

Trapianti d'organo: risultati e prospettive

Massimo CARDILLO (a), Mario SCALAMOGNA (b), Claudia PIZZI (a), Francesca POLI (a),
Giuseppe PICCOLO (a), Giuseppe ROSSINI (a), Eliana PORTA (a),
Daniela MALAGÒ (a) e Girolamo SIRCHIA (a)

(a) Centro Trasfusionale e di Immunologia dei Trapianti,
(b) Servizio per il Prelievo e la Conservazione di Organi e Tessuti,
Centro Interregionale di Riferimento del Nord Italia Transplant (NITp),
IRCCS Ospedale Maggiore, Milano

Riassunto. - Il trapianto è oggi una procedura terapeutica salvavita o comunque in grado di migliorare sensibilmente la vita di pazienti affetti da insufficienza d'organo grave non altrimenti curabile. Il monitoraggio dei risultati dei trapianti è la tappa conclusiva di un lungo processo che ha inizio con l'identificazione del donatore, la valutazione di idoneità, il mantenimento di una buona funzione degli organi ed il prelievo, continua con l'assegnazione degli organi, la valutazione del paziente, l'intervento chirurgico ed il follow-up del ricevente. La Consulta Nazionale Trapianti ha affrontato molti di questi temi e nel 1995, sul tema dell'assegnazione degli organi, sono stati messi a punto due protocolli, uno per lo scambio del fegato per i trapianti urgenti ed uno per il trapianto nel paziente pediatrico. L'applicazione di questi protocolli ha trovato e continua a trovare non poche difficoltà, legate principalmente alla difformità dei comportamenti nelle diverse organizzazioni interregionali. In questo articolo vengono commentati soprattutto due aspetti che resteranno compito importante per la prossima Consulta: l'assegnazione degli organi e l'analisi dei risultati dei trapianti. In merito ai risultati, la maggior parte dei dati qui riportati provengono dall'esperienza del Nord Italia Transplant (NITp) e dei principali registri internazionali, che dimostrano come il trapianto possa essere ascritto tra i successi della medicina del secolo appena concluso.

Parole chiave: trapianti d'organo, sopravvivenza, donatore cadavere, assegnazione.

Summary (*Organ transplantation: results and perspectives*). - Nowadays organ transplantation is a life-saving procedure, or anyhow it can considerably improve the life quality of patients suffering from irreversible organ impairment. Monitoring transplantation outcome is the last step of a long process that starts with cadaver donor identification, selection and clinical management, and continues with organ allocation, patient evaluation, surgical operation and clinical follow-up. The National Transplantation Committee has been discussing many of these items and, in 1995, it set up two protocols, one on liver exchange for urgent patients and the other on transplantation in the pediatric patient. The protocols application has met many difficulties, mainly due to the uneven behaviours of the different inter-regional organizations. In this paper we comment on the two main aspects to be submitted to the next National Committee: organ allocation and transplantation outcome. As far as the last point is concerned, the enclosed data are based on the experience of the North Italy Transplant program (NITp), and on that of the major international registries. Without any doubt these data demonstrate that organ transplantation is to be ascribed among the successes of medicine in the just closed century.

Key words: organ transplantation, survival, cadaver donor, allocation.

Introduzione

Nell'ultimo decennio abbiamo assistito ad un continuo miglioramento della sopravvivenza degli organi e dei pazienti trapiantati, grazie ai progressi nella terapia immunosoppressiva, nella definizione della compatibilità immunologica e nella messa a punto delle tecniche chirurgiche. Il trapianto è oggi una procedura terapeutica salvavita o comunque in grado di migliorare sensibilmente la vita di pazienti affetti da insufficienza d'organo grave non altrimenti curabile. Il monitoraggio dei risultati dei trapianti è la tappa conclusiva di un lungo processo che ha inizio con l'identificazione del donatore, la valutazione di idoneità, il mantenimento di una buona funzione degli organi ed il prelievo, continua con

l'assegnazione degli organi, la valutazione del paziente, l'intervento chirurgico ed il follow-up del ricevente. Ogni singola fase contribuisce alla realizzazione dell'obiettivo finale e deve essere gestita secondo modelli che rispettino il sistema di assicurazione della qualità. Tutte le fasi sopraelencate coinvolgono professionalità diverse, che devono essere armonizzate in modo che le scelte effettuate derivino da protocolli operativi condivisi e non imposti d'autorità. Queste scelte devono poi essere periodicamente sottoposte a valutazione critica e ridiscusse, in modo da renderle aderenti ai cambiamenti. Il miglioramento dei risultati dei trapianti ottenuto negli ultimi anni è il risultato dell'ottimizzazione delle varie fasi del processo, anche se alcuni aspetti appaiono ancora migliorabili, primo fra tutti il reperimento dei donatori,

in quanto il numero di organi disponibili è largamente inferiore alle richieste dei pazienti.

La Consulta Nazionale Trapianti ha affrontato molti di questi temi, ma non sempre si sono raggiunti dei concreti risultati. Nei paragrafi che seguono commenteremo soprattutto due aspetti sui quali i lavori della Consulta non hanno ancora prodotto protocolli condivisi e che perciò resteranno compito importante per la prossima Consulta: l'allocazione degli organi e l'analisi dei risultati dei trapianti in Italia. Descriveremo, infine, l'impatto di alcune variabili sui risultati del trapianto nell'esperienza italiana ed internazionale e concluderemo con l'affrontare i problemi emergenti.

Il trapianto: un processo con molte fasi

Il reperimento dei donatori

L'identificazione del soggetto deceduto per lesione cerebrale come potenziale donatore è la prima fase del lungo processo che conduce al prelievo ed al trapianto degli organi. La gran parte dei potenziali donatori, infatti, viene persa proprio in questa fase, che è anche la più difficile da ottimizzare. Il processo donazione-trapianto, infatti, non può essere frutto del caso, ma deve seguire accurati protocolli e deve essere sottoposto a continuo monitoraggio per garantire risultati accettabili [1].

Accertamento della sicurezza

Una delle principali premesse per il successo, anche a lungo termine, del trapianto è la verifica della sicurezza del donatore, derivante dall'assenza di gravi patologie trasmissibili con gli organi trapiantati. E' necessario che venga effettuata un'attenta revisione della storia clinica e delle abitudini di vita, tesa ad escludere fattori di rischio per malattie infettive o neoplastiche. Il rischio di trasmissione di una patologia grave con il trapianto è oggi potenzialmente aumentato rispetto al passato, in relazione all'estensione dei limiti di età del donatore ed alla diffusione di alcuni agenti infettivi. Il Comitato di Esperti del Trapianto del Consiglio d'Europa ha recentemente messo a punto alcune linee-guida per la prevenzione della trasmissione di gravi patologie infettive o neoplastiche con il trapianto [2, 3], mentre importanti raccomandazioni sono richiamate dalla Circolare Ministeriale 10/4/92 n. 17.

Il protocollo operativo messo a punto dal Gruppo di Lavoro del Nord Italia Transplant program (NITp) sulla sicurezza del trapianto prevede che, sulla base della valutazione di idoneità, i potenziali donatori possano essere attribuiti a tre categorie [4]:

- 1) donatori a rischio standard;
- 2) donatori a rischio aumentato;
- 3) non donatori.

La possibilità di utilizzo di organi per trapianto deve essere accuratamente valutata, anche in relazione al rischio che il ricevente corre se non viene trapiantato. Gli organi dei donatori a rischio aumentato vanno proposti solo per trapianti salvavita, previa acquisizione del consenso informato del ricevente o dei suoi familiari.

Mantenimento della funzione degli organi

Una volta effettuata la diagnosi di morte, il trattamento da attuare viene indirizzato non più alla protezione cerebrale, ma alla conservazione degli organi destinabili al trapianto ed alla correzione delle alterazioni funzionali conseguenti alla morte [5]. Il corretto trattamento del donatore deve essere proseguito anche durante la fase di prelievo degli organi.

Criteri di assegnazione degli organi

La medicina dei trapianti consegue oggi risultati straordinariamente buoni in termini di sopravvivenza e qualità di vita dei pazienti, ma deve ancora risolvere il problema della scarsità di organi disponibili in rapporto al numero di soggetti che potrebbero beneficiare di questa terapia. Appare evidente, allora, che diventa di grande rilevanza stabilire chi ha diritto ad accedere a questa risorsa e con quale priorità. I problemi che sorgono sono molteplici:

- chi ha il compito di definire l'accesso e le priorità (lo stato, la società civile, i medici, i pazienti?)
- come devono essere orientati i criteri (ai risultati, all'interesse della società, all'interesse dei pazienti?)
- chi è il garante dell'applicazione di questi criteri?

