

La gestione della lista d'attesa per trapianto di fegato

Trapianti
3/2008

RIASSUNTO

L'attività di trapianto di fegato in Italia ha da anni raggiunto, se non superato, quella di numerosi centri europei, con 23 centri trapianto di fegato autorizzati nel nostro Paese, per un'attività complessiva di oltre 1000 trapianti di fegato all'anno, secondo i dati del Centro Nazionale Trapianti (CNT).

Gli autori compiono una panoramica della situazione attuale delle iscrizioni in lista d'attesa per trapianto di fegato con particolare riferimento alle indicazioni, alla valutazione del candidato all'immissione in lista d'attesa e alla gestione della stessa.

Parole chiave

Trapianto, lista d'attesa, fegato.

Patrizia Burra

Martina Gambato

Gastroenterologia, Dipartimento di Scienze Chirurgiche e Gastroenterologiche, Azienda Università di Padova

Management of Italian liver transplant waiting list

SUMMARY

Italian liver transplant activity has recently achieved, when not overcome, many European transplant centres outcomes. In Italy we have 23 authorized liver transplant centres leading to more than 1000 liver transplants per year, according to the Italian National Centre data. In this article authors publish a state of the art of the enrollment in liver waiting list, including indications, management and enrolling evaluation.

Key words

Transplant, waiting list, liver.

**La gestione
della lista d'attesa
per trapianto di fegato**

P. Burra, M. Gambato
Trapianti 2008; XII: 85-104

I risultati del trapianto di fegato in Italia sono più che soddisfacenti, con una sopravvivenza dell'organo e del paziente ad un anno dall'intervento rispettivamente del 72% e dell'82% del tutto paragonabili alla media europea che risulta pari al 72% per l'organo e del 79% per il paziente (tabella I).

Nel nostro Paese tuttavia, i livelli di attività tra le diverse regioni sono ancora disomogenei, sia come donazioni che come trapianti, per cui vi sono alcune aree geografiche che hanno raggiunto e superato la media europea e altre che sono ancora al di sotto della media, come alcune regioni del Sud.

Nonostante tali differenze, nel corso degli ultimi quindici anni, l'incremento del numero di donazioni e della qualità dei trapianti in Italia pone il nostro Paese al livello delle principali nazioni europee. Dal 1992 ad oggi il numero dei donatori è aumentato del 333,73%, determinando un incremento complessivo del numero dei trapianti pari al 280,97% (tabella II).

Nonostante il notevole impegno clinico-organizzativo, il numero di donatori disponibili non è ancora sufficiente a poter effettuare il trapianto in tutti i pazienti che ogni anno sono già in lista e a quanti vengono inseriti come nuovi casi in lista. Questo significa che una certa quota di pazienti non riuscirà ad essere trapiantata in tempo in rapporto alla progressione e alla severità della malattia epatica.

Paese	Paziente (%)	Organo (%)
Italia (2000-2001)	82	76
ELTR* (1968-2000)	79	72
UNOS** (1998-1999)	87	80
CTS*** (1994-2000)	83	76

*ELTR (European Liver Transplant Registry). Periodo di riferimento 1968-2000
 **UNOS (United Network for Organ Sharing). Periodo di riferimento 1998-1999
 ***CTS (Collaborative Transplant Study). Periodo di riferimento 1994-2000.

Tabella I. Risultati di sopravvivenza di organo e paziente ad 1 anno dal trapianto di fegato. Dati riportati in Italia rispetto al Registro Europeo e Registri Internazionali.

Area	Donatori effettivi PMP* Anno 2007	Donatori utilizzati PMP* Anno 2007
Nord	26,2	24,8
Centro	25,9	22,2
Sud	11,8	10,8
Italia	20,9	19,3
Incremento donatori dal 1992 (%)	333.73	
Incremento trapianti dal 1992 (%)	280.97	

*Per Milione di Popolazione.
 Fonte dati: Sistema Informativo Trapianti.

Tabella II. Donatori effettivi e utilizzati (PMP) e incremento donatori e trapianti d'organo in Italia.

Il sistema nazionale dei trapianti in Italia per opera del CNT, dei CIR e dei singoli Centri di Coordinamento e di Trapianto ha permesso negli ultimi 10 anni di portare l'Italia a livelli organizzativi tali da sostenere il confronto con Paesi più avanzati per ciò che concerne donazioni e trapianti, quali Spagna e Stati Uniti.

La continua verifica del sistema si pone l'obiettivo di migliorare la disponibilità dei donatori, l'utilizzo dei donatori, l'impiego delle risorse, la qualità dei trapianti, la professionalità di tutti coloro che sono coinvolti in questa attività, la ricerca, la sopravvivenza di organi e pazienti.

● **Indicazioni al trapianto di fegato**

L'indicazione al trapianto di fegato va posta quando le complicanze della cirrosi non sono controllabili con altri presidi (farmaci, procedure endoscopiche, procedure radiologiche, altre procedure chirurgiche) o quando la qualità di vita sia scaduta a livelli non accettabili da parte del paziente e della sua famiglia.

Le malattie epatiche che rappresentano indicazione al trapianto di fegato sono sempre più numerose ed ogni possibile candidato verrà valutato in base a:

- eziologia della malattia epatica
- severità della malattia epatica
- condizioni cliniche generali
- gruppo sanguigno
- età.

Le più comuni complicanze della cirrosi epatica che indicano la necessità del trapianto di fegato possono essere così riassunte:

- ascite refrattaria
- peritonite batterica spontanea
- encefalopatia epatica cronica ricorrente
- emorragie digestive che non rispondono al trattamento medico, endoscopico, radiologico, chirurgico
- coagulopatia severa
- progressiva perdita della funzione epatica
- compromissione della funzionalità renale conseguente all'epatopatia.

Le malattie epatiche che rappresentano indicazione al trapianto di fegato sono riportate in tabella III.

● **Controindicazioni al trapianto di fegato**

Una volta stabilite le indicazioni al trapianto di fegato, è indispensabile escludere la presenza di controindicazioni. Vi possono essere controindicazioni assolute, relative o temporanee, alcune delle quali possono dipendere da fattori intrinseci relativi al Centro (esperienza chirurgica, numerosità di trapianti per anno, risorse, logistica): tali controindicazioni sono riassunte in tabella IV.

**La gestione
della lista d'attesa
per trapianto di fegato**

P. Burra, M. Gambato
Trapianti 2008; XII: 85-104

Valutazione del candidato all'immissione in lista d'attesa

Il **paziente** che viene considerato quale potenziale candidato al trapianto di fegato viene sottoposto ad estesa ed approfondita valutazione multidisciplinare.

