

PREVENIRE E RIDURRE LE COMORBILITÀ NEI CANDIDATI AL TRAPIANTO DI RENE PER MIGLIORARE I RISULTATI POST-TRAPIANTO

G. Mosconi, M.P. Scolari, G. Feliciangeli, G. Liviano D'Arcangelo, O. Baraldi, C. Fantinati, S. Cristino, D. Conte, N. Lanci, L. Panicali, S. Stefoni

Unità Operativa di Nefrologia e Dialisi Centro Trapianti di Rene, Policlinico Universitario "S. Orsola", Bologna

Comorbidity prevention in kidney transplant waiting list patients

The correct and constant management of transplant waiting lists is necessary for the optimal utilization of the limited number of organs available for transplantation. The guidelines regarding placement on transplant waiting lists (absolute and relative contraindications) are well documented, even though they are in constant development. The criteria for the monitoring of patients on waiting lists, however, are not so well defined; this aspect is subject to careful evaluation on account of the widening of the criteria for transplantation suitability, the increase in the average age of patients, a rise in the number of enrolments and, as a result, prolonged waiting time (in Italy, the average time spent on a waiting list is 37 months). During the waiting period, a greater risk of clinically significant comorbidities and mortality, above all from cardiovascular events, has been noted (the annual mortality is 5-7% in the US, 1.3% in Italy).

An in-depth clinical and instrumental study of patients with chronic renal failure is necessary when screening eligible candidates for transplant programs, individualizing therapeutic strategies, and identifying patients for whom the risks outweigh the potential benefits. Clinical and instrumental monitoring, as well as adequate treatment of comorbidities during the waiting period, can help improve the post-transplant outcome. This work examines the study algorithms and monitoring procedures for patients on kidney transplant waiting lists. (G Ital Nefrol 2009; 26 (Suppl. S45): S37-45)

Conflict of interest: None

KEY WORDS:

Kidney transplantation, Waiting list, Cardiovascular prevention, Transplant outcomes

PAROLE CHIAVE:

Epatopatia, Lista di Attesa, Malattia Cardiovascolare, Neoplasie, Trapianto di Rene

✉ Indirizzo dell'Autore:

Dr. Giovanni Mosconi
Unità Operativa di Nefrologia
Dialisi e Trapianto di Rene
Policlinico Universitario "S. Orsola"
Via G. Massarenti, 9
40138 Bologna
e-mail: nefrolab@aosp.bo.it

INTRODUZIONE

Il trapianto renale costituisce la più efficace opzione terapeutica per i pazienti affetti da insufficienza renale cronica terminale in tutte le diverse fasce di età ed anche in presenza di donatori subottimali (1-5). I criteri di idoneità ai programmi di trapianto si sono progressivamente allargati; in linea con il cambiamento della popolazione attualmente in trattamento dialitico si registra un aumento della richiesta di trapianto di rene anche in pazienti di età avanzata gravati da comorbilità cardiovascolari. Si acuisce il problema della discrepanza tra richiesta di trapianto e disponibilità di organi nonostante un continuo incremento dell'accettazione di donatori non ottimali (6-8). Il prolun-

garsi dei tempi di permanenza in lista si correla negativamente con i risultati post-trapianto in termini sia di sopravvivenza del *graft* che del paziente e comporta un aumentato rischio di morte nel periodo pre-trapianto (9). Negli Stati Uniti viene riportato nel 2006 un aumento delle richieste di inserimento in lista del 20% a fronte di un aumento dell'attività di trapianto del 4%. Le proiezioni di tale tendenza, considerando i dati di trapianto e di immissione in lista registrati nel periodo 1997-2006, fanno prevedere nel 2020 circa 120000 iscrizioni rispetto alle attuali 88000, con una sempre maggior prevalenza di pazienti sospesi per problemi clinici (10). Sempre secondo dati Statunitensi ad una analisi retrospettiva (periodo considerato 1995-2003) le possibilità di inserimento in lista risultano non anco-

ra del tutto uniformi (134382 pazienti con aspettativa >5 anni non valutati per programmi di trapianto) (11).

I dati dell'*United Network for Organ Sharing* (UNOS) riportano oggi tempi medi di attesa in lista variabili tra 24.4 e 61.2 mesi (mediamente 37.8 mesi). Viene segnalata una mortalità annuale in lista compresa fra il 4 e l'8% (1, 6, 12, 13). In Italia il tempo di permanenza in lista risulta di 3.1 anni (dati del Centro Nazionale Trapianti CNT relativi al 2007). I dati di mortalità sono significativamente inferiori a quelli Americani (1.3%). Nel nostro paese, negli ultimi anni, non si è registrato un significativo incremento numerico dei pazienti in lista di attesa (6842 pazienti iscritti al 31/12/2002, 6881 al 31/12/2008) grazie soprattutto ad un continuo lavoro di aggiornamento delle liste di attesa e di periodica verifica delle posizioni dei singoli pazienti (2% di uscite/anno per sopraggiunta non idoneità clinica, dati CNT).

L'esperienza del Centro Trapianti di Rene del Policlinico "S. Orsola" è in linea con i dati internazionali e nazionali; complessivamente si evidenzia un progressivo aumento dell'età sia dei riceventi che dei donatori ed un elevato *turnover* dei pazienti iscritti. Il periodo 2002-2007 è stato caratterizzato da 1748 nuovi ingressi e da 1605 uscite di lista di cui 317 per decesso o sopraggiunta non idoneità clinica; l'uscita per motivi clinici è particolarmente rilevante nei pazienti più anziani (>60 anni) come evidenziato nella Figura 1.

Dall'insieme dei dati si evince l'esigenza di una adeguata gestione dei pazienti e delle liste di attesa di trapianto (algoritmi di studio e monitoraggio) per una ottimale destinazione degli organi disponibili (13-15). La stratificazione del rischio dei singoli pazienti e la piena collaborazione con i Centri Dialisi (trattamento delle comorbidità, temporanea sospensione in presenza di patologie di rilievo in atto) risultano essenziali nella fase di permanenza in lista di attesa.

