

# IL TRAPIANTO DI RENE PREVENTIVO: RIFLESSIONI E PROGETTI

**G.P. Segoloni**

SCDU Nefrologia Dialisi e Trapianto, ASO S. Giovanni Battista, Torino

## Pre-emptive renal transplant: considerations and future plans

*A kidney transplant before the start of dialysis or after only a short period of dialysis is acknowledged as the best therapeutic option for the uremic patient. However, the number of patients in Italy waiting for a kidney is stable (around 6,400 at the latest report) and the annual number of transplants is not increasing (a slight decrease is forecast for 2007). Opening the deceased-donor waiting list to patients who are not yet on dialysis remains a matter of debate and has been possible only in Tuscany thanks to the high rate of kidney procurement in this region. As far as the Piedmont region is concerned, the balance between performed transplants and new candidates for transplantation is stable, with a mean waiting time of nearly 2 years. Taking into account also the current decline in donations, the possibility of placing predialytic patients on the waiting list requires further evaluation. Nevertheless, some strategies may be within reach. Above all, the use of kidneys from living donors, which represents the ideal condition for preemptive transplantation, should be extended. For patients lacking a suitable living donor, a program of earlier admission to waiting lists should be activated. (G Ital Nefrol 2008; 25: (Suppl. S41) S3-8)*

Conflict of interest: None

## KEY WORDS:

Waiting list  
Pre-emptive  
transplantation  
Renal  
transplantation

## PAROLE CHIAVE:

Immissione in  
lista  
Trapianto  
predialisi  
Trapianto renale

## ✉ Indirizzo degli Autori:

Prof. Giuseppe Paolo Segoloni  
SC Nefrologia Dialisi e Trapianto U  
Azienda Ospedaliera  
S. Giovanni di Torino  
10100 Torino  
e-mail: giuseppe.segoloni@unito.it

## PREMESSA

L'opportunità (e la possibilità) di accedere direttamente al trapianto renale quando nel corso dell'evoluzione dell'insufficienza renale cronica terminale si delinea la necessità di avviare una terapia sostitutiva costituisce un argomento ancora dibattuto e sul quale esistono posizioni differenti anche in ambito nefrologico.

Ad alcuni interrogativi (*è clinicamente utile? è eticamente accettabile? presenta vantaggi economico-organizzativi? rappresenta una realtà già operativa in Italia?*) è possibile già fin d'ora trovare risposte esaurienti basate su riscontri oggettivi unanimemente condivisi. Per altri (*un tale progetto è realizzabile in Piemonte? ed in caso affermativo, quando? nell'attesa è possibile cominciare a fare qualcosa in tal senso?*) si possono disegnare ipotesi progettuali vincolate all'evoluzione della disponibilità di organi da cadavere in Piemonte cercando di ottimizzare quanto già realizzabile oggi.

## IL TRAPIANTO RENALE PREVENTIVO: VANTAGGI CLINICI

Nel volgere di questo ultimo decennio si è andata progressivamente consolidando l'evidenza di una assoluta superiorità del trapianto renale preventivo rispetto al trapianto renale successivo ad una permanenza in dialisi più o meno datata.

I vantaggi di una tale opzione terapeutica si riflettono molto positivamente, come è naturale prevedere, sulla qualità di vita e sulla potenzialità lavorativa del paziente uremico in quanto permettono neutralizzare (o addirittura annullare) i danni relazionali e sociali inevitabilmente connessi con l'interferenza dialitica sul livello riabilitativo del paziente uremico.

Meno capillarmente recepite, invece, le ricadute del trapianto renale preventivo sui risultati strettamente clinici, forse anche in ragione di un mancato aggiornamento rispetto a talune segnalazioni del passato che attribuivano alla permanenza in dialisi di una certa durata un ruolo protettivo sui risultati del successivo trapianto.

Le segnalazioni oggi reperibili in letteratura su questo argomento sono molto numerose e concordi nel riconoscere la superiorità del trapianto renale preventivo.

