



Centro Nazionale Trapianti

PROTOCOLLO NAZIONALE IPERIMMUNI



Rete
Nazionale
Trapianti

Centro Nazionale Trapianti

PROTOCOLLO NAZIONALE IPERIMMUNI

Indice

Indice	2
Elenco dei partecipanti al Gruppo di Lavoro	3
Programma Nazionale Iperimmuni 3.0 (PNI 3.0).....	3
Premessa	4
Criteri di accesso al PNI 3.0	5
I. Anzianità necessaria per l'accesso al PNI 3.0	5
II. Criteri immunologici per l'accesso al PNI 3.0	6
III. Firma di un consenso informato specifico.....	8
Accesso al PNI 3.0 ed indice di trapiantabilità.....	8
Ruolo dei Centri Regionali Trapianti nell'allocazione di organi a malati iperimmuni	9
Accesso al PNI 3.0 dei malati desensibilizzati.....	9
Premesse	9
Modalità operative.....	9
Restituzione degli organi ricevuti attraverso il PNI 3.0	10
Premesse	10
Criteri da rispettare per la restituzione di un organo ricevuto tramite PNI 3.0.....	10
Altre considerazioni.....	11
Revisione dei dati raccolti sulla Cartella per Iscrizione:	11
Antigeni proibiti e PNI 3.0	11
Allegato A	12

Elenco dei partecipanti al Gruppo di Lavoro **Programma Nazionale Iperimmuni 3.0 (PNI 3.0)**

Proposta elaborata dal Gruppo di Lavoro del Centro Nazionale Trapianti, composto da:

Esperti designati dal Centro Nazionale Trapianti

Prof. Antonio Amoroso	CRT Piemonte	antonio.amoroso@unito.it
Prof Carlo Carcassi	Genetica Medica, ASSL Cagliari	carcassi@unica.it
Dr. Massimo Cardillo	NITp	massimo.cardillo@policlinico.mi.it
Dr. Emanuele Cozzi (Coordinatore)	Azienda Ospedaliera, Padova	emanuele.cozzi@unipd.it
Dr. Arcangelo Nocera	IRCCS Gaslini, Genova	arcangelonocera@gaslini.org
Dr.ssa Antonina Piazza	CRT Lazio	antonina.piazza@cnr.it

Altri esperti della Rete consultati

Dr.ssa Cristiana Caorsi	CRT Piemonte	cristiana.caorsi@unito.it
Dr.ssa Angela Nocco	NITp	angela.nocco@policlinico.mi.it
Dr.ssa Viviana Sioli	NITp	viviana.sioli@policlinico.mi.it

Centro Nazionale Trapianti

Dr. Alessandro Nanni Costa (Direttore)	CNT	centronazionale.trapianti@iss.it
Dr. Mario Caprio	CNT	cristiana.caorsi@unito.it
Dr.ssa Pamela Fiaschetti	CNT	pamela.fiaschetti@iss.it'
Dr.ssa Letizia Lombardini	CNT	letizia.lombardini@iss.it
Dr. Andrea Ricci	CNT	andrea.ricci@iss.it
Dr. Vito Sparacino	CNT	cnt.rene

Premessa

Molti malati in attesa di un trapianto di rene risultano essere immunizzati, presentano cioè anticorpi anti-HLA che sono dovuti alla precedente esposizione ad eventi immunizzanti solitamente rappresentati da gravidanze, da trasfusioni o da trapianti precedenti.

La condizione di immunizzazione rende più difficile l'individuazione di un donatore immunologicamente compatibile. Di conseguenza, rispetto a malati che non presentano anticorpi anti-HLA, i malati immunizzati sono destinati ad avere un'attesa prolungata prima di avere accesso al trapianto.

Con il passare degli anni sulla lista di attesa nazionale si è via via accumulato un numero crescente di malati immunizzati, costituito soprattutto da malati fortemente immunizzati il cui sistema immunitario è in grado di riconoscere determinanti antigenici espressi dalle molecole HLA di una buona parte degli organi disponibili.

Al fine di facilitare l'accesso al trapianto dei malati iperimmunizzati (cioè malati con PRA \geq 80%), nel 2009 il CNT ha dato l'avvio ad un programma a loro dedicato chiamato Programma Nazionale Iperimmuni (PNI 1.0), che inizialmente era riservato ai soggetti iperimmunizzati con iscrizione in lista da almeno 10 anni. Nel 2014 veniva lanciato il PNI 2.0 che rispetto alla versione precedente comprendeva una revisione dei criteri di accesso al programma, abbassando ad 8 anni il tempo di attesa per l'accesso al PNI e l'introduzione del concetto di indice di trapiantabilità. Inoltre il PNI 2.0 richiamava l'attenzione dei centri trapianti sull'esigenza di tenere aggiornata la valutazione clinica dei malati iscritti nel PNI giacché, dai dati disponibili, solo un terzo degli organi assegnati al PNI 1.0 erano stati effettivamente allocati a malati del programma.

Nell'insieme i risultati conseguiti dal PNI (versioni 1.0 e 2.0) nel periodo 02/2009- 10/2017 sono stati molto lusinghieri. In particolare, nei quasi 9 anni del programma sono stati trapiantati più di 170 malati iperimmuni, con un tempo di attesa media inferiore ad un anno dall'iscrizione al programma. Anche i risultati a distanza sono eccellenti sia in termini di funzionalità del trapianto che in termini di sopravvivenza dell'organo e del malato.

Negli ultimi anni sono state introdotte nuove tecniche di laboratorio che permettono una migliore caratterizzazione immunologica del malato immunizzato. Alla luce di questi avanzamenti tecnologici, recentemente il Centro Nazionale Trapianti ha adottato delle nuove linee-guida per la valutazione dell'istocompatibilità nel trapianto d'organo. Inoltre, si è assistito ad una crescita smisurata del numero di malati iperimmunizzati potenzialmente inseribili nel PNI, tale da superare la capacità di gestione del Programma stesso.

Queste ragioni hanno spinto il Centro Nazionale Trapianti a costituire un Gruppo di Lavoro con lo scopo di adattare il Protocollo Nazionale Iperimmuni alle nuove esigenze della Rete. I risultati del Gruppo di Lavoro sono qui riportati e costituiscono il PNI 3.0.

Criteri di accesso al PNI 3.0

L'inserimento del malato nel PNI 3.0 richiede obbligatoriamente:

- I. **Anzianità di dialisi di almeno 8 anni**
- II. **Soddisfacimento dei seguenti criteri immunologici:**
 - cPRA massimo >90%
 - Inoltro al CNT della lista degli antigeni proibiti (referto del laboratorio di riferimento)
- III. **Firma di un consenso informato specifico**

I. Anzianità necessaria per l'accesso al PNI 3.0

Nella versione precedente del PNI (PNI 2.0), l'accesso al Programma richiedeva un'anzianità di **lista** minima e necessaria pari a **8 anni**. Al Gruppo di Lavoro del PNI 3.0 sono giunte parecchie richieste anche da parte di clinici per abbassare questo limite temporale; anzi alcuni ritenevano che l'accesso al PNI non dovesse essere limitato da un numero chiuso. Inoltre, alcuni hanno suggerito di dare maggior peso al tempo trascorso in dialisi piuttosto che all'anzianità di lista, allineandosi in questo modo con il documento di indirizzo per l'allocazione dei reni.

- Vi è un consenso del Gruppo di Lavoro secondo il quale l'anzianità che definisce l'accesso al PNI debba essere quella di inizio della dialisi (come per lo score regionale) e non quella di inserimento in lista trapianti (che potrebbe variare notevolmente nei vari centri trapianti del territorio).
- Si stabilisce che, in caso di ritrapianto, l'anzianità di dialisi maturata prima del primo trapianto, non sarà ritenuta valida nel calcolo dell'anzianità di dialisi per l'accesso al PNI, a meno di perdita molto precoce del trapianto (entro 6 mesi dal trapianto).
- Il Gruppo di Lavoro ha analizzato la banca dati del SIT in vista di un eventuale abbassamento della barriera degli 8 anni. Per questo fine, sono stati utilizzati i dati disponibili alla data del 26 ottobre 2017. In tale data, la situazione era la seguente:
 - I malati iscritti ed attivi sul PNI erano 148.
 - La lista di attesa dei pazienti stratificati per anzianità di dialisi (6399 malati in tutto), indicava che vi erano altri 304 malati ATTIVI con PRA $\geq 80\%$ ed anzianità di dialisi di almeno 8 anni, che erano in possesso, quindi, dei criteri richiesti per essere inseriti nel PNI 2.0, ma che non risultavano iscritti nel programma a loro riservato. Questi dati sono stati segnalati ai rispettivi CRT per verifica ed eventuale conferma.
 - Pertanto, i dati del SIT evidenziavano che complessivamente vi erano più di 450 malati ATTIVI potenzialmente inseribili nel PNI secondo le regole del PNI 2.0 [148 dei quali già iscritti].

Considerando che nel 2016 sono stati effettuati 1791 trapianti di rene da cadavere, il Gruppo di Lavoro ha concordato che non era possibile iscrivere nel PNI un numero così elevato di malati. Un pool di malati pari al massimo a circa il 10% degli organi complessivamente allocati (e comunque NON superiore a 250 malati circa), viene indicato come il numero massimo di malati inseribili nel PNI.

Pertanto, il Gruppo di Lavoro ha ritenuto opportuno prendere in considerazione un cPRA maggiore di 80% per permettere di mantenere il tempo di dialisi minimo a 8 anni prima dell'accesso al PNI.

Da un'indagine condotta utilizzando i dati del SIT aggiornati al 26/10/2017, appare evidente come alzando il cPRA d'accesso al PNI a valori >90% sia possibile mantenere il tempo di dialisi a 8 anni.

Con questo innalzamento del cPRA, infatti, sono immediatamente arruolabili 207 nuovi malati con tempo di dialisi di almeno 8 anni e cPRA >90% (alcuni dei quali con antigeni proibiti non ancora definiti). Aggiunti ai 148 pazienti già iscritti al PNI, questi 207 malati porterebbero a 355 il numero teorico complessivo di malati ATTIVI, potenzialmente inseribili nel PNI secondo le regole del PNI 3.0.

Questo numero è decisamente superiore al numero massimo di 250 malati ritenuto ideale per un buon funzionamento del programma. Tuttavia, il Gruppo di Lavoro ritiene che sia ragionevole ipotizzare che non più del 50% di questi 207 nuovi malati teoricamente inseribili nel PNI 3.0 presenteranno le condizioni cliniche realmente compatibili con un trapianto nell'ambito del programma.

Infine, il Gruppo di Lavoro concorda anche che:

- Il limite di 8 anni di anzianità di dialisi non viene richiesto per l'iscrizione al PNI 3.0 dei 10 malati con il più basso indice di trapiantabilità del territorio (vedi sezione: "Accesso al PNI 3.0 ed indice di trapiantabilità")
- Per i malati iperimmunizzati in età pediatrica l'accesso al PNI 3.0 è possibile in presenza di un cPRA >80%, indipendentemente dall'anzianità di dialisi.
- Il flusso dei malati inseriti nel PNI verrà monitorato con attenzione con cadenza trimestrale. In particolare, alla fine di ogni trimestre saranno esaminati, allo scopo di introdurre eventuali misure correttive, i dati relativi alle iscrizioni al PNI 3.0, agli organi assegnati tramite il programma, i rifiuti, le restituzioni ed un aggiornamento della Lista di Attesa di Rene con pazienti stratificati per anzianità di dialisi e cPRA massimo (totale iscrizioni + iscrizioni attive + iscrizioni sospese).

