

Centro Nazionale Trapianti

PROTOCOLLO NAZIONALE IPERIMMUNI

Revisione 2.0 del PNI (27.12.2013)

Proposta elaborata dal gruppo di studio del CNT, composto da:

Esperti

- Antonina Piazza apiazza@scamilloforlanini.rm.it;
- Sandro Nanni Costa centronazionale.trapianti@iss.it;
- Antonio Amoroso (Coordinatore) antonio.amoroso@unito.it;
- Andrea Buscaroli andrea.buscaroli@ausl.ra.it;
- Francesco Paolo Schena fp.schena@nephro.uniba.it;
- Antonio Pinna antionidaniele.pinna@aosp.bo.it;
- Silvio Sandrini sandrini.silvio@libero.it;
- Paolo Rigotti paolo.rigotti@unipd.it;
- Arcangelo Nocera arcangelo.nocera@hsanmartino.liguria.it;
- Gianni Piredda gianbenedettopiredda@aob.it;
- Luca Dello Strologo dellostrologo@opbg.net;
- Vito Sparacino vsparacino@crtsicilia.it;
- Emanuele Cozzi emanuele.cozzi@unipd.it

Associazione di Volontariato

- Valentina Paris segreteria@aned-onlus.it;

Responsabili CIR

- Renzo Pretagostini – CIR OCST renzopretagostini@hotmail.it;
- Giuseppe Piccolo – CIR NIT giuseppe.piccolo@policlinico.mi.it;
- Adriano Peris – CIR AIRT perisa@aou-careggi.toscana.it;

CNT

- Andrea Ricci andrea.ricci@iss.it
- Francesca D'Alessandro (Segretario) francesca.dalessandro@iss.it

Obiettivo: Revisione del programma Nazionale degli Iperimmuni (PNI) sulla base dei risultati ottenuti nell'esperienza italiana maturata dal 2011, e tenendo conto di eventuali nuove esigenze emerse nella pratica, o dalle modificazioni della lista unica nazionale.

1. Premessa

Nel 2009, un gruppo di lavoro istituito dal CNT aveva proposto un protocollo nazionale per i pazienti iperimmunizzati in lunga attesa di trapianto di rene per facilitare l'accesso al trapianto renale per pazienti iperimmunizzati (PRA \geq 80%) che risultavano iscritti da almeno 10 anni, la cui reattività era determinata dalle tecniche di citotossicità dipendente dal complemento (CDC).

Nel 90% dei casi la specificità anticorpale era nota, ed era quindi possibile definire per ognuno di essi un elenco di antigeni "proibiti" che non dovevano essere presenti nel trapianto. Questi pazienti avrebbero potuto avere un beneficio grazie al solo aumento del pool dei donatori, avviando un programma nazionale nel quale l'assegnazione dei reni fosse offerta prioritariamente ai pazienti del programma.

Nel 10% dei casi i pazienti iperimmuni non mostravano anticorpi a specificità note. In questi casi l'incremento del pool di donatori non costituiva di per sé un vantaggio sostanziale. Per essi si proponeva un programma di desensibilizzazione.

I pazienti ammessi al programma, oltre alla certificazione dell'idoneità clinica, dovevano risultare studiati per la specificità degli anticorpi anti-HLA di classe I e di classe II con tecniche più recenti e sensibili (Luminex o Elisa), e firmare un consenso informato ad hoc che illustrava gli obiettivi del programma nazionale, nonché il protocollo in uso per facilitare il trapianto ed i potenziali rischi a cui il paziente è soggetto.

Il programma nazionale iperimmuni (PNI) si è sviluppato dunque per i pazienti il cui PRA massimo poteva essere decifrato sulla base reattività verso antigeni HLA-A,B,C,DR e DQ (specificità accertata). In questo caso il programma si basava sostanzialmente sull'incremento del pool dei donatori disponibili, che potevano permettere un accesso più facile al trapianto di rene privo di antigeni "proibiti", vale a dire senza antigeni HLA riconosciuti da anticorpi pre-formati, presenti non solo nel siero più recente ma anche in quello con la massima reattività (PRA max).

A seguito dell'approvazione di tale protocollo da parte della Consulta Nazionale Trapianti, (http://www.trapianti.salute.gov.it/imgs/C_17_normativa_1961_allegato.pdf) erano state implementate specifiche procedure nell'ambito del Sistema Informativo Trapianti (SIT) per la gestione automatizzata del processo di allocazione, delle seguenti fasi:

- selezione dalla lista standard dei pazienti candidati per l'iscrizione al PNI;
- gestione dell'iscrizione al PNI con l'inserimento dei parametri necessari per l'algoritmo di allocazione;
- allocazione rene sull'elenco di pazienti iperimmunizzati che risultavano compatibili col donatore, nel rispetto dell'ordinamento proposto dall'algoritmo di allocazione.

La selezione per l'**inclusione** nella Lista Nazionale Iperimmuni era operata su tutte le iscrizioni standard di rene registrate nel SIT; avevano accesso solo pazienti che rispondevano alle caratteristiche del PNI:

- max PRA \geq 80%;
- iscrizione da almeno 10 anni per i pazienti adulti; per i pediatrici (età all'iscrizione < 18) la selezione non dipende dal tempo di attesa;
- specificità anticorpali accertate.

