

**Rete regionale trapianto di rene: adeguamenti per l'anno 2019
delle Linee Guida organizzative regionali**

A 18 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 2016, 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, dell'Associazione Nazionale Emodializzati (ANED) e della Associazione Trapiantati di rene (ANTR).

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.

Proseguirà anche nel 2019, 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 2019 riguardano:

1. Numero e caratteristiche dei pazienti iscritti

Al 31-12-2018 risultano iscritti in Lista Unica regionale per trapianto di rene 847 pazienti, 440 residenti in Emilia-Romagna (51.9%) e 407 provenienti da fuori regione (48,1%). Nel 2018 sono stati effettuati in regione 148 trapianti di rene da cadavere e 35 da donatore vivente per un totale di 183, con un indice di accettazione (riferito, ovviamente, ai soli trapianti da donatore cadavere) pari 86,3%.

Alla fine del 2018 il rapporto tra il numero dei trapianti eseguiti da donatore cadavere e da donatore vivente (183) e la numerosità della lista (847 pazienti) appare adeguato alle indicazioni nazionali.

Va ricordato che in Italia è consentita la doppia iscrizione per trapianto di rene: nel 2018, 95 pazienti (di cui 45 residenti in regione) iscritti anche in Emilia-Romagna sono stati trapiantati in altre regioni. In regione sono stati trapiantati 111 pazienti residenti e 72 non residenti.

Nel rispetto delle linee guida nazionali, il CRT-ER, a ogni richiesta di valutazione per iscrizione nei centri trapianto regionali di pazienti extra-regionali, ha accertato sul Sistema Informatico Trapianti (SIT) che il paziente stesso non fosse iscritto in più di un centro trapianti sul territorio nazionale.

Il numero totale dei pazienti in lista d'attesa dal 2017 (826) al 2018 (847) è aumentato di 21 unità e la quota di attivi è passata dal 68% al 66% mantenendo, quindi, una buona efficienza nella gestione della lista unica.

2. Gestione richieste inserimento pazienti extra-regionali e pazienti in studio

In considerazione delle continue richieste di inserimento in lista, i Centri Trapianto si riservano di effettuare una fase di studio pre-inserimento al fine di poter dare risposte il più precise possibile al momento della visita di idoneità; con riguardo a questi pazienti si raccomanda la massima trasparenza nel chiarire agli stessi i reali tempi di inserimento che potrebbero essere lunghi. Rimane immutato il principio che l'accettazione delle domande dei pazienti regionali è libera (come da atto costitutivo della lista unica) e deve essere accolta entro i 30 giorni.

3. Idoneità rene nel trapianto combinato da donatori >65 anni

Si concorda che anche in presenza di una motivata urgenza (come rappresenta il trapianto combinato di rene-fegato) vada tutelata un'accettabile qualità dell'organo (tramite la biopsia) e l'assenza di controindicazioni immunologiche al fine di garantire il massimo risultato possibile sia per il paziente che per l'utilizzo delle risorse.

4. Donatori non standard

4.1 Si prende atto dei nuovi criteri per la valutazione dell'idoneità del donatore emessi dal CNT il 1 ottobre 2015 e delle successive modifiche attuate nel marzo 2017. Tali linee guida si fondano sull'analisi degli outcome dei trapianti eseguiti negli ultimi 10 anni che hanno

dimostrato risultati del tutto sovrapponibili tra pazienti trapiantati da donatore a rischio standard e pazienti trapiantati da donatori a rischio non standard. I donatori idonei si dividono, quindi, in standard (assenza di infezioni, neoplasie etc.) e in non standard. A loro volta, i non standard si divideranno in "a rischio trascurabile" (in cui sono inclusi anti-core positivi, MGUS, PSA tra 4 e 10, carcinoma in situ a basso grado, ecc.), "a rischio accettabile" (emodiluiti, HCV positivi, HBsAg positivi, uso di droghe, carcinomi non in situ, ecc.) e "a rischio non standard accettabile" solo per pazienti in gravi condizioni cliniche". Quest'ultima situazione è rappresentata da donatori che presentano un rischio di trasmissione di patologia grave, per lo più neoplastica, ma gli organi possono essere offerti per riceventi in condizioni cliniche tale che il rischio di morte o di evoluzione di gravi patologie connesso al mantenimento in lista d'attesa rende accettabile quello di un'eventuale trasmissione di patologia donatore-ricevente.

