

PROTOCOLLI CONDIVISI PER IL FOLLOW-UP DECENTRATO DEL PAZIENTE TRAPIANTATO

S. Sandrini, C. Maffei

Divisione di Nefrologia, Azienda "Spedali Civili", Brescia

Outpatient monitoring after renal transplantation: protocols shared between transplant center and local nephrology units

Outpatient monitoring plays a key role in the long-term success of kidney transplantation. Shared management of transplanted patients between transplant centers and local nephrology units is becoming common practice and is a benefit both for the patients, who can be followed in an outpatient office closer to their homes, and for the transplant centers, which are overwhelmed by an increasing number of follow-up patients. The program is also well accepted by the referring nephrology units, which are interested in improving their skills.

In this article a model of clinical collaboration is discussed, although it is well known that it is impossible to apply the same rules to all centers. However, to make any collaborative program feasible, two main requirements must be met. First, every local unit should have a referent nephrologist responsible for the clinical follow-up of transplant recipients and for the waiting list; second, every transplant center should organize transplant refresher courses for their referring nephrologists. (G Ital Nefrol 2007; 24: (Suppl. S38) S39-43)

Conflict of interest: None

KEY WORDS:

Clinical management, Kidney transplantation, Referring nephrological centres, Transplant centre

PAROLE CHIAVE:

Gestione clinica, Trapianto di rene, Centri nefrologici afferenti, Centro trapianti

✉ Indirizzo degli Autori:

Dr. Silvio Sandrini
Divisione di Nefrologia
Azienda "Spedali Civili"
Piazza Spedali Civili, 1
25123 Brescia
e-mail: sandrini.silvio@libero.it

INTRODUZIONE

L'attuazione di un programma di collaborazione tra Centro Trapianti (CT) e Centri Nefrologici Afferenti (CNA) per la gestione clinica del paziente trapiantato, rappresenta una esigenza da tutti condivisa. Purtroppo, la realizzazione di un programma di questo tipo non è semplice. Comporta, infatti, un incrocio di competenze che devono essere preventivamente suddivise tra i diversi operatori al fine di rendere la collaborazione armonica e costruttiva.

In Italia, i risultati del trapianto di rene sono oggi molto soddisfacenti, in particolare se rapportati alla realtà statunitense. Il Centro Nazionale Trapianti (1) ha, infatti, documentato, a 4 anni, una sopravvivenza globale del rene pari all'84%, percentuale che il registro americano "USRDS" riporta dopo soli 2 anni dal trapianto (2). I buoni risultati della casistica Italiana documentano che la gestione ambulatoriale del paziente trapiantato è stata, almeno fino ad oggi, efficace. Ritengo che questo aspetto debba essere tenuto in massima considerazione quando si propone di modificare le attuali strategie con nuove procedure,

come il decentramento del paziente dal CT al CNA. Ci si aspetta, infatti, che questi cambiamenti, proposti per semplificare il monitoraggio del paziente, migliorino e non peggiorino i risultati.

In questa rassegna mi soffermerò su alcuni principi che ritengo debbano guidare la stesura di un programma di gestione del paziente trapiantato condivisa tra "CT" e "CNA".

L'EFFETTO "CENTRO" SUI RISULTATI DEL TRAPIANTO

Questo aspetto, seppure molto importante, viene spesso trascurato perché difficile da quantificare. Comunque, tutti riconoscono alla qualità della gestione ambulatoriale un ruolo importante nel determinare i risultati di un singolo Centro (3). In una recente analisi Canadese, la diversità dei risultati tra Centro e Centro, accettabile al 1° anno, aumentava con il trascorrere degli anni fino a duplicarsi alla valutazione del 5° anno. L'Autore suggerisce che i diversi risultati osservati siano dipesi da molti fattori, tra cui anche una diversa gestione del paziente ambulatoriale, diversità che

diventa sempre più influente sui risultati con il trascorrere degli anni. Anche in Italia i risultati dei CT non sono omogenei. A fronte di una sopravvivenza media del 84% a 4 anni, circa un terzo dei Centri ottiene risultati inferiori o superiori alla media, con una differenza, da Centro a Centro, che in alcuni casi raggiunge anche il 20% (2). È probabile che anche nella nostra realtà una diversa modalità di gestione ambulatoriale del paziente concorra a creare una diversità di risultati.

