

IL TRAPIANTO DI RENE DA DONATORE VIVENTE: LA MODALITÀ CROSSOVER

M. Barsotti¹, U. Boggi², C. Tregnaghi¹, G. Paleologo¹, B. Nerucci¹, A. Bianchi¹, F. Vistoli², C. Croce², G. Amorese³, M.L. Mariotti⁴, F. Mosca⁵, G. Rizzo¹

¹U.O. Nefrologia dei Trapianti e Dialisi 1, A.O.U. Pisana, Pisa

²U.O. Chirurgia Generale e Trapianti nell'Uremico e nel Diabetico, A.O.U. Pisana, Pisa

³U.O. Anestesia e Rianimazione 1, A.O.U. Pisana, Pisa

⁴U.O. Immunoematologia 2, A.O.U. Pisana, Pisa

⁵U.O. Chirurgia Generale Universitaria, Università degli Studi, Pisa

Living donor kidney transplant: the crossover modality

Living donor kidney transplantation (LKD) has to be considered the best transplant choice for ESRD patients in terms of organ quality and survival. ABO incompatibility and positive cross-match frequently impede LKD. Recently, options based on stronger immunosuppression, apheresis techniques and Ig administration have been proposed to overcome the biological barriers. International guidelines on LKD advise paired exchange as the preferable transplant option to avoid the hazard of blood type or cross-match incompatibility. Since 1986 many paired exchange LKD programs have been started in the world including the USA, Japan, South Korea and, in Europe, the Netherlands, Switzerland, Romania, Germany and Italy. The first Italian paired exchange LKD was performed at the Pisa Transplant Center in November 2005 between three couples of spouses. One year later a National Program was established by the Italian National Transplant Center. The second experience in Italy was again in Pisa in December 2007 between two couples of spouses. International reports have shown that paired exchange LKD offers good clinical results comparable to direct LKD. In our experience paired exchange LKD is to be considered a quality choice for uremic patients, in that it allows them to obtain the benefit of an LKD that would otherwise not be practicable. (G Ital Nefrol 2009; 26: 488-98)

Conflict of interest: None

KEY WORDS:

Kidney transplant, Living donor kidney transplantation, Paired Exchange kidney donation

PAROLE CHIAVE:

Trapianto di rene, Trapianto di rene da donatore vivente, Trapianto in modalità crossover

✉ Indirizzo degli Autori:

Prof. Gaetano Rizzo
U.O. Nefrologia dei Trapianti e Dialisi 1
A.O.U. Pisana, Ospedale di Cisanello
Via Paradisa, 2
56124 Pisa
e-mail: g.rizzo@ao-pisa.toscana.it

INTRODUZIONE

Il trapianto di rene rappresenta attualmente la miglior terapia per il paziente affetto da uremia cronica. È ormai noto in maniera inequivocabile che la sopravvivenza del paziente è maggiore per gli uremici che hanno eseguito il trapianto di rene rispetto non solo a chi permane ancora in dialisi ma anche rispetto ai pazienti in lista di attesa per trapianto (1).

Nonostante questi indubbi vantaggi e nonostante il miglioramento verificatosi negli ultimi decenni sul versante della donazione, le liste di attesa per trapianto di rene continuano ad aumentare annualmente e la disponibilità di organi non è in grado di soddisfare completamente le esigenze di chi attende in lista.

I numerosi tentativi compiuti in anni recenti per aumentare il numero dei trapianti hanno solo in parte risolto il problema: oltre ai vari programmi tesi ad incrementare le donazioni si è cercato da un lato di ottimizzare le risorse disponibili (utilizzo di donatori marginali, trapianto duplice di rene, trapianto da donatore a cuore non battente) dall'altro di incrementare il trapianto di rene da donatore vivente.

Quest'ultima opzione è senza dubbio molto valida per i vantaggi che offre rispetto al trapianto da donatore cadavere. L'aspetto più importante, in relazione alla migliore qualità dell'organo donato, è rappresentato dalla maggiore sopravvivenza del rene trapiantato, quasi il doppio rispetto a quella del trapianto da cadavere, in tutte le fasce di età considerate (2).

Ulteriori vantaggi del trapianto da vivente sono la programmabilità dell'intervento e la possibilità di essere eseguito prima dell'inizio della terapia dialitica. Altro aspetto importante, oltre ai vantaggi per il ricevente, è la sicurezza della procedura per il donatore; i dati di letteratura dimostrano infatti che, per il donatore, le complicanze operatorie e post-operatorie sono da considerarsi molto basse anche se non completamente assenti e che i rischi a distanza nel tempo non sono superiori rispetto alla popolazione generale di pari età (3).

Tutto questo rende conto del fatto che in alcuni paesi il trapianto di rene da vivente sia la scelta trapiantologica più praticata non solo laddove, per motivi culturali o religiosi (Giappone, Iran), l'attività di trapianto da donatore cadavere è molto limitata o inesistente: in Norvegia il trapianto di rene da donatore vivente rappresenta la prima scelta terapeutica, e negli Stati Uniti d'America, dal 2000, oltre la metà dei trapianti di rene sono eseguiti da donatore vivente (4).

Gli ottimi risultati ottenibili con il trapianto di rene da donatore vivente hanno spinto la comunità scientifica ad esplorare nuove realtà e possibilità (5).

Inizialmente questa tipologia di trapianto era praticata tra coppie geneticamente *relate* e la mancanza di valide terapie immunosoppressive rendeva improponibile un trapianto di rene in assenza di compatibilità di gruppo sanguigno e immunologica.

Tali aspetti hanno costituito per anni un limite alla diffusione del trapianto da donatore vivente. Va infatti considerato che al termine della valutazione clinica circa il 40% dei potenziali donatori sono giudicati non idonei; di questi circa il 30% lo sono per incompatibilità di gruppo sanguigno o immunologica (*cross-match* positivo o presenza, nel ricevente, di anticorpi preformati verso antigeni HLA del donatore) (6) (Fig. 1).

In considerazione della rilevanza del problema è stato naturale negli anni cercare di adottare strategie trapiantologiche e terapeutiche per superare le barriere di incompatibilità biologica.

Il miglioramento delle terapie immunosoppressive consente oggi di utilizzare con maggior sicurezza e con buoni risultati donatori non geneticamente *relati* (esempio: i coniugi) (7).

I risultati ottenuti sono stati soddisfacenti tanto da essere recepiti nelle Linee Guida Internazionali più recenti redatte nell'Amsterdam Forum del 2004 secondo le quali l'assenza di compatibilità HLA donatore/ricevente non costituisce preclusione alla esecuzione del trapianto (8).

