

IL DIBATTITO SUL TRAPIANTO *PREEMPTIVE*: I LIMITI E LE PERPLESSITÀ

P. Rigotti, C. Silvestre

SSD Trapianti Rene e Pancreas, Azienda Ospedale, Università degli Studi, Padova

Riassunto

Nonostante il trapianto preemptive offra vantaggi in termini clinici e di qualità di vita, rispetto al trapianto eseguito dopo l'inizio della dialisi, in Italia, la possibilità di aprire le liste di attesa ai pazienti non ancora in dialisi è ancora un argomento dibattuto. È stato calcolato che con l'apertura delle liste d'attesa ai pazienti in stato predialitico quasi 20000 pazienti sarebbero candidabili al trapianto preemptive. Considerando che in Italia sono oltre 7000 i pazienti dializzati già in lista, con un tempo d'attesa medio superiore ai tre anni e che il numero di nuovi inserimenti in lista è superiore rispetto al numero di trapianti eseguiti, l'attivazione di un programma di trapianto preemptive da cadavere solleverebbe problemi di equità, soprattutto per quanto riguarda l'allocatione degli organi.

The debate on preemptive transplantation: queries and limits

Compared to kidney transplants performed in patients already on dialysis, preemptive kidney transplantation offers advantages both clinically and in terms of quality of life. However, in Italy, giving predialysis patients access to the waiting list remains an issue of debate. It has been estimated that, with the inclusion of predialysis patients, almost 20,000 patients would be candidates for preemptive kidney transplants. Currently, in Italy more than 7000 dialysis patients are on the waiting list, the average waiting time is longer than three years, and the number of new admissions is higher than the number of transplants performed. Therefore, the activation of a preemptive kidney transplant program from cadaver donors would raise equity issues related to organ allocation. (G Ital Nefrol 2009; 26: 654-7)

Conflict of interest: None

✉ Indirizzo degli Autori:

Prof. Paolo Rigotti
SSD Trapianti Rene e Pancreas
Azienda Ospedale
Università di Padova
Via Giustiniani, 2
35128 Padova
e-mail: paolo.rigotti@unipd.it

Parole chiave:

Lista d'attesa,
 Preemptive,
 Problemi etici,
 Trapianto di rene

Key words:

Waiting list,
 Preemptive,
 Ethical issues,
 Kidney transplantation

INTRODUZIONE

Il trapianto renale *preemptive* rappresenta indubbiamente un'opzione terapeutica che, rispetto al trapianto nel paziente già in trattamento dialitico, offre vantaggi in termini di sopravvivenza sia del paziente che del *graft*, di qualità di vita e di riduzione dei costi.

È ormai superata la convinzione che la dialisi, grazie ad un potenziale effetto immunodepressivo dell'uremia, abbia un ruolo protet-

tivo sui risultati del trapianto; l'unica perplessità invece non ancora completamente risolta, riguarda la minore aderenza alla terapia immunosoppressiva che sarebbe stata evidenziata nei pazienti trapiantati prima del trattamento dialitico (1).

Attualmente in Italia le possibilità di eseguire il trapianto *preemptive* sono limitate al trapianto di rene da donatore vivente oppure nell'ambito di programmi particolari, come ad esempio: ai pazienti diabetici di tipo I con insufficienza renale croni-

ca candidati al trapianto simultaneo di rene e pancreas e nell'area NITp ai riceventi anziani in lista d'attesa per trapianto di doppio rene.

In queste situazioni il trapianto *preemptive* trova completa giustificazione ed anche presso il nostro Centro Trapianti, l'attività di trapianto *preemptive* ha rappresentato 11.3% dei trapianti da donatore vivente e il 14% dei trapianti combinati di rene e pancreas.

