

IL TRAPIANTO PRIMA DELLA DIALISI: DICHIARAZIONE A FAVORE

G.P. Segoloni

SCU Nefrologia Dialisi e Trapianto, A.O.U. Molinette S. Giovanni, Torino

Riassunto

Il trapianto renale preventivo, che trova in Italia una realizzazione inferiore a quanto riportato nella maggioranza degli altri Paesi, rappresenta allo stato attuale dell'arte l'opzione trapiantologica che concilia i migliori risultati di sopravvivenza del ricevente e dell'organo con la maggior protezione del livello socio lavorativo del paziente uremico.

Un effetto negativo della dialisi, di per sè, una minor mortalità cardiovascolare, un minor rischio di rigetto acuto e di ritardata ripresa funzionale sono stati presi in considerazione come possibili fattori che possono spiegare la superiorità del trapianto preventivo.

In considerazione della elevata sperequazione fra il numero di trapianti renali annualmente eseguiti in Italia e il numero di pazienti uremici in lista di attesa, il trapianto preventivo riconosce al momento, almeno nel nostro Paese, un'indicazione elettiva soprattutto quando sia disponibile un donatore vivente.

Per quanto concerne il donatore deceduto il trapianto preventivo trova un'indicazione unanimemente condivisa nel caso del giovane inferiore a 18 anni, nel trapianto combinato rene-pancreas e nei trapianti combinati del rene con organi salvavita.

Nel caso di riceventi standard esiste invece un dibattito aperto anche in ragione di una certa eterogeneità di comportamento nelle differenti Regioni. In attesa di un indirizzo condiviso sembra ragionevole a limitarlo a quelle particolari condizioni che possono incentivare una più estensiva utilizzazione dei donatori cosiddetti marginali (doppio trapianto nei riceventi anziani).

Transplantation before dialysis: a statement in favor

Preemptive kidney transplantation is currently considered the optimal initial form of renal replacement therapy not only in terms of clinical outcome (recipient and graft survival) but also in terms of quality of life and social rehabilitation. The benefit of preemptive transplantation is clearly documented by an increasing number of studies based on many single-center experiences and also on the data of international registries. The advantages of receiving a transplant before dialysis (or at least within a few months of its initiation) are statistically evident both in patients receiving cadaver donor grafts and in those receiving living donor grafts. Among the factors that are considered responsible for these favorable results, the avoidance of dialysis-associated morbidity, the lower risk of acute and chronic rejection, the reduced frequency of delayed graft function, and the reduced frequency of cardiovascular mortality seem to play an important role.

In the development of a preemptive transplantation program, however, some ethical issues must be carefully considered. At the moment, at least in most Italian regions, there is a persistent discrepancy between the number of kidney patients transplanted yearly and those still on the waiting list. How and when to allocate kidneys harvested from deceased donors to recipients not yet on dialysis remains a matter of debate. Preemptive allocation limited

✉ Indirizzo degli Autori:

Prof. Giuseppe P. Segoloni

SCU Nefrologia Dialisi e Trapianto

AOU S. Giovanni Battista di Torino

C.so Bramante, 88

10100 Torino

e-mail: giuseppe.segoloni@unito.it

Parole chiave:

Criteria di allocazione,
Trapianto da donatore vivente,
Trapianto predialisi

Key words:

Living donor renal graft,
Marginal donor,
Preemptive transplantation,

to elderly candidates who accept a double kidney transplant from marginal deceased donors is the most feasible choice at the moment. If a living donor is available, however, preemptive transplantation is mandatory and its implementation mainly depends on the efficacy of nephrologic counseling before the initiation of dialysis. (G Ital Nefrol 2009; 26: 650-3)

Conflict of interest: None

PREMESSA

Allo stato attuale delle conoscenze non credo sussistano dubbi sulla superiorità clinica del trapianto renale preventivo rispetto a quello eseguito dopo un periodo consistente di trattamento dialitico. Si deve tuttavia riconoscere che la valenza positiva individuale di questa scelta deve essere valutata, soprattutto nel nostro Paese, alla luce delle sue ricadute sulla comunità dei pazienti lista di attesa.

Pertanto, anche se il mio compito è quello di sostenere questa scelta, ritengo ineludibile concludere la mia dichiarazione a favore tenendo conto di questa considerazione.

Le basi obbiettive e razionali per sostenere il trapianto preventivo sono metodologiche, cliniche, riabilitative ed economiche.