Nel PNI risultavano selezionabili i **potenziali donatori**:

- di età tra 18 e 60 anni (intesi come fino a 60 anni e 364 giorni)
- di età 61 e 69 anni (intesi come fino a 69 anni e 364 giorni) solo se non erano presenti più di 2 tra le seguenti complicanze
 - Incremento creatinina
 - Ipertensione arteriosa severa
 - Diabete
 - Riduzione volume renale
- I donatori con età pari o superiore a 70 anni e 0 giorni erano esclusi

L'allocazione veniva eseguita tramite uno specifico algoritmo implementato all'interno del Sistema Informativo Trapianti, che si occupa di verificare la compatibilità del donatore con i pazienti in lista tramite l'esecuzione di un crossmatch "virtuale" basato sulla tipizzazione del donatore, del ricevente e sull'elenco degli antigeni proibiti rilevati tramite lo studio dei sieri dei pazienti.

I criteri di allocazione del PNI si basavano su:

- assenza di antigeni proibiti nel match tra donatore e potenziale ricevente (A, B, DR, e qualora disponibile DQ),
- compatibilità HLA minima tra donatore e ricevente (1 identità HLA-DR ed almeno 1 identità HLA-A o HLA-B o HLA-DR),
- compatibilità di gruppo sanguigno.

I pazienti erano ordinati secondo uno score assegnato in base ai seguenti punteggi:

Match DR	1,5 pt
Match B	1 pt
Match A	0,5 pt
Isogruppo AB0	1 pt

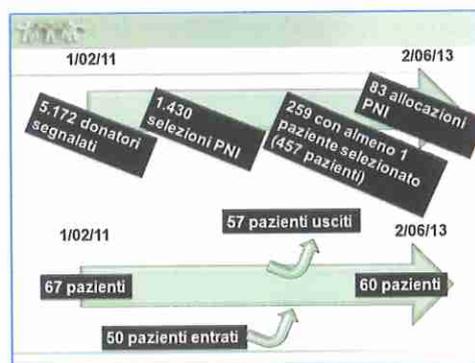
A parità di Score, era previsto un ordinamento in base a:

Differenza Età Donatore/Ricevente (crescente in valore assoluto)
Tempo di attesa (decescente)

2. Analisi dell'esperienza del PNI (2011 – 2013)

Questa valutazione è stata condotta ai dati aggiornati a 2/6/2013

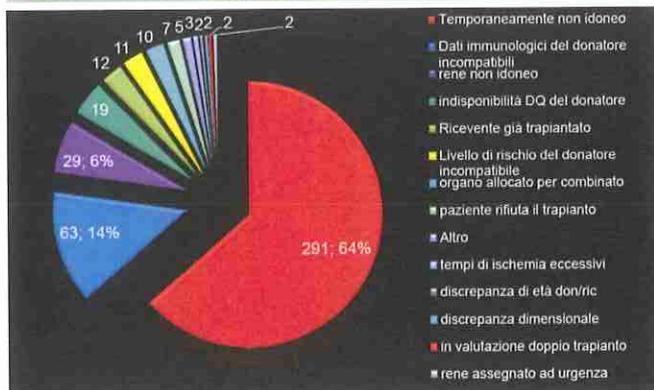
Nel periodo 01/02/2011 – 2/6/2013 complessivamente sono stati inclusi nel programma 117 pazienti (di cui 23 pediatrici). La dinamica della partecipazione al PNI è riassunta nella figura a fianco: 67 pazienti risultavano iscritti all'avvio del programma, a cui se ne sono aggiunti 50, che nel corso di questi 28 mesi hanno maturato i criteri di iscrizione. 57 pazienti sono usciti dal programma (36 per trapianto grazie al PNI) e 60 risultano ancora in lista a 2/6/2013.



Nello stesso periodo sono stati segnalati a livello nazionale 5.172 donatori di cui 1430 (28%) con caratteristiche idonee per la valutazione nel PNI. Per 259 di essi (18%) la selezione ha generato almeno un

paziente idoneo con un "crossmatch virtuale" compatibile. Il numero totale di pazienti selezionati in questo modo (alcuni ovviamente più di una volta) è stato pari a 457. Solo in 83 delle 259 procedure di allocazione (32%) è stato assegnato un organo ad un paziente iperimmunizzato. Come detto, in 36 casi questo processo ha esitato in un trapianto nei pazienti così selezionati (43%), di cui 9 pediatrici.

Pazienti compatibili (n° 457), ma non selezionati per le seguenti cause

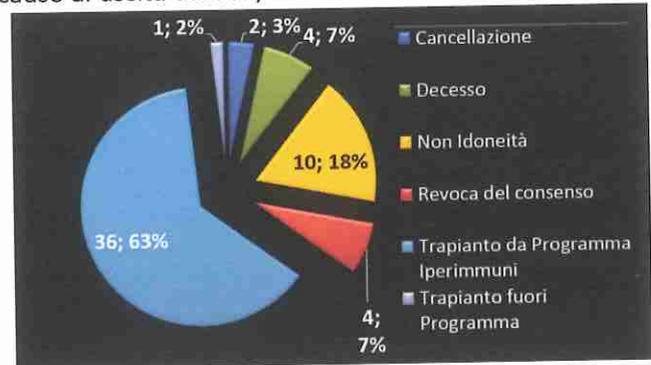


non idoneità al trapianto del ricevente, come indicato nella figura a fianco.