Il dibattito della comunità scientifica su questi temi è da tempo intenso, e non sempre le opinioni espresse coincidono. L'assegnazione degli organi è il punto cardine di connessione tra il donatore ed i pazienti in lista d'attesa. I criteri ottimali di assegnazione degli organi dovrebbero garantire:

- equità (deve essere assicurata ad ogni paziente in lista un'eguale possibilità di ricevere il trapianto);
 - appropriatezza (ogni paziente deve giovare di questa terapia nel momento in cui essa garantisce il massimo beneficio);
 - efficacia (deve essere fatto il miglior uso possibile, in termini di risultati dei trapianti, degli organi assegnati);
 - trasparenza (devono essere documentabili chiaramente e rintracciabili di tutte le fasi che conducono alla scelta del ricevente);
 - oggettività (i criteri utilizzati devono essere condivisi da tutti: medici, pazienti e società civile);
 - incentivazione del prelievo (i criteri utilizzati non devono penalizzare i centri che più procurano organi).
- Non va inoltre dimenticato che gli schemi di assegnazione non possono prescindere dalla realtà nella quale

si opera, soprattutto in relazione ai criteri di accettazione dei donatori ed ai criteri di inserimento in lista dei pazienti. Il dibattito sui criteri di assegnazione degli organi ha coinvolto anche il mondo degli specialisti di etica, e sono stati indicati criteri di vario tipo [6]:

a) utilitaristico, secondo il quale la distribuzione degli organi dovrebbe tener conto dell'utilità sociale della persona e delle sue responsabilità sociali; tale criterio di allocazione delle risorse si fonda sul principio cardine di ricercare il maggior bene possibile per il maggior numero possibile di individui;

b) egualitaristico, secondo il quale, per evitare possibili ingiustizie, si procede a caso nella scelta dei candidati;

c) il criterio terapeutico, che prevede l'individuazione delle priorità sulla base di indici medici e clinici (urgenza, possibilità di riuscita, "chance" di sopravvivenza, ecc.);

d) il criterio dell'età, basato sull'aspettativa di vita del paziente.

Da qualche anno una grande attenzione a questo tema è stata dedicata dalle principali organizzazioni di trapianto in tutto il mondo, e sono state messe a punto soluzioni diverse [7-9] che tengono anche conto delle diverse realtà locali e nazionali. Il dibattito è stato particolarmente acceso negli Stati Uniti [10], dove recentemente è stata introdotta una normativa che estende le possibilità di scambio dei reni sul territorio federale, e garantisce maggiore priorità per la compatibilità HLA rispetto al passato [11]. Questa regola è stata ampiamente criticata, in quanto causerebbe una penalizzazione dei centri che più procurano organi, riducendo l'uso locale. In Italia, in questi anni, si è sviluppato un acceso dibattito a livello della Consulta tecnica permanente su quali fossero i criteri da applicare per l'assegnazione degli organi sul territorio nazionale e, nel 1995, sono stati messi a punto due protocolli, uno per lo scambio di organi per i trapianti urgenti ed uno per il trapianto nel paziente pediatrico [12]: il primo prevede l'assegnazione prioritaria dei fegati, sul territorio nazionale, ai pazienti affetti da epatite fulminante ed ai pazienti con mancata ripresa funzionale del fegato trapiantato; il secondo prevede l'assegnazione dei reni provenienti da donatori di età inferiore a 15 anni a pazienti pediatriche inclusi in una lista unica nazionale, secondo un punteggio che tiene conto delle variabili immunologiche ed etiche.

L'applicazione di questi protocolli ha trovato e continua a trovare non poche difficoltà, legate principalmente alla difformità dei comportamenti nelle diverse organizzazioni. Mentre per i pazienti urgenti iscritti per trapianto di fegato lo schema adottato aveva già avuto una validazione da parte delle organizzazioni interregionali di trapianto, il programma pediatrico ha avuto un percorso "complicato". Senza entrare nel dettaglio di tale programma, descritto in altra parte del volume da altri, commenteremo solo lo schema di assegnazione; in par-

ticolare, lo *scoring system* basato su alcune variabili del donatore e dei riceventi utilizzato per questo programma ha evidenziato molti limiti, legati soprattutto alla rigidità dello score: in pochissime circostanze, infatti, l'applicazione del punteggio ha consentito di identificare il paziente più idoneo al trapianto e di fatto la scelta è caduta su candidati diversi. Un dato positivo è quello che i tre centri interregionali di riferimento hanno utilizzato comunque con buon senso le informazioni disponibili sulla lista pediatrica nazionale, ed hanno realizzato uno scambio di organi nell'interesse dei bambini in lista. Il dibattito in Consulta è stato poi esteso alla formulazione di proposte per un protocollo di assegnazione dei reni sul territorio nazionale anche per il trapianto dell'adulto in elezione e, nonostante le perplessità dei rappresentanti del NITp, è stato confermato il modello che prevede la definizione di un punteggio, in analogia con il programma pediatrico. Questo ha di fatto impedito di allargare l'applicazione dello schema sopra descritto al trapianto del paziente adulto, anche perché la Consulta non è ancora riuscita a definire criteri di idoneità del donatore e di accesso dei pazienti in lista uniformi sul territorio nazionale.

La mancanza di protocolli nazionali per il trapianto in elezione dell'adulto rende, di fatto, non uniforme l'assegnazione degli organi sul territorio nazionale e limita, quindi, lo scambio di organi tra le organizzazioni, alle eccedenze, cioè agli organi per i quali non si individuano riceventi idonei all'interno dell'organizzazione che lo ha procurato.

La razionalizzazione delle scelte relative all'assegnazione degli organi deve essere basata sull'evidenza dei dati; descriviamo allora i criteri che conosciamo meglio, cioè quelli adottati nel NITp: nel 1997 il gruppo di lavoro NITp per il trapianto di rene ha messo a punto un algoritmo [13] per l'assegnazione dei reni al paziente adulto (NITK3), basato sui dati generati all'interno di questo programma di trapianto e su quelli dei principali registri internazionali. In questo algoritmo, le variabili biologiche ed etiche che determinano la selezione dei riceventi sono state ordinate in modo sequenziale e tutta la procedura è stata informatizzata, in modo da garantire la massima trasparenza. I risultati a 2 anni dall'applicazione dell'algoritmo NITK3 dimostrano che sono stati trapiantati in misura maggiore i pazienti "difficili", cioè quelli in attesa da più di 3 anni e quelli immunizzati, i pazienti con buona compatibilità HLA, che è aumentato l'uso locale degli organi, un incentivo al reperimento. Questi risultati sono stati raggiunti senza penalizzare la qualità dei trapianti effettuati (Fig. 1).

Anche per il trapianto di cuore e di fegato è in corso nel NITp un'analisi tesa ad identificare le variabili cliniche dei pazienti predittive del successo del trapianto: tali variabili verranno successivamente inserite in algoritmi di assegnazione dedicati.

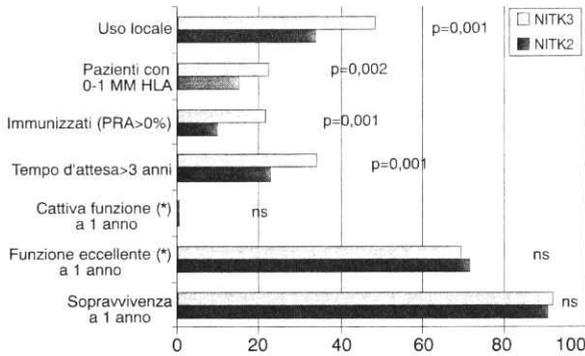


Fig. 1. - Nord Italia Transplant. Effetto dell'applicazione dell'algoritmo NITK3 a due anni dalla sua implementazione. NITK2 = 10/95 - 9/97; NITK3 = 10/97 - 9/99 (928 casi). (*) Score Collaborative Transplant Study (CTS).

Valutazione dei risultati

Il monitoraggio dei risultati costituisce l'ultima ma non meno importante fase del processo prelievo-trapianto. Tale monitoraggio deve essere realizzato attraverso la raccolta sistematica dei dati relativi agli organi ed ai pazienti trapiantati in un archivio dedicato. L'analisi dei dati completerà poi questa fase del processo, e sarà tesa a mettere in evidenza le variabili che influenzano i risultati, siano esse del donatore, del paziente o dell'intervento di trapianto.

Il principale obiettivo dell'analisi dei risultati è quello di effettuare un monitoraggio della quantità e della qualità dell'attività svolta, di registrare le complicanze e di confrontare i dati con quelli dell'esperienza internazionale. La raccolta sistematica in registri dei dati prodotti nei singoli centri trapianto ha consentito in questi anni di raccogliere un gran numero di informazioni sull'attività trapiantologica ed in molte realtà i registri sono diventati un vero strumento di programmazione, controllo e miglioramento del sistema. La gestione di un registro dati sull'attività di prelievo e trapianto è un'attività non semplice, che richiede professionalità di chi lo gestisce, la fattiva collaborazione dei centri partecipanti e un costante controllo della qualità dei dati raccolti.