In uno studio, tra i primi pubblicati di questo tipo, condotto negli anni '90 presso il Centro di Torino, avevamo dimostrato che la sopravvivenza dei pazienti trapiantati indipendentemente dall'età considerata, era significativamente superiore (>20%) a quella di pazienti rimasti in lista di attesa a parità di età anagrafica, età dialitica e condizioni cliniche (1).

Lo studio di Mange et al. (2), pubblicato nel 2001 ha il merito di essere stato fra i primi ad aver documentato con il supporto di grandi casistiche la superiorità del trapianto preventivo sia per quanto riguarda la sopravvivenza del ricevente che del rene.

Meier-Kriesche (3), in un elegante studio paragona nel 2002 i risultati di sopravvivenza del trapianto in coppie di riceventi che avevano ricevuto il rene dallo stesso donatore cadavere, ma che differivano per durata della dialisi pre-trapianto (<6 mesi vs >24 mesi): i riceventi con più breve periodo di esperienza dialitica presentavano al quinto anno una sopravvivenza del 78%, rispetto al 58% osservato nei riceventi dializzati per oltre 2 anni.

Goldfarb-Rumyantzev et al. (4), nel 2005 utilizzando come base dati una popolazione di oltre 80000 trapianti renali ha approfondito questo argomento analizzandolo in termini cronologici precisi. È così emerso che il rischio relativo (RR) di morte e di perdita del rene inizia ad essere significativo dopo 180 giorni di dialisi per poi continuare a crescere fino al 68% al quinto anno.

## POTENZIALITÀ E LIMITI ORGANIZZATIVI DI UN PROGRAMMA DI TRAPIANTO RENALE PREVENTIVO

Alla luce dei documentati vantaggi in termini di sopravvivenza, commentati nel punto precedente, è evidente che il trapianto preventivo costituisce per ogni paziente uremico terminale che ne presenti le indicazioni, la migliore opzione terapeutica possibile.

Si tenga conto a questo proposito che il prolungarsi della permanenza in dialisi oltre a correlarsi con una peggiore sopravvivenza del paziente e del rene, espone al rischio di essere escluso dalla lista di attesa per il sopravvenire di complicanze cliniche non più compatibili con l'esecuzione di un trapianto renale.

L'esigenza del singolo individuo, tuttavia, deve tener conto che le stesse considerazioni devono essere applicate agli oltre 6400 pazienti in lista di attesa in Italia, tutti già in dialisi e per i quali è previsto un tempo medio di attesa superiore ai tre anni.

La mediazione fra le comprensibili aspettative individuali ed una equanime distribuzione delle risorse a tutti i pazienti in lista di attesa è certamente difficile.

Ad oggi, in Italia, le possibilità di essere messi in lista e quindi trapiantati da donatore cadavere prima dell'inizio della dialisi sono ristrette, nell'adulto, ai pazienti diabetici di tipo I con iniziale insufficienza renale in programma di trapianto combinato rene-pancreas ed ai pazienti uremici afferenti ai Centri della Regione Toscana che ha recentemente deliberato in tal senso grazie all'elevato indice di donazione che si è realizzato in tale Regione.

L'esperienza Toscana, pertanto, costituisce un importante punto di riferimento del quale tenere conto nelle future programmazioni anche della nostra Regione.

In base a dati preliminari presentati al Congresso della Società Italiana Trapianti d'Organo 2007 a Modena, l'11% (n=14) dei candidati immessi lista di attesa presso in Centro di Firenze nel periodo 2006/2007 non erano ancora in dialisi, di questi 6 sono stati trapiantati entro i 12 mesi successivi con un'attesa media di  $68 \pm 38$  giorni.

Il trapianto renale preventivo quindi nella versione da donatore cadavere è un programma realizzabile, anche se, almeno per il momento, resta di accesso problematico per la maggioranza dei pazienti italiani.

Particolarmente importante quindi ricordare a tutti i Nefrologi che non esistono invece restrizioni al trapianto preventivo quando sia disponibile un donatore vivente. La possibilità di realizzare il trapianto prima della dialisi costituisce anzi uno dei principali valori aggiunti del trapianto da vivente (18% dei trapianti da donatore vivente eseguiti a Torino dal 1999).

