



IL RITRAPIANTO RENALE: INDICAZIONI E LIMITI

G.P. Segoloni, M. Messina, E. Basso, A. Quercia, F. Fop

S.C. Nefrologia Dialisi e Trapianto U, Azienda Ospedaliera Universitaria, S. Giovanni di Torino, Cattedra di Nefrologia dell'Università degli Studi, Torino

Kidney retransplantation: indications and limits

Whether or not to consider a uremic patient for retransplantation remains a matter of debate. Donor shortage and putative poor outcomes are the main cons, improved results in the last decade and a better survival (HR 0.50) with retransplantation than dialysis stand as pros. The percentage of patients wait-listed for retransplantation or already having been retransplanted is increasing (up to 20-30%) and the absolute contraindications are limited to rare conditions (loss of previous transplant due to anti-glomerular basement antibodies in Alport's syndrome, early recurrence of GNF or hemolytic uremic syndrome). When retransplantation is considered, however, careful screening for risk factors is mandatory, whether they are related to the previous graft or to the recipient's clinical features or the donor's demographics and immunological status. In the last decade the clinical outcomes of retransplantation have significantly improved. No difference in patient survival at the fifth year has been reported between first, second and third grafts. The kidney survival at the same interval is above 70% for the second graft and 65% for the third graft. Nephrectomy of a previous graft is not necessary if not for clinical reasons. As far as the maximum number of retransplants is concerned, most transplant centers (69%) set no clear-cut limit. In conclusion, also taking into account that many patients after graft failure ask for readmission to the waiting list (75% in our experience), we think the retransplantation option should always be evaluated. (G Ital Nefrol 2009; 26: 191-200)

Conflict of interest: None

KEY WORDS:

Transplantectomy,
Recurrence of
GNF,
Retransplantation

PAROLE CHIAVE:

Espianto,
Recidiva malattia
di base,
Ritrapianto

✉ Indirizzo degli Autori:

Prof. Giuseppe Paolo Segoloni
S.C. Nefrologia Dialisi e Trapianto
A.O.U. "S. Giovanni Battista" di
Torino
C.so Bramante, 88
10126 Torino
e-mail: giuseppe.segoloni@unito.it

PREMESSA

La decisione di indirizzare il paziente uremico al trapianto renale rappresenta ancora, per molti aspetti, una scelta con indici di adesione molto variabili sia per quanto riguarda il sentire del nefrologo sia, per quanto riguarda quello del paziente, se pur in minor misura.

L'aumentato rischio relativo di morte nei primi mesi del trapianto riportato in talune casistiche multicentriche, la mancanza di aggiornamento sui vantaggi di una ridotta o nulla permanenza in dialisi e la necessità di una terapia immunodepressiva continuativa, che resta generica nei suoi obiettivi, costituiscono, per taluni, motivo di preoccupazione e di cautela. Per altri invece, il riconoscimento che l'effetto "centro" è in grado praticamente di annullare il rischio di morte

iniziale, l'unanime riconoscimento da parte di tutti gli Autori che il trapianto renale, ove correttamente indicato, permette una sopravvivenza significativamente superiore a quella della dialisi ed il migliorato profilo di sicurezza dei nuovi farmaci immunodepressori, costituiscono fattori che fanno propendere, senza esitazioni, per un inserimento in lista il più precoce possibile.

Se ci basiamo sui dati resi disponibili dal SIT (Sistema Informativo Trapianti) a cura del Centro Nazionale Trapianti, nel nostro Paese continua a prevalere, nei confronti del trapianto renale, un atteggiamento di cautela come testimoniato dal numero di uremici in lista (6830) alla fine del 2007, pari, se rapportato ad una popolazione di dializzati, probabilmente sottostimata, di 45000 uremici, al 15% del *pool* complessivo.

È quindi comprensibile che in questo contesto l'op-

portunità e la razionalità di un trapianto successivo al primo possano sollevare riserve ancora maggiori, configurando inevitabilmente una serie di problematiche più complesse e proponendo una serie di dubbi ai quali cercheremo di dare voce (ed auspichiamo anche qualche risposta) nel corso di questa breve rassegna.

Le domande ed i dubbi che vengono più frequentemente sollevati sono numerosi:

- 1) Perché offrire un trapianto non salvavita a chi ha già usufruito di tale opportunità una volta, mentre molti aspettano ancora il 1° trapianto renale?
- 2) È un problema di nicchia o riguarda popolazioni di pazienti che sono numericamente rilevanti?
- 3) I risultati, rispetto a quanto ottenibile nel 1° trapianto, giustificano questo tipo di scelta?
- 4) In che misura un paziente, che è andato incontro ad un insuccesso precedente, desidera ritrapiantarsi?
- 5) Quali sono le controindicazioni?
- 6) Che cosa fare del 1° rene?
- 7) Esistono fattori predittivi che ci possano guidare nella scelta?
- 8) È necessaria una immunodepressione particolare?
- 9) Fino a quante volte?

È etico ritrapiantare un individuo che ha già usufruito di un trapianto?

È un difficile quesito che assume una vera e propria tragicità nel caso di organi salvavita, ma che emerge, sovente, anche nel caso del trapianto renale.

Fondamentalmente si affrontano su questo delicato tema, nel trapianto renale come nel caso dei trapianti salvavita, 2 opposte posizioni concettuali (1).

Posizione A

Chi ha già ricevuto un trapianto ha usufruito di un bene raro al quale molti non hanno avuto accesso. È ragionevole quindi, alla luce di una giustizia distributiva, di per sé assolutamente condivisibile, garantire una priorità a coloro che ne sono stati esclusi fino a quel momento piuttosto che una seconda opportunità a coloro che già sono stati fortunati una volta.

Posizione B

I centro trapianti che si fa carico del 1° trapianto finisce per assumere un atteggiamento "adottivo" nei confronti del suo paziente e diviene difficile abbandonarlo quando un risultato negativo ripropone le problematiche iniziali.

Il trapianto renale, grazie all'alternativa dialitica che garantisce, comunque una sopravvivenza, apparentemente semplifica la drammaticità della scelta. Recenti studi (2) tuttavia dimostrano che il ritrapianto renale

assume nei confronti della permanenza in dialisi lo stesso profilo di superiorità ormai, da anni, esaurientemente dimostrato nel caso del 1° trapianto.