LA DECISIONE DI TRAPIANTARE IL PAZIENTE UREMICO PRIMA DEL TRATTAMENTO DIALITICO DEVE ESSERE CONSIDERATA UNA SCELTA ECCEZIONALE O COSTITUISCE UN'OPZIONE CHE TROVA RISCONTRO ROUTINARIO NELLA COMUNITÀ TRAPIANTOLOGICA?

In effetti, se guardiamo l'esperienza Italiana dove il trapianto preventivo costituisce meno dell'1% delle modalità di inizio trattamento sostitutivo, saremmo portati a pensare si tratti di una soluzione di nicchia, indicata per situazioni particolari per lo più confinate all'ambito pediatrico e diabetologico.

Del tutto differente l'indicazione che ci viene dalla letteratura dove

a partire dagli anni '80 il trapianto renale preventivo costituisce in molti Paesi una percentuale rilevante.

In alcune esperienze monocentriche arriva fino ad un massimo del 40% dei trapianti renali complessivamente eseguiti e si attesta comunque oltre il 10% nei grandi Registri (Tab. I).

Questa discordanza solleva 2 domande fondamentali: quali sono le ragioni del trascurabile spazio riservato al trapianto preventivo in Italia e in che misura questo atteggiamento di rifiuto-diffidenza resta, oggi, ancora giustificabile.

È verosimile, a nostro parere, che questi interrogativi trovino le loro principali risposte in parte nell'inconsistente sviluppo del trapianto da donatore vivente in Italia, ma anche nella mancata convinzione, da parte di molti Nefrologi, della bontà del trapianto prima della dialisi.

Su quest'ultimo punto pesano probabilmente ricordi di esperienze datate e mancata conoscenza dei risultati di oggi.

In effetti, agli inizi degli anni '80 molti Autori suggerivano che una storia di dialisi cronica alle spalle correlava con maggiori probabilità di successo del trapianto (1), mentre affrontare il trapianto preventivo comportava un maggior rischio di insuccesso.

QUALI SONO OGGI I RISULTATI RIPORTATI A PROPOSITO DEL TRAPIANTO PREVENTIVO?

A partire dagli anni '90, una serie di segnalazioni autorevoli (2-4) e confermate, hanno definitivamente fatto riconoscere al trapianto preventivo una indiscutibile superiorità.

Per tutte, particolarmente significativo, lo studio di Meier-Kriesche (5) che paragona i risultati di sopravvivenza fra i riceventi che hanno ricevuto il rene dallo stesso donatore deceduto ma che si differenziano fra loro per la durata della storia di dialisi.

TABELLA I - PERCENTUALE DEL TRAPIANTO PREVENTIVO SUL NUMERO COMPLESSIVO DI TRAPIANTI ESEGUITI NELLE ESPERIENZE DI SINGOLI CENTRI E NEI REPORTS DI REGISTRI INTERNAZIONALI

AUTORE	N° TX	PRE %	REFERENZA
D. Fryd 1968-84	1742	8	Transplant Proc 1987; XIX; 1: 1557-58
A. Foss 1984-96	141	39	Transplantation 1998; 6: 649-52
Donnelly 1982-92 (CTS)	11.913	10	Transpl Proc 1996; 28 (6): 3566-70
A. Asderakis 1980- 95	1463	11	NDT 13,1799-1803
Papalois VE 1984-98	1849	21	Transplantation 2000; (4): 625-31
UNOS 1995-1998	38656	13	Am Soc Nephrol 2002; 13: 1358-64
ANZDATA 1991-05	2603	22	Nephrology 2008; 13: 535-540

La coorte di quelli che hanno dializzato meno di sei mesi, dimostra a dieci anni una superiorità di sopravvivenza altamente significativa, 63 vs 23%.

Da ricordare anche il recentissimo report del Registro Australiano (6) che conferma anche nel trapianto da donatore vivente la superiorità del trapianto preventivo sia per quanto riguarda la sopravvivenza del ricevente che del rene.

QUALI I POSSIBILI FATTORI CHE POSSONO SPIEGARE LA SUPERIORITÀ DEL TRAPIANTO RENALE PREVENTIVO?

Se la superiorità del trapianto preventivo costituisce oggi un'evidenza clinica incontrovertibile, ne restano, invece, meno ben definite le ragioni.

Fra i differenti fattori che sembrano intervenire nel condizionare i migliori risultati clinici osservati nel trapianto preventivo i più accreditati sono:

1) Effetto negativo della dialisi.

Suggestivo in questo senso lo studio di Goldfarb-Rumyantzev (7) che nell'ambito di una casistica di oltre 80000 trapianti, dimostra come il rischio di morte e di perdita del rene aumentino progressivamente, in modo statisticamente significativo con il crescere della durata della dialisi.