Per il superamento delle barriere biologiche le soluzioni possibili, attualmente, sono rappresentate dal trapianto di rene in modalità incrociata (*crossover*) e dall'adozione di protocolli terapeutici di desensibilizzazione che utilizzano tecniche aferetiche ed una te-

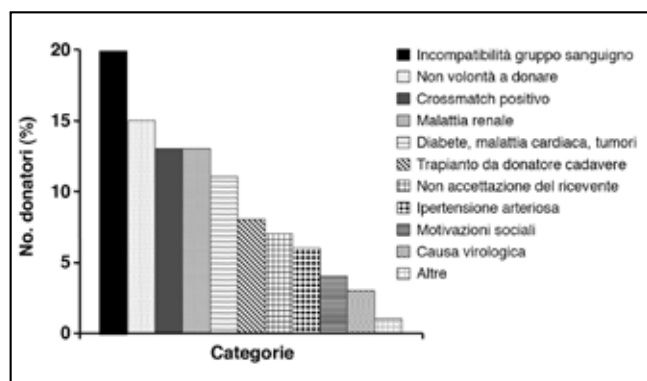


Fig. 1 - Cause di non idoneità alla donazione di rene.

rapia immunosoppressiva più forte rispetto al trapianto standard (9).

Tra queste, la prima è quella ritenuta consigliabile dalle Linee Guida dell'Amsterdam Forum (8).

Il trapianto di rene da donatore vivente in modalità incrociata (o *crossover*) è una opzione di trapianto che si realizza tra donatore e ricevente non consanguinei né emozionalmente *relati*. Lo si attua quando una coppia affettiva (consanguinea o emozionalmente *relata*) si riveli biologicamente incompatibile ad eseguire la procedura di trapianto standard; in presenza di almeno un'altra, o più coppie, che presentino un problema analogo, i donatori ed i riceventi delle singole coppie si incrociano in base a criteri di compatibilità biologica in modo da superare il problema originario che ostacolava il trapianto (6, 10, 11) (Fig. 2).

Tale opzione è stata inizialmente proposta da Rapaport et al. (12) negli anni '80 per incrementare il numero dei trapianti in considerazione dei buoni risultati ottenuti tra coppie non geneticamente *relate*.

Successivamente tale programma è stato istituito anche in altri paesi a partire dagli anni '90: Corea del Sud, Giappone, Stati Uniti d'America, Messico, Israele.

Più recentemente sono stati attivati programmi di donazione crociata in Europa: Svizzera, Romania, Olanda, Germania, Regno Unito e Italia (13-16).

Tale opzione, per quanto indubbiamente suggestiva e di forte attrazione per i Centri Trapianto, ha avuto una diffusione lenta e poco uniforme essenzialmente per gli aspetti etici e legislativi.

Se infatti i principi etici di base sono facilmente individuabili ed accettabili, la realizzazione pratica di tali programmi è più complessa in relazione alle caratteristiche sociali, culturali e geografiche dei vari paesi.

I buoni risultati riportati in letteratura relativi alle varie esperienze mondiali unitamente alla possibilità, in alcuni paesi, della donazione da vivente "non diretta" ("i buoni Samaritani") ha permesso di perfezionare

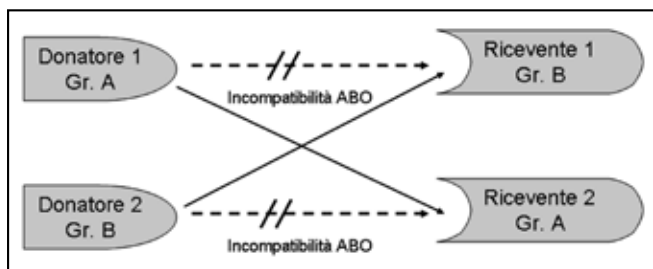


Fig. 2 - Esempio di trapianto di rene in modalità crossover tra due coppie affettive con incompatibilità di gruppo sanguigno. L'incrocio tra donatori e riceventi consente di stabilire una compatibilità biologica tale da permettere il trapianto.

tale opzione di trapianto e creare nuovi programmi (17).

Negli Stati Uniti d'America, recentemente, i programmi di donazione crociata prevedono anche la possibilità di incrocio, contemporaneamente, tra coppie affettive, pazienti in lista trapianto da donatore cadavere e donazione non diretta.

Tali opzioni appaiono al momento più difficilmente praticabili sia per gli aspetti etici e legislativi sia per quelli organizzativi (necessità di derogare ai criteri di allocazione degli organi nelle liste da donatore cadavere) e, pertanto, le esperienze sono molto limitate (10, 18, 19).

LA MODALITÀ CROCIATA: ASPETTI ETICI E PSICOLOGICI

Le considerazioni etiche hanno costituito un aspetto importante e preminente nella attivazione dei programmi di donazione crociata in considerazione della particolarità di tale opzione (20-22).

Se infatti il trapianto in modalità *crossover* non differisce dal trapianto da donatore vivente standard per gli aspetti medici (tecnica chirurgica, terapia immunosoppressiva), è altrettanto evidente che la peculiarità di tale modalità di trapianto è costituita dalla donazione di un organo ad una persona estranea.

Più difficile appare quindi da un lato la definizione etica di un tale atto e dall'altro la sua ricaduta sugli aspetti pratici ed organizzativi.

Come ben argomentato nella premessa del documento del programma nazionale Italiano (23), nel caso di trapianto di rene da donatore vivente in modalità *crossover*, "...non è possibile utilizzare la nozione di "dono", invece classica nel caso del trapianto da vivente standard, in quanto la volontà di beneficiare una persona con cui si condividono legami si esplica in un accordo che coinvolge una coppia estranea...".

Più propriamente si dovrebbe parlare di "cessione", "di scambio" intesi "...come un atto con cui un singolo individuo biologicamente non idoneo rispetto al suo consanguineo o emozionalmente relato, mette altrui-

sticamente a disposizione un suo rene affinché il suo consanguineo o emozionalmente relato possa godere di un atto analogo compiuto da un altro individuo a lui sconosciuto ma biologicamente idoneo...".

Inoltre, esattamente come nel caso del dono la cessione del rene "...non deve essere vincolata ad obblighi e condizioni nei confronti del ricevente...". In questo senso la volontà della cessione è ciò che rende accettabile sotto il profilo dell'etica tale modalità di trapianto, giustificata dalla benefica catena di eventi che tale atto innesca.

Altri aspetti che sono stati analizzati da eticisti e psicologi e che hanno costituito talvolta motivo di obiezione alla realizzazione dei programmi di donazione crociata sono: 1) l'impatto della donazione verso una persona estranea; 2) l'anonimato tra le coppie coinvolte; 3) la pressione a compiere un atto in donatori con scarsa motivazione venendo a mancare una possibile "scusa medica" per giustificare la loro non disponibilità; 4) la possibilità di favorire la commercializzazione degli organi; 5) l'interferenza con altri programmi di donazione e trapianto (20).