Ciascun Centro Trapianto di Fegato in Italia ha sviluppato il proprio protocollo di valutazione. A Padova, presso la Gastroenterologia, si iniziò nel 1984 – quasi 25 anni fa – a selezionare i primi pazienti per trapianto di fegato. All'epoca i pazienti venivano inviati presso Centri esteri in quanto in Italia l'attività del trapianto di fegato non era ancora iniziata. A Padova il primo trapianto di fegato venne eseguito dalla equipe chirurgica nel novembre 1990 e da allora l'attività è andata progressivamente sviluppandosi con ottimi risultati di sopravvivenza di organo e paziente nel lungo termine.

Epatiti fulminanti	Virale (A, B, C, non-A non-B, non-C, E) Tossica (Paracetamolo, Amanita Phalloides) Da farmaci (antinfiammatori non steroidei, antidepressivi, anticonvulsivanti, isoniazide, alotano) Altre (steatosi acuta gravidica, malattia di Wilson, sindrome di Budd Chiari)
Epatopatie croniche	Epatocellulari Post-epatitiche (HBV, HCV, HDV) Criptogenetiche Alcoliche Colestatiche primarie Cirrosi biliare primitiva Colangite sclerosante
Difetti congeniti del metabolismo	Deficit di alfa-1-antitripsina Malattia di Wilson Emocromatosi Protoporfiria Polineuropatia amiloidotica familiare Ipercolesterolemia familiare
Tumori maligni non resecabili	Primitivi: epatocarcinoma, colangiocarcinoma (in casi selezionati) Secondari: neuroendocrini
Altre	Cirrosi biliare secondaria Colangite sclerosante secondaria Fegato policistico Traumi Malattia di Caroli Echinococcosi Sindrome di Budd Chiari Tumori benigni con grave sintomatologia (adenomi, amartomi mesenchimali, linfangiomatosi, angiodisplasia fibrosa ilare, iperplasia nodulare focale, emangioma)

Tabella III. Indicazioni al trapianto di fegato.

**La gestione
della lista d'attesa
per trapianto di fegato**

P. Burra, M. Gambato
Trapianti 2008; XII: 85-104

Lo schema utilizzato per la valutazione dei pazienti seguiti presso il reparto di Gastroenterologia consiste in 3 fasi. Durante la FASE 1 il paziente viene sottoposto ad esami biumorali, gruppo sanguigno, marcatori virali, marcatori neoplastici e ad indagini strumentali (ecografia addome superiore, ECG, Rx torace, doppler dei vasi splancnici, ecocardiogramma con frazione di eiezione, prove di funzionalità respiratoria ed esofagogastroduodenoscopia). Se non emergono controindicazioni, il paziente afferisce alla FASE 2 che comprende esami sierologici e colturali, assetto metabolico se il paziente è diabetico, valutazione degli ormoni sessuali, assetto emocoagulativo, metabolismo osteocalcico e altre valutazioni strumentali (Rx arcate dentarie e seni paranasali, EEG, colonscopia nei pazienti con più di 50 anni, angiiorisonanza dei vasi addominali, colangiorisonanza quando indicato dalla patologia epatica, mammografia e PAP test in donne di età superiore ai 40 anni e TAC cerebrale). Nei pazienti a rischio di cardiopatia vengono eseguiti ulteriori accertamenti su indicazione del cardiologo (scintigrafia miocardica, TAC cardiaca, ecostress, coronarografia), in pazienti con epatocarcinoma vengono eseguiti scintigrafia ossea, TAC torace ed addome superiore, EGDS e colonscopia per la stadiazione. Questa FASE 2 comprende anche valutazione otorinolaringoiatrica e odontostomatologica. Se non sussistono controindicazioni, il paziente procede alla valutazione di FASE 3 che comprende visite specialistiche, che devono esclusivamente essere effettuate presso la nostra sede, quali consulenza dermatologica, anestesiologicala, neurologica, cardiologica, audiometrica, psicologica, psichiatrica; se indicato, colloquio alcolico nei pazienti con cirrosi epatica alcool-correlata e infine la valutazione chirurgica che è la più rilevante ai fini dell'inserimento in lista del candidato.

Absolute	Neoplasie epatiche con invasione extraepatica AIDS conclamato Cardiopatie, pneumopatie severe Danno cerebrale irreversibile Neoplasie non epatobiliari
Relative	Gravi disturbi psichiatrici Ipertensione polmonare HIV+ (tranne in Centri autorizzati) Nefropatie severe Colangiocarcinoma avanzato Trombosi estesa spleno-mesenterica-portale
Temporanee	Infezioni al di fuori del sistema epatobiliare (rivalutazione dopo terapia adeguata e risoluzione della infezione) Abuso di bevande alcoliche (astinenza da bevande alcoliche per almeno 6 mesi) Positività HBV-DNA (terapia con antivirali fino a negatività viremia/basso livello viremico)

Tabella IV. Controindicazioni al trapianto di fegato.

**La gestione
della lista d'attesa
per trapianto di fegato**

*P. Burra, M. Gamba
Trapianti 2008; XII: 85-104*

Il caso clinico viene quindi valutato collegialmente in presenza dell'equipe chirurgica ed internistica (epatologo, gastroenterologo), dello psicologo, del medico del Centro Immunotrasfusionale, come pure di eventuali altri specialisti in particolare per casi in cui sia necessaria la presenza di consulenti per problemi specifici. La commissione, con competenze multidisciplinari, deve dare o meno il consenso all'immissione in lista d'attesa del paziente e la discussione collegiale con il giudizio finale viene regolarmente verbalizzata ed archiviata.

● **Gestione della lista d'attesa**

È evidente che la corretta gestione della lista d'attesa deve basarsi su criteri di equità e trasparenza e ciò rappresenta elemento imprescindibile in un moderno Sistema Trapianti.

Il paziente inserito in lista viene regolarmente seguito dall'equipe medica o chirurgica di riferimento, mediante visite ambulatoriali o accessi in reparto. Tali controlli avvengono ad intervalli che variano a seconda della priorità in lista, per il paziente ospedalizzato l'aggiornamento avviene almeno 1 volta alla settimana, per il paziente a domicilio, con epatocarcinoma o progressione della malattia epatica, ogni 3 mesi, per il paziente a domicilio con malattia stabile, ogni 6 mesi. Qualsiasi variazione della posizione in lista di ogni paziente, della eventuale sospensione dalla lista o rimozione, viene sempre concordata in occasione della riunione collegiale settimanale e la decisione viene verbalizzata ed archiviata.

Durante la permanenza in lista, è possibile che in alcuni casi si osservi peggioramento delle condizioni cliniche tali da rendere il paziente non più idoneo all'intervento e di conseguenza, per l'aggravarsi delle condizioni, il paziente rischia di morire prima che un organo si renda disponibile. La mortalità in lista varia tra i diversi Centri tra 7-15%, ma non è escluso che in liste lunghe si riportino anche percentuali maggiori. Il CNT nel 2007 riportava il 6% circa di decessi in lista d'attesa dato che sottostima la realtà in quanto registra i decessi riferiti dai Centri ai CIR e dai CIR al CNT, e pertanto non includono i casi rimossi dalla lista nei singoli Centri perché troppo gravi per essere trapiantati e poi deceduti.