## PROGETTI PER IL PIEMONTE

Per quanto riguarda la futura evoluzione verso l'attivazione di un programma Piemontese in questo senso, si deve tener conto che:

1. al 30 settembre 2007 la lista di attesa attiva di registrava 373 pazienti già in dialisi;
2. sulla base di dati parziali elaborati a Torino sull'immissione del 2006 è prevedibile un'entrata in lista di attesa in Piemonte di 180-190 nuovi pazienti/anno;
3. nel 2006 sono stati eseguiti dai Centri della regione Piemonte 185 trapianti da donatore cadavere, il che ha comportato di fatto una stabilità della lista di attesa;
4. i dati proiettivi del 2007 fanno prevedere una lieve contrazione del numero complessivo di trapianti da cadavere a fronte di una immissione di nuovi candidati in lista di attesa invariata o lievemente incrementata.

In questa situazione l'apertura all'immissione in lista di attesa per trapianto da cadavere di pazienti non

ancora dializzati deve essere valutata con cautela per non compromettere l'attesa globale delle lista (attualmente di circa 2 anni).

### Quali programmi sono immediatamente attivabili per ridurre la permanenza in dialisi prima dell'immissione in lista di attesa?

Il trapianto da donatore vivente, quando correttamente programmato, permette una agevole realizzazione del trapianto preventivo. È quindi opportuno (anzi dovuto, in termini di consenso informato) che la segnalazione di questa possibilità sia spiegata, con modalità appropriate, ad ogni paziente uremico al momento della scelta della terapia sostitutiva.

La presentazione di questa opzione è facilitata se avviene nell'ambito di incontri nei quali vengono discussi e spiegati i differenti aspetti delle terapie sostitutive possibili.

La disponibilità di Gruppi di Informazione ai quali partecipino differenti figure professionali (nefrologo, referente di trapianto renale, dietologo, infermiere esperto di dialisi peritoneale, ecc.) come già operativi in alcune Nefrologie Piemontesi ed una tempistica di incontri che preceda, con adeguato margine di tempo, la necessità di una decisione immediata, costituiscono fattori fondamentali per garantire un'informazione ben assimilata e non traumatica né per il paziente né per l'entourage.

Un ulteriore provvedimento utile a ridurre la durata della dialisi pre-trapianto può essere realizzato programmando, ancora in fase predialitica, la preparazione per il dossier per la valutazione dell'idoneità che in molti casi quando viene attivato a dialisi avvenuta comporta notevoli ritardi nell'immissione in lista.

Una tale scelta si presenta anche molto razionale sotto l'aspetto economico organizzativo in quanto:

1. gli esami laboratoristici e strumentali con i quali vengono seguiti i pazienti uremici in fase pre-dialisi corrispondono ad una quota importante degli esami necessari per l'immissione in lista. La loro ripetizione, necessaria se si attiva l'immissione in lista più di sei mesi dopo, costituisce pertanto un costo ingiustificato;
2. la possibilità di poter utilizzare per le visite di consulenza, per le bonifiche chirurgiche e per gli esami particolari, un paziente che non presenta i vincoli del trattamento dialitico (uso di eparina, limitazione nei giorni disponibili) semplifica di molto questo tipo preparazione;
3. la presenza di una funzione residua ancora valida permette nella maggior parte dei casi di evitare la necessità di una indagine sulle vie escrettrici (cistografia retrograda);

4. la possibilità di disporre di un periodo "libero" prima dell'immissione in lista può permettere di trattare adeguatamente con interferon i pazienti che ne hanno necessità senza dovere interrompere anticipatamente il trattamento previsto.

Nei casi nei quali questo tipo di procedura è già stata adottata è stato possibile far coincidere il momento della prima dialisi con in momento della visita di idoneità e quindi con il momento dell'immissione in lista.

L'incremento dei donatori deceduti costituisce, in ogni caso, il fattore più rilevante nel permettere l'estensione dell'immissione in lista.

Il Coordinamento Donazioni e Prelievi della regione Piemonte ha operato in maniera eccellente dal momento della sua costituzione permettendo al Piemonte di assumere una posizione di assoluto spicco fra le regioni Italiane con un tasso costante di oltre 30 donatori per milione di abitanti.