La motivazione del donatore non dovrebbe differire rispetto alla donazione standard in quanto l'obiettivo ultimo è comunque lo stesso: aiutare il familiare affetto da malattia e consentire ad esso la possibilità di una valida terapia. Più difficilmente prevedibile potrebbe eventualmente essere l'impatto psicologico nel paziente che riceve un organo da persona estranea.

Per quanto riguarda l'opportunità che le coppie coinvolte debbano o meno conoscersi prima del trapianto la prevalenza dei programmi finora attivati ha previsto la scelta dell'anonimato (20, 22).

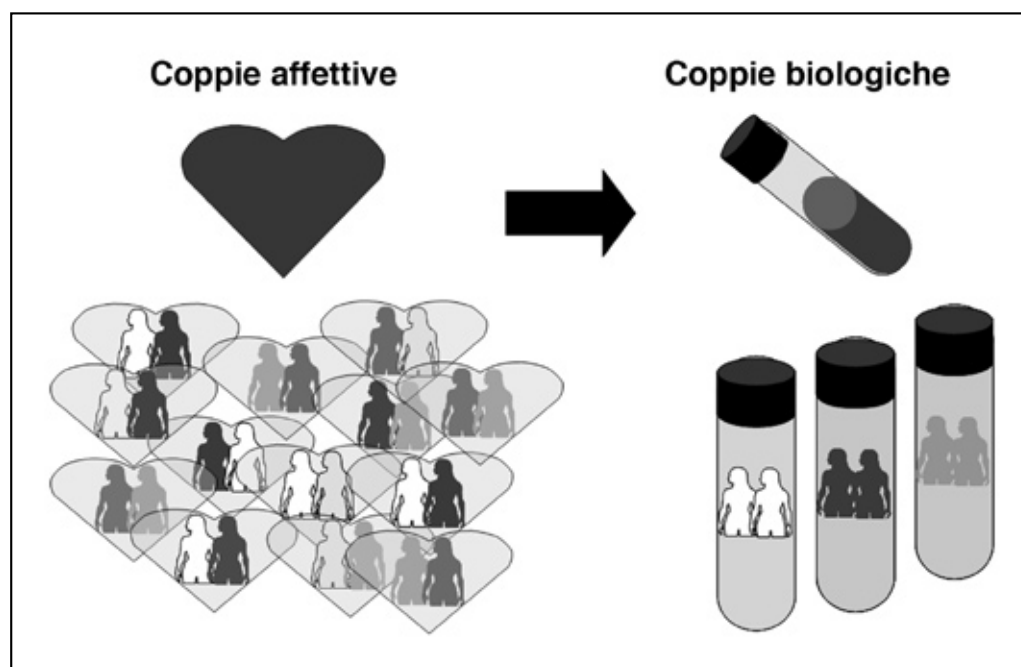
Se infatti da un lato non sfuggono le ripercussioni psicologiche positive che la conoscenza tra le coppie comporta mediante la condivisione di un problema comune, dall'altro appaiono preminenti i rischi collegati alla conoscenza tra i partecipanti all'incrocio.

Devono infatti essere considerati l'impatto negativo, sulla prosecuzione del programma previsto, della non accettazione reciproca tra alcuni membri delle coppie dopo il loro incontro e le pressioni o i conflitti che potrebbero generarsi dopo il trapianto in caso di esito diverso dei trapianti stessi.

Da un punto di vista organizzativo invece l'anonimato complica la gestione del trapianto soprattutto se le coppie coinvolte afferiscono allo stesso Centro Trapianti e di conseguenza i trapianti devono essere eseguiti tutti nelle stesse strutture.

La possibilità di una mancanza di "scusa medica" per i donatori poco motivati o che subiscono pressioni alla donazione non può costituire motivo valido alla non realizzazione di un programma *crossover*. È da tenere in debita considerazione tale possibilità al fine di predisporre una valutazione psicologica più appro-

Fig. 3 - Concetto base del trapianto di rene da donatore vivente in modalità crossover: le coppie biologiche sostituiscono le coppie affettive.



fondita prima dell'inserimento della coppia nel programma (20, 22).

Infine, per quanto riguarda la possibilità di commercializzazione e la possibile interferenza con altri programmi di trapianto si ritiene che la definizione di precisi criteri per l'inserimento nel programma e per la gestione della lista, possibilmente definiti a livello nazionale, costituiscano garanzia sufficiente contro la possibilità di atti illeciti.

PRINCIPALI PROBLEMATICHE ORGANIZZATIVE

Il concetto base della donazione crociata è relativamente semplice: non esistono più le coppie affettive ma quelle biologiche, cioè le nuove coppie che si formano incrociando donatori e riceventi delle coppie affettive in modo da superare il problema che originariamente rendeva impossibile la donazione diretta al proprio consanguineo o emozionalmente relato (Fig. 3).

Tuttavia, la situazione diventa più complessa quando nella attivazione di programmi di donazione crociata si debbano definire i criteri da utilizzare per la definizione delle coppie biologiche e degli aspetti organizzativi e logistici.

Per la definizione delle coppie biologiche, ad esempio, è preferibile utilizzare il criterio del miglior risultato per ogni paziente o, al contrario, quello di favorire il maggior numero di trapianti?

Ed ancora, è preferibile arruolare coppie costituite da un donatore ed un ricevente o più donatori per

ogni singolo ricevente, laddove sia possibile? Nel primo caso avremo anche il vantaggio di una maggior semplicità organizzativa, mentre nel secondo aumenteranno le possibilità di individuare il "donatore chiave" che consentirà di realizzare un maggior numero di incroci. Inoltre, in quest'ultimo caso avremo anche la possibilità di una maggiore tutela del ricevente più debole.

Inoltre, nella definizione delle coppie, quale peso deve essere dato a criteri quali l'età del donatore ed il grado di *match* immunologico?

Infine, per gli aspetti organizzativi e logistici, è preferibile una organizzazione monocentrica, che esalta il rapporto di fiducia medico-paziente, o multicentrica che consente senz'altro di realizzare più trapianti?

È facilmente intuibile che rispondere a tutte queste domande cercando di definire un programma che sia il migliore possibile non è facile e di univoca interpretazione. Nella decisione finale che porta all'attivazione del programma infine pesano anche criteri quali, ad esempio, la geografia del paese e l'organizzazione dell'attività di trapianto da donatore cadavere.

