

Allegato

**Indicazioni clinico-organizzative per il trapianto di fegato
in Regione Emilia-Romagna**

Definizioni

MELD/MELD-Na score: Model for End-Stage Liver Disease, punteggio espresso in valori numerici che riflette le condizioni di gravità del paziente con malattia epatica cronica. E' basato su parametri ematochimici univocamente determinati. E' stato tra i primi punteggi utilizzati per stratificare i pazienti in lista d'attesa per trapianto di fegato.

ISOSCORE: algoritmo utilizzato in Italia tramite il quale si generano le liste d'attesa per trapianto di fegato, integrando il punteggio MELD ad altre variabili. E' stato approvato nel 2015 a livello nazionale con evidenze, dopo una lunga procedura di revisione ad opera del Centro Nazionale Trapianti, dei Coordinamenti Regionali (CRT) e dei Centri Trapianto autorizzati, pubblicato sulla rivista American Journal of Transplantation (2015; 15: 2552–2561). La versione attuale è stata approvata dalla Consulta Nazionale Trapianti nel febbraio 2019.

ALLOCAZIONE: termine tecnico utilizzato nella trapiantologia equivalente ad assegnazione

CNT: Centro Nazionale Trapianti, struttura di coordinamento nazionale dell'attività trapiantologica.

CRT-ER: Centro Regionale Trapianti, struttura di coordinamento del sistema trapiantologico della Regione Emilia-Romagna.

UNOS: United Network for Organ Sharing (Organizzazione trapiantologica degli Stati Uniti).

RER: Regione Emilia-Romagna

SPLIT LIVER: Tecnica chirurgica che consente la divisione del fegato del donatore in 2 parti che vengono a loro volta trapiantate separatamente su 2 diversi riceventi

Donatore di organi DBD (Donor after Brain Death): donatore la cui morte viene accertata secondo i criteri di morte encefalica

Donatore di organi DCD (Donor after Cardiovascular Death): donatore la cui morte viene accertata con diagnosi di arresto cardiocircolatorio per almeno 20 minuti (senza che venga effettuata alcuna manovra) (no touch period)

Premessa

E' compito del Centro Nazionale Trapianti a livello nazionale e delle Regioni a livello territoriale individuare ed applicare per l'assegnazione degli organi per il trapianto, nel rispetto dei principi etici, criteri di equità e di trasparenza, sulla base di regole cliniche e di procedure condivise.

In generale, i principi che devono orientare l'assegnazione degli organi sono:

1. Principio di utilità: la prima considerazione per la distribuzione degli organi dovrebbe essere il maggior beneficio possibile per il paziente che ne ha bisogno.
2. Principio di giustizia: il criterio di distribuzione degli organi dovrebbe essere equo, non discriminatorio e basato su una valutazione obiettiva e trasparente.
3. Principio di rispetto per l'autonomia: i desideri ed i valori del donatore e del ricevente dovrebbero essere rispettati e presi in considerazione il più possibile nell'assegnazione degli organi.
4. Principio di non maleficenza: la distribuzione degli organi dovrebbe essere fatta nel rispetto del principio di non arrecare danno al paziente donatore o ricevente.
6. Principio di urgenza: i pazienti che richiedono urgentemente l'organo dovrebbero avere la precedenza sull'assegnazione rispetto a chi non ne ha bisogno in modo immediato.
7. Principio di regionalità: l'assegnazione degli organi dovrebbe essere fatta prioritariamente a livello regionale, per evitare l'uso non equo delle risorse e assicurare un'equa distribuzione dei trapianti.
8. Principio di trasparenza: il sistema di assegnazione degli organi dovrebbe essere trasparente e aperto al controllo e alla revisione in modo da garantire l'equità del processo.

Sono questi i principi alla base del modello utilizzato per l'assegnazione del fegato nei pazienti in lista di attesa per trapianto nella regione Emilia-Romagna.

Contesto regionale

Il trapianto di fegato rappresenta la terapia di elezione per le gravi insufficienze epatiche come la cirrosi, le neoplasie epatiche primitive (HCC) e l'insufficienza epatica acuta. In Italia viene effettuato presso 18 Centri autorizzati ai sensi delle normative nazionali e regionali. In Emilia-Romagna sono autorizzati e attivi 2 centri trapianto situati presso l'IRCCS-Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna e l'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena.

In Italia nel 2022 sono stati eseguiti 1479 trapianti di cui 1445 con organo prelevato da donatore cadavere e 34 con organo prelevato da donatore vivente.

In regione Emilia-Romagna ne sono stati eseguiti 256, di cui 247 con organo prelevato da donatore cadavere, 9 con organo prelevato da donatore vivente. L'attività viene svolta presso i Centri Trapianto di Bologna e Modena, autorizzati ai sensi della normativa nazionale e regionale. In particolare, Bologna ha eseguito 124 trapianti da donatore cadavere (rapporto iscritti/trapianti annui=0.63) e Modena 123 di cui 114 da donatore cadavere e 9 da donatore vivente (rapporto iscritti/trapianti annui=0.63).

Al 31 dicembre 2022 i pazienti in attesa erano in totale 155 (97 residenti in regione e 58 extraregionali), di cui 78 a Bologna e 77 a Modena. Nel 2022 la mortalità in lista di attesa (calcolata sul numero medio di pazienti in lista) è stata del 2,2%, rispettivamente del 3% a Bologna e 1,4% a Modena.

La mortalità a 30 gg dall'intervento è stata complessivamente pari al 1.6 % a Bologna e 1.6 % a Modena.

La sopravvivenza complessiva dell'organo a 5 anni a livello nazionale è pari allo 71.4%, per il centro di Bologna è stata del 71.6%, presso il Centro di Modena del 67.9%.

Attività di donazione

Nel 2022 sono stati prelevati in regione e trapiantati ovunque 205 fegati, in incremento rispetto agli anni precedenti. Escludendo gli organi ceduti ad altre regioni per protocolli nazionali, nel 2022 tutti i fegati idonei provenienti dai donatori regionali sono stati prelevati e utilizzati per trapianto. Nel 2022 i fegati trapiantati da Bologna provenivano per il 74% da donatori regionali e per 26% da donatori extra regionali, i fegati trapiantati da Modena provenivano per 68% dalla Regione e per 32% da fuori Regione.