Presso il Centro di Padova è stato condotto uno studio sui pazienti in lista d'attesa da giugno 2004 a giugno 2006, in media 155 pazienti/settimana. Durante i 24 mesi di studio, sono deceduti 21 pazienti, che corrispondevano al 13% della popolazione di pazienti in lista d'attesa. Le cause di decesso sono riportate in tabella V.

La distribuzione dei 21 pazienti deceduti in lista d'attesa in base alle categorie di MELD è riportata in tabella VI.

È stato calcolato il numero di pazienti/settimana in lista d'attesa per categoria di MELD: 123 pazienti con MELD 0-15, 20 pazienti con MELD 16-25 e 12 pazienti con MELD > 25.

In 24 mesi, 76 pazienti con MELD 0-15 sono stati trapiantati, di cui 8

**La gestione
della lista d'attesa
per trapianto di fegato**

P. Burra, M. Gambato
Trapianti 2008; XII: 85-104

sono deceduti dopo trapianto e 7 pazienti sono deceduti in lista d'attesa (5,7% della categoria MELD 0-15); 37 con MELD 16-25 sono stati trapiantati, di cui 3 sono deceduti dopo trapianto e 7 pazienti sono deceduti in lista d'attesa (35% della categoria MELD 16-25); 5 pazienti con MELD > 25 sono stati trapiantati, di cui 2 deceduti dopo trapianto di fegato e 7 pazienti sono deceduti in lista d'attesa (58% della categoria MELD > 25). Tale differenza di mortalità in lista d'attesa in base alle tre categorie di MELD, calcolata con il Fisher exact test, è risultata statisticamente significativa tra MELD 0-15 vs MELD 16-25 e MELD >25 (p=0,01).

● **Score di malattia epatica**

Al fine di definire il rischio di mortalità del candidato al trapianto di fegato, sono stati identificati diversi modelli, basati su variabili sia cliniche, che bioumorali e strumentali. Tali variabili dovrebbero essere generalizzabili, verificabili, ripetibili e facilmente ottenibili.

La classificazione di Child, ad esempio, usata dai clinici da almeno 50 anni, venne proposta da Child nel 1964 per predire il rischio operatorio in pazienti con cirrosi epatica che dovevano essere sottoposti ad interventi di shunt porto-cava per sanguinamento da varici esofagee, score che si basava su 5 parametri quali albumina sierica, bilirubina sierica, ascite, encefalopatia e stato nutrizionale del paziente. Successivamente Pugh nel 1972 sostituì la variabile stato nutrizionale con il tempo di protrombina (PT) e lo score venne da allora chiamato di Child-Pugh. Tale score venne inserito dal 1998 all'interno dei

- Decesso a domicilio, causa non nota 2
- Sindrome epato-renale 3
- Insufficienza renale 1
- Insufficienza epatica 7
- Emorragia faringea 1
- Suicidio 2
- Omicidio 1
- Insufficienza epatica e sanguinamento gastrointestinale 1
- Arresto cardiocircolatorio 1
- Ematoma retro peritoneale 1
- Emorragia intraperitoneale 1

Tabella V. Cause di mortalità in lista d'attesa in un gruppo di pazienti seguiti prospetticamente per 24 mesi.

MELD in lista d'attesa	Numero pazienti deceduti (%)
Classe 0-15	7 (33,3)
Classe 16-25	7 (33,3)
Classe >25	7 (33,3)

Tabella VI. Classe di MELD in pazienti deceduti in lista d'attesa in 24 mesi di osservazione.

**La gestione
della lista d'attesa
per trapianto di fegato**

*P. Burra, M. Gambato
Trapianti 2008; XII: 85-104*

criteri adottati dalla UNOS (United Network for Organ Sharing) per le classi di priorità al trapianto di fegato (tabella VII).

Nel febbraio 2002, la UNOS dagli Stati Uniti proponeva un nuovo modello matematico chiamato Model for End-Stage liver disease (MELD), che includeva valori di bilirubina, creatinina e l'International Normalized Ratio (INR) quale score di severità della malattia epatica¹. Il MELD era stato inizialmente proposto per stimare la sopravvivenza di pazienti con varici esofagee in cirrosi epatica sottoposti a shunt portosistemico transgiugulare intraepatico (TIPS), ma successivamente usato come strumento per predire mortalità a 3 mesi dalla valutazione, confermato prospetticamente in una popolazione di pazienti con cirrosi epatica. La mortalità in lista era inferiore al 2% in casi con MELD inferiore a 9, mentre era del 71% in casi con MELD uguale o superiore a 40².

Di un certo rilievo inoltre sembrava essere la variazione temporale del MELD (delta MELD) – ad esempio MELD al giorno 0 e al giorno 30 – con predittività di mortalità in lista d'attesa significativamente maggiore rispetto al semplice MELD. I pazienti con MELD che aumentava in 30 giorni di 5 punti avevano rischio di decesso in lista 3 volte maggiore rispetto ai pazienti il cui MELD subiva una variazione inferiore a 5 punti nello stesso intervallo di tempo.

Da allora il MELD viene utilizzato in tutti i Centri Trapianto di Fegato degli Stati Uniti³, in molti Centri europei ed italiani.

Il MELD presenta molti vantaggi, ma anche alcuni svantaggi, soprattutto se in rapporto al singolo caso. Le variabili che vanno inserite nel calcolo possono subire variazioni in base ai diversi laboratori ove vengono effettuate le analisi e ciò è rilevante soprattutto per INR. La creatininemia varia a seconda del sesso maschile o femminile, la bilirubinemia nelle malattie colestatiche ha un valore intrinseco predittivo indipendentemente da ogni altra variabile.

Status	Variabili
1	Epatite fulminante Non funzione primitiva del fegato dopo trapianto Trombosi dell'arteria epatica Epatite acuta in morbo di Wilson
2a	In Terapia Intensiva con Child-Pugh > 10 <ul style="list-style-type: none"> • sanguinamento gastrointestinale in atto (Child-Pugh >10) • coma allo stadio 3 o 4 • sindrome epatorenale • ascite refrattaria
2b	Child-Pugh score 7-10 con: <ul style="list-style-type: none"> • sanguinamento gastrointestinale • sindrome epatorenale • peritonite batterica spontanea o ascite refrattaria • epatocarcinoma
3	Cure mediche continue o ospedalizzazione

Tabella VII. Status UNOS.