Fino a 180 giorni non si evidenzia alcun effetto negativo, oltre, il rischio cresce fino al 68 al V anno. Analoghe conclusioni emergono anche per quanto concerne il trapianto da donatore vivente, nel già citato studio del Registro ANZDATA, dove si osserva che non esiste differenza per fra i riceventi di trapianto prima della dialisi rispetto a quello con una storia dialitica inferiore a i 90 giorni (6), mentre il rischio di insuccesso aumenta in modo significativo oltre tale limite.

2) Minor incidenza del rigetto acuto.

Nello studio di Mange (8) emer-

ge una correlazione statisticamente significativa fra il rischio di sviluppare rigetto acuto nel primo mese e l'aumentare dell'anzianità di dialisi. L'HR risulta di 1.71 per coloro che hanno fatto dialisi per meno di 174 giorni, ma sale a 3.95 per coloro che hanno alle spalle un trattamento superiore i 2 anni. Possibile spiegazione di questa minore suscettibilità al rigetto acuto da parte di manca dell'esperienza dialitica sono supportate dalla segnalazione nei pazienti uremici non ancora dializzati di un più marcato stato immunodepressivo ed il riscontro di una maggiore espressione delle popolazioni Th1 nei pazienti dializzati rispetto ai controlli sani.

3) Minore incidenza di ritardata ripresa funzionale intesa sia come necessità di dialisi nei primi 7 giorni o come ritardo nella caduta della creatinina in prima giornata.

Un recente studio del Registro Canadese riporta nei riceventi trapiantati entro un anno dall'inizio della terapia sostitutiva artificiale, una significativa riduzione di ritardata ripresa funzionale, considerata dalla maggioranza degli Autori come un significativo fattore di rischio per la sopravvivenza dell'organo a medio lungo termine (9).

4) Minore mortalità cardiovascolare (4).

5) Minore impatto negativo sulla qualità di vita del paziente e della sua famiglia. Migliore protezione del livello riabilitativo.

Per quanto riguarda l'aspetto riabilitativo e psicologico vi è un unanime consenso come ovvio, sulla superiorità del trapianto preventivo.

La possibilità di evitare lo stress dell'esperienza dialitica ha ricadute altamente positive, e del tutto comprensibili, sul paziente e sull'entourage, risparmiando ansie e depressione inevitabilmente correlate con questo tipo di trattamento (10).

Sotto l'aspetto più strettamente socio riabilitativo, poi, il passaggio diretto dall'uremia terminale al trapianto renale può evitare la com-

promissione dell'attività lavorativa.

La salvaguardia del potenziale lavorativo è un elemento fondamentale nella qualità di vita nei confronti del quale la dialisi continua a rimanere un fattore di danno, in molti casi irreparabile.

Come ricordava Thiel (11) già dieci anni or sono, un trapianto preventivo può permettere di ricondurre l'interferenza sull'attività lavorativa a poco più di quella indotta da un periodo di ferie estive.

CON IL TRAPIANTO PREVENTIVO NON SI CORRE IL RISCHIO DI TRAPIANTARE PRIMA DI QUANDO CLINICAMENTE NECESSARIO?

In una dichiarazione a favore non deve essere trascurato un commento sulla legittima preoccupazione che il trapianto preventivo potrebbe comportare il rischio di trapiantare chi del trapianto realtà non necessita ancora.

Un valore di GFR inferiore a 15 mL/min (naturalmente nel contesto clinico di una nefropatia evolutiva), era già stato segnalato in passato come un valore di sicurezza (12), ed attualmente è anche quello che ci risulta proposto dai programmi che in Italia prendono in considerazione il trapianto preventivo da donatore deceduto.

Conferma la generale correttezza dell'approccio la segnalazione di Mange (13), che riporta in una serie 4095 trapianti preventivi, un valore medio di GFR di 9.9 mL/min (14 mL il valore di GFR consigliato per l'inizio del trattamento sostituito dalle KDOQI).

Inoltre da un punto di vista etico crediamo sia importante ricordare anche un aspetto più generale, basato più che su dati della letteratura, sull'esperienza dello scrivente.

La possibilità di aprire la lista di attesa al paziente non ancora in dialisi rappresenta un importante argomento per disincentivare il

mercato di reni dal terzo mondo che, proprio per l'accesso facilitato a questa particolare modalità di trapianto, esercitano un formidabile potere di attrazione su molti pazienti italiani.