Avendone le corrette indicazioni, per il paziente uremico che ha fallito un precedente trapianto, la possibilità di un ritrapianto dimezza in maniera significativa il rischio di morte (HR 0.50 $p < 0.00001$) rispetto alla permanenza in dialisi.

Il beneficio del ritrapianto raggiunge la significatività statistica per i riceventi di età compresa fra 18-59 anni. Per i minori di 18 anni (HR 0.81) e i maggiori di 60, pur osservandosi una riduzione del rischio (HR 0.72) questo non raggiunge la significatività statistica verosimilmente per la scarsità della popolazione osservata. Il rischio di morte rispetto al rimanere in dialisi è ulteriormente ridotto (HR 0.29) nel caso di ritrapianto con donatore vivente.

La superiorità in termini di sopravvivenza offerta dal ritrapianto rispetto al restare in dialisi si è andata accentuando con il progredire del tempo, passando da un HR 0.62 osservato nel periodo 1981-1984 allo 0.38 del 1995-1998, con un miglioramento calcolato in misura del 4% per anno.

A fronte di una riduzione del rischio di morte di questa entità, soprattutto alla luce delle positive valenze sia cliniche che sociali offerte dal trapianto da donatore vivente, merita quindi riconsiderare con rinnovata attenzione, anche sotto l'aspetto etico, l'opzione al ritrapianto anche nel caso del rene.

QUALE PUÒ ESSERE L'ENTITÀ DEL PROBLEMA?

Il ritorno in dialisi dopo il fallimento del trapianto costituisce una causa di uremia che sta diventando progressivamente più importante in tutti Paesi dove sono operativi in modo sistematico i programmi di trapianto renale (3).

Negli Stati Uniti, nel 2002, hanno iniziato dialisi in conseguenza del fallimento del trapianto 4218 pazienti pari al 4% dei nuovi entrati in trattamento sostitutivo artificiale ed è inevitabile che questa popolazione sia destinata a crescere negli anni futuri.

Dall'analisi dei Grandi Registri e sulla base di alcune segnalazioni monocentriche si può, in ogni caso, risalire alla numerosità delle popolazioni in questione sulla base dei ritrapianti eseguiti e degli ex trapiantati nuovamente in lista di attesa.

In base ai dati del registro del CTS (*Collaborative Transplant Study*) che analizza i dati di 227000 trapianti renali da cadavere provenienti da oltre 230 Centri Trapianti del mondo, i ritrapianti renali hanno rappresentato il 14.4% di tutti i trapianti eseguiti nel periodo 1985-2006.

Nell'area UNOS, nel 2005, il 10.9% dei trapianti

da donatore vivente ed il 13.6% di quelli da donatore deceduto risultavano ritrapianti.

Dati sovrapponibili si desumono dall'esperienza Piemontese (12.2%), da quella del centro di Zurigo (15,8%) (5) e di Nantes (16%) (6).

Come da attendersi, le percentuali dei candidati ex trapiantati tuttora in lista di attesa sono anche superiori: 20% nel UKTSSA nel 1996, 15% per l'area UNOS nel 2005, 23% nel Programma Trapianti della Regione Piemonte al termine del 2007.

Si tratta quindi di popolazioni non marginali come entità e verosimilmente destinate ad aumentare nel tempo.

TEST DI VERIFICA

1) Per un paziente uremico che ne presenta le indicazioni, il trapianto deve essere considerato una scelta che:

- Migliora la qualità di vita, senza modificarne in maniera significativa la durata
- Migliora la qualità di vita ma espone ad un maggior rischio di morte sul medio/lungo termine
- Migliora sia la qualità che la quantità di vita
- Migliora la quantità di vita solo nel caso di trapianto da vivente
- Migliora la quantità di vita solo nel caso non si usino donatori marginali.

2) Per un paziente, senza particolari fattori di rischio clinico, ritornato in dialisi dopo un fallimento del trapianto renale, la metodica di trattamento sostitutivo che garantisce la migliore sopravvivenza è:

- Il trattamento dialitico peritoneale
- L'emodialisi
- Il ritrapianto renale
- Non esistono differenze fra i trattamenti sopracitati.

3) Quale ritieni sia la percentuale di ritrapianti eseguiti ogni anno rispetto al complessivo dei trapianti renali eseguiti?

- >50 % <70%
- <5%
- Fra il 10 ed il 15%
- 30-40%.

QUALI SONO I RISULTATI DEL RITRAPIANTO?

La convinzione che il ritrapianto sia gravato da una probabilità eccessivamente elevata di insuccessi è probabilmente basata sul ricordo delle esperienze precedenti agli anni '80.

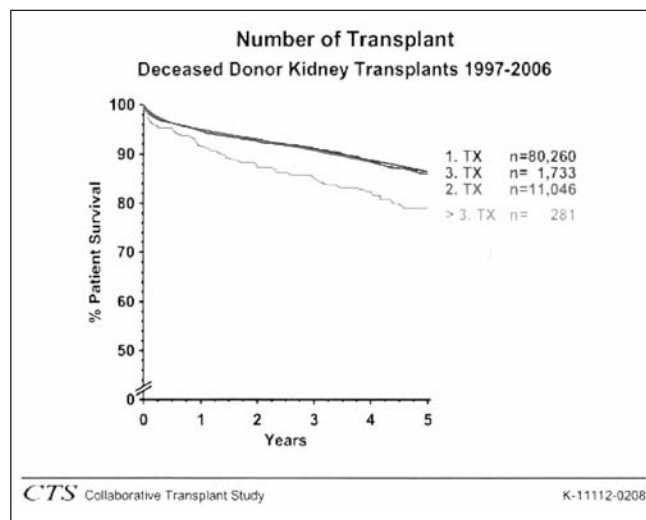


Fig. 1 - Sopravvivenza del ricevente al 1°, 2°, 3° e >3° trapianto renale da cadavere nel periodo 1997-2006 (CTS-www.ctstransplant.org).