**La gestione
della lista d'attesa
per trapianto di fegato**

*P. Burra, M. Gamba
Trapianti 2008; XII: 85-104*

Successivamente sono stati pubblicati i dati relativi all'uso del MELD per la previsione di mortalità dopo il trapianto di fegato, ma alcuni studi riportano la superiorità del Child-Pugh sul MELD o la equivalenza dei due score in termini di predittività di sopravvivenza nel post-trapianto.

Ed infine, il limite forse più rilevante del MELD è in relazione alla valutazione di priorità per i pazienti con epatocarcinoma. I pazienti con epatocarcinoma venivano classificati dall'UNOS in base al sistema TNM (tabella VIII).

Con l'introduzione del sistema MELD, ai pazienti con HCC stadio T1 veniva assegnato MELD 24, corrispondente a rischio di decesso a tre mesi del 15%, a T2, MELD 29, corrispondente a rischio di decesso a 3 mesi del 30%, con successivo incremento di punteggio MELD ogni tre mesi di permanenza in lista d'attesa, corrispondente al rischio di decesso a 3 mesi di un ulteriore 10%. Dopo diverse modifiche, al momento attuale il sistema MELD non prevede punteggi aggiuntivi per HCC T1 e prevede MELD 22 per HCC T2^{4,5}.

Anche in Italia si è a lungo discusso presso il CNT sull'uso del MELD, da utilizzare come indicazione per l'inserimento in lista (MELD minimo) e successivamente come priorità in lista, includendo anche i casi con HCC ed altre eccezioni.

Il CNT raccomanda MELD minimo per l'inserimento in lista di almeno 10, escluse le eccezioni, tra le quali HCC. Il MELD viene ricalcolato al momento del trapianto di fegato per valutare il delta MELD tra iscrizione in lista e trapianto, per poter ottenere un dato omogeneo tra i 23 Centri Trapianto di Fegato.

Il CNT aveva indicato inizialmente valore di MELD 22 per l'epatocarcinoma in stadio T2, ma l'argomento, come del resto negli Stati Uniti, è ancora oggetto di discussione. Diversi Centri in Italia hanno sviluppato notevole esperienza sul trattamento dell'HCC e pertanto vi sono proposte alternative all'utilizzo di un MELD fisso per l'epatocarcinoma, proposte che derivano da alcuni gruppi più propensi a creare uno score modulato sulla severità della malattia neoplastica in base a criteri istologici, morfologici, biologici e soprattutto alla rapidità di progressione della malattia – inteso quindi come score dinamico.

Vi sono alcune patologie epatiche la cui severità non è chiaramente identificata dal MELD, ad esempio la malattia policistica del fegato o casi con severa ipertensione portale, ascite refrattaria, encefalopatia

T0	Non individuazione del tumore
T1	1 nodulo \geq a 1,9 cm
T2	1 nodulo 2,0-5,0 cm o 2-3 noduli tutti \geq a 3,0 cm
T3	1 nodulo $>$ 5,0 cm o 2-3 noduli di cui almeno 1 $>$ 3,0 cm
T4 a	4 o più noduli di qualsiasi misura
T4 b	4 a più diffusione intraepatica, alla vena porta o alla vena epatica

Tabella VIII. Stadiazione dell'epatocarcinoma (HCC) secondo UNOS.

**La gestione
della lista d'attesa
per trapianto di fegato**

P. Burra, M. Gambato
Trapianti 2008; XII: 85-104

cronica, che non acquisiscono alcun punteggio MELD e possono essere svantaggiati in termini di priorità in lista. Le eccezioni al MELD sono state pubblicate negli Stati Uniti (tabella IX).

Anche al CNT si è discusso sull'elenco di malattie che rappresentano eccezioni al MELD, per le quali l'aggiunta o meno di punteggi è lasciata alla scelta dei singoli Centri, con l'obbligo tuttavia alla raccolta ed invio dei dati relativi a questi casi.

Infatti il CNT ha il compito di raccogliere i dati prospettici derivati dalla applicazione del MELD da parte dei diversi Centri e rivalutare ogni 12 mesi i risultati, dall'applicazione del sistema.

Tabella IX. Elenco delle eccezioni al MELD secondo UNOS, con riferimenti bibliografici.

Eccezione	Punteggio MELD	Commento	Bibliografia
1. Ascite	NESSUNO Proposto MELD, +4,5* CASO PER CASO solo per ascite refrattaria	Non indicato un punteggio MELD in aggiunta, da valutare solo in caso di ascite refrattaria. Definizione di ascite refrattaria**: distensione addominale massiva severità ascite documentata da ecografia e ≥ 2 dei seguenti criteri: 1. ≥ 3 paracentesi (≥ 2 litri ciascuna) negli ultimi 60 giorno 2. ≥ 2 episodi di peritonite batterica spontanea con conta granulociti ≥ 250 elementi/ml o coltura positiva 3. precedente TIPS 4. ascite refrattaria a dose massima di diuretici (spironolattone 400mg/die, furosemide 160mg/die) 5. ≥ 2 toracentesi 6. $\text{Na}^{++} \leq 125 \text{mEq/L}$ In attesa risultati prospettici applicazione MELD-Na***	*Heuman, Hepatology 2004 **Moore, Hepatology 2003 ***Biggins, Hepatology 2005
2. Colangite batterica	MELD + 8% del rischio di mortalità ogni 3 mesi di iscrizione in lista	ECCEZIONI al MELD in caso di: 1. pazienti con ≥ 2 colture positive per batteriemia entro 6 mesi o complicanze settiche o colangiti batteriche 2. batteriemia non iatrogena, in pazienti senza stent, dopo fallimento di terapia antibiotica 3. necessaria diagnosi della malattia biliare, conferma coltura batteriemia, evidenza che il paziente fosse in antibioticoterapia al momento della colangite, evidenza che la lesione non sia trattabile mediante altra procedura	Gores, Liver Transplantation 2006