CONCLUSIONI

In conclusione mi sembra che da un punto di vista generale e concettuale si possa essere tutti d'accordo che il trapianto preventivo costituisce il *golden standard* nell'ambito delle modalità trapiantologiche oggi disponibili.

La sua attuazione su ampia scala con donatore deceduto, tuttavia, in Italia, trova ancora una restrizione del tutto condivisibile, per la sperequazione fra il numero dei pazienti annualmente trapiantati ed il numero di candidati ancora in lista di attesa.

Merita forse una considerazione

a parte la messa in atto di programmi ad hoc per situazioni particolari che potrebbero favorire una maggiore utilizzazione degli organi cosiddetti "marginali" (es. trapianto preventivo per candidati di una certa età che aderiscano ad un programma di doppio trapianto).

Sembra invece incontrovertibile, anche da un punto di vista etico, che nel caso sia disponibile un donatore vivente, il trapianto preventivo dovrebbe essere un atto dovuto in quanto si accorda con la migliore garanzia di un favorevole risultato.

Una strategia di questo tipo, tuttavia, può essere realizzato al meglio solo quando sia supportata da una informazione adeguatamente tempestiva così da permettere al paziente ed al suo *entourage*, una maturazione consapevole della scelta e al centro trapianti un sufficiente margine organizzativo.

Come dimostra l'interessante lavoro di Mange (14) che analizza

le dinamiche che intervengono nella scelta del trapianto preventivo presso l'ambulatorio dedicato dell'Università della Pennsylvania, il Nefrologo è un interlocutore elettivo nell'orientare verso questo tipo di scelta il paziente uremico e come tale deve essere conscio della sua responsabilità.

In ogni caso merita ricordare che tutti gli operatori sanitari coinvolti nel processo assistenziale del paziente uremico *end-stage*, sono sempre tenuti ad una corretta informazione delle possibilità terapeutiche disponibili e che il prerequisito per assolvere correttamente tale compito è un costante aggiornamento nei progressi in questo settore in continua evoluzione.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

L'Autore dichiara di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Kramer P, Broyer M, Brunner EP, et al. Combined report on regular dialysis and transplantation in Europe, XII, 1981. Proc Eur Dial Transplant Assoc 1983; 19: 4-59.
2. Katz S, Kerman RH, Golden D, et al. Preemptive transplantation--analysis of benefits and hazards in 85 cases. Transplantation 1991; 51: 351-5.
3. Roake JA, Cahill AP, Gray CM, Gray DW, Morris PJ. Preemptive cadaveric renal transplantation--clinical outcome. Transplantation 1996; 62: 1411-6.
4. Papalois VE, Moss A, Gillingham KJ, Sutherland DE, Matas AJ, Humar A. Pre-emptive transplants for patients with renal failure: an argument against waiting until dialysis. Transplantation 2000; 70: 625-31.
5. 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.
6. Milton CA, Russ GR, McDonald SP. Pre-emptive renal transplantation from living donors in Australia: effect on allograft and patient survival. Nephrology (Carlton) 2008; 13: 535-40.
7. Goldfarb-Rumyantzev A, Hurdle JF, Scandling J, et al. Duration of end-stage renal disease and kidney transplant outcome. Nephrol Dial Transplant 2005; 20: 167-75. Epub 2004 Nov 16.
8. Mange KC, Joffe MM, Feldman HI. Dialysis prior to living donor kidney transplantation and rates of acute rejection. Nephrol Dial Transplant 2003; 18: 172-7.
9. Keith DS, Cantarovich M, Paraskevas S, Tchervenkov J. Duration of dialysis pretransplantation is an important risk factor for delayed recovery of renal function following deceased donor kidney transplantation. Transpl Int 2008; 21: 126-32. Epub 2007 Oct 17.
10. Starzomsky R, Hilton A. Patient and family adjustment to kidney transplantation with and without an interim period of dialysis. Nephrol Nurs J 2000; 27 (1): 17-8, 21-32; discussion 33, 52.
11. Thiel G. Living kidney donor transplantation--new dimensions. Transpl Int 1998; 11 (Suppl. 1): S50-6.
12. Vanrenterghem Y, Verbeckmoes R. Pre-emptive kidney transplantation. Nephrol Dial Transplant 1998; 13: 2466-8.
13. Mange KC, Weir MR. Preemptive renal transplantation: why not? Am J Transplant 2003; 3: 1336-40.
14. Weng FL, Mange KC. A comparison of persons who present for preemptive and nonpreemptive kidney transplantation. Am J Kidney Dis 2003; 42 (5): 1050-7.