I 60 pazienti iscritti al 2/6/2013 nel PNI risultano iscritti nelle liste di attesa delle regioni indicate nella figura a fianco. Si notano anche le Regioni che hanno comunque iscritto pazienti al PNI, anche se al momento non ne presentano (regioni colorate in grigio). Altre Regioni (quelle non colorate) non hanno iscritto pazienti al PNI. Alcune di esse perché hanno attivato un programma di trapianto da meno di 10 anni (come le Marche) o perché non hanno centri di trapianto (come la Basilicata o le Province Autonome di Trento e di Bolzano). E' peraltro comprensibile come trapianti "difficili" come quelli destinati a pazienti iperimmunizzati in lunga attesa di trapianto richiedano impegno particolare non disponibile in tutti i centri di trapianto.

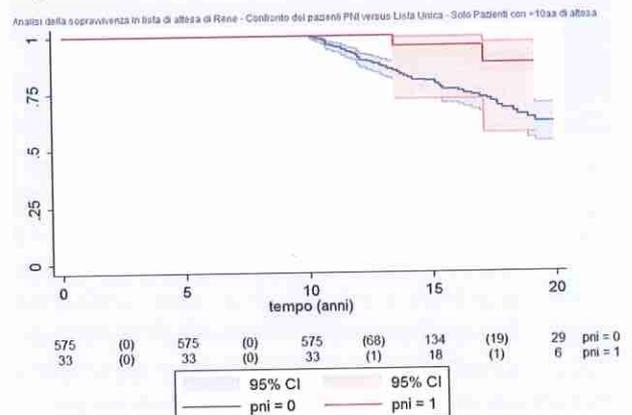
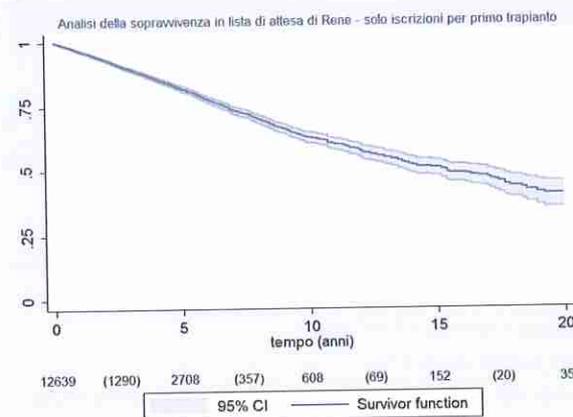
Se si analizzano le cause di uscita dal PNI, che sono riassunte nella figura a fianco, si nota come oltre al trapianto da PNI (che rappresenta 63% dei casi), le altre cause siano la non idoneità (18%), la revoca del consenso (7%), il decesso (7%), la cancellazione (3%) e il trapianto fuori dal programma PNI (2%).



È da notare come 7% dei pazienti nel PNI siano deceduti. Tale indice di mortalità non stupisce se si considera la storia di malattia cronica in dialisi per un periodo di tempo superiore a 10 anni. Tale mortalità è paragonabile a quella generale dei pazienti in lista di attesa da più di 10 anni. Dai dati del SIT la vita media dei pazienti transitati in lista di attesa di trapianto (e che non lo ricevono) è di circa 15 anni.

Se si analizza l'attesa di vita dopo 10 anni di dialisi, si nota come i pazienti inseriti nel PNI - linea rossa del secondo grafico - presentino una mortalità minore rispetto a quelli che non ne hanno beneficiato (per vari motivi, anche solo per il fatto che il PNI non era ancora attivo) - linea nera, ad indicare una selezione nel PNI di pazienti in condizioni cliniche migliori e dell'efficacia del programma di trapianto PNI.

I grafici che illustrano queste valutazioni sono presentati qui di seguito.

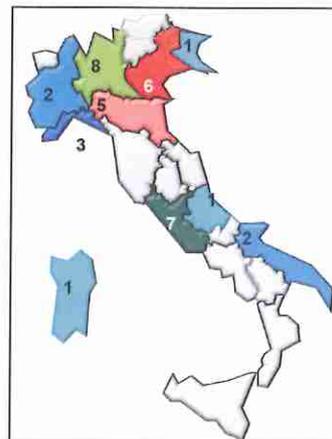


I 36 pazienti trapiantati hanno un tempo di follow-up medio di 316 giorni. Essi hanno ricevuto un trapianto nei Centri indicati nella Tabella che segue.