La capacità di utilizzazione degli organi disponibili (indice di accettazione) è stata del 97.6% per Bologna e del 95.8% per Modena. Nessun organo non utilizzato dai nostri centri trapianto è stato poi utilizzato da altri centri nazionali. In base ai dati provenienti dal Centro Nazionale Trapianti i centri trapianto della regione hanno utilizzato tra tutti il maggior numero di organi tra quelli disponibili a livello extraregionale.

Composizione e gestione delle liste di attesa

In linea con quanto previsto dall' accordo della Conferenza Stato-Regioni del 23 settembre 2004, indicativamente la lista d'attesa per ogni Centro Trapianti della regione non dovrebbe essere superiore al doppio dei trapianti effettuati ogni anno.

L'ingresso in lista d'attesa è consentito ai pazienti con MELD score (corretto con i criteri condivisi RER) superiore o uguale a 15, tranne in caso di HCC o delle condizioni previste nella nota tecnica. Come da accordi nazionali, per ogni paziente, al momento dell'inserimento in lista d'attesa viene riportato il valore del MELD score; al momento del trapianto, i referti degli esami ematochimici effettuati in urgenza che concorrono alla determinazione del MELD score sono effettuati e conservati dal centro trapianti.

L'iscrizione in lista d'attesa è consentita fino al raggiungimento della quota sopra riportata (indicativamente il doppio dei trapianti effettuati l'anno precedente).

Nel caso in cui questo tetto non consenta l'iscrizione di ulteriori pazienti saranno discusse con il CRT-ER, con i Servizi competenti della Direzione generale Cura della Persona, salute e Welfare RER ed eventualmente con il CNT le strategie per ripristinare un corretto rapporto pazienti in lista/organi disponibili per trapianto (come da accordo stato regioni del 23 settembre 2004).

Sono mantenuti i seguenti accordi:

- qualora un Centro regionale trapianti il fegato ad un paziente affetto da amiloidosi o altra patologia metabolica in cui la funzione del fegato sia preservata, è autorizzato ad eseguire il trapianto domino nel paziente più idoneo e con adeguato transplant benefit presente nella propria lista d'attesa, motivandone la scelta nel verbale di allocazione;
- programmi di down-staging di epatocarcinoma: i Centri Trapianto di Bologna e Modena consegnano annualmente al CRT-ER una breve descrizione dei protocolli in uso;
- i Centri Trapianto di fegato concordano, al fine di ridurre al massimo i voli delle equipe prelevatrici, di rendersi disponibili a prelevare fegati donati nella nostra regione anche se allocati (per urgenza, eccedenza o resa) a Centri Trapianto di altre regioni italiane. Le modalità concordate prevedono il prelievo da parte dell'equipe cui sarebbe spettato l'organo secondo allocazione regionale;
- i due Centri Trapianto si impegnano a collaborare per superare le eventuali problematiche cliniche legate all'allocazione del fegato, coinvolgendo, se necessario, il CRT. Quest'ultimo, all'occorrenza, stabilisce le modalità per l'eventuale restituzione/compensazione tra i centri;
- dal 2012 le liste d'attesa sono on-line con il CNT e il CRT-ER e i Centri Trapianto sono tenuti ad aggiornarne i dati relativi ai pazienti iscritti in tempo reale;
- i Centri Trapianto sono tenuti ad inviare al CRT-ER, (che ha l'obbligo di aggiornare le liste nazionali), i dati relativi ai pazienti pediatrici eventualmente iscritti in lista, come da linee guida nazionali.

I Direttori dei due Centri Trapianto regionali identificano i professionisti idonei a prelevare fegati e li comunicano al CRT-ER.

I principali indicatori utilizzati dai Centri trapianti della Regione Emilia-Romagna per valutare la gestione delle liste di attesa e l'attività clinica di trapianto sono:

1. Mortalità in lista di attesa, numero dei pazienti usciti di lista per motivazioni diverse dal trapianto,
2. Tempo trascorso dalla richiesta di immissione in lista all'inserimento effettivo
3. Numero dei trapianti effettuati da donatore cadavere e da donatore vivente
4. "Isoscore" al trapianto
5. "Isoscore" medio della lista di attesa

6. Mortalità a 30 gg post trapianto
7. Sopravvivenza dell'organo a 1 e 5 anni

Criteri di screening e di accettazione dei pazienti

Ogni Centro Trapianti valuta i candidati verificando la presenza delle seguenti condizioni:

- Epatopatia acuta e cronica irreversibile ad andamento progressivo
- Patologia refrattaria al trattamento medico o chirurgico tradizionale
- Assenza di controindicazioni assolute al trapianto o con controindicazioni relative
- Capacità psicologica del paziente ad accettare il trapianto.

Ogni Centro Trapianti definisce per ciascun paziente la malattia epatica e lo stato di gravità secondo la classificazione UNOS. La valutazione d'idoneità o non idoneità del ricevente viene effettuata dai Centri Trapianto nel rispetto di principi oggettivi, condivisi, nonché documentabili a ogni interessato che ne faccia richiesta. Ogni Centro Trapianti fornisce al paziente, che chiede di essere iscritto in lista, le indicazioni e la modulistica necessarie per avviare l'iter di valutazione, nonché la carta dei servizi dove sono riportate anche le informazioni relative al tempo medio di attesa per avere la prima visita, tempo medio di attesa per iniziare la valutazione pre-trapianto, tempo medio di esecuzione della valutazione pre-trapianto e tempo medio di iscrizione in lista d'attesa a valutazione completata.

Criteri di offerta e scambio degli organi prelevati

Tutti i fegati disponibili in Emilia - Romagna sono prioritariamente segnalati al Centro Nazionale Trapianti Operativo (CNTO) e considerati per eventuali urgenze e/o altri programmi di carattere nazionale (elencati successivamente). Verificata l'assenza dei suddetti programmi, l'offerta dell'organo viene effettuata dal CRT ai propri Centri Trapianto secondo criteri condivisi e comunque non in disaccordo con i criteri vigenti in ambito nazionale.