In linea generale l'analisi dei programmi di donazione crociata già in atto in vari paesi permette di evidenziare alcuni criteri comuni e condivisibili (6).

Nella definizione delle coppie biologiche si cerca di ottenere il risultato per il maggior numero possibile di pazienti anziché il miglior risultato per ogni paziente. L'eccezione è rappresentata dalla presenza nella lista di riceventi particolarmente difficili da trapiantare che

vengono privilegiati nella scelta tra gli incroci possibili (24).

È consentita e preferita, dove possibile, la facoltà di arruolare più donatori per ogni singolo ricevente in modo da incrementare le probabilità di individuare il donatore chiave e di conseguenza la facilità degli incroci (6).

Il *match* di età donatore/ricevente ed il grado di *match* HLA, in modo da ricreare nelle coppie biologiche caratteristiche simili a quelle presenti nelle coppie affettive, sono tenuti in considerazione ma non costituiscono i principali criteri di scelta e di definizione delle nuove coppie.

Nell'ottica di ottenere il maggior numero di trapianti, è preferibile una organizzazione multicentrica con la creazione di liste uniche nazionali in modo da facilitare ed incrementare le possibilità di incrocio (6).

Questa scelta rende d'altronde più problematici gli aspetti organizzativi soprattutto nel caso in cui le coppie coinvolte nell'incrocio afferiscano a centri trapianto distanti tra loro (spostamento del donatore o del ricevente o della equipe chirurgica?).

In quest'ultimo caso la geografia del paese può assumere aspetti rilevanti nella definizione del programma: la situazione sarà più semplice da gestire in una nazione in cui i centri trapianto coinvolti siano pochi e lontani tra loro poche centinaia di chilometri; più complessa in paesi come l'Italia in cui le distanze geografiche possono essere maggiori (6).

Va inoltre considerato che, a garanzia dei diritti di tutti i donatori e riceventi, i programmi di donazione crociata prevedono che le procedure di prelievo debbano essere iniziate contemporaneamente anche se sono coinvolti nell'incrocio centri trapianto diversi e distanti tra loro.

Per quanto riguarda gli aspetti medici, la valutazione del donatore e del ricevente, la scelta della tecnica chirurgica di prelievo del rene e della terapia immunosoppressiva non differiscono sostanzialmente dal trapianto di rene da donatore vivente standard seguendo quanto indicato nelle Linee Guida Nazionali ed Internazionali e secondo le abitudini dei centri trapianti.

È comunque preferibile, nella fase di attivazione del programma di donazione crociata, uniformare i criteri di valutazione clinica pre-trapianto dal momento che gli incroci possono coinvolgere coppie affettive afferenti a centri trapianto diversi.

Se infatti l'autonomia decisionale dei singoli centri deve comunque essere rispettata, criteri di valutazione clinica troppo diversi tra loro sono da evitare a garanzia e tutela del successo del programma.

Nella fase di valutazione pretrapianto gli aspetti che devono essere approfonditi sono: la valutazione immunologica, la valutazione psicologica, l'informazione e l'acquisizione del consenso informato.

Lo studio immunologico sulle coppie biologiche per verificare e confermare la fattibilità del trapianto deve essere eseguito con particolare accuratezza soprattutto se sono coinvolti riceventi immunizzati con anticorpi anti HLA preformati verso il donatore, facendo ricorso alle metodiche di studio più moderne (esempio: *cross-match* in citofluorimetria) ed a protocolli di valutazione condivisi tra i vari centri trapianto.

La valutazione psicologica del donatore e del ricevente, per gli aspetti discussi in precedenza, riveste un'importanza particolare nei programmi di donazione crociata ed è generalmente condotta da figure professionali esperte nel campo della donazione e trapianto. Da questo punto di vista in alcuni paesi, tra cui l'Italia, la valutazione psicologica è svolta non solo da figure professionali del centro trapianti ma anche da esperti nazionali di riferimento indicati dai Centri Nazionali Trapianti (23).

Infine nella fase di acquisizione del consenso, particolare attenzione deve essere posta sul concetto di coppia biologica e sulle implicazioni e ripercussioni pratiche che essa comporta.

Affermare che le coppie donatore/ricevente da considerare sono quelle biologiche e non quelle affettive significa che ciascuna nuova coppia viene considerata indipendentemente dalle altre.

Se, infatti, le procedure di donazione e trapianto devono avvenire contemporaneamente è altresì vero che eventuali problematiche che possono verificarsi durante l'esecuzione dell'intervento chirurgico in una coppia fino a compromettere l'esito della donazione e del trapianto, non devono in alcun modo influire sull'andamento e l'esito del programma delle altre coppie coinvolte nell'incrocio. Se così non fosse verrebbe meno il concetto di "dono" e "cessione" configurandosi, al contrario, una vera e propria situazione di "scambio" tra le coppie che, come detto, non è eticamente né giuridicamente ammissibile.

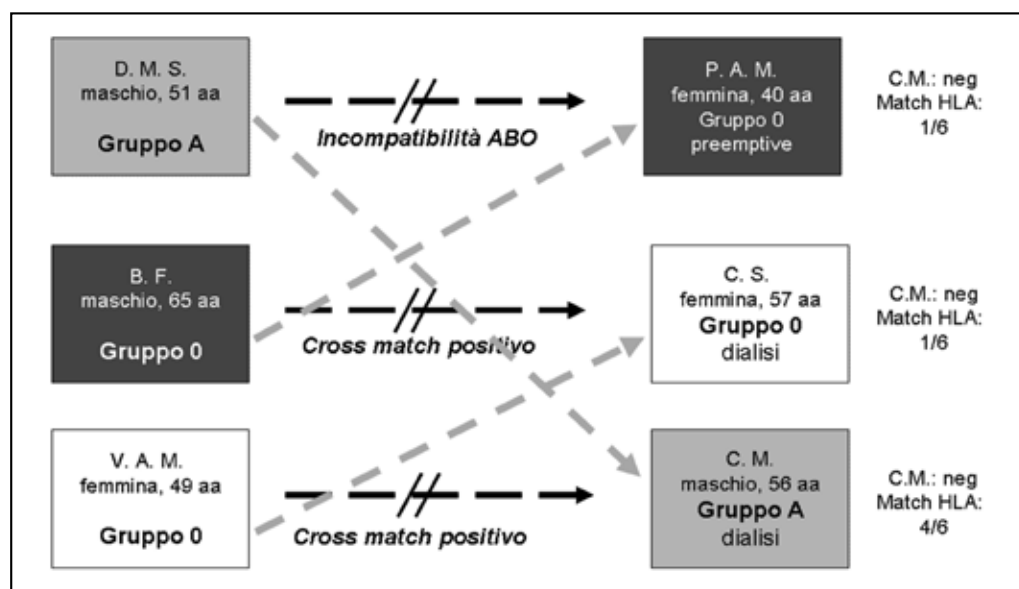
L'ESPERIENZA ITALIANA

In Italia la prima esperienza di trapianto di rene da donatore vivente in modalità *crossover* è stata eseguita il 15 Novembre 2005 presso il Centro Trapianti di Pisa; il programma nazionale è attivo dal Novembre 2006.