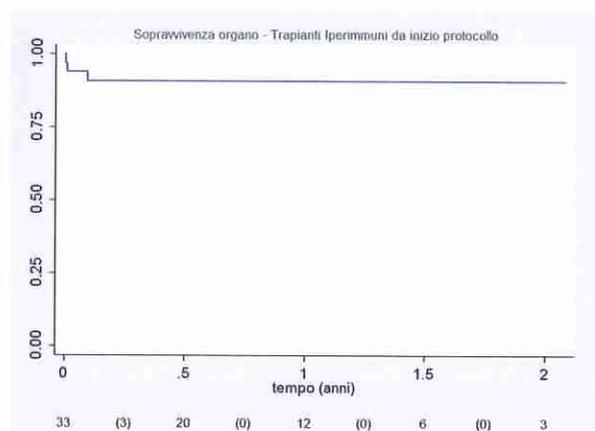
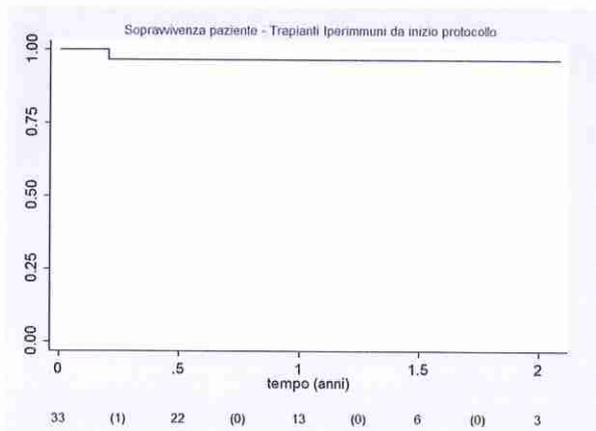
Il centro che ha eseguito il numero maggiore di trapianti da PNI è stato quello di Padova, seguito da quello di Genova S. Martino, Milano Policlinico e di Bologna S. Orsola.

Centro di Trapianto	TX totali
AQ - OSPEDALE CIVILE S.SALVATORE	1
BA - AZIENDA OSPEDALE POLICLINICO	2
BG - OSPEDALI RIUNITI - BERGAMO	1
BO - S.ORSOLA-MALPIGHI - BO	3
BS - PRES.OSPEDAL.SPEDALI CIVILI BRESCIA	2
CA - A. O. G.BROTZU (OSPEDALE SAN MICHELE)	1
GE - OSPEDALE S.MARTINO E CL.INIV.CONV	3
MI - MAGGIORE POLICLINICO - MILANO	3
MI - OSPEDALE CA' GRANDA-NIGUARDA - MILANO	2
MO - POLICLINICO - MO	2
PD - AZIENDA OSPEDALIERA DI PADOVA	5
RM - AZ. OSP. UNIV. POLICLINICO TOR VERGATA	2
RM - OSPEDALE PEDIATRICO BAMBINO GESU'	1
RM - OSPEDALE S. EUGENIO	2
RM - POLICLINICO A. GEMELLI E C.I.C.	2
TO - AZIENDA OSPED.S.GIOVANNI BATTISTA DI TOR	2
UD - AZIENDA OSPEDALIERA "S.M.MISERICORDIA"	1
VR - AZIENDA OSPEDALIERA DI VERONA	1

Le Regioni coinvolte, con il numero complessivo di pazienti trapiantati, è riportato nella figura a destra: le Regioni Lombardia, Lazio e Veneto sono quelle che hanno maggiormente usufruito del PNI, con rispettivamente 8, 7 e 6 trapianti.



La sopravvivenza dell'organo ad 1 anno dal trapianto è del 90.8 % (CI95% 74.1-96.9), la sopravvivenza del paziente ad 1 anno dal trapianto è del 96.6 % (CI95% 77.9-99.5). Tutti i centri coinvolti hanno regolarmente riportato i dati di follow-up. I grafici qui sotto illustrano le sopravvivenze dei pazienti e dei trapianti



effettuati grazie al PNI.

Per 23 pazienti, trapiantati in area NITp, sono disponibili ulteriori informazioni:

- 20 pazienti hanno ad oggi una buona funzione del rene trapiantato, 3 pazienti hanno perso la funzione renale, 1 perché deceduto, uno per rigetto cellulare acuto e uno per trombosi venosa acuta. 1 dei 3 pazienti che hanno perso il rene aveva DSA storici.
- 6 pazienti hanno avuto una DGF, di durata media di 11,1 giorni
- 7 pazienti hanno avuto almeno un episodio di rigetto, di questi 4 pazienti (3 con DSA storici) hanno avuto uno o più episodi di rigetto anticorpo-mediato, tutti trattati e risolti con terapia medica
- La creatinina clearance media al termine del follow-up è pari a 73 ml/min
- La proteinuria media al termine del follow-up è pari a 210 mg/24 hr.

In conclusione, l'adozione di un programma per il trapianto dei pazienti iperimmunizzati ha dimostrato la sua efficacia. La maggioranza degli organi trapiantati proviene da una donazione di un'altra regione. Ciò dimostra come l'aumento del pool dei donatori garantito da una allocazione nazionale consenta di rispondere alle esigenze di questa particolare categoria di pazienti: in soli 28 mesi sono stati trapiantati 36 pazienti di difficile trapiantabilità, che rappresentano il 31% di tutti i pazienti che sono transitati nel PNI.

La valutazione dell'outcome di questi trapianti, seppure preliminare, dimostra come gli organi destinati a questo programma siano stati utilizzati in maniera congrua.

La valutazione delle cause di non allocazione evidenzia come frequentemente vengano identificati pazienti “virtualmente” compatibili che risultano temporaneamente non idonei. E’ pur vero che la coorte di pazienti inclusi nel programma ha caratteristiche cliniche di particolare fragilità, avendo una storia di dialisi e di attesa di trapianto superiore a 10 anni.