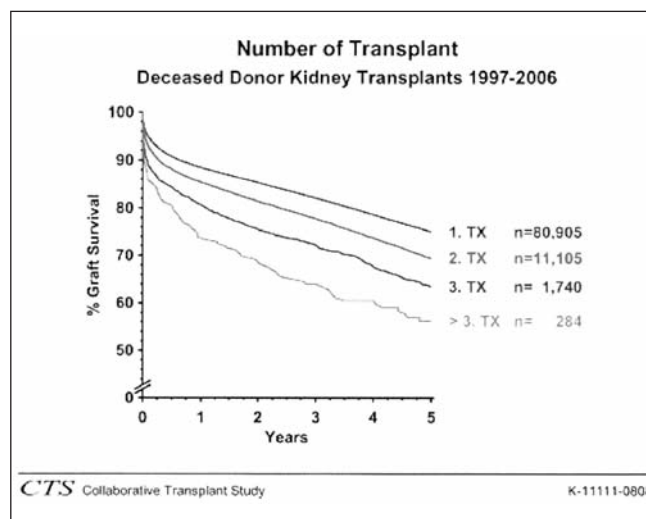


Fig. 2 - Sopravvivenza del rene al 1°, 2°, 3° e >3° trapianto renale da cadavere nel periodo 1997-2006 (CTS- www.ctstransplant.org).

Le evidenze oggi ottenibili sia dai reports dei grandi Registri che da consistenti esperienze monocentriche, tranquillizzano sui risultati clinici di questa procedura.

Per quanto riguarda il ricevente, l'analisi di oltre 94000 trapianti da donatore deceduto eseguiti nel periodo 1997-2006 in 238 Centri di Trapianto del mondo afferenti al registro di Heidelberg (7) non dimostra differenze di sopravvivenza del paziente al V anno fra 1°, 2° e 3° trapianto (88% c.a). Solo dal 4° trapianto in avanti la sopravvivenza del ricevente è inferiore attestandosi intorno all'80% (Fig. 1).

Per quanto riguarda la sopravvivenza del rene con il crescere del numero di trapianti si ottengono nei Grandi Registri risultati inferiori rispetto al primo tra-

pianto. Facendo riferimento al CTS per il periodo 1997-2006 le sopravvivenze al V anno per il 2° ed il 3° trapianto sono rispettivamente del 70 e del 66% vs il 76% del primo trapianto (Fig. 2).

Percentuali inferiori quindi, ma vale la pena ricordare, del tutto sovrapponibili a quelle osservate (70%) negli oltre 194000 1° trapianti da donatore deceduto complessivamente realizzati nel periodo 1985-2006.

Anche i dati ricavati dal registro OPTN (USA) dimostrano una differenza significativa di sopravvivenza a favore dei primi trapianti rispetto ai secondi (90% vs 87 al I anno, 79 vs 76% al II e 68% vs 65% al V anno) anche se dai dati non emerge una differenza particolarmente marcata (4).

E verosimile che nella gestione di questi pazienti più delicati, giochi un ruolo determinante l'effetto centro che, come sarà discusso più avanti (vedi sezione fattori predittivi), rappresenta una variabile rilevante nell'influenzare i risultati sia a breve che a medio termine.

Un gruppo di Dublino, ad esempio, riporta esiti decisamente positivi in una serie di 49 trapianti (30 terzi trapianti, 9 quarti trapianti e 2 quinti trapianti) con sopravvivenze del ricevente al V ed al X anno rispettivamente del 100% e del 97%. I risultati di sopravvivenza del rene al I ed al V anno sono rispettivamente del 90% e 62% per i III trapianti e del 67% e 55% per i IV (8).

Il raggiungimento di risultati clinici di questa entità riflette certamente il generale miglioramento conseguito dal trapianto grazie ai progressi della terapia immunodepressiva, della terapia di appoggio e della diagnostica sempre più versatile, ma dipende anche dall'acquisizione di una crescente esperienza specifica nella gestione clinico-chirurgica di questo tipo di particolari pazienti.

Nella nostra esperienza in Piemonte (Fig. 3) in ambito di 2° trapianti (334), la sopravvivenza del paziente al VII anno è passata dal 69%, dei ritrapianti eseguiti nel periodo 1981-1990, all'87% del periodo 1991-2000 fino al 93% del 2001-2007. Analogamente, agli stessi intervalli, la sopravvivenza del rene è aumentata dal 40 al 60% fino al 70% dell'ultimo periodo.

A fronte di questi risultati e tenendo conto quanto discusso al punto 1 il ritrapianto renale sembra costituire quindi un percorso terapeutico degno della massima attenzione.

Naturalmente con il crescere del numero di trapianto, una particolare attenzione deve essere posta agli aspetti chirurgici soprattutto nel caso di calcificazioni vascolari. Senza addentrarci in discussioni troppo specialistiche, che vanno al di là delle finalità di questa rassegna, può essere utile come punto di riferimento la segnalazione del gruppo di Santander (9) che riporta i risultati ottenuti in una casistica di 34 terzi trapianti e 5 quarti trapianti. Le complicanze vascolari sono state 9 (4 emorragie di cui una letale, 3 trombosi venose e 2 arteriose). La perdita per cause chirurgiche è stata complessivamente del 15% (6/39) e gli Autori concludono domandandosi se non sia più opportuno in questo tipo di riceventi valutare un accesso transperitoneale piuttosto che il tradizionale lombo-iliaco da essi adottato. Anche il già citato gruppo di Dublino (8) raccomanda il ricorso alla via transperitoneale in condizioni particolari (precedente espianto, pregressa di chirurgia addominale, compromissione degli assi femorali, ecc.), pur assegnando alle complicanze chirurgiche un ruolo del tutto marginale come causa di insuccesso del ritrapianto.