Rimane operativo il modulo informativo (prodotto dal CNT) che definisce dettagliatamente la tipologia di donatori a rischio non standard che possono essere offerti. A partire dal 01/10/2015 tutti i pazienti di nuova iscrizione sono invitati a leggere l'informativa e a firmare per presa visione. Si concorda che la modulistica debba essere diffusa (e firmata) anche a tutti i pazienti già precedentemente inseriti in lista. Si precisa, inoltre, che la suddetta informativa viene, poi, integrata con uno specifico consenso informato che deve essere firmato dal paziente al momento della chiamata per l'effettuazione del trapianto da donatore a rischio non standard.

4.2 Nel corso del 2018 sono stati 64 i reni "transitati" dall'Emilia-Romagna (per la maggior parte offerte provenienti da altre regioni) che non sono stati accettati dalla lista unica, ma trapiantati altrove. Si è trattato, per la gran parte dei casi, sia di donatori ad allocazione "difficile" (es. gruppi rari) che di donatori a rischio non standard, accettabile (es. HCV+, HBsAg+, rischio neoplastico). Si ritiene che per questi donatori si possano eliminare i criteri minimi di compatibilità per cercare di trapiantare gli organi in regione, anche in considerazione degli attuali sistemi, molto avanzati, di monitoraggio degli anticorpi. Al contempo si sollecita di rafforzare l'idea, nei pazienti in lista, che esiste la possibilità di ricevere un rene anche da un donatore "non perfetto" (es. donatori con emocolture positive, donatori con rischio non completamente definito per mancanza di uno o più elementi, donatori potenzialmente infettivi, potenzialmente neoplastici, HCV positivi, HBsAg positivi, ecc.).

5. Criteri di allocazione e algoritmo di assegnazione dei reni donati

Coerentemente con le indicazioni fornite dalle *Linee Guida Nazionali per la definizione dei criteri di allocazione dei reni da donatore deceduto in ambito nazionale e regionale* approvate dal CNT il 07 maggio 2015, per i donatori dell'Emilia – Romagna, prima di passare a una assegnazione dei reni in ambito regionale, devono essere rispettati nell'ordine di priorità i seguenti livelli di allocazione:

- 1° livello - trapianti combinati: nel caso di pazienti in lista urgenza/emergenza nazionale di cuore, polmoni, fegato, e candidati al trapianto combinato con rene, quest'ultimo sarà assegnato dal CNTO prioritariamente a questi casi.
- 2° livello – urgenza di rene singolo: in presenza a livello nazionale di una o più richieste di “urgenza rene” codificata secondo i criteri indicati dal CNT, i reni verranno assegnati prioritariamente a questi casi.
- 3° livello – pazienti selezionati per il Programma Nazionale Iperimmuni (PNI): nel caso venga selezionato uno o più pazienti iscritti al PNI, i reni seguiranno prioritariamente questi casi.
- 4° livello –trapianti combinati rene-pancreas: i donatori di età compresa tra i 16 e i 40 anni, in mancanza dei sopra menzionati livelli di allocazione, vengono prioritariamente proposti per trapianto combinato rene-pancreas (come da *Programma Nazionale di Trapianto Rene – Pancreas* operativo del 01 febbraio 2016).

Una volta verificata l'assenza dei 4 livelli prioritari di “allocazione nazionale” i reni possono essere assegnati a livello regionale.

Dal dicembre 2016 il CNT ha istituito un gruppo di lavoro con l'obiettivo di definire un algoritmo di allocazione unico per tutte le regioni italiane. Sono stati analizzate le evidenze della letteratura, i dati presenti nel Sistema Informativo Trapianti (SIT) e sono state effettuate una serie di analisi statistiche che hanno consentito di misurare le probabilità di trapianto e di successo del trapianto stesso, stratificate per diverse categorie di pazienti.