Per quanto riguarda il trapianto di rene da donatore cadavere, in

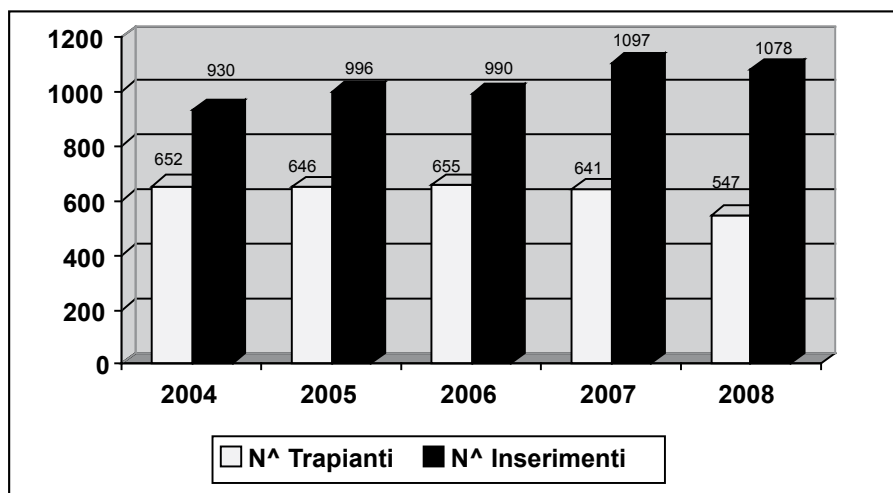


Fig. 1 - Attività NITp 2004-2008: rapporto tra numero di trapianti eseguiti e numero di nuovi inserimenti in lista.

Italia, solamente la Regione Toscana ha recentemente avviato un programma di trapianto *preemptive*, giustificato dall'elevato indice di donazione di questa regione che consente un rapido smaltimento della lista d'attesa.

Il dibattito sul trapianto *preemptive* non verte dunque sulla valenza clinica di questa procedura, ma piuttosto sulla reale possibilità di attuare anche in Italia un programma sistematico di trapianto *preemptive* da donatore cadavere senza interferire negativamente sugli attuali programmi di trapianto.

L'ostacolo principale alla realizzazione di questo programma è attualmente rappresentato dalla numerosità della lista d'attesa e dalla conseguente lunga durata del tempo d'attesa.

LA NUMEROSITÀ DELLA LISTA D'ATTESA

Nel nostro paese al 31 Dicembre 2008 i pazienti iscritti in lista d'attesa per trapianto di rene risultavano essere 7158. Nel 2008, in Italia, sono stati eseguiti 1526 trapianti di rene (2). I dati del *Nord Italia Transplant program* (NITp) confermano la tendenza nazionale: dal 2004 al 2008, il numero dei pazienti in lista d'attesa è progressivamente e

costantemente aumentato, al punto che nell'ultimo anno il numero di nuovi inserimenti in lista ha superato di quasi due volte il numero di trapianti eseguiti (3).

La scelta o meno di aprire la lista di attesa ai pazienti in stato predialitico non può prescindere da una valutazione di quanti nuovi inserimenti comporterebbe il trapianto *preemptive*.

Il trapianto preventivo di rene è un trattamento che deve essere adottato solo negli stadi avanzati della patologia renale; un'analisi dei dati dell'USRDS (*United States Renal Data System*), ha mostrato che il trapianto *preemptive* eseguito con una GFR ancora elevata non garantisce risultati migliori rispetto al trapianto eseguito con una funzionalità renale ridotta (4). Sono quindi da considerare candidabili al trapianto *preemptive* i pazienti con una *clearance* della creatinina compresa fra 15-29 mL/min (stadio IV dell'IRC) (5).

Secondo lo studio INCIPE (6), eseguito sulla popolazione del Veneto negli anni 2006-2007, la prevalenza dell'IRC in stadio IV è pari all'incirca allo 0.22%, ovvero, su una popolazione di 4642889, oltre 10000 pazienti. Considerando di questi, solamente il 15% candidato al trapianto, nella nostra Re-

gione sarebbero 1530 i malati che potrebbero accedere alla lista d'attesa come *preemptive*. Estendendo lo stesso ragionamento all'intera popolazione italiana (60054511 di persone), ben 19800 pazienti sarebbero candidabili al trapianto *preemptive*.

Alla luce di queste considerazioni è evidente che l'apertura della lista ai pazienti *preemptive* incrementerebbe la numerosità della lista d'attesa del 277%.