PROBLEMATICHE CLINICHE NEL FOLLOW-UP DEL PAZIENTE TRAPIANTATO

Per molti anni, il periodo dell'immediato post-trapianto è stato considerato il più complesso a causa delle numerose complicanze infettive, immunologiche e chirurgiche. Oggi, la gestione clinica del post-trapianto si è enormemente semplificata come documentato dalla durata del 1° ricovero, ridottasi nella nostra esperienza da 39 a 17 giorni. Questo dato acquista ancora più rilevanza se si considera che l'età media del paziente trapiantato negli ultimi anni è significativamente aumentata rispetto al passato. In altri termini, il successo del trapianto dipende sempre più da eventi che occorrono nel corso del *follow-up*, e sempre meno dalle complicanze del post-trapianto.

Il *monitoraggio della funzione renale* rappresenta uno dei principali aspetti della gestione del paziente trapiantato. Nella nostra esperienza (4) il 74% dei pazienti sviluppa, nei primi 15 anni di trapianto, un incremento della creatinina plasmatica superiore al 30% del valore presente al 6° mese. Di questi pazienti, il 32% rientra in dialisi dopo x+y anni dall'esordio del peggioramento. In molti di questi casi, una corretta diagnosi istologica può permettere di scegliere la strategia terapeutica idonea a contenere la progressione del danno renale. Per la riuscita di questo processo, il ruolo dell'anatomopatologo diventa prioritario. Purtroppo, una competenza in questo campo non può essere garantita da tutti gli anatomopatologi, ma solo da coloro che sono a contatto quasi "quotidiano" con le problematiche del trapianto, come si osserva solo nei CT. Sbagliano coloro che sottovalutano l'importanza di questo aspetto nel qualificare la qualità e l'affidabilità di una diagnosi istologica. Ad una corretta diagnosi istologica deve corrispondere una adeguata gestione della terapia immunosoppressiva. Oggi, più di ieri, questo passaggio risulta complesso a causa dei numerosi farmaci disponibili e dei numerosi protocolli proposti. Ancora una volta, solo il quotidiano contatto con questi aspetti, come accade in un CT, permette al nefrologo di acquisire la necessaria competenza a traslare nella pratica clinica le esperienze

riportate in letteratura.

Nella nostra esperienza, il 14% dei pazienti sviluppa una *complicanza cardiaca* maggiore (infarto del miocardio o coronarosclosi severa) entro i primi 15 anni di trapianto. Questo dato ribadisce l'importanza del controllo cardiologico nella gestione ambulatoriale di questi pazienti. La loro finalità primaria deve essere quella di ridurre l'incidenza e la severità della morbilità cardiovascolare, oggi da tutti riconosciuta come la principale causa di morte dopo trapianto (5).

Le *complicanze infettive* rappresentano un altro importante problema nella gestione clinica del paziente trapiantato. Le infezioni, un tempo principali causa di morte, sono oggi un'importante causa di morbilità più che di mortalità. Nella nostra esperienza, poco più del 30% dei pazienti sviluppa almeno una polmonite, una infezione virale o una setticemia nel corso del primo anno post-trapianto. Tale percentuale raggiunge il 56% dopo 20 anni dal trapianto. Questo progressivo incremento di malattia documenta il persistente rischio infettivo a cui questi pazienti sono esposti, e ribadisce la necessità di controlli ambulatoriali regolari per l'intera durata della funzionalità renale.

La *malattia neoplastica* è diventata una delle principali cause di morte del paziente con rene funzionante, seconda solo alla malattia cardiovascolare (6). Nella nostra esperienza, il 12.8% dei pazienti sviluppa una neoplasia solida entro 15 anni dal trapianto; il 3% una malattia linfoproliferativa ed il 2.2% un sarcoma di Kaposi. È rilevante rimarcare che per la maggior parte delle neoplasie, la probabilità di malattia aumenta con il trascorrere degli anni. Anche questo dato conferma l'importanza per questi pazienti di effettuare un monitoraggio clinico costante nel tempo.