Nel luglio 2018, in occasione di una riunione della Consulta Tecnica Permanente, il suddetto gruppo di lavoro ha licenziato il nuovo algoritmo unico nazionale di allocazione dei reni (INKA – Italian National Kidney Allocation Algorithm) che si riporta in allegato.

Il documento è stato inviato il 07/02/2019 ai Coordinamenti Regionali con l'indicazione di applicarlo a partire dal 01/03/2019.

Al termine di un periodo di 6 mesi il CNT effettuerà un'analisi dei primi risultati derivati dall'adozione del nuovo algoritmo al fine di effettuare eventuali correttivi ai pesi assegnati.

Il gruppo regionale trapianto di rene dell'Emilia – Romagna, riunitesi in ottobre 2018, è stato adeguatamente informato sui principi ispiratori del nuovo algoritmo e ha preso visione delle simulazioni effettuate dalle regioni Piemonte, Lombardia ed Emilia-Romagna. In base a tali simulazioni risultano evidenti tre punti:

1. Difficoltà ad effettuare trapianti pre-emptive in quanto il bonus dedicato al paziente è apparso largamente insufficiente.
2. Possibilità di identificare pazienti candidati al trapianto con bassissima o nessuna compatibilità essendo, con il nuovo algoritmo nazionale, valorizzata di più l'anzianità di dialisi rispetto alla compatibilità HLA. Su tale aspetto il gruppo regionale si riserva di monitorare i primi 6 mesi di applicazione del nuovo algoritmo e proporre, quindi, al CNT un eventuale emendamento per scegliere il primo paziente con almeno un DR compatibile.
3. Il nuovo algoritmo nazionale non prevede un modello di gestione delle "urgenze regionali" che quindi potranno essere gestite unicamente come "urgenze nazionali". L'urgenza assoluta è definita nell'allegato 1 delle "Linee Guida Nazionali per la definizione dei criteri di allocazione dei reni da donatore deceduto in ambito nazionale e regionale" del 07 maggio 2015 e si concretizza in una grave difficoltà a eseguire qualsiasi trattamento dialitico per esaurimento degli accessi vascolari e per impossibilità a eseguire la dialisi peritoneale. L'esaurimento dell'accesso vascolare va inteso come esaurimento dell'albero vascolare naturale con necessità di un catetere venoso centrale permanente che però risulta mal funzionante o con infezione documentata (causa di setticemia). Per impossibilità ad eseguire la dialisi peritoneale si deve intendere la presenza di una chiara controindicazione clinica.

5.2 Definizione paziente Pre-emptive

Si concorda che, almeno in una prima fase, questo tipo di trapianto da donatore cadavere, ^{ml/m} possa essere effettuato ai pazienti che presentino un filtrato glomerulare inferiore a 15 in declino rilevato nell'arco di almeno 3 mesi.

5.3 Trapianto da donatore vivente

Prosegue la promozione e l'incentivazione del programma "trapianto da donatore vivente" anche tra coppie ABO incompatibili.

5.4 Trapianto pediatrico

L'Emilia-Romagna e in particolare il Centro trapianti di rene di Bologna, avendo in lista d'attesa pazienti di età inferiore ai 18 anni, partecipa alla selezione per l'allocazione dei reni pediatrici secondo quanto stabilito dal Programma Nazionale Pediatrico (PNP).

6. DCD - Program

Dal 2016 si è avviata presso centro trapianti di Bologna, Modena e Parma l'attività di trapianto di reni provenienti da donatore a cuore fermo (DCD). Si concorda che l'allocazione di tali organi debba essere sempre su lista unica regionale.

L'algoritmo di allocazione di tali reni sarà il medesimo in uso per le donazioni a cuore battente e ogni centro trapianti dovrà, ovviamente, farsi carico dell'arrivo, presso la propria sede, delle *perfusion machine* nei tempi utili per una corretta gestione dell'organo donato.

Si concorda che i criteri di iscrizione in lista per i riceventi che aderiscono al programma DCD siano a discrezione di ogni centro trapianti, ma la vicinanza geografica tra il luogo di residenza e il centro trapianti rimane di assoluta necessità.