Fondamentale è stabilire gli obiettivi del registro, cioè quali dati ci si propone di raccogliere e con quali finalità. A questo proposito va ricordato che oggi descrivere il successo del trapianto solo in termini di sopravvivenza a medio o lungo termine dell'organo o del paziente è certamente riduttivo, mentre si rende necessaria la raccolta di informazioni più dettagliate relative alla qualità di vita dei pazienti trapiantati, agli aspetti psicologici ed il grado di reinserimento nella vita sociale. Il registro deve inoltre essere un'entità dinamica, cioè in grado di cogliere e analizzare i cambiamenti del pro-

gramma, attraverso la definizione di indicatori di risultato variabili nel tempo e la costante verifica dei criteri utilizzati e delle variabili studiate. La collaborazione dei centri che forniscono i dati non può essere acquisita d'autorità, ma deve essere basata sulla condivisione delle finalità scientifiche e deve essere incentivata in varie forme, anche economiche. Solo in questo modo il registro può rappresentare un vero strumento sul quale basare il controllo e la programmazione dell'attività, o per mezzo del quale definire l'accreditamento dei centri.

Le variabili che influenzano i risultati

La Consulta Nazionale Trapianti e l'Istituto Superiore di Sanità hanno finora prodotto un rapporto esclusivamente quantitativo dell'attività di prelievo e trapianto in Italia, mancano invece dati nazionali sulla qualità dei risultati raggiunti. Anche le organizzazioni interregionali diverse dal NITp non hanno ancora implementato una raccolta sistematica dei dati relativi alla qualità dei trapianti effettuati. La maggior parte dei dati qui riportati provengono dall'esperienza del NITp [14]. La Tab. 1 mostra i dati complessivi dell'attività di trapianto nel NITp dal 18 giugno 1972 al 31 dicembre 1999.

Analisi statistica

L'analisi è stata limitata all'attività degli ultimi 10 anni per evitare il fattore confondente costituito da variabili che in passato incidevano sui risultati ma che oggi hanno scarso significato. È stata effettuata un'analisi univariata e multivariata dei trapianti eseguiti nel NITp dal 1 gennaio 1990 al 30 aprile 1999, per valutare l'impatto sulla sopravvivenza e sulla funzione degli organi a 3 anni dal trapianto delle seguenti variabili: età e sesso del donatore, età e sesso del ricevente, patologia di base, numero di precedenti trapianti, livello di anticorpi preformati (PRA), numero di trasfusioni pre-trapianto, tempo di attesa, centro di trapianto, periodo di trapianto, livello di compatibilità HLA-A,B,DR, match per peso donatore-ricevente, tempo di ischemia fredda, uso locale o trasferimento dell'organo, terapia immunosoppressiva. Le curve di sopravvivenza stratificate per le

Tabella 1. - Nord Italia Transplant. Attività complessiva di trapianto (18/6/72 - 31/12/99)

Rene	7357
Cuore	2499
Cuore-polmoni	29
Fegato	2313
Pancreas	275
Polmoni	260
Tot. trapianti	12733

sudette variabili sono state calcolate secondo il modello di Kaplan-Meier [15]. Il decesso del paziente anche per cause indipendenti dal trapianto è stato considerato come cessata funzione dell'organo. I risultati sono espressi in termini di sopravvivenza a 3 anni degli organi o dei pazienti trapiantati. La significatività delle associazioni tra le variabili è stata testata mediante log-rank test. Il test del χ^2 è stato utilizzato per confrontare le percentuali di pazienti con funzione d'organo eccellente raggruppati secondo le variabili in oggetto. Le variabili significative nell'analisi univariata sono state incluse in un'analisi multivariata secondo il modello di Cox [16]. I coefficienti di regressione sono stati espressi come rischio relativo (RR) ed intervalli di confidenza al 95% (CI).

L'analisi di regressione è stata anche effettuata scegliendo come *end-point* la perdita di una funzione eccellente dell'organo ed è stato calcolato l'odds ratio (OR) come misura di associazione tra la funzione d'organo e le variabili sopra descritte.

Tutti i dati sono stati analizzati con il software Statistical Analysis System Package (SAS Institute, Cary, NC, USA).

Le Fig. 2 e 3 mostrano rispettivamente i dati relativi alla sopravvivenza ed alla funzione degli organi trapiantati.

Trapianto di rene

L'analisi è stata condotta su 3351 trapianti effettuati con reni provenienti da donatori cadaveri (pazienti maschi 2237, femmine 1114, età media 44,1+/-11,4 anni). La sopravvivenza a 3 anni dei pazienti e dei reni trapiantati è risultata rispettivamente 95% e 84,7%. Il 68,6% dei pazienti trapiantati ha una funzione renale eccellen-

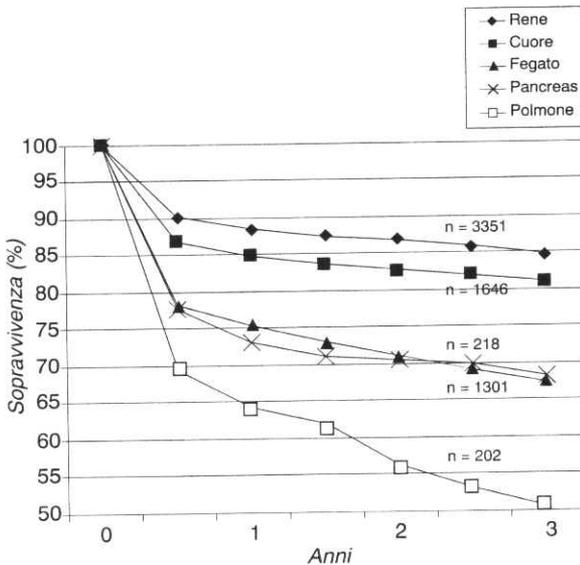


Fig. 2. - Nord Italia Transplant. Sopravvivenza del trapianto di rene, cuore, fegato, pancreas e polmone (1/1/90 - 30/4/99).

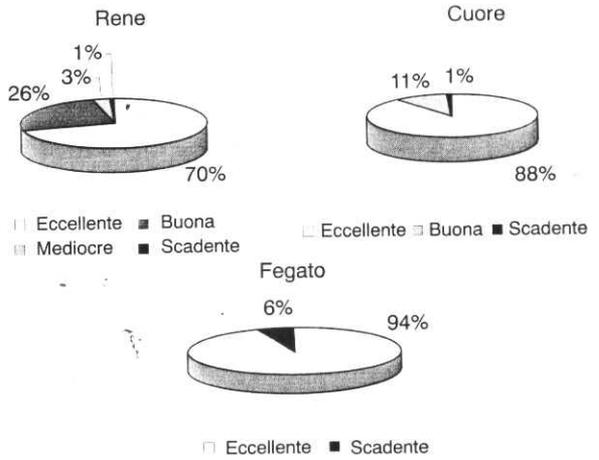


Fig. 3. - Nord Italia Transplant. Funzione degli organi trapiantati a 3 anni dal trapianto (1/1/90 - 30/4/99).

te (creatinina < 1,5 mg/dl con minima immunosoppressione) a 3 anni dal trapianto. Le principali variabili che hanno un impatto significativo sulla sopravvivenza del rene nell'analisi univariata sono l'età del donatore, il periodo di trapianto, la compatibilità HLA-A,B,DRB1, ed il numero di trasfusioni pre-trapianto. I trapianti con reni provenienti da donatori di età superiore a 60 anni hanno una sopravvivenza a 3 anni inferiore del 9,3% rispetto a quelli effettuati con reni da donatori più giovani (76,4% vs 85,7%, p = 0,0001). I risultati ottenuti con i reni da donatori anziani, anche se inferiori a quelli ottenuti con reni da donatori più giovani, devono essere considerati accettabili. Nel NITp, la percentuale dei donatori con età superiore a 60 anni è passata dal 4% del 1992 al 19% del 1999, e questo ha consentito di ampliare sensibilmente il pool dei donatori negli ultimi anni. I trapianti effettuati nel periodo 1995-1999 sono caratterizzati da una sopravvivenza a 3 anni superiore del 6,4% (87,9% vs 81,5%, p = 0,0001) rispetto a quelli effettuati nel periodo 1990-1994. L'effetto della compatibilità HLA A,B,DRB1 è illustrato nella Fig. 4: è possibile identificare 3 diversi livelli di mismatch HLA per i loci considerati (0-1, 2-4, 5-6) con risultati significativamente differenti. I trapianti in pazienti sottoposti a trasfusioni di sangue danno risultati meno buoni rispetto a quelli effettuati in pazienti mai trasfusi (83% vs 86%, p = 0,01); questo effetto può essere in parte spiegato con le condizioni cliniche maggiormente deteriorate che di solito caratterizzano i pazienti sottoposti a trasfusioni. E' presente anche un effetto centro, con una sopravvivenza che varia dal 75,9% al 92,6% (p = 0,002). I ritrapianti sono caratterizzati da risultati inferiori rispetto ai primi trapianti, ma ancora soddisfacenti (81,1% vs 84,6% a 3 anni, p = 0,04). La sopravvivenza dei reni trapiantati in pazienti di età superiore a 60 anni è pari al 76,7% vs 85,3% di quelli trapiantati in pazienti più giovani (p = 0,01), ma questo è probabilmente legato an-