La prima esperienza Italiana è stata realizzata nell'ambito dell'attività trapiantologica di un Centro che ha acquisito negli anni un'esperienza specifica nel trapianto da vivente e che ha dedicato particolare impegno a questo settore soprattutto a partire dalla fine degli anni '90.

In quest'ultimo periodo sempre più spesso si è presentato il problema della non idoneità dei donatori

Fig. 4 - Trapianto di rene da donatore vivente in modalità crossover in Italia. La figura fa riferimento alle tre coppie affettive coinvolte nella prima esperienza (Pisa, 15 Novembre 2005). Di ciascun donatore e ricevente sono illustrati i dati principali, la causa della non fattibilità del trapianto e la definizione delle nuove coppie biologiche.



e, tra questi, in particolare l'incompatibilità di gruppo sanguigno e immunologica.

Questo aspetto ha spinto il Centro Trapianti di Pisa a valutare la possibilità di eseguire anche in Italia quanto già presente all'estero per il superamento delle barriere biologiche tra donatore e ricevente. Tra le due opzioni impiegabili in queste situazioni, è stato deciso in una fase iniziale di dedicarsi al trapianto in modalità crossover, seguendo anche le indicazioni delle Linee Guida Internazionali.

Il primo passo compiuto è stato quello di verificare se anche nel nostro paese esistessero i presupposti etici, giuridici e medico legali per questa opzione di trapianto.

In Italia infatti la donazione di rene da vivente è regolata dalla legge n. 458 del 26 Giugno del 1967.

Verificata la fattibilità giuridica e medico-legale, la fase successiva è stata quella di iniziare a proporre tale possibilità alle coppie che afferivano al Centro e per le quali veniva riscontrata un'incompatibilità di gruppo sanguigno o immunologica. Ottenuto un preliminare consenso al programma crossover, è stato possibile creare un archivio di donatori e riceventi per la ricerca di eventuali compatibilità crociate.

Nella definizione delle coppie biologiche sono stati utilizzati i criteri riportati in letteratura e precedentemente discussi: trapianto per il maggior numero possibile di riceventi, compatibilità di gruppo sanguigno e cross-match negativo.

Fin dall'inizio particolare attenzione è stata posta alla valutazione psicologica, coinvolgendo da subito figure professionali esperte nel settore del trapianto, ed alla valutazione immunologica ricorrendo a tecniche di studio approfondite (quali l'esecuzione di cross-

match sia in citotossicità che in citofluorimetria).

Le coppie identificate per la prima esperienza sono state tre: una con incompatibilità di gruppo sanguigno e due con cross-match positivo per la presenza di anticorpi preformati verso il donatore. In tutti e tre i casi si trattava di coppie di coniugi.

La definizione delle nuove coppie ha consentito comunque di ottenere un match HLA simile o superiore a quello presente nelle coppie affettive (Fig. 4).

Verificata la fattibilità del trapianto mediante lo studio immunologico nelle nuove coppie sia i donatori che i riceventi sono stati informati registrando così un nuovo consenso a procedere.

Condotta a termine la valutazione clinica di idoneità alla donazione ed al trapianto, il percorso è stato completato con la valutazione di Parte Terza e l'autorizzazione del giudice alla donazione, come previsto dalla Legge Italiana e dal protocollo di valutazione del Centro Nazionale Trapianti per il trapianto da donatore vivente.

Non avendo riferimenti precedenti nel nostro paese è stata presa la decisione di far conoscere le coppie tra loro anche in considerazione del fatto che questa era la volontà espressa da tutti i donatori e riceventi.

La fase terminale è stata rappresentata dalla definizione degli aspetti organizzativi, non di poco conto, considerando la necessità di eseguire contemporaneamente tre prelievi di rene e tre trapianti e di mantenere comunque attivo il centro per eventuali urgenze chirurgiche o per trapianti da donatore cadavere. Ciò ha reso necessario un forte impegno organizzativo da parte di tutto il Centro Trapianti soprattutto per la componente chirurgica ed anestesologica.

Dopo questa positiva esperienza, il Centro Naziona-

TABELLA I - CRONOLOGIA DELLE PROCEDURE OPERATIVE PER IL TRAPIANTO DI RENE DA DONATORE VIVENTE IN MODALITÀ CROSSOVER COME SONO STATE DEFINITE NELLA ELABORAZIONE DEL PROTOCOLLO NAZIONALE ITALIANO

Procedure	
1.	Valutazione di idoneità alla donazione e trapianto
2.	Studio immunologico e determinazione delle eventuali incompatibilità
3.	Proposta di inserimento nel programma nazionale di donazione crociata
4.	Prima valutazione di Parte Terza con raccolta consenso e adesione al programma
5.	Iscrizione nel Registro Nazionale e verifica dei requisiti di ammissione
6.	Individuazione delle coppie compatibili
7.	Nuovo studio immunologico delle coppie biologiche (Laboratori Centri Trapianto)
8.	Seconda valutazione di Parte Terza e nuova raccolta consenso informato
9.	Riunione dei Centri Trapianto coinvolti
10.	Valutazione del donatore da parte del centro sede del trapianto
11.	Seconda riunione dei Centri Trapianto coinvolti
12.	Programmazione della data dei trapianti da eseguire in contemporaneità
13.	Inserimento nel Registro Unico nazionale della documentazione e dei <i>follow-up</i>

le Trapianti ha deciso di realizzare un protocollo comune e condiviso per il trapianto in modalità *crossover* nel nostro paese.

Il programma è attivo dal Novembre 2006 e prevede un registro unico nazionale delle coppie gestito dal Centro Nazionale Trapianti.

Le coppie vengono proposte dai singoli centri trapianto, autorizzati al trapianto da vivente, utilizzando i seguenti criteri di ammissione: incompatibilità di gruppo sanguigno, presenza nel ricevente di anticorpi anti HLA preformati verso il donatore, *cross-match* positivo.

Le procedure che devono essere eseguite per giungere al Trapianto si realizzano secondo una sequenza ed una cronologia ben precisa (Tab. I).

Gli aspetti salienti del protocollo nazionale riguardano la valutazione psicologica del donatore e del ricevente con particolare riferimento alla modalità incrociata.

