrema importanza.

Silvio Sandrini

1ª domanda:

Ritieni che i risultati del trapianto siano effettivamente migliori se effettuato prima dell'inizio della terapia dialitica e che il vantaggio si osservi tanto nel trapianto da donatore vivente che da cadavere?

Renzo Pretagostini (Pro)

Dai dati riportati in letteratura il trapianto di rene da donatore vivente in ricevente non ancora in dialisi, sia peritoneale sia emodialisi, consegue risultati migliori sia in termini di sopravvivenza del paziente sia dell'organo. Inoltre questo tipo di trapianto, nel periodo post-operatorio, sia a breve sia a medio che lungo tempo, è caratterizzato da una minore incidenza di complicanze. Il trapianto pre-emptivo è in grado di assicurare una migliore qualità di vita associata a un reinserimento completo nelle attività lavorative e nei rapporti sociali. Tutto questo è dimostrato da numerosi lavori scientifici (1, 2) e dai dati di registri con ampia casistica quali quello della *United Network for Organ Sharing (UNOS)* e del *Collaborative Transplant Study (CTS)*. Inoltre questa particolare tipologia di trapianto presenta costi notevolmente inferiori rispetto a quelli del trattamento dialitico. In altri studi, al contrario, non è riportato nessun miglioramento in termini di sopravvivenza del paziente e dell'organo. Tuttavia anche in questi studi si evidenziano una minore incidenza di comorbidità e una minore incidenza di rigetto. È da notare, però, che il tempo medio dal trapianto, negli studi appena citati, è relativamente breve. D'altra parte la minore incidenza di complicanze potrebbe consentire una maggiore sopravvivenza a medio-lungo tempo, considerando il ruolo giocato dalle comorbidità nell'influenzare il *follow-up* del trapianto stesso (3, 4).

Umberto Maggiore (Contro)

Prima di rispondere a questa domanda è necessario premettere che le evidenze disponibili sino ad oggi derivano solo da studi osservazionali, in cui spesso non si è controllato in maniera adeguata per potenziali fattori di confondimento nella relazione tra trapianto pre-emptive ed *outcome*, alcuni dei quali, come lo status socio-economico del paziente, sono a mio giudizio particolarmente rilevanti. Infatti, le evidenze pubblicate sino ad oggi derivano prevalentemente da studi condotti negli Stati Uniti, dove il trapianto pre-emptive è stato preferenzialmente eseguito in riceventi di razza bianca, provvisti della migliore copertura assicurativa per le spese sanitarie, e con migliore "compliance" alla terapia (5). A tal proposito è utile ricordare un importante precedente che riguarda il problema dell'inizio precoce del trattamento dialitico nei pazienti con insufficienza renale cronica. Vari studi osservazionali avevano mostrato un vantaggio dell'inizio precoce della dialisi, ma quando è stato finalmente eseguito uno studio randomizzato, tale beneficio si è dimostrato inesistente (6). Comunque, ritornando al trapianto, gli studi pubblicati sino ad oggi forniscono, nel loro complesso, evidenza che il trapianto pre-emptive, confrontato col trapianto eseguito nel paziente già in trattamento dialitico, riduce la mortalità del paziente e aumenta la sopravvivenza del trapianto (7, 8). È interessante tuttavia notare che i vantaggi del trapianto pre-emptive non appaiono confermati, almeno per quanto riguarda l'outcome a 5 anni, da un recente studio condotto in Francia, dove il sistema di assistenza sanitaria è simile a quello italiano (9). Inoltre, alcuni studi suggeriscono che non vi è alcun vantaggio nell'effettuare un trapianto pre-emptive "precoce", ad esempio con valori di GFR residuo superiori a 10-15 mL/min (10,

11). Al contrario, vi è evidenza che il trapianto pre-emptive, eseguito quando il GFR è pari o superiore a 10 mL/min, si associa ad un aumento della mortalità del 10% rispetto a quello effettuato con valori più bassi di GFR (11). Ciò non deve sorprendere, poiché un trapianto pre-emptive troppo precoce può far sì che gli effetti negativi del rischio chirurgico, dell'immunosoppressione e della perdita della propria funzione renale residua, divengano preponderanti rispetto al vantaggio di guadagnare una significativa quota di GFR col trapianto. Infatti, nell'unico studio condotto sul predialisi, non è stato evidenziato alcun vantaggio del trapianto renale rispetto alla terapia conservativa dell'insufficienza renale cronica (12). Ad ulteriore conferma di questo principio, un recentissimo studio condotto su una grossa coorte negli Stati Uniti ha mostrato che, rispetto al trapianto eseguito entro 1 anno dopo l'inizio della dialisi, il trapianto pre-emptive non offre alcun vantaggio nel ridurre la mortalità del paziente (13).

Infine se è vero che le evidenze riguardanti il beneficio del trapianto pre-emptive sulla mortalità sono univoche nel caso del trapianto da vivente, lo stesso non si può affermare per il trapianto da cadavere. Ad esempio, sulla base dei risultati dello studio di Becker nei pazienti diabetici (14), che sono la categoria che trae il massimo vantaggio dal trapianto pre-emptive (15), il trapianto pre-emptive riduce la mortalità solo quando eseguito da donatore vivente ma non quando effettuato da donatore cadavere. È da sottolineare che in questo studio, condotto su quasi 25,000 diabetici sottoposti a trapianto renale nel periodo 1997-2002, l'analisi era aggiustata per lo status socio-economico. Quali possono essere le ragioni della differente efficacia tra trapianto pre-emptive da cadavere e da vivente? La prima ragione potrebbe essere legata

