

Il programma nazionale di trapianto pediatrico

Gianluca FRUSTAGLI (a), Pietro CHISTOLINI (a), Velio MACELLARI (a), Dino Alberto MATTUCCI (a), Aurelia SARGENTINI (a) e Umberto VALENTE (b)

(a) *Laboratorio di Ingegneria Biomedica, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

(b) *Dipartimento Trapianti, Ospedale S. Martino, Genova*

Riassunto. - Il programma nazionale di trapianto pediatrico avviato dall'Istituto Superiore di Sanità è uno dei primi risultati degli sforzi per definire ed avviare politiche di coordinamento dell'attività trapiantologica a livello nazionale. Il programma permette, da circa tre anni, di far condividere a tutte le organizzazioni di trapianto in Italia, liste di attesa uniche per i trapianti di rene, cuore, polmone e fegato e ciò consente di dare ai pazienti in età pediatrica maggiori probabilità rispetto a quelle che avrebbero nelle ordinarie liste di attesa locali. Viene presentato il complesso delle norme, dei criteri e delle soluzioni operative adottate per il funzionamento di tale programma e l'analisi dei dati accumulati in tre anni di attività. Tale analisi fornisce informazioni statistiche sulla composizione e l'evoluzione delle liste di attesa e sui trapianti effettuati che possono essere utili nel continuo processo di revisione e perfezionamento dei criteri di selezione dei riceventi.

Parole chiave: trapianti di organo, criteri di selezione, pazienti pediatrici, liste di attesa, database, HLA.

Summary (*The national programme for paediatric transplants*). - The national programme for paediatric transplants currently implemented at the Istituto Superiore di Sanità is one of the first results of the efforts devoted to the definition of an efficient co-ordination policy of the transplantation activity in Italy. Since 1997 the programme has allowed all transplant centres throughout Italy to share unified waiting lists for kidney, heart, lung and liver, which gives paediatric patients a much better possibility than with local waiting lists. We present the regulations, criteria and operative solutions adopted to make the programme work, and the analysis of the data collected in these three years. The analysis gives statistical information on the composition and evolution of waiting lists and transplants done, which may be useful in the continuous process of revision and improvement of the criteria for recipient selection.

Key words: organ transplantation, recipient selection criteria, paediatric patients, waiting lists, database, HLA.

Introduzione

Il programma nazionale di trapianto pediatrico avviato dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS), su mandato della Consulta Tecnica Trapianti [1], è uno dei primi risultati degli sforzi per definire ed avviare un coordinamento nazionale dell'attività trapiantologica. Il programma permette, da circa tre anni, di far condividere a tutte le organizzazioni di trapianto in Italia liste di attesa uniche per i trapianti di rene, cuore, polmone e fegato. Tali liste sono strutturate secondo un formato ben definito ed aggiornate settimanalmente seguendo protocolli concordati. Nel caso del trapianto di rene, un algoritmo di allocazione, concordato a livello nazionale, consente di generare automaticamente una graduatoria nazionale di assegnazione per ogni segnalazione di donazione. E' stato elaborato un analogo algoritmo per il trapianto di fegato che però non è ancora operativo in rete; mentre per il trapianto di cuore il criterio di allocazione è in corso di definizione. Tutto ciò consente di dare ai pazienti in età pediatrica maggiori probabilità rispetto a quelle che

avrebbero nelle ordinarie liste di attesa delle organizzazioni di trapianto locali. I dati accumulati in tre anni di attività del programma pediatrico consentono di ricavare (in maniera organica) informazioni statistiche sulla composizione e sull'evoluzione delle liste di attesa e di valutare i risultati dell'algoritmo di allocazione del rene.

L'Istituto Superiore di Sanità ha proposto, all'interno del progetto "Sostituzioni funzionali, organi artificiali e trapianti di organo", finanziato con una parte della quota dell'1% del Fondo Sanitario Nazionale complessivo, un sottoprogetto "Trapianti di organo" per promuovere attività di ricerca al fine di incrementare e rendere più efficiente l'attività di trapianto in Italia [2-5]. In questo ambito è stato possibile definire i requisiti base di una rete informatica nazionale che collegasse l'ISS con i centri regionali ed interregionali, mettendo in risalto le questioni inerenti la sicurezza dei dati e avviando la costituzione di un Registro Nazionale Trapianti, completo dei dati di follow-up. La rete è stata strutturata in modo tale da rispettare le infrastrutture informatiche a livello locale.

Successivamente, il Parlamento italiano ha approvato la nuova regolamentazione sui trapianti. La legge n. 91 del 1 aprile 1999, "Disposizioni in materia di prelievi e di trapianti di organi e di tessuti", prevede l'istituzione, presso l'ISS del Centro Nazionale di Riferimento per i Trapianti, al quale è attribuito, tra gli altri, il compito di procedere all'assegnazione degli organi per i casi relativi alle urgenze, per i programmi definiti a livello nazionale e per i tipi di trapianto per i quali il bacino di utenza minimo corrisponde al territorio nazionale. In questo contesto sarà utile tener conto dell'esperienza acquisita con il programma pediatrico che può essere considerato come un prototipo per programmi di allocazione su scala nazionale [6].

In questo studio viene presentato, nella sezione 2, il complesso delle norme e dei criteri che regola il funzionamento del programma nazionale pediatrico. Nella sezione 3 vengono invece sommariamente presentati gli applicativi e le soluzioni hardware e software approntate per la gestione e l'analisi di tutti i dati che affluiscono all'ISS concernenti l'attività di trapianto in Italia. Il contenuto di queste due sezioni fornisce quindi le informazioni sui presupposti che hanno, da una parte, determinato i risultati finora ottenuti nel programma pediatrico e, dall'altra, consentito la raccolta e l'analisi di questi risultati, che viene appunto presentata nella sezione 4.

Regole, criteri di inclusione in lista e allocazione degli organi

Quello che segue è un estratto del testo che disciplina, nel suo complesso, il programma nazionale di trapianto pediatrico, così come si è definito attraverso successive proposte approvate dalla Consulta Tecnica Permanente per i Trapianti d'Organo fino al 22/4/1999 [1]. In tale testo vengono definiti i criteri di inclusione in lista e di assegnazione (ove definiti) per i vari organi, i dati necessari per l'inserimento dei pazienti in lista e le modalità di interscambio ed aggiornamento degli stessi.

Regole di base del programma pediatrico

Si intende per candidato al trapianto in età pediatrica il paziente che ha una età anagrafica inferiore a:

a) 15 anni per l'iscrizione nelle liste di attesa per il trapianto di rene, fegato e cuore. Nel caso del trapianto di rene possono anche essere iscritti pazienti di età compresa tra 15 e 18 anni non compiuti purché sia documentabile che la patologia primitiva si sia manifestata ad una età inferiore ai 15 anni;

b) 18 anni, per l'iscrizione nelle liste di attesa per il trapianto di polmone o cuore-polmone.

Dal 15/6/98 i pazienti che non soddisfino i suddetti requisiti di età non vengono più inclusi nelle liste di attesa fatta eccezione per gli iscritti anteriormente alla data suddetta.

Sono attribuiti prioritariamente a pazienti pediatrici gli organi prelevati da donatore in età inferiore a 15 anni.

Le operazioni di offerta o di scambio di organi vengono attuate dai centri interregionali di riferimento.