segue →

**La gestione
della lista d'attesa
per trapianto di fegato**

P. Burra, M. Gambato
Trapianti 2008; XII: 85-104

Eccezione	Punteggio MELD	Commento	Bibliografia
3. Budd Chiari	NESSUNO Problema per calcolo MELD per anticoagulazione, se warfarina, considerare INR sempre 2.5**	Score di Rotterdam* encefalopatia rischio 3,58 ascite rischio 3,83 INR>2.3 sec rischio 2,05 tempo protrombina rischio 1,004 Sopravvivenza 5 anni, Classe I = 89% Classe II = 74% Classe III = 42% (Indicazione a Trapianto di Fegato)	*Murad, Hepatology 2004 **Washburn, Liver Transplantation 2006
4. Colangiocarcinoma e displasia delle vie biliari	MELD + 10% del rischio di mortalità ogni 3 mesi di iscrizione in lista NESSUNO PER DISPLASIA	Necessario protocollo per considerare il colangiocarcinoma come eccezione al MELD	Gores, Liver Transplantation 2006
5. Fibrosi Cistica	FEGATO NESSUNO se FEV1 > 40% MELD + 10% del rischio di mortalità ogni 3 mesi di iscrizione in lista se FEV1 < 40% FEGATO/POLMONE MELD 40 se FEV1 < 40%	La valutazione dipende dalla funzione polmonare	Horslen, Liver Transplantation 2006
6. Polineuropatia amiloidotica familiare	MELD + 15% del rischio di mortalità all'iscrizione e poi + 10% ogni 3 mesi di iscrizione in lista		Pomfret, Liver Transplantation 2006
7. Encefalopatia	NESSUNO MA CASO PER CASO	Se edema cerebrale ed ipertensione intracranica, allora punteggio extra-MELD*	Ham, Liver Transplantation 2006 *Donovan, Lancet 1998 *SRTR-OPTN, UNOS 5 aprile 2005
8. Sindrome epatopolmonare	MELD 22 PaO2 59-56mmHg MELD 24 PaO2 55-51mmHg MELD 26 PaO2 <50mmHg + 2 punti MELD per PaO2 < 50mmHg ogni 3 mesi		Fallon, Liver Transplantation 2006

segue→

**La gestione
della lista d'attesa
per trapianto di fegato**

*P. Burra, M. Gambato
Trapianti 2008; XII: 85-104*

Eccezione	Punteggio MELD	Commento	Bibliografia
9. Teleangectasie emorragiche ereditarie (sindrome di Rendu-Osler-Weber)	MELD 40 Necrosi biliare acuta MELD 22 Cardiopatía intrattabile CASO PER CASO + 10% del rischio di mortalità ogni 3 mesi di iscrizione in lista per tutti i casi		Garcia-Tsao, NEJM 2000 Garcia-Tsao, Liver Transplantation 2006
10. Fegato policistico	MELD 15 + 3 punti ogni 3 mesi se fegato policistico senza insufficienza renale MELD 20 + 3 punti ogni 3 mesi se fegato policistico con rene policistico e con insufficienza renale (clearance<30mL/min) CASO PER CASO	Cambia la valutazione in base alla funzione renale	Azzarola, Liver Transplantation 2006
11. Emorragia gastrointestinale da ipertensione portale	NESSUNO CASO PER CASO	Proposto MELD in emorragia gastrointestinale da ipertensione portale poco efficace*	Sheiner, Liver Transplantation 2006 *Chalasani, Hepatology 2002
12. Ipertensione porto-polmonare	MELD 26 + punti ogni 6 mesi quando presenti criteri diagnostici	Criteri diagnostici per ipertensione porto-polmonare: 1. escludere altre cause di ipertensione arteria polmonare o vena polmonare 2. diagnosi clinica o emodinamica di ipertensione portale 3. cateterismo cardiaco destro compatibile (MPAP <25mmHg, PVR >240 dynes/sec/cm-5, gradiente transpolmonare >12mmHg)	Krowka, Liver Transplantation 2006 Kawut, AJRCCM 2006
13. Iperossaluria primaria tipo I	FEGATO senza insufficienza renale MELD corrispondente a 10% del rischio di mortalità + 10% ogni 3 mesi di iscrizione in lista FEGATO/RENE MELD corrispondente a 15% del rischio di mortalità + 10% ogni 3 mesi di iscrizione in lista	Valutazione diagnostica completa (vedi documento pediatrico)	Horslen, Liver Transplantation 2006

segue→

**La gestione
della lista d'attesa
per trapianto di fegato**

*P. Burra, M. Gambato
Trapianti 2008; XII: 85-104*

Eccezione	Punteggio MELD	Commento	Bibliografia
14. Prurito intrattabile	NESSUNO		Washburn, Liver Transplantation 2006
15. "Small for size syndrome"	MELD corrispondente a 50% del rischio di mortalità + 10% ogni 3 mesi di iscrizione in lista se presenti 4/6 criteri per la definizione della sindrome	<p>Criteria per definizione di "Small for size syndrome":</p> <ol style="list-style-type: none"> >5 giorni dopo trapianto bilirubina ≥ 10mg/dl in assenza di rigetto o complicanze ostruttive vie biliari INR $\geq 1,5$ ascite balloning centrolobulare, necrosi e colestasi istologiche 	Sheiner, Liver Transplantation 2006
16. Tumori epatici poco comuni	CASO PER CASO		
	1. NESSUNO	1. Tumori neuroendocrini non carcinoidi	
	2. NESSUNO	2. Tumori neuroendocrini carcinoidi	
	3. NESSUNO	3. Sarcoma	
	4. CASO PER CASO (MELD 16 nel passato)	4. Emangioendotelioma epitelioide	
	5. Pochi dati disponibili	5. Cistoadenocarcinoma biliare	
	6. Pochi dati disponibili	6. Adenoma in Glicogenosi tipo I	
17. Malattie epatiche metaboliche	<p>1. NESSUNO Wilson Emocromatosi Deficit a1AT CASO PER CASO Tirosinemia Glicogenosi Difetti trasporto biliare</p> <p>2. CASO PER CASO</p> <p>3. CASO PER CASO</p>	<p>1. Malattie metaboliche che causano insufficienza epatica (Wilson, emocromatosi, deficit a1AT, tirosinemia, difetti trasporto biliare, malattie deposito glicogeno)</p> <p>2. Malattie metaboliche che non causano insufficienza epatica (amiloidosi, iperossaluria primitiva, difetti ciclo urea, ipercolesterolemia familiare, Crigler-Najjar tipo I, alcuni disordini ematologici)</p> <p>3. Malattie epatiche con deficit parzialmente rappresentato nel fegato (vedi pediatrico)</p>	McDiarmid, Liver Transplantation 2006

• **Programma MELDPAD per la gestione della lista d'attesa**

A **Padova**, abbiamo creato qualche anno fa un sistema matematico in grado di includere il MELD e altre variabili in un programma computerizzato che ci permettesse di migliorare la gestione della lista d'attesa, programma che abbiamo denominato MELDPAD, acronimo di MELD e Padova, che funziona mediante software applicativo.

Lo strumento utilizzato è xHarbour (Open Source Extended Clipper Language). È un moderno ed esteso compilatore per linguaggio xBASE il quale a tutt'oggi è uno dei linguaggi più utilizzati per lo sviluppo di applicazioni di tipo gestionali. È uno strumento Open Source quindi totalmente gratuito e aggiornato quotidianamente dagli sviluppatori. Il sorgente viene tradotto in linguaggio C e di conseguenza compilato utilizzando, a seconda della piattaforma utilizzata (sistema operativo), i compilatori adatti. Il programma si presenta con la Graphical User Interface (GUI) grazie all'utilizzo delle librerie Fivewin le quali permettono di ottenere una reale applicazione windows, si basa su un insieme di tabelle Visual FoxPro snelle, veloci e affidabili che vengono lette in modo trasparente dalle più diffuse applicazioni di informatica individuale come ad esempio Microsoft Excel o Microsoft Access.