Obiettivo del lavoro è quello di ipotizzare, sulla base dei dati della letteratura e della esperienza del nostro Centro, un algoritmo di valutazione clinica e strumentale dei pazienti inseriti in lista di attesa, focalizzando l'attenzione sugli aspetti cardiologici, vascolari, neoplastici, infettivi, osteoarticolari ed immunologici.

INSERIMENTO E MONITORAGGIO STRUMENTALE IN LISTA DI ATTESA

Controindicazioni all'inserimento in lista di attesa

Negli ultimi anni si sono progressivamente ridotte le controindicazioni assolute all'inserimento in lista di attesa di trapianto; tali variazioni risentono ovviamente dei cambiamenti registrati in generale nella popola-

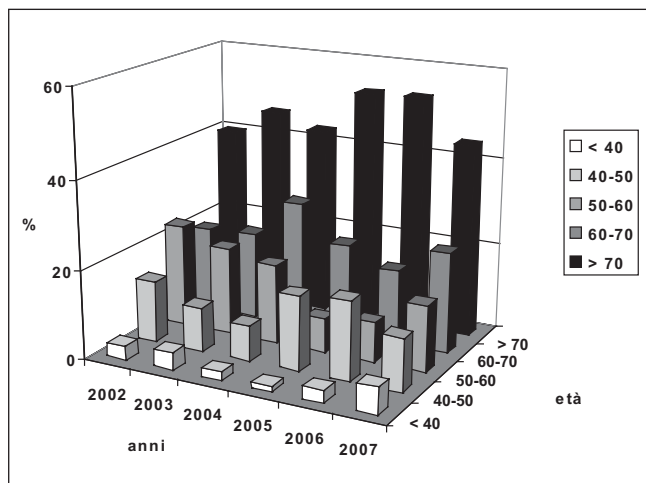


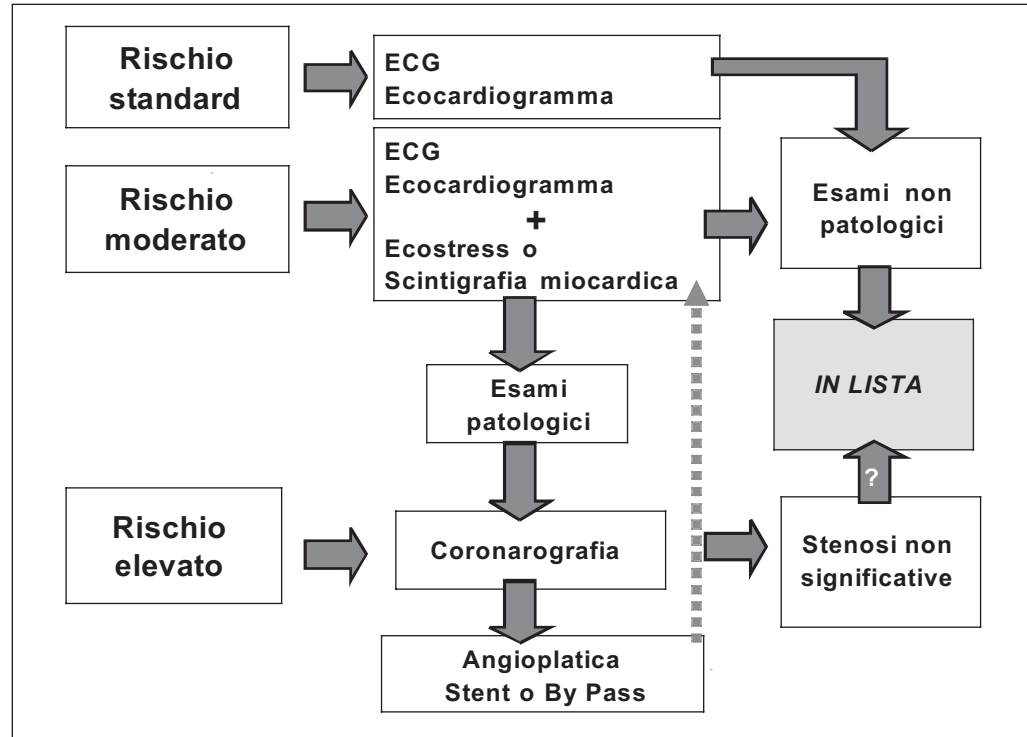
Fig. 1 - Uscite dalla lista di attesa di trapianto di rene per motivi clinici (n. 317) nel periodo 2002-2007 (pazienti suddivisi per fasce di età).

zione in trattamento dialitico (aumento di età dei pazienti, incremento delle comorbidità). In un'ottica di adeguata utilizzazione delle risorse (disponibilità di organi) vanno peraltro individuati ed esclusi da programmi di trapianto i pazienti nei quali il rischio risulti significativamente superiore ai potenziali vantaggi.

La maggior parte dei Centri non considera oggi l'età anagrafica un criterio di esclusione a priori; viene valutata l'età "biologica" anche se ovviamente nei pazienti di età >60 anni lo studio deve essere particolarmente approfondito per escludere problemi cardiovascolari o patologie neoplastiche occulte. Pazienti con patologie infettive quali l'HIV non evoluta in AIDS, possono oggi essere inseriti in programmi di trapianto sulla base di specifici protocolli di studio nazionale. A differenza del passato, patologie ematologiche quali la gammopatia monoclonale, richiedono uno stretto monitoraggio, ma non costituiscono un criterio di esclusione. Pazienti con insufficienza renale cronica secondaria ad amiloidosi possono essere iscritti in lista di attesa, previo un esatto inquadramento etiologico ed un adeguato trattamento (compreso autotrapianto di midollo osseo) una volta esclusi coinvolgimenti sistemici (miocardio, intestino).