In tal senso oltre alla valutazione psicologica e di Parte Terza del Centro Trapianti proponente è prevista anche una seconda valutazione a livello nazionale da parte di una commissione identificata dal Centro Nazionale Trapianti.

La definizione delle coppie biologiche segue i criteri immunologici precedentemente elencati cercando comunque di favorire il maggior numero di trapianti.

Criteri aggiuntivi, ma non vincolanti, nella definizione delle coppie, sono: criterio geografico (a parità delle condizioni precedenti si privilegia la coppia più vicina); fascia di età, disparità di peso corporeo; compatibilità HLA.

La valutazione di idoneità alla donazione ed al trapianto segue quanto abitualmente previsto dalle Linee

Guida Nazionali ed Internazionali.

Pur nel rispetto della autonomia decisionale dei singoli Centri Trapianto, nella valutazione clinica di idoneità è raccomandata una uniformità e condivisione delle scelte soprattutto nel caso che le coppie biologiche siano costituite da coppie affettive afferenti a Centri Trapianto diversi.

In questo senso sono previste due riunioni tra le equipe mediche e chirurgiche per verificare insieme la completezza della valutazione clinica e definire gli aspetti organizzativi: la prima dopo l'individuazione delle nuove coppie, la seconda dopo la valutazione clinica eseguita da parte dei Centri proponenti.

Importante da questo punto di vista è la definizione delle problematiche organizzative per assicurare la contemporaneità delle procedure di prelievo. L'aspetto assume una rilevanza particolare nel caso che le coppie coinvolte siano tra loro geograficamente distanti; in questo caso infatti il protocollo prevede che sia il donatore a spostarsi nella sede del ricevente e che il prelievo di donazione e l'intervento di trapianto sia eseguito da equipe chirurgiche diverse nei rispettivi centri trapianto.

Considerando che tale soluzione può alterare il rapporto di fiducia medico-paziente e può creare difficoltà organizzative nelle famiglie delle coppie coinvolte nell'incrocio, è lasciata ampia libertà ad ogni singola coppia di accettare o meno l'incrocio con coppie afferenti ad altri centri o, al contrario, attendere il trapianto con una coppia dello stesso Centro.

Infine, per quanto riguarda la possibilità di conoscenza tra le coppie, nella definizione del protocollo è stata preferita la scelta dell'anonimato, uniformandosi

TABELLA II - PROSPETTO DELLA LISTA NAZIONALE ITALIANA PER TRAPIANTO DI RENE DA DONATORE VIVENTE IN MODALITÀ CROSSOVER IN ITALIA. ATTUALMENTE LA LISTA È COMPOSTA DA 17 COPPIE (10 PER INCOMPATIBILITÀ DI GRUPPO SANGUIGNO E 7 PER CROSS-MATCH POSITIVO)

Centri Trapianto	N. Coppie	ABO incompatibilità	Cross-match positivo
Pisa	11	5	6
Padova	3	2	1
Palermo	1	1	0
Genova	1	1	0
Grecia	1	1	0

a quanto stabilito nella maggioranza degli altri paesi e per i motivi etici e psicologici discussi nella parte introduttiva di questa rassegna.

Con l'istituzione del registro unico nazionale è stato possibile già nel primo anno dalla entrata in vigore, arruolare 25 coppie e realizzare una seconda esperienza tra due coppie di coniugi. Anche in questo caso l'esperienza è stata ripetuta a Pisa; da considerare che questo Centro, in conseguenza dell'esperienza maturata, registra quasi la metà delle coppie in lista.

Il secondo trapianto in modalità *crossover* è stato eseguito il 19 Dicembre 2007. Non sono state rilevate difficoltà particolari se non quelle organizzative per mantenere l'anonimato tra le coppie, dal momento che anche stavolta le coppie afferivano allo stesso Centro.

Attualmente la lista nazionale registra la presenza di 17 coppie provenienti dai Centri Trapianto di Pisa, Padova, Palermo, Genova ed una coppia di nazionalità greca (Tab. II).

RISULTATI

I dati di letteratura riguardanti l'*outcome* dei trapianti in modalità *crossover* non sono molto numerosi; d'altronde non esistono motivi particolari per ritenere che i risultati clinici debbano essere diversi rispetto al trapianto da vivente tra coppie affettive.

Recentemente sono stati pubblicati lavori relativi all'esperienza statunitense (25) che riportano una sopravvivenza di paziente ed organo, ad un anno, del 100% e del 96%.

Interessanti, per la consistenza numerica e la durata del programma (attivo dal 1991), sono i dati della Corea del Sud.

La sopravvivenza a 5 anni di paziente ed organo nel trapianto in modalità crociata è del 92.1% e 90.6%, non diversa da quella del trapianto tra coppie affettive non *relate* (94.3% e 90.0%) ed HLA aplo identiche

(94.5% e 90.7%). Simile è anche il dato relativo alla prevalenza del rigetto acuto: 31% nel trapianto *crossover*, 33% nel trapianto tra coppie affettive non *relate* e 27% tra coppie aplo identiche (26).

Le due esperienze finora eseguite in Italia hanno consentito di poter realizzare cinque trapianti.

Non sono state registrate problematiche chirurgiche particolari sia nei donatori che nei riceventi.

In tutti i casi vi è stata un'immediata ripresa funzionale degli organi trapiantati.

Tutti i riceventi hanno seguito lo stesso schema di terapia immunosoppressiva: steroide, micofenolato mofetile, tacrolimus.

Non si sono verificati episodi di rigetto acuto. Nessuna complicanza è stata registrata nel *follow-up* post dimissione (18-42 mesi).

Nessuna complicanza è stata registrata nei donatori.

Allo stato attuale tutti i donatori ed i riceventi sono in buon stato di salute con organi trapiantati funzionanti.

Nella nostra esperienza la proposta di aderire al programma *crossover* è stata generalmente ben accettata dalle coppie.

DISCUSSIONE

I risultati che oggi è possibile ottenere con la terapia immunosoppressiva fanno del trapianto la miglior opzione terapeutica che la medicina può offrire al paziente uremico (1).

Il trapianto da donatore vivente costituisce un ulteriore vantaggio, insieme al trapianto *preemptive* (27), in relazione alla migliore sopravvivenza di paziente ed organo rispetto al trapianto da donatore cadavere.

Tale messaggio è stato recepito, recentemente, nel nostro paese con l'attivazione di programmi *preemptive* in alcune regioni e con la stesura di un documento, di prossima pubblicazione, sul trapianto di rene da do-

natore vivente redatto dal Centro Nazionale Trapianti con la collaborazione dei centri trapianto Italiani autorizzati al trapianto da donatore vivente.