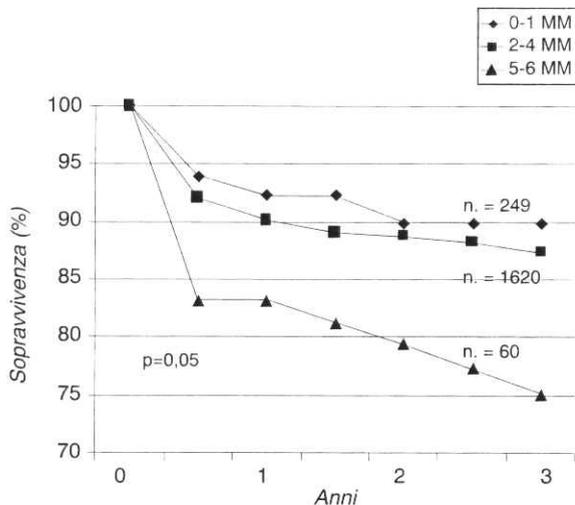


Fig. 4. - Nord Italia Transplant. Sopravvivenza del trapianto di rene nei pazienti non a rischio immunologico (primi trapianti con PRA < 30%) per livello di incompatibilità HLA,A,B,DRB1 (1/1/90 - 30/4/99). MM: incompatibilità HLA.

che al fatto che a riceventi anziani vengono generalmente assegnati reni provenienti da donatori anziani. I trapianti effettuati in pazienti con PRA > 0% hanno una sopravvivenza a 3 anni inferiore del 5% rispetto a quelli effettuati in pazienti non immunizzati ($p = 0,007$).

Nell'analisi multivariata si conferma il ruolo di alcuni dei fattori sopra elencati; in modo particolare l'età del donatore superiore a 60 anni determina un rischio di perdita della funzione renale a 3 anni più che doppio rispetto a quello dei trapianti effettuati con donatori più giovani (RR = 2,1, CI = 1,6-2,5). I trapianti effettuati con un basso livello di compatibilità HLA donatore-ricevente (5-6 mismatches) comportano un rischio di insuccesso a 3 anni pari a quasi il doppio rispetto ai trapianti effettuati con 0-4 mismatches (RR = 1,8, CI = 1,2-2,7).

I trapianti effettuati nel periodo 1990-94 sono caratterizzati da risultati meno buoni rispetto a quelli del periodo 1995-99 (RR = 1,5, CI = 1,3-1,8); così anche i trapianti effettuati in pazienti trasfusi rispetto a quelli in pazienti non sottoposti a trasfusioni pre-trapianto (RR = 1,2, CI = 1-1,4). Il rischio di perdita di funzione renale eccellente è maggiore per i trapianti con 5-6 mismatches (OR = 3,2, CI = 1,1-9,2), per quelli effettuati con reni da donatori anziani (OR = 2,9, CI = 1,7-4,9) e per quelli con donatori di sesso femminile (OR = 1,4, CI = 1,1-1,8), probabilmente in relazione alla minore massa nefronica [17]. Il tempo di ischemia fredda del rene non sembra avere un ruolo significativo nell'influenzare la sopravvivenza dei pazienti o dei reni, ma va detto che la maggioranza dei reni trapiantati (96,8%) aveva un tempo di ischemia inferiore a 24 ore. E' ancora prematura la valutazione dell'effetto dei nuovi farmaci immunosoppressori (Micofenolato Mofetil, Tacrolimus, Rapamicina, Basiliximab ed altri anticorpi monoclonali anti-recettore CD25 dell'interleuchina 2).

Il programma di trapianto di doppio rene da donatore marginale (DKG), recentemente introdotto, ha consentito di ottenere buoni risultati: la sopravvivenza dei reni a 12 mesi dal trapianto è pari a 86,9%, non dissimile a quella dei trapianti di rene singolo (86,4%).

Per quanto riguarda il trapianto da vivente, nel periodo 1990-99 sono stati effettuati nel NITp 329 trapianti (9,8% del totale), con risultati sovrapponibili a quelli del trapianto da cadavere: la sopravvivenza dei reni a 3 anni è pari rispettivamente a 88,6% e 79,1% per il trapianto da donatore consanguineo e non consanguineo.

Trapianto di cuore

L'analisi è stata condotta su 1646 trapianti (pazienti maschi 1386, femmine 260, età media 51,1+/-11,9 anni). La sopravvivenza a 3 anni dei pazienti trapiantati è risultata pari a 81,1%. L'88,8% dei pazienti trapiantati ha una funzione cardiaca eccellente a 3 anni dal trapianto. I ritrapianti sono gravati da una percentuale di insuccessi piuttosto elevata rispetto ai primi trapianti (52% vs 18%, $p = 0,0001$) e così anche i pazienti trasfusi hanno risultati meno buoni rispetto a quelli non trasfusi (sopravvivenza a 3 anni 73,9% vs 83,1%, $p = 0,0009$). Quest'ultimo dato può essere legato alle condizioni cliniche meno soddisfacenti di questi pazienti o alla maggiore incidenza di malattia ischemica con pregressi interventi cardio-chirurgici. Anche il sesso del donatore ha un ruolo significativo nel determinare i risultati del trapianto di cuore: la sopravvivenza dei pazienti a 3 anni è infatti pari ad 82,7% e 78,1% rispettivamente con donatori di sesso maschile e femminile ($p = 0,009$). I risultati ottenuti dai 6 centri di trapianto sono ancora piuttosto disomogenei tra di loro, anche se il dato non è statisticamente significativo. La compatibilità HLA non ha un ruolo significativo nella nostra casistica, contrariamente a quanto riportato da altri registri. L'età dei donatori e dei pazienti superiore a 60 anni non ha un significativo effetto detrimentalmente sulla sopravvivenza a lungo termine, probabilmente a causa della accurata selezione effettuata prima del trapianto, ma l'uso di donatori di età uguale o superiore a 60 anni espone comunque i riceventi ad una maggiore mortalità acuta: nel primo mese post-trapianto, infatti, la sopravvivenza dei trapianti con cuori da donatori anziani è pari a 78,4% vs 91,1% dei trapianti con donatori di età inferiore ($p = 0,05$) (Fig. 5). L'analisi multivariata conferma che il ritrapianto è la variabile, tra quelle considerate, che determina il rischio maggiore di insuccesso a 3 anni dal trapianto (RR = 4,1, CI = 2,6-6,1), seguito dalle trasfusioni pre-trapianto (RR = 1,4, CI = 1,1-1,8) e dal sesso del donatore (RR = 1,3, CI = 1,1-1,7). Sulla funzione dell'organo hanno un effetto significativo il ritrapianto (OR = 3,9, CI = 1,1-10,3) e l'età del ricevente: i pazienti di età superiore a 60 anni hanno un rischio più che doppio di perdita della funzione eccellente rispetto ai pazienti più giovani (OR = 2,1, CI = 1,2-3,4).

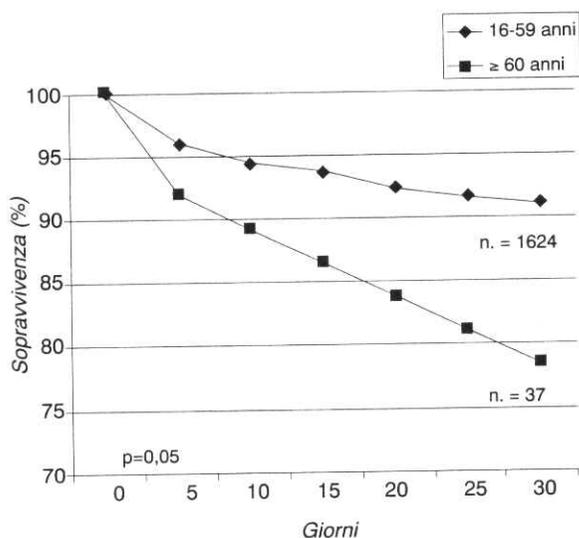


Fig. 5. - Nord Italia Transplant. Sopravvivenza del trapianto di cuore nel periodo post-operatorio per età del donatore (1/1/90 - 30/4/99).