Le liste di attesa comunicate al Centro Nazionale di Riferimento per i Trapianti vengono aggiornate settimanalmente secondo un protocollo concordato.

Trapianto di rene

I reni disponibili sono distribuiti su base nazionale (e non locale), secondo il protocollo di scelta qui di seguito illustrato.

I reni devono venire restituiti dall'area ricevente all'area donante nel caso in cui il rene invece che essere trapiantato in un paziente pediatrico venga trapiantato in un adulto.

Criteri per la scelta del ricevente di rene. - Per gli iperimmuni (ovvero i pazienti con reattività del siero maggiore del 50%) il punteggio stabilito dal presente documento viene applicato solo in presenza di non più di un mismatch per gli antigeni di classe I. Viene attribuito un punteggio iniziale ricavato dalla Tab. 1. Tale tabella è strutturata per assegnare un punteggio per fascia di compatibilità. Il dato della tipizzazione HLA-A, B, DR, è obbligatorio. Se esso non è fornito, il paziente pur continuando a far parte della lista di attesa non verrà preso in considerazione nell'assegnazione degli organi.

Al punteggio così predeterminato vengono sommati o sottratti valori dipendenti dai seguenti ulteriori criteri:

- anzianità di dialisi: vengono assegnati 0,5 punti al mese fino ad un massimo di 15 punti;

- gruppo sanguigno: donatore 0 in ricevente A o AB: -10 punti;

- immunizzazione: reattività superiore a 50% del siero maggiormente reattivo in paziente mai trapiantato: +10 punti.

- ritrapianto in pazienti il cui siero più reattivo reagisce con oltre il 50% del pannello: se il primo trapianto è durato oltre 12 mesi: +10 punti; se il primo trapianto è durato meno di 12 mesi: -5 punti;

- peso corporeo: se il paziente ha un peso inferiore a 30 kg: +15 punti;

Tabella 1. - Punteggio di istocompatibilità per la selezione del ricevente di rene

Punteggio iniziale	n. identità HLA-DR	n. di mismatch	Fascia
300	1, 2	0, 1	3
200	Almeno 1	2, 4	2
100	Nessuna	2, 4	1
0	0, 1	5, 6	0

- nel caso di crossmatch positivo per un paziente pediatrico già selezionato, al fine di evitare lunghi tempi di ischemia fredda, il rene potrà essere assegnato ad un altro ricevente pediatrico afferente allo stesso centro interregionale o, qualora il grado di compatibilità fosse inaccettabile per il centro interregionale, anche ad un paziente adulto con migliore compatibilità. Per rispettare la selezione effettuata sulla base della lista nazionale unica, anche in tale evenienza dovrà essere rispettata la seguente procedura: qualora sia probabile che un ricevente selezionato possa essere positivo al crossmatch perché iperimmune, il centro interregionale che gestisce il donatore invia contemporaneamente le cellule per il crossmatch oltre che al centro interregionale che gestisce il ricevente iperimmune anche al centro interregionale che ha in carico il ricevente selezionato come riserva.

Trapianto di cuore, di polmone e di cuore-polmone

Le liste di attesa, comunicate al Centro Nazionale di Riferimento per i Trapianti vengono aggiornate ad ogni immissione di nuovo candidato.

Trapianto di fegato

Le liste di attesa comunicate dal centro interregionale di riferimento al Centro Nazionale di Riferimento per i Trapianti vengono aggiornate ad ogni immissione di nuovo candidato e ad ogni variazione delle condizioni cliniche dei singoli pazienti già in lista, graduate secondo un punteggio di gravità (bassa, moderata, elevata).

Il trapianto di fegato in età pediatrica può fare ricorso a:

- donatore pediatrico;
- donatore adulto, con tecnica "split".

Previa segnalazione discrezionale del centro interregionale di riferimento, donatori adulti sono ammissibili al trapianto di fegato pediatrico con la tecnica di "split" qualora sussistano le caratteristiche appropriate. Si auspica che questa tecnica abbia sempre più ampia diffusione.

Sono da considerarsi pazienti in "condizione di urgenza":

a) pazienti in trattamento intensivo per insufficienza epatica acuta o cronica con aspettativa di vita minore di 7 giorni senza trapianto, documentata in cartella e comunicata al centro regionale ed interregionale di riferimento. Allo scadere dei 7 giorni il paziente non esce automaticamente dalla "condizione di urgenza" ma, previa rivalutazione delle sue condizioni cliniche, viene decisa la sua permanenza o meno in "condizione di urgenza". Nel caso di permanenza nella condizione di urgenza, questa verrà rivalutata allo scadere di ulteriori 7 giorni, e così via;

b) pazienti con malattie metaboliche (non necessariamente insufficienza epatica) che inducono un danno neurologico in peggioramento, documentate in cartella e comunicate al centro regionale ed interregionale di riferimento.

Criteri per la scelta del ricevente di fegato. - I criteri sono: a) gruppo sanguigno AB0 compatibile; b) assegnazione del paziente ad una categoria di rischio in base alla Tab. 2 (con priorità decrescente: elevato, moderato, basso). La condizione di urgenza ha priorità assoluta e va soddisfatta anche se il paziente non è stato ancora inserito nella lista di attesa nazionale, purché sia stato avvertito il centro regionale; c) a parità di condizioni l'organo va all'area interregionale sede del prelievo; d) in caso di ulteriore condizione di parità si privilegia il paziente con la maggiore anzianità in lista di attesa.

I dati su gruppo sanguigno, categoria di rischio e data di iscrizione in lista sono obbligatori. Se essi non sono forniti il paziente, pur continuando a far parte della lista di attesa, non verrà preso in considerazione nella graduatoria di assegnazione.

Sarà cura di ogni centro trapianti tenere aggiornato, sulla base della sopraindicata tabella, il "punteggio di rischio" per ogni paziente.

Ogni eventuale variazione che comporti uno spostamento fra le categorie di rischio sopraindicate dovrà essere comunicata al centro interregionale di riferimento. Quest'ultimo, a sua volta, dovrà comunicare al Centro Nazionale di Riferimento per i Trapianti la nuova categoria di rischio in cui rientra il paziente a seguito delle eventuali intervenute variazioni.

Trapianti multipli (rene-fegato, cuore-fegato, cuore-rene, fegato-polmone)

I trapianti multipli vengono considerati trapianti d'urgenza solo se per almeno uno degli organi esiste un criterio d'urgenza.

Tabella 2. - Punteggi prognostici per rischio di decesso di bambini candidati a trapianto epatico

Peso del fattore di rischio	Variabile
+ 15	Colesterolemia < 100 mg/dl
+ 15	Anamnesi positiva per ascite
+ 13	Bilirubinemia indiretta > 6 mg/dl
+ 11	Bilirubinemia indiretta compresa tra 3 e 6 mg/dl
+ 10	Prolungamento del PTT > 20 s

Punteggio di rischio (somma): 0-28 (basso); 29-39 (moderato); B 40 (elevato).

Il database DARENT

In questa sezione saranno date alcune informazioni per quanto riguarda l'architettura del database, denominato DARENT (Database REte Nazionale Trapianti) [6], sviluppato sotto Microsoft Access. Verranno messi in luce gli aspetti più direttamente riguardanti il programma pediatrico.