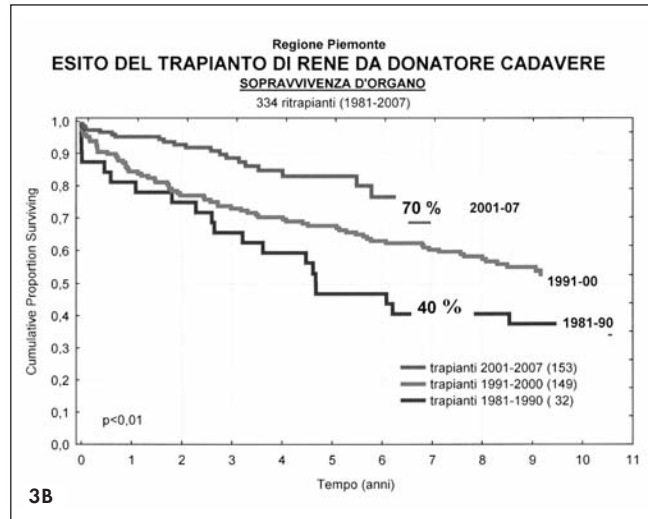
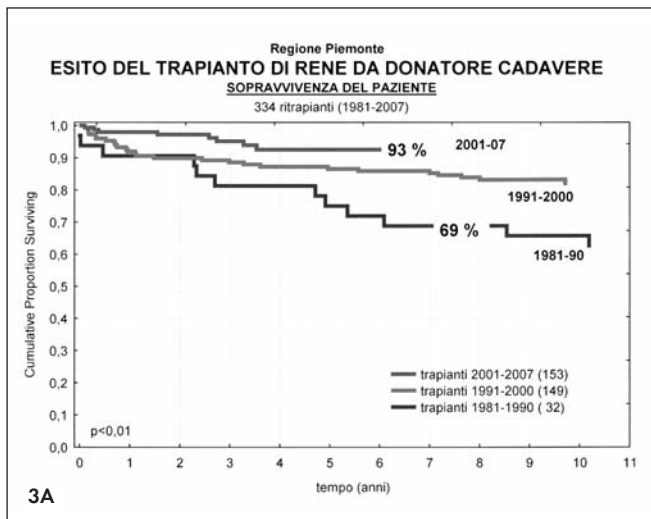


Fig. 3 - Sopravvivenza del ricevente (Fig. 3A) e del rene (Fig. 3B) nella casistica di ritrapianti renali del Centro Trapianti "A. Vercellone" - Torino Molinette, analizzata per Era.

Da parte del paziente esiste una reale richiesta?

Su questo specifico problema è difficile trovare riscontri in letteratura. Ci siamo pertanto basati sui dati della nostra esperienza.

Nel periodo 1982-2007 sono stati registrati 462 fallimenti di primi trapianti in Piemonte. Novantatre pazienti sono stati persi di vista ed 83 risultano deceduti dopo il fallimento del trapianto. Dei restanti 379 il 75% (286) si sono riproposti dopo un tempo medio di anni 1.98 ± 1.98 (min 0 - max 13 aa) per la riammissione in lista. Il 96.6% di questi candidati è stato ritenuto idoneo ed ammesso alla lista di attesa in Piemonte. Al termine del 2007 il 65% di questo gruppo risultava ritrapiantato mentre il 16% è tuttora in lista di attesa.

Per quanto riguarda poi i 72 fallimenti dei 304 secondi trapianti eseguiti presso il centro di Torino, il 63% dei pazienti, fino ad oggi, ha richiesto, di poter essere rivalutato per l'immissione in lista di attesa, il 97% è stato ritenuto idoneo, il 40% è già stato trapiantato ed il 41% resta tuttora in lista.

Risulta evidente da questi flussi che il trapianto renale costituisce, nella maggioranza dei casi, un modello di trattamento che rimane altamente attrattivo anche per i pazienti che ne hanno vissuto un'esperienza sfavorevole. Rispondere alla richiesta di ritrapianto è pertanto un impegno nel quale crediamo il Nefrologo debba essere coinvolto sia sotto l'aspetto clinico sia come azione di *counseling*.

TEST DI VERIFICA

4) La sopravvivenza del ricevente di ritrapianto renale nel caso di 2° o 3° trapianto al V anno è:

- a. Superiore all'85%
- b. Compresa fra il 45 ed il 50%
- c. <del 50%
- d. Prossima al 100%.

5) Sulla base dei dati emergenti dalla letteratura, la sopravvivenza del rene al 3° trapianto al V anno è:

- a. Inferiore al 30%
- b. Superiore al 75%
- c. Compresa fra il 65-70%.

6) Quale è la % di pazienti che si ricandidano per un 2° trapianto dopo l'insuccesso del 1°?

- a. >70%
- b. <10%
- c. 50% c.a.

Quali le controindicazioni al ritrapianto?

Il ritrapianto configura certamente una situazione di generico rischio aumentato rispetto ad un primo tra-

pianto, se non altro perché si tratta di pazienti con una storia di uremia più prolungata, con un carico immunodepressivo alle spalle che talora può superare il decennio, con un tasso di immunizzazione mediamente più elevato e potenzialmente più complessi sotto l'aspetto anatomico-chirurgico.

Gran parte di questi fattori possono essere, almeno in parte, controllati adeguatamente con l'adozione di protocolli immunodepressivi personalizzati, la messa in atto di un processo di bonifica particolarmente scrupoloso e procedure di allocazione che tengano conto della storia immunologica del singolo paziente.

Nel contesto di questa maggior complessità si può, a nostro parere, schematizzare una gradualità di rischio nella valutazione costo beneficio di ogni singolo caso.

Sembra poco giustificabile escludere a priori dalla possibilità di un ritrapianto i pazienti che hanno perso il primo trapianto per una disfunzione cronica da trapianto (CAN) o comunque per un compromissione renale a lenta evoluzione.

Più delicata la "ritrapiantabilità" in situazioni dove il fallimento del precedente trapianto è avvenuto in concomitanza/conseguenza di condizioni comorbide particolari che hanno direttamente o indirettamente (per necessità di modificazione del regime immunodepressivo) condizionato il fallimento del trapianto.

Rientrano in questo gruppo il fallimento del precedente trapianto in concomitanza con PTLD (10), il fallimento del precedente trapianto dopo S. di Kaposi (11) la perdita del rene per nefropatia da Poliovirus (12) l'insuccesso per trombosi vascolare (13) per recidiva ("non maligna" cioè avvenuta a medio lungo termine n.d.r.) di GNF.

In tutti questi casi, per i quali esiste nella letteratura specialistica un supporto a favore del ritrapianto ormai molto solido, è opportuna comunque una discussione articolata e documentata con il paziente, che dovrà formalizzare la sua adesione al programma di ritrapianto con un consenso informato *ad hoc*.

Nel corso di questo iter decisionale, che dovrà essere appropriatamente verbalizzato, oltre alle motivazioni personali del paziente, devono, a nostro parere, essere valutate le eventuali implicanze di una precarietà dialitica, la coesistenza di fattori comorbidi e lo stato anagrafico.