Attualmente presso il nostro Centro le sole controindicazioni assolute al singolo trapianto di rene sono costituite da neoplasie maligne non trattate, severa patologia neuropsichica senza adeguato supporto familiare, cirrosi epatica scompensata, severa patologia ischemica miocardica, vasculopatia polidistrettuale non passibile di correzione, severa insufficienza cardiaca (classe NYHA III e IV). Per quadri di epatopatia scompensata o di severa cardiopatia non reversibile possono essere valutati programmi di trapianto combinato (rispettivamente fegato/rene, cuore/rene).

Fig. 2 - Algoritmo di studio per cardiopatia ischemica.



PREVENZIONE DELLE COMPLICANZE CARDIOLOGICHE

La patologia cardiaca su base ischemica costituisce la principale causa di morte nei pazienti uremici e nei pazienti portatori di trapianto (16, 17); il rischio risulta particolarmente elevato nei primi mesi post-trapianto (18). Kasiske (19), evidenzia un'incidenza di infarto miocardico nel primo anno dopo il trapianto del 4.69%, superiore a quella riscontrata nei pazienti in lista di attesa (2.77%); il rischio di infarto risulta particolarmente evidente in pazienti di età superiore a 65 anni. Un approfondito studio al momento dell'inserimento e nel periodo di mantenimento in lista, è di sicura utilità per la prevenzione di eventi acuti cardiovascolari in pazienti spesso del tutto asintomatici. Lo studio cardiovascolare passa attraverso step successivi di indagini che possono essere adeguatamente pianificati attraverso la stratificazione del rischio (età, diabete, anni di dialisi, ipertensione arteriosa, fumo, sedentarietà, soprappeso/obesità, dislipidemia, calcificazioni vascolari, storia clinica, familiarità) (12, 18, 20, 21).

Nella nostra esperienza, nella fase di inserimento in lista, i pazienti a basso rischio (<50 anni, nessun dato anamnestico di patologia cardiovascolare, non diabete, età dialitica <3 anni) possono essere considerati idonei a programmi di trapianto sulla base di elettrocardiogramma ed ecocardiogramma. In tutti gli altri pazienti si rendono necessari studi atti ad evidenziare

eventuali quadri di ischemia inducibile (scintigrafia miocardica con test al dipiridamolo, ecocardiogramma con stress farmacologico, ecocardiogramma da sforzo massimale). Secondo la nostra esperienza l'indagine elettiva è costituita dalla scintigrafia miocardica in quanto l'ecostress risulta troppo operatore dipendente e l'ecocardiogramma da sforzo difficilmente raggiunge livelli massimali nei pazienti uremici. In presenza di ischemia inducibile lo studio deve essere completato con coronarografia. In casi selezionati (in particolare pazienti diabetici, pazienti con pregressi infarti del miocardio o con lunga storia dialitica o di età avanzata) l'indagine coronarografica può rendersi necessaria indipendentemente dal risultato dei test di ischemia inducibile (Fig. 2). La correzione di stenosi emodinamiche che determinano ischemia inducibile è necessaria prima dell'inserimento operativo in lista attiva. L'algoritmo proposto è in linea con le indicazioni delle Linee Guida dell'EDTA (22) e con il recente algoritmo riportato da Dębska-Slizień (23).

Dopo la fase di inserimento la periodica rivalutazione clinica e strumentale risulta necessaria per verificare l'aderenza alle indicazioni terapeutiche, stabilire eventuali procedure post-trapianto (terapia intensiva post-intervento), sospendere pazienti con problematiche che necessitino di trattamento non procrastinabile ed eventualmente per escludere quei pazienti nei quali l'evoluzione della patologia ischemica abbia determi-

nato un rischio globale superiore ai potenziali vantaggi del trapianto.

I lavori della letteratura (20-24) sottolineano la necessità di ottimizzare il trattamento dei fattori di rischio correggibili (iperlipemia, ipertensione, fumo di sigaretta, obesità, stile di vita) e l'importanza di una tempestiva segnalazione al Centro Trapianti di eventuali eventi cardiovascolari.

Il gruppo di studio della *National Conference on the Wait List for Kidney Transplantation* propone un controllo cardiologico periodico (ogni 1-2 anni) mediante ecocardio-stress o una combinazione di ecocardiogramma a riposo associato a scintigrafia, riservando l'esecuzione della coronarografia ai casi in cui le indagini non invasive siano suggestive di coronaropatia (25). Tale impostazione è ampiamente condivisa; la ripetizione di indagini non invasive per la ricerca di ischemia miocardica inducibile (ecostress o scintigrafia perfusionale) viene proposta con ritmi diversi (1-2 anni) a seconda dell'età dei pazienti e/o della presenza di comorbidità (9, 26).

Le diverse metodiche non invasive devono peraltro essere sempre valutate nel contesto clinico in considerazione della relativa sensibilità e specificità (27, 28); di stimolante interesse risulta lo studio della malattia coronarica mediante l'impiego della TC multi-slice (coronaro-TC), ma mancano al momento dati sufficienti per un giudizio circa un preciso ruolo nell'inserimento e nel monitoraggio dei pazienti uremici in lista di attesa di trapianto. In fase di mantenimento in lista il nostro gruppo richiede l'indagine coronarografica in presenza di variazioni della sintomatologia clinica (episodi anginosi, dispnea di sospetta natura ischemica) o delle indagini strumentali (frazione d'eiezione ventricolare, aree di alterata contrattilità all'ecocardiogramma, ischemia inducibile precedentemente non riscontrata).

Non sono disponibili dati di assoluta sicurezza circa la procedura ottimale per la correzione della patologia ischemica; la scelta è condizionata ovviamente dall'entità delle lesioni e dalle relative indicazioni cardiologiche e cardiocirurgiche. L'approccio cardiocirurgico mediante bypass (29, 30) si correla nel post-trapianto con una buona sopravvivenza dei pazienti. Per quanto riguarda le tecniche di angioplastica sono riportati migliori risultati con l'impiego di *stent* medicati (7).