Trapianto di fegato

L'analisi è stata condotta su 1301 trapianti (pazienti maschi 941, femmine 360, età media 47,6+/-10,1 anni). La sopravvivenza a 3 anni dei pazienti trapiantati è risultata pari a 67,5%. A 3 anni dal trapianto 93,9% dei pazienti hanno una funzione epatica eccellente. Anche nel caso del trapianto di fegato, i ritrapianti sono gravati da una percentuale di insuccessi elevata rispetto ai primi trapianti, con una sopravvivenza dei pazienti a 3 anni pari a 34,8% vs 70,9% dei primi trapianti ($p = 0,0001$). L'età avanzata del donatore (> 60 anni) è un importante fattore di rischio (sopravvivenza pari a 52,2% vs 68,1% dei trapianti con fegati da donatori di età inferiore, $p = 0,002$), ma va ricordato che spesso i fegati da donatori anziani vengono utilizzati per riceventi molto urgenti, che quindi presentano già un elevato rischio di insuccesso. I risultati del trapianto di fegato sono significativamente migliorati nel periodo 1995-99 rispetto al periodo 1990-94 (Fig. 6). Le altre variabili che significativamente influenzano la sopravvivenza nell'analisi univariata sono il centro di trapianto e la patologia di base: nei 7 centri di trapianto di fegato afferenti al NITp, la sopravvivenza dei pazienti a 3 anni varia da 52,1% a 79,6% ($p = 0,0001$), mentre i pazienti trapiantati per epatite fulminante (81 nel periodo in oggetto) hanno una sopravvivenza a 3 anni pari a 43,8% vs 69,1% dei pazienti trapiantati per altre patologie ($p = 0,0001$).

L'analisi multivariata conferma che il rischio di insuccesso del trapianto a 3 anni è maggiore per i ritrapianti rispetto ai primi trapianti ($RR = 2,7$, $CI = 2,1-3,5$), per i pazienti con epatite fulminante rispetto agli altri ($RR = 2,5$, $CI = 1,9-3,5$), per i trapianti con fegati da do-

natori di età superiore a 60 anni rispetto ai trapianti con donatori più giovani ($RR = 2,4$, $CI = 1,6-3,9$) ed infine per i trapianti effettuati nel periodo 90-94 rispetto a quelli del periodo 95-98 ($RR = 1,8$, $CI = 1,4-2,2$). Non si è evidenziata alcuna relazione significativa tra le variabili studiate e la funzione dei fegati trapiantati.

Dall'ottobre 1997 è attivo nel NITp un programma di trapianto di *split-liver* che, al 5 novembre 1998, ha consentito di utilizzare per questa procedura 32 donatori, con utilizzo del lobo destro per 32 pazienti adulti e del sinistro per 28 riceventi pediatrici. I dati di sopravvivenza degli emifegati sono ancora preliminari, ma molto confortanti, con una percentuale a 8 mesi dal trapianto di 82,1% per il gruppo dei pazienti pediatrici e 68,7% per gli adulti. Il programma *split-liver* nel NITp ha consentito di smaltire quasi completamente la lista dei pazienti pediatrici in attesa di trapianto di fegato.

Trapianto di polmone

Anche il trapianto di polmone è diventato negli ultimi anni una terapia consolidata, nonostante l'attività nel NITp sia iniziata solo nel 1991, cioè in tempi relativamente più recenti rispetto agli altri tipi di trapianto. La casistica NITp consta di 202 trapianti; i dati indicano che la sopravvivenza globale a 3 anni dei pazienti trapiantati è pari al 55,6%, ed è migliorata per i trapianti effettuati a partire dal 1995, passando a 58,1%.

Una delle variabili che maggiormente incide sulla sopravvivenza dei pazienti trapiantati è il centro di trapianto: nei 4 centri afferenti al NITp il dato a 3 anni varia, infatti, dal 35,8% al 65,8%. Non ci sono sostanziali differenze tra i risultati del trapianto di doppio polmone rispetto al singolo, mentre è significativo l'impatto della patologia di base, come dimostra la Fig. 7. I pazienti affetti da ipertensione polmonare primitiva hanno un rischio di insuccesso più che triplo rispetto a quelli

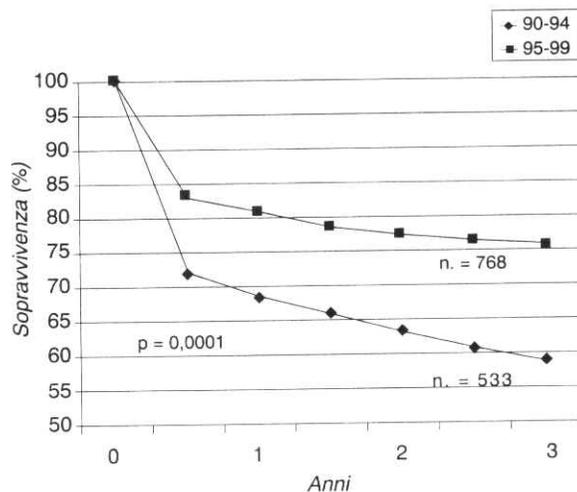


Fig. 6. - Nord Italia Transplant. Sopravvivenza del trapianto di fegato per anno di trapianto (1/1/90 - 30/4/99).

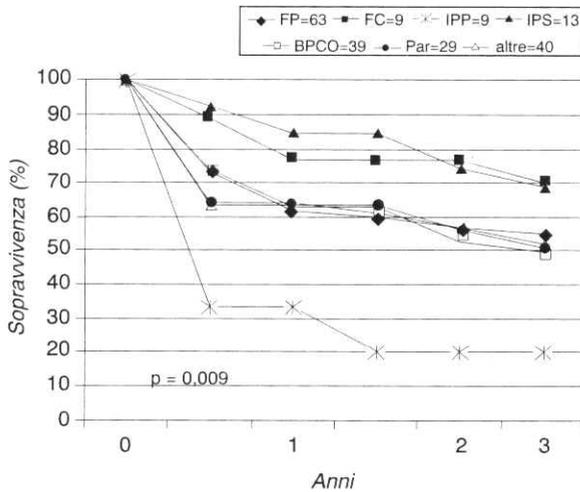


Fig. 7. - Nord Italia Transplant. Sopravvivenza del trapianto di polmone per patologia (1/1/91 - 30/4/99). BPCO: enfisema, deficit α 1-antitripsina; IPS: ipertensione polmonare secondaria; FC: fibrosi cistica; IPP: ipertensione polmonare primitiva; FP: fibrosi polmonare; Par: sarcoidosi, granulomaeosinofilo, LAM, bronchiectasie.

trapiantati per altre patologie (RR = 3,7, CI = 1,6-8,6). Si osserva anche un effetto centro: i pazienti trapiantati nei centri con i risultati meno buoni hanno un rischio di insuccesso doppio rispetto agli altri (RR = 2,1, CI = 1,3-3,3).

Trapianto di pancreas

I pancreas trapiantati dal 1990 al 1999, come organi isolati o in combinazione con il rene (218 casi), hanno una sopravvivenza molto buona (73,6% a 3 anni dal trapianto). Questo dato conferma che questo tipo di trattamento è una terapia consolidata del diabete con o senza insufficienza renale.

L'effetto centro è significativo, in quanto i risultati di sopravvivenza dell'organo a 3 anni oscillano da 40,1% a 75,5% nei 5 centri trapianto afferenti al NITp. Il rischio relativo di perdita della funzione dell'organo a 3 anni nel centro con i risultati meno buoni rispetto a tutti gli altri è pari a 2,6 con CI = 1,4-4,7.

L'esperienza internazionale

Il registro United Network for Organ Sharing (UNOS)

Dal gennaio 1991 al dicembre 1997 il registro UNOS ha raccolto i dati relativi a 70 549 trapianti di rene effettuati negli Stati Uniti, dei quali 50 291 da donatore cadavere e 20 258 da donatore vivente [18]. La sopravvivenza a 5 anni del trapianto da vivente è superiore a quella del trapianto da cadavere del 14% ($p < 0,001$).

Tra le variabili che incidono significativamente sulla sopravvivenza a 5 anni sia nel trapianto da cadavere che in quello da vivente vi è l'origine etnica del ricevente: i soggetti di origine etnica africana, infatti, hanno risultati inferiori rispetto a quelli di origine etnica europea (48% vs 61% con donatore cadavere e 60% vs 73% con donatore vivente). Questo potrebbe essere legato sia all'inferiore livello di compatibilità HLA, ma anche all'inferiore possibilità di accesso dei soggetti di origine etnica africana al sistema sanitario. Gli Asiatici hanno risultati migliori rispetto ai soggetti di origine etnica europea nel trapianto da donatore cadavere (70% vs 61%, $p < 0,001$). I risultati dei ritrapianti non differiscono in modo significativo da quelli dei primi trapianti; nel trapianto da cadavere la sopravvivenza dell'organo a 5 anni è pari a 63% per i primi trapianti, 61% per i secondi trapianti e 52% per i successivi. L'età del ricevente ha un impatto significativo sui risultati del trapianto da cadavere, in quanto la sopravvivenza a 5 anni del rene varia dal 57% dei trapianti in pazienti di età superiore a 60 anni al 65% dei trapianti in pazienti da 31 a 45 anni di età. Nel trapianto da cadavere, anche l'età del donatore ha un effetto significativo sui risultati, con una sopravvivenza che oscilla da 44% dei trapianti con reni da donatori anziani (età > 60 anni) a 55% dei trapianti con reni da donatori di età da 46 a 60 anni a 68% dei trapianti con reni da donatori giovani (19-30 anni) ($p < 0,001$). Con i reni da donatore anziano i dati del registro UNOS riportano anche una maggiore incidenza (40% vs 17%) di ritardata ripresa funzionale dei reni trapiantati. Per quanto riguarda il ruolo della compatibilità HLA nel trapianto da cadavere, la sopravvivenza a 5 anni dei reni trapiantati varia da 57% dei trapianti con 6 incompatibilità HLA-A,B,DR a 69% dei trapianti con 0 incompatibilità ($p < 0,001$), ma le differenze tra i singoli livelli di incompatibilità sono di lieve entità. Nel trapianto da vivente consanguineo con completa identità HLA la sopravvivenza del trapianto a 5 anni è pari a 87%, e scende a 75% per i trapianti con condivisione di un solo aptotipo HLA.