II. Criteri immunologici per l'accesso al PNI 3.0

Calcolo del PRA massimo e concetto di cPRA

- Il Gruppo di Lavoro stabilisce che d'ora in avanti l'immissione di nuovi malati adulti nel PNI richiede OBBLIGATORIAMENTE la presenza di un cPRA massimo superiore al 90% calcolato con la tecnologia luminex (NON in CDC). Per i pazienti pediatrici rimane la soglia del cPRA >80%.
- Si ricorda che per cPRA massimo, si intende il massimo cPRA registrato nella storia del malato e NON l'ultimo PRA. Per i programmi nazionali il cPRA massimo va calcolato sulla base del siero storico con i valori più elevati, ai quali possono essere aggiunti eventuali antigeni proibiti identificati su sieri precedenti o successivi. A questo proposito, si ricorda anche che per definire un antigene come proibito il cut-off di MFI deve obbligatoriamente essere ≥ 3.000 .
- Eventuali cambiamenti del cPRA nel tempo costituiscono dati aggiuntivi obbligatori ed importanti che il gestore deve segnalare al CNT.
- Il Gruppo di Lavoro stabilisce inoltre che alla cartella di iscrizione di ciascun malato, sarà aggiunta una colonna che riporta l'ultimo valore di PRA sia per la Classe I che per la Classe II.

- Il valore di cPRA verrà definito sulla base di una popolazione standard di riferimento unica italiana già tipizzata ed accessibile tramite l'Istituto Superiore di Sanità [pari ad almeno 100 donatori di sangue sani tipizzati per tutti i loci HLA di Classe I+II]. Questi donatori tipizzati fungono da punto di partenza per tutti i laboratori e potranno essere integrati con altri donatori tipizzati per tutti i loci dai laboratori stessi. **Trattasi quindi di un cPRA italiano** (e non quello dell'UNOS).
- Tutti concordano che il calcolo del cPRA massimo debba tenere conto degli anticorpi sia anti-Classe I che anti Classe II.
- Al momento però la tecnologia luminex non riesce ad eseguire il calcolo combinato (I+II) del PRA, nel caso un soggetto abbia anticorpi contro entrambe le specificità.
- Si concorda che:
 - a) Pazienti con cPRA >90% di Classe I o II verranno iscritti di diritto nel PNI:
 - b) I pazienti con cPRA positivo sia per la Classe I che per la Classe II ma che non raggiunge il 90% per nessuna di queste classi prese singolarmente, non hanno accesso al PNI 3.0.

Il Gruppo di Lavoro si riserva di individuare i criteri di definizione di uno score "composito" da applicare a partire dal PNI 4.0.

I centri hanno la facoltà di presentare al CNT casi particolari di malati che non raggiungono il 90% per nessuna delle classi prese singolarmente, per i quali chiedere una deroga a questa regola.

- I malati iscritti al PNI secondo le "vecchie regole" rimangono nel PNI; **la regola del cut off di 3000 di MFI e del cPRA >90 viene invece tassativamente applicata a tutti i nuovi iscritti.**

Inoltro al CNT della lista degli antigeni proibiti (referto del laboratorio di riferimento)

- L'iscrizione al PNI prevede l'inoltro obbligatorio al CNT della lista degli antigeni proibiti (accompagnata dal referto del laboratorio di riferimento) e l'invio dei relativi referti al CNT anche in formato elettronico.

Altre precisazioni

- L'inserimento del malato nel PNI è opera del gestore di lista.
- Il centro trapianti del paziente deve essere disponibile ad accettare anche organi di fuori regione.
- Nel PNI 3.0, la richiesta di compatibilità HLA minima tra donatore e ricevente viene abolita.
- In caso di organo compatibile con più pazienti iscritti nel PNI, i potenziali riceventi saranno ordinati secondo uno score assegnato in base ai seguenti punteggi:

- Isogruppo donatore-ricevente : 1 punto
- Omozigosi HLA del ricevente : 0,25 punto/locus (fino ad un massimo di 1 punto)

In caso di parità di score, è previsto un ordinamento in base alla anzianità di lista nel PNI

- Il rene da donatore definito "idoneo" ed offerto attraverso il PNI deve essere obbligatoriamente accettato dal centro (a meno che il paziente non risulti già sospeso dalla lista nazionale del SIT). Il paziente che non risulti sospeso dalla lista nazionale del SIT (paziente in lista attiva), per il quale in 3 occasioni viene rifiutato un organo offerto attraverso il PNI 3.0 che viene invece accettato da un altro centro, esce definitivamente dal programma.