PREVENZIONE DELLE COMPLICANZE VASCOLARI

Severe alterazioni dell'asse aorto-iliaco costituiscono un problema chirurgico di rilievo con possibili ricadute sui risultati a breve e lungo termine del trapianto; le strategie di studio vascolare si avvalgono degli stessi criteri di stratificazione del rischio riportati per la valu-

tazione cardiologica. Dopo uno *step* di indagini di primo livello (radiografia dell'addome per calcificazioni, eco-color doppler a carico di asse aorto-iliaco, arti inferiori e tronchi sovraaortici), nei pazienti vasculopatici si rende necessario l'impiego di metodiche di secondo livello che permettono una più precisa definizione dell'entità e della localizzazione delle calcificazioni vascolari. Molti Autori segnalano l'utilità della TC spirale con ricostruzione dell'asse arterioso; nella nostra esperienza si è dimostrato efficace l'impiego di angio-RM, soprattutto nei pazienti con diuresi ancora conservata (assenza di nefrotossicità). L'angiografia viene oggi riservata solo a casi di particolare complessità.

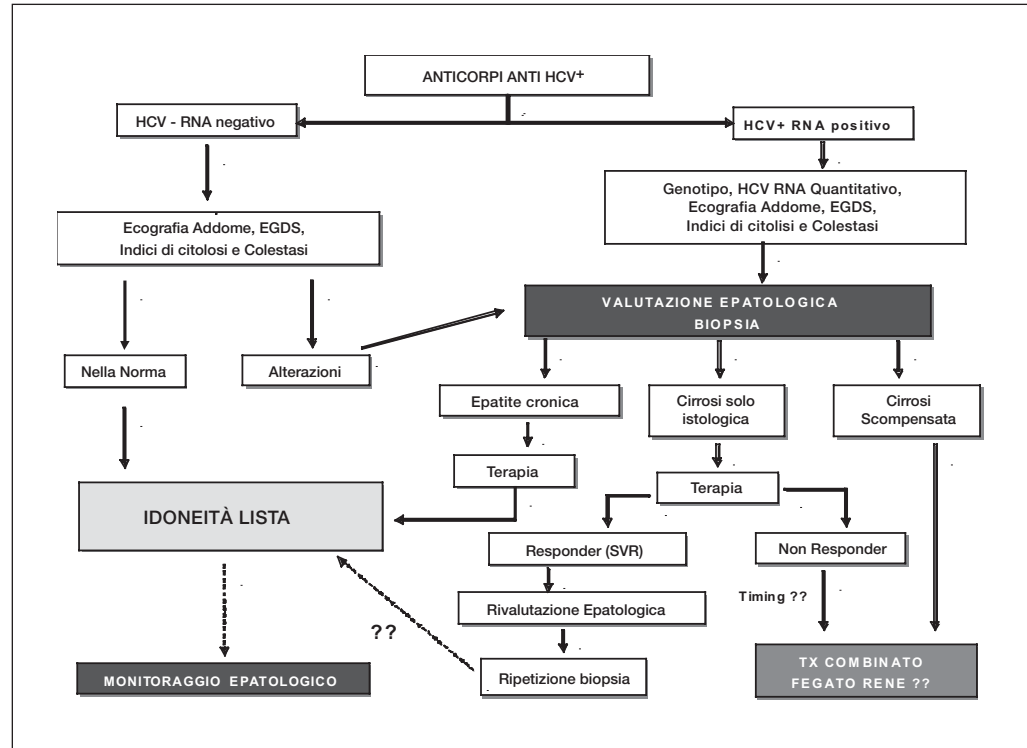
Per il monitoraggio vascolare dei pazienti con rischio standard vengono proposte indagini ecodoppler ogni 2 anni; nei pazienti a rischio aumentato le indagini doppler vanno ripetute annualmente ed eventualmente integrate con indagini di secondo livello in presenza di variazioni dell'entità delle stenosi. Lo studio venoso degli arti inferiori e dei grossi vasi addominali si rende necessario in caso di cateterismi venosi femorali o in pazienti con riconosciuta diatesi trombotica.

Nei pazienti con patologia renale policistica viene posta indicazione allo studio del circolo vascolare cerebrale (rischio di aneurismi cerebrali 5 volte superiori rispetto alla popolazione generale); in presenza di aneurismi arteriosi cerebrali l'eventuale trattamento (chirurgico o endoprotesico) viene concordato con i neurochirurghi ed i neuroradiologici in base a dimensioni, sede, rischio di sanguinamento, anamnesi familiare per eventi cerebrali. Nella nostra esperienza solitamente non trovano indicazioni interventistiche aneurismi inferiori ai 7 millimetri.

PREVENZIONE DELLA COMORBIDITÀ NEOPLASTICA

Il monitoraggio di pregresse neoplasie o l'individuazione di neoplasie occulte, costituisce un momento di particolare importanza nello studio del paziente candidato a trapianto, viste le ricadute della terapia immunosoppressiva sullo sviluppo di forme eteroplastiche. Tale aspetto risulta di rilevanza epidemiologica; in una *coorte* di pazienti in attesa di trapianto viene segnalata una prevalenza complessiva di neoplasie del 9.9% (31). In letteratura è presente una marcata eterogeneità nei criteri di monitoraggio dei pazienti iscritti in lista di attesa (14). Fischereder (31), suggerisce annualmente un controllo urologico negli uomini con età >50 anni (esame clinico prostatico, PSA), un controllo senologico in tutte le donne, un controllo ginecologico con PAP-test nelle donne di età compresa tra 20 e 65 anni, un controllo del sangue occulto nelle feci nei pazienti di età >50 anni (colonscopia ogni 5 anni). Vengono suggeriti

Fig. 3 - Algoritmo di studio per pazienti con epatopatia HCV-relata.



annualmente anche controlli della cute, palpazione della tiroide, valutazione dei testicoli; in pazienti a rischio (nefropatia da analgesici, nefropatie ostruttive o da farmaci) viene richiesto un periodico studio radiologico, endoscopico e citologico urinario. Il nostro Centro ritiene inoltre indicato un controllo annuale della radiografia del torace (pazienti >50 anni), dell'ecografia addominale per verificare la presenza di degenerazioni a carico dei reni nativi o di altri organi addominali, dell'elettroforesi proteica; viene richiesto il controllo di indagini endoscopiche (colonscopia, gastroscopia) almeno ogni 5 anni.