I dati del registro UNOS differiscono in parte da quelli del registro NITp, soprattutto in relazione ai risultati meno buoni ottenuti nel trapianto da donatore cadavere. Questo può trovare una spiegazione nel migliore livello di match HLA assicurato dai criteri di assegnazione in uso nel NITp, che rendono i risultati del trapianto da cadavere sovrapponibili a quelli del trapianto da donatore vivente.

Per quanto riguarda il trapianto di fegato, il registro UNOS ha raccolto i risultati relativi a 32 652 trapianti effettuati in 28 949 pazienti dal 1 ottobre 1987 al 29 settembre 1998 [19]. Le indicazioni al trapianto nei pazienti pediatrici sono rappresentate dall'atresia biliare (50,6%) e dalle malattie metaboliche (13,1%), mentre nell'adulto sono la cirrosi (64,2%) e le malattie colestatiche (18,8%). La sopravvivenza dei pazienti trapiantati a 10 anni è pari a 80% per i bambini sotto i 15 anni di età e 61% per gli adulti, la sopravvivenza dei fegati trapiantati

tati è pari rispettivamente a 59% e 46%. Nei pazienti pediatrici, i principali fattori di rischio sulla sopravvivenza dell'organo sono rappresentati dall'età dei riceventi inferiore a 2 anni, dall'utilizzo di *split-livers* vs fegati interi. Per quanto riguarda la casistica dell'adulto i risultati migliori sono ottenuti nei trapianti effettuati dopo il 1994, nei riceventi di età inferiore a 60 anni, di origine europea. Risultati meno buoni si ottengono nei trapianti ABO-incompatibili, nei pazienti affetti da insufficienza epatica acuta, in quelli trapiantati per neoplasia, nei pazienti di età superiore a 50 anni o trapiantati con fegati da donatori di età superiore a 50 anni. Per quanto riguarda il trapianto di organi toracici, il registro UNOS ha raccolto i dati relativi a 34 451 trapianti, dei quali 27 736 trapianti di cuore, 5916 trapianti di polmone e 799 trapianti di cuore-polmoni, eseguiti a partire dal 1968 [20]. Negli anni più recenti, come è accaduto in Italia, il numero di trapianti di cuore eseguiti negli Stati Uniti è diminuito, in relazione all'adozione di criteri di selezione del donatore più restrittivi. La sopravvivenza ad un anno del trapianto di cuore è passata dal 51,2% del periodo 1968-1979 all'83,2% del 1997, quella del trapianto di polmone è aumentata dal 35,3% del 1987 al 75,7 del 1997 e quella del trapianto combinato cuore-polmoni dal 45,5% dei primi anni 80 al 64,1% del 1997. Gli unici due fattori che hanno un impatto detrimentalmente significativo sulla sopravvivenza del trapianto di cuore a breve e lungo termine sono il ritrapianto e l'età avanzata del donatore. Per il trapianto di polmone incidono primariamente sui risultati le condizioni cliniche del paziente trapiantato (malattia di base, tempo di degenza in ospedale, necessità di ventilazione meccanica).

Il registro Collaborative Transplant Study (CTS)

Il registro CTS raccoglie ad Heidelberg i dati dei trapianti effettuati in tutto il mondo dai centri collaboranti: dal 1985 al 1998 sono stati raccolti i dati di sopravvivenza relativi a 134 583 trapianti di rene da cadavere. La sopravvivenza a 5 anni dei primi trapianti è pari al 63%, vs 56% dei secondi trapianti, 49% dei terzi e 39% dei successivi ritrapianti (Fig. 8). La compatibilità HLA-A,B,DR esercita un ruolo significativo sulla sopravvivenza dei reni trapiantati (Fig. 9), mentre i risultati ottenuti nel trapianto da vivente sono superiori a quelli del trapianto da cadavere (Fig. 10). Anche nel caso del trapianto di cuore e di fegato, i dati del registro CTS dimostrano come i ritrapianti siano caratterizzati da risultati inferiori rispetto ai primi trapianti; un effetto significativo sulla sopravvivenza dei pazienti è dato anche dalla loro patologia di base.

Altri registri

Un'analisi multifattoriale eseguita su 6430 trapianti di rene da cadavere eseguiti in Francia dal 1 gennaio

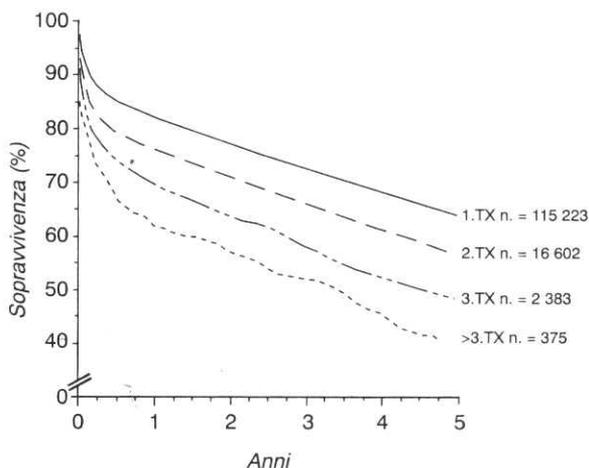


Fig. 8. - Numero di trapianti di rene da cadavere (1985-1998). Riprodotta per gentile concessione del CTS: Collaborative Transplant Study. (CTS-K-11101-Mar 1999).

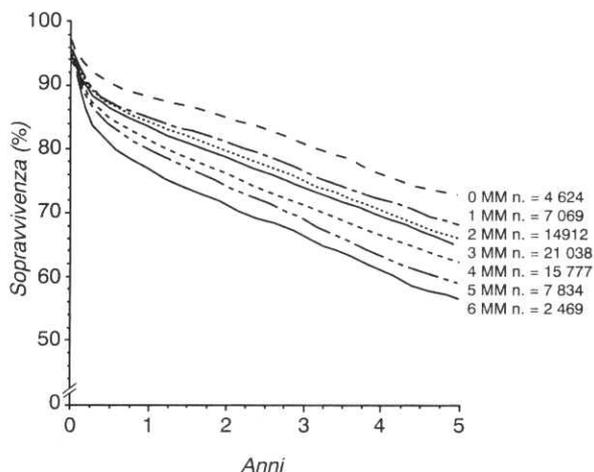


Fig. 9. - Numero di incompatibilità HLA-A,B,DR. Primi trapianti di rene da cadavere 1985-1998. Riprodotta per gentile concessione del CTS: Collaborative Transplant Study. (CTS-K-21101-Mar 1999).

1978 al 1 gennaio 1989 [21] ha dimostrato l'effetto significativo sulla sopravvivenza di sette covariate: periodo di trapianto, il numero di trapianti, età e sesso del donatore, durata della dialisi pre-trapianto, livello di immunizzazione e compatibilità HLA-A,B,DR.

I dati del registro dell'United Kingdom Transplant Support Service Authority (UKTSSA) [22], confermano l'effetto negativo sui trapianti di cuore eseguiti dal 1 gennaio 1985 al 31 dicembre 1992 del numero di trapianti effettuati, con un rischio relativo di perdita della funzione dell'organo a 5 anni più che triplo per i ritrapianti (RR = 3,51) rispetto ai primi trapianti e del-

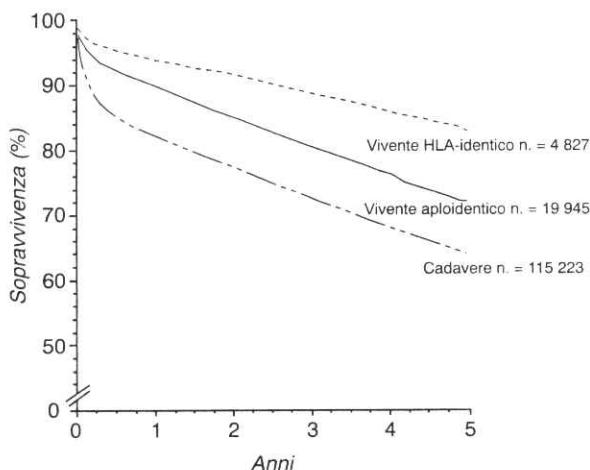


Fig. 10. - Primi trapianti di rene. Confronto tra donatore cadavere e vivente 1985-1998. Riprodotta per gentile concessione del CTS: Collaborative Transplant Study. (CTS-K-15101-Mar 1999).

l'età del donatore superiore a 40 anni (RR = 1,38). Il ritrapianto è coronato da risultati meno buoni anche nel trapianto di fegato (RR = 1,46). Le altre variabili che determinano un rischio aumentato di perdita della funzione del fegato trapiantato sono il periodo di trapianto, l'età del ricevente e l'età del donatore. Nel trapianto di rene il RR per i ritrapianti è pari 1,22, per i trapianti con cattivo match HLA è 1,49, per quelli con reni da donatori di età superiore a 55 anni 1,54.