Il modello utilizzato è il relazionale e si basa principalmente su due tabelle:

- la tabella 'pazienti' (master)
- la tabella 'evoluzione clinica' (detail).

Le due tabelle sono tra loro relazionate tramite il campo codice paziente, per cui abbiamo:

- un record per ogni paziente nella tabella master (pazienti)
- uno o più record nella tabella detail (evoluzione clinica).

Nella tabella 'pazienti' vengono memorizzate tutte quelle informazioni che non cambiano nel corso della vita di un paziente, mentre nella tabella 'evoluzione clinica' vengono riportati i dati che possono subire modifiche nel corso del tempo. Ogni record si differenzia dagli altri dello stesso paziente tramite il campo 'data', vale a dire il giorno dell'ultimo follow-up.

Per ottenere la lista di attesa ad una determinata data il programma effettua "on fly" la creazione di un indice secondo un ordinamento. L'ordinamento è stato così concepito sulla base delle esigenze degli specialisti coinvolti nella attività di trapianto:

1. **Stato del paziente:**

- "in lista di attesa", "sospeso momentaneamente dalla lista d'attesa, "trapiantato", "deceduto";
- il campo 'stato' è inserito all'interno dell'ordinamento per poter permettere di visualizzare, all'interno della stessa lista, pazienti appartenenti almeno a due stati diversi e tenerli raggruppati tra loro;

**La gestione
della lista d'attesa
per trapianto di fegato**

P. Burra, M. Gambato
Trapianti 2008; XII: 85-104

- in questo modo è possibile visualizzare inizialmente i pazienti in “attesa” e a seguire i pazienti “sospesi”.
- 2. Meld:**
 - $\text{round} [(0,957 * \log (\text{Creatinina}) + 0,378 * \log (\text{Bilirubina}) + 1,120 * \log (\text{Inr}_{0,643}) * 10,0]$.
 - 3. Presenza di epatocarcinoma:**
 - se presente = “0”, altrimenti “1”
 - epatocarcinoma è un campo di tipo logico quindi per poter essere concatenato insieme agli altri campi deve essere trasformato nel carattere “0” o “1”.
 - 4. Stato secondo UNOS:**
 - “1”, “2a”, “2b”, “3”, “4”.
 - 5. Altezza del paziente:**
 - altezza del paziente espressa in cm.
 - 6. Giorni in lista d'attesa:**
 - giorni compresi tra il giorno di immissione in lista e la giornata in cui viene rielaborata la lista di attesa.
 - 7. Età:**
 - età del paziente espressa in anni.

I valori sopraelencati (tutti di tipo carattere) vengono concatenati al fine di creare una “stringa”, con la quale viene creato un indice per determinare l'ordinamento, che va letta in questo modo: “Ordina la tabella evoluzione clinica secondo la stringa di ordinamento utilizzando come filtro la funzione ondate la quale considera solo il record più vicino alla data passata (dData) e dei pazienti che appartengono al gruppo sanguigno passato (cGruppo)”.

Dato che solo alcuni dei valori devono essere considerati in ordine inverso (vale a dire dal più grande al più piccolo), la funzione “descend” effettua la sottrazione tra un valore arbitrario molto alto e il valore passato. Se i pazienti con MELD più alto devono essere ai primi posti in lista allora effettuando la sottrazione $999 - \text{field} \rightarrow \text{meld}$ si ottiene un valore più basso che assicura che venga posizionato nelle prime posizioni.

È stata creata anche la funzione “OnDate”, che permette di gestire tabelle molto ricche di dati, per cui i tempi di risposta del programma sono comunque rapidi. Questa funzione effettua una ricerca binaria, immediata per codice cliente e data, e se non trova alcun record considera quello immediatamente precedente in ordine di data, quindi rende disponibili le informazioni cliniche del paziente alla data.

Quindi il modello MELDPAD considera come prioritario il dato MELD per tutti i pazienti in lista. È possibile anche la valutazione di raggruppamenti dei pazienti in base a categorie di MELD:

- 1^a categoria: da 0 a 5 punti
- 2^a categoria: da 6 a 11 punti
- 3^a categoria: da 12 a 14 punti
- 4^a categoria: da 15 a 17 punti
- 5^a categoria: da 18 a 20 punti
- 6^a categoria: da 21 a 23 punti

**La gestione
della lista d'attesa
per trapianto di fegato**

*P. Burra, M. Gambato
Trapianti 2008; XII: 85-104*

- 7^a categoria: da 24 a 26 punti
- 8^a categoria: da 27 a 29 punti
- 9^a categoria: da 30 a 39 punti
- 10^a categoria: oltre 40 punti.

Per ciascun paziente in lista sono stati inseriti nel programma i seguenti parametri: altezza, peso, BMI, età, sesso, pregressa chirurgia addominale.

Il sistema informatico del MELD PAD assegna pertanto la priorità a ciascun paziente in lista d'attesa secondo un indice che considera prima la classe di MELD e poi – in base agli altri parametri inseriti – colloca i pazienti con un ordine automatico secondo:

- presenza di epatocarcinoma;
- Status UNOS, 1 e 2a hanno maggiore priorità rispetto a UNOS 2b e 3;
- Status UNOS 2b ha priorità rispetto a UNOS 3;
- altezza
- Child-Pugh
- numero dei giorni in lista d'attesa;
- età
- pregressa chirurgia addominale.

Sono state poi elencate le eccezioni al MELD:

- amiloidosi primaria
- polineuropatia amiloidotica familiare
- sindrome epato-polmonare
- malattia policistica
- sindrome di Budd-Chiari
- sindrome di Rendu-Osler
- trapianti combinati fegato-rene
- trapianti combinati fegato-polmone
- trapianti combinati fegato-cuore
- malattie metaboliche
- colangiocarcinoma in trattamento
- tumori endocrini del tratto gastroenterico
- emangioendotelioma epitelioido
- adenomatosi multipla epatica
- neoplasie pediatriche primitive dell'età pediatrica
- malattia di Caroli con colangiti ricorrenti
- PSC con stent biliare con colangiti ricorrenti e antibiotico terapia continua
- malattia di Wilson
- encefalopatia portosistemica
- paracentesi ripetute.

Durante 24 mesi di applicazione del modello MELDPAD, sono stati sottoposti a trapianto di fegato 118 pazienti le cui caratteristiche sono riportate in tabella X.