Un aspetto che deve essere ancora valutato è relativo alle cause che hanno impedito il trapianto, una volta che l’organo è stato assegnato ad un paziente PNI. Dal SIT risultano 83 assegnazioni, ma solo 37 trapianti di pazienti PNI. E’ presumibile che, in caso di assegnazione ad un paziente PNI, la regione sede della donazione abbia proceduto all’invio del rene al centro che aveva in carico il paziente. Qualora il centro non avesse ritenuto più trapiantabile il paziente, ad esempio a causa di un risultato positivo del cross-match, l’organo poteva essere assegnato ad un paziente in lista ordinaria di quel centro (cosiddetta “riserva”, in caso di crossmatch positivo). I dati del SIT evidenziano che un po’ più della metà degli organi assegnati a pazienti PNI (57%) siano stati di fatto poi trapiantati ad altri pazienti. I motivi per escludere il trapianto al paziente PNI selezionato (che però non sono tracciati nell’applicativo SIT) possono essere stati: una positività al crossmatch (la causa più probabile), ma anche una valutazione al momento del trapianto di non idoneità del paziente o dell’organo.

3. Razionale per modificare il PNI

Si ritiene di aggiornare il PNI, prendendo in considerazione i parametri indicati nella tabella.

3.1 Criteri di accesso dei pazienti al PNI

Attualmente i 2 criteri di accesso sono PRA>80% e attesa da più di 10 anni.

Le nuove tecniche di analisi degli anticorpi, che sono più sensibili, non permettono il calcolo del PRA, ma permettono comunque di definire un PRA virtuale (o vPRA), deducendolo dalla frequenza degli individui che nella popolazione presentano almeno uno di tali antigeni HLA, la cui frequenza è nota.

Inoltre, il vincolo dell’attesa di trapianto da più di 10 anni appare limitativa, mentre occorre tutelare i pazienti le cui caratteristiche immunologiche diano indicazione di difficile trapiantabilità. È condiviso il principio di un rapido inserimento nel PNI dei pazienti di difficile trapiantabilità, senza dover attendere 8 o 10 anni per provarlo, vanificando con la permanenza in dialisi la buona riuscita del trapianto, o rendendo l’accesso al trapianto sempre meno probabile per una decadenza dell’idoneità clinica.

3.2 Altri parametri immunologici da considerare per gli abbinamenti

Alla luce delle evidenze sempre maggiori dell’importanza degli anticorpi anti-DQ nel determinare episodi di rigetto anticorpo-mediati acuti e cronici e di condizionare nel medio e lungo termine in maniera negativa l’outcome del trapianto sia in riceventi pediatrici che adulti, si condivide che debba essere considerato come criterio di esclusione per l’assegnazione del trapianto la presenza di anticorpi anti-DQ specifici per il donatore così come per gli anti HLA-A, B e DR

3.3 Attenzione alla valutazione clinica del ricevente

L’esperienza di questo primo periodo di attuazione del PNI ha dimostrato che uno dei problemi più importanti è la sospensione del ricevente, che però viene realizzata al momento dell’offerta del rene, rendendo più complesso l’organizzazione di allocazione.

3.4 Impegno nel Follow-up

Un valido programma si poggia sulla puntuale valutazione degli esiti, al fine di inserire i giusti correttivi.

Revisione programma PNI 2013
<ul style="list-style-type: none">• Criteri di accesso dei pazienti al PNI• Altri parametri immunologici da considerare per gli abbinamenti• Attenzione alla valutazione clinica del ricevente• Impegno nel Follow-up• Criteri di restituzione dei reni PNI• Protocollo di desensibilizzazione

3.5 Criteri di restituzione dei reni PNI

- A. Il CNTO gestirà le restituzioni generate dal programma PNI. Le restituzioni verranno effettuate punto a punto (senza congelamento). Se si creassero delle compensazioni tra debiti/crediti già presenti, si procederà all'annullamento degli stessi secondo il meccanismo di "resa virtuale".
- B. Il CRT che ha ceduto un rene per PNI ha diritto a 3 rifiuti di reni di pari caratteristiche:
1. **stessa fascia (fascia A. da 18 anni a 60 anni e 364gg; fascia B. da 61 anni a 69 anni e 364gg)**
 2. **isogruppo**
- Le offerte che non hanno le stesse caratteristiche del rene ceduto non verranno conteggiate. La restituzione decade al terzo rifiuto di un rene di pari caratteristiche rispetto a quello ceduto. Il CTx che riceve il rene per il PNI ha diritto a scegliere il rene da utilizzare. Il CTx titolare della restituzione ha diritto alla scelta del rene.
- C. Il CRT debitore è tenuto a proporre in restituzione il primo rene disponibile indipendentemente dalle caratteristiche. Al CRT creditore andranno conteggiati solo i rifiuti isogruppo e della stessa fascia.

3.6 Protocollo di desensibilizzazione

Nella prima versione del PNI era presente un capitolo sulla desensibilizzazione. Successivamente era stato anche licenziato un protocollo nazionale ad hoc. Al momento non vi è una ricognizione relativa all'avvio di protocolli di desensibilizzazione a livello nazionale. Neppure era stato proposto un modello unico di consenso informato a livello nazionale. Inoltre nel SIT non è previsto si possano tracciare i pazienti sottoposti a desensibilizzazione.