ALGORITMO PER L'ASSEGNAZIONE DEI RENI

(del 31-10-2018)

1 - PARAMETRI

I parametri presi in considerazione sono:

Gruppo sanguigno

PRA

Delta età D/R

Età ricevente

Mismatch HLA

Anzianità dialitica

Anzianità di lista di attesa

Tipizzazione HLA ricevente (omozigosi)

Elenco antigeni Proibiti

2 – METODOLOGIA

L'algoritmo che segue tiene conto di quanto emerso dall'analisi dei dati disponibili sul SIT sia in termini concettuali, per come riassunti negli statement approvati dal gruppo, sia in termini quantitativi per come rilevabili dall'analisi multivariata condotta sui medesimi dati.

Per ciascun parametro, ad eccezione del delta età, del gruppo sanguigno e dell'anzianità dialitica, sono state individuate fasce sulla base di quanto emerso dall'analisi multivariata; la scala dei pesi è stata arbitrariamente e provvisoriamente indicata in termini di unità (0,1, 2, ...n punti) e il peso di ciascun fattore e la proporzione dei pesi tra i vari parametri sono stati definiti essenzialmente allineandoli ai risultati dell'analisi multivariata.

Il sistema dovrà prevedere la possibilità di allocare gli organi sulla sotto lista dei pazienti che hanno firmato il consenso informato per il trapianto da donatore a "Rischio non standard accettabile". Le altre situazioni (urgenze relative, trapianti combinati) verranno gestite fuori dall'algoritmo secondo gli attuali criteri nazionali.

3 – ALGORITMO

Fase 0.

I pazienti saranno stratificati in base alla compatibilità ABO con precedenza allocativa di tutti i riceventi isogruppo, seguiti da tutti i riceventi compatibili (gli incompatibili saranno automaticamente esclusi dall'allocazione). Il trapianto ABO compatibile sarà consentito soltanto per pazienti il cui score complessivo risulti superiore ad una soglia (cutoff) rispetto allo score più elevato del primo paziente isogruppo nella lista di allocazione (privo di antigeni proibiti vs il donatore). Il valore di cutoff sarà definito in un secondo momento e potrà essere rimodulato nel corso del tempo con la finalità di limitare i trapianti ABO compatibili ad un valore del 4% rispetto al totale dei trapianti eseguiti.

I pazienti che presentano almeno 1 antigene proibito contro la tipizzazione del donatore (match eseguito a livello di split) verranno evidenziati nell'elenco di allocazione. Sarà discrezione del coordinamento la possibilità di allocare l'organo a questi pazienti.

Fase 1.

PARAMETRO	PESO (punti)
A. PRA	0%-100%
	0-4 secondo progressione lineare
B. ETÀ' RICEVENTE E DONATORE CON ETÀ ≤ 70 ANNI	
	0-45 anni
	2
	46-70 anni
	da 2 a 0: da 2 (46 anni) progressione lineare decescente fino a 0 (70 anni)
	> 70 anni
	0
C. DELTA ETÀ' D/R: Δetà = età Ricevente – età Donatore	
C. 1. DONATORE CON ETÀ ≤ 70 ANNI: (v. Schema Figura 1)	
	Ricevente più anziano del Donatore (Δetà > 50)
	-5 = grave penalizzazione
	Ricevente più anziano del Donatore (40 ≤ Δetà ≤ 50)
	Da -3 a -5 (penalizzazione): -3 per Δetà=40 con progressione di -0.2 punti ogni anno per il decennio fino a -5 per Δetà=50
	Ricevente più anziano del Donatore (0 ≤ Δetà ≤ 39)
	0
	Ricevente più giovane del Donatore con delta età fra -15 anni e 0
	2
	(- 15 < Δetà < 0)
	Ricevente più giovane del Donatore con delta età fra - 30 e -15 anni (- 30 ≤ Δetà ≤ - 15)
	Da 2 a 0: da 2 (per Δetà = - 15 anni) progressione lineare decrescente fino a 0 punti (Δetà = -30 anni)
	Ricevente più giovane del Donatore con delta età inferiore a - 30 anni (Δetà < - 30)
	0
C. 2. DONATORE CON ETÀ > 70 ANNI	
	Ricevente più anziano/giovane del Donatore <u>fino</u> a 15 anni: Δetà = +/- 15
	1
	Ricevente più anziano/giovane del Donatore <u>oltre</u> a 15 anni: Δetà > +/- 15
	0
D. BONUS ETÀ RICEVENTE	
	Età Ricevente ≤ 45 anni e Età Donatore ≤ 60 anni
	Da 1 a 0: da 1 punto (0-18 anni età ricevente) che scende progressivamente a 0 punti (45 anni d'età del ricevente)