Dopo l'individuazione e l'eradicazione di una eventuale neoplasia si rendono necessari *follow-up* di 2-5 anni a seconda del rischio di recidiva; utile ausilio è costituito oggi dalla PET. Forme di neoplasia *in situ* possono non richiedere alcun periodo di attesa (22, 32, 33).

PREVENZIONE E TRATTAMENTO DELLA COMORBIDITÀ INFETTIVA

I pazienti in trattamento dialitico costituiscono una popolazione ad elevato rischio di patologie infettive a trasmissione parenterale con necessità di periodici controlli virologici come segnalato dalle Linee Guida del *Center for Diseases Control* (CDC).

L'iniziale *screening* infettivo comprende la sierologia

completa per HBV, HCV, HIV, CMV, EBV, Toxoplasma, Sifilide e Mantoux; nel monitoraggio viene suggerito un controllo annuale di HIV, HCV, HBV e un controllo trimestrale degli indici di citolisi epatica e di colesterasi. Nei pazienti con pregresso contatto con il *virus* dell'epatite B o sottoposti a vaccinazione risulta necessaria una verifica annuale del titolo anticorpale antiHBs con eventuale *dose booster* in caso di titolo al di sotto dei valori protettivi (<10 mU/mL).

Il riscontro di epatopatia *virus relata*, che si correla negativamente con l'*outcome* post-trapianto, rende necessario un approfondimento diagnostico prima dell'inserimento operativo in lista (34). Tutti gli Autori concordano che, in presenza di replicazione virale (HCV o HBV), il *gold standard* dello studio sia costituito dalla biopsia che consente di definire l'entità della compromissione epatica (*grading, staging*) e di individuare i pazienti a maggior rischio evolutivo. Per quanto riguarda l'infezione HCV, vi è concordanza di vedute circa l'opportunità di eradicazione della viremia mediante terapia con Interferon (INF) eventualmente associata a Ribavirina. L'efficacia della terapia antivirale (risposta virale sostenuta SVR) viene riportata mediamente nel 40% dei casi; complessivamente i risultati sono superiori a quelli riscontrati nella popolazione con normale funzione renale, anche se si registra un'aumentata incidenza di effetti collaterali. In particolare la Ribavirina, escreta prevalentemente per via renale e non rimossa dall'emodialisi, potenzia l'efficacia dell'INF, ma ha

effetti collaterali *dose-relati* quali emolisi ed anemia (35, 36). È stato segnalato un aumento della SVR dopo terapia con Interferone Pegilato (Peg-INF); non sono peraltro ancora disponibili dati consolidati in pazienti con insufficienza renale cronica.

L'eradicazione della viremia si protrae nel post-trapianto e si correla con un miglioramento della sopravvivenza del graft e del paziente oltre che con una ridotta incidenza di nefropatie *HCV-relate*. L'algoritmo di studio e trattamento utilizzato presso il nostro Centro, sostanzialmente sovrapponibile ad analoghi schemi recentemente pubblicati (37, 38) viene riportato nella Figura 3.

Per quanto riguarda l'infezione HBV sono oggi disponibili efficaci farmaci antivirali quali la Lamivudina che hanno radicalmente modificato l'*outcome* post-trapianto. Negli algoritmi di studio dell'infezione HBV si conferma l'importanza della biopsia epatica (39, 40); resta in discussione il momento in cui iniziare il trattamento antivirale per il rischio di comparsa di resistenze nel trattamento a lungo termine. Nella nostra esperienza il trattamento con Lamivudina viene impostato immediatamente dopo il trapianto riservando la terapia pre-trapianto a pazienti con marcata replicazione virale o severa epatopatia documentata istologicamente.

La valutazione dell'andamento dell'epatopatia richiede, oltre a esami laboratoristici trimestrali, un controllo annuale ecografico (in alternativa TC o RM). Vengono attualmente proposte altre interessanti metodiche di monitoraggio quali l'elastografia (Fibroscan) che ben si correla con l'indagine istologica soprattutto in presenza di epatopatia avanzata.

PREVENZIONE DELLA COMORBIDITÀ OSTEO-ARTICOLARE

Nel periodo di trattamento sostitutivo artificiale dell'insufficienza renale la prevenzione della patologia osteoarticolare, in particolare dell'iperparatiroidismo secondario, costituisce un problema di rilievo in considerazione delle possibili complicanze post-trapianto (osteoporosi, fratture, ipercalcemia di difficile gestione). L'avvento di un ampio ventaglio di terapie (nuovi chelanti del fosforo, calcitriolo per os e per via ev, analoghi della vitamina D ev, calciomimetici) ha sicuramente permesso di ridurre la severità dei quadri di iperparatiroidismo (41); tuttavia in alcuni casi il miglioramento dei dati può far sottostimare la possibilità di slatentizzazione di adenomi paratiroidei dopo trapianto. Gli esami laboratoristici (PTH, prodotto calcio-fosforo, fosfatasi alcalina, ecc.) vanno adeguatamente integrati con esame ecografico e scintigrafico delle paratiroidei al fine di identificare adenomi suscettibili di autonomizzazione.