al fatto che la quota di GFR guadagnata col trapianto, e pertanto il beneficio netto del trapianto stesso, è minore nel caso del donatore cadavere. Tale beneficio potrebbe essersi ulteriormente ridotto nelle epoche recenti, in cui si fa un crescente ricorso a organi da cadavere di qualità non ottimale. La seconda ragione, a mio avviso ancor più importante è che, contrariamente a quanto accade per il donatore vivente, per il donatore cadavere non è possibile controllare con quale grado di funzione renale residua (GFR) verrà, di fatto, effettuato il trapianto pre-emptive. A ulteriore riprova di questo, in uno studio francese il 30% dei riceventi di trapianto pre-emptive ricevevano il trapianto dopo 2 anni, e il 10% dopo addirittura 4 anni dall'inserimento in lista di attesa (16). Ciò fornisce evidenza indiretta che una quota di quei pazienti, non avendo nei fatti avuto necessità di terapia sostitutiva per anni, erano stati, anni prima, *impropriamente* messi in lista di attesa per trapianto renale. Questo fenomeno è a mio parere purtroppo inevitabile. Infatti, la stima o la misurazione del GFR è spesso aleatoria, e varia considerevolmente in rapporto al metodo usato (17). Inoltre è da tempo noto che la previsione del declino del GFR si rivela spesso sbagliata nel singolo paziente (18-20). Infatti, alcuni pazienti con GFR pari a 10-15 mL/min possono conservare tale funzione renale per anni, mentre altri possono addirittura migliorare. Tale fenomeno rappresenta un problema centrale nel trapianto pre-emptive da cadavere che, contrariamente a quello da vivente, fonda la propria indicazione sulla stima del GFR al momento dell'inserimento in lista e sulla previsione del suo declino, piuttosto che sulla continua valutazione clinica del paziente.

Commento (Silvio Sandrini): Entrambi gli autori concordano sul fatto che il trapianto pre-emptive

da donatore vivente rappresenti la migliore opzione terapeutica per il paziente. Diversa, come atteso, la posizione sul trapianto pre-emptivo da donatore deceduto. Umberto Maggiore documenta le ragioni per le quali questa procedura debba essere considerata con maggiore criticità. In particolare, sottolinea che i benefici che ne derivano *non sembrano così evidenti come usualmente ritenuto*. Da un lato ci ricorda che, negli studi di registro americani, i pazienti pre-emptivi rappresentavano un gruppo "selezionato" per più fattori socio-economici, tutti favorevoli ad una migliore riuscita del trapianto. Dall'altro ci segnala che recenti casistiche, sia americane che europee, non hanno confermato i migliori risultati attesi con un trapianto *da cadavere* pre-emptivo rispetto allo standard. Inoltre, viene ribadita la difficoltà di stabilire quando effettuare questo tipo di trapianto. Cioè, si evidenzia la possibilità di trapiantare pazienti che potrebbero altrimenti continuare con la propria funzione renale, anche per anni. Errore questo grave, considerate le scarse risorse disponibili.

2ª domanda:

Ritieni che il trapianto pre-emptivo da cadavere andrebbe evitato perché potrebbe sottrarre risorse a persone già in dialisi, ed aumentare ulteriormente il numero dei pazienti in lista d'attesa?

Renzo Pretagostini (Pro)

In un recente lavoro è stato calcolato che offrire la possibilità d'iscrizione nella lista per trapianto di rene da donatore cadavere ai pazienti non ancora in dialisi potrebbe comportare un numero di nuove iscrizioni pari a circa 20,000 pazienti.

Ora la lista d'attesa per trapianto di rene in Italia è composta di circa 9,000 pazienti. Questo numero è sicuramente sottostimato rispetto ai

potenziali riceventi di trapianto di rene in trattamento dialitico poiché, da indagini condotte in varie regioni, sembrerebbe che il paziente non sia adeguatamente informato sulle possibilità terapeutiche della "End Stage Renal Disease (ESRD)" e che l'iter per la valutazione d'idoneità al trapianto e il successivo mantenimento in lista sia oltremodo "faticoso" e problematico.

Se i risultati di queste indagini fossero giusti, il numero di 20.000 nuove iscrizioni potrebbe rivelarsi solamente teorico. Non sempre il paziente nefropatico giunge tempestivamente all'osservazione del medico specialista (nefrologo) ma spesso viene a lui indirizzato soltanto in una fase pre-dialitica tardiva o per iniziare il trattamento dialitico. Inoltre è stata rilevata una scarsa adeguatezza dell'informazione fornita al paziente anche dallo specialista sulle possibilità di cura della ESRD, in modo particolare sulla possibilità del trapianto di rene da donatore vivente. La Regione Veneto ha avviato negli ultimi 2 anni un progetto di formazione indirizzato ai nefrologi del territorio per la diffusione del trapianto da vivente che ha portato a un considerevole incremento di trapianti eseguiti da questo particolare tipo di donatore.

Ciò avviene anche in altre nazioni, quali la Francia. In uno studio pubblicato nel 2008 (21) è riportato che quanto più precoce è l'intervento del nefrologo nella gestione del paziente nefropatico tanto maggiore è il numero di pazienti inseriti in lista per trapianto anche in fase pre-emptiva.

Umberto Maggiore (Contro)

Penso di sì, a meno che il programma di trapianto pre-emptivo non venga implementato solo all'interno delle *Organizzazioni di "Procurement" di Organi* nelle quali non esistono problemi di tempi lunghi di attesa.

