

Rome, December 29th, 2000

UCLA Immunogenetics center
950 Veteran Avenue
Los Angeles, CA 90095
USA

To:

Michael Cecka, PhD

Phone: (310) 825-7651

FAX: (310) 206-3216

e-mail: mcecka@ucla.edu

e-mail: suelee@mednet.ucla.edu

Ref.: CLINICAL TRANSPLANTS 2000-WORLDWIDE KIDNEY TRANSPLANTS SECTION

Dear Dr. Cecka,

Following your invitation, we have wrote the chapter in reference for Italy. We hope that it meet Your requests.

Sincerely Yours,

Dr. Alessandro Nanni Costa

CLINICAL TRANSPLANTS 2000-WORLDWIDE KIDNEY TRANSPLANTS SECTION

TITLE:

ORGANISATION AND RESULTS OF KIDNEY TRANSPLANT NETWORK IN ITALY DURING 1995-99

AUTHORS: A. NANNI COSTA, S. VENETTONI, G. SCUDERI, D. A. MATTUCCI
.....

Affiliations:

*Centro Nazionale Trapianti

**Laboratorio di Immunologia

***Laboratorio di Ingegneria Biomedica

INTRODUCTION

Dal gennaio 1995, L'Istituto Superiore di Sanità (Laboratorio di Immunologia e Laboratorio di Ingegneria Biomedica) ha cominciato a raccogliere ed assemblare le informazioni riguardanti ogni trapianto effettuato sul territorio nazionale, tramite un questionario simile a quello usato dal Collaborative Transplant Study di Heidelberg (1). La scheda raccoglieva i dati rilevati al momento del trapianto e veniva trasmessa all'Istituto Superiore di Sanità entro 15 giorni dall'effettuazione dell'intervento. Ciò ha permesso di effettuare un monitoraggio dell'attività nazionale dei trapianti effettuati comprese le caratteristiche dei donatori di organi e dei riceventi. Dal 1995 al 1999, in Italia, sono state raccolti i dati per un totale di 9777 trapianti per tutti gli organi (Tabella 1).

In questo lavoro vengono descritti: l'organizzazione del sistema trapianti in Italia, il numero dei trapianti di rene effettuati in Italia nel quinquennio 1995-99 presso i 61 centri di trapianti di rene attivi in Italia in quel periodo, le caratteristiche dei donatori e dei riceventi, la terapia immunosoppressiva di partenza adottata.

La raccolta dati riguardante il follow-up è stata appena avviata. I risultati, al momento, sono disponibili per un limitato numero di pazienti (561/5717) che è stato possibile analizzare solo ad un anno.

ORGANISATION OF THE ITALIAN TRANSPLANT NETWORK

In Italia la rete che coordina le attività di prelievo e trapianto è attualmente concepita su quattro livelli: locale, regionale, interregionale e nazionale.

Livello di coordinamento locale. Si avvale di medici esperti nel processo di identificazione e mantenimento del potenziale donatore che per legge devono essere presenti in ogni ospedale. Hanno il compito di seguire tutte le procedure organizzative per l'espletamento del prelievo, di tenere i rapporti con le famiglie dei donatori, di organizzare campagne di informazione insieme al centro regionale. Sono il punto chiave nel processo donazione-prelievo-trapianto.

Livello di coordinamento regionale. Si avvale di 19 Centri Regionali di Riferimento che gestiscono all'interno della propria regione: le liste di attesa ed i rapporti con i centri periferici; le donazioni d'organo ed i prelievi ed i rapporti con le rianimazioni del territorio; i trapianti e i rapporti con i centri di trapianto; i rapporti con il centro interregionale;

Livello di coordinamento interregionale. Tale livello si avvale di tre Centri di Coordinamento Interregionale che con la loro attività coprono quasi l'intero territorio nazionale e sono:

- **AIRT** (Associazione Interregionale Trapianti) che comprende le regioni Piemonte, Valle d'Aosta, Toscana ed Emilia-Romagna, Puglia e la provincia autonoma di Bolzano;
- **NITp** (Nord Italia Trasplant program) che comprende le regioni Friuli, Liguria, Lombardia, Marche, Veneto e la provincia autonoma di Trento;
- **OCST** (Organizzazione Centro Sud Trapianti) che comprende le regioni Abruzzo, Basilicata, Calabria, Campania, Lazio, Molise, Sardegna e Umbria.