Il trapianto di rene in modalità *crossover* e contro gruppo sanguigno sono da considerarsi opzioni di trapianto efficaci e validate per i risultati ottenibili che non differiscono sostanzialmente da quelli del trapianto da vivente tra persone *relate* e gruppo sanguigno compatibili (9).

Il trapianto in modalità *crossover* pur non incidendo in maniera significativa sul numero complessivo di trapianti da vivente, presenta vantaggi comunque non trascurabili.

Permette infatti di far accedere ai benefici del trapianto da donatore vivente pazienti che altrimenti avrebbero la sola possibilità del trapianto da cadavere.

Questi aspetti assumono una rilevanza particolare per i pazienti immunizzati difficilmente trapiantabili che in questo modo avranno una possibilità aggiuntiva di trapianto oltre ai programmi da cadavere già attivi, quali la lista nazionale per pazienti iperimmuni.

L'accesso alla lista crociata per le coppie con *cross-match* positivo è fondamentale non solo per offrire a questi riceventi difficili un'ulteriore opportunità di essere trapiantati ma anche per incrementare la possibilità di trapianto per i pazienti di gruppo sanguigno zero altrimenti penalizzati dalla assenza di donatori omogruppo (6).

Altro aspetto non trascurabile del trapianto *crossover* riguarda gli effetti psicologici positivi per il donatore.

Questa opzione consente di recuperare ed utilizzare un pool consistente di donatori motivati che altrimenti non vedrebbero esaudita la loro volontà di donare e di rendersi utili verso il proprio congiunto, con gli evidenti effetti negativi che questa situazione può comportare per il potenziale donatore e la sua famiglia.

Tutte queste considerazioni positive consentono di superare le problematiche che gravano sui programmi di donazione crociata.

Il processo è complesso, soprattutto dal punto di vista organizzativo, e richiede attenzione ed esperienza consolidata da parte dei centri trapianto.

Le problematiche etiche, psicologiche ed organizzative non devono tuttavia costituire motivo sufficiente per non offrire ai pazienti questa possibilità di trapianto (6, 20).

L'adozione di protocolli condivisi e definiti accuratamente, e la costituzione di un registro unico gestito da organismi centrali, costituiscono garanzia sufficiente per il buon funzionamento ed esito del programma.

L'esperienza Italiana, peraltro ancor di breve durata e consistenza numerica, è risultata efficace e sicura consentendo un buon trapianto a pazienti altrimenti ancora in lista di attesa.

È prevedibile che i risultati del trapianto *crossover*, in

termini numerici, possano incrementare nei prossimi anni in linea con le scelte più recenti di apertura verso il trapianto di rene da vivente e le opzioni di trapianto tese a superare il problema dell'incompatibilità biologica.

Anche il trapianto contro gruppo sanguigno è ormai una realtà in Italia con la realizzazione della prima esperienza a Parma nell'Agosto scorso e l'attivazione del programma anche in altri Centri Trapianto.

TEST DI VERIFICA

1) Quale delle seguenti affermazioni sul trapianto da vivente è esatta:

- a. Miglior sopravvivenza dell'organo rispetto al trapianto da donatore cadavere
- b. Tempi di ischemia fredda ridotti
- c. Possibilità di essere eseguito in fase *preemptive*
- d. Sono vere tutte le precedenti.

2) Nella valutazione del donatore di rene quale, tra quelle elencate, è la causa più frequente di non idoneità alla donazione:

- a. HCV positività
- b. Non accettazione da parte del ricevente
- c. Ipertensione arteriosa
- d. Incompatibilità biologica (*cross-match* positivo o incompatibilità gruppo sanguigno).

3) Il trapianto di rene da donatore vivente non può essere eseguito per incompatibilità di gruppo sanguigno o *cross-match* positivo nel:

- a. 10% dei casi
- b. 20% dei casi
- c. 30% dei casi
- d. 50% dei casi.

4) Il trapianto di rene da donatore vivente con modalità *crossover* è consentito in caso di:

- a. Incompatibilità di gruppo sanguigno donatore/ricevente
- b. Presenza nel ricevente di anticorpi preformati anti HLA verso il donatore
- c. Positività del *cross-match* donatore ricevente
- d. In tutte le condizioni precedenti.

5) Quale delle seguenti affermazioni, relative ai criteri generalmente utilizzati per la definizione delle coppie biologiche, è errata:

- a. Ricercare il miglior risultato per ogni singolo paziente
- b. Ricercare il risultato per il maggior numero di pazienti
- c. È possibile arruolare più donatori per ogni singolo paziente
- d. È preferibile una organizzazione multicentrica con lista unica nazionale.

6) Quale delle seguenti affermazioni relative al protocollo per il trapianto di rene da donatore vivente in modalità crossover redatto dal Centro Nazionale Trapianti è errata:

- a. Le coppie biologiche donatore/ricevente che si formano incrociando donatori e riceventi delle coppie affettive non devono conoscersi tra loro
- b. Il *match* HLA e la fascia di età sono i criteri principali per la definizione delle coppie biologiche
- c. È prevista una valutazione di Parte Terza delle coppie da arruolare nella lista nazionale non solo a livello locale (Centro Trapianti proponente) ma anche nazionale (Centro Nazionale Trapianti)
- d. Nel caso in cui le coppie coinvolte nell'incrocio afferiscano a Centri Trapianto diversi e lontani tra loro è previsto che sia il donatore a spostarsi.

7) Quale delle seguenti affermazioni, in relazione al trapianto di rene con modalità crossover, è errata:

- a. I prelievi degli organi dei donatori coinvolti devono avvenire contemporaneamente
- b. Possono essere coinvolte esclusivamente due coppie
- c. Possono essere coinvolte due o più coppie
- d. Non è richiesta una tecnica chirurgica diversa da quella utilizzata nei trapianti standard.

8) Quale delle seguenti affermazioni sul trapianto di rene da donatore vivente in modalità crossover è esatta:

- a. L'*outcome* del trapianto è diverso dal trapianto tra coppie affettive
- b. L'*outcome* del trapianto è uguale al trapianto tra coppie affettive
- c. L'*outcome* del trapianto è diverso dal trapianto tra coppie affettive per quanto riguarda la sopravvivenza dell'organo
- d. L'*outcome* del trapianto è diverso dal trapianto tra coppie affettive per quanto riguarda la sopravvivenza del paziente.

9) Quale delle seguenti affermazioni relative alla terapia immunosoppressiva del trapianto di rene da donatore vivente, è esatta:

- a. Nei riceventi non immunizzati, come nel trapianto tra coppie affettive, è prevista una triplice terapia di mantenimento
- b. Nei riceventi immunizzati, come nel trapianto tra coppie affettive, è consigliabile una terapia di induzione maggiore

- c. La frequenza del rigetto acuto è simile a quella del trapianto da vivente tra coppie affettive
- d. Sono vere tutte le precedenti.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

RIASSUNTO

Il trapianto di rene da donatore vivente è la miglior opzione di trapianto per i pazienti con ESRD per qualità e sopravvivenza dell'organo. Non tutti i pazienti possono beneficiare di questa opzione per incompatibilità di gruppo sanguigno o immunologica con il loro donatore. In anni recenti sono state proposte alcune opzioni per superare tale barriera basate su terapie immunosoppressive più forti e protocolli di desensibilizzazione che utilizzano plasmaferesi o immunoassorbimento e somministrazione di immunoglobuline. Altra alternativa è la donazione crociata (Paired Exchange o crossover) che è attualmente indicata come la soluzione migliore nelle Linee Guida Internazionali sul trapianto di rene da donatore vivente. Tale opzione è da anni praticata nel mondo, soprattutto negli Stati Uniti, Giappone, Corea del Sud, Europa, Olanda, Romania, Svizzera, Germania e Italia.

La prima esperienza di donazione crociata in Italia è stata eseguita presso il Centro Trapianti di Pisa nel Novembre 2005. Successivamente, il Centro Nazionale Trapianti ha istituito un programma nazionale con registro unico delle coppie candidate al trapianto crossover. In questo modo è stato possibile eseguire una seconda esperienza, nel Dicembre 2007, tra due coppie afferenti al Centro Trapianti di Pisa. Attualmente la lista nazionale è costituita da 17 coppie. I dati di letteratura indicano che il trapianto di rene in modalità crossover presenta buoni risultati paragonabili al trapianto di rene tra coppie affettive. Anche in considerazione dell'esperienza italiana, tale opzione è da ritenersi valida in quanto permette ai pazienti uremici di usufruire dei vantaggi del trapianto da vivente altrimenti non praticabile.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. 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.
2. Meier-Kriesche HU, Kaplan B. Advantages of living donor kidney transplantation in the current era. In: Gaston RS and Wadstrom J, ed. *Living donor kidney transplantation*, London: Taylor & Francis, 2005; 9-20.
3. Ferham-Ekholm I, Thiel GT. Long term risks after living kidney donation. In: Gaston RS and Wadstrom J, ed. *Living donor kidney transplantation*, London: Taylor & Francis, 2005; 99-112.
4. United Network for Organ Sharing, 2005 Organ Procurement and Transplantation Network data. Disponibile su: <http://www.unos.org> (accesso 24 May 2005).
5. Matas AJ, Sutherland DE. The importance of innovative efforts to increase organ donation. *JAMA* 2005; 294: 1691-3.
6. Mahendran AO, Veitch PS. Paired exchange programmes can expand the live kidney donor pool. *Br J Surg* 2007; 94: 657-64.
7. Terasaki PI, Cecka JM, Gjertson DW, Takemoto S. High survival rates of kidney transplants from spousal and living unrelated donors. *N Engl J Med* 1995; 333: 333-6.
8. Delmonico F; Council of the Transplantation Society. Report of the Amsterdam Forum On the Care of the Live Kidney Donor: Data and Medical Guidelines. *Transplantation* 2005; 79 (6 Suppl.): S53-66.
9. Magee CC. Transplantation across previously incompatible immunological barriers. *Transpl Int* 2006; 19: 87-97.
10. Delmonico FL, Morrissey PE, Lipkowitz GS, et al. Donor kidney exchanges. *Am J Transplant* 2004; 4: 1628-34.
11. Kuhen BM. Kidney donor exchange program planned. *JAMA* 2005; 293: 1716.
12. Rapaport FT. The case for a living emotionally related international kidney donor exchange registry. *Transplant Proc* 1986; 18 (Suppl. 2): 5-9.
13. Park K, Moon JI, Kim SI, Kim YS. Exchange-donor program in kidney transplantation. *Transplant Proc* 1999; 31: 356-7.
14. Lucan M. Five years of single-center experience with paired kidney exchange transplantation. *Transplant Proc* 2007; 39: 1371-5.
15. de Klerk M, Keizer KM, Claas FH, Witvliet M, Haase-Kromwijk BJ, Weimar W. The Dutch national living donor kidney exchange program. *Am J Transplant* 2005; 5: 2302-5.
16. Johnson RJ, Allen JE, Fuggle SV, et al. Early experience of paired living kidney donation in the United Kingdom. *Transplantation* 2008; 86: 1672-7.
17. Morrissey PE, Dube C, Gohh R, Yango A, Gautam A, Monaco AP. Good samaritan kidney donation. *Transplantation* 2005; 80 (10): 1369-73.
18. Montgomery RA, Gentry SE, Marks WH, et al. Domino paired kidney donation: a strategy to make best use of live non-directed donation. *Lancet* 2006; 368: 419-21.
19. Rees MA, Kopke JE, Pelletier RP, et al. A nonsimultaneous, extended, altruistic-donor chain. *N Engl J Med* 2009; 360: 1096-101.
20. Kranenburg LW, Visak T, Weimar W, et al. Starting a crossover kidney transplantation program in the Netherlands: ethical and psychological considerations. *Transplantation* 2004; 78 (2): 194-7.
21. Ross LF, Rubin DT, Siegler M, Josephson MA, Thistlethwaite JR Jr, Woodle ES. Ethics of a paired-kidney-exchange program. *N Engl J Med* 1997; 336: 1752-5.
22. Hanto DW. Ethical challenges posed by the solicitation of deceased and living organ donors. *N Engl J Med* 2007; 356: 1062-6.
23. Centro Nazionale Trapianti, 2006 "Protocollo per la realizzazione del trapianto di rene da vivente in modalità crociata. Disponibile su: <http://trapianti.sanita.it>.
24. Keizer KM, de Klerk M, Haase-Kromwijk BJ, Weimar W. The Dutch algorithm for allocation in living donor kidney exchange. *Transplant Proc* 2004; 37: 589-91.
25. Montgomery RA, Zachary AA, Ratner LF, et al. Clinical results from transplanting incompatible living kidney donor/recipient pairs using kidney paired donation. *JAMA* 2005; 294: 1655-63.
26. Park K, Lee JH. Paired-exchange in living donor kidney transplantation. In: Gaston RS, Wadstrom J, ed. *Living donor kidney transplantation*, London: Taylor & Francis, 2005; 143-9.
27. Meier-Kriesche HU, Kaplan B. Waiting time on dialysis as the strongest modifiable risk factor for renal transplant outcomes: a paired donor kidney analysis. *Transplantation* 2002; 74: 1377-81.