Mi preme comunque sottolineare

che, anche in queste Organizzazioni, un programma di trapianto pre-emptivo da cadavere si dovrebbe fondare su algoritmi di allocazione fondati su basi solide ma purtroppo, per i motivi indicati sopra (incertezza sul beneficio del trapianto per alti valori di GFR residuo, incertezza sulla stima del GFR, e sulla previsione del suo declino) ciò è impraticabile.

Infine è utile ricordare che la prevalenza della GFR <30 mL/min è elevata nella popolazione generale, con valori che nei vari paesi occidentali si aggirano attorno all'1% (22). In Italia ciò corrisponde ad oltre 600.000 individui. Non intendo sostenere che tutti questi soggetti verrebbero messi in lista di allocazione per trapianto renale. Tuttavia, esiste il concreto pericolo di dirottare una significativa quota di reni da cadavere da pazienti con reale necessità di trapianto a pazienti senza alcuna necessità, in cui il trapianto potrebbe risultare, invece, addirittura dannoso. A questo proposito, faccio notare che negli Stati Uniti, dove si è realizzato il trapianto pre-emptivo in maniera estesa, vi è stata negli anni una preoccupante tendenza ad effettuare il trapianto con valori crescenti di GFR residuo (11).

Commento (Silvio Sandrini): Viene ribadito da entrambi gli autori che il numero dei pazienti in dialisi, in attesa di un trapianto di rene, è molto elevato. Pretagostini sottolinea l'importanza di un'adeguata informazione al paziente e di un precoce inserimento in lista di attesa. Non sembra invece preoccupato dall'eventuale incremento del numero dei pazienti in attesa di trapianto qualora si rendesse disponibile il programma pre-emptivo da cadavere. Al contrario, Maggiore riconosce questo rischio e propone una soluzione già suggerita dalla commissione del CNT per l'allocazione degli organi, cioè la possibilità di riservare questa procedura

alle sole organizzazioni con breve periodo di attesa. Ritengo che esista un'alternativa anche a questa proposta: offrire i reni in "eccesso" alla rete nazionale, ma sempre per pazienti già in terapia dialitica.

3ª domanda:

Esistono categorie di pazienti per i quali un programma di trapianto pre-emptive, anche da cadavere, dovrebbe rappresentare la scelta prioritaria?

Renzo Pretagostini (Pro)

Se il trapianto contemporaneo di rene-pancreas è attualmente ritenuto la terapia di elezione della nefropatia diabetica in fase uremica per il minor rischio di mortalità cui è esposto il paziente rispetto al trattamento dialitico, è ipotizzabile che anche il trapianto pre-emptive sia particolarmente indicato in questi pazienti. *Son e collaboratori*, in un recente lavoro, hanno dimostrato una migliore sopravvivenza dell'organo, ma non del paziente, nei trapianti eseguiti in fase pre-emptive (23).

Personalmente ritengo che, qualora la dialisi, nonostante i significativi miglioramenti ottenuti negli ultimi decenni, presenti, in una particolare categoria di potenziali riceventi, rischi elevati di comorbidità grave, il trapianto di rene debba essere eseguito nei tempi più rapidi possibili sia da donatore vivente sia da donatore cadavere.

Umberto Maggiore (Contro)

Vi sono condizioni come l'iperossaluria primitiva in cui il trapianto pre-emptive (trapianto di rene isolato nei pazienti con mutazione Gly170Arg, e trapianto simultaneo di fegato-rene negli altri) è comunque ineludibile (24). Malattie eredo-familiari come la malattia di Fabry potrebbero rappresentare altre potenziali indicazioni al trapianto pre-emptive, considerata

la forte progressione del danno vascolare in corso di dialisi (25) e il fatto che il donatore consanguineo può talora essere a rischio come nel caso delle femmine eterozigoti (26). Un altro esempio di malattie eredo-familiari in cui si potrebbe considerare l'opzione del trapianto pre-emptive da cadavere è la sindrome emolitico-uremica atipica, per la quale vi è controindicazione alla donazione di rene da vivente (27) e le riacutizzazioni della malattia possono talora continuare per anni dopo l'inizio del trattamento dialitico (28). Occorre poi ricordare che il trapianto pre-emptive ha uno straordinario effetto nel ridurre la mortalità nel caso di trapianti multipli di organo solido come il trapianto simultaneo di pancreas-rene nel diabete di primo tipo, e il trapianto simultaneo di fegato-rene in varie condizioni morbose (29, 30). Infine, un'occasione per valutare l'opzione del trapianto pre-emptive da cadavere potrebbe essere rappresentata da piccole nicchie costituite da liste speciali come quella per donatori HCV+ (31).

Commento (Silvio Sandrini): entrambi gli autori riconoscono l'utilità di attuare un programma di trapianto pre-emptive da donatore deceduto per particolari sottogruppi di pazienti affetti da patologie destinate a peggiorare rapidamente dopo l'inizio della dialisi. Tra queste primeggia il diabete di tipo primo, che comunque può avvalersi del trapianto combinato rene-pancreas. Interessante la proposta di considerare i pazienti con SEU atipica, anche se poco praticabile, a mio avviso. Purtroppo, poca attenzione è stata data ai pazienti con diabete di tipo secondo, notoriamente non candidabili al trapianto di pancreas, ma con complicanze vascolari ed oculari già precedenti la dialisi e destinate a progredire rapidamente. Ritengo che anche questi pazienti potrebbero avere particolari benefici dal programma di trapianto pre-emptive.

4ª domanda:

Il trapianto pre-emptive da donatore deceduto potrebbe ostacolare il programma di trapianto da donatore vivente?

Renzo Pretagostini (Pro)

Il trapianto di rene da donatore vivente è *complementare* e non sostitutivo di quello da donatore cadavere. Anche in nazioni in cui la donazione da cadavere è elevata, quali la Spagna, negli ultimi anni si è posta molta attenzione nello sviluppare un programma di trapianto di rene da donatore vivente. Ritengo che, essendo i due programmi complementari, la realizzazione del trapianto pre-emptive da donatore cadavere non possa costituire un ostacolo alla donazione da vivente. Infatti quest'ultimo è in grado di offrire migliori risultati, con una sopravvivenza a medio e lungo termine superiore, sia per il paziente sia per l'organo.

Il trapianto pre-emptive da donatore cadavere, tra l'altro, sarà una reale possibilità soltanto per un piccolo numero di riceventi, considerando gli algoritmi di allocazione oggi adottati in Italia e il numero di donazioni per milione di popolazione, specialmente in alcune regioni.

Inoltre le linee guida italiane per la realizzazione del trapianto di rene da donatore vivente già prevedono la contemporanea iscrizione del potenziale ricevente nelle liste di trapianto da donatore cadavere senza che ciò abbia determinato il ripensamento sulla scelta della donazione da vivente da parte sia del potenziale donatore sia del potenziale ricevente.

Umberto Maggiore (Contro)

Io ritengo di sì. Questo che stiamo vivendo è infatti un momento cruciale, nel quale stiamo cercando in Italia di vincere la reticenza ingiustificata a considerare l'opzione

trapianto da vivente nel paziente che si sta avvicinando alla necessità di trattamento sostitutivo.

Questa reticenza riguarda in primo luogo il paziente stesso e il suo medico. L'opzione, per quanto aleatoria, del pre-emptivo da donatore deceduto rappresenterebbe un alibi per rimandare nel tempo la valutazione del donatore vivente, rischiando di vanificare ogni sforzo per realizzare il trapianto pre-emptivo da donatore vivente.

Commento (S. Sandrini): su questo punto non esistono dati della letteratura che possano aiutare a dare una risposta al quesito, che comunque risulta di primaria importanza. Secondo Pretagostini, il problema non esiste. A questo proposito, l'autore ricorda che per accedere al trapianto da vivente pre-emptivo il paziente deve iscriversi anche al programma di trapianto da cadavere, in ottemperanza alle linee guida del CNT. Ma questa procedura viene normalmente praticata? Personalmente ho alcuni dubbi. Quindi condivido i timori che un'aleatoria possibilità di trapianto pre-emptivo da cadavere possa frenare l'interesse al trapianto da donatore vivente, almeno nella fase pre-dialitica. Comunque non si può negare che le valenze emotive che stanno alla base di una donazione da vivente possono essere ben superiori al semplice calcolo di probabilità di trapianto da un donatore deceduto.

5ª domanda:

Come giudichi l'affermazione: il trapianto pre-emptivo da cadavere è una forma di terapia, e come tale, dovrebbe essere proposta a tutti i pazienti che ne potrebbero beneficiare, indipendentemente dalla gravità delle condizioni cliniche.

Renzo Pretagostini (Pro)

L'apertura delle liste da donatore cadavere a riceventi pre-emptivi

deve prevedere l'analisi di problematiche etiche. Aumenta, infatti, la "competizione" su un bene raro quando già vi sono molti pazienti che non riescono a realizzare la loro aspettativa di cura. Non entrando nelle problematiche etiche, ritengo che gli algoritmi di allocazione possano essere modificati pur nel rispetto del diritto alla cura di tutti i cittadini. Questi algoritmi prendono in considerazione vari parametri quali la compatibilità HLA, la compatibilità di età tra donatore e ricevente, il tempo d'iscrizione, il tempo di dialisi, la presenza di particolari situazioni immunologiche, ecc. Non dovrebbe essere difficilissimo trovare il giusto equilibrio tra tutti questi parametri.

Personalmente ritengo che il diritto alla cura sancito dalla nostra Carta Costituzionale non possa non essere garantito/offerto a causa della paura che esso possa limitare le possibilità terapeutiche di altri soggetti. Se il trapianto di rene sia da donatore cadavere sia da donatore vivente, sia dopo dialisi, sia pre-emptivo è una forma terapeutica della ESRD, forse la più adeguata, nessuna considerazione può comportare la mancata offerta di questa terapia a qualsiasi cittadino idoneo a riceverla.

Umberto Maggiore (Contro)

Io non condivido questa affermazione fondamentalmente per 2 motivi. Il primo motivo riguarda proprio l'atto terapeutico in questione, il cui effetto benefico è incerto: il trapianto pre-emptivo da cadavere può talora risultare dannoso invece che benefico. Nello studio che ho citato sopra (11), condotto su una popolazione di circa 20.000 trapiantati pre-emptivi negli Stati Uniti nel periodo 1995-2009, e analizzato tramite il metodo del propensity-score (che rappresenta il gold standard per valutare l'effetto delle terapie negli studi osservazionali) è stato mostrato come,

rispetto al trapianto pre-emptivo con GFR inferiore a 10 mL/min, il trapianto pre-emptivo con GFR ≥ 10 mL/min si associava ad un aumento della mortalità del 10%. È vero che il fenomeno dell'aumento della mortalità si è osservato tanto nel trapianto pre-emptivo da cadavere che in quello da vivente. Tuttavia, per i motivi elencati sopra, il fenomeno ha delle implicazioni ben più preoccupanti nel caso del donatore cadavere. Potrebbe sembrare ai più che un aumento del 10% della mortalità sia poca cosa ma in realtà non lo è. Infatti, tradotta in termini di "number needed to harm", questa stima indicherebbe che avremo cagionato un decesso dopo aver effettuato appena 50 trapianti pre-emptivi in pazienti con GFR residuo ≥ 10 mL/min, invece che avere atteso che negli stessi pazienti il GFR raggiungesse un valore inferiore. Riconosco che questa stima potrebbe anch'essa essere distorta a causa dal mancato controllo di vari altri fattori di confondimento quali, ad esempio, la maggiore tendenza a porre indicazione a trapianto precoce nei pazienti più sofferenti. Lo studio prospetta comunque un dubbio inquietante sull'utilità del trapianto pre-emptivo da cadavere, un atto terapeutico la cui indicazione è destinata a fondarsi eccessivamente su valori cangianti del GFR e su dubbie previsioni del suo andamento futuro.

