

Università degli Studi di Roma “Tor Vergata”

Corso di Dottorato di Ricerca

Metodologie in Medicina Preventiva e Terapia

XXII ciclo

TESI DI DOTTORATO

Caratteristiche della popolazione di donatori e riceventi,
pratica corrente del matching donatore/ricevente nella coorte
dello studio prospettico Liver Match

Dottoranda

Dott.ssa Tania MARIANELLI

Tutor: Prof. Mario Angelico

Responsabile del corso: Prof. Giovanni Rocchi

Anno accademico di discussione della tesi 2009-2010

INDICE

INTRODUZIONE.....	3
BACKGROUND E RAZIONALE DELLO STUDIO.....	6
METODI.....	9
• DATI DEL DONATORE.....	9
• DATI DEL RICEVENTE	9
• DATI PERI-OPERATORI ED OPERATORI.....	10
• DATI DI OUTCOME.....	10
• ANALISI STATISTICA.....	10
BIBLIOGRAFIA.....	11
RISULTATI.....	12
• CARATTERISTICHE DEI DONATORI E FATTORI DI RISCHIO ASSOCIATI A FALLIMENTO DEL GRAFT (GRAFT FAILURE).....	12
• CARATTERISTICHE DEI RICEVENTI E FATTORI DI RISCHIO ASSOCIATI	14
• MATCHING DONATORE / RICEVENTE.....	16
CONCLUSIONI	18

INTRODUZIONE

Il Progetto Liver-Match è uno studio osservazionale, prospettico, disegnato nel corso del 2006 dall'Associazione Italiana Studio Fegato (AISF) e dal Centro Nazionale Trapianti (CNT) con la collaborazione dei Centri Trapianto di Fegato Italiani. Il protocollo finale dello studio è stato terminato nel Dicembre del 2006 ed è stato approvato, nel corso del 2007, individualmente dai Comitati Etici dei singoli Centri Trapianto. La partecipazione dei Centri Trapianto è stata volontaria e al progetto hanno preso parte complessivamente 20 Centri, che rappresentano circa il 90% dell'attività trapiantologica di fegato in Italia.

Il Progetto Liver-Match si propone di creare prospetticamente un ampio data-base nazionale attraverso l'implementazione dei flussi di dati già trasmessi dai Centri Trapianto e dai CIR (Centri Trapianto Interregionali) al CNT, relativo ad una coorte costituita da almeno 1000 trapianti consecutivi eseguiti dai vari Centri Italiani nell'arco di circa un anno; e di analizzarlo primariamente per valutare l'impatto delle diverse modalità di matching donatore/ricevente nei confronti degli outcomes del trapianto di fegato a breve, medio ed a lungo termine (sino a 5 anni).

I Centri partