

COMMISSIONE AISF-SITO

Coordinatori: Umberto Cillo, Daniele Prati

Membri: Mario Angelico, Stefano Faggioli, Giorgio Gerunda, Renato Romagnoli, Massimo Rossi, Pierluigi Toniutto

PROPOSTA OPERATIVA

PREMESSA Negli ultimi anni, il progressivo aumento della mole di evidenze scientifiche relative al ruolo del tx di fegato nel trattamento delle epatopatie terminali ha portato a far crescere la discrepanza tra il numero di pazienti che vengono riferiti per trapianto e il numero di donatori disponibili (v. anche dati italiani del report annuale CNT – www.ministerosalute.it/trapianti – e dati registro USA SRTR *Wolfe R.A, Thuluvath P.J.*). Questa tendenza, comune a tutti i paesi industrializzati, è particolarmente evidente in Italia, soprattutto a causa della rilevanza epidemiologica della malattia di fegato. A questo proposito i dati ufficiali del report CNT indicano un numero di procedure di LT pari a 1000/anno a fronte di una lista d’attesa di 1490 pazienti (con un rapporto procedure/pazienti in lista pari a circa 0,67). Negli USA alla fine del 2008 il numero di fegati trapiantati è stato di 5817 rispetto ad un numero di pazienti in lista d’attesa pari a 15807 (con un rapporto pari a 0,36) . C’è peraltro la forte percezione che il numero di pazienti in lista sottostimi la quantità reale di pazienti che necessiterebbero di un trapianto di fegato, richiamando la priorità del tema del referral dei pazienti ai centri trapianto.

Contestualmente, recenti evidenze scientifiche hanno messo in rilievo un importante peggioramento della qualità dei graft epatici in Italia, soprattutto per effetto di un invecchiamento della popolazione generale di donatori. Infine, dati altrettanto recenti (dati ufficiali del report CNT) indicano che l’offerta terapeutica per i pazienti potenzialmente candidabili al trapianto di fegato è piuttosto disomogenea sul territorio nazionale, in termini di tassi di donazione e di trapianto, di indicazioni al trapianto, di severità di malattia, di percorsi assistenziali per i pazienti epatopatici e di efficienza nell’utilizzo delle risorse, a causa dell’eterogeneità delle strutture sanitarie che accolgono e seguono i malati di fegato.

In questo contesto, la cui complessità e dinamicità risultano sempre più difficili da trasferire all'opinione pubblica del paese, è necessario giungere ad una revisione organizzativa attraverso l'introduzione di misure e metodologie mirate a rendere più omogeneo l'uso del trapianto di fegato nel nostro paese e più comprensibili all'utenza finale i razionali che guidano le scelte cliniche.

Le due Società Scientifiche, SITO ed AISF, che più attivamente operano nel campo del trapianto di fegato, pongono l'attenzione sui seguenti punti e proposte prevalentemente indirizzate al trapianto di fegato adulto:

1. **REFERRAL** Si rende indispensabile il miglioramento del percorso di referral dei pazienti con potenziale indicazione al trapianto di fegato sulla scia, ad esempio, di alcuni modelli operativi promossi dagli assessorati regionali, in sinergia con le Epatologie, le Gastroenterologie e le Medicine Generali del territorio.

Raccomandazione:

- i. Va promosso uno studio analitico del processo di referral da parte dei centri epatologici che includa la creazione di reti territoriali per la valutazione di pazienti da parte dei centri trapianto e la promozione di sistemi di sorveglianza e tracciabilità di tale percorso (cartella clinica e registro informatizzato).
2. **LIMITI DI TRAPIANTABILITA'** I limiti di trapiantabilità rappresentano classicamente livelli di gravità della malattia del ricevente (spesso descritti da uno score prognostico) al di sopra o al di sotto dei quali non è giustificato l'impiego della risorsa di donazione. Il limite minimo di immissione in lista dovrebbe prevedere un beneficio di sopravvivenza ad un anno rispetto alle altre opzioni disponibili per il paziente nel medio lungo termine. Al momento del trapianto questo beneficio dovrebbe diventare significativo e possibilmente il maggiore nell'area di allocazione. L'introduzione del parametro sodiemia nella valutazione prognostica del cirrotico avanzato (MELD-Na) sembra rappresentare un passo in avanti rispetto al solo MELD od al Child-Pugh sul piano della predizione di sopravvivenza a breve termine (già introdotto nel sistema inglese –UKELD) con possibilità di incrementare il numero di pazienti descritti correttamente dalla valutazione prognostica numerica (*Kim W.R.*).

Il MELD-Na viene calcolato con la seguente formula: $MELD-Na = MELD - Na - [0.025 \times MELD \times (140 - Na)] + 140$. La figura 1 illustra il rischio di mortalità a 3 mesi dei pazienti con cirrosi epatica osservato, predetto dal MELD tradizionale e predetto dal MELD-Na.

Come si può notare il guadagno in termini di accuratezza nella predizione della mortalità a 3 mesi è superiore per il MELD-Na nelle fasce di punteggio tra 23 e 31. La definizione di trapianto futile viene stabilita in presenza di una sopravvivenza post trapianto inferiore al 50% a 5 anni (*Kim W.R.*). Una combinazione donatore/ricevente a rischio troppo alto di perdita del graft (graft survival <50% a 1 anno) configura una ulteriore condizione definibile come trapianto futile, in cui è implicito che quel particolare organo avrebbe potuto essere utilizzato per un beneficio di popolazione molto maggiore.

Proposta operativa

Limite minimo di immissione in lista: MELD-Na corrispondente alla mortalità a tre mesi descritta dal MELD 15 (sostanzialmente sovrapponibile al MELD-Na in questa fascia bassa di score). L'iscrizione in lista deve essere considerata anche per pazienti la cui patologia o la cui severità di malattia non sia adeguatamente rappresentata dal sistema MELD (eccezioni al MELD), sulla base di criteri collegialmente condivisi e condizioni cliniche ben descritte e verificabili.

Per i pazienti con HCC e funzione epatica sufficientemente conservata (MELD-Na inferiore a 15) il limite minimo per l'inserimento in lista andrebbe fissato all'HCC T2 (nodulo singolo >2 cm o 2-3 noduli di cui il maggiore ≤ 3 cm) con la sola eccezione degli sporadici casi di T1 non trattabili in modo radicale.

Trapianto futile: previsione di patient survival < 50% a 5 anni.

“Match futile” Il match futile fa riferimento alla graft survival invece che alla patient survival, si riferisce cioè ad una combinazione in cui il graft può essere utilizzato su altro ricevente ottenendo un beneficio trapiantologico molto maggiore.

Un donatore con D-MELD superiore a 2000 impiegato su un ricevente HCV positivo, rappresenta sicuramente una combinazione ad alto rischio di perdita del graft (*Therneau TM*)

Questo stesso organo può essere utilizzato su di un diverso ricevente, incrementando significativamente il beneficio ottenuto dall'utilizzo del graft (anni di vita salvata/graft).

Un cut-off di D-MELD più preciso e/o altri parametri di match futile richiederanno una validazione dei dati nazionali ad oggi ancora in analisi.

3. **ENDPOINT DEL SISTEMA DI ALLOCAZIONE** Il sistema di distribuzione della scarsa risorsa di donazione nel trapianto di fegato dovrà essere ispirato al bilanciamento di tre fondamentali principi di etica medica: *l'equità* (ovvero la necessità di distribuire equamente le risorse terapeutiche disponibili), *la giustizia individuale* (il dovere di promuovere il miglior interesse individuale del paziente e *l'utilità* (il dovere di tendere all'ottenimento dei migliori risultati di popolazione per un corretto utilizzo della risorsa terapeutica). Tali valori dovranno essere tutelati con gli strumenti della *buona pratica clinica*, attraverso la trasparenza e la verificabilità delle procedure e con la completa tracciabilità del processo clinico individuale.

Raccomandazione

- i. Il Survival Benefit di popolazione è l'end point che meglio bilancia l'urgenza al trapianto e il diritto individuale a ricevere un organo con la necessità di ottimizzare la risorsa di donazione mediante il raggiungimento di buoni risultati di sopravvivenza post-operatori. Le società scientifiche scriventi si impegnano a cercare di realizzare un modello statisticamente affidabile e basato sulla realtà italiana da applicare e validare in maniera operativa nella pratica clinica. Si raccomanda che, in attesa di un calcolatore "italiano", si proceda fin da subito alla registrazione dei dati di benefit calcolati sul modello proposto dalla letteratura (Schaubel 2009) (per ogni serie di organi disponibile, differenza tra il transplant benefit calcolato secondo Schaubel- v calcolatore in allegato - ed il transplant benefit osservato dopo trapianto per la stessa serie di organi).
4. **SISTEMA DI ALLOCAZIONE: sistema misto.** L'allocazione mista all'inglese, che prevede un'area di lista comune di macroarea per le urgenze di differente livello ed un'area di allocazione centro dedicata per i trapianti standard, sembra garantire il miglior compromesso tra necessità di affidare le urgenze a un bacino di donazione sufficientemente ampio e l'utilità di inserire spazi decisionali flessibili per ottimizzare la soluzione delle complessità cliniche e logistiche del trapianto di fegato.

Proposta operativa In una fase transitoria, in attesa di un calcolatore condiviso italiano di benefit, si suggeriscono tre differenti livelli di urgenza.

Very Urgent (FHF, PNF, Trombosi arteria epatica entro 7gg dal tx) Livello di sharing: Nazionale.

Urgent (MELD-Na uguale o superiore all'8° percentile più alto calcolato sui pazienti trapiantati nei sei mesi precedenti nella macroarea di riferimento). Si suggerisce che in questa fascia alta di MELD-Na in cui la mortalità in lista è comunque alta, si dia una priorità temporale (tempo dalla entrata nella fascia URGENT) piuttosto che legata al puro MELD-Na che è suscettibile ad ampie oscillazioni. Livello di sharing: Macroarea (v. avanti).

Standard Tutte le altre condizioni. Livello di sharing: Centro. L'allocazione anche in questo livello (Standard) deve essere improntata alla selezione del paziente con maggiore rischio di mortalità/dropout ma contestualmente deve tenere conto delle combinazioni di match D-R più sfavorevoli con particolare riferimento all'età del donatore e alla positività anti HBcAb. Vista l'alta prevalenza in lista di HCC T2-T3 a basso MELD-Na, unitamente alle altre eccezioni, una filosofia di cross-allocazione che assegni i donatori "extended criteria" ai riceventi con urgenza trapiantologica ma in buon compenso epatico sembra altamente giustificabile.

5. **TRAPIANTO PER EPATOCARCINOMA** I pazienti con HCC subiscono nel sistema attuale una discriminazione rispetto alle cirrosi terminali, essendo super selezionati all'ingresso in lista mediante criteri che fissano il cut off ad una sopravvivenza a 5 anni del 70%, cosa che non avviene necessariamente per gli altri pazienti. La priorità in un sistema MELD, estremamente disomogenea e diffusamente arbitraria, ha portato ad una ipertrofia delle indicazioni ed uno spreco di risorsa di donazione per pazienti a bassissimo (o nullo) benefit trapiantologico (ad es. HCC T1 e Child A). La quantificazione del survival benefit nei pazienti con HCC risulta quindi una delle priorità più significative cui tendere nel futuro.

Proposta operativa:

Focalizzando sull'**end point survival benefit** di popolazione, vista la grave scarsità di donazione, andrebbero avviati a trapianto prioritariamente i pazienti con HCC ed epatopatia avanzata o alternativamente i pazienti non suscettibili di altre terapie potenzialmente radicali o che abbiano recidivato a queste.