Il secondo punto è connesso al primo e riguarda il fatto che il beneficio della procedura trapianto pre-emptivo da cadavere, anche se fosse reale, sarebbe comunque sproporzionatamente basso rispetto al danno procurato dalla sottrazione di reni ai pazienti già in dialisi. Quest'affermazione si fonda sull'esame attento dei risultati degli studi pubblicati sino ad oggi. È infatti noto che il trapianto da donatore cadavere standard riduce in maniera marcata la mortalità dei pazienti in dialisi (32). La sopravvivenza nel lungo termine dei pazienti in diali-

si aumenta, grazie al trapianto, di circa il 20% in un soggetto di età media (33). Ciò, tradotto in termini di "number needed to treat", significa che è sufficiente trapiantare 5 pazienti in dialisi per prevenire il decesso di 1 di essi grazie al trapianto. È pertanto evidente la pericolosa sproporzione che esiste tra il dubbio beneficio di sottoporre un paziente con insufficienza renale avanzata a trapianto pre-emptive da cadavere e il danno grave che deriva dal sottrarre quel rene ad un paziente già in dialisi.

Commento (Silvio Sandrini): La posizione di Pretagostini è forte e chiara. L'opportunità di trapianto dev'essere offerta a tutti i pazienti che ne possano beneficiare, indipendentemente dall'essere o meno in dialisi. I criteri di allocazione possono livellare le eventuali differenze di lista.

Altrettanto decisa è la posizione di Maggiore che invece contesta questa affermazione con 2 argomentazioni altrettanto importanti: da un lato ribadisce che i benefici del trapianto pre-emptive da cadavere non sono così evidenti come si vorrebbe fare apparire, dall'altro sottolinea il grave danno che può derivare ad un paziente nel rimanere in dialisi anziché essere trapiantato. Quindi, in questi casi, il danno al paziente in dialisi supererebbe sempre qualsiasi ipotetico beneficio offerto al paziente ancora in terapia "conservativa".

IL PARERE DEL BIOETICISTA

Carlo Petrini

Inserendomi, come bioeticista, nel dibattito che contrappone i Professori Pretagostini e Maggiore, ritengo opportuno adottare un metodo tipico dell'analisi di bioetica che prevede 3 tappe: prendere atto dei dati scientifici; individuare i valori etici pertinenti; proporre

un'analisi di etica basata sulle 2 precedenti tappe.

Non è mio compito descrivere i dati scientifici: essi sono qui presentati con precisione dai 2 interlocutori e sintetizzati dal Prof. Sandrini.

Lo stesso Prof. Sandrini mette molto efficacemente in evidenza 2 valori (o "principi") cruciali: beneficiabilità e giustizia. Il Prof. Sandrini osserva, infatti, che le diverse opinioni sul trapianto pre-emptive da donatore deceduto si basano "essenzialmente su 2 convinzioni opposte, da un lato il desiderio di proporre la migliore terapia possibile a tutti i pazienti che ne possano beneficiare, indipendentemente dalle loro condizioni cliniche, dall'altro la necessità di offrire le poche risorse disponibili a quei pazienti che, per essere già in dialisi, stanno sicuramente 'peggio' rispetto a chi deve ancora iniziarsi, operando quindi una selezione di chi abbia diritto o meno ad una determinata terapia". La prima opinione enfatizza il principio di beneficiabilità. La seconda opinione enfatizza il principio di giustizia. Entrambi i principi sono importanti.

Sebbene il tema principale del dibattito riguardi il trapianto pre-emptive da donatore deceduto, ritengo che un'analisi sulle implicazioni di etica non possa prescindere dal confronto con eventuale donazione da vivente. Infatti, 4 delle 5 domande poste ai 2 interlocutori pongono esplicitamente a confronto la donazione da cadavere e la donazione da vivente. Il fatto che nefrologi, chirurghi e coloro che hanno responsabilità organizzative nell'allocazione degli organi siano attenti soprattutto a curare il ricevente è non solo comprensibile, ma giustificato, poiché il ricevente si trova in condizioni di grave sofferenza e spesso in pericolo di vita. Infatti, in un documento autorevole quale il "Consensus Statement on the Live Organ Do-