Gli organi ceduti/accettati per urgenze o per altri programmi nazionali sono soggetti a restituzione. Le restituzioni avvengono per regione (non per Centro Trapianti) dopo un periodo di "congelamento" di tre mesi all'interno del quale il CNTO verifica la possibilità di eventuali compensazioni. Non sono proponibili per la restituzione organi prelevati da donatori pediatrici.

Per l'Urgenza Meld Na ≥ 29 (equiparata a eccezione p1 secondo ISOSCORE) un donatore di gruppo 0 potrà donare il fegato a riceventi 0 oppure B, un donatore di gruppo A potrà donare il fegato a riceventi A oppure AB e un donatore di gruppo B potrà donare il fegato a riceventi B oppure AB.

Per quanto concerne le restituzioni dei fegati donati per super-urgenze o urgenze Meld Na ≥ 29 (o eccezione p1) non esiste la distinzione per gruppo e per classe di età, verrà tutelata solo la restituzione di gruppo 0.

I fegati di donatori con età ≤ 50 anni verranno proposti dal CNTO per eventuale split adulto-pediatrico e nell'eventualità lo split-liver si concretizzi, il lobo sinistro, allocato su lista pediatrica nazionale, non sarà soggetto a restituzione. Il lobo destro verrà restituito con un lobo destro, a meno che non venga allocato nella regione sede della donazione.

Nel caso di donatori pediatrici (fino al compimento del 18° anno di età) l'organo viene offerto alla lista pediatrica nazionale e non è soggetto a restituzione.

Un trapianto combinato (es. fegato-rene) ha priorità allocativa rispetto alla restituzione. Sarà compito del CRT comunicare al CNTO l'eventuale allocazione di un fegato, proposto dal CNTO per restituzione, a un ricevente di trapianto combinato.

Criteri di assegnazione

Vengono individuate molteplici modalità diverse di assegnazione degli organi disponibili:

LIVELLO NAZIONALE

1. Organi in urgenza / emergenza

I protocolli nazionali per le urgenze / emergenze di fegato, cuore, polmoni e reni sono gestiti dal Centro Nazionale Trapianti Operativo (CNTO); ne consegue che tutti gli organi disponibili sul territorio nazionale giudicati idonei al trapianto devono essere prioritariamente considerati per eventuali urgenze. Se coesistono più pazienti in situazione di urgenza / emergenza l'allocazione

segue il criterio temporale (dal momento della segnalazione al CNTO). Se il paziente per il quale è stata effettuata la richiesta di urgenza / emergenza necessita di un trapianto combinato (es. fegato-rene, cuore-rene, ecc.) anche l'altro organo dovrà essere ceduto. Si sottolinea che per l'organo fegato l'urgenza prevede due livelli di gravità: il primo (più grave) è definito "super-urgenza" e ha un impatto su tutto il territorio nazionale, il secondo è definito "Urgenza MELD \geq 29 o eccezione P1" ed è descritto al successivo punto 2.

2. Fegato in Urgenza MELD Na \geq 29 o eccezione P1

Accedono a tale protocollo nazionale tutti i pazienti candidati al trapianto di fegato con un MELD Na \geq 29 o un'eccezione P1 dell'ISO score 2.0. L'organo verrà assegnato unicamente nella macroarea di appartenenza della sede donativa. Le due macroaree sono così composte: **MA Centro-Nord:** Sardegna, Piemonte, Toscana, Emilia - Romagna, NITp e PA Bolzano. **MA Centro-Sud:** Lazio, Abruzzo-Molise, Basilicata, Calabria, Umbria, Campania, Puglia, Sicilia.

Se coesistono nella stessa MA più pazienti con MELD Na \geq 29 o eccezione P1, l'allocazione segue il criterio temporale (dal momento della segnalazione al CNTO). A parità di criterio temporale, verrà allocato il MELD più alto.

3. Split - Liver

I donatori con età \leq 50 anni e con rischio standard vengono prioritariamente proposti dal CNTO per eventuale split adulto-pediatrico. In assenza di ricevente per il lobo destro in tutta Italia, si sospenderà l'allocazione dello split e si procederà con quella del fegato intero.

4. Organi in restituzione

Il CNTO e i CRT interessati tengono traccia degli organi ceduti da una regione ad un'altra nell'ambito dei protocolli nazionali fin qui elencati, al fine di gestirne la restituzione. Le regole relative alle varie procedure di restituzione sono state menzionate precedentemente. Si precisa che il numero di offerte in restituzione, prima che venga perso il diritto alla stessa, è pari a quattro. I crediti di gruppo 0 riceveranno le offerte di tutti i gruppi sanguigni, ma verrà conteggiata solo quella di gruppo 0; mentre i crediti di gruppo A, B; AB non riceveranno offerte di gruppo 0 e verranno conteggiati tutti i rifiuti indipendentemente dal gruppo (in caso di organo trapiantato).

5. Organi in eccedenza

Con il termine di "eccedenza" si definiscono gli organi che non sono utilizzati all'interno della regione sede del donatore e che, quindi, sono proposti sul circuito nazionale dal CNTO. L'eccedenza non genera alcuna restituzione, neanche se va ad assolvere un'emergenza nazionale e non può essere utilizzata per compensare un debito pre-esistente. Anche per la gestione delle eccedenze si utilizzano le macroaree (così come descritte al punto 2) con un meccanismo a striscia continua che parte dalle regioni della macroarea di appartenenza della sede donativa e si estende a tutto il territorio nazionale. Il CNTO gestisce e tiene traccia delle modalità di turnazione.

6. Programma Pediatrico Nazionale

Gli organi dei donatori pediatrici (donatori che non hanno compiuto ancora il 18° anno di età) vengono assegnati dal CNTO alla lista pediatrica nazionale. Nel caso in cui il fegato intero o lo split non vengano allocati in tale lista, l'organo può essere assegnato alla "lista adulti" della regione che ha generato il donatore.