Un ulteriore progresso che ci allineasse con i massimi tassi di donatori utilizzati ottenuti (peraltro non continuativamente) dalla regione Toscana permetterebbe il ricupero di circa 11 donatori/milione, con un incremento di circa 90 trapianti renali in Piemonte.

È un ipotesi possibile anche se è verosimile si sia già molto prossimi all'utilizzazione massimale delle risorse disponibili.

### CONSIDERAZIONE CONCLUSIVE

La riduzione dell'attesa media in lista a 12 mesi potrebbe rappresentare un traguardo compatibile per l'apertura anche in Piemonte all'ammissione in lista per trapianto da donatore deceduto di pazienti uremici predialitici.

Al momento questo obiettivo non sembra immediatamente raggiungibile, ma esistono favorevoli premesse che fanno sperare che a medio termine potrebbe divenire possibile, anche in Piemonte, attivare un programma di trapianto preventivo, se pur in qualche modo contingentato.

Al momento, una miglior utilizzazione del trapianto da vivente resta la miglior soluzione. Essa può rendere possibile non solo un maggior numero di trapianti renali preventivi, ma anche, se sarà adeguatamente sviluppata, un'abbreviazione dei tempi di attesa in lista per tutti i candidati in lista e quindi permettere un miglior margine di azione per nuovi progetti.

I tempi di attesa infine potranno essere ulteriormente abbreviati se saremo capaci a far coincidere il momento di avvio del trattamento dialitico con l'immissione in lista di attesa attiva del paziente.

## RIASSUNTO

Il trapianto renale eseguito prima o dopo un breve periodo di trattamento sostitutivo artificiale è riconosciuto come la migliore strategia per il trattamento dell'uremico cronico. In Italia, d'altra parte, vi sono oltre 6400 pazienti in attesa di trapianto renale ed il numero di trapianti eseguiti annualmente resta stabile fra i 1500-1600 (per l'anno in corso peraltro le previsioni sembrano indicare una lieve flessione). Queste considerazioni rendono, pertanto, ancora problematica la scelta o meno di aprire la lista di attesa ai pazienti ancora in stato predialitico. Al momento solo la Regione Toscana ha avviato un programma sistematico in questo senso, grazie all'elevato tasso di prelievo realizzato in tale Regione. In Piemonte il numero dei trapianti eseguiti annualmente è per ora appena in equilibrio con il numero di pazienti nuovo immessi in lista di attesa ed il periodo di attesa (calcolato sui pazienti trapiantati) è circa di 2 anni. Anche tenendo conto di fluttuazioni in senso negativo delle donazioni (probabilmente temporanee), l'immissione in lista di

pazienti non ancora in dialisi deve essere valutata con cautela per non compromettere l'attesa globale della lista.

Una tale evenienza potrà invece essere riconsiderata se si osserverà una espansione delle donazioni in analogia con il modello Toscano. Allo stato attuale tuttavia alcune interventi possono già essere operativi:

Primo fra tutti, un ulteriore e più deciso sviluppo del trapianto da donatore vivente che realizza le condizioni ideali per il trapianto preventivo. Per i pazienti invece che non dispongono di un donatore vivente l'attivazione di un programma che faccia coincidere la fase predialitica con le procedure di immissione in lista può contribuire, in misura rilevante a ridurre i tempi di attesa globale prima del trapianto permettendo inoltre vantaggi organizzativi e riduzione dei costi.

## DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

L'Autore dichiara di non avere conflitto di interessi.

---

## BIBLIOGRAFIA

1. Segoloni GP, Tognarelli G, Alfieri V, et al. Comparison of survival probabilities between renal transplant recipients and patients undergoing regular dialysis: a single center prospective study. *Transplantation and Changing in Management of organ Failure* Kluwer Ac Publisher 2000; 107-14.
2. Mange KG, Joffe MM, Feldman H. Effect of the use or nouse of long term dialysis on the subsequent survival of renal transplants from living donors. *N Engl J Med* 2001; 344: 726-31.
3. Meier-Kriesche HU, Kaplan B. Waiting time on Dialysis as the strongest modifiable risk factor for renal transplant outcomes. *Transplantation* 2002; 74: 1377-81.
4. Goldfarb-Rumyantzev A, Hurdle JF, Scandling J, et al. Duration of end stage renal disease and kidney transplant outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 167-75.

---

## DISCUSSIONE I

**SAVOLDI:** Qual è il vantaggio di trapiantare una persona prima dell'inizio della dialisi, in termini di sopravvivenza dell'organo rispetto alla compatibilità? Perché si potrebbero utilizzare i criteri attuali, e poi considerare la riduzione di rischio che si può ottenere con il trapianto pre-emptive.

**SEGLONI:** È difficile dare un peso a questo vantaggio, perché è un vantaggio che si è rivelato anche in termini di rigetto. La compatibilità come tale merita un processo di revisione critica: quando la si analizza sulla base di casistiche di migliaia di riceventi emerge come un fattore altamente significativo, sul singolo caso giocano anche altri fattori. Certamente resta fondamentale sempre in caso di secondo o terzo trapianto o per immunizzazione. Sul primo trapianto è difficile: per esempio quando il trapianto è tra marito e moglie, e quindi la compatibilità tende ad essere nulla, i risultati sono, anche se non significativamente, migliori di un cadavere ben tipizzato. Il problema è valutare, per un paziente che attende in lista attiva di trapianto (LAT), qual è il rischio di avere delle condizioni che lo mettano fuori dalla LAT. Dalla lista c'è anche un flusso in uscita per condizioni di rischio. Adesso il tempo di attesa medio è 2 anni. Se il tempo di attesa scendesse a 1 anno, il pre-emptive potrebbe essere cominciato. In

Toscana hanno cominciato perché le loro LAT stanno scendendo, mentre le nostre stanno aumentando. Se la nostra LAT fosse in discesa potremmo mantenere una LAT fissa e poi mettere una quota (perché ricordo che anche in Toscana è contingentata) del 10-20% di *pre-emptive*, lasciando il coordinamento della loro ammissione all'Immunologia dei Trapianti. Ma prima bisogna fare uno studio dei pazienti che, per esempio, a tre anni lasciano la LAT e non saranno mai più trapiantati, per esempio per una coronaropatia. In Toscana hanno 80 donatori per milione di abitanti segnalati; di questi, 40-41 sono utilizzati (quindi il 50% non sono utilizzati). In Piemonte la quota è inferiore, sono 50-60 i segnalati, di cui 30-31 utilizzati. Il trapianto da vivente sarebbe anche una grossa risorsa, come è in alcuni Paesi.

**SAVOLDI: Quindi lei pensa che innanzitutto si debba aumentare il pool dei donatori e pensare al vivente?**

SEGOLONI: Certo. E poi mandare i pazienti in Toscana, come ho già fatto alcune volte. La discesa, o almeno la stabilizzazione della LAT è il *target* da perseguire; in caso di un suo aumento mi sembra pericoloso aprire al trapianto *pre-emptive*.

**TRIOLO: Lei ritiene che dal punto di vista economico il trapianto *pre-emptive* sia diverso dal trapianto standard solo perché si fa più in fretta a preparare il paziente, o invece ci sono altri motivi specifici?**

SEGOLONI: La velocità di preparazione non incide. Il 50% dei pazienti che ci vengono inviati hanno iniziato la dialisi da più di due anni, quindi devono rifare tutti gli esami, con un costo non trascurabile. Inoltre il costo di mantenimento in lista di attesa è di 1.500-2.000 € per paziente per anno. Nel modello Toscano il paziente aspetta 68 giorni.

CASALE MONFERRATO: Io ho delle perplessità sul valore di *clearance* al quale mettere il lista il paziente. Un paziente con *clearance* di 20 mL/min spesso è stabile, a meno di grossi problemi cardiovascolari. Meglio sarebbe valutare l'andamento dell'insufficienza renale nel corso degli anni.