PARAMETRO	PESO (punti)
E. MM HLA	
Locus A e B	0 mm 2
	1 mm 1,5
	2 mm 1
	3 mm 0,5
	4 mm 0
Locus DR	0 mm 3
	1 mm 1,5
	2 mm 0
BONUS 0 MM HLA A-B e DR:	0mm HLA locus A + 0mm HLA locus B + 0mm HLA locus DR
	1 punto aggiuntivo (quindi da 5 a 6 PUNTI)
BONUS 1 SOLO MM HLA (A-B o DR)	1mm HLA locus A /locus B o 1mm HLA locus DR
	0,5 punti aggiuntivi (quindi 2 punti -anziché 1,5- che si sommano ad altri 2, se 1mm DR, o ad altri 3, se 1mm Locus A e B, per un totale complessivo di 4 o 5, rispettivamente)
F. OMOZOGOSI	
	Pazienti omozigoti al locus <u>A</u> o <u>B</u> 0,125
	Pazienti omozigoti al locus <u>DR</u> 1 (0,5 se donatore omozigote per DR)
G. ANZIANITA' DI DIALISI*	
	Ogni giorno di dialisi tra 0 giorni e mediana (calcolata come anzianità dialitica al 31 dicembre dell'anno precedente come rilevata sul SIT- per il 2017: mediana anzianità dialitica 1461 giorni = 4 anni)
	Da 0 a 2: Progressione crescente secondo una scala esponenziale
	Ogni ulteriore giorno di dialisi tra mediana (calcolata come sopra) e 8 anni
	Tra 2 a 4: Progressione lineare crescente
	Da 8 a 20 anni
	da 4 a 6: Progressione lineare crescente
	Assenza trattamento dialitico (pazienti pre-emptive): solo per i primi 18 mesi in lista d'attesa
	Per i primi 18 mesi di iscrizione in lista d'attesa (come paziente pre-emptive) viene attribuito punteggio in progressione esponenziale a partire da 0. Il punteggio si applica ai pazienti pre-emptive dal giorno dell'iscrizione in lista e non oltre il 548.mo giorno, a meno che nel frattempo non abbiano iniziato la dialisi.
H. ANZIANITA' IN LISTA**	
	0 – 3 anni (da 0 a 1095 gg da iscrizione in lista)
	0,5
	3 – 20 anni (da 1096 a 7305 gg da iscrizione in lista)
	Da 0,5 a 2: Progressione lineare crescente Questo punteggio non viene attribuito ai pazienti in pre-emptive
	Oltre 7305 gg
	2

* L'anzianità dialitica è quella riferita alla data storica di inizio dialisi. Qualora un paziente si iscriva in lista di attesa per un trapianto la nuova iscrizione in lista di attesa dovrà avere come data inizio dialisi quella successiva al fallimento del primo trapianto e non la data storica di prima dialisi. Unica eccezione è per i fallimenti entro sei mesi dal trapianto. In questo caso si considera che il ricevente non abbia ricevuto alcun beneficio dal primo trapianto e la reinscrizione dovrà avere come data inizio dialisi la data storica di prima dialisi

** L'anzianità di lista di attesa viene conteggiata sulla base della "data anzianità di lista" che normalmente coincide con la data di iscrizione in lista di attesa. Unica eccezione è per i fallimenti entro sei mesi dal trapianto. In questo caso si considera che il ricevente non abbia ricevuto alcun beneficio dal primo trapianto e la reinscrizione dovrà avere come data di anzianità di lista la data di prima iscrizione.

