

**Oggetto: adeguamento per l'anno 2009 della rete regionale trapianto di rene alle "Linee Guida per la gestione delle liste d'attesa e l'assegnazione dei trapianti di rene da donatore cadavere"**

La presente circolare, di cui il documento allegato è parte integrante, reca il complesso delle modalità operative relative al trapianto di rene da donatore cadavere, adottate dalla Regione Emilia – Romagna, coerenti con le Linee Guida nazionali in oggetto.

L'obiettivo che lo scrivente Assessorato, il Centro Riferimento Trapianti ed i Responsabili dei Centri trapianto di rene di Bologna, Modena e Parma si sono posti, nel formulare il documento allegato, è stato di adattare, anche per l'anno in corso, ad una realtà di eccellenza operativa consolidata, quanto proposto dal Centro Nazionale trapianti, in sintonia con la Legge 91/99, gli obiettivi del Piano Sanitario Regionale ed in accordo con la Commissione Tecnica regionale n°1 "Trapianto di rene", di cui fa parte anche l'Associazione Nazionale Emodializzati (ANED).

Il rispetto delle pari opportunità e la razionalizzazione delle azioni vengono perseguiti in questa Regione fin dalla promulgazione della LR n°53 del 1995, al fine di ottimizzare la risposta alla richiesta di salute dei cittadini iscritti in lista d'attesa.

Le Aziende Sanitarie dell'Emilia – Romagna sono tenute a garantire, per quanto di competenza, l'applicazione della presente circolare.

Giovanni Bissoni

ALLEGATO

**Rete regionale trapianto di rene: revisione per il 2009 delle Linee Guida organizzative regionali**

Ad otto anni dall'applicazione delle Linee Guida organizzative regionali per la gestione delle attività di trapianto di rene (Circolare n°12 del 30-5-2001), dopo le revisioni annuali attuate dal 2002 al 2008, il Centro Riferimento Trapianti dell'Emilia – Romagna, i Responsabili dei Centri Trapianto di rene di Bologna, Modena e Parma, il Referente della lista unica d'attesa regionale per trapianto di rene ed il Responsabile dell'Immunogenetica Unica per trapianto di rene ne hanno curato, come previsto, l'aggiornamento per l'anno in corso, dopo aver raccolto le indicazioni dei Nefrologi dei Centri di Nefrologia regionali e dell'Associazione Nazionale Emodializzati (ANED).

E' confermata una comune valutazione positiva dei risultati conseguiti in regione dall'attivazione della Lista Unica regionale per trapianto di rene, operativa presso l'Azienda Ospedaliero – Universitaria di Bologna dall'1-6-2001, e dell'Immunogenetica unica per trapianto di rene, operativa presso l'Azienda Ospedaliero – Universitaria di Parma dal febbraio 2002, coerentemente con le indicazioni del Piano Sanitario Regionale.

Le Aziende Sanitarie dell'Emilia – Romagna hanno garantito, per quanto di loro competenza, l'applicazione della Circolare 12 del 2001 e degli adeguamenti successivi.

Prosegue anche nel 2009, presso tutte le sedi regionali di Nefrologia, il progetto regionale "PIRP" (prevenzione dell'insufficienza renale progressiva) in collaborazione con i medici di medicina generale.

Le variazioni e gli aggiornamenti delle linee guida regionali per l'anno in corso riguardano:

**1. Numero e caratteristiche dei pazienti iscritti:**

Al 31-12-2008 risultavano iscritti nella Lista Unica regionale per trapianto di rene 1.591 pazienti, di cui 585 residenti in Emilia – Romagna e 1006 extraregionali. Nel 2008 sono stati effettuati 160 trapianti di rene da cadavere, con un indice di trapianto del 10%, mentre le linee guida nazionali suggeriscono un rapporto ottimale attorno al 20%, per consentire una concreta possibilità di trapianto ad ogni paziente iscritto in lista. (l'indice, calcolando anche i 20 trapianti da vivente effettuati nell'anno, diventa 11,3%).

Dall'analisi dei dati emerge che tale criticità è dovuta principalmente al numero assoluto dei pazienti in lista d'attesa, infatti l'Emilia - Romagna si prende carico di oltre il 16% dei pazienti in lista in tutta Italia, a fronte di una popolazione che ne rappresenta il 7% del totale, e con regole nazionali di allocazione che prevedono il trapianto dei reni donati nelle regioni che li

hanno generati. Nel rispetto delle linee guida nazionali, il CRT-ER, ad ogni richiesta di valutazione per iscrizione nei Centri regionali di pazienti extraregionali, ha controllato nel Sistema Informatico Trapianti (SIT) il numero di iscrizioni in Italia del paziente richiedente. Nessun paziente extraregionale, iscritto in lista in Emilia – Romagna negli ultimi anni, risultava, ai controlli, iscritto in più di un Centro Trapianti. Nonostante ciò, poiché l’aggiornamento degli iscritti nel SIT non è on-line, dopo qualche anno di stabilizzazione della rete, il CNT ha recentemente rilevato un incremento delle iscrizioni plurime, ed ha invitato direttamente i pazienti ad optare per, come massimo, 2 soli Centri trapianto. Il CTR-ER ed i Centri Trapianto di rene dell’Emilia - Romagna si impegnano a collaborare al raggiungimento dell’obiettivo indicato dal CNT di garantire le pari opportunità a tutti gli iscritti.

Il CNT ha recentemente fornito un’indicazione sul comportamento da attuare in caso di richiesta di iscrizione in lista da parte di un paziente extraregionale, avocando a sé la decisione di consentire o meno la doppia iscrizione extraregionale ai pazienti che siano stati rifiutati dal proprio centro trapianti regionale.

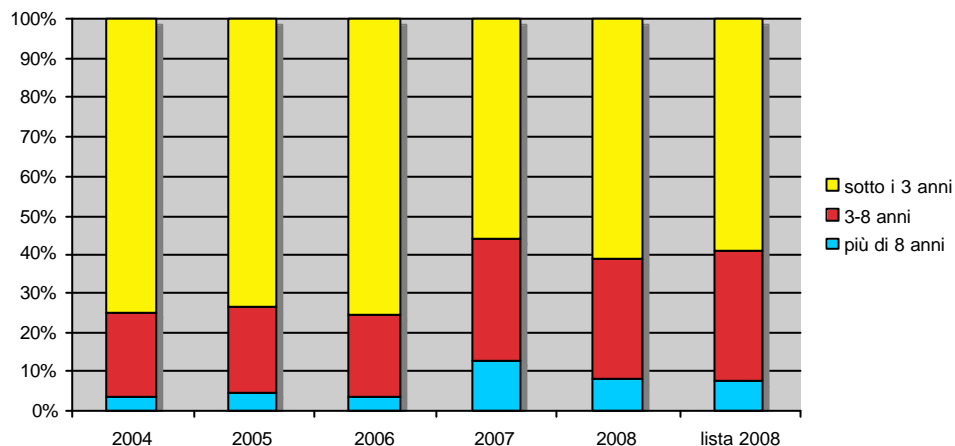
In considerazione dell’alto turn-over dei pazienti in lista (ogni anno, tra entrate ed uscite, cambia più di un terzo dei pazienti), si decide di confermare, come per l’anno precedente, il contenimento del numero dei pazienti in lista, operando una programmazione degli accessi che tenga conto delle potenzialità dei Centri Trapianto regionali, con l’obiettivo di non superare a fine 2009 i 1470 pazienti iscritti, a fine 2010 i 1353 (vedi tabella 1). Tale contingentamento dei nuovi ingressi proseguirà, previa riformulazione annua degli obiettivi, anche negli anni a venire, fino al rientro del sistema regionale nei valori indicati dalle linee guida nazionali, garantendo peraltro sempre la libera iscrizione ai malati residenti in regione.

Centro Trapianti	Impegno al 31-12-2008	Risultato al 31-12-2008	Impegno al 31-12-2009	Impegno al 31-12-2010
Bologna	810	804 (-6)	738	673
Modena	283	284 (+1)	263	244
Parma	505	503 (-2)	469	436
Totale	1.598	1591 (-7)	1.470	1.353

Tabella 1: impegno di progressiva riduzione degli iscritti in lista unica in regione