I Centri Interregionali di Riferimento gestiscono all'interno della propria area i rapporti con i Centri Regionali di Riferimento per le segnalazioni di donatori e l'allocazione di tutti gli organi eccedenti; le urgenze; gli anticipi; le restituzioni; i rapporti con gli altri Centri Interregionali di Riferimento; i rapporti con il Centro Nazionale Trapianti per il programma nazionale pediatrico;

Livello di coordinamento nazionale. E' denominato "Centro Nazionale Trapianti" istituito con la legge n.91 del 1 aprile 1999 (1), ed è così composto: un rappresentante per ciascuno dei centri regionali e interregionali di riferimento, dal direttore generale e dal direttore dell'Istituto Superiore di Sanità. Si realizza così una struttura democratica dove ogni area interregionale è rappresentata da un suo rappresentante indicato dalle regioni che vi fanno parte. Il Centro

Nazionale cura attraverso un sistema informativo le liste dei pazienti in attesa di trapianto; fissa i criteri e le procedure per l'assegnazione degli organi; stabilisce le linee guida per i centri regionali e interregionali; definisce i parametri per la verifica della qualità e del risultato dei centri di trapianto; verifica e monitorizza tutta l'attività di prelievo e trapianto nel paese; tiene i rapporti con le realtà estere del settore.

METHODS

Per ogni trapianto effettuato il centro periferico trasmetteva, entro 15 giorni dallo stesso, al Centro Nazionale, una scheda per la raccolta dati che si distingue in tre parti: una parte riguardante i dati del ricevente; una parte riguardante il tipo e le modalità del trapianto effettuato; una parte riguardante le caratteristiche del donatore. Complessivamente più di 100 campi di informazioni correlabili tra loro.

Specificatamente per il trapianto di rene, i dati richiesti sono qui di seguito elencati.

Riguardo il ricevente: dati anagrafici, tempo di iscrizione in lista di attesa, età dialitica e tipo di trattamento, dati clinici, immunologici e sierologici, la malattia di base e trattamenti terapeutici pre trapianto, tipo di terapia immunosoppressiva.

Riguardo il trapianto: data, relazione con il donatore, tipo di trapianto, numero di trapianto e giorni di funzionamento del precedente, siero reattivo più alto ed ultimo siero (linfociti totali, cellule-T, cellule-B, cellule-B a 5°C), siero autologo più alto ed ultimo siero verso il ricevente (cellule-B, cellule-B a 5°C, X-match DTT).

Riguardo il donatore: dati anagrafici, dati clinici di valutazione, immunologici e sierologici, causa di morte per donatore cadavere, tempi di ischemia (prima calda, seconda calda, fredda), metodo e soluzione di conservazione.

I dati sono stati inseriti in un archivio elettronico che costituisce il Registro Nazionale Trapianti, utilizzando un programma di archiviazione ed analisi basato sul software Access, (è stato implementato un database dedicato con l'applicativo Access di Microsoft.)

Il formato dei dati risponde alle specifiche delle informazioni così come vengono richiesti dal CTS di Heidelberg. E' stata rivolta particolare attenzione agli aspetti di sicurezza con l'impiego di meccanismi di autenticazione e trasmissione di dati in forma crittografata e l'impiego di Reti Private Virtuali o VPN. Attualmente tale applicativo è aggiornato con meccanismi di sincronizzazione tra le diverse copie presenti per gli operatori che vi lavorano.

Ai fini dell'analisi sono state prese in considerazione solamente le variabili utili allo scopo di questo lavoro che sono al momento disponibili.

RESULTS

La Tabella 1 riporta il numero dei trapianti effettuati in Italia nel periodo 1995-99 per tutti i tipi di organi. Il numero totale di trapianti effettuati nel periodo considerato è 9777 così suddivisi: 5717 di rene totali (cadavere e vivente), 2193 di fegato, 1573 di cuore, 144 di polmone doppio, 136 di polmone singolo, 5 cuore-polmone, 9 di pancreas. Il numero dei trapianti per anno è risultato di circa 2000.

La Tabella 2 descrive il numero dei trapianti di rene effettuati in Italia nel periodo 1995-99. Nei 5 anni considerati sono stati effettuati 5717 trapianti di rene totali, di cui: 5617 trapianti di rene singolo, 7 di rene doppio, 93 di rene in combinazione con altri organi. Il numero medio dei trapianti totali di rene è stato di circa 1000 trapianti per anno, numero quasi costante nel periodo in esame.