I problemi e le prospettive emergenti

L'insorgenza di neoplasie nel paziente trapiantato

La comparsa di una neoplasia, trasmessa dal donatore o favorita dal trattamento immunosoppressivo, è una delle più gravi complicanze del trapianto. A partire dal 1968, il Cincinnati Transplant Tumor Registry (CTTR) raccoglie ed analizza i dati relativi a migliaia di trapianti eseguiti in tutto il mondo ed è, a tutt'oggi, il più grande registro mondiale delle neoplasie nei pazienti trapiantati. A tutto il novembre 1998, il CTTR ha raccolto dati su 11 663 neoplasie post-trapianto comparse in 10 955 pazienti [23]. L'incidenza di cancro nei pazienti trapiantati è da 3 a 4 volte superiore rispetto ad una popolazione di riferimento di età corrispondente. Tale aumento del rischio non riguarda la comparsa dei tumori più frequenti nella popolazione generale, come il carcinoma del polmone, della mammella, della prostata, del colon e il carcinoma invasivo della cervice uterina, ma alcuni tipi meno frequenti di tumore, come il cancro della cute e delle labbra, le malattie linfo-proliferative (PTLD), il sarcoma di Kaposi (KS), il carcinoma renale ed i carcinomi vulvari e perineali. L'incidenza di tumore aumenta con la durata del follow-up post-trapianto e le

neoplasie compaiono a distanza diversa dal trapianto in funzione del tipo: il primo a comparire è il sarcoma di Kaposi, con una media di 21 mesi dopo il trapianto, successivamente i linfomi, con una media di 34 mesi; più tardiva è la comparsa dei carcinomi cutanei, con una media di 75 mesi post-trapianto, e del carcinoma della vulva e del perineo (media 115 mesi). La media complessiva di comparsa è pari a 63 mesi.

Nel corso della riunione tecnico-scientifica NITp tenutasi a Bergamo nei giorni 11 e 12 novembre 1999, G. Opelz ha presentato dati relativi al registro delle neoplasie nei pazienti trapiantati, gestito dal suo gruppo: Opelz ha sottolineato, per valutare correttamente il rischio neoplastico in una popolazione di trapiantati, l'importanza dell'identificazione di una popolazione di riferimento, comparabile per sesso, età, ed area geografica; i dati illustrati, di grande interesse, sono in corso di pubblicazione.

Anche in ambito NITp è attivo un registro delle neoplasie post-trapianto, che per il trapianto di rene raccoglie i dati dal 1990 [24]. Dal 1 gennaio 1990 al 30 aprile 1999 nel NITp sono stati eseguiti 4048 trapianti di rene con un follow-up medio di 49 mesi e sono state segnalate 101 neoplasie *de novo* in altrettanti pazienti (2,5%). I tumori di più frequente insorgenza sono quelli cutanei (33%), seguiti dai linfomi non-Hodgkin (15%) e dal carcinoma del colon e del retto (7%). La sopravvivenza dell'organo a 5 anni nei pazienti che hanno sviluppato la neoplasia è del 60%, inferiore del 20% rispetto a quella dei restanti trapianti. Il registro NITp delle neoplasie *de novo* dopo trapianto di cuore raccoglie i dati dei trapianti effettuati a partire dal 1985 [25]. Al 30 aprile 1999 sono stati eseguiti nel NITp 2344 trapianti di cuore con un follow-up medio di 55,2+/-44 mesi: 143 pazienti (6%) hanno sviluppato una neoplasia *de novo*. Le forme più frequenti sono rappresentate dalle malattie linfoproliferative (32%); tra i tumori solidi va rimarcata, rispetto ai dati del CTTR, un'elevata incidenza del carcinoma del polmone (18%).

Tredici neoplasie sono insorte precocemente (entro 6 mesi dal trapianto): questo potrebbe suggerire la presenza di una neoplasia non diagnosticata nel ricevente prima del trapianto oppure una potenziale trasmissione dal donatore. La sopravvivenza dei pazienti trapiantati nei quali è comparsa una neoplasia a 5 anni è pari al 53%, contro 79% della casistica generale dei trapiantati di cuore nel NITp.

Le neoplasie post-trapianto probabilmente sono legate all'influenza di fattori molteplici. L'immunosoppressione farmacologica potrebbe rendere inefficace la capacità dell'organismo di distruggere le cellule neoplastiche indotte dai vari cancerogeni, tra i quali va ricordata anche la stimolazione cronica degli antigeni dell'organo trapiantato. Un'altra causa è rappresentata dall'attivazione di virus oncogeni come l'Epstein-Barr (EBV), il virus dell'epatite B (HBV), quello dell'epatite

C (HCV) e il virus herpetico di tipo 8 (HHV8). Non va poi dimenticata la possibilità di una trasmissione diretta di una neoplasia non diagnosticata dal donatore al ricevente. Per la prevenzione di questa grave complicanza del trapianto, è di fondamentale importanza che i pazienti vengano seguiti ad intervalli regolari e che le possibili lesioni pre-cancerose vengano attentamente valutate ed eventualmente trattate, in particolare nei gruppi di soggetti ad alto rischio. Anche l'attenta valutazione del donatore al fine di diagnosticare lesioni cancerose eventualmente presenti contribuisce a limitare la complicanza nei riceventi.

I nuovi farmaci immunosoppressori

I pazienti sottoposti a trapianto devono essere sottoposti a trattamento immunosoppressivo al fine di evitare o controllare gli episodi di rigetto. I successi odierni del trapianto sono legati anche all'identificazione di farmaci immunosoppressori sempre più efficaci e caratterizzati da minori effetti collaterali. Tali farmaci hanno diversi meccanismi di azione; pertanto i protocolli prevedono una associazione di diversi farmaci per riuscire ad ottenere massima efficacia, sfruttando effetti sinergici o aggiuntivi e cercando di limitare gli effetti collaterali.

Ai farmaci tradizionalmente utilizzati, azatioprina, steroidi, ciclosporina A, si sono aggiunti in tempi più recenti anticorpi mono- e policlonali diretti verso particolari antigeni delle cellule T induttori della proliferazione cellulare e della sintesi anticorpale nella risposta immune e successivamente antibiotici macrolidi (rapamicina, tacrolimus), farmaci che inibiscono la sintesi nucleotidica (micofenolato mofetil) ed infine anticorpi monoclonali diretti contro il recettore CD25 dell'interleuchina 2 (basiliximab) [26-29].

L'introduzione nei protocolli immunosoppressivi dei farmaci sopra ricordati ha permesso nella gran parte dei casi il controllo del rigetto acuto, ma poiché la terapia deve essere continuata per tutta la vita, rimangono aperti ancora alcuni problemi, circa il possibile rischio di una aumentata incidenza di infezioni virali e parassitarie, tumori, deficit di crescita, diabete. E' quindi importante verificare l'efficacia di diverse combinazioni farmacologiche al fine di ottenere protocolli equilibrati, in grado di controllare le reazioni dovute a rigetto, acuto o cronico, e di evitare infezioni e neoplasie legate ad un eccessivo trattamento immuno-soppressivo. L'obiettivo ideale del trattamento del rigetto acuto e cronico nei trapianti è però rappresentato dal raggiungimento dello stato di tolleranza immunologica, che significa deprimere la risposta del ricevente specificamente diretta verso gli antigeni del donatore, lasciando intatta la capacità di risposta verso gli altri alloantigeni. Molti sono gli studi sperimentali su modelli animali, nei quali la tolleranza può essere indotta mediante agenti fisici (radiazioni), chimici e biologici (sieri anti-linfocitari), non-

ché protocolli che prevedono l'esposizione del ricevente agli antigeni del donatore in varie forme (iniezione di cellule glomerulari del donatore nel timo del ricevente, trapianto di midollo seguito da trapianto di rene). L'applicazione clinica nell'uomo di questi studi è però ancora lontana dall'essere realizzata.