4. Revisione del PNI (PNI 2.0)

4.1 criteri di accesso al PNI

4.1.1 Il numero di pazienti da inserire nel PNI

Il numero di pazienti che vengono gestiti dal PNI rappresenta un problema importante dal punto di vista organizzativo. Nell'esperienza maturata fin qui, sono stati poco più di 100 i pazienti complessivamente gestiti dal PNI (circa una sessantina ad ogni selezione). Ne sono stati trapiantati un terzo, ma sono stati generati centinaia di abbinamenti. Se si allarga troppo il pool, c'è il rischio di sollecitare troppo il sistema sotto il profilo della complessità organizzativa (centri attivati ad ogni selezione, reni inviati, restituzioni, ecc.). Si ritiene ragionevole allargare il pool dei pazienti da gestire nel PNI a **non più di 200**.

4.1.2 L'indice di trapiantabilità

Il principio del rapido inserimento nel PNI dei pazienti di difficile trapiantabilità è condivisibile. Occorre disporre per ogni paziente di una misurazione che dia indicazione di quale sia la probabilità che quel paziente ha di ricevere un trapianto. Finora si è stabilito che un paziente era di difficile trapiantabilità per il fatto che aveva atteso per numerosi anni (10 nel PNI 1.0) un trapianto senza riceverlo. E' evidente che il beneficio maggiore per i pazienti di difficile trapiantabilità sia di ricevere un trapianto in tempi ragionevoli, senza dover "dimostrare" con una lunga attesa che per loro reperire un trapianto sia difficoltoso. Ad esempio, si può eseguire una simulazione che confronti ciascun paziente a migliaia donatori e fornisca una misurazione (o indice) di quanti di questi donatori sarebbero risultati abbinabili con successo per il trapianto. Per ottenere questo "indice di trapiantabilità" di ciascun paziente, si calcola sul pool dei donatori degli ultimi 5 anni (quasi 8000 donatori), quanti di questi avrebbero soddisfatto i criteri di abbinamento (compatibilità ABO, soglia minima compatibilità ed assenza antigeni proibiti). Se ad esempio un paziente risultasse abbinabile a solo 8 donatori, il suo indice di trapiantabilità sarebbe 1/1000. Nella vecchia gestione di lista mancavano alcuni parametri fondamentali per calcolarlo (prova ne è, ad esempio, che nel caso di pazienti iperimmunizzati che rispondevano ai requisiti occorreva inserire la specificità degli anticorpi anti HLA nel modulo messo a punto dal SIT).

Con l'avvio della Gestione Lista Unica, è ora possibile eseguire questo calcolo nel SIT. Occorre conoscere per ogni ricevente il gruppo sanguigno, la tipizzazione HLA-A, B e DR e gli antigeni proibiti. Questi ultimi sono

compilati in base alle specificità degli antigeni riconosciuti dagli anticorpi citotossici, come pure degli antigeni ritenuti critici sulla base del risultato dell'analisi con metodi Luminex.

4.1.3 Definizione degli antigeni proibiti

Risulta evidente che diventa un passaggio critico la definizione degli antigeni proibiti, che consente di tracciare l'indice di trapiantabilità e l'accesso al trapianto per donatori che non li possiedono.

Si ribadisce che alla definizione degli antigeni proibiti concorrono certamente le specificità riconosciute dagli anticorpi rilevati in CDC, ma pure quelle da anticorpi evidenziati solo da metodiche Luminex. Non esistono criteri condivisi per definire quali degli antigeni HLA riconosciuti da anticorpi evidenziati solo con metodiche Luminex siano da considerarsi "proibiti", e neppure una determinata soglia critica del valore di MFI. Ogni centro di Immunogenetica, sulla base della propria esperienza e della storia immunologica del proprio paziente, deve selezionare quali specificità riconosciute con metodiche Luminex definiscono gli antigeni proibiti per quel paziente. Sembra ragionevole, più che dare i criteri per indicare quali antigeni rilevati solo in Luminex siano da includere nella lista di quelli considerati "proibiti", dare linee di indirizzo per consentire di non includerli:

- antigeni verso cui siano stati rilevati anticorpi solo con tecnica Luminex in un solo siero storico;
- antigeni presenti su precedenti trapianti, che non abbiano suscitato una risposta anticorpale rilevabile in Luminex o CDC.

4.1.4. I criteri di accesso al PNI

Sembra ragionevole erodere la quota di iperimmuni in lunga attesa non tutti insieme, ma progressivamente.

Estendendo il criterio di attesa agli iperimmunizzati (con PRA \geq 80%) che aspettano da più di 8 anni, ci si aspetta di gestire circa 150 pazienti (dai dati del SIT riportati nella Tabella qui sotto). Si specifica che il valore di PRA deve essere determinato con tecnica CDC, che rappresenta la situazione immunologicamente più sfavorevole.