DURATA DEL TEMPO D'ATTESA IN LISTA

L'immissione in lista di pazienti non ancora in dialisi andrebbe ovviamente a influire non solo sulla numerosità della lista, ma anche sul tempo d'attesa globale che nel nostro paese è già superiore ai tre anni.

È altresì importante sottolineare che al tempo d'attesa in lista attiva per trapianto si somma il lungo tempo d'attesa in dialisi prima dell'inserimento in lista. Secondo i dati NITp i tempi di attesa in dialisi prima dell'iscrizione in lista per trapianto di rene sono di 672.7 giorni nel 2006 e superiori a 700 giorni nel 2007 (7).

Considerando che il tempo d'attesa medio per il trapianto renale in Italia è di circa 4.5 anni (tempo necessario per l'immissione in lista 1.5 anni + tempo medio d'attesa in lista attiva 3 anni) e che con una perdita di *clearance* della creatinina di 7.5 mL/min/anno (8), il tempo di progressione dall'IRC in stadio IV alla dialisi è di circa 3 anni (9), è inevitabile chiedersi quanti dei pazienti entrati in lista prima dell'inizio del trattamento dialitico potrebbero concretamente essere trapiantati *preemptive*.

Al contrario, un intervento utile a ridurre la durata della dialisi pre-trapianto può essere realizzato avviando l'iter degli accertamenti per la valutazione dell'idoneità ancora in fase pre-dialitica e facendo coin-

TABELLA I - DATI NITp 2006-2007: TEMPO MEDIO DI ATTESA IN DIALISI PRIMA DELLA PRIMA ISCRIZIONE IN LISTA PER TRAPIANTO DI RENE

	Tempo medio d'attesa in dialisi prima dell'inserimento in lista	
	Centri NITp	Centri Extra NITp
2006	638 gg	746 gg
2007	691 gg	857 gg

cidere il momento di avvio del trattamento dialitico con l'immissione in lista d'attesa attiva del paziente.

Un altro argomento sostenuto da chi promuove il trapianto *preemptive* è che senza aver fatto dialisi aumenta la probabilità di successo del trapianto, ma è altrettanto ben dimostrato che anche l'anzianità di dialisi condiziona, negativamente, sia la sopravvivenza del paziente sia quella del rene e di conseguenza il prolungamento dell'attesa, per l'aumento della numerosità della lista, avrebbe effetti negativi nei pazienti già in dialisi.

PROBLEMI DI EQUITÀ

Kasike (10) nel 2002, in uno studio retrospettivo su 38836 trapianti di rene eseguiti tra il 1995-1998, analizzando i potenziali benefici del trapianto, ha dimostrato che i vantaggi del trapianto *preemptive* non sono ugualmente condivisi tra i riceventi. È emerso che il ricevente "ideale" di un trapianto *preemptive* da cadavere è più frequentemente di razza bianca (piuttosto che di razza nera o ispanica), ha un diploma di laurea, un lavoro stabile e un'assicurazione medica privata.

Negli ultimi anni la regione Toscana ha registrato un importante aumento del tasso di donazione passando da 5.4 donatori utilizzati per milione di popolazione (pmp) nel 1993 a 34.6 donatori pmp nel 2007. L'espansione delle donazioni

ha ovviamente determinato una riduzione del numero di pazienti in lista per trapianto ed attualmente in Toscana il numero di trapianti eseguiti annualmente è più o meno equivalente al numero di nuovi inserimenti in lista d'attesa. A partire da Ottobre 2006 è iniziato un programma di trapianto da cadavere *preemptive*, con la possibilità di inserire in lista di attesa anche pazienti non ancora in trattamento dialitico ma che abbiano un filtrato glomerulare <20 mL/min.

Secondo i dati preliminari recentemente pubblicati (11) da Ottobre 2006 ad Ottobre 2008, 163 pazienti sono entrati in lista d'attesa per trapianto presso il Centro Trapianti di Firenze; il 26.4% (43 pazienti) erano *preemptive* e di questi il 36.6% erano residenti in Toscana. Dopo un'attesa media di 10.3 ± 6.4 mesi, 58 pazienti su 163 (35.6%) sono stati trapiantati: in particolare il tempo d'attesa in lista è stato di 331 ± 203 giorni nel gruppo dei dializzati e solamente di 252 ± 151 giorni ($P=.022$) per il gruppo dei *preemptive*; anche la percentuale di trapianti eseguiti è stata superiore nel gruppo dei *preemptive* 39.5% (17/43 pazienti) rispetto ai pazienti in dialisi 34.7% (41/120 pazienti). In entrambi i gruppi, i pazienti residenti in Toscana hanno avuto una maggiore probabilità di essere trapiantati rispetto ai residenti fuori regione.