nor" si giustifica tale polarizzazione nell'interesse da parte dei medici: "I medici coinvolti nella cura dei potenziali riceventi sono, e devono essere, primariamente attenti agli interessi del ricevente" (34). Tuttavia, il donatore vivente è una persona allo stesso modo del ricevente: mi pare pertanto che un dibattito polarizzato esclusivamente sul ricevente rischi di essere sbilanciato. Il dovere di attribuire eguale importanza alle 2 persone viventi coinvolte nel trapianto è richiamato in numerosi documenti: per esempio al punto 3 dello "Statement on Human Organ Donation and Transplantation" della World Medical Association, si afferma: "L'obbligo primario dei medici è verso i loro singoli pazienti, siano essi potenziali donatori o riceventi di organi per il trapianto" (35). Se la considerazione verso il donatore vivente è offuscata dalla considerazione sul ricevente, si rischia di scivolare in un approccio eccessivamente utilitarista. La componente utilitarista è insita nelle argomentazioni di coloro che, come il Prof. Maggiore, privilegiano la beneficiabilità, cioè il miglior esito possibile per il ricevente. Tuttavia, la componente utilitaristica è evidente anche nella posizione del Prof. Pretagostini, che privilegia invece la giustizia: una componente utilitaristica può essere ravvisata, per esempio, laddove si afferma: "Se il trapianto di rene sia da donatore cadavere sia da donatore vivente, sia dopo dialisi, sia pre-emptive è una forma terapeutica della ESRD, forse la più adeguata, nessuna considerazione può comportare la mancata offerta di questa terapia a qualsiasi cittadino idoneo a riceverla".

Ovviamente le profonde differenze tra la donazione da vivente e la donazione da cadavere non riguardano soltanto la diversa tutela che necessita un donatore vivente rispetto ad un cadavere, ma l'intero sistema. Nel primo caso,

infatti, vi è uno stretto ed esclusivo rapporto tra donatore e ricevente, mentre nel secondo è coinvolta la complessa procedura per individuare il miglior candidato tra coloro che attendono un trapianto.

Cercando ora di giungere ad una sintesi sulla base di quanto sopra, si deve prendere atto che ci si trova in una situazione molto frequente in bioetica in cui 2 valori, di eguale importanza, sono in conflitto: con il trapianto pre-emptivo da vivente si ottimizza il principio di beneficiabilità per il ricevente, ma allo stesso tempo si viola il medesimo principio per il donatore. Attribuire a priori maggiore importanza alla giustizia o alla beneficiabilità (oppure addirittura definire una posizione "giusta" e l'altra "sbagliata") sarebbe assai discutibile. Non stupisce quindi che autorevoli esperti nel settore, esprimendosi sul dilemma sulla donazione pre-emptiva soltanto da donatore vivente o anche da cadavere, si dichiarino incerti e riconoscano che "questa decisione (...) non è, francamente, di facile soluzione" (36). Vi sono quindi solide ragioni sia nell'una che nell'altra posizione.

I nefrologi ed i chirurghi, giustamente, mostrano rigorosi dati scientifici da cui si evince che il prelievo di un rene non costituisca un rischio rilevante per il donatore né a breve né a lungo termine (37, 38). Malgrado ciò, in tutti i più autorevoli documenti in cui si affronta l'argomento, si riconosce che il trapianto da vivente debba essere sempre considerato come seconda opzione rispetto al trapianto da cadavere. Per esempio, nell'articolo 9 della Convenzione sui Diritti dell'Uomo e la Biomedicina del Consiglio d'Europa si stabilisce: "Il prelievo di organi o di tessuti a fini di trapianto non può essere effettuato su un donatore vivente che nell'interesse terapeutico del ricevente e allorché non si dispone di organo o di tessuto appropria-

ti di una persona deceduta né di metodo terapeutico alternativo di efficacia paragonabile" (39). Nel Protocollo Addizionale alla medesima Convenzione tale principio è ribadito negli stessi termini ed argomentato con considerazioni esplicative (40). Posizioni analoghe sono espresse da numerose altre istituzioni, tra cui, ad esempio, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO). In particolare, nel "Principio guida n. 3" del documento "*Guiding principles on human organ transplantation*", adottato dall'Assemblea Generale della WHO nel maggio 2010, si afferma: "La donazione da persone decedute deve essere sviluppata al suo massimo potenziale terapeutico, ma le persone adulte viventi possono donare i loro organi in conformità alle leggi nazionali" (41). Dunque, anche la WHO invita a sviluppare il più possibile i programmi per favorire la donazione da cadavere e a considerare il prelievo da vivente come seconda opzione, quando non vi sia disponibilità da cadavere. Nel primo rapporto della *UK Organ Donation Task force* si evidenzia chiaramente che il fatto di accettare un donazione di organi da vivente rappresenti una grave violazione, sul donatore, dei principi di beneficiabilità e non-maleficità, e sia il più emblematico e drammatico segno della mancanza di un numero adeguato di organi disponibili per il trapianto (42). Alcuni autori giungono addirittura a sostenere che adottare audaci "strategie a monte" ("*upstream policies*", come, ad esempio, "la disponibilità automatica degli organi da donatori deceduti" senza consenso (43) oppure la donazione "antemortem" (44)) sia moralmente preferibile rispetto a "strategie a valle" ("*downstream policies*", che aumentano la disponibilità di organi ampliando il pool di donatori viventi, anche cosiddetti "marginali" (45), anziché

deceduti (46)).

Il trapianto pre-emptivo da cadavere è dunque una situazione con doppio effetto, in cui un atto caratterizzato da una finalità buona (beneficiare la persona prima che entri in dialisi) ha anche una o più conseguenze negative non volute (danno ad una persona in dialisi in lista di attesa; potenziale danno al donatore, nel caso del trapianto da vivente). Per simili circostanze, nella filosofia e nell'etica, è stato elaborato il cosiddetto "principio del doppio effetto", di cui si occupò già la filosofia scolastica (47). Esso è stato ripreso e ampiamente dibattuto negli ultimi decenni.