Per tutti i programmi nazionali il tempo di risposta è di 90 minuti dalla chiamata eseguita dal CNTO all'ultimo CRT del piano allocativo.

7. Livello Regionale attuale (Organi in elezione)

Alla luce dei dati riportati si evidenzia una sostanziale omogeneità tra i due Centri in termini di composizione di lista e trapianti eseguiti.

Ad oggi i criteri di assegnazione degli organi disponibili sono stati basati su una lista unica tra i 2 centri, disponibile on-line per entrambi e per il Centro Regionale Trapianti (CRT), costruita secondo il sistema Isoscore 2.0 che fa riferimento a uno score integrato definito in base a criteri nazionali

(vedi Bibliografia). L'organo viene assegnato al primo paziente in lista indipendentemente dal Centro Trapianti.

Tuttavia, come previsto a livello nazionale, questo sistema non viene applicato in diverse occasioni come in caso di allocazione secondo programmi nazionali e in caso di utilizzo di anticipi regionali. In entrambi i casi l'allocazione avviene al di fuori della priorità della lista unica regionale. Nel 2022 l'allocazione secondo la priorità della lista unica è avvenuta nel 51.3% dei casi.

Attualmente il programma di donazione DCD ha carattere prioritariamente aziendale, quindi l'organo rimane, in prima battuta, al centro trapianti presente nell'azienda sede della donazione. Qualora questa tipologia di donatore avvenga in una sede regionale priva di Centro Trapianti di fegato oppure arrivi da fuori regione, l'organo sarà allocato secondo il nuovo modello proposto (modalità 1:1). In entrambi i casi il fegato potrà essere trapiantato solo a quei pazienti che abbiano firmato uno specifico consenso al momento dell'immissione in lista.

Nel caso siano presenti in regione urgenze (nazionali o di macroarea) approvate dal CNT, il potenziale donatore DCD sarà proposto per tali urgenze secondo le regole nazionali di compatibilità di emogruppo.

Responsabilità di valutazione degli organi

Pur considerando che nella pratica trapiantologica il "rischio zero" non esiste, qualsiasi organo prelevato a scopo di trapianto deve essere attentamente valutato al fine di non esporre il ricevente a rischi inaccettabili. I criteri di valutazione devono attenersi alle disposizioni contenute nelle Linee Guida "Criteri generali per la valutazione di idoneità del donatore di organi solidi" versione approvata dal CNT nella seduta del 23 febbraio 2017 e nelle Linee Guida "Valutazione dell'idoneità del donatore in relazione a patologie neoplastiche (tumori solidi)" approvata nella seduta CNT-Consulta Tecnica Permanente per i Trapianti del 17 marzo 2022.

Il CNTO, i CRT e i Centri Trapianto che prendono decisioni contrarie alle disposizioni indicate si assumono la responsabilità del proprio operato anche nei confronti del ricevente. Il chirurgo che accetta l'organo ha l'obbligo di chiedere al proprio CRT e/o al Centro sede del donatore tutti i dati clinici, anamnestici e strumentali utili per una corretta valutazione del donatore affinché possa quantificare in termini di rapporto rischio/beneficio l'effettuazione o meno del trapianto, in particolar modo nel caso di donazioni a rischio non standard. Il chirurgo prelevatore ha l'obbligo di visionare i parametri clinici, strumentali e di laboratorio relativi al donatore prima di procedere al prelievo degli organi e può richiedere, durante il prelievo stesso, ulteriori accertamenti che si rendessero necessari. In ogni caso è sempre il chirurgo che decide dell'idoneità al trapianto dell'organo che preleva. Nel caso che, a giudizio del chirurgo prelevatore, l'organo non risultasse idoneo al trapianto, lo stesso deve darne immediata comunicazione al CRT per l'interruzione delle procedure attivate sul ricevente, nonché per consentire l'offerta dell'organo ad altri Centri Trapianto.

Follow-up

I Centri Trapianto regionali hanno l'obbligo di ottemperare al debito informativo aggiornando alle scadenze prefissate i follow-up di tutti i pazienti trapiantati nel sistema informativo trapianti (SIT). Il CRT si fa carico del controllo dell'avvenuto inserimento dei dati nel sistema informativo nazionale dei trapianti (SIT)

Nuovo modello organizzativo

Nella Regione RER l'attività consolidata di trapianto di fegato si avvale di un adeguato numero di organi disponibili rispetto alle necessità della lista di attesa, in ulteriore incremento nell'anno 2023, ancora in corso, rispetto ad una stabilità del numero dei pazienti in attesa. L'attività deve comprendere l'eventualità di meccanismi nazionali di richiesta di organi per pazienti in gravi condizioni che ne assicurino la trapiantabilità con il primo organo a disposizione a livello nazionale o di gruppo di regioni geograficamente vicine (la cosiddetta macroarea).

Ad oggi, i due centri regionali presentano un'equivalenza delle liste di attesa in termini di numerosità dei soggetti e degli organi richiesti per pazienti in gravi condizioni.

Pur considerando gli aspetti positivi dell'attuale modello allocativo basato essenzialmente sull'applicazione del sistema isoscore su un'unica lista regionale con diverse eccezioni (pari al 49 % del totale), in particolare fortemente sostenuto dal Centro Trapianti di Bologna, nell'ottica di una sempre maggiore collaborazione tra i 2 centri sul piano operativo e scientifico, si propone, con l'accordo di entrambi i centri e data l'indicazione regionale a modificare, revisionare e migliorare il modello allocativo vigente, un sistema di assegnazione basato su un criterio distributivo 1:1 tra le liste, fatta eccezione per pazienti in gravi condizioni che rappresentano circa il 20 % del totale.

Per ciascun centro verrà conservato il criterio "isoscore" e, qualora l'organo disponibile non venga assegnato al paziente con score più elevato, per ragioni esclusivamente di carattere clinico come la compatibilità donatore-ricevente, dovrà essere inviata al CRT, contestualmente alla comunicazione del ricevente, una formale dichiarazione del responsabile del Centro che riporti in modo dettagliato le ragioni della scelta.