È noto che con il trascorrere degli anni, molti pazienti finiscono con l'assumere la terapia immunosoppressiva in modo scorretto. In alcuni casi sospendono la terapia completamente, ma più spesso effettuano un "autoaggiustamento della stessa" che può riguardare la dose o la modalità di assunzione di uno o più farmaci immunosoppressori. Negli Stati Uniti, la "non aderenza" alla *terapia immunosoppressiva*, viene considerata responsabile della perdita tardiva del trapianto nel 5-45% dei casi (7). Il regolare monitoraggio del paziente ha quindi anche l'importante compito di prevenire o individuare questi atteggiamenti. Ancora una volta, si tratta di un problema che compare nel corso degli anni, e quindi impegna il medico per l'intera durata del trapianto. Altre finalità del monitoraggio ambulatoriale riguardano il controllo dell'adeguatezza della *terapia antiipertensiva* e la gestione di molte possibili complicanze, come *diabete*, *dislipidemia*, *osteopatia*, *tossicità farmacologica*, ecc.

PERCHÉ DIVENTA NECESSARIA UNA COLLABORAZIONE TRA CENTRO TRAPIANTI E CENTRI NEFROLOGICI AFFERENTI

Nell'ultimo decennio, ogni CT ha assistito ad un progressivo incremento del numero di pazienti trapianti che necessitano di un monitoraggio ambulatoriale. Nella nostra esperienza, il numero di pazienti ambulatoriali era di 303 unità nel 1994. Dopo 10 anni, questo numero si è più che raddoppiato raggiungendo il valore di 633 pazienti (Fig. 1).

Per l'impossibilità dei CT ad aumentare il numero dei medici e degli ambulatori, la collaborazione con i CNA sta diventando l'unica via possibile per soddisfare le esigenze di questo crescente numero di pazienti.

Non c'è motivo per dubitare che la possibilità ad effettuare controlli ambulatoriali "in periferia" incontri le aspettative di molti pazienti, e concorra a ridurre il rischio di perdere "di vista" quelli non disposti ad eseguire controlli disagiati e costosi nel corso degli anni.

È esperienza comune che l'atteggiamento dei pazienti rispetto alla propria condizione di trapiantato varia con il passare dei mesi. Durante i primi 3-6 mesi, l'unica vera preoccupazione del paziente è che il rene ricevuto possa funzionare nel migliore dei modi e per più anni possibili. Successivamente l'attenzione del paziente si rivolge al grado di riabilitazione raggiunta; desidera, infatti, poter riprendere la propria attività lavorativa, i propri rapporti interpersonali e quant'altro nel miglior modo possibile. In un terzo momento, solitamente dopo il 1° anno, il paziente chiede di poter effettuare controlli ambulatoriali non disagiati, rapidi, che non implicino lunghi viaggi e la perdita di troppo tempo. In questo contesto diventa molto utile la collaborazione con i CNA. Comunque, non va dimenticato che in presenza di complicanze cliniche rilevanti, il paziente desidera sempre essere valutato e gestito dal proprio CT.

QUALI REGOLE PER UNA GESTIONE CONDIVISA DEI PAZIENTI TRAPIANTATI?

Abbiamo visto che la collaborazione tra un CT e i CNA diventa sempre più necessaria. La richiede spesso il paziente, la richiede il CT, la desidera il CNA. Stabilito che esiste questa necessità, risulta indispensabile definire i ruoli dei diversi operatori onde evitare conflittualità gestionali che renderebbero sicuramente più confuso, più costoso e più disagiata il monitoraggio del paziente. In quest'ottica, diventa fondamentale stabilire a chi spetti la responsabilità della gestione del paziente, gestione che riguarda principalmente:

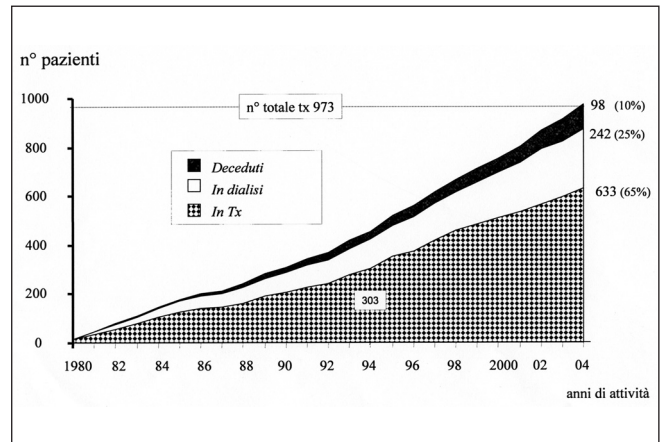


Fig. 1 - Centro Trapianto di Brescia: Incremento del numero di pazienti in osservazione nel corso degli anni.