Sintetizzando schematicamente, sulla base del "principio del doppio effetto" gli atti finalizzati ad un bene che comportano anche conseguenze negative sono accettabili sotto il profilo dell'etica quando siano rispettati 4 requisiti:

- (i) l'obiettivo principale dell'atto e l'atto stesso devono essere buoni;
- (ii) l'effetto negativo non deve essere ricercato intenzionalmente;
- (iii) le conseguenze negative non devono essere il fine dell'atto, né il risultato buono deve essere risultato diretto di causa-effetto del risultato negativo;
- (iv) il fine positivo che si persegue deve essere proporzionato rispetto alle conseguenze negative, ovvero il primo deve superare le seconde (48).

Sulla base di quanto espresso in particolare dal Prof. Maggiore, in non pochi casi (donatore cadavere, trapianto eccessivamente precoce, etc.), il quarto requisito può però vacillare.

Alla luce di tutto ciò, sotto il profilo dell'etica, si possono adottare diverse politiche per l'allocazione degli organi, ciascuna delle quali pone particolare attenzione su 1 dei possibili valori coinvolti. Considerando che, in questo caso, i valori coinvolti sono principalmente la giustizia e la beneficiabilità, per bilanciare le esigenze contrastanti

paiono opportune le seguenti considerazioni:

(i) Non escludere la possibilità del trapianto pre-emptivo: l'esclusione comporterebbe la perdita di una possibilità terapeutica.

(ii) Adottare regolamentazioni molto precise e algoritmi condivisi tra tutte le strutture che operano tali trapianti. In particolare, è doveroso che si esplicitino con molta chiarezza i criteri e i limiti per poter acce-

dere al trapianto pre-emptivo.

(iii) Offrire il trapianto pre-emptivo soltanto nelle aree geografiche in cui vi è un alto tasso di donazioni e in cui l'intervallo tra l'inizio della dialisi e l'inserimento in lista per il trapianto è, in media, breve.

(iv) Non escludere a priori la possibilità di trapianto pre-emptivo da cadavere: la donazione soltanto da vivente suscita infatti perplessità di grande rilevanza per l'etica.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

- Vitczak BJ, Leivestad T, Line PD, et al. Experience from an active preemptive kidney transplantation program—809 cases revisited. *Transplantation* 2009; 88: 672-7.
- Keith DS. Preemptive deceased donor kidney transplant not associated with patient survival benefit in minority kidney transplant recipients. *Clin Transplant* 2012; 26: 82-6.
- Debska-Slizien A, Wolyniec W, Chamenia A, et al. A single experience in preemptive kidney transplantation. *Transplant Proc* 2006; 38: 49-52.
- Rigo DH, Ziraldo L, Di Monte L, et al. Preemptive kidney transplantation: experience in two centers. *Transplant Proc* 2011; 43: 3355-8.
- Pradel FG, Jain R, Mullins CD, Vassalotti JA, Bartlett ST. A survey of nephrologists' views on preemptive transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1837-45.
- Cooper BA, Branley P, Bulfone L, et al. IDEAL Study. A randomized, controlled trial of early versus late initiation of dialysis. *N Engl J Med* 2010; 363: 609-19.
- Mange KC, Joffe MM, Feldman HI. Effect of the use or nonuse of long-term dialysis on the subsequent survival of renal transplants from living donors. *N Engl J Med* 2001; 344: 726-31.
- Kasiske BL, Snyder JJ, Matas AJ, Ellison MD, Gill JS, Kausz AT. Pre-emptive kidney transplantation: the advantage and the disadvantaged. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1358-64.
- Kessler M, Ladriere M, Magali G, et al. Does pre-emptive kidney transplantation with a deceased donor improve outcomes? Results from a French transplant network. *Transplant Int* 2011; 24: 266-275.
- Akkinä SK, Connaire JJ, Snyder JJ, Matas AJ, Kasiske BL. Earlier is not necessarily better in preemptive kidney transplantation. *Am J Transplant* 2008; 8: 2071-6.
- Grams ME, Massie AB, Coresh J, Segev DL. Trends in the timing of preemptive kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 1615-20.
- Djamali A, Kendziorowski C, Brazy PC, Becker BN. Disease progression and outcomes in chronic kidney disease and renal transplantation. *Kidney Int* 2003; 64: 1800-7.
- Grams ME, Chen P, Segev DL. The optimal timing of kidney transplantation: pre- or post-dialysis initiation? *Am J Transplant* 2012; 12 (Suppl 2): 106 (Abstract #267).
- Becker BN, Rush SH, Dykstra DM, Becker YT, Port FK. Preemptive transplantation for patients with diabetes-related kidney disease. *Arch Intern Med* 2006; 166: 44-8.
- Gaston RS, Basadonna G, Cosio FG, et al. National Kidney Foundation Task Force on Diabetes and Transplantation. Transplantation in the diabetic patient with advanced chronic kidney disease: a task force report. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 529-42.
- Chalem Y, Ryckelynck JP, Tuppin P, Verger C, Chauvé S, Glotz D; French Collaborative Group. Access to, and outcome of, renal transplantation according to treatment modality of end-stage renal disease in France. *Kidney Int* 2005; 67: 2448-53.
- Cirillo M. Evaluation of glomerular filtration rate and of albuminuria/proteinuria. *J Nephrol* 2010; 23: 125-32.
- Rutherford WE, Blondin J, Miller JP, Greenwalt AS, Vavra JD. Chronic progressive renal disease: rate of change of serum creatinine concentration. *Kidney Int* 1977; 11: 62-70.
- Oksa H, Pasternack A, Luomala M, Sirviö M. Progression of chronic renal failure. *Nephron* 1983; 35: 31-4.
- Levey AS. Measurement of renal function in chronic renal disease. *Kidney Int* 1990; 38: 167-84.
- Kessler M, Büchler M, Durand D, et al. When to place a patient on the kidney transplantation waiting list? *Nephrol Ther* 2008; 4: 155-9.
- Stevens LA, Li S, Kurella Tamura M, et al. Comparison of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) study equations: risk factors for and complications of CKD and mortality in the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Am J Kidney Dis* 2011; 57 (3 Suppl 2): S9-16.
- Son YK, Oh JS, Kim SM, Jeon JM, Shin YH, Kim JK. Clinical outcome of preemptive kidney transplantation in patients with diabetes mellitus. *Transplant Proc* 2010; 42: 3497-502.
- Cochat P, Hulton SA, Acquaviva C, et al. Primary hyperoxaluria Type 1: indications for screening and guidance for diagnosis and treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 1729-36.
- Shah T, Gill J, Malhotra N, Takemoto SK, Bunnapradist S. Kidney transplant outcomes in patients with Fabry disease. *Transplantation* 2009; 87: 280-5.
- Popli S, Molnar ZV, Leehey DJ, et al. Involvement of renal allograft by Fabry's disease. *Am J Nephrol* 1987; 7: 316-8.
- Taylor CM, Machin S, Wigmore SJ, Goodship TH; working party from the Renal Association, the British Committee for Standards in Haema-