Le nuove modalità di allocazione 1:1 saranno applicate dal 1° gennaio 2024 per un periodo sperimentale di 12 mesi e saranno soggette ogni sei mesi a monitoraggio congiunto da parte del CRT-ER e dei Servizi competenti della Direzione generale Cura della Persona, salute e Welfare. Eventuali problematiche legate all'assegnazione degli organi verranno risolte con il coinvolgimento del CRT-ER ed eventualmente, in casi selezionati, dell'organismo regionale competente, in accordo con quanto sarà predisposto sulla base della Determ. N. 12089 del 31/05/2023 (GdL per la proposta di riorganizzazione), anche in previsione di rendere omogenei tutti i percorsi relativi a organi trapiantati.

Oltre ai dati rilevati e relativi alla gestione delle urgenze nazionali e di macroarea (v. Nota Tecnica), ogni sei mesi saranno monitorate anche le seguenti informazioni:

- numero pazienti nelle liste,
- mortalità in lista,
- mortalità a 30 giorni e cause
- ritrapianto,
- drop out (pazienti usciti di lista per mortalità o per controindicazione clinica a trapianto),
- indicazioni al trapianto,
- tempo d'attesa medio in lista e tempo medio di attesa dei pazienti trapiantati.
- applicazione di programmi innovativi
- percentuale di accettazione degli organi offerti e percentuale di trapianto di organi prelevati

In merito alle indicazioni specifiche per patologia (HCC, colangiocarcinoma, metastasi, ACLF-insufficienza epatica acuta su cronica), ai programmi innovativi (donazione da vivente, DCD e macchine di perfusione) e nei riceventi anziani (>70 anni), saranno analizzati prospetticamente:

- numero trapianti
- risultati ottenuti
- criteri di trapiantabilità.

I dati saranno forniti al CRT dai Centri Trapianto almeno 15 giorni prima degli incontri stabiliti.

Il CRT- ER si impegna a registrare tutte le criticità secondarie all'allocazione.

Per ulteriori dettagli tecnici si rinvia a quanto descritto nella Nota Tecnica.

Ricerca per il trapianto di fegato in Regione Emilia-Romagna

Per rappresentare il quadro della ricerca scientifica sui trapianti di fegato relativa ai due Centri Trapianti presenti in Regione Emilia-Romagna, sono state analizzate le pubblicazioni scientifiche e, in particolare, calcolati alcuni indicatori bibliometrici per gli anni 2021 e 2022. Per rilevare la struttura e lo sviluppo delle tematiche di ricerca è stata utilizzata l'analisi delle co-occorrenze di parole (*co-word analysis*) dell'abstract delle pubblicazioni scientifiche.

Inoltre, essendo la pubblicazione l'ultimo prodotto del processo della ricerca, per indagare le attuali tematiche in studio sono stati analizzati gli studi in corso nel sito web *clinicaltrials.gov* (<https://clinicaltrials.gov/>).

Gli indicatori bibliometrici utilizzati per l'analisi delle pubblicazioni scientifiche sono:

- il *Field Weighted Citation Impact*
- il *Top Publications 10% Journal Percentiles*
- il *National and International collaboration (field weight)*
- l'*Impact Factor*

Partendo dall'anagrafica dei ricercatori su tale tematica dall'analisi risulta che l'IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria (AOU) di Bologna ha pubblicato 23 studi nel 2021 e 17 nel 2022; l'Azienda Ospedaliero-Universitaria (AOU) di Modena ha pubblicato 13 studi nel 2021 e 15 nel 2022.

Il *Field-Weighted Citation Impact (FWCI)* (indice dell'impatto della pubblicazione nella comunità scientifica) di entrambi i Centri risulta superiore rispetto ai valori medi dell'indicatore a livello italiano ed europeo per entrambi gli anni (Tabella1).

Dall'analisi dell'indicatore *Collaboration normalizzato (field-weighted)*, si evince che entrambi i Centri hanno un numero di collaborazioni internazionali pari o leggermente superiore alla media italiana ed europea nel 2022 e leggermente inferiore o uguale nel 2021 (Tabella1).

La metrica *Publications in Top 10% Journal Percentiles* normalizzata (SNIP), considerato un proxy del prestigio della rivista in cui si pubblica, presentano valori superiori alla media italiana ed europea (Tabella1).

Per quanto riguarda le tematiche di ricerca, l'IRCCS AOU di Bologna pubblica prevalentemente su tematiche relative alle tecniche chirurgiche e alla perfusione, l'AOU di Modena prevalentemente sull'epatocarcinoma e i due centri congiuntamente sulla donazione di organi a cuore fermo (DCD) e sulla perfusione.

Dagli studi in corso emerge che il Centro di Modena è impegnato in uno studio sul trapianto da donatore vivente e il Centro di Bologna in tre studi, uno sulla perfusione, uno sulle infezioni e uno sull'utilizzo delle cellule stromali mesenchimali.

Questa attività di analisi e monitoraggio, se svolta annualmente, può fornire uno strumento per conoscere lo stato di avanzamento della ricerca regionale prodotta dai due Centri di riferimento per il trapianto di fegato. Ciò permetterà di identificare aree e temi di ricerca emergenti o, al contrario orfani, e di potenziare le aree di integrazione e collaborazione tra i Centri, con le Aziende sanitarie regionali e soprattutto con le istituzioni nazionali e internazionali.

Tabella 1. Indicatori bibliometrici

Ente	Field Weghted citation impact		International collaboration (field weighted)		National collaboration (field weighted)		Pubbblication in Top 10% journal Percentile by SNIP (%)	
	2021	2022	2021	2022	2021	2022	2021	2022
IRCCS AOU BO	1,61	1,76	0,82	1,53	1,15	1,23	43,5	29,4
AOU MO	2,00	1,26	1,0	1,64	1,19	0,77	23,1	20,0
Europe	1,11	1,12	0,95	0,98	1,03	1,02	18	17,4
Italy	1,40	1,44	1,1	1,12	1,04	1,04	18,5	17,0

NOTA TECNICA

L'accordo regionale tra i Centri di Modena e Bologna prevede l'utilizzo del modello ISO score 2.0. Si fa pertanto riferimento a quanto detto in precedenza. La versione informatizzata di tale modello di allocazione adottato dai due centri della RER prende il nome di ISO Score 2.0.