Quando è stato confrontato il MELD al trapianto di due gruppi di pa-

**La gestione
della lista d'attesa
per trapianto di fegato**

P. Burra, M. Gamba
Trapianti 2008; XII: 85-104

zienti, quelli con epatocarcinoma (mediana MELD 11,5) e quelli senza epatocarcinoma (mediana MELD 15) da epatocarcinoma mediante il Mann-Whitney U test ed è risultata associazione significativa ($p=0,0003$) tra MELD e presenza di epatocarcinoma (intervallo di confidenza 95%) (figure 1 e 2).

SESSO n (%)	
• Maschi	75 (63,5)
• Femmine	43 (36,4)
ETÀ (anni) media +/- DS (range)	55+/- 8 (19-66)
• Maschi	55+/- 8 (19-66)
• Femmine	57+/- 7 (34-65)
GRUPPO SANGUIGNO n (%)	
• 0	56 (47,4)
• A	39 (33)
• AB	9 (7,6)
• B	14 (11,8)
EZIOLOGIA	
• esotossica	19 (16,1)
• HCV	47 (39)
• HBV	14 (11,8)
• HBV/HDV	4 (3,3)
• HBV/HCV	8 (6,7)
• HCV/HDV/HBV	1 (0,8)
• virus + alcol	8 (6,7)
• colestatica	3 (2,5)
• criptogenetica	9 (7,6)
• altro	5 (4,2)
• F/R	2 (1,6)
Epatocarcinoma n (%)	34 (28,8)
• HCV	16 (47)
• HBV	5 (14,7)
• HBV/HCV	5 (14,7)
• HBV/HDV	2 (5,8)
• HCV/HDV/HBV	1 (2,9)
• esotossica	3 (8,8)
• virus + alcol	1 (2,9)
• criptogenetica	1 (2,9)
CHILD-TURCOTTE-PUGH media +/- DS (range)	8,44 +/- 1,48 (6-12)
CHILD-TURCOTTE-PUGH n (%)	
Classe A	7 (5,9)
Classe B	80 (67,7)
Classe C	31 (26,2)

Tabella X. Caratteristiche di 118 pazienti consecutivamente trapiantati dopo l'applicazione del sistema MELDPAD.

segue→

**La gestione
della lista d'attesa
per trapianto di fegato**

P. Burra, M. Gambato
Trapianti 2008; XII: 85-104

MELD media+/- DS (range)	15 +/- 5 (7-36)
MELD a 90 giorni prima del trapianto media +/- DS (range) mediana	14 +/- 4 (4-24) 14
DELTA MELD 90 giorni media +/- DS (range) mediana	1 +/- 4,4 (-8-17) 0
Status UNOS n (%)	
Status 3	56 (47,4)
Status 2a	4 (3,38)
Status 2b	58 (49,1)
ALTEZZA media +/- DS (range)	167 +/- 9 (148-186)
PESO media +/- DS (range)	71 +/- 13 (42-129)
BMI media +/- DS (range)	25 +/- 4 (16-39)
PREGRESSA CHIRURGIA ADDOMINALE n (%)	19 (16,1)
ECCEZIONI AL MELD	4/118
• Malattia policistica fegato e rene	2
• Sindrome di Budd-Chiari	1
• Colangiocarcinoma in trattamento	1
TEMPO di ATTESA IN LISTA in gg media +/- DS (range) mediana	526 +/- 559 (9-3912)
• Gruppo 0	501 +/- 490 (22-2584) 390
• Gruppo A	620 +/- 734 (9-3912) 396
• Gruppo AB	376 +/- 372 (20-1010) 287
• Gruppo B	458 +/- 293 (86-899) 366
TIPO DI INTERVENTO n (%)	
• Intero da cadavere	110 (93,2)
• Split da cadavere	7 (5,9)
• Da donatore vivente	1 (0,8)

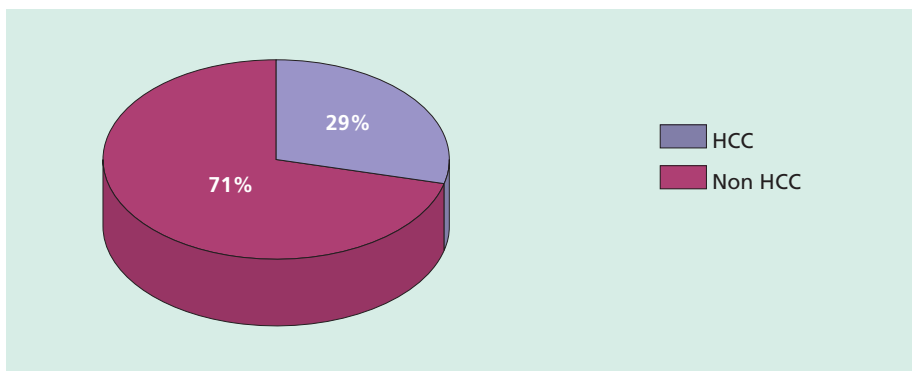


Figura 1. Suddivisione dei pazienti secondo la presenza o meno dell'epatocarcinoma.

**La gestione
della lista d'attesa
per trapianto di fegato**

P. Burra, M. Gambato
Trapianti 2008; XII: 85-104

Quando è stata calcolata la sopravvivenza a 2 anni dal trapianto di fegato, in base al MELD al trapianto, abbiamo osservato una differenza significativa con sopravvivenza inferiore per pazienti giunti al trapianto con MELD >25 rispetto alle due categorie di MELD 0-15 e 16-25 (figura 3). Tuttavia, quando la sopravvivenza è stata valutata suddividendo i pazienti in coloro i quali avevano o non avevano sviluppato epatocarcinoma, non abbiamo osservato differenze statisticamente significative (figura 4).

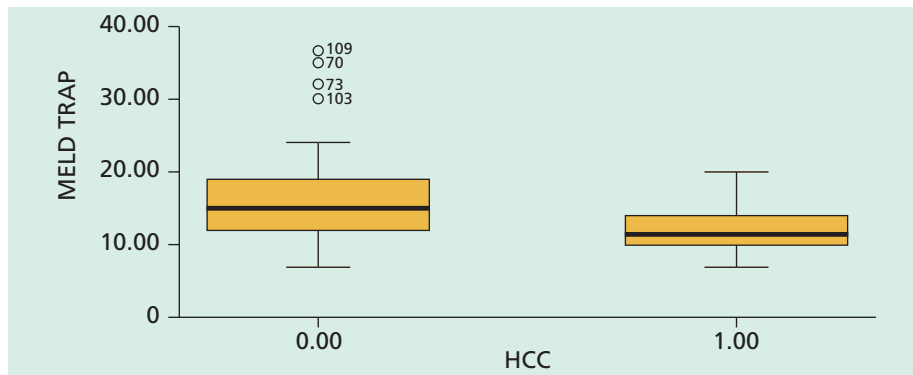


Figura 2. Mediane MELD nei pazienti con e senza HCC prima del trapianto di fegato.