Iscrizione pazienti adulti Iperimmunizzati
Classi di attesa in lista



Iscrizioni	10 anni di attesa	9 anni di attesa	8 anni di attesa	7 anni di attesa	6 anni di attesa	5 anni di attesa
80	SI	SI	SI	SI	SI	SI
110		SI	SI	SI	SI	SI
150			SI	SI	SI	SI
203				SI	SI	SI
267					SI	SI
338						SI

Le Regioni di Provenienza di questi pazienti sono indicate nella tabella qui di seguito. Le Regioni con il numero maggiore di pazienti risultano l'Emilia Romagna e la Lombardia, con rispettivamente 36 e 30 pazienti

Regione	Struttura Iscrizione	Iscrizioni
010 - PIEMONTE		2
030 - LOMBARDIA		30
050 - VENETO		17
060 - FRIULI VENEZIA GIULIA		1
070 - LIGURIA		5
080 - EMILIA ROMAGNA		36
090 - TOSCANA		6
100 - UMBRIA		2
110 - MARCHE		2
120 - LAZIO		13
130 - ABRUZZO		7
150 - CAMPANIA		11
160 - PUGLIA		13
180 - CALABRIA		3
200 - SARDEGNA		2
		150

Si avrebbe la possibilità di includere nel PNI ulteriori 50 pazienti, che aspettano da più di 3 anni (che è il periodo medio di attesa nella lista italiana), che risultino possedere i 50 indici di trapiantabilità più bassi. Nella valutazione dell'indice di trapiantabilità, si terrebbe conto non solo dell'analisi dei sieri in citotossicità, ma pure con metodiche Luminex. I pazienti pediatrici possono essere inclusi anche per vPRA \geq 80%.

Occorre verificare se questa maggiore quota di pazienti inseriti nel PNI potrà creare competizione con gli altri pazienti. Si ritiene ragionevole valutare con cadenza almeno annuale ulteriori revisioni per modificare eventualmente la durata del tempo d'attesa in lista ed il criterio dell'indice di trapiantabilità.

In merito al periodo di attesa del paziente iperimmunizzato, si considera che ovunque egli abbia maturato i criteri di accesso, possa beneficiare dell'inserimento al PNI, anche se ad effettuarlo sia un centro trapianti in cui il paziente è iscritto, pur da meno di 8 anni.

Si ribadisce che possano beneficiare del PNI anche i pazienti sottoposti a desensibilizzazione, nella finestra di trapiantabilità che verrà indicata dal centro con apposita nota al CNT.

Ovviamente accedono al PNI i pazienti iperimmunizzati iscritti al programma nazionale pediatrico – o che escono dal programma pediatrico – che possono ricevere trapianti da donatore adulto.

Poiché è stato di recente approvato dal CNT un documento di indirizzo per l'allocazione dei reni, anche i pazienti in stato di urgenza clinica assoluta, come definito dal documento a pag. 14, potranno beneficiare del PNI.

In sintesi, possono beneficiare del PNI:

- pazienti con PRA \geq 80 in attesa da almeno 8 anni. Il PRA è determinato con tecniche CDC
- 50 pazienti con i peggiori indici di trapiantabilità in attesa da >3 anni
- Pazienti pediatrici con PRA o vPRA \geq 80%
- Pazienti desensibilizzati per la finestra terapeutica indicata
- Pazienti in urgenza di Trapianto

In attesa dell'implementazione con il calcolo dell'indice di trapiantabilità, occorre che i CRT si impegnino a inserire i dati corretti dei loro pazienti in relazione agli antigeni "proibiti" nel campo apposito della Lista Unica. Inoltre nel campo "annotazioni" dovrà essere inserito (come peraltro già previsto) se il paziente è stato avviato ad un programma di desensibilizzazione.

Dall'approvazione della presente revisione, sarà comunque possibile l'accesso al PNI di pazienti iperimmunizzati in attesa da più di 8 anni, anche se questa soglia viene raggiunta dalla permanenza in lista solo in uno dei 2 centri a cui il paziente afferisce: qualora il centro che ne ha diritto non iscriva il proprio paziente al PNI, sarà possibile l'iscrizione da parte del secondo centro.

4.2 Altri parametri immunologici da considerare per gli abbinamenti e valutazione immunologica di assegnazione dell'organo da PNI

4.2.1 Criteri di allocazione

I criteri di allocazione del PNI si basano su:

- assenza di antigeni proibiti nel match tra donatore e potenziale ricevente (A, B, DR, e DQ),
- compatibilità HLA minima tra donatore e ricevente (1 identità HLA-DR),
- compatibilità di gruppo sanguigno.

I pazienti sono ordinati secondo uno score assegnato in base ai seguenti punteggi:

Match DR	1,5 pt
Match B	1 pt
Match A	0,5 pt
Isogruppo AB0	1 pt

A parità di Score, è previsto un ordinamento in base a:

Differenza Età Donatore/Ricevente (crescente in valore assoluto)
Tempo di attesa (decrescente)

4.2.2 Compatibilità HLA minima

Lo sbarramento con una soglia minima di compatibilità HLA non costituisce una significativa restrizione al trapianto. Nell'esperienza fin qui maturata, un donatore selezionato per il PNI ogni 5 genera un possibile abbinamento con uno dei 60 pazienti iscritti al PNI. Abbassando la soglia di compatibilità ad un solo match DR, ed aumentando il numero dei pazienti iscritti al PNI a circa 200, ci si aspetta un ulteriore miglioramento nella possibilità di abbinamento nel PNI.