In presenza di iperparatiroidismo non sensibile alla terapia o di documentata evoluzione nodulare di adenomi paratiroidei si rende tuttora opportuno un approccio chirurgico (paratiroidectomia sub-totale).

Valori di PTH superiori a 800-1000 ng/mL costituiscono una causa di sospensione temporanea dalla lista.

PREVENZIONE DI PROBLEMI IMMUNOLOGICI

Un accurato studio immunologico pre-trapianto permette di ottimizzare l'allocazione degli organi disponibili e di conseguenza di migliorare l'*outcome* post-trapianto. In tutti i Centri Trapianto è consolidata la procedura di studio trimestrale del siero dei pazienti in lista di attesa per la ricerca di anticorpi linfocitotossici (*panel reactivity antibody* PRA mediante metodica di citotossicità complemento dipendente CDC) e la definizione di specificità anticorpali anti-HLA (tecniche di Citofluorimetria). Il dato laboratoristico va integrato con l'indagine anamnestica relativa a precedenti eventi immunizzanti (trapianti, trasfusioni, gravidanze); la segnalazione tempestiva di eventuali emotrasfusioni e l'invio di siero al Centro di Immunogenetica a distanza di 15-20 giorni dalla trasfusione costituisce un importante momento del monitoraggio immunologico. Il valore di PRA si correla negativamente con l'*outcome* post-trapianto (42); la presenza nel siero del ricevente di specificità anticorpali contro antigeni di un potenziale donatore, costituisce un criterio di non allocazione del rene. Attualmente una percentuale del 15-30% dei pazienti presenta un quadro di immunizzazione (in Emilia-Romagna 21% degli iscritti in lista). Pazienti con valori di PRA >80% (iperimmuni) possono avvalersi di programmi su scala interregionale, già attivi in ambito AIRT, per il reperimento di donatori immunologicamente adeguati. In pazienti immunizzati possono essere impostati schemi terapeutici di desensibilizzazione (immunoglobuline ad alto dosaggio, plasmaferesi, tecniche di immunoadsorbimento) particolarmente indicati per programmi di trapianto renale da donatore vivente.

ESPERIENZA "S. ORSOLA" - MODELLO HUB AND SPOKE

L'organizzazione del Centro Trapianti di Rene del Policlinico "S. Orsola" segue il modello organizzativo "*hub and spoke*" (*hub*: Centro Trapianti, *spoke*: Centri Dialisi collegati) con afferenza al Centro Trapianti delle problematiche cliniche e chirurgiche maggiori sia in fase pre che post-trapianto. Tale modello consente

un'efficace interrelazione con i Centri Dialisi ed una centralizzazione delle problematiche maggiori.

Il monitoraggio dei pazienti in lista si basa sull'invio trimestrale di una scheda di aggiornamento clinico e laboratoristico. Il Centro Trapianti, dopo aver valutato gli aggiornamenti ed aver inserito i dati in un sistema informatico, invia ai Centri Dialisi un *report* nel quale vengono riportati la posizione del paziente (idoneità clinica, temporanea sospensione), l'indicazione ad ulteriori indagini e il quadro immunologico (PRA, specificità anti-HLA).

Motivi di sospensione temporanea dalla lista sono costituiti da infezioni virali o batteriche in atto, epatopatia acuta o riacutizzata, sanguinamenti del tratto gastroenterico, problemi acuti cardiovascolari (infarto miocardico, angina), iperparatiroidismo non rispondente alla terapia medica, ciclo di terapia con Interferon, esecuzione di approfondimenti diagnostici per sospette patologie di rilevanza clinica (es. neoplasie), interventi chirurgici maggiori, fratture ossee, mancato invio del siero o degli aggiornamenti clinici, come riportato in Tabella I.

La stratificazione del rischio, determinata al momento dell'inserimento in lista e periodicamente verificata, permette di fissare i ritmi delle principali indagini strumentali di controllo e di definire i tempi di rivalutazione complessiva presso il Centro Trapianti (3 anni per pazienti a basso rischio, 2 anni per pazienti a medio rischio, annuale per pazienti ad alto rischio). Una rivalutazione si impone in ogni caso dopo problematiche cliniche maggiori (interventi chirurgici, patologie cardiovascolari, *follow-up* oncologico).

La verifica dell'attività svolta presso un Centro Trapianti si può avvalere di Programmi di Certificazione (valutazione di procedure, percorsi, indicatori di processo) che costituiscono utili strumenti di lavoro applicabili in tutte le diverse fasi trapiantologiche (inserimento e mantenimento in lista di attesa, trapianto, *follow-up* post-trapianto). Il nostro Centro ha ottenuto nel 2006 la Certificazione di Programma (UNI-EN ISO 9001-2000) dell'intero percorso di trapianto di rene, successivamente confermata negli anni. Utile integrazione ai Programmi di Certificazione è costituita dai periodici Audit organizzati dal Centro Nazionale Trapianti.

CONCLUSIONI

Negli ultimi anni si sono profondamente modificate le caratteristiche cliniche dei pazienti inseriti in programmi di trapianto di rene (aumento dell'età anagrafica, maggior prevalenza di comorbidità cardiovascolare). Il prolungarsi del periodo di attesa per il trapianto, legato alla discrepanza fra richiesta e disponibilità di organi, si correla con una aumentata morbilità

TABELLA I - PRINCIPALI MOTIVI DI SOSPENSIONE DALLA LISTA ATTIVA

Infezioni batteriche o virali in atto
Epatopatia acuta o riacutizzazione epatopatia
Interventi chirurgici maggiori
Sanguinamento gastroenterico
Problemi acuti cardiovascolari
Severo iperparatiroidismo (PTH >1000 ng/mL)
Fratture ossee
Periodi terapia con Interferon
<i>Follow-up</i> oncologico (2-5 anni in base a <i>grading</i> e <i>staging</i> neoplasia)
Ritardo invio sieri (>4 mesi)
Ritardo invio aggiornamenti clinici (>6 mesi)

è e mortalità ("*...the kidney transplant waiting list is a dangerous place to be...*", Danovitch GM, J Am Soc Nephrol 2002).