Moduli di DARENT operativi

Dalla data del 1 aprile 1999 è stato completato lo sviluppo e sono stati resi operativi i seguenti moduli o applicativi di rete; si noti che con il termine DARENT si allude ad un insieme di applicativi che condividono alcune scelte strutturali di fondo:

- il database denominato "DARENT pediatrico", per la gestione delle liste di attesa e l'assegnazione del rene e fegato pediatrico; attualmente l'applicazione per la gestione della lista di attesa di cuore e polmone pediatrici non comprende un algoritmo di assegnazione in quanto i criteri di assegnazione nazionale non sono ancora stati definiti dalla Consulta Tecnica Nazionale. La struttura di questo database comprende:

- una serie di tabelle in cui sono contenuti i dati relativi alle liste attive dei pazienti in attesa di trapianto;

- una corrispondente serie di tabelle "ausiliarie" ed un modulo software che provvede ad immagazzinare in esse tutte le modifiche effettuate sui dati dei pazienti nelle liste attive (specificando anche l'utente, la data e l'ora in cui è avvenuta la modifica);

- una routine per la elaborazione della graduatoria per la selezione del ricevente pediatrico: nel database una prima *query*, denominata "Mismatch HLA", calcola, per ogni paziente, il numero di mismatch (sia di sola classe I che di classe I e II) in relazione ad un unico potenziale donatore. Questa *query* viene poi utilizzata, a sua volta, dalla *query* "Punteggi disaggregati", per determinare il livello, o fascia di mismatch, e quindi, all'interno di ogni fascia, il punteggio definitivo di graduatoria che dipende, come mostrato, anche dagli altri parametri del paziente;

- un sistema per la generazione automatica e la stampa della seguente serie di rapporti: a) lista d'attesa rene: riporta tutti i dati della tabella corrispondente, fuorché ovviamente i dati che interessano solo le funzionalità del database; b) punteggi per l'assegnazione del rene: questo documento riporta la lista dei pazienti in attesa di trapianto con relativo punteggio di compatibilità rispetto al potenziale donatore; c) punteggi disaggregati: questo documento riporta la lista dei pazienti in attesa di trapianto con relativi punteggi disaggregati, calcolati in modo da descrivere il peso dei vari parametri rispetto ad un potenziale donatore.

- infine, un completo sistema di maschere e di menù per l'immissione e la modifica dei dati e per l'attivazione delle varie funzioni, routine e moduli previsti;

- il database denominato "Archivio pediatrico" in cui sono stati riversati tutti i dati relativi agli aggiornamenti (succedutisi nel tempo e distribuiti mediante posta elettronica) di tutte le liste di attesa pediatriche (rene, cuore, polmone, cuore, polmone e fegato), ed in cui sono state create le routine per l'analisi dei dati stessi;

- il database denominato "Registro trapianti", per la gestione delle schede trapianto e follow-up di rene, pancreas, fegato, cuore e polmone (sia pediatrici che adulti). Attualmente tale applicativo è in funzione, con meccanismi di sincronizzazione, all'interno dell'Istituto Superiore di Sanità; è in fase di sperimentazione per una sua diffusione ai centri regionali ed interregionali. Un meccanismo automatizzato crea una nuova scheda trapianto non appena un paziente pediatrico esce dalla lista per avvenuto trapianto;

- il database denominato "FORT", per la raccolta dei dati del follow-up dei trapianti di rene adulti e pediatrici.

Tutti questi database funzionano all'interno di una sottorete gestita da due server e protetta da un sistema (di *firewall*) che permette l'accesso da utenti esterni solo attraverso una connessione VPN crittografata (IPSec).

Analisi dei dati delle liste pediatriche nazionali

Sono stati utilizzati i dati dei pazienti in lista di attesa per trapianto di rene, cuore, polmone e fegato contenuti nei file che vengono distribuiti settimanalmente dall'ISS a tutti i centri interregionali, per l'aggiornamento delle liste di attesa stesse. Il periodo coperto da questa analisi va dal 27/6/1997 al 27/6/1999, comprende quindi la quasi totalità della storia dell'attività della lista di attesa, e corrisponde a 86 aggiornamenti. In alcuni casi i risultati verranno presentati separatamente per i due periodi, di un anno ciascuno, che vanno dal 27/6/1997 al 26/6/1998 e dal 27/6/1998 al 27/6/1999 e che, per brevità, verranno indicati nel seguito come 1997-98 e 1998-99. Tutti i record, relativi ad ogni aggiornamento, sono stati riversati in un unico database che rappresenta così l'archivio storico delle liste di attesa e che è attualmente costituito da 9834 record per la lista "rene", da 1917 record per la lista "cuore - polmone" e da 2894 record per la lista "fegato". Ciò ha consentito di ricostruire la storia di ognuno dei pazienti che hanno fatto parte della lista di attesa e di ottenere quindi in primo luogo le informazioni sugli ingressi e le uscite dalla lista. Queste informazioni sono state quindi combinate con quelle contenute nel database del registro trapianti gestito in collaborazione fra il Laboratorio di Ingegneria Biomedica e il Laboratorio di Immunologia dell'ISS, in maniera da stabilire il motivo di ognuna delle uscite dalla lista (cioè se per trapianto, decesso o altro motivo) e, nel caso del trapianto di rene, ottenere il gruppo sanguigno e la tipizzazione HLA del

donatore. Ciò ha permesso di ricavare informazioni su: a) distribuzione dei pazienti in ingresso ed in uscita dalla lista; b) tempi di attesa ed evoluzione nel tempo della lista di attesa in quanto a dimensione e composizione (età, pazienti iperimmunizzati, ecc.). Questa analisi è focalizzata soprattutto sulla lista di attesa per trapianto di rene che, rispetto alle altre, è caratterizzata da una maggiore ricchezza di dati che consentono di estendere l'analisi al modo in cui sono stati applicati i criteri di allocazione in vigore.

Tabella 3. - Ingressi in lista d'attesa per trapianto divisi per CIRT e per anno (fra parentesi i pazienti iperimmuni)

CIRT	1997-98	1998-99	Totale
AIRT	8 (2)	7 (0)	15 (2)
NITp	51 (4)	54 (1)	105 (5)
OCST	44 (3)	19 (0)	63 (3)
Tot.	103 (9)	80 (1)	183 (10)

CIRT: Centro interregionale trapianti; AIRT: Associazione InterRegionale Trapianti; NITp: Nord Italia Transplant ; OCST: Organizzazione Centro-Sud Trapianti.

Lista di attesa per trapianto di rene

I pazienti che hanno fatto parte della lista di attesa, o ne facevano ancora parte al 27/6/1999, sono complessivamente 286. Va però chiarito che a causa della cadenza settimanale dell'aggiornamento delle liste, questo, come tutti gli altri valori che verranno presentati, non tiene conto dei pazienti la cui entrata ed (immediata) uscita dalla lista del centro interregionale sono avvenute entrambe fra due aggiornamenti successivi della lista nazionale. La Tab. 3 riporta il numero di ingressi in lista divisi per centro interregionale (CIRT) e per anno.

Le Tab. 4 e 5 riportano il numero di uscite dalla lista divise per centro interregionale e per motivo (trapianto, decesso, altro motivo, motivo sconosciuto) rispettivamente per l'anno 1997-98 e per l'anno 1998-99.