Si raccomanda l'implementazione di studi finalizzati **alla quantificazione del transplant benefit** su base individuale **nei pazienti con HCC** rispetto ad altre terapie potenzialmente radicali. Tale quantificazione chiarirà infatti non solo i limiti minimi di immissione in lista ma anche e soprattutto permetterà una più equa valutazione di priorità rispetto alle altre indicazioni.

L'attribuzione di un punteggio di **MELD fisso di 22** ai pazienti con HCC (probabilmente troppo elevato) sembra assolutamente **inadeguato** a descrivere la complessità dei parametri prognostici che giocano nel paziente con HCC e che ne dovrebbero guidare la priorità al trapianto.

In attesa di dati più solidi sul survival benefit, **la priorità dei pazienti con HCC** dovrebbe essere determinata non solo da parametri di **progressione e di rischio di drop-out** ma anche da dati relativi alla impossibilità di ottenere un trattamento efficace in attesa del trapianto (in pazienti che comunque rimangano entro i limiti stabiliti di trapiantabilità).

6. **GESTIONE DELLA RISORSA DI DONAZIONE** Il particolare contesto italiano è caratterizzato da una forte territorialità della risorsa di donazione che risente significativamente di sforzi divulgativi e organizzativi locali. Anche in ragione dell'impronta sostanzialmente federalista regionale della sanità italiana, si suggerisce il rispetto di questa territorialità. La scarsità della risorsa di donazione impone che si minimizzi il numero di organi non utilizzati attraverso una omogeneizzazione dei criteri di scarto e la "tempestiva messa a disposizione" di centri degli organi considerati non utilizzabili.

Raccomandazioni:

- i. Reintegro (restituzione) a livello regionale degli organi offerti per la copertura di urgenze al di fuori della regione donante.
- ii. E' fondamentale implementare un sistema di allarme di macroarea per cui, prima del cross-clamp, l'èquipe prelevante che ha dubbi sulla utilizzabilità dell'organo, attivi l'allerta di altri centri della macroarea indipendentemente dalla presenza di urgenze. A questo scopo è importante che CNT, centri interregionali e centri regionali mettano in

atto sforzi per tendere alla disponibilità di una biopsia epatica “precoce” in presenza di organi a rischio di non utilizzo.

- iii. Dal momento che le politiche di incremento del pool dei donatori cadaveri sono cruciali nel dare una risposta concreta al bisogno di salute dei pazienti epatopatici in lista d’attesa per trapianto di fegato, si ribadisce la necessità di assicurare che vengano messi in essere tutti gli sforzi per ridurre il divario di donazione perdurante tra le varie regioni italiane.

7. DIMENSIONI DI LISTA Il dimensionamento delle liste proporzionato al numero di trapianti eseguiti nell’unità di tempo, rappresenta un obiettivo cui tendere in un sistema misto. In particolare, sono da evitare liste troppo piccole che impediscono l’ottimizzazione della scelta del miglior transplant benefit e liste eccessivamente grandi in cui è significativo il rischio di non garantire ai pazienti chances trapiantologiche sufficienti. Più in generale e in uno scenario futuribile in cui si sia quantificato il numero esatto dei pazienti con necessità trapiantologiche su tutto il territorio italiano, il contingentamento delle liste dovrebbe essere ritagliato su misura per coprire tutto il fabbisogno, dopo stima realistica di quest’ultimo.

Raccomandazione:

- i. Il dimensionamento delle liste dovrebbe tendere ad una omogeneità nazionale (anche ai fini di un corretto calcolo del survival benefit di popolazione) con una oscillazione del numero di pazienti iscritti tra il 50% e il 200% del numero di trapianti eseguiti annualmente dal centro.