SEGOLONI: Non c'è dubbio. Io ho spiegato qual è il modello Toscano, in cui è stato definito di iniziare con una *clearance* di 20 mL/min. Dal sud Italia spesso arrivano pazienti con creatininemie di 4-5 mg/dL e una persona proposta come donatore vivente. Mi sembra che in questi casi sia necessario chiarire che, va bene fare il trapianto, ma senza fare una terapia immunosoppressiva 2 o 3 anni in più del necessario. È giusto quindi valutare l'andamento della nefropatia e pensare al trapianto quando si ipotizza l'ingresso in dialisi nell'anno in corso. Il paziente diabetico, o instabile per altri motivi, se aspetta troppo rischia di fare il trapianto dopo l'inizio della dialisi. Questa possibilità tuttavia non è un grosso problema, perché l'importante è fare il trapianto dopo un breve periodo di dialisi (entro il primo anno), evitando comunque di farlo con un'insufficienza renale troppo avanzata, che non va bene.

**CASALE MONFERRATO: Mi ha meravigliato l'età dialitica che influisce sull'*outcome* del paziente. In passato non si riteneva che questo aspetto influenzasse l'*outcome*. Non sarebbe invece più giusto dire che sono le condizioni cliniche all'inizio della dialisi ad influire sull'*outcome*?**

SEGOLONI: È vero. Credo che il motivo per cui il trapianto *pre-emptive* in Italia non ha molto successo è che in passato questo tipo di trapianto andava peggio. La ragione non è del tutto chiara. Probabilmente in un'epoca in cui la terapia immunosoppressiva si basava solo su steroide e azatioprina, il periodo di emodialisi dava un'immunodepressione uremica utile in questo senso. Inoltre i pazienti che sono in lista trapianto dopo 20 anni di dialisi vanno benissimo dal punto di vista immunologico.

VERBANIA: Quando approccio un nefropatico, quindi, devo cambiare atteggiamento. Devo pensare di informare anche in fase iniziale paziente, famiglia, società, non solo delle possibilità dialitiche ma anche del trapianto *pre-emptive*, oltre che del trapianto da vivente. Bisogna cambiare la mentalità della società.

SEGOLONI: Una politica, già applicata con successo in alcuni Centri, è far coincidere la data di inizio della dialisi con la data di inserimento in lista di attesa. Per alcuni pazienti questo fa guadagnare anni, perché in media passa un anno, un anno e mezzo. Il paziente dovrebbe fare gli esami prima di iniziare la dialisi, poi al momento del reale inizio, magari anche in dialisi monosettimanale, viene inviata la cartella al Centro Trapianti.

**PINEROLO:** La discesa dei trapianti prevista per il 2007 è importante. Pensa che sia strutturale, quindi prevista anche per i prossimi anni?

**SEGOLONI:** Secondo me sono fluttuazioni. È necessaria la pressione continua nelle Rianimazioni, se no l'effetto favorevole viene perso rapidamente. I donatori segnalati sono peggiorati. La lista di attesa per il doppio trapianto si sta esaurendo, anche se il doppio trapianto per molti pazienti è comunque un "buon affare". Stiamo cercando di ampliare all'età di 45 anni la possibilità fare il doppio trapianto, ma abbiamo ricevuto pochi consensi perché i Nefrologi curanti hanno sconsigliato questa scelta. A breve la lista per il doppio trapianto si esaurirà.

**IVREA:** Credo che sia importante fare informazione e formazione, anche su noi stessi.

**SEGOLONI:** Da questi incontri dovremmo uscire con idee condivise, superando dubbi.

**CUNEO:** L'opzione Toscana va certamente segnalata al paziente. È necessario anche stimolare il trapianto da vivente, per cercare di invertire il *trend* negativo che si osserva ora.

**IVREA:** C'è qualche novità sul trapianto crossover vivente-vivente tra coppie?

**SEGOLONI:** Esiste un programma nazionale al quale noi non abbiamo ancora aderito. Le coppie che desiderano aderire vengono segnalate dal Nefrologo curante a Roma, dove si organizzerà lo scambio, con Linee Guida stabilite a livello del Centro Nazionale Trapianti. A Roma verrà deciso anche dove avverrà il trapianto; per esempio una coppia di Torino potrebbe fare il trapianto a Palermo, cosa che ha frenato molti pazienti.