La regola dei 3 rifiuti massimi non si applica per i casi pediatrici in lista PNI 3.0.

- Si precisa che l'idoneità è indipendente dal livello di rischio del donatore (che potrebbe essere non-standard). A questo proposito, il consenso informato specifica che, per gli adulti, gli organi offerti attraverso il PNI 3.0 sono prelevati da donatori deceduti ritenuti idonei a rischio standard, e non standard trascurabile o accettabile.

III. Firma di un consenso informato specifico

L'accesso al PNI 3.0 richiede la firma del consenso informato allegato (vedi Allegato A)

Accesso al PNI 3.0 ed indice di trapiantabilità

- L'indice di trapiantabilità esprime la probabilità di un malato di andare incontro ad un trapianto. Esso viene calcolato sulla base di una popolazione di donatori effettivamente utilizzata in un periodo ben definito.
- L'indice di trapiantabilità rappresenta un indicatore più fedele rispetto al cPRA massimo della reale trapiantabilità di un soggetto.
- La formula necessaria per la determinazione dell'indice di trapiantabilità è la seguente: $(\text{Numero donatori virtualmente compatibili} / \text{Numero donatori saggiati}) * 100$.
- Nel PNI 3.0 l'indice di trapiantabilità di un soggetto verrà misurato calcolando il numero effettivo di donatori ABO compatibili e senza antigeni proibiti disponibili per un dato paziente, usando come popolazione di riferimento gli ultimi 3000 donatori tipizzati almeno per i loci A, B, DR e DQ utilizzati in Italia nel periodo 2015-2016, nonché i circa 2000 donatori tipizzati anche per il DQB in area NITp, per un totale di circa 5000 tipizzati per i loci A, B, DR e DQB
- Viene stabilito che l'indice di trapiantabilità verrà calcolato per tutti i soggetti nel SIT con antigeni proibiti e con tempo di dialisi di ≥ 3 anni.
- Per i malati con cPRA massimo $>90\%$ che raggiungono i 4 anni di dialisi, l'indice di trapiantabilità verrà calcolato una volta all'anno, preferibilmente all'inizio di ogni anno.
- In riferimento all'accesso al PNI dei soggetti con bassissimo indice di trapiantabilità che non hanno ancora maturato gli 8 anni di attesa:
 - Una stima realistica permette di prevedere che alla data 31/12/2017 potranno essere più di 250 i malati iscritti nel PNI. Questo numero viene considerato molto cospicuo; esso lascia infatti poco spazio all'inserimento aggiuntivo di malati con bassissimo indice di trapiantabilità che non abbiano maturato 8 anni di attesa.
 - Ciononostante, il Gruppo di Lavoro ritiene che sia indispensabile riservare una corsia preferenziale per i malati in lista con cPRA massimo $>90\%$ che non hanno maturato 8 anni di dialisi, ma che hanno gli indici di trapiantabilità più bassi del territorio.
 - Pertanto, si stabilisce che nel PNI 3.0 saranno ammessi i 10 soggetti con età minima di dialisi di 4 anni con l'indice di trapiantabilità più bassa del territorio. La lista dei 10 malati con cPRA $>90\%$ e con indici di trapiantabilità più bassi del territorio inseriti nel PNI verrà aggiornata ogni 6 mesi.
 - Al momento, mentre il SIT sta ricalcolando l'indice di trapiantabilità dei malati secondo le indicazioni ricevute da questo Gruppo di Lavoro, il cPRA massimo rimane l'indicatore di riferimento per inserimento nel PNI.