8. TRASPARENZA E VERIFICABILITA’ DELLA ALLOCAZIONE.

Rappresentano prerequisiti fondamentali per un corretto funzionamento del sistema (soprattutto se basato su di una allocazione parziale di centro) e strumenti indispensabili alla implementazione dei risultati.

Raccomandazioni:

- i. E’ fortemente raccomandabile che i **Centri mettano a disposizione** degli utenti e delle Istituzioni (possibilmente anche attraverso pubblicazione sul portale di centro) **i criteri e le modalità di**

assegnazione degli organi, con particolare riferimento all'area STANDARD. Adeguata motivazione andrebbe redatta e resa disponibile in caso di deviazione dalle regole di centro o dalle modalità decisionali condivise dal sistema trapianti di fegato italiano.

- ii. Si reputa utile che **processi di auditing e di ricognizione degli indicatori di buon utilizzo della risorsa di donazione vadano condotti sui centri**. Auditing e ricognizioni dovrebbero essere condotti da commissioni composte da trapiantologi di area chirurgica e medica, alternantisi regolarmente e che agiscano in uno spirito di peer reviewing finalizzato alla implementazione e al miglioramento globale del sistema. E' importante che nel futuro i centri italiani entrino in programmi di valutazione di qualità da parte di soggetti indipendenti e riconosciuti a livello internazionale (ad es. accreditamento da parte della Joint Commission International - JIC -).
- iii. E' auspicabile che tra gli **indicatori utili alla valutazione della qualità dell'utilizzo della risorsa di donazione di ogni centro**, il survival benefit di popolazione di centro e la sua correlazione con la media nazionale diventi lo standard di riferimento
- iv. Contestualmente, si ritiene essenziale che analoghe commissioni di valutazione eseguano **audit e valutazioni di indicatori sulle performances dei centri** regionali e interregionali di riferimento.

9. **MACROAREE** Esistono numerose opzioni possibili per la costruzione delle macroaree che vanno dalla identificazione della macroarea con l'ambito regionale, alla sovrapposizione alle attuali circoscrizioni interregionali, tra l'altro già sancite dal vigente quadro normativo e da convenzioni tra le Regioni appartenenti, all'utilizzo di range dimensionali inversamente proporzionali all'entità della risorsa di donazione espressa da ogni particolare area geografica. Indipendentemente dalla scelta, che richiederà un approfondimento condiviso, si raccomanda che il parametro "entità della risorsa di donazione dell'area", cioè capacità di garantire una risposta rapida alle urgenze e alla complessità dei quadri clinici dei pazienti in lista, rappresenti la guida fondamentale al criterio scelto, con la finalità di garantire che i pazienti a maggior urgenza clinica possano accedere ad un pool di donazione sufficientemente ampio.

10. TRAPIANTO NEL PAZIENTE HIV POSITIVO L'esperienza italiana e i dati internazionali sul trapianto di fegato nel soggetto HIV+ dimostrano risultati paragonabili all'HIV- nel caso di assenza di coinfezione HCV. Nel caso invece di coinfezione HIV/HCV, peraltro rappresentante la gran parte dei soggetti HIV+ che necessiterebbero di un trapianto di fegato, i dati della letteratura, invece, dimostrano una sopravvivenza del paziente e dell'organo a 3 e 5 anni inferiori a quelle dei soggetti monoinfetti HCV (*Terrault NA*). La storia naturale dell'infezione C nell'HIV+ è accelerata rispetto all'HIV- con progressione in cirrosi e scompenso più rapido, nonché più veloce progressione verso MELD elevati.

Riteniamo quindi che, per fornire un adeguato accesso alla risorsa trapianto per questi pazienti (coinfetti HIV/HCV) e una congrua possibilità di sopravvivenza nel lungo termine, sarebbe necessario valutare un qualche tipo di correzione al MELD o comunque alla priorità di trapianto dei soggetti coinfetti HIV/HCV poiché sembra che l'accelerata storia naturale dell'infezione cronica da HCV possa determinare la necessità di un trapianto più precoce in questa categoria di soggetti.