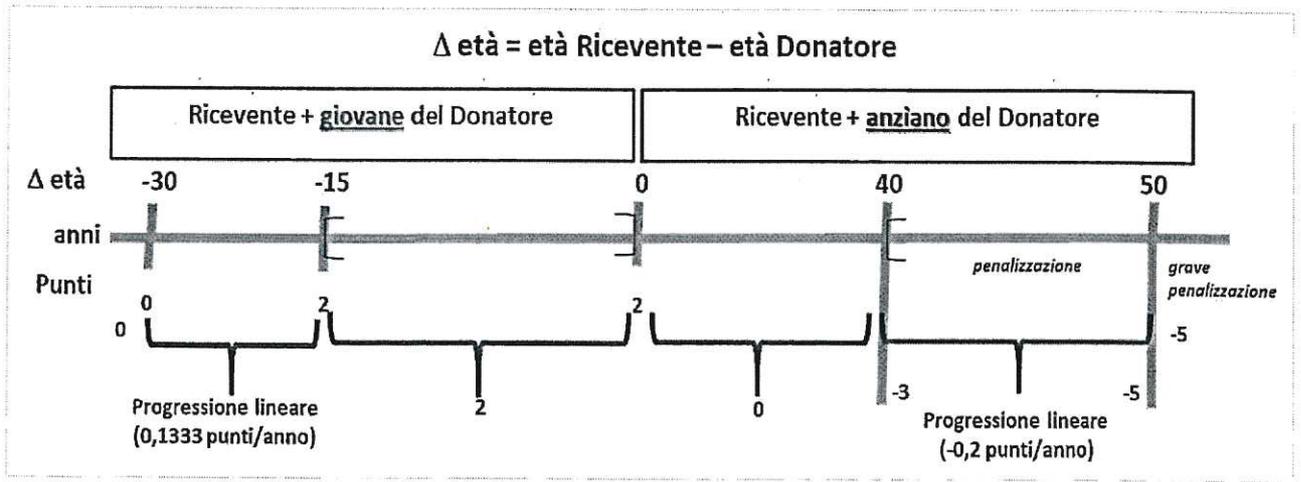
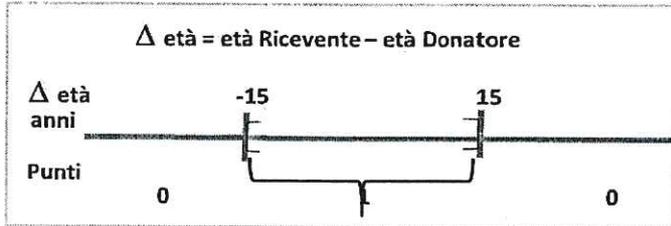


Figura 2. Schema Delta età per donatore oltre 70 anni



Enrico Bava ANTRA - Raffaella Anesi ANES - CARMELO PULVINO
 TRAPIMONTE, PARMA
 MARCO FROBIO FROEL (NEFROLOGIA - VARESE)
 MASSIMO GIOVANNINI (CH. VARESE)
 Aldo Mori (NEFROLOGIA FERRARA)
 Andrea Berger (SOFRIMO 90)
 Maurizio IAVA
 Efrane (NEFROLOGIA - PARMA)
 Roberto Zelli (IMMUNOGENETICA - PR)
 Roberto Rimini
 Michele Rossi (NEFROLOGIA - PR)
 Anna Maria (NEFROLOGIA SORSOLA)
 Roberto (NEFROLOGIA - MODENA)
 Roberto (NEFROLOGIA AUSL PIACENZA)
 Massimo (NEFROLOGIA SORSOLA)
 Filippo (FORLÌ MODENA)
 Massimo (NEFROLOGIA EMILIA)
 Lucio (NEFROLOGIA)
 Gruppo di lavoro Algoritmo assegnazione reni
 Roberto LA MANNA
 Giovanni BOLOGNA COITAL
 Roberto ANSELMO CAMPAGNA
 Federico Jorgio (CRT-ER)