Le uscite di lista riportate con "motivo sconosciuto" sono tali perché gli aggiornamenti sui trapianti effettuati non sono arrivati all'ISS in tempo reale; inoltre alcuni centri hanno trascurato di comunicare esplicitamente il motivo dell'uscita di lista (se fosse dovuta a decesso o ad altro motivo). Nella colonna "Iper. trap." di entrambe le tabelle viene riportato quanti fra i trapianti effettuati hanno avuto per ricevente un paziente iperimmune (con una reattività massima degli anticorpi contro la popolazione superiore al 50%). La flessione del numero dei trapianti effettuati nel secondo anno (pari a circa il

Tabella 4. - Uscite dalla lista d'attesa per trapianto di rene nel 1997-98 e motivo

CIRT	Trapianto	Decesso	Altro motivo	Motivo sconosciuto	Tot.	Iperimmuni trapiantati
AIRT	2	0	2	1	5	2
NITp	69	3	4	0	76	3
OCST	20	1	2	5	28	0
Tot.	91	4	8	6	109	5

CIRT: Centro interregionale trapianti; AIRT: Associazione InterRegionale Trapianti; NITp: Nord Italia Transplant; OCST: Organizzazione Centro-Sud Trapianti.

Tabella 5. - Uscite dalla lista d'attesa per trapianto di rene nel 1998-99, e motivo

CIRT	Trapianto	Decesso	Altro motivo	Motivo sconosciuto	Tot.	Iper. trap.
AIRT	1	0	5	0	6	0
NITp	42	0	20	5	67	2
OCST	13	2	1	5	21	0
Tot.	56	2	26	10	94	2

CIRT: Centro interregionale trapianti; AIRT: Associazione InterRegionale Trapianti; NITp: Nord Italia Transplant; OCST: Organizzazione Centro-Sud Trapianti.

38%) è solo in parte compensata dalla contrazione della lista di attesa, che è passata da una media di 121 pazienti nel 1997-98 ad una di 107 pazienti nel 1998-99 (-11%). Un'indicazione quantitativa dell'effetto di questa riduzione è data dalla probabilità media di trapianto per i pazienti (n. di trapianti / n. medio dei pazienti in lista di attesa) nei due periodi considerati, che è passata dal 75% al 52%.

Il cambiamento nel tempo delle dimensioni della lista di attesa viene mostrato in maniera più dettagliata nella Fig. 1.

La dimensione della lista mostra un chiaro andamento decrescente al ritmo medio di -14,3 pazienti/anno, segno che il programma nazionale pediatrico sta sostanzialmente assolvendo allo scopo per cui è stato attuato.

Il grafico mostrato in Fig. 2 rappresenta l'andamento nel tempo dell'età media dei pazienti in lista.

Per dare un'idea dell'intervallo di variabilità dell'età all'interno della lista di attesa è stata calcolata l'età media del paziente più anziano in ciascun aggiornamento della lista, che è risultata di 40,4 anni, e l'età media del paziente più giovane, che è risultata di 2,5 anni. Lo scarto quadratico medio (sqm) sui valori dell'età è di 6,6 anni. La curva mostra una evidente tendenza all'aumento fino a maggio '99; l'improvviso successivo decremento è dovuto alla decisione della Consulta Trapianti di modificare i criteri di ingresso in lista (ora possono essere iscritti in lista solo pazienti di età minore a 15 anni oppure pazienti di età minore a 18 anni nei quali la malattia primitiva si è manifestata prima del compimento del 15° anno di età) e di escludere i pazienti non più considerabili pediatrici. L'andamento crescente della curva può essere spiegato solo in parte dalla presenza di un pool di pazienti che stanno "invecchiando" in lista. Nella figura si riporta infatti una curva denominata "Età media corretta" nella quale non si tiene conto dell'invecchiamento dei pazienti. Questa curva è stata ottenuta ignorando la data di aggiornamento della lista e cal-

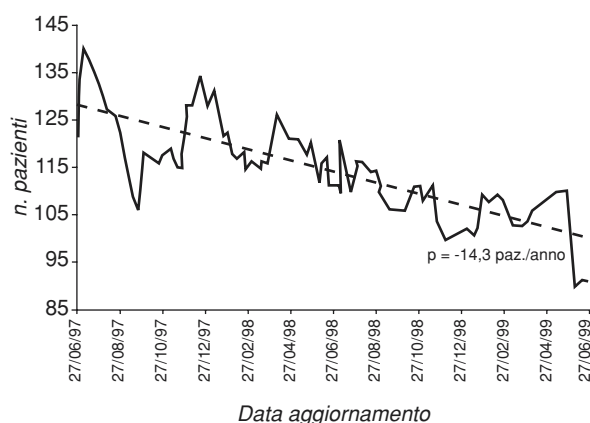


Fig. 1. - Andamento nel tempo della dimensione della lista di attesa "rene".

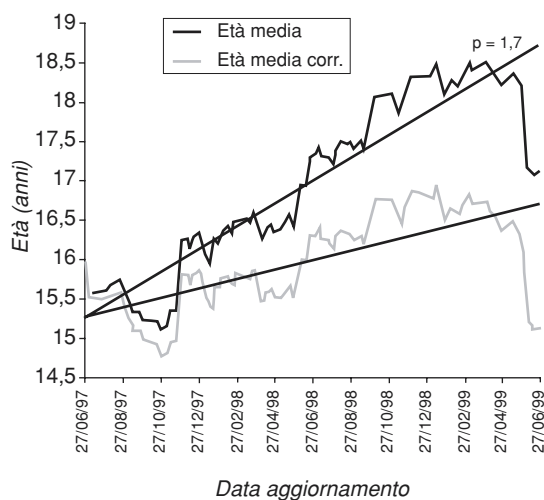


Fig. 2. - Andamento nel tempo dell'età media dei pazienti nella lista di attesa "rene".

colando le età dei pazienti di tutte le liste successivamente aggiornate, sempre rispetto ad un'unica data di riferimento (si è scelta per convenienza la data di aggiornamento della prima lista). Si vede che rimane un residuo andamento crescente. Ciò è chiaramente dovuto ad uno squilibrio fra la distribuzione dell'età dei pazienti che entrano in lista e quella dell'età dei pazienti che escono dalla lista. La predetta correzione dei criteri di ingresso in lista dovrebbe contribuire, in futuro, a sanare questa tendenza.

Il tempo di attesa medio per il trapianto è risultato essere di 174 giorni, con uno scarto quadratico medio di 145 giorni, mentre moda e mediana della distribuzione del tempo di attesa sono rispettivamente di 68 e 127 giorni.

Il comportamento dei tempi di attesa studiato separatamente nei due periodi considerati, 1997-98 e 1998-99, è però sensibilmente differente: la distribuzione corrispondente al periodo 1998-99 è spostata verso tempi di attesa maggiori e più schiacciata rispetto a quella corrispondente al periodo 1997-98.

In maniera più quantitativa si riscontrano valori quasi doppi sia per la media che per lo scarto quadratico medio che per la mediana della distribuzione (rispettivamente: 249 giorni contro 127 per il tempo di attesa, 177 giorni contro 96 per lo sqm e 203 giorni contro 104 per la mediana), inoltre il tempo di attesa più lungo riscontrato nel 1998-99 è di 611 giorni contro i 350 del 1997-98. Questo è quanto ci si può aspettare da una sensibile riduzione del numero di trapianti (documentata dal paragone fra le Tab. 4 e 5).