Ruolo dei Centri Regionali Trapianti nell'allocazione di organi a malati iperimmuni

- Appare evidente che i criteri di allocazione regionali utilizzati fino ad oggi abbiano in molti casi svantaggiato i malati con PRA >90% per i quali l'accesso al trapianto è stato precluso e rimandato ad un momento successivo alla loro inclusione nel PNI.
- A questo punto è indispensabile ridurre il tempo d'attesa del malato iperimmunizzato ed in particolare permettergli l'accesso al trapianto in tempi ragionevoli, possibilmente SENZA attendere gli 8 anni di dialisi indispensabili per l'accesso al PNI.
- Il Gruppo PNI 3.0 ritiene che i pazienti che non possono essere iscritti nel PNI per tempo di dialisi inferiore a 8 anni debbano ricevere adeguata attenzione all'interno dei programmi regionali.
- A questo proposito, poiché dai dati disponibili sul SIT risulta che in alcune regioni viene trapiantato annualmente un numero molto modesto di pazienti iperimmuni e, in alcuni casi, è stato rilevato che pazienti candidabili non risultavano iscritti al programma nazionale PNI, il Gruppo di lavoro propone che il CNT effettui un regolare monitoraggio:
 - del numero dei malati iperimmunizzati attualmente in lista regionale.
 - della percentuale dei malati iperimmunizzati che viene trapiantata in Regione
 - della percentuale di questi malati inserita nel PNI.

I risultati di questa indagine conoscitiva verranno messi a disposizione del Gruppo di Lavoro/CNT con l'obiettivo di individuare un percorso che permetta una maggiore uniformità di accesso al trapianto dei malati iperimmunizzati in Italia.

Accesso al PNI 3.0 dei malati desensibilizzati

Premesse

- Il PNI 2.0 prevedeva la possibilità di accesso al PNI dei pazienti sottoposti a desensibilizzazione indipendentemente dalla durata dell'attesa e nella finestra di trapiantabilità che veniva indicata dal centro con apposita nota al CNT.
- Queste attività di desensibilizzazione sono state in buona parte condotte dai centri ispirandosi dalle linee guida del CNT del 2011 sull'argomento, che suggerivano di prendere in considerazione una desensibilizzazione nei malati con basso indice di trapiantabilità e tempo di attesa di almeno 3 anni.
- Al momento non è noto il numero delle desensibilizzazioni intraprese in Italia ogni anno.

Modalità operative

- Il Gruppo di Lavoro stabilisce che potranno essere ammessi al PNI esclusivamente i malati desensibilizzati che al momento di inizio del trattamento desensibilizzante avevano un cPRA massimo di almeno 90%.

- Il tempo minimo di dialisi per permettere ad un malato desensibilizzato di avere accesso al PNI non potrà essere inferiore a 4 anni.
- Inoltre, una volta terminato il trattamento desensibilizzante verrà seguito il percorso seguente:
 - Il malato desensibilizzato rimarrà sulle liste regionali per i primi 2 mesi.
 - Dopo 2 mesi il malato desensibilizzato verrà inserito nel PNI nel quale potrà rimanere per un massimo di 12 mesi dopo i quali rientrerà nella lista normale.
 - Il malato che risponde ai criteri di accesso al PNI (cPRA massimo >90% e 8 anni di dialisi) e va incontro a programma di desensibilizzazione, non perderà il diritto di rimanere nel PNI.
- In presenza di 2 possibili riceventi (uno “PNI standard” e uno “PNI dopo desensibilizzazione”), verrà data precedenza in base alla data di inserimento nel programma PNI.
- Il CNT ed il Gruppo di Lavoro terranno monitorati il numero degli ingressi dei malati desensibilizzati nel PNI ed il numero degli organi a loro allocati per assicurare che non vi sia uno sbilanciamento del PNI a favore dei malati desensibilizzati.

In particolare, si ritiene congruo inserire ogni anno non più di 10 pazienti desensibilizzati. **La richiesta di inserimento dovrà pervenire al CNT PRIMA dell’inizio della procedura di desensibilizzazione e l’accettazione nel programma potrà essere differita al fine di mantenerne il numero entro i limiti previsti.**

Restituzione degli organi ricevuti attraverso il PNI 3.0

Premesse

- Il PNI prevede una movimentazione di parecchi organi.
- Al momento, attraverso il PNI vengono allocati organi di donatori con età massima pari a 69 anni e 364 giorni con obbligatorietà alla restituzione.