Il mantenimento di una soglia minima di compatibilità di un antigene HLA-DR tra donatore e ricevente ha inoltre 2 vantaggi:

- aumenta la probabilità di successo del trapianto (circa il 5% nella casistica del CTS)
- riduce il rischio di immunizzazione dopo il trapianto (Wiebe et al., AJT 2013)

4.2.3 Anticorpi anti DQ

Si condivide che debba essere considerato come criterio di esclusione per l'assegnazione del trapianto la presenza di anticorpi anti-DQ specifici per il donatore così come per gli anti -A, -B e -DR. Visto il dimostrato impatto sull'esito del trapianto degli anticorpi preformati anti-DQ, ogni potenziale donatore d'organi deve essere tipizzato per HLA-DQ.

4.2.4 Crossmatch

L'accesso al trapianto da PNI è offerto a tutti i pazienti che presentino un cross-match in CDC negativo sia con i linfociti T sia con i linfociti B del donatore, valutando sia il siero più recente sia il siero con la massima reattività CD o vPRA di quel paziente.

Per i pazienti che abbiano anticorpi evidenziati solo in Luminex verso antigeni HLA che non sono stati inseriti come antigeni proibiti di quel paziente (ad esempio un anticorpo anti-A80 identificato in un paziente tra i cui antigeni proibiti poi non è stato incluso A80), qualora il donatore proposto sia positivo per uno di essi (ad esempio sia A80), è consigliabile anche l'esecuzione del cross-match in citofluorimetria. L'accesso al trapianto è suggerito quando, oltre ad un cross-match negativo in CDC, risulti pure negativo il cross-match in citofluorimetria.

Una eventuale positività isolata di un siero storico, non confermata su siero attuale, non costituisce una controindicazione assoluta al trapianto, ma può essere valutata nel complesso del rischio immunologico/beneficio per il paziente.

4.3 Attenzione alla valutazione clinica del ricevente

L'esperienza di questo primo periodo di attuazione del PNI ha dimostrato che uno dei problemi più importanti è la sospensione del ricevente, che però viene realizzata al momento dell'offerta del rene, rendendo più complesso l'organizzazione di allocazione.

Si ribadisce fondamentale l'aggiornamento della idoneità dei pazienti in PNI

Se in caso di un abbinamento PNI un paziente risulta non idoneo, il centro è tenuto ad escluderlo dal PNI ed eventualmente reinserirlo al termine della non idoneità

I Centri che inseriscono pazienti nel PNI, hanno l'obbligo di visitare i malati iperimmunizzati ALMENO una volta all'anno e di segnalare al proprio CRT la data dell'ultima visita. Il CRT aggiornerà la lista che sarà visibile da parte del CNT, questo al fine di evitare un lavoro enorme inutile da parte dei laboratori preposti alle indagini di matching e garantire l'allocazione prioritaria dell'organo ad un malato PNI di un altro centro. I pazienti del PNI che non risultano valutati negli ultimi 12 mesi sono considerati in "presunta non-idoneità temporanea", e quindi esclusi dal programma fino a quando il centro non provvederà ad aggiornare la valutazione clinica.

Eventuali sospensioni dal PNI (che ora non sono previste nell'applicativo) potranno essere gestite con lo stato di sospensione di lista unica.

4.4 Impegno nel Follow-up

Deve essere tracciato il motivo per cui dopo l'assegnazione dell'organo ad un paziente del PNI, quest'ultimo non venga poi effettivamente trapiantato.

I centri che partecipano al PNI sono tenuti a compilare il Follow-up dei pazienti trapiantati.

4.5 Criteri di restituzione dei reni PNI

Il CNTO gestirà le restituzioni generate dal programma PNI. Le restituzioni verranno effettuate punto a punto (senza congelamento). Se si creassero delle compensazioni tra debiti/crediti già presenti, si procederà all'annullamento degli stessi secondo il meccanismo di "resa virtuale". Il CRT che ha ceduto un rene per PNI ha diritto a 3 rifiuti di reni di pari caratteristiche:

1. stessa fascia (fascia A. da 18 anni a 60 anni e 364gg; fascia B. da 61 anni a 69 anni e 364gg)

2. isogruppo

Le offerte che non hanno le stesse caratteristiche del rene ceduto non verranno conteggiate. La restituzione decade al terzo rifiuto di un rene di pari caratteristiche rispetto a quello ceduto.

Il CTx che riceve il rene per il PNI ha diritto a scegliere il rene da utilizzare. Il CTx titolare della restituzione ha diritto alla scelta del rene.

4.6 Protocollo di desensibilizzazione

Si provvederà ad inviare a tutti i centri una nota con la richiesta dei dati relativi al numero di pazienti iperimmuni sottoposti nel periodo in esame a protocolli di desensibilizzazione (per trapianto da donatore vivente e da donatore cadavere).

Sarà approntato un unico consenso informato a livello nazionale.

Occorre che il CRT identifichi nella Lista Unica i pazienti sottoposti a desensibilizzazione, inserendo nel campo "annotazioni" degli antigeni proibiti: "paziente avviato a programma di desensibilizzazione". Senza questa preventiva traccia, non potrà essere richiesto l'inserimento nel PNI del paziente.