11. FORMAZIONE La definizione condivisa e riconosciuta del processo di formazione degli operatori medici, chirurgici ed infermieristici nel processo del trapianto di fegato è uno degli obiettivi fondamentali per la implementazione del sistema.

Raccomandazioni:

- i. E' auspicabile e urgente la diffusione di **percorsi di certificazione internazionale** anche attraverso meccanismi di incentivazione e di rilascio di certificazioni di qualità dei Centri quali quelle fornite dall'European Board of Transplant Surgeons.
- ii. **Rotazioni temporanee inter-centri**, in Italia ed all'estero e la **creazione di sistemi di certificazione nazionali**, rappresentano ulteriori meccanismi da implementare che tendono alla omogeneizzazione e all'incremento degli standard operativi dei professionisti dell'area trapianto di fegato.
- iii. I **percorsi formativi di fellowship** per chirurghi, epatologi e coordinatori infermieristici, già in atto in alcune realtà italiane, rappresentano un modello operativo di formazione a cui guardare con interesse.

12. **PROFESSIONALITA' COINVOLTE** Poiché il percorso del malato di fegato sottoposto a trapianto prevede l'intervento di competenze sia mediche che chirurgiche di alta specialità, è utile che vi sia un chiaro riconoscimento regionale e nazionale di queste professionalità e che i contenuti di ogni revisione organizzativa passino attraverso l'accordo e la condivisione tra la comunità chirurgica e quella epatologica. L'attuazione delle misure necessarie richiede l'intervento e il supporto delle strutture di coordinamento (CNT, CIR, CRT).

A questo proposito un importante passo in avanti sarebbe la formalizzazione delle seguenti figure professionali:

- **Transplant Surgeon:** figura professionale con pedigree chirurgico, responsabile delle attività trapiantologiche ai diversi livelli, che deve differenziarsi dal Chirurgo Generale per formazione superspecialistica, collocazione disciplinare, riconoscimento del peso assistenziale sostenuto e della tipologia di attività, tipologia che, spesso associata (per non dire invariabilmente ed indissolubilmente) ad attività di chirurgia epato-biliopancreatica, configura le caratteristiche dell'Alta Specialità Chirurgica.
- **Transplant Hepatologist:** figura professionale che si identifica con l'esperto di problemi medici correlati al trapianto di fegato. Il Transplant Hepatologist riteniamo debba avere un ruolo chiave nel referral del paziente epatologico al centro trapianti, nella gestione medica del paziente in lista, nel cooperare con il chirurgo dei trapianti nel processo decisionale di immissione in lista del paziente e nel processo di selezione del candidato da trapiantare. Al Transplant Hepatologist, figura che dovrebbe preferenzialmente operare all'interno del Dipartimento Trapiantologico, mantenendo la sua autonomia, riteniamo debba essere inoltre affidata la gestione dei problemi medici del paziente trapiantato.
- **Transplant Coordinator:** figura professionale a prevalente ma non esclusiva estrazione infermieristica, responsabile della gestione della logistica e della coordinazione delle attività trapiantologiche che vanno dalla organizzazione delle attività che ruotano attorno alla donazione d'organo, alla possibilità di coadiuvare il personale medico nella gestione dei pazienti in lista d'attesa e nel follow up clinico dei pazienti già sottoposti a trapianto d'organo. Tale figura, riteniamo, richiede un iter formativo ed un inquadramento operativo nel contesto delle strutture

dipartimentali trapiantologiche italiane il più peculiare ed efficace possibile, analogamente a quanto già ampiamente sperimentato in Europa e negli Stati Uniti.

La competenza di queste figure professionali dovrebbe essere misurata ed attestata sulla base della esperienza diretta acquisita (valutabile sia in termini di quantità e di tempo di acquisizione, che di volume di attività del centro presso il quale è maturata), sia sulla scorta dell'ottenimento di certificazioni nazionalmente o internazionalmente riconosciute.