Criteria da rispettare per la restituzione di un organo ricevuto tramite PNI 3.0

- La restituzione deve avvenire preferibilmente già con il primo organo disponibile.
- Il centro può rifiutare la restituzione se le caratteristiche di questo donatore non sono paragonabili a quelle dell’organo allocato attraverso PNI 3.0.

- I 3 criteri da soddisfare per giudicare congrua la restituzione sono i seguenti:
 - Parità di livello di rischio
 - Parità di fascia di età che potrà essere:
 - Fascia I: fino a 54 anni e 364 giorni
 - Fascia II: dai 55 anni fino ad una età massima pari a 69 anni e 364 giorni
 - Isograppo
- La mancata accettazione di un organo che soddisfi i 3 criteri sopra riportati verrà considerata un "rifiuto". Al terzo rifiuto il debito verrà cancellato.
- Sarà compito del CNT monitorare e verificare la congruità delle procedure di restituzione.

Altre considerazioni

Revisione dei dati raccolti sulla Cartella per Iscrizione:

- La cartella di iscrizione in Lista Unica è stata riveduta ed adattata alle esigenze del PNI 3.0.
- Sono state introdotte parecchie modifiche riguardanti campi specifici aggiuntivi obbligatori per l'inserimento sul PNI (per es. il PRA di Classe II)

Antigeni proibiti e PNI 3.0

- Nel PNI, non è infrequente trovare riceventi con anticorpi anti-HLA diretti solamente contro ALCUNE (ma NON tutte) le forme alleliche di un antigene. Alcuni pazienti sviluppano infatti anticorpi che non riconoscono un antigene HLA nella sua interezza, ma solo un determinato epitopo che rappresenta una forma allelica di quell'antigene, evidenziabile solo con tecniche di tipizzazione molecolare ad alta risoluzione.
- Il gruppo di lavoro concorda quindi sull'opportunità di introdurre nel PNI il concetto di **esclusione allelica**, cioè l'esclusione del solo allele proibito (e non dell'antigene in senso broad).
- Dal punto di vista informatico, ciò è fattibile. Tuttavia, emerge che un programma con questa peculiarità (basato cioè sul concetto di esclusione allelica) richiederebbe la tipizzazione ad alta risoluzione di buona parte dei donatori, cosa NON ancora compatibile con la realtà della Rete.

Pertanto, là dove possibile, l'alta risoluzione rimane fortemente raccomandata per quei donatori della Rete a cui sono abbinati pazienti con questo tipo di anticorpi.

Il Gruppo di Lavoro suggerisce ai gestori di lista di non considerare proibiti gli antigeni HLA quando il ricevente ne riconosca solo una variante allelica se questa si riscontra in meno del 50% delle forme alleliche di quell'antigene (ovvero con una frequenza inferiore al 50%).

Allegato A: Consenso informato per l'accesso al PNI 3.0

Centro Trapianti _____

CRT _____

Modulo di Consenso Informato

ADESIONE AL PROGRAMMA NAZIONALE IPERIMMUNIZZATI (PNI 3.0)

Io sottoscritto/a _____ nato/a il ____/____/____ a _____

Sono stato esaurientemente informato dal Dott. _____ su quanto segue:

L'attesa media di un trapianto di rene da donatore cadavere è in Italia di poco più di 3 anni, con variazioni da Regione a Regione. Tra le cause che aumentano il rischio di una lunga permanenza in lista di attesa (e che diminuiscono la probabilità di reperire un donatore idoneo) vi è una pregressa immunizzazione estesa verso gli antigeni tissutali (o HLA), vale a dire la presenza di anticorpi preformati contro antigeni HLA frequentemente presenti nella popolazione dei donatori. Questo limita la possibilità di poter trovare un donatore compatibile, vale a dire che non presenti caratteristiche HLA riconosciute dagli anticorpi prodotti. Nel mio caso, questa condizione di immunizzazione, è la ragione principale di permanenza in lista per un periodo superiore a 8 anni.