Conclusioni

I dati riportati in questo articolo dimostrano come il trapianto possa essere ascritto tra i successi della medicina del secolo appena concluso. Non va però taciuto che il principale ostacolo allo sviluppo dei trapianti è rappresentato dalla ridotta disponibilità di organi in rapporto alle necessità dei pazienti in lista d'attesa. Ciò non è dovuto alla mancanza di donatori cadaveri, ma molto frequentemente al fatto che questi soggetti non vengono identificati come potenziali donatori. Per ovviare a ciò, deve essere migliorato il livello di conoscenza degli operatori dei reparti di terapia intensiva che più direttamente sono impegnati nell'attività di reperimento. Questo oggi appare particolarmente rilevante se si pensa che la strada delle altre potenziali sorgenti di organi è costellata da difficoltà e da rischi non trascurabili. L'utilizzo di donatori viventi, infatti, è caratterizzato da un elevato rischio di commercializzazione, mentre l'uso di animali transgenici è ancora lontano dal trovare una reale applicazione clinica su larga scala e gli organi artificiali sono per ora utilizzabili solo come interventi ponte in attesa dell'organo umano. Infine, lo sforzo che deve essere fatto dalla comunità scientifica è quello di portare a tutti gli operatori sanitari ed alla gente comune l'informazione relativa ai risultati dei trapianti, alla necessità di organi, alla certezza sul buon uso che ne viene fatto ed alla trasparenza dei criteri di assegnazione. Noi crediamo che la moderna medicina debba essere guidata dall'evidenza dei dati, applicando le regole dei sistemi della qualità; in Italia non sono disponibili dati certi sull'attività di tutti i centri e sui risultati che, a livello nazionale, supportino scientificamente le scelte finora effettuate. I dati disponibili indicano che un adeguato reperimento di donatori cadaveri non è frutto del caso, ma è il prodotto di una serie di iniziative e di azioni, come è dimostrato non solo dalla Spagna, ma anche da alcune regioni italiane come il Veneto, l'Emilia-Romagna e la Toscana. L'assegnazione degli organi non deve, quindi, disincentivare il reperimento ma, al contrario, deve favorirlo: occorre misurare la qualità dei risultati in modo da guidare le scelte e trapiantare i pazienti che più ne abbisognano e che hanno le maggiori probabilità di una migliore riabilitazione e qualità di vita dopo il trapianto.

BIBLIOGRAFIA

1. COUNCIL OF EUROPE. 1996. Meeting the organ shortage. Current situation and strategies for improvement. *Transplant Newsletter* 1(2): 4-15.
2. COUNCIL OF EUROPE. 1996. State of art report on serological screening methods for the most relevant microbiological diseases of organ and tissue donors. *Transplant Newsletter* 1(2): 16-18.
3. COUNCIL OF EUROPE. 1997. Standardization of organ donor screening to prevent transmission of neoplastic diseases. *Transplant Newsletter* 2(1): 4-10.
4. NORD ITALIA TRANSPLANT PROGRAM (NITp). 1998. *Raccomandazioni del Gruppo di Studio NITp sulla sicurezza del donatore di organi e tessuti*. Centro Trasfusionale e di Immunologia dei Trapianti Ed., Milano.
5. RIOU, B., GUESDE, R. & GOARIN, J.P. 1994. Réanimation du patient en état de mort cérébrale pour un prélèvement multiorganes. In: *Conférences d'actualisation*. 36e Congrès national. Masson ed., Paris. p. 579.
6. SALA, R. 1998. Bioetica e trapianti d'organo. In: *NITp: atti della riunione tecnico-scientifica*. Ancona, 24-25 ottobre 1998. Centro Trasfusionale e di Immunologia dei Trapianti Ed., Milano. p. 59-81.
7. WUJCIAK, T. & OLPEZ, G. 1993. A proposal for improved cadaver kidney allocation. *Transplantation* 56(6): 1513-1517.
8. TERASAKI, P.I., GJERTSON, D.W. & CECKA, J.M. 1994. HLA matching for improved cadaver kidney allocation. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 3(6): 585-588.
9. FUGGLE, S.V., BELGER, M.A. & JOHNSON, R.J. 1998. A new national allocation scheme for adult kidneys in the United Kingdom. *Clin. Transplant.* 8: 107-113.
10. HAUPTMAN, P.J. & O'CONNOR, K.J. 1997. Procurement and allocation of solid organs for transplantation. *N. Eng. J. Med.* 336: 422.
11. US DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, HEALTH RESOURCES AND SERVICES ADMINISTRATION. 1999. Organ procurement and transplantation network: final rule. *Fed. Reg.* 64: 56650-56661.
12. ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ. 1997. *Consulta tecnica permanente per i trapianti d'organo: relazione sull'attività svolta negli anni 1994-1996*. ISS, Roma. (Serie Relazioni, 97/1).
13. SIRCHIA, G., POLI, F., CARDILLO, M. *et al.* 1998. Cadaver kidney allocation in the North Italy Transplant program on the eve of the new millenium. *Clin. Transplant.* 11: 133-145.
14. SIRCHIA, G., CARDILLO, M., PIZZI, C. *et al.* 1999. *North Italy transplant program. 1998 Activity Report*. Centro Trasfusionale e di Immunologia dei Trapianti Ed., Milano.
15. KAPLAN, E.L. & MEIER, P. 1958. Nonparametric estimation from incomplete observation. *J. Am. Stat. Assoc.* 53: 457.
16. COX, D.R. 1972. Regression models and life tables. *J. R. Stat. Soc. (B)* 74: 187.
17. BRENNER, B.M., COHEN, R.A., MILFORD, E.L. *et al.* 1992. In renal transplantation, one size may not fit all. *J. Am. Soc. Nephrol.* 3: 162-169.
18. CECKA, J.M. 1998. The UNOS scientific renal transplant Registry. *Clin. Transplant.* 1: 1-16.
19. SEABERG, E.C., BELLE, S.H., BERINGER, K.C. *et al.* 1998. Liver transplantation in the United States from 1987 to 1998: updated results from the Pitt-UNOS Liver Transplant Registry. *Clin. Transplant.* 2: 17-37.
20. KECK, B.M., BENNET, L.E., FIOL, B.S. *et al.* 1998. Worldwide thoracic organ transplantation: a report from the UNOS/ISHLT International Registry for thoracic organ transplantation. *Clin. Transplant.* 3: 39-52.
21. BUSSON, M., PREVOST, P., BIGNON, J.D. *et al.* 1992. Multifactorial analysis of the outcome of 6430 cadaver kidney grafts. *Transplant. Int.* 5: 162-164.
22. UNITED KINGDOM TRANSPLANT SUPPORT SERVICE AUTHORITY. 1995. National Transplant Database: a digest of published audit material. *Clin. Transplant.* 7: 91-110.
23. PENN, I. 1998. Occurrence of cancers in immunosuppressed organ transplant recipients. *Clin. Transplant.* 12: 147-158.
24. ROSSINI, G., CARDILLO, M., PICCOLO, G. *et al.* 1999. Incidenza delle neoplasie nei riceventi di rene: risultati preliminari del Registro NITp. In: *Atti della riunione tecnico-scientifica NITp*. Bergamo, 11-12 novembre 1999. Book of Abstracts. Centro Trasfusionale e di Immunologia dei Trapianti Ed., Milano. p. 31.
25. ROSSINI, G., CARDILLO, M., PICCOLO, G. *et al.* 1999. Incidenza delle neoplasie nei riceventi di cuore: risultati preliminari del Registro NITp. In: *Atti della riunione tecnico-scientifica NITp*. Bergamo, 11-12 novembre 1999. Book of Abstracts. Centro Trasfusionale e di Immunologia dei Trapianti Ed., Milano. p. 38.
26. MAYER, A.D., DMITREWSKI, J., SQUIFFLET, J.P. *et al.* 1997. Multicenter randomized trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporine in the prevention of renal allograft rejection: a report of the European Tacrolimus Multicenter Renal Study Group. *Transplantation* 64(3): 436-443.
27. MATHEW, T.H. 1998. A blinded, long-term, randomized multicenter study of mycophenolate mofetyl in cadaveric renal transplantation: results at three years. Tricontinental Mycophenolate Mofetyl Renal Transplantation Study Group. *Transplantation* 65(11): 1450-1454.
28. GROTH, C.G., BACKMAN, L., MORALES, J.M. *et al.* 1999. Sirolimus (rapamycin)-based therapy in human renal transplantation: similar efficacy and different toxicity compared with cyclosporine. Sirolimus European Transplant Study Group. *Transplantation* 67(7): 1036-1042.
29. KAHAN, B.D., RAJAGOPALAN, P.R. & HALL, M. 1999. Reduction of the occurrence of acute cellular rejection among renal allograft recipients treated with basiliximab, a chimeric anti-interleukin-2-receptor monoclonal antibody. United States Simulect Renal Study Group. *Transplantation* 67(2): 276-284.