- la terapia immunosoppressiva;
- la disfunzione acuta e cronica del trapianto;
- le complicanze cliniche e chirurgiche maggiori.

Ritengo che ci siano sufficienti ragioni per attribuire al CT questa responsabilità.

È riconosciuto da tutti il ruolo primario del Nefrologo nel monitoraggio del paziente trapiantato, ma si deve anche riconoscere che non tutti i Nefrologi hanno una sufficiente competenza per svolgere questo compito nel migliore dei modi. Oggi sono disponibili Linee Guida Nazionali, Europee ed Americane che possono aiutare il Nefrologo ad affrontare questo compito, ma sbagliano coloro che ritengono queste Linee Guida sufficienti a compensare la mancanza di una specifica preparazione. Infatti, la loro traslazione nella pratica clinica non è possibile in assenza di una specifica preparazione.

L'esperienza che un Nefrologo può acquisire nel CT, grazie alla numerosità della casistica, è il punto cruciale del problema. Il paziente trapiantato presenta, infatti, problematiche cliniche e chirurgiche peculiari che lo rendono atipico non solo rispetto alla popolazione dializzata ma anche rispetto alla popolazione generale. Una diagnosi tempestiva ed una gestione corretta delle diverse complicanze possono evitare, in molti casi, non solo la perdita del trapianto, ma anche il decesso del paziente. A rendere ancora più complesso questo aspetto c'è il fatto che molto spesso il Nefrologo non è l'unico attore di questo processo. In molti casi diventa indispensabile la collaborazione di altri specialisti, come oncologi, anatomo-patologi, virologi, radiologi, ecc. Purtroppo, perché questa collaborazione sia proficua è necessario che anche lo specialista abbia una *specifico conoscenza delle problematiche del paziente trapiantato*. Questo obiettivo, sempre difficile da raggiungere, diventa praticamente impossibile, laddove il numero dei pazienti è limitato.

Frammentare la casistica di un CT può quindi significare peggiorare la qualità dell'assistenza al paziente.

Un altro aspetto, ma non ultimo per importanza, riguarda la necessità che ogni CT sia responsabile dei propri insuccessi, visto che questi vengono utilizzati dal CNT come metro per valutare la qualità del servizio erogata del centro stesso.

COMPITI DEL CENTRO NEFROLOGICO DI PROVENIENZA

Stabilita la centralità del CT nella gestione clinica del paziente, si pone il problema di come suddividere le competenze tra il CT ed i CNA. Non esistono al riguardo indicazioni precise, e quindi è necessario considerare le esperienze più significative disponibili. A questo proposito, l'esperienza del Centro Trapianti Renali dell'Ospedale San Giovanni Battista di Torino, è sicuramente la più importante. Secondo il modello Torinese, ampiamente condivisibile, le *competenze chirurgiche* proprie del CT, escludendo ovviamente le urgenze, dovrebbero essere limitate:

- alla patologia vascolare correlata con il trapianto renale;
- alla patologia urologica correlata al trapianto;
- alla patologia addominale maggiore;
- all'espianto.

Comunque, sia la patologia addominale che l'espianto potrebbero essere gestiti anche a livello locale, qualora esistano competenze documentate. Tutta la restante patologia chirurgica, in particolare quella ortopedica, cardiocirurgia ed oculistica, potrebbe essere gestita all'esterno del CT, ma sempre da Centri affidabili per competenza specialistica ed assistenziale.

Per quanto riguarda la ripartizione delle *competenze non chirurgiche*, al CT dovrebbe spettare:

- la gestione qualitativa della terapia immunosoppressiva;
- la gestione della disfunzione renale, compresa l'esecuzione della biopsia renale;
- la gestione delle complicanze cliniche maggiori, quali quelle infettive o neoplastiche. Spetterebbe invece al CNA:
- il monitoraggio clinico del paziente;
- l'aggiustamento posologico della terapia immunosoppressiva;
- il controllo e la prevenzione della patologia iatrogena;
- lo *screening* delle neoplasie;
- la prevenzione e la terapia della malattia cardiovascolare;
- il monitoraggio dell'aderenza alla terapia;
- la gestione della fase predialitica in caso di perdita del *graft*.