Per i pazienti in lista d'attesa per trapianto di fegato in RER, il calcolo del MELD score è coerente con il MAYO MELD Score, modificazione UNOS, reperibile presso il sito <https://www.mayoclinic.org/medical-professionals/transplant-medicine/calculators/meld-model>.

Dopo l'immissione in lista, il calcolo del successivo MELD-Na score è reperibile presso il sito <https://optn.transplant.hrsa.gov/resources/allocation-calculators/meld-calculator>.

Per quanto riguarda i pazienti con epatocarcinoma (HCC) su cirrosi, il livello di priorità in lista d'attesa viene suddiviso in 3 strati che tengono conto del numero e delle dimensioni dei noduli tumorali, della risposta radiologica a precedenti trattamenti (secondo criteri mRECIST), del tempo trascorso dal trattamento iniziale all'eventuale recidiva e dell'eventuale applicazione di un protocollo di down-staging. Ciascuno strato prevede l'assegnazione di un punteggio aggiuntivo al MELD, come segue:

- 1) Strato 1 – HCC sottoposto a down-staging o con risposta parziale alle terapie neo-adiuvanti o con ricorrenza precoce (< 24 mesi).
In questo caso si attribuisce il punteggio HCC-MELD derivato dalla formula pubblicata da Vitale et al. (J Hepatol 2014; 60: 290–297) + 1 punto aggiuntivo al mese a partire dall'inserimento in lista d'attesa per HCC. Il punteggio viene aggiornato dal computer allo scadere dei 30 giorni (non si adottano frazioni)
- 2) Strato 2 – HCC con presentazione iniziale o recidiva tardiva (>24 mesi da un precedente trattamento radicale). In questo caso si attribuisce il punteggio HCC-MELD +1 punto al mese a partire dal sesto mese dall'inserimento in lista d'attesa per HCC.
- 3) Strato 3 - HCC con risposta completa ai trattamenti o con stadio T1. In questo caso si attribuisce il punteggio HCC-MELD.

È prevista la *class migration*, ovvero il cambiamento di strato in base all'evoluzione dell'HCC e alla risposta alle terapie.

La diagnosi di HCC segue i criteri internazionali di positività confermata da una tecnica di imaging di secondo livello (TC o RMN) che mostra comportamento contrastografico tipico per HCC (per lesioni > 1 cm). Nei casi dubbi è indicato un secondo esame strumentale o la biopsia.

I criteri di idoneità all'inserimento in lista sono specificati nelle Carte dei Servizi dei due Centri Trapianto di fegato regionali e nei protocolli di down-staging. I criteri per il mantenimento in lista prevedono un controllo trimestrale per ogni singolo paziente affetto da HCC e iscritto in lista, tramite TC o RM.

A quanto sopra riportato, si aggiungono le seguenti specifiche concordate:

- 1) Il paziente con cirrosi epatica potrà accedere alla lista di attesa quando raggiunge uno score MELD \geq 15
- 2) I pazienti che non raggiungono lo score MELD 15 ma presentano le eccezioni / complicanze definite nei nuovi criteri ISO 2.0 potranno entrare in lista.
- 3) Una volta entrati in lista, per l'ordine di gravità si adotterà il Meld-sodio (MELDNa) (Kim WR et al. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-trasplant waiting list. N Engl J Med. 2008 Sep. 4; 359 (10): 1018-26.
- 4) Per tutte le eccezioni compreso HCC è eliminato il cap (tetto massimo) a 29.
- 5) In caso di modifica dell'indicazione al trapianto da cirrosi a epatocarcinoma sarà il punteggio aggiuntivo (e non l'anzianità di lista) a essere conteggiato dal momento della nuova diagnosi.
- 6) In caso di sospensione dalla lista d'attesa per una durata di tempo \geq 24 mesi, l'anzianità viene ricalcolata dal momento della riattivazione in lista.

◆ **Modalità di allocazione**

Gli organi generati dalla RER sono primariamente offerti al CNTO per eventuali programmi nazionali e, in assenza di questi ultimi, allocati ai due Centri Regionali secondo una alternanza 1:1.

Il CRT-ER manterrà traccia dell'alternanza in base alle seguenti regole:

- Gli organi sono offerti ai due Centri Regionali con l'alternanza 1:1 a prescindere dall'età del donatore, dell'emogruppo, del livello di rischio o della sierologia primaria.
- Le eccedenze offerte dal CNTO al CRT ER saranno allocate ai Centri Trapianto Regionali con una alternanza 1:1 indistintamente rispetto alle allocazioni di organi da donatori generati in RER e dalle restituzioni proposte dal CNT.
- Una offerta (regionale o dal CNTO) rifiutata da entrambi i Centri non modificherà la normale alternanza a prescindere che tale organo sia stato trapiantato o no da un altro Centro trapianti extra-RER.
- Al fine di non creare sovrapposizioni in caso di più di un donatore in regione (o di più offerte dal CNTO), entrambi i Centri sono informati il più precocemente possibile (una volta disponibile consenso alla donazione e sierologia primaria) delle caratteristiche del donatore ma l'offerta sarà ufficiale solo dopo che il CNTO avrà ufficializzato che la RER è titolare di quell'offerta.
- Se un Centro rifiuta una offerta di un organo (regionale-restituzione/eccedenza) che è accettato e trapiantato dall'altro Centro Trapianti, il successivo organo è offerto senza modifiche dell'alternanza 1:1 (ovvero un organo, considerato non trapiantabile e rifiutato dal Centro titolare e trapiantato dall'altro Centro, non incide sull'alternanza tra i due Centri).
- Nel caso in cui un organo sia accettato da un Centro e in sede di prelievo tale donatore risultasse non idoneo (per livello di rischio, per aspetto macroscopico del fegato, esame istologico...) da entrambi i Centri, tale offerta non andrà a influire sull'alternanza 1:1.
- Se contemporaneamente i due Centri sono impegnati in una procedura di prelievo/trapianto secondo la normale alternanza (entrambi titolari di donatori regionali o entrambi titolari di restituzioni/eccedenze), e l'organo assegnato al primo Centro fosse reputato non utilizzabile da alcun Centro Regionale, il Centro che non ha eseguito il trapianto riceverà due offerte in successione (a compensazione del trapianto non eseguito).
- Ogni organo offerto e/o prelevato sarà sottoposto a giudizio di idoneità da parte di entrambi i Centri (quindi anche dal Centro a cui l'organo non sarebbe destinato in base all'alternanza 1:1) in ogni fase del processo donativo.
- Si segnala che i tempi di risposta per le allocazioni regionali sono di 60 minuti dalla comunicazione dell'offerta ufficiale completa di emogruppo, esami ematochimici, imaging addominale, sierologia primaria e livello di rischio. Non saranno formulate eventuali ulteriori offerte fino alla comunicazione dell'accettazione del primo organo.
- Trascorsi 60 minuti dall'offerta ufficiale, quest'ultima decade e la titolarità passa all'altro centro (si prosegue pertanto nell'alternanza 1:1). Analogamente accade in caso di presenza di più donatori in RER o di offerte del CNT, se il Centro Trapianti titolare dell'alternanza rifiuta l'offerta del primo organo, la titolarità passa all'altro centro e quindi si prosegue con l'alternanza 1:1.

◆ **Accordo regionale restituzioni Super-urgenza e urgenza di macroarea**

La restituzione ad altre regioni di organi accettati e trapiantati in RER per eventuali urgenze è sempre di carattere regionale, secondo le regole precedentemente riportate del CNT.

In caso di super-urgenza nazionale o di urgenza di macroarea (eventualmente entrambe anche in deroga) soddisfatte da uno dei due Centri non si verifica una modifica della normale alternanza 1:1. Ovvero, le urgenze soddisfatte da donatori intra o extra RER non sono conteggiate nella alternanza 1:1 entro un numero totale di urgenze pari a 23/Centro/anno. Superato tale valore si applicano meccanismi di restituzione interna come segue:

- in caso di urgenza di uno dei due Centri RER soddisfatta da un donatore RER (o extra RER) non si genera una modifica della normale alternanza (1:1) tra i Centri se il Centro che esegue il trapianto è titolare dell'offerta;
- nel caso in cui il Centro non fosse titolare dell'alternanza si genera un debito istantaneo e quindi l'altro Centro sarà titolare di due offerte consecutive.

Si segnala infine che nel caso in cui un organo di un donatore RER dovesse essere allocato per una urgenza extraRER tale donatore non andrà a influire sulla normale alternanza (1:1).

◆ **Trapianto combinato fegato-rene**

Sono considerati idonei a trapianto combinato fegato-rene tutti i donatori che abbiano ricevuto dal nefrologo reperibile della lista unica rene RER l'idoneità a *trapianto di rene singolo senza biopsia o singolo/doppio con biopsia*.

Come precedentemente riportato il trapianto combinato fegato-rene ha priorità allocativa rispetto alla restituzione. Sarà compito del CRT comunicare al CNTo l'eventuale allocazione a un ricevente di trapianto combinato di un fegato di un donatore proposto dal CNTo per restituzione.

◆ **Allocazione donatori anti-HCV positivi**

Ogni volta che è segnalato un donatore anti-HCV positivo è obbligatoria l'esecuzione dell'HCV RNA qualitativo e/o quantitativo. Il donatore è da considerarsi idoneo a rischio accettabile.

- In caso di donatore anti-HCV positivo e **HCV RNA positivo** (o HCV RNA non disponibile prima delle procedure di allocazione) il trapianto potrà essere eseguito su tutti i potenziali riceventi HCV-RNA positivi. Il trapianto (da donatore anti-HCV positivo e HCV RNA positivo) su riceventi HCV RNA negativi (a prescindere dallo stato sierologico per HCV) potrà essere possibile solo se il Centro Trapianti si faccia carico dell'onere della prescrizione della terapia antivirale per HCV (da eseguire il più precocemente possibile e previo specifico consenso informato).
- In caso di donatore anti-HCV positivo e **HCV RNA negativo** il fegato potrà essere allocato a tutti i pazienti della lista (indipendentemente dallo stato sierologico per HCV).

Tutti i riceventi da donatori anti-HCV positivi (HCV RNA negativi o positivi) devono essere monitorati mediante determinazione di HCV RNA quantitativo su sangue periferico a 1, 2, 4, 8 e 12 settimane dopo il trapianto. I risultati devono essere trasmessi al CNT mediante inserimento obbligatorio nel SIT.

◆ **Allocazione donatori HBsAg positivi**

- In caso di donatori HBsAg positivi con virus Delta positivo, il fegato sarà proposto solo a riceventi HBsAg positivi con virus Delta positivo.
- In caso di donatori HBsAg positivi con virus Delta negativo, il fegato sarà proposto a riceventi HBsAg positivi con virus Delta negativo o ai riceventi HBsAg negativi purché venga sottoscritto idoneo consenso informato e garantita la somministrazione di immunoglobuline specifiche nella fase intraoperatoria e l'inizio di una terapia antivirale specifica (da proseguire indefinitamente).

I donatori HBsAg positivi sono da considerare **idonei a rischio accettabile**.

Per questa tipologia di donatori si rimanda al **Protocollo per la valutazione di idoneità del donatore di organi solidi** (versione 1.0 approvata della seduta CNT del 23 febbraio 2017 ed eventuali successive modifiche che potranno seguire nel corso del tempo)

◆ **Accordo regionale per lo split liver**

Come descritto in precedenza, i donatori con età ≤ 50 anni e con rischio standard vengono prioritariamente proposti dal CNTO per eventuale split adulto-pediatico. Nel caso in cui l'emifegato destro sia assegnato in RER si procederà all'allocazione secondo alternanza 1:1.