Per un totale di 5270 trapianti di cui è stata effettuata l'analisi dell'età del ricevente (prendendo in considerazione fino ai primi sei mesi del 1999), la distribuzione dei riceventi per classi di età era la seguente: 40% nella fascia 46-60 anni; 33% nella fascia 31-45 anni; 17% nella fascia 16-30 anni; 5% > 60 anni; e 4% nella fascia 0-15 anni. Inoltre il 65% dei riceventi era di sesso maschile e il 35% di sesso femminile. Il numero totale di trapianti di rene in età pediatrica (<18 anni), effettuati negli anni 1997-99, è risultato 147/3451 (4,2%).

Le malattie per le quali si è reso necessario il trapianto sono risultate le seguenti: 41% malattie glomerulari; 15% cistico-congenite; 9% sistemiche (tra queste le diabetiche); 9% pielonefriti e tubulo-interstiziali; 26% altre patologie.

Altri dati riguardano un totale di 2790 donatori di rene per i quali erano conosciute le cause di morte: vascolari (49.2%), trauma cranico (47.8%), altre cause (1.8%). L'età era così distribuita: 0-15 anni (7%), 16-60 anni (80.6%), >60 anni (12.4%). La fascia di età maggiore di 60 anni è andata aumentando nel periodo considerato (dal 6% nel 1995 al 17% nel 1999).

La Tabella 3 descrive le relazioni del donatore con il ricevente riguardo ai trapianti di rene effettuati in Italia nel periodo considerato. La maggior parte dei reni trapiantati (5471/5717= 95,6%) proviene da donatore cadavere. Una quota dei trapianti viene effettuata da donatore vivente (246/5717= 4,3%) e di questi la maggior parte da donatore consanguineo (196/246= 79,6%) ed il 20% (50/246) da donatore vivente non consanguineo.

Dei 5030/5717 (88%) trapianti di rene erano disponibili i dati degli antigeni HLA (A,B,DR) per entrambi il ricevente ed il donatore, è stato analizzato il numero di mismatches (mm) tra i corrispondenti loci. I risultati sono i seguenti: 0,5% 0mm, 5% 1mm, 19% 2mm, 34% 3mm, 27% 4mm, 12% 5mm, 2.5% 6mm.

La Tabella 4 descrive le terapie immunosoppressive adottate al momento dell'esecuzione del trapianto, per i trapianti di rene effettuati in Italia dal 1995 ai primi sei mesi del 1999.

Delle schede pervenute, 669 (11,7%) non riportavano il dato della terapia immunosoppressiva, mentre è stato riportato in 4610/5717 (80,6%) delle schede. Sono state riportate in tabella le terapie maggiormente effettuate, nell'ordine decrescente: CYA+STER (1771/4610=38,4%), CYA+STER+AZA (1569/4610=34,0%), CYA+ STER+MMF (450/4610=9,7%), FK506+STER (73/4610=1,5%). Queste ultime due sono utilizzate a partire dal 1997. Altre terapie sono state cumulate e raggiungono il 6,2% (747/4610).

I dati follow-up attualmente pervenuti riguardano 738 trapianti di rene effettuati nel periodo considerato. Sono stati documentati 58 fallimenti del trapianto entro un anno dall'intervento: riteniamo tale numero al momento insufficiente per una analisi statisticamente significativa dei fattori determinanti l'evento stesso. E' stato possibile analizzare la sopravvivenza dell'organo solo ad un anno dal trapianto che è risultata dell'89.7%.

DISCUSSION

Dai dati presentati, può senz'altro dirsi che il numero dei trapianti di rene effettuati in Italia ha presentato nel quinquennio di osservazione un numero costante di interventi annui per il momento soddisfacente. Il tasso medio dei trapianti rapportato alla popolazione è stato infatti pari a 20,2 trapianti p.m.p. e tale valore colloca il nostro paese tra i primi cinque paesi europei. Indubbiamente l'ampliamento progressivo dei criteri di accettazione di donatori con età maggiore di 60 anni ha portato ad un maggiore utilizzo degli organi disponibili. Tuttavia la consistenza delle liste di attesa per il trapianto di rene (oltre 7000 pazienti) impone la necessità di incrementare ulteriormente l'attività di trapianto.