I casi che sollevano maggiori incertezze invece sono quelli nei quali l'insuccesso del precedente trapianto riconosce patologie caratterizzate da un'elevata probabilità di recidiva rapida ed irreversibile del danno già precedentemente osservato.

Resta sconsigliabile, almeno fino ad oggi, il ritrapianto renale in un paziente con S. di Alport che abbia perso il 1° trapianto per la comparsa di una GNF rapidamente progressiva (14), in caso di precedente perdita per una recidiva a rapida insorgenza di una

Glomerulosclerosi segmentaria e focale (su questo punto esistono in pratica atteggiamenti meno drastici da parte di molti Centri anche in considerazione della giovane età dei candidati) ed in caso di recidiva di HUS in situazioni di danno genetico.

Un discorso a parte, infine meritano i casi di candidati nei quali la perdita del primo trapianto riconosce come causa un rigetto acuto.

Questo tipo di antecedente emerge come fattore prognostico significativamente negativo in tutti gli studi (vedi fattori predittivi). Resta invece controverso l'arco di tempo entro il quale deve essere avvenuto il fallimento.

Per alcuni Autori sono critici i primi sei mesi, per altri i primi 2 anni. Come sarà discusso più avanti, nella nostra esperienza, in accordo con segnalazioni sia datate che recenti (15, 16), la perdita per rigetto acuto indipendentemente dalla precocità della perdita costituisce sempre un fattore di rischio significativo ($p=0.004$) per la perdita del trapianto successivo.

Cosa fare del rene del precedente trapianto quando ancora *in situ*?

Questo interrogativo apre in realtà un dibattito che secondo alcuni Autori non è ancora del tutto chiarito. Nel 1996 Douzdjian et al. (17), riportavano un incidenza statisticamente ridotta di rigetti acuti in quei riceventi di secondo trapianto che avevano mantenuto *in situ* il 1° trapianto rispetto a quelli che lo avevano rimosso con espianto. Nello studio gli Autori concludevano che, sulla base delle loro osservazioni, si poteva ritenere che, la presenza di un organo trapiantato, a latere della naturale azione di innesco del rigetto da parte del sistema immunitario dell'ospite può, in ragione della persistente presenza di allo-antigeni, attivare meccanismi regolatori che possono favorire l'esito di un successivo trapianto (assenza di rigetto o ritardo della sua comparsa).

Conclusioni opposte sono state invece sostenute da Aparicio et al. (18), nel 1999 che, sulla base di uno studio condotto su 80 riceventi di 2° trapianto in trattamento con CyA, trapiantati fra il 1985 ed il 1995 all'*Hospital "12 de Octubre"* a Madrid, dimostrava che nei 58 riceventi nefrectomizzati pretrapianto si riduceva in maniera altamente significativa ($P=0.009$) il rischio di perdere il rene sul medio-lungo termine. Interessante e per certi versi mediatore fra queste contrastanti dichiarazioni il lavoro di Lair et al. (6), fondato sia su modelli di trapianto sperimentale fra topi precedenti trapiantati sia sul confronto fra pazienti ritrapiantati (157) con nefrectomia preventiva e senza (83).

In questo interessante studio gli Autori giungevano alla conclusione che non esistevano fra i due gruppi

differenze significative di sopravvivenza del ritrapianto. Nel gruppo nefrectomizzato era statisticamente più elevata (43 ± 37 vs 33 ± 36 - $p=0.048$) la % di picco della PRA anti-T ed era significativamente ridotta la percentuale dei riceventi con una $PRA < 25\%$ ($p < 0.05$).

Esistono fattori predittivi?

L'individuazione di potenziali fattori predittivi che permettano in qualche modo di quantificare le probabilità di successo (o di fallimento) del ritrapianto costituisce un'area di ricerca clinico-immunologica in continua evoluzione.

Per alcuni di essi esiste un consenso solidamente condiviso dalla letteratura, per altri solo segnalazioni anche apparentemente contraddittorie, ma che, probabilmente, esprimono solamente la multifattorialità del trapianto renale.

Un'attenzione particolare merita lo studio di Gjertson che analizza, utilizzando come base dati il registro UNOS, un'ampia serie dei fattori che possono intervenire nel condizionare il successo del ritrapianto ad 1 anno (9126 ritrapianti) ed a 5 anni (7798 ritrapianti che hanno superato il 1 anno) (19). Nello studio vengono prese in considerazioni 22 covariate ripartite in:

1) **fattori inerenti al trapianto ed al centro trapianti:** per quanto riguarda la sopravvivenza ad un anno i "5 top factors" in grado di influenzare i risultati del ritrapianto comprendono in ordine decrescente di influenza, l'effetto centro che rende ragione del 24% della variazione di risultato, 2) la durata del 1° trapianto (19% di variazione), 3) l'età del donatore (15%), 4) il BMI del ricevente (7%) e 5) l'anno di ritrapianto (5%).

Per quanto concerne il risultato al V anno è prevalente l'influenza dell'età del donatore (30%) seguita in ordine di influenza dall'effetto centro, dall'età del ricevente, dalla razza e dai rapporti di parentela con il donatore che rendono rispettivamente ragione del 16, 14, 10 ed 8% di variazione. Non si dimostra invece rilevante, nel condizionare il risultato clinico, il volume di attività annuale del singolo centro.

2) **Fattori pertinenti al ricevente in relazione al 1° trapianto:** nell'ambito dei 4 fattori analizzati, la durata del 1° trapianto emerge come unico fattore significativo, in grado di influenzare i risultati sia sul breve che sul medio termine. Per una durata del 1° trapianto superiore a 2 anni il ritrapianto ha una sopravvivenza al 1 anno del 10% superiore (90% vs 80%) rispetto ai casi nei quali il 1° trapianto è durato meno. Per quanto riguarda il medio termine, nel caso che il 1° trapianto abbia avuto una durata superiore ai 4 anni e mezzo si registra una sopravvivenza del ritrapianto al V anno dell'82%, significativamente superiore a quanto osservato negli altri gruppi.

3) **Fattori pertinenti al ricevente:** fra i 7 fattori presi in

considerazione 6 si sono dimostrati in grado di influenzare significativamente i risultati a breve e medio termine: i riceventi di sesso femminile hanno sopravvivenze del trapianto significativamente migliori mentre risultano svantaggiati in questo senso i riceventi di razza nera. I bambini di età inferiore a 12 anni hanno risultati inferiori sul breve termine mentre gli adolescenti dimostrano, sul lungo termine, una ridotta funzione renale. Una PRA >0, un BMI >30 e condizioni fisiche compromesse prima del trapianto costituiscono tutti fattori che condizionano un peggior risultato sia sul breve che sul medio termine.

4) **Fattori dipendenti dal donatore:** per quanto concerne la tipologia, il donatore, vivente comporta, sul breve termine, un vantaggio di sopravvivenza del trapianto dell'8% rispetto a quanto si ottiene con il donatore deceduto. A 5 anni i riceventi di trapianto da donatore vivente apparentato (ma non da genitori) e non, si avvantaggiano di risultati superiori alla media; i riceventi trapiantati con rene da genitori o da donatore deceduto hanno invece risultati inferiori. Per quanto riguarda l'età si nota un effetto negativo sul breve termine nel caso di donatori giovani ed anziani ed un effetto negativo sul lungo termine, con i donatori anziani.

Nell'ambito della nostra casistica di Torino, abbiamo recentemente analizzato, in una popolazione di 162 pazienti per i quali erano disponibili le informazioni relative al 1° e al 2° trapianto, l'influenza di alcuni fattori clinico-immunologici.

Per quanto concerne i fattori pertinenti al 1° trapianto, sono risultati significativi la perdita del rene entro 6 mesi per cause immunologiche ($p=0.032$) e la perdita comunque per rigetto acuto ($p=0.004$). Privi di influenza sono invece la necessità di almeno un trattamento per rigetto acuto, la perdita del trapianto indipendentemente dalla causa, la perdita del rene per tutte cause immunologiche (rigetto acuto/cronico/glomerulopatia da trapianto) indipendentemente dalla durata del trapianto, il tempo intercorso fra il fallimento del trapianto ed il ritrapianto, l'espianto del rene ed il tempo trascorso fra l'espianto ed il ritrapianto.

Per quanto riguarda i fattori di rischio correlati con il 2° trapianto si sono dimostrati, nella nostra esperienza, fattori di rischio significativi, la necessità di almeno un trattamento per rigetto acuto ($p<0.001$), la ritardata ripresa funzionale ($p=0.027$), l'utilizzo di Ciclosporina vs Tacrolimus ($p=0.007$), la presenza di anticorpi citotossici storici (PRA storica) >80% e la presenza di almeno una incompatibilità DR ($p=0.049$).

L'assetto immunologico del ricevente costituisce, in realtà, un settore particolarmente complesso la cui discussione approfondita va al di là delle finalità di questa rassegna.

Nella nostra esperienza ad esempio non si sono dimostrati significativi livelli di anticorpi citotossici storici

>50% e di anticorpi citotossici attuali >30%.

Altri Autori segnalano invece un'influenza significativamente negativa sui risultati del ritrapianto da parte di livelli di PRA storici già superiori al 10% (20) ed al 50% (21). Alcuni Autori (22), al contrario, hanno recentemente dimostrato che neppure valori di PRA >80% (invece risultati significativamente rilevanti nella nostra casistica) rappresentano un fattore di rischio per la sopravvivenza dell'organo a meno che il loro riscontro non sia associato ad un incompleto accoppiamento della compatibilità HLA DR.

Da punto di vista pratico riteniamo, a questo proposito, che sia utile richiamare l'attenzione del Nefrologo che si occupa dell'immissione in lista dei suoi pazienti, sulla necessità di evitare, nel ritrapianto, di utilizzare un donatore che presenti le incompatibilità del (dei) precedente trapianti.

In molti casi questo obbiettivo può essere raggiunto solo grazie ad una stretta collaborazione fra il Nefrologo del centro di appartenenza e gli operatori del centro trapianti in quanto risalire alla tipizzazione di trapianti eseguiti magari 20 anni or sono o anche più, può richiedere un lavoro complesso e difficoltoso.

Nel caso non sia possibile disporre di tali informazioni è necessario avvisare il paziente, al momento della immissione in lista, che tale mancata conoscenza può esporre al rischio di rigetti acuti più frequenti e più severi (molti Centri Trapianti, tra i quali quelli Piemontesi, richiedono in questo caso la sottoscrizione da parte del paziente di un *consensus* informato ad hoc - n.d.r.).

È necessaria una immunodepressione particolare?

L'analisi del registro CTS non consente in linea generale di identificare nella casistica dei ritrapianti "on file" un protocollo immunodepressivo significativamente superiore agli altri almeno per quanto riguarda lo schema iniziale.

Nella decade 1997-2006, gli inibitori delle calcineurine associati al Micofenolato di mofetile sono stati utilizzati nell'83% dei casi.

Interessante notare, anche se non di facile interpretazione, come non emerga nei ritrapianti renali del periodo 2001-2006, un effetto significativamente favorevole da parte della terapia di induzione con anticorpi poli o monoclonali (ATG o anti IL2R). Le sopravvivenze del rene al III anno senza anticorpi, con ATG e con anti IL2R sono, rispettivamente 82%, 77% e 75%.

Si potrebbe ipotizzare che questi dati risentano di una selezione clinica immunologica che fa riservare ai pazienti più a rischio modalità di induzione più aggressive, ma la constatazione che si ottengono sopravvivenze con analoga distribuzione anche in

riceventi con tasso di anticorpi citossici >30% deve far pensare a differenti spiegazioni.

Nella nostra esperienza tutti i ritrapianti degli ultimi 10 anni, così come i primi trapianti, hanno usufruito di una terapia di induzione con anti IL2R in aggiunta ad un protocollo iniziale che ha adottato oltre allo steroide ed il micofenolato in tutti riceventi, Tacrolimus (46% dei casi) o Ciclosporina (48%). La Rapamicina è stata utilizzata nel restante 6% dei casi.

Le globuline antilinfocitarie sono state utilizzate prevalentemente per i rigetti acuti biopticamente accertati eventualmente in associazione alla plasmateresi ed alle immunoglobuline quando era presente una componente di rigetto umorale definita.

A fine osservazione, nella nostra esperienza, abbiamo registrato una prevalenza di trattamenti con Tacrolimus (56%) nei confronti della Ciclosporina (36%), espressione di una più frequente conversione in tal senso nel corso del *follow-up*.

Non si delinea quindi, in linea di massima, un protocollo particolare per il ritrapianto, anche se il Tacrolimus sembra trovare una crescente indicazione (23).

In genere, piuttosto che il ritrapianto di per sé, è il livello di anticorpi citossici attuali e/o le caratteristiche del quadro biotico a richiedere una maggiore personalizzazione del trattamento.

Sotto l'aspetto pratico può essere ragionevole, anche se mancano dimostrazioni documentate in questo senso, utilizzare nel nuovo trapianto combinazioni farmacologiche differenti rispetto a quanto impiegato nelle precedenti esperienze.

Fino a quante volte?

Una delle domande ricorrenti quando si deve affrontare il problema del ritrapianto è: "fino a quante volte?"

Questo interrogativo ripropone ancora una volta il problema etico sulla distribuzione delle risorse del quale abbiamo già discusso all'inizio di questa rassegna.

La disponibilità di un donatore vivente può aiutare a superare le remore in questo senso, ma si deve tener presente che la donazione da genitori, come precedentemente segnalato, può costituire un fattore di rischio aggiuntivo in determinate circostanze.

Vale la pena, in ogni caso, ricordare che i dati del registro CTS dimostrano chiaramente che solo dopo il 3° trapianto si osservano differenze significative nella sopravvivenza del ricevente e che in una recente indagine condotta nei principali Centri di Trapianto Renale (24), il 69% dei Centri intervistati non individuava in un numero massimo di trapianti precedenti come criterio di esclusione per l'accettazione in lista.

Con l'aumentare del numero dei precedenti fallimen-

ti la procedura di riammissione in lista richiede l'adozione di criteri progressivamente più restrittivi.

Escludendo quelle che abbiamo ricordato essere le controindicazioni cliniche che sconsigliano il ritrapianto, la durata dei precedenti trapianti unitamente all'analisi comparativa di quanto può dare in quel singolo caso il ritrapianto rispetto alla permanenza in dialisi, costituiscono fattori determinanti nel guidare ad una riammissione in lista.

La volontà del paziente suffragata da un appropriato consenso informato è una *conditio sine qua non*.

La decisionalità diviene particolarmente difficile nel caso di pazienti giovani come lo sono una percentuale rilevante di coloro che perdono la funzione del trapianto per una recidiva, sovente rapida della malattia base, GSFS *in primis*.

In questi casi il rischio, molto elevato, ma non assoluto, di andare incontro ad un nuovo fallimento si scontra con l'angoscia del paziente che si vede confinato ad un trattamento dialitico *sine die*.

Forse proprio in ragione di queste componenti più emozionali che scientifiche, ma con le quali si finisce sempre di fare i conti al letto del paziente, si assiste ad una notevole differenza di atteggiamento fra Centro e Centro e, talora, anche nell'ambito dello stessa *équipe*.

Da una parte c'è un'asettica (e più che legittima) analisi di costo/beneficio dall'altra la possibilità (la speranza?) di ottenere risultati migliori della volta precedente con l'adozione di protocolli e procedure che, pur non validati dell'evidenza, sono stati oggetto di sporadiche favorevoli segnalazioni.

Il caso schematizzato nella Tabella I rappresenta un esempio di questa difficoltà, ma a nostro parere sottolinea anche l'opportunità, forse, di evitare eccessive rigidità programmatiche e di valutare sempre la determinazione del paziente ed il valore della qualità di vita.

TABELLA I - UNA STORIA DI RITRAPIANTI

Caso MA attualmente anni 41		
1978	Diagnosi di GSFS	
1982	Inizio emodialisi	
1985-1986	1° trapianto (estero)	1° figlio
1986	Ripresa emodialisi	
1988-1992	2° trapianto dal padre (Torino)	
1992	Ripresa emodialisi	
1997-2002	3° trapianto da CAD	2° figlio
2002	Rientro in dialisi	
2008	Richiesta di reimmissione in lista	Escluso per non idoneità

TEST DI VERIFICA

7) Allo stato attuale delle conoscenze il mantenimento del precedente trapianto fallito *in situ* corre la con:

- a. Una ridotta sopravvivenza del trapianto successivo
- b. Con una maggiore probabilità di avere una più elevata attività di PRA senza ricadute sulla sopravvivenza dell'organo trapiantato
- c. Livelli di creatinina plasmatica più elevati.

8) Nella corrente pratica clinica del trapianto renale:

- a. Viene riconosciuta una controindicazione assoluta al 4° trapianto
- b. La maggioranza dei Centri Trapianti non considera un numero massimo di trapianti come criterio di esclusione
- c. In caso di 3° trapianto deve essere esclusa la possibilità di un trapianto da donatore vivente.

9) Quale di queste situazioni considerate controindicate a priori per un ritrapianto?

- a. Precedente trapianto renale perduto per infezione da poliovirus
- b. Precedente trapianto con immediata trombosi dell'arteria renale
- c. Precedente fallimento per ridotta immunodepressione in corso di PTLD
- d. Tutti i precedenti
- e. Nessuno dei precedenti.

CONCLUSIONI

Il numero di pazienti che ritornano al trattamento dialitico dopo il fallimento di un trapianto renale è destinato a rappresentare una voce percentuale in crescita in quei paesi dove esiste un costante buon regime di attività trapiantologica.

Per una parte di questi pazienti il ritrapianto renale può costituire l'opzione terapeutica meglio adeguata e l'utilizzo del donatore vivente può essere una soluzione ideale in un certo numero di situazioni.

La sua dimostrata capacità di garantire una più lunga sopravvivenza rispetto alla dialisi ed il miglioramento dei risultati clinici osservato con il trascorrere degli anni, costituiscono fattori importanti nell'impostare un percorso decisionale che quanto più si presenta difficoltoso tanto più deve essere personalizzato sul singolo caso.

Nella maggioranza dei casi la decisione è poco dissimile da quella che ha condotto al primo trapianto, talora invece implica la valutazione di fattori di rischio

relativo che devono essere discussi a fondo con il paziente. Solo in rari casi il ritrapianto deve, all'attuale stato dell'arte, considerarsi assolutamente controindicato.

Nel bilancio decisionale devono inoltre intervenire a nostro parere, oltre alla volontà di un paziente ben informato, la valutazione dei fattori comorbidi, le prospettive dialitiche e l'aspettativa di vita del paziente e la qualità di vita.

RIASSUNTO

L'opportunità di risolvere con un ritrapianto il fallimento di un trapianto precedente costituisce ancora tema dibattuto. Scarsità di donatori e putativa inferiorità dei risultati sono i cons i più citati; l'evidenza, per i candidati idonei, di una sopravvivenza superiore alla dialisi ed il miglioramento dei risultati clinici (70% di 2° trapianti funzionanti al V° anno) sono i pros dei quali tenere conto. Nella realtà clinica peraltro il numero dei pazienti in attesa di ritrapianto/ritrapiantati è crescente (fino al 20-30%) in tutti i Paesi. La causa di perdita del trapianto precedente costituisce una controindicazione assoluta solo in rari casi (fallimento per anti-GBM in sindrome di Alport, per reiterata recidiva precoce di GNF, per HUS su base genetica). Nella programmazione di ogni ritrapianto occorre sempre valutare i fattori di rischio relativi; alcuni riguardano il trapianto precedente, altri la scelta del donatore, altri le caratteristiche del ricevente o le caratteristiche del 2° trapianto. La nefrectomia del trapianto precedente non è considerata obbligatoria se non per cause cliniche indipendenti. Per quanto riguarda il numero massimo di trapianti/ricevente, la maggioranza dei centri non lo ravvisa come criterio di esclusione a priori tenendo conto che le sopravvivenze del ricevente al 1°, 2° e 3° trapianto al 3° anno (periodo 2001-6) risultano sovrapponibili.

In conclusione il ritrapianto renale costituisce un'opzione che, pur comportando un maggior impegno rispetto al 1° trapianto, dovrebbe sempre essere presa in considerazione dal Nefrologo e discussa con il paziente nel caso di un precedente trapianto fallito.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Ubel PA, Arnold RM, Caplan AL. Rationing failure. The ethical lessons of the retransplantation of scarce vital organs. *JAMA* 1993; 270: 2469-74.
2. Rao PS, Schaubel DE, Wei G, Fenton SS. Evaluating the survival benefit of kidney retransplantation. *Transplantation* 2006; 82: 669-74.
3. Bertoni E, Merciai C, Becherelli P, Salvadori M. Fallimento di trapianto renale, rientro in dialisi e ritrapianto. *G Ital Nefrol* 2006; 5: 471-9.
4. Magee JC, Barr ML, Basadonna GP, et al. Repeat organ transplantation in the United States, 1996-2005. *Am J Transplant* 2007; 7: 1424-33.
5. Candidas D, Weber M, Inderbitzin D, Schlumpf R, Largiadèr F. Kidney retransplantation in relation to organ shortage. *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd* 1998; 115: 1571-3.
6. Lair D, Coupel S, Giral M, et al. The effect of a first kidney transplant on a subsequent transplant outcome: an experimental and clinical study. *Kidney Int* 2005; 67: 2368-75.
7. <http://www.ctstransplant.org>.
8. Hagan C, Hickey D, Little DM. A single-center study of the technical aspects and outcome of third and subsequent renal transplants. *Transplantation* 2003; 75: 1687-91.
9. Gutiérrez Baños JL, Rodrigo Calabia E, Rebollo Rodrigo MH, et al. Surgical aspects in the third and fourth kidney retransplant. *Actas Urol Esp* 2005; 29: 212-6.
10. Johnson SR, Cherikh WS, Kauffman HM, Pavlakis M, Hanto DW. Retransplantation after post-transplant lymphoproliferative disorders: an OPTN/UNOS database analysis. *Am J Transplant* 2006; 6: 2743-9.
11. Segoloni GP, Giraudi R, Messina M, et al. No recurrence of Kaposi's sarcoma in a case of renal retransplantation under a calcineurin inhibitor free immunosuppressive regimen: first report. *Transpl Int* 2007; 20: 395-6.
12. Hirsch HH, Ramos E. Retransplantation after polyomavirus-associated nephropathy: just do it? *Am J Transplant* 2006; 6: 7-9.
13. Humar A, Key N, Ramcharan T, Payne WD, Sutherland DE, Matas AJ. Kidney retransplants after initial graft loss to vascular thrombosis. *Clin Transplant* 2001; 15: 6-10.
14. Browne G, Brown PA, Tomson CR, et al. Retransplantation in Alport post-transplant anti-GBM disease. *Kidney Int* 2004; 65: 675-81.
15. Opelitz G, Terasaki PI. Recipient selection for renal retransplantation. *Transplantation* 1976; 21: 483-8.
16. Mahoney RJ, Norman DJ, Colombe BW, Garovoy MR, Leiber DA. Identification of high- and low-risk second kidney grafts. *Transplantation* 1996; 61: 1349-55.
17. Douzdjian V, Rice JC, Carson RW, Gugliuzza KK, Fish JC. Renal retransplants: effect of primary allograft nephrectomy on early function, acute rejection and outcome. *Clin Transplant* 1996; 10: 203-8.
18. Fernández Aparicio T, Miñana López B, Polo Villar G, et al. Impact of transplantectomy of the first graft on the clinical course of cadaver renal retransplantation. *Actas Urol Esp* 1999; 23: 864-72.
19. Gjertson DW. A multi-factor analysis of kidney regrant outcomes. *Clin Transpl* 2002; 335-49.
20. Imagawa Dk, Cecka JM. Renal retransplants. *Clin Transpl* 1988; 387-98.
21. Fine RN, Malekzadeh MH, Pennisi AJ, Ettenger RB, Uittenbogaart CH, Korsch BM. Retransplantation in children. *Proc Clin Dial Transplant Forum* 1978; 8: 78-81.
22. Bryan CF, Shield CF, Pierce GE, et al. Successful cadaveric renal transplantation of patients highly sensitized to HLA Class I antigens. *Clin Transplant* 2000; 14: 79-84.
23. Pirsch JD, D'Alessandro AM, Knechtle SJ, et al. Tacrolimus and retransplantation. *Transplantation* 1998; 65: 243.
24. Fritsche L, Vanrenterghem Y, Nordal KP, et al. Practice variations in the evaluation of adult candidates for cadaveric kidney transplantation: a survey of the European Transplant Centers. *Transplantation* 2000; 70: 1492-7.