La Fig. 3 mostra l'andamento nel tempo della ripartizione dei gruppi sanguigni fra i pazienti della lista di attesa.

Le quattro linee orizzontali (Rif. 0, Rif. A, Rif. B, Rif. AB) rappresentano i valori medi nazionali delle frequenze fenotipiche dei gruppi sanguigni AB0, ricavati

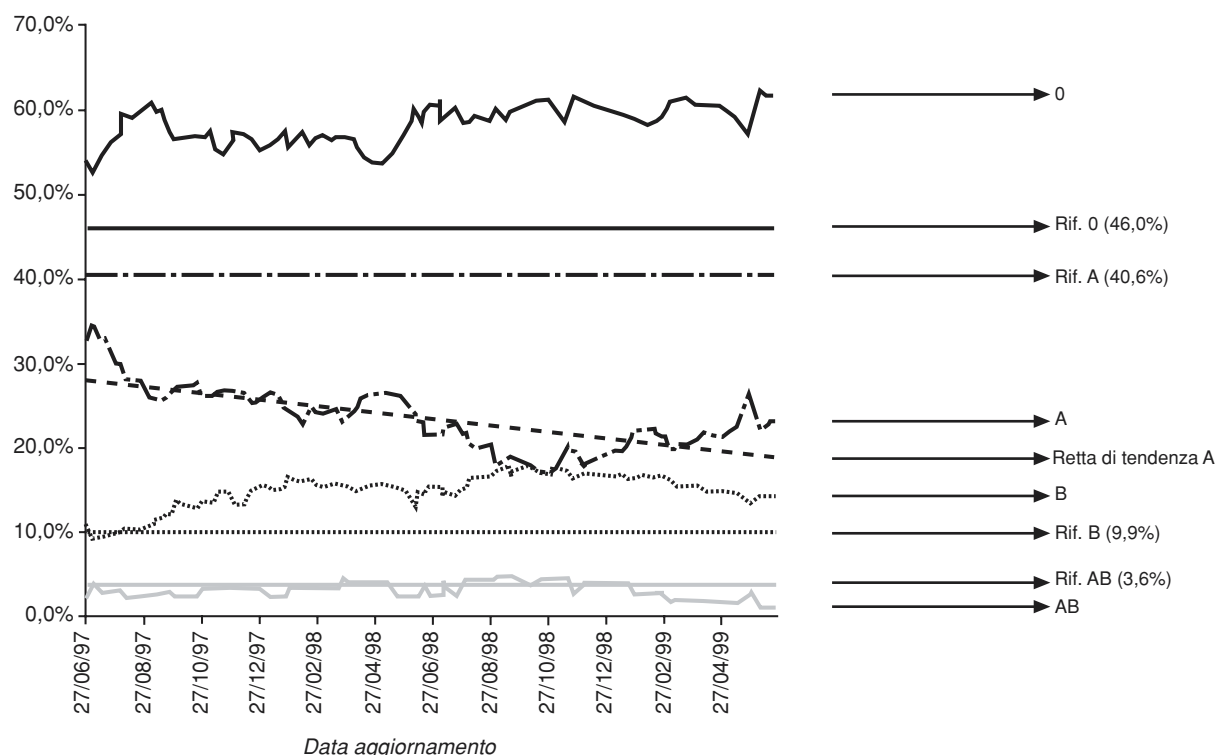


Fig. 3. - Andamento nel tempo della distribuzione dei gruppi sanguigni dei pazienti nella lista di attesa "rene".

dal database del registro dei donatori di organo. Tali valori sono approssimativamente rappresentativi di quelli della popolazione italiana. Si può notare che i livelli dei gruppi 0 ed A sono piuttosto distanti dai valori medi nazionali, ma soprattutto che c'è una tendenza ad una diminuzione di pazienti di gruppo A, il cui numero si è ridotto di quasi il rispetto alla situazione iniziale, soprattutto a svantaggio dei pazienti di gruppo 0. Evidentemente un certo numero di reni di gruppo 0 è stato trapiantato a pazienti di gruppo A. Ciò si è verificato nonostante che i criteri di allocazione prevedessero già una penalizzazione di 10 punti nel calcolo del punteggio di graduatoria nel caso di ricevente di gruppo A o AB e donatore di gruppo 0. Alla luce di tale risultato si potrebbe forse ipotizzare l'adozione di una regola di selezione più rigida che escluda del tutto i riceventi di gruppo A e AB in caso di donatore di gruppo 0. Soluzioni simili sono adottate nei programmi nazionali di trapianto di altri paesi: nel caso, per esempio, dell'UKTSSA (United Kingdom Transplant Support Service Authority) viene utilizzato il criterio dell'identità del gruppo sanguigno (tranne che nel caso di ricevente iperimmune e con 0 mismatch, per il quale si applica il criterio di compatibilità), mentre in Spagna viene utilizzato un criterio che prevede l'identità di gruppo come scelta prioritaria e, in caso di assenza di riceventi, l'assegnazione di organi da donatori di gruppo 0 e B a pazienti rispettivamente di gruppo B e AB.

Il fenomeno qui evidenziato deve essere tenuto sotto controllo in quanto la costanza delle distribuzioni di questo come di altri parametri nel tempo è un indice della garanzia di pari opportunità al trapianto per i pazienti.

Il criterio di allocazione per il rene pediatrico descritto in precedenza è diventato operativo solo nell'ultima parte del periodo preso in considerazione: l'ultimo aggiornamento della lista gestita mediante il precedente criterio di allocazione risale al 27/4/1999, mentre la prima lista gestita mediante l'attuale criterio è stata distribuita il 14/5/1999. La principale ed importante differenza fra i due criteri di allocazione consiste nel fatto che mentre il precedente (che per semplicità indicheremo come "vecchio") si basava su un punteggio modulato in maniera molto "fine" sul livello di compatibilità HLA, quello attuale (che indicheremo come "nuovo") si basa su 4 fasce di punteggio individuate dal numero di mismatch HLA fra donatore e ricevente.

La conoscenza dei dati sul fenotipo HLA e sul gruppo sanguigno dei donatori (ricavati dal registro trapianti) uniti ai dati completi e archiviati dei pazienti in lista di attesa, ha permesso di ricalcolare a posteriori il numero di mismatch o compatibilità HLA ed il punteggio di graduatoria secondo entrambi i criteri di allocazione, sia per il paziente trapiantato che per tutti gli altri pazienti appartenenti alla stessa lista di attesa. Il numero di trapianti in cui si ha a disposizione la tipizzazione AB0 ed HLA del donatore è di 136 sui 147 effettuati

tra il 27/6/1997 ed il 27/6/1999; se invece si considera il solo periodo di applicazione del “vecchio” criterio (27/6/1997 - 15/5/1999) sono 134 i trapianti con informazioni complete: con i dati a disposizione non è possibile fare un confronto diretto fra i due metodi di allocazione. Si è ritenuto comunque utile confrontare i risultati ottenuti dall’applicazione del vecchio criterio con quelli ottenuti simulando l’applicazione del nuovo criterio sugli stessi dati, verificando così in pratica a quale dei due criteri le allocazioni fatte fossero più rispondenti.