Ciò si può raggiungere anche attraverso la nuova normativa che in Italia regola attualmente la materia. Nel periodo considerato non era ancora stata varata la legge 91/99 con la quale oltre all'istituzione del Centro Nazionale Trapianti, sono state introdotte importanti innovazioni in merito alla riorganizzazione del sistema trapianti nazionale. Tra queste la promozione e la sensibilizzazione della popolazione alle donazioni di organi e tessuti, l'introduzione del concetto del consenso informato, in attesa della definitiva adozione del silenzio-assenso, l'introduzione di nuove figure professionali specificamente dedicate al processo di donazione (Coordinatori locali) e l'introduzione di un sistema di finanziamento per tutte le unità operative coinvolte nel processo donazione-prelievo-trapianto.

Questa nuova normativa, unita a quella già in vigore (Legge 578/1993) (3) sull'accertamento e la certificazione di morte hanno sicuramente contribuito da una parte al miglioramento dell'attività, dall'altra a rendere più comprensibile, per i cittadini, la morte cerebrale e le procedure adottate per la sua certificazione, i ruoli e le funzioni di ogni unità operativa. Il ruolo del Centro nazionale trapianti, che al momento è di sorveglianza sul sistema, sarà progressivamente ampliato secondo le numerose funzioni che ad esso attribuisce la legge stessa.

Per quanto riguarda la qualità dell'attività di trapianto svolta nel periodo in esame, in termini di risultati, non avendo il dato complessivo di follow-up a lungo termine, non è stato chiaramente possibile effettuare correlazioni di sopravvivenza in base alle diverse tipologie di classificazione e di estrazione dei dati. Riteniamo pertanto questo lavoro al momento incompleto proprio perché mancante del suddetto riferimento. Ci promettiamo di effettuare un'analisi definitiva di qualità dell'attività, non appena sarà disponibile il dato di sopravvivenza a cinque anni.

REFERENCES

1. Opelz G. Transfusion and cadaver kidney transplants. The CTS data. Clin. Transpl. 1987; 2: 239.
2. ITALIA. Legge 1° aprile 1999, n.91. Disposizioni in materia di prelievi e trapianti di organo. G.U. 15 aprile 1999, n. 87
3. ITALIA. Legge 29 dicembre 1993, n.578. Norme per l'accertamento e la certificazione di morte. G.U. 8 gennaio 1994, n.5

Table 1: Number of total organ transplants performed in Italy during 1995-99.

ORGAN/YEAR	1995	1996	1997	1998	1999	TOTAL
KIDNEY	1108	1158	1234	1119	1098	5717
PANCREAS only			3	6		9
HEARTH	363	330	330	266	284	1573
SINGLE LUNG	2	33	32	27	42	136
DOUBLE LUNG	3	20	43	26	52	144
HEARTH+LUNGS			1	1	3	5
LIVER	392	420	438	422	521	2193
TOTAL	1871	1980	2113	1908	2000	9777

Table 2: Number of kidney transplants performed in Italy during 1995-99.

Type of kidney/YEAR	1995	1996	1997	1998	1999	TOTAL
Total Kidney	1108	1158	1234	1119	1098	5717
Single kidney	1105	1139	1205	1084	1084	5617
Double kidney					7	7
Kidney+Pancreas	3	19	26	31		79
Kidney+Liver			3	1	5	9
Kidney+Hearth				3	2	5

Table 3: Donors relationships for kidney transplants performed in Italy during 1995-99

TYPE OF DONOR/ YEAR	1995	1996	1997	1998	1999	Total
Cadaver	911	1071	1170	1081	1059	5229
Relative	42	48	52	25	29	196
Unrelated (wife)	10	13	12	7	8	50
Missing data	145	26		6	2	179
Total	1108	1158	1234	1119	1098	5717

Table 4: Immunosuppression therapies adopted in Italy for kidney transplants performed during 1995-99*

IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY/YEAR	1995	1996	1997	1998	1999*	Total
CYA + STER+ AZA	374	401	256	380	158	1569
CYA + STER	378	392	526	259	216	1771
CYA + STER + MMF	1		67	239	143	450
FK506 + STER			30	19	24	73
OTHER	82	190	213	169	93	747
Total immusuppressive therapies	835	983	1092	1066	634	4610
Missing data		273	175	142	17	669
TOTAL TRANSPLANTS	1108	1158	1237	1125	651	5279

(*for 1999 data are incomplete and regard the first six months)