- tology and the British Transplantation Society. Clinical practice guidelines for the management of atypical haemolytic uraemic syndrome in the United Kingdom. *Br J Haematol* 2010; 148: 37-47.
28. Krid S, Roumenina L, Beury D, et al. Renal transplantation under prophylactic eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome with CFH/CFHR1 hybrid protein. *Am J Transplant* 2012; 12: 1938-44.
 29. Morath C, Zeier M, Döhler B, et al. Transplantation of the type 1 diabetic patient: the long-term benefit of a functioning pancreas allograft. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 549-52.
 30. Eason JD, Gonwa TA, Davis CL, Sung RS, Gerber D, Bloom RD. Proceedings of Consensus Conference on Simultaneous Liver Kidney Transplantation (SLK). *Am J Transplant* 2008; 8: 2243-51.
 31. Roth D, Gaynor JJ, Reddy KR, et al. Effect of kidney transplantation on outcomes among patients with hepatitis C. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 1152-60.
 32. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999; 341: 1725-30.
 33. Wolfe RA, McCullough KP, Schaubel DE, et al. Calculating life years from transplant (LYFT): methods for kidney and kidney-pancreas candidates. *Am J Transplant* 2008; 8: 997-1011.
 34. Abecassis M, Adams M, Adams P, et al. The Authors for the Live Organ Donor Consensus Group. Consensus statement on the live organ donor. *J Am Med Assoc* 2000; 284: 2919-26.
 35. World Medical Association. Statement on Human Organ Donation and Transplantation. Adopted by the 52nd WMA General Assembly in Edinburgh, Scotland during October 2000 and Revised by the WMA General Assembly, Pilanesberg, South Africa, October 2006. www.wma.net/en/30publications/10policies/t7/ (accesso il 19 giugno 2012).
 36. Donadio PP. Le istanze etiche della medicina dei trapianti. In: Larghero E, Donadio PP, eds. *I trapianti tra scienza ed etica*. Torino: Edizioni Camilliane, 2008; 15-48.
 37. Ibrahim HN, Foley R, Tan L, et al. Long-term consequences of kidney donation. *New Engl J Med* 2009; 360: 459-69.
 38. Segev DL, Muzaale AD, Caffo BS, et al. Perioperative mortality and long-term survival following live kidney donation. *JAMA* 2010; 303: 959-66.
 39. Council of Europe. Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of Human Being with regards to the Application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine. Oviedo, 4 April 1997. conventions.coe.int/treaty/en/treaties/html/164.htm (accesso il 19 giugno 2012).
 40. Council of Europe. Additional Protocol to Convention on Human Rights and Biomedicine, on Transplantation of Organs and Tissues of Human Origin. 22 January 2002. conventions.coe.int/treaty/EN/treaties/html/186.htm (accesso il 19 giugno 2012).
 41. World Health Organization. Guiding principles on human organ transplantation. As endorsed by the sixty-third World Health Assembly in May 2010, in Resolution WHA63.22. www.who.int/entity/transplantation/Guiding_Principles_Transplantation_WHA63.22en.pdf (accesso il 19 giugno 2012).
 42. Organ Donation Taskforce. Organ for Transplants: a Report from the Organ Donation Taskforce. London: Department of Health; 2008. www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/@dh/@en/documents/digitalasset/dh_082120.pdf (accesso il 19 giugno 2012).
 43. Harris J. Organ procurement: dead interests, living needs. *J Med Ethics* 2003; 29: 130-4.
 44. Morrissey PE. The case for kidney donation before end-of-life care. *Am J Bioethics* 2012; 12: 1-8.
 45. Mittler J, Pascher A, Neuhaus P, Pratschke J. The utility of extended criteria donor organs in severely ill liver transplant recipients. *Transplantation* 2008; 86: 895-6.
 46. Cronin A. Making the margins mainstream: strategies to maximise the donor pool. In: Farrell AM, Price D, Quigley M. *Organ shortage. Ethics, law and pragmatism*. Cambridge: Cambridge University Press, 2011; 104-21.
 47. Tommaso d'Aquino. *Somma Teologica*, 2a, 2ae, Q64, A7.
 48. Boyle JM. Towards understanding the principle of double effect. *Ethics* 1980; 90: 527-38.