Mi è stato illustrato che è stato avviato un programma nazionale per i malati iperimmunizzati - o PNI - per facilitare l'accesso al trapianto renale per pazienti iperimmunizzati (vale a dire con anticorpi che reagiscono contro più dell'90% della popolazione) che risultino in dialisi da almeno 8 anni. La specificità anticorpale è nota, ed è quindi possibile definire per ognuno di essi un elenco di antigeni "proibiti" che non devono essere presenti nel trapianto. Questi pazienti trovano un beneficio grazie al solo aumento del pool dei donatori, partecipando ad un programma nazionale nel quale l'assegnazione dei reni sia offerta prioritariamente ai pazienti del programma.

Possono iscriversi al PNI anche pazienti in dialisi da più di 4 anni, che presentino però caratteristiche immunologiche (reattività anticorpale, tipizzazione HLA e Gruppo sanguigno ABO) tali da far prevedere che possibili abbinamenti con potenziali donatori siano molto rari. Al PNI hanno pure accesso pazienti in dialisi da almeno 4 anni sottoposti a trattamento di desensibilizzazione.

Mi è stato spiegato che, come da informative che ho già ricevuto al momento del mio inserimento in lista per trapianto, al programma PNI afferiscono organi prelevati da donatori deceduti ritenuti idonei a rischio standard e non standard, trascurabile o accettabile. Mi è stato anche precisato che la probabilità di successo del trapianto nei pazienti iperimmunizzati è leggermente inferiore a quella di un paziente non immunizzato per via di un possibile prolungamento del tempo di ischemia dell'organo, un aumentato rischio di rigetto anticorpo-mediato ed una immunosoppressione aumentata. In ogni caso, mi è stato spiegato che anche nel malato iperimmunizzato il trapianto di rene è associato ad una migliore qualità di vita e ad una migliore sopravvivenza rispetto al malato in dialisi.

So che i miei dati anagrafici, clinici e immunologici saranno inseriti in un registro unico nazionale curato dal Centro Nazionale Trapianti a cui confluiranno anche i dati di follow-up post trapianto e che il registro sarà gestito in conformità alle norme che regolano la tutela dei dati personali.

So che dovrò sottopormi agli accertamenti clinici, strumentali e immunologici necessari all'esecuzione dell'intervento, secondo le indicazioni del centro trapianti. Mi è stato spiegato che alcuni degli esami potrebbero essere invasivi e che riceverò comunque le adeguate spiegazioni dei singoli specialisti che li metteranno in atto.

So che la procedura di trapianto potrebbe non essere completata se il chirurgo rilevasse una non prevista inidoneità dell'organo che dovrei ricevere.

Ho compreso che dopo il trapianto dovrò sottopormi alla terapia immunosoppressiva, secondo i protocolli in uso presso il Centro Trapianti e accetto che i dati relativi alla mia partecipazione a questo programma siano utilizzati, in forma anonima, per eventuali pubblicazioni scientifiche.

Mi è stato inoltre spiegato che la partecipazione al programma di trapianto PNI 3.0 è del tutto volontaria, e il non rilascio (o il ritiro) del mio consenso dal programma nazionale non avrà alcuna conseguenza sul programma locale a cui sono iscritto. Sono pure stato informato che a seguito di 3 rifiuti di reni offerti dal PNI, sarò escluso dal PNI.

Ho compreso i contenuti del programma che mi è stato sottoposto e ho avuto risposte chiare ed esaurienti alle mie domande. Con la sottoscrizione di questo Consenso Informato accetto di essere trapiantato secondo il protocollo nazionale per i pazienti iperimmunizzati in lunga attesa.

Dichiaro di aver letto e compreso quanto sopra riportato.

Firma del paziente ricevente _____

Data ____/____/____

Firma del medico _____

Data ____/____/____

Luogo _____