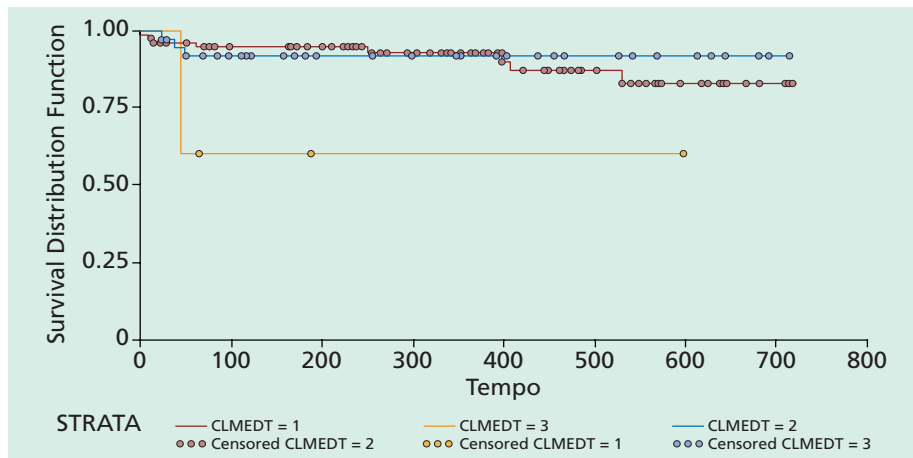


Figura 3. Sopravvivenza dopo trapianto di fegato dei pazienti stratificati secondo le 3 categorie MELD.

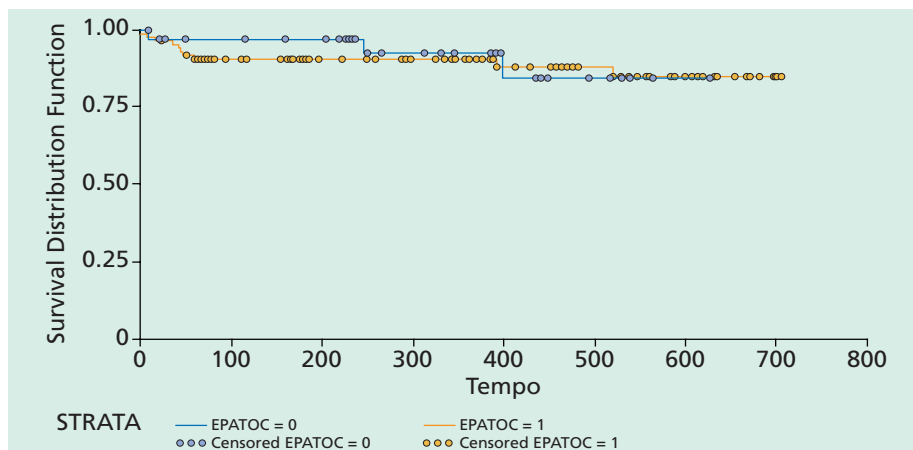


Figura 4. Sopravvivenza dopo trapianto di fegato dei pazienti stratificati in base alla presenza dell'HCC.

**La gestione
della lista d'attesa
per trapianto di fegato**

P. Burra, M. Gambato
Trapianti 2008; XII: 85-104

Il modello MELDPAD non è vincolante circa la decisione finale relativa all'assegnazione dell'organo, che risulta dalla combinazione tra le caratteristiche del donatore e del ricevente.

È noto infatti come il numero dei donatori non ottimali sia aumentato negli ultimi anni, per cui la valutazione della combinazione donatore/ricevente diventa obbligatoria⁶.

Lo studio ELTR (European Liver Transplant Registry) ha riportato dati relativi al rischio di mortalità dopo trapianto di fegato includendo l'analisi di fattori del donatore e del ricevente, da un database di 34.664 pazienti adulti trapiantati in Europa. I risultati hanno evidenziato quali fattori indipendenti associati alla mortalità a 3 e a 12 mesi dopo il trapianto di fegato in modello di regressione multivariata, l'insufficienza epatica acuta e lo Status UNOS, lo split liver, la compatibilità ABO, l'età del donatore, il tempo totale di ischemia. Questa analisi ha creato uno score che può essere usato per predire la mortalità a 3 e 12 mesi del singolo paziente con la valutazione delle caratteristiche del donatore e del ricevente. La cirrosi con HCC, la cirrosi alcolica, la cirrosi HCV, la cirrosi biliare primitiva, l'età del donatore inferiore a 40 anni, erano associati con una migliore sopravvivenza a tre mesi dal trapianto di fegato⁷.

Una limitazione dello score ELTR è che né la funzione renale, né la necessità di ventilazione assistita dopo trapianto sono prese in considerazione e gli indici di gravità di malattia epatica non sono disponibili.

In conclusione, la ancora esistente disparità tra necessità e disponibilità di organi ha reso urgente la definizione di criteri di selezione del candidato, inserimento in lista d'attesa, score di severità della malattia epatica che siano quanto più possibile omogenei tra i vari Centri, in modo che la priorità del paziente in lista d'attesa e l'assegnazione dell'organo rispettino il principio di equità. Per tale motivo, i criteri ed i risultati necessitano di validazione e di revisioni periodiche⁸.

BIBLIOGRAFIA

1. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al.
A model to predict survival in patients with end-stage liver disease.
Hepatology 2001; 33: 464-70.
2. Freeman RB.
Overview of the MELD/PELD system of liver allocation for liver transplantation in the MELD era: evidence-based patient selection.
Liver Transplantation 2004; S2-S3.
3. Cholongitas E, Marelli L, Shusang V, et al.
A systematic review of the performance of the model for end-stage liver disease (MELD) in the setting of liver transplantation.
Liver Transplantation 2006; 12: 1049-61.
4. Wiesner RH, Freeman RB, Mulligan DC.
Liver transplantation for hepatocellular cancer: the impact of the MELD allocation policy.
Gastroenterology 2004; 127: S261-S267.
5. Freeman RB.
Model for end-stage liver disease (MELD) for liver allocation: a 5-year score card.
Hepatology 2008; 47: 1052-7.
6. Burra P, Porte R.
Should donors and recipients be matched in liver transplantation?
J Hepatol 2006; 45: 483-513.
7. Burroughs AK, Sabin CA, Rolles K, et al.
3-month and 12-month mortality after first liver transplant in adults in Europe: predictive models for outcome.
Lancet 2006; 367: 225-32.
8. Merion RM, Schaubel DE, Dykstra DM, et al.
The survival benefit of liver transplantation.
Am J Transplant 2005; 5: 307-13.