Questa politica di assegnazione degli organi ha quindi, almeno

apparentemente, determinato uno svantaggio per i pazienti dializzati; mentre una più equanime distribuzione delle risorse dovrebbe garantire sempre la priorità di trapianto per i pazienti già dializzati. E poi discutibile che i pazienti *preemptive* residenti nella regione, sede del Centro Trapianti, abbiano la priorità verso i pazienti già in dialisi da lungo tempo, ma residenti fuori regione.

La possibilità di attivare un programma di trapianto *preemptive* pone quindi alcuni problemi di etica, specialmente per quanto riguarda l'allocazione delle risorse (12). Per tale motivo l'inserimento in lista prima della dialisi dovrebbe essere rigorosamente regolamentato e l'anzianità di dialisi e di attesa in lista dovrebbero rappresentare sempre un diritto di precedenza.

È auspicabile una regolamentazione nazionale senza lasciare ai singoli Centri Trapianti o alle singole Regioni la determinazione dei propri criteri di accesso e di assegnazione degli organi disponibili.

CONCLUSIONI

L'attivazione di un programma di trapianto di rene *preemptive* da cadavere non è al momento realizzabile nel nostro Paese, senza comportare dei gravi squilibri negli attuali programmi di trapianto. Obiettivi sicuramente più concreti e da perseguire nell'immediato futuro sono a nostro parere: 1) la promozione del trapianto da vivente che permette una facile realizzazione del trapianto *preemptive*; 2) la riduzione del tempo d'attesa per l'inserimento in lista nei pazienti già in dialisi.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Katz SM, Kerman RH, Golden D, et al. Preemptive transplantation--an analysis of benefits and hazards in 85 cases. *Transplantation* 1991; 51 (2): 351-5.
2. Fonte dati: Sistema informativo trapianti. Sito ufficiale Centro Nazionale Trapianti.
3. Fonte dati: Nord Italia Transplant program (NITp).
4. Ishani A, Ibrahim HN, Gilbertson D, Collins AJ. The impact of residual renal function on graft and patient survival rates in recipients of preemptive renal transplants. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 1275-82.
5. Akkina SK, Connaire JJ, Snyder JJ, Kasiske BL. Earlier is not necessarily better in preemptive kidney transplantation. *Am J Transplant* 2008; 8: 2071-6. Epub 2008 Sep 8.
6. Giovanni Gambaro ed Alessandro Gemelli. *Epidemiologia delle nefropatie nel Veneto: risultati dello studio INCIPE*. XXIII Convegno della Sezione Triveneta, Dolo (VE), Settembre 2008.
7. Fonte dati: Nord Italia Transplant program (NITp).
8. Trivedi HS, Pang MM, Campbell A, Saab P. Slowing the progression of chronic renal failure: economic benefits and patients' perspectives. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 721-9.
9. Biesenbach G, Schmekal B, Pieringer H, Janko O. Rate of decline of GFR and progression of vascular disease in type 2 diabetic patients with diabetic or vascular nephropathy during the last three years before starting dialysis therapy. *Kidney Blood Press Res* 2006; 29: 267-72. Epub 2006 Oct 11.
10. Kasiske BL, Snyder JJ, Matas AJ, Ellison MD, Gill JS, Kausz AT. Preemptive kidney transplantation: the advantage and the disadvantaged. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1358-64.
11. Salvadori M, Bertoni E, Rosso G, Larti A, Rosati A. Preemptive cadaveric renal transplantation: fairness and utility in the case of high donation rate--pilot experience of Tuscany region. *Transplant Proc* 2009; 41: 1084-6.
12. Petrini C. Ethical issues in preemptive transplantation *Transplant Proc* 2009; 41: 1087-9.