La procedura utilizzata è la seguente: conoscendo la data in cui è stato effettuato ogni trapianto è stata determinata, nell’archivio storico, la lista di attesa corrente a tale data ed in base alla quale deve essere stata fatta l’assegnazione dell’organo; quindi utilizzando i dati di gruppo sanguigno e tipizzazione del donatore è stato ricalcolato il punteggio di graduatoria. Ciò ha permesso di individuare il paziente, o i pazienti, col maggior punteggio (capilista) e la posizione in lista del paziente poi effettivamente trapiantato. La stessa procedura è stata ripetuta per ognuno dei due criteri di allocazione. Il primo risultato ottenuto è la distribuzione della posizione in graduatoria dei pazienti trapiantati, che viene mostrata nelle Fig. 4 e 5.

Si nota immediatamente che il numero di occorrenze in cui il capilista ha coinciso con il paziente trapiantato, nel caso del vecchio criterio, è solo la metà (il 13% dei casi) di quelle che si sarebbero ottenute col nuovo criterio (26% dei casi). Inoltre la distribuzione corrispondente al vecchio criterio è molto più dispersa ed irregolare rispetto a quella del nuovo criterio. Va però evidenziato che a volte nelle graduatorie di assegnazio-

ne la prima posizione è occupata da più pazienti a pari punteggio, tendenza questa che è chiaramente molto più marcata per il nuovo criterio a causa della sua struttura a “fasce”: con il vecchio criterio si ottiene un solo paziente capilista in 119 casi contro 49 del nuovo criterio, mentre in 14 casi, col vecchio criterio, contro ben 68 col nuovo criterio, si ottengono da 2 a 5 pazienti a pari punteggio primi in graduatoria, per arrivare infine ad un massimo di 6, per il vecchio criterio (in un caso) e 9 per il nuovo (in due casi).

Dal confronto fra l’attività di trapianto delle tre aree di trapianto, risulta che mentre la quota dei trapianti Nord Italia Transplant (NITp) è del 78% contro il 19% dell’Organizzazione Centro-Sud Trapianti (OCST) e il 2% dell’Associazione InterRegionale Trapianti (AIRT), la frequenza con la quale è stato assegnato il massimo punteggio della graduatoria a pazienti NIT è stata del 65% contro il 34% dell’OCST (AIRT 2%). Ciò si spiega tenendo conto che la donazione in area NIT è maggiore di quella in area OCST e indica che, pur nel rispetto del criterio di allocazione, si tende a privilegiare il trapianto locale.

Complessivamente quindi il vecchio criterio appare essere stato applicato in maniera poco rigorosa, evidentemente per ovviare all’insufficiente peso assegnato alla compatibilità, e le assegnazioni degli organi sembrano corrispondere molto di più al nuovo criterio. Ciò è dovuto anche al fatto che mentre il vecchio criterio “sgranava” la graduatoria, il nuovo tende a selezionare gruppi di pazienti con caratteristiche simili, aumentando la probabilità che fra di essi si trovi il paziente trapiantato.

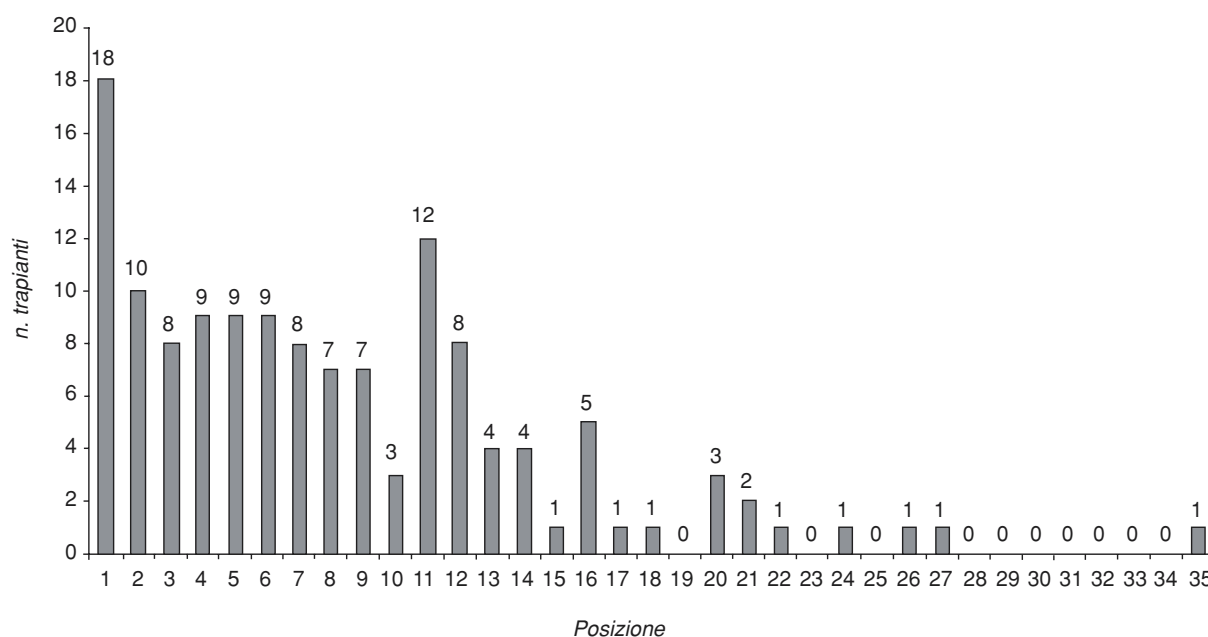


Fig. 4. - Distribuzione della posizione in graduatoria dei pazienti trapiantati ottenuta applicando il vecchio criterio di selezione del ricevente al pool dei donatori nel periodo 27/6/1997-15/5/1999.

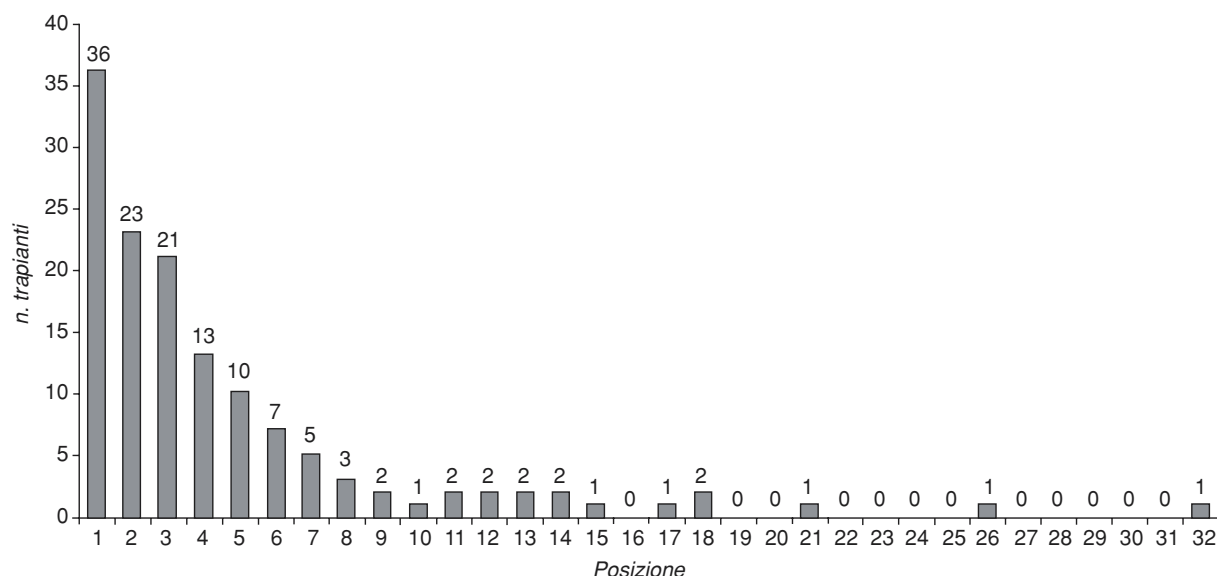


Fig. 5. - Distribuzione della posizione in graduatoria dei pazienti trapiantati ottenuta applicando il nuovo criterio di selezione del ricevente al pool dei donatori nel periodo 27/6/1997-27/6/1999.