In presenza di donatore idoneo per programma Split-Liver e di accettazione di split sinistro secondo algoritmo pediatico, si procederà ad allocare l'emifegato destro nella regione che ha generato il donatore. In caso di accettazione di emifegato destro da parte di urgenza in deroga, urgenza MELD (o eccezione P1) o eccedenza, al centro titolare verrà attribuito anche l'eventuale back-up per fegato intero qualora il fegato in sala non dovesse risultare "splittabile", indipendentemente dalla priorità temporale delle richieste in essere nel prospetto del CNTO.

In presenza di rifiuto di emifegato destro da parte delle eventuali urgenze in deroga o urgenze Meld vigenti (o eccezioni P1), si procederà ad allocazione di emifegato destro nella regione che ha generato il donatore. Il back up per fegato intero sarà contestualmente assegnato alla regione e non sarà considerata l'eventuale urgenza in deroga/urgenza Meld che avesse rifiutato già l'emifegato destro.

In assenza di ricevente per il lobo destro in tutta Italia, si sospenderà l'allocazione dello split e si procederà con quella del fegato intero. In caso di un donatore per il quale non si proceda con lo split adulto-pediatico, ma venga ritenuto, in regione, idoneo per l'esecuzione di uno split, tale procedura potrà essere effettuata.

Per l'allocazione dello split, il Centro titolare dell'alternanza potrà allocare il secondo lobo (o altra porzione del fegato) a un secondo ricevente senza ulteriori modifiche della normale alternanza 1:1.

◆ **Accordo regionale per il prelievo dei reni**

Tutte le volte che una equipe di prelievo fegato si reca presso una sede donativa regionale per prelevare il fegato, la stessa equipe (tranne casi del tutto particolari) proseguirà con il prelievo anche dei reni se giudicati idonei.

Nei casi in cui si rende necessario prelevare solo i reni (fegato prelevato da equipe extraregionali non disponibili a prelevare anche i reni, oppure fegato non idoneo per nessuno) saranno alternativamente i due Centri trapianto di fegato regionali che provvederanno all'effettuazione del prelievo. L'alternanza è controllata dal CRT-ER.

◆ **Accordo regionale sulla tempistica dell'aggiornamento in lista regionale (LR)**

L'aggiornamento della LR è continuo, attuato on-line.

Gli aggiornamenti dell'ISO Score in funzione del MELD-Na vanno eseguiti:

ogni 7 giorni	se MELD-Na proprio ≥ 25
ogni 30 giorni	se MELD-Na proprio tra 18 e 24
ogni 90 giorni	se MELD-Na proprio < 18

◆ **Accordo regionale per il verbale di allocazione**

Anche per l'anno in corso i Centri trapianto hanno la responsabilità di tenere un registro e di archiviare, per ogni donazione utilizzata, la seguente documentazione:

1. i referti degli esami che hanno determinato il calcolo del MELD-Na al trapianto;
2. il verbale di allocazione che deve contenere le motivazioni cliniche dell'avvenuta allocazione e della scelta del ricevente. Nel caso in cui il fegato non sia stato allocato al primo paziente in lista, devono essere esplicitati i motivi della sua prioritizzazione rispetto ad ogni paziente in posizioni precedenti alla sua.

◆ **Accordo regionale per l'anzianità di lista**

I pazienti che scelgono di transitare da un Centro Trapianti regionale all'altro mantengono l'anzianità maturata qualora tale passaggio venga formalizzato entro 6 giorni dal Centro ricevente.

◆ **Programma regionale per indicazioni neoplastiche a trapianto (extra HCC)**

In caso di pazienti affetti da **metastasi da tumore neuroendocrino** (carcinoide), da **colangiocarcinoma ilare** (tumore di Klatskin) non resecabile e da **metastasi da adenocarcinoma del colon-retto**, i 2 Centri Trapianto convengono di utilizzare i seguenti criteri di inserimento in lista:

per il tumore neuroendocrino (inserimento in lista come P3 secondo ISO score 2.0):

- Sintomi: non influente
- Sede tumore primitivo: splancnica
- Istologia: non arruolabile se tumore diverso dal carcinoide
- Ki67 (%): $< 10\%$
- Malattia extraepatica: deve essere assente

per il colangiocarcinoma (inserimento in lista come P "multidisciplinare" secondo ISO score 2.0):

- Brushing o biopsia endobiliare diagnostica per CCA
- Sospetto di stenosi neoplastica in RM con CA19-9 $> 100\text{U/ml}$ in assenza di colangite acuta
- Sospetto di CCA mass-forming a RM o TC $< 3\text{ cm}$ di diametro
- Assenza di estensione extra epatica o linfonodale
- I pazienti saranno sottoposti al protocollo pre-trapianto secondo schemi di terapia neo-adiuvante documentati e motivati da studi clinici.
- Conservare una porzione di campione

Per quanto riguarda il trapianto per colangiocarcinoma intraepatico mass-forming non resecabile, è richiesta l'adesione ad un protocollo di studio nazionale promosso dal CNT. È inoltre necessario informare il comitato etico locale che potrà ritenere sufficiente prendere atto del parere favorevole del comitato etico

del centro che propone lo studio, oppure potrà richiedere tutta la documentazione necessaria in modo tale da emettere un proprio parere favorevole anche localmente in assenza del quale il centro non potrebbe partecipare allo studio.

per le metastasi epatiche da adenocarcinoma del colon-retto (inserimento in lista come P "multidisciplinare" secondo ISO score 2.0):

- presenza di protocollo approvato dal comitato etico dell'Azienda e dal CNT
- l'inserimento in lista di questi pazienti sarà comunicato al CRT e al CNT
- per questi pazienti i Centri forniranno al CRT relazione clinica e spazio-temporale ideale per il trapianto.
- In considerazione del carattere ancora sperimentale di questa tipologia di trapianto, per questi pazienti non si dovrà superare una quota pari al 5% dei trapianti eseguiti nel corso dell'anno precedente per Centro/anno.