## 2. Algoritmo e criteri di allocazione:

Le modifiche apportate, che ponevano ulteriore attenzione e peso alla durata dell’attesa in lista e all’omozigosi, hanno fornito risultati soddisfacenti. La categoria più penalizzata, a causa dell’età media dei donatori, risultava quella dei pazienti giovani, per i quali è stata aumentata l’età massima dei donatori utilizzati, da 50 a 55 anni, consentendo un delta età donatore/ricevente



superiore a 20 anni. I dati consuntivi 2008, evidenziabili nel grafico, indicano un aumento dei trapianti effettuati in pazienti con una maggiore anzianità in Lista da quando si è adottato un algoritmo ad hoc (2007-2008). Inoltre, nel corso dell’ultimo anno, la distribuzione dei pazienti trapiantati è sovrapponibile a quella dei presenti in lista. Si conviene di lasciare inalterato questo parametro ma di proseguirne la monitorizzazione e di studiarne i miglioramenti. L’algoritmo attualmente in uso è il seguente:

HLA-DR	per ogni compatibilità sul pubblico	18
	per ogni compatibilità sullo split	4
	totale	44

HLA -B	per ogni compatibilità sul pubblico	8	
	per ogni compatibilità sullo split	3	
	totale	22	
HLA -A	per ogni compatibilità sul pubblico	4	
	per ogni compatibilità sullo split	2	
	totale	12	
? età	donatori di età inferiore ai 55:		
	? età entro i 10 anni	10	
	dai 10 ai 20 anni	0	
	oltre i 20 anni (ricevente = 35 anni)	0	
	oltre i 20 anni (ricevente > 35 anni)	- 20	
	donatori di età compresa tra 55 e 65 anni:		
	? età entro i 10 anni	5	
	dai 10 ai 20 anni	0	
	oltre i 20 anni	- 20	
	donatori di età superiore ai 65:		
	? età entro i 10 anni	10	
	dai 10 ai 20 anni	0	
	oltre i 20 anni	- 20	
? peso D-R	entro 20 Kg	0	
	tra 20 e 30 Kg	- 5	D < R
	oltre 30 Kg	- 10	D < R
tempi di attesa	1 per ogni anno di attesa entri i primi 3 anni, 2 fino a 8 anni, 5 oltre gli 8 anni		
ritrapianti	2 DR + 1 A + 1 B in comune	15	
urgenza		30	

### 3. Urgenze. Trapianto a cross-match positivo su siero storico, viventi immunizzati, compatibilità DR ritrapianti

Per la richiesta di trapianto urgente di rene, la procedura avviata nel 2005 rimane invariata. Gli iscritti in Emilia - Romagna si avvalgono dell'algoritmo di allocazione che favorisce gli iscritti di difficile trapiantabilità; la regione partecipa inoltre al Progetto AIRT che favorisce l'allocazione ai pazienti iperimmuni, ai Programmi nazionali "grandi ritardatari" ed "iperimmunizzati" (l'ultimo di prossima attuazione).

Per quanto riguarda alcuni parametri immunologici, le attuali linee guida, condivise in ambito AIRT e Nazionale, indicano due nuove possibilità:

A. alla luce delle attuali conoscenze è ragionevole proporre il trapianto a cross-match storico positivo (si intende per storico, un siero più vecchio di 3 anni) in alcuni pazienti precedentemente studiati e selezionati che abbiano un titolo anticorpale recente ridotto e comunque rispettando le eventuali incompatibilità emerse con i consueti sistemi di screening pre-trapianto (CDC e Luminex). La Genetica Medica di Parma segnalerà sulla lista i pazienti proponibili; un consenso ad hoc andrà comunque richiesto ai candidati.

B. relativamente alla compatibilità DR, la metodologia di studio pre-trapianto permette di effettuare un ritrapianto o un trapianto di un iperimmune con 4 compatibilità HLA, derogando all'identità sul locus DR (HLA classe II) nel caso in cui non siano precedentemente dimostrati anticorpi anti classe II. Restano le limitazioni relative alle incompatibilità anticorpali precedentemente accertate ed i mis-match dei precedenti trapianti.

Si rendono pertanto operativi tali programmi in ambito regionale; verrà approntata sulla lista una segnalazione apposita che indicherà queste possibilità. Lo score corrente che premia l'identità DR nei candidati a ritrapianto rimane in ogni caso valido.

Per i pazienti in studio per trapianto da donatore vivente rientranti nella categoria degli iperimmuni o gruppo sangue incompatibile verrà definito un protocollo regionale per la eventuale desensibilizzazione.

### 4. Donatore anti-HCV positivo e Percorso terapeutico per i pazienti HCV positivi:

Si conferma che la compatibilità minima per allocare un rene da donatore HCV+ è rappresentata da 1 B + 1 DR in comune (anche senza split).