Tabella 6. - Distribuzione dei mismatch nei trapianti di rene effettuati

Mismatch HLA	Periodo compl. (%)	1997-98 (%)	1998-99 (%)
0	2	2	2
1	10	11	8
2	15	19	10
3	30	26	35
4	31	33	31
5	9	7	12
6	2	2	2

Per quanto riguarda il livello di compatibilità raggiunto (che è una componente della qualità del trapianto [7]) nei trapianti effettuati, è stata determinata la distribuzione dei mismatch HLA (che si è stabilito debbano essere calcolati secondo il metodo di Terasaki) fra donatori e riceventi, che viene riportata nella Tab. 6, separando anche i risultati relativi ai due periodi annuali.

Il mismatch medio nei trapianti risulta essere stato pari a 3,1 (con uno sqm di 1,3) che è lo stesso valore che si ottiene considerando solo i trapianti del 1997-98; nel periodo 1998-99 invece sale a 3,3. Tali valori sono comunque sostanzialmente in linea con quelli ottenibili in liste di attesa di queste dimensioni [8]. Ipotizzando invece di allocare gli stessi organi ai capilista delle graduatorie secondo il nuovo criterio di allocazione si ottiene un mismatch medio analogo pari a 3,3 con uno sqm di 1,0, ma nella distribuzione sono assenti i

mismatch più alti (5 e 6) che appartengono alla fascia di punteggio inferiore, mentre è considerevolmente più alta la frequenza di 4 mismatch (che arriva al 52%).

La distribuzione dell'età dei pazienti trapiantati ha il suo valore massimo in corrispondenza dei 18 anni ed un valore dell'età media pari a 14,6 anni, con un sqm di 5,9 anni.

Lista di attesa per il trapianto di fegato

Come già accennato i dati di questa lista (come pure quelli della lista "cuore-polmone") consentono analisi meno complete rispetto a quelle fatte per la lista "rene". Vengono quindi presentati soltanto dati riassuntivi sull'attività di trapianto pediatrico di fegato e sull'evoluzione della lista di attesa (sempre relativi ai due periodi 1997-98 e 1998-99).

Tabella 7. - Ingressi in lista d'attesa per trapianto di fegato divisi per CIRT e per anno

CIRT	1997-98	1998-99	Totale
AIRT	0	2	2
NITp	45	31	76
OCST	4	3	7
Tot.	49	36	85

CIRT: Centro interregionale trapianti; AIRT: Associazione InterRegionale Trapianti; NITp: Nord Italia Transplant; OCST: Organizzazione Centro-Sud Trapianti.

Tabella 8. - Uscite dalla lista d'attesa per trapianto di fegato nel 1997-98 e motivo

CIRT	Trapianto	Decesso	Altro motivo	Motivo sconosciuto	Totale
AIRT	1	0	0	0	1
NITp	44	0	1	2	47
OCST	0	0	0	3	3
Tot.	45	0	1	5	51

CIRT: Centro interregionale trapianti; AIRT: Associazione InterRegionale Trapianti; NITp: Nord Italia Transplant; OCST: Organizzazione Centro-Sud Trapianti

Tabella 9. - Uscite dalla lista d'attesa per trapianto di fegato nel 1998-99 e motivo

CIRT	Trapianto	Decesso	Altro motivo	Motivo sconosciuto	Totale
AIRT	0	0	0	0	0
NITp	28	3	8	7	46
OCST	1	0	0	3	4
Tot.	29	3	8	10	50

CIRT: Centro interregionale trapianti; AIRT: Associazione InterRegionale Trapianti; NITp: Nord Italia Transplant; OCST: Organizzazione Centro-Sud Trapianti.

Tabella 10. - Ingressi in lista d'attesa per trapianto di cuore, polmone e cuore-polmone divisi per CIRT e per anno

CIRT	1997-98				1998-99			
	C	P	CP	Tot.	C	P	CP	Tot.
AIRT	0	0	0	0	5	0	0	5
NITp	16	1	1	18	2	1	0	3
OCST	9	2	5	16	11	9	3	23
Tot.	25	3	6	34	18	10	3	31

CIRT: Centro interregionale trapianti; AIRT: Associazione InterRegionale Trapianti; NITp: Nord Italia Transplant; OCST: Organizzazione Centro-Sud Trapianti; C: cuore; P: polmone; CP: cuore e/o polmone.

I pazienti transitati nella lista di attesa risultano essere 122. Va però sottolineato che il numero di pazienti non registrati a livello nazionale a causa della gravità e del rapido decorso delle patologie e della cadenza settimanale dell'aggiornamento è sicuramente più alto che nelle altre liste. Basta infatti notare che mentre in questo caso il rapporto fra pazienti transitati e dimensione media della lista (34 pazienti) è pari a 3,6, nel caso della lista "rene" (con una dimensione media di 114 pazienti e 286 pazienti transitati) è pari a 2,5.

La Tab. 7 riporta il numero di ingressi in lista divisi per centro interregionale e per anno.

Le Tab. 8 e 9 riportano il numero di uscite di lista divise per centro interregionale e per motivo (trapianto, decesso, altro motivo, motivo sconosciuto) rispettivamente per l'anno 1997-98 e per l'anno 1998-99.

Il profilo delle dimensioni della lista di attesa mostra un andamento decrescente pari, in media, a circa 15 pazienti/anno. L'estrapolazione lineare porterebbe la lista ad esaurirsi verso il settembre del 2000, ma bisogna rilevare che il maggior contributo alla riduzione dei pazienti in lista si è realizzato grazie al gran numero di trapianti realizzati tra il maggio ed il settembre del 1998. E' probabile che una sempre più estesa adozione di nuove tecniche trapiantologiche, tipicamente lo split liver, potrà sostanzialmente portare a soluzione il problema del trapianto pediatrico di fegato in Italia.

L'età media dei pazienti in lista di attesa si mantiene piuttosto stabile, oscillando fra i 7 ed i 9 anni; più precisamente l'età media è pari a 7,8 anni con uno sqm di 6,0 anni, età minima e massima riscontrate sono rispettivamente 0,1 e 21,2 anni.

Tabella 11. - Uscite dalla lista d'attesa per trapianto di cuore, polmone e cuore-polmone nel 1997-98 e motivo

CIRT	Trapianto			Decesso	Altro motivo	Motivo sconosciuto	Totale
	C	P	CP				
AIRT	0	0	0	0	0	0	0
NITp	19	2	0	4	2	0	27
OCST	6	1	1	6	0	5	19
Tot.	25	3	1	10	2	5	46

CIRT: Centro interregionale trapianti; AIRT: Associazione InterRegionale Trapianti; NITp: Nord Italia Transplant; OCST: Organizzazione Centro-Sud Trapianti.