Riferimenti Bibliografici:

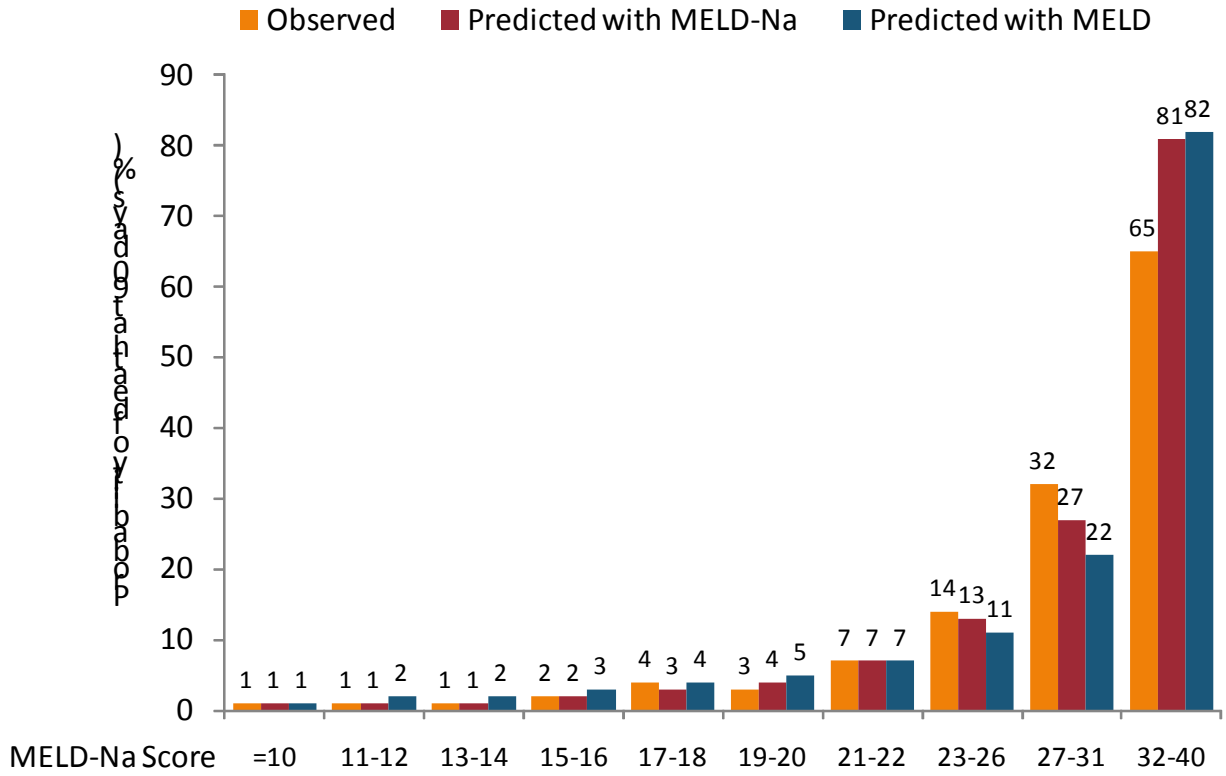
Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, Wiesner RH, Kamath PS, Benson JT, Edwards E,

Terrault NA, et al. Informing donor selection in hepatitis Am J Transplant. 2006 Dec;6(12):2983-93

Therneau TM. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. N Engl J Med 2008; 359(10): 1018-26.

Thuluvath PJ, Guidinger MK, Fung JJ, Johnson LB, Rayhill SC, Pelletier SJ. Liver transplantation in the United States, 1998-2008. AJT 2010; 10(4): 1003-1019.

Wolfe RA, Roys EC, Merion RM. Trends in organ donation and transplantation in the United States 1999-2008. AJT 2010; 10(4): 961-72.



Kim WR et al. *New Engl J Med* 2008; 359:1018-1026