Si è deciso di ottimizzare il percorso diagnostico-terapeutico pre-trapianto dei pazienti HCV positivi, delineando un percorso comune ai 3 Centri trapianto, da proporre al paziente ed al suo Centro dialisi: il paziente in trattamento non verrà escluso dalla lista unica regionale, ma solo

temporaneamente sospeso; una volta riammesso in lista attiva, se la viremia si sarà negativizzata, verrà escluso dal protocollo donatori HCV positivi. Un protocollo condiviso inerente il trattamento farmacologico consigliato per tali pazienti sarà oggetto di sviluppo da parte della rete regionale nell'anno in corso.

5. Pazienti in lista con rischio neoplastico

Tali pazienti verranno collocati fuori lista per tutta la durata del follow-up, ma al rientro manterranno l'anzianità maturata dalla prima iscrizione in lista.

Il protocollo adottato dal Centro trapianti di Parma per la gestione dei pazienti in lista con carcinoma tiroideo papillifero e follicolare "very low risk" e "low risk" è teso a ridurre il periodo di sospensione dalla lista ad un anno e prevede: A) sospensione dalla lista attiva; B) classificazione e stadiazione del carcinoma; C) percorso chirurgico; D) percorso farmacoradioterapico; E) test con Thyrogen (tireotropina-alfa) per evidenziare residui tiroidei prima della re-immissione in lista (se negativo). La rete regionale valuterà entro il 2009 se estendere tale protocollo agli altri Centri trapianto di rene.

6. Pazienti con fallimento del trapianto entro 90 giorni

Tali pazienti, al rientro in lista d'attesa, manterranno l'anzianità maturata dalla prima iscrizione in lista.

7. Studio per Trapianto renale da donatore cadavere

Lo studio per immissione in lista potrà iniziare non prima di 6 mesi dalla data del presunto inizio del trattamento dialitico.

8. Pazienti che rifiutano il trapianto

Si concorda che, al primo rifiuto, si chiami a colloquio il paziente per chiarimenti, al fine di definire, assieme a lui, l'opportunità del mantenimento o dell'esclusione dalla lista. Qualora la motivazione del rifiuto sia arbitraria, il paziente viene informato che un eventuale secondo rifiuto per analoghe motivazioni comporterà l'esclusione dalla lista di attesa.

9. Linee Guida nazionali sull'idoneità del donatore e documento informativo nazionale sull'attività di trapianto di rene da donatore vivente

I Centri trapianto di rene dell'Emilia – Romagna sono tenuti a seguire le indicazioni del CNT, come da ultima revisione delle Linee Guida trasmesse dal CRT-ER in data 5-6-2008 per quanto riguarda l'idoneità del donatore, ed il 15 aprile 2009 per quanto concerne il trapianto da vivente. I Centri trapianto sono tenuti inoltre a proseguire nel rispetto dei protocolli nazionali relativi al rischio infettivo (documento CNT dell'1-3-2005).

10. Consenso informato

La rete regionale trapianto di rene continuerà a fornire ai candidati al trapianto, sia durante il colloquio per la firma del consenso informato al momento dell'iscrizione in lista, sia durante l'analoga procedura al momento del trapianto, ogni informazione relativa alle caratteristiche del donatore e dell'atto chirurgico.

11. Follow-up dei trapianti

I Centri trapianto di rene dell'Emilia – Romagna sono tenuti ad inserire, alle scadenze stabilite dal CNT, i dati relativi al follow-up di tutti i trapiantati sul SIT (Sistema informatico nazionale Trapianti). Il sistema evidenzia il tipo di follow-up: standard, a rischio neoplastico o infettivo.

12. Studio regionale sui criteri istologici del rene e clinici inerenti il donatore

Relativamente ai donatori non ottimali, l'esperienza accumulata dal 2001 a questa parte suggerisce che il solo criterio istologico potrebbe non essere esaustivo dell'idoneità d'organo, non permettendo un ottimale utilizzo dei reni per i trapianti in singolo, essendo importante anche la valutazione dei parametri clinici del donatore.

Al fine di ottimizzare la procedura, verrà completato entro il 2009 uno studio regionale sulla tematica, seguito da una fase di simulazione sperimentale, al fine di arrivare alla migliore scelta dei criteri clinici da utilizzare.

Questo Assessorato ed il Centro Riferimento trapianti cureranno il monitoraggio dell'andamento di applicazione delle Linee Guida in oggetto.

Eugenio Di Ruscio