Tabella 12. - Uscite dalla lista d'attesa per trapianto di cuore, polmone e cuore-polmone nel 1998-99 e motivo

CIRT	Trapianto			Decesso	Altro motivo	Motivo sconosciuto	Totale
	C	P	CP				
AIRT	0	0	0	0	0	2	2
NITp	1	0	0	1	0	2	4
OCST	5	3	1	5	1	2	17
Tot.	6	3	1	6	1	6	23

CIRT: Centro interregionale trapianti; AIRT: Associazione InterRegionale Trapianti; NITp: Nord Italia Transplant; OCST: Organizzazione Centro-Sud Trapianti.

Infine i dati sulla distribuzione dei tempi di attesa dei pazienti che hanno ricevuto un trapianto indicano un tempo di attesa medio di 141 giorni (con uno sqm di 134 giorni) ed un tempo di attesa massimo di 604 giorni.

Lista di attesa per trapianto di cuore e/o polmone

La lista di attesa “cuore-polmone” è in realtà costituita dalle tre sotto liste dei pazienti in attesa di trapianto di cuore o polmone o combinato di cuore e polmone. Le Tab. 10, 11 e 12 riportano rispettivamente i dati riguardanti ingressi in lista, uscite dalla lista nel periodo 1997-98 ed uscite dalla lista nel periodo 1998-99, nonché gli altri grafici e tabelle che seguono, mantengono separate queste tre tipologie di trapianto.

Dall'analisi dell'andamento delle dimensioni della lista di attesa per le 3 tipologie di trapianto, non emerge nessuna significativa tendenza ad una sua riduzione nel tempo, se si eccettua la riduzione del numero di pazienti in attesa di trapianto di cuore avvenuta tra febbraio ed aprile del 1998. La lista appare quindi già stabilizzata intorno ad una certa dimensione.

L'età media dei pazienti in lista di attesa per cuore, polmone e cuore-polmone è risultata essere, rispettivamente, di 9,9, 15,6 e 11,7 anni (con sqm rispettivamente di 9,9, 15,6 e 11,7 anni) ed il tempo di attesa medio nel-

le tre liste risulta pari a 97, 191 e 163 giorni (sqm: 95,43 e 209 giorni) con tempi massimi di attesa di 348, 244 e 311 giorni.

Conclusioni

I risultati esposti, che, solo a tre anni dall'attivazione del programma pediatrico, cominciano a basarsi su un campione statisticamente valido, dimostrano complessivamente il successo di questo programma. Sarà interessante studiare in futuro l'effetto delle modifiche apportate al criterio di allocazione del rene da parte della Consulta Trapianti, confrontando l'andamento dei prossimi mesi con quello registrato finora nell'archivio storico. Già il confronto operato in questo studio tra vecchi e nuovi criteri per l'allocazione del rene ha evidenziato una chiara discrepanza tra il risultato dell'applicazione dei vecchi criteri e il modo effettivo con i quali venivano allocati gli organi. Tale discrepanza giustifica la revisione dei suddetti criteri operata successivamente. I nuovi criteri risolvono il problema creando un certo numero di capilista a pari punteggio tra i quali, nella maggioranza dei casi rientra il paziente a cui è stato effettivamente destinato l'organo. C'è da chiedersi, però, se il numero dei capilista, così come sintetizzato nella Tab. 9, sia da considerare eccessivo e se si do-

vrebbe procedere ad una ulteriore revisione dei criteri per “sgranare” ulteriormente la graduatoria. Se si procedesse in questa direzione si dovrebbero, coerentemente, sviluppare e rendere operativi analoghi criteri di allocazione per gli altri organi. L'altra possibilità è quella di affermare che, viste le finalità e le specificità del programma pediatrico e, vista la consistenza e l'evoluzione temporale delle liste di attesa di fegato, cuore e polmone, arrivare ad una graduatoria sgranata tra un numero di pazienti dell'ordine della decina sia sostanzialmente inutile e che con tali numeri a prevalere sia la decisione “al momento” della struttura che alloca l'organo e del chirurgo trapiantatore. In questa ottica i criteri di selezione del rene attualmente operativi potrebbero essere considerati sufficientemente adeguati in quanto preselezionerebbero un pool di approssimativamente cinque pazienti a partire da una lista di un centinaio di pazienti.

L'evidenziato fenomeno di progressivo allontanamento della distribuzione dei gruppi sanguigni della lista “rene” da quella della popolazione di donatori, mette in risalto la necessità di rivalutare i criteri di allocazione dal punto di vista delle possibilità di trapianto offerte ai pazienti in attesa in dipendenza dal loro gruppo sanguigno. Va rimarcato che questo potrebbe essere necessario anche per i criteri di allocazione per i pazienti adulti attualmente in uso su base regionale. Si è visto come sia possibile elaborare una proposta di modifica dei criteri di allocazione a partire dai dati acquisiti in precedenza e ulteriormente valutare l'effetto di tali modifiche attraverso consolidate tecniche di simulazione, come descritto in [9], prima di rendere operative tali modifiche.

Lavoro presentato su invito.
Accettato il 12 aprile 2000.

BIBLIOGRAFIA

1. *Consulta tecnica permanente per i trapianti di organo: relazione sull'attività svolta negli anni 1994-1996*. 1997. Istituto Superiore di Sanità, Roma. (Serie Relazioni, 97/1).
2. *Primo progetto di ricerca sostituzioni funzionali, organi artificiali e trapianti di organo: sintesi dell'attività svolta nel corso del primo anno*. 1997. A. Sargentini (Ed.). Istituto Superiore di Sanità, Roma. (Rapporti ISTISAN, 97/19).
3. *Primo progetto di ricerca sostituzioni funzionali, organi artificiali e trapianti di organo. Secondo anno: stato di avanzamento delle ricerche*. 1998. A. Sargentini (Ed.). Istituto Superiore di Sanità, Roma. (Rapporti ISTISAN, 98/32).
4. MACELLARI, V. & QUINTIERI, F. 1994. Attività di trapianto di organo in Italia e ruolo dell'Istituto Superiore di Sanità. *Notiz. Ist. Super. Sanità* 7 (12).
5. QUINTIERI, F., PUGLIESE, O. & CHISTOLINI, P. 1998. Organ donation in Italy and analysis of donor characteristics in the whole territory. *J. Transplant Coordination*. 8 (3): 188-190.
6. CHISTOLINI, P., FRUSTAGLI, G., MACELLARI, V., MATTUCCI, D.A., PINI, C., PUGLIESE, O., QUINTIERI F. & SARGENTINI, A. 1999. *Rete nazionale trapianti di organo: requisiti, caratteristiche generali e specifiche di progetto*. Istituto Superiore di Sanità, Roma. (Rapporti ISTISAN, 99/2).
7. OPELZ, G. 1987. Transfusions and cadaver kidney transplants: the CTS data. *Clin. Transplantation* 2: 239.
8. WUJCIAK, T. & OPELZ, G. 1993. Computer analysis of cadaver kidney allocation procedures. *Transplantation* 55 (3): 516-521.
9. MATTUCCI, D.A., MACELLARI, V., CHISTOLINI, P. & FRUSTAGLI, G. & 2000. Basi statistiche e modelli per la scelta del ricevente del trapianto renale. *Ann. Ist. Super. Sanità* 36(2): 185-195.