Un'adeguata gestione delle liste di attesa, nell'ottica di una ottimale utilizzazione degli organi disponibili, costituisce oggi una difficile sfida per i Centri Trapianto ("*...waiting-list management is a major challenge faced by transplant centres, aggravated by the inexorable growth of the list...*", Scandling JD, Semin Dial 2005). Il miglioramento dell'outcome post-trapianto passa attraverso un accurato studio dei pazienti prima dell'inserimento ed uno stretto monitoraggio delle comorbidità, soprattutto cardiovascolari, durante la fase di permanenza in lista di attesa; tutto questo comporta una costante collaborazione tra Centri Dialisi e Centro Trapianti. La stratificazione del rischio consente di impostare percorsi appropriati alle caratteristiche di ciascun paziente con adeguata utilizzazione delle risorse disponibili (indagini di secondo livello o invasive per pazienti più anziani, diabetici o da più tempo in trattamento sostitutivo artificiale). Si impone un aggressivo trattamento dei fattori di rischio correggibili (ipertensione, dislipidemia, obesità, diabete) oltre ad un ottimale stile di vita (sospensione fumo, attività fisica, riduzione del peso nei soggetti sovrappeso).

Altri aspetti che necessitano di una particolare attenzione sono costituiti dalla presenza di epatopatia *virus relata*, dalla prevenzione della patologia osteoarticolare, dalla periodica ricerca di patologia neoplastica occulta. L'eventuale esclusione dei pazienti nei quali il rischio globale risulti superiore ai potenziali vantaggi, costituisce un necessario anche se difficile momento della gestione complessiva delle liste di attesa. Accanto al monitoraggio clinico va sottolineata l'importanza dello studio immunologico, indispensabile premessa per una adeguata allocazione degli organi.

In ogni caso il costante incremento delle richieste rende necessaria una congrua utilizzazione di donatori marginali e l'incentivazione di programmi di trapianto da donatore vivente. Si impone infine una periodica riflessione circa i criteri di allocazione degli organi focalizzando l'attenzione sulla rilevanza del fattore "tempo di attesa in lista".

RIASSUNTO

La corretta gestione delle liste di attesa costituisce l'indispensabile premessa per un'ottimale utilizzazione del limitato numero di organi disponibili per il trapianto. Le Linee Guida circa l'inserimento in lista (indicazioni, controindicazioni assolute e relative) risultano ben definite, anche se in continua evoluzione. Meno codificati sono i criteri per il monitoraggio dei pazienti; tale aspetto è oggetto di attenta analisi in considerazione dell'incremento dell'età media dei pazienti, dell'ampliamento dei criteri di idoneità, dell'aumento del numero di iscrizioni e

di conseguenza dell'allungamento dei tempi di attesa (in Italia tempo di attesa medio 37 mesi). Si registra, nel periodo di permanenza in lista, un aumento del rischio di mortalità, soprattutto per eventi cardiovascolari (mortalità annua 5-7% USA, 1.3% Italia). Un approfondito studio clinico e strumentale dei pazienti uremici è indispensabile per selezionare i candidati idonei a programmi di trapianto, individuare possibili strategie di intervento, identificare i pazienti nei quali il rischio è superiore ai potenziali vantaggi. Il monitoraggio clinico e strumentale, nonché l'adeguato trattamento delle principali comorbidità durante il periodo di permanenza in lista, possono contribuire a migliorare l'outcome post-trapianto. Nel lavoro vengono esaminati algoritmi di studio e modalità di monitoraggio dei pazienti inseriti in lista di attesa di trapianto renale.

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. Ojo AO, Hanson JA, Meier-Kriesche H, et al. Survival in recipients of marginal cadaveric donor kidneys compared with other recipients and wait-listed transplant candidates. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 589-97.
3. Kandaswamy R, Kasiske B, Ibrahim H, Matas AJ. Living or deceased donor kidney transplants for candidates with significant extrarenal morbidity. *Clin Transplant* 2006; 20: 346-50.
4. Rao PS, Merion RM, Ashby VB, Port FK, Wolfe RA, Kayler LK. Renal transplantation in elderly patients older than 70 years of age: results from the Scientific Registry of Transplant Recipients. *Transplantation* 2007; 83 (8): 1069-74.
5. Stefoni S, Midtved K, Cole E, et al.; MO2ART Study Group. Efficacy and safety outcomes among de novo renal transplant recipients managed by C2 monitoring of cyclosporine a microemulsion: results of a 12-month, randomized, multicenter study. *Transplantation* 2005; 79 (5): 577-83.
6. Ojo AO. Cardiovascular complication after renal transplantation and their prevention. *Transplantation* 2006; 82: 603-11.
7. Kasiske BL. Ischemic heart disease after renal transplantation. *Kidney Int* 2002; 61 (1): 356-69.
8. Gill JS, Johnston O. Access to kidney transplantation: the limitations of our current understanding. *J Nephrol* 2007; 20: 501-6.
9. Meier-Kriesche HU, Port FK, Ojo AO, et al. Effect of waiting time on renal transplant outcome. *Kidney Int* 2000; 58: 1311-7.
10. Leichtman AB, Cohen D, Keith D, et al. Kidney and pancreas transplantation in the United States, 1997-2006: the HRSA Breakthrough Collaboratives and the 58 DSA Challenge. *Am J Transplant* 2008; 8 (4 Pt 2): 946-57.
11. Schold JD, Srinivas TR, Kayler LK, Meier-Kriesche HU. The overlapping risk profile between dialysis patients listed and not listed for renal transplantation. *Am J Transplant* 2008; 8: 58-68. Epub 2007 Nov 2.
12. Matas AJ, Kasiske B, Miller L. Proposed guidelines for re-evaluation of patients on the waiting list for renal cadaver transplantation. *Transplantation* 2002; 73 (5): 811-2.
13. Casingal V, Glumac E, Tan M, Sturdevant M, Nguyen T, Matas AJ. Death on the kidney waiting list—good candidates or not? *Am J Transplant* 2006; 6: 1953-6. Epub 2006 Jun 9.
14. Danovitch GM, Hariharan S, Pirsch JD, et al.; Clinical Practice Guidelines Committee of the American Society of Transplantation. Management of the waiting list for cadaveric kidney transplants: report of a survey and recommendations by the Clinical Practice Guidelines Committee of the American Society of Transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 528-35.
15. Scandling JD. Kidney transplant candidate evaluation. *Semin Dial* 2005; 18: 487-94.
16. Noseworthy PA, Huang M, Zaltzman JS, Ramesh Prasad GV. Death with graft function in elderly patients after cadaveric renal transplantation: effect of waiting time. *Transplant Proc* 2004; 36: 2985-7.
17. Grinyó JM. Steroid sparing strategies in renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20 (10) 2028-31. Epub 2005 Aug 16.
18. Gill JS, Rose C, Pereira BJ, Tonelli M. The importance of transitions between dialysis and transplantation in the care of end-stage renal disease patients. *Kidney Int* 2007; 71: 442-7. Epub 2007 Jan 17.