Un punto su cui c'è pieno accordo in letteratura, è che il paziente debba essere valutato dal CT almeno una volta l'anno (8).

Il calendario dei controlli ambulatoriali dipende ovviamente dalla distanza tra CT e CNA. Il nostro protocollo prevede un controllo annuale presso il CT per coloro che provengono dalle regioni del Centro-Sud, oppure, per coloro che vivono nei centri limitrofi, controlli semestrali dopo 6-12 mesi dal trapianto.

Comunque, stabilire delle regole rigide, uguali per tutti i CT risulta praticamente impossibile a causa delle diverse realtà operative sia dei CT che dei CNA. È quindi preferibile che ogni CT elabori, sulla base dei principi sopra riportati, una propria strategia collaborativa con i Centri ad esso afferenti. Ritengo che per la realizzazione di questo programma, siano importanti i seguenti punti:

- ogni CNA dovrebbe cercare di rivolgersi sempre allo stesso CT per meglio condividere i protocolli e le strategie di comportamento;
- ogni CNA dovrebbe avere almeno un *medico referente*, responsabile della gestione clinica sia dei pazienti trapiantati che in lista trapianto;
- i CT dovrebbero organizzare incontri di aggiornamento, ogni 6-12 mesi, con i medici referenti dei "propri" CNA al fine di ottimizzare la gestione clinica non solo dei pazienti trapiantati ma anche di coloro che sono in lista trapianto.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

RIASSUNTO

La gestione del paziente trapiantato ambulatoriale condivisa tra Centro trapianti e Centri nefrologici afferenti, sta diventando una realtà sempre più diffusa. Questo tipo di programma risponde, infatti, alle esigenze del paziente, che chiede di effettuare controlli poco disagiati, risponde alle necessità del Centro trapianti che vede aumentare costantemente il numero dei pazienti ambulatoriali, ed infine incontra il favore dei Centri nefrologici periferici, interessati ad ampliare le proprie competenze e conoscenze. Stabilita questa necessità, diventa indispensabile definire i ruoli dei diversi operatori onde evitare conflittualità che peggiorerebbero, anziché migliorare, la qualità dell'assistenza al paziente.

Oggi la gestione clinica dell'immediato post-trapianto risulta semplificata rispetto al passato e si raggiungono sopravvivenze ad un anno comprese tra il 95-

100%. Spetta alla qualità del monitoraggio ambulatoriale trasformare questi risultati in un reale beneficio nel lungo termine.

In questo articolo verrà presentato e discusso un modello di come suddividere le responsabilità tra Centro trapianto e Centri nefrologici afferenti nella gestione clinica del paziente.

Stabilire delle regole generali, valide per tutti i Centri, è comunque impossibile poiché la loro realizzazione dipende sia dalla realtà del Centro trapianti

che dei Centri periferici. Comunque, ritengo che per la realizzazione di un tale programma siano indispensabili due presupposti: primo, ogni Centro nefrologico afferente dovrebbe disporre almeno di un "medico referente", responsabile della gestione clinica sia dei pazienti trapiantati che in lista trapianto, secondo, "ogni Centro trapianti" dovrebbe attivarsi per preparare ed aggiornare i medici referenti dei propri Centri limitrofi.

BIBLIOGRAFIA

1. USRDS: www.usrds.org/
2. CNT: www.trapianti.ministerosalute.it/
3. Kim SJ, Schaubel DE, Jeffery JR, Fenton SS. Centre-specific variation in renal transplant outcomes in Canada. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1856-61.
4. Sandrini S, Setti G, Bossini N, et al. Experience with cyclosporine. *Transplant Proc* 2004; 36 (Suppl. 2): S152-7.
5. Lentine KL, Brennan DC, Schnitzler MA. Incidence and predictors of myocardial infarction after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 496-506.
6. Ponticelli C, Villa M, Cesana B, et al. Risk factors for late kidney allograft failure. *Kidney Int* 2002; 62: 1848-54.
7. Greenstein S, Siegal B. Compliance and non-compliance in patients with a functioning renal transplant: a multicenter study. *Transplantation* 1998; 66: 1718-26.
8. European Best Practice Guidelines For Renal Transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (Suppl. 4): S3-4.