19. Kasiske BL, Maclean JR, Snyder JJ. Acute myocardial infarction and kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 900-7. Epub 2006 Feb 15.
20. Pilmore H. Cardiac assessment for renal transplantation. *Am J Transplant* 2006; 6: 659-65.
21. Abbud-Filho M, Adams PL, Alberú J, et al. A Report of the Lisbon Conference on the care of the kidney transplant recipient. *Transplantation* 2007; 83 (8 Suppl.): S1-22.
22. European Best Practice Guidelines for Renal Transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (Suppl. 7): 3-38.
23. Dębska-Slizień A, Lizakowski S, Wolyniec W, et al. Renal transplantation in dialysis patients with the history of coronary artery bypass grafting and cardiac valve replacement. *Transplant Proc* 2007; 39: 45-50.
24. Schnitzler MA, Salvalaggio PR, Axelrod DA, Lentine KL, Takemoto SK. Lack of interventional studies in renal transplant candidates with elevated cardiovascular risk. *Am J Transplant* 2007; 7: 493-4. Epub 2007 Jan 22.
25. Gaston RS, Danovitch GM, Adams PL, et al. The report of a national conference on the wait list for kidney transplantation. *Am J Transplant* 2003; 3: 775-85.
26. Bostom AD, Brown RS Jr, Chavers BM, et al. Prevention of post-transplant cardiovascular disease—report and recommendations of an ad hoc group. *Am J Transplant* 2002; 2: 491-500.
27. Schmidt A, Stefenelli T, Schuster E, Mayer G. Informational contribution of noninvasive screening tests for coronary artery disease in patients on chronic renal replacement therapy. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 56-63.
28. Dussol B, Bonnet JL, Sampol J, et al. Prognostic value of inducible myocardial ischemia in predicting cardiovascular events after renal transplantation. *Kidney Int* 2004; 66: 1633-9.
29. Witczak B, Hartmann A, Leivestad T, Øyen O, Svenneving J. Cardiovascular surgery in renal failure patients with and without subsequent renal transplantation. *Transplant Proc* 2003; 35: 798-800.
30. Segoloni GP, Quaglia M, Giacosa C, Ferro M, Martina G, Piccoli GB. Renal transplantation from cadaveric donor after myocardial revascularization: still a matter of concern? *Transplant Proc* 2004; 36: 2635-8.
31. Fischeder M, Jauch KW. Prevalence of cancer history prior to renal transplantation. *Transplant Int* 2005; 18: 779-84.
32. Kasiske BL, Cangro CB, Hariharan S, et al.; American Society of Transplantation. The evaluation of renal transplantation candidates: clinical practice guidelines. *Am J Transplant* 2001; 1 (Suppl. 2): 3-95.
33. Steinman TI, Becker BN, Frost AE, et al.; Clinical Practice Committee, American Society of Transplantation. Guidelines for the referral and management of patients eligible for solid organ transplantation. *Transplantation* 2001; 71: 1189-204.
34. Mosconi G, Scolari MP, Morelli C, et al. Renal transplantation and HCV hepatitis: a longitudinal study. *Transplant Proc* 2001; 33 (1-2): 1185.
35. Meyers CM, Seeff L, Stehman-Breen CO, Hoofnagle JH. Hepatitis C and renal disease: an update. *Am J Kidney Dis* 2003; 42 (4): 631-57.
36. Kes P, Basic-Jukic N. Hepatitis C in dialysed patients—what is the current optimal treatment? *Kidney Blood Press Res* 2007; 30: 156-61. Epub 2007 Apr 20.
37. Terrault NA, Adey DB. The kidney transplant recipient with hepatitis C infection: pre- and posttransplantation treatment. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 563-75. Epub 2007 Mar 14.
38. Guideline 4: Management of HCV-infected patients before and after kidney transplantation. *Kidney Int* 2008; 73 (S109): 53-68.
39. Gane E, Pilmore H. Management of chronic viral hepatitis before and after renal transplantation. *Transplantation* 2002; 74: 427-37.
40. Olsen SK, Brown RS Jr. Hepatitis B treatment: Lessons for the nephrologist. *Kidney Int* 2006; 70: 1897-904. Epub 2006 Oct 4.
41. Messa P, Aroldi A, Villa M, Rusconi E. Bone complications of renal transplantation. How to identify and prevent them. *G Ital Nefrol* 2004; 21 (4): 331-42.
42. Díaz I, Sánchez P, Alonso C, Valdés F. Immunological profile of patients awaiting a renal transplant. *Clin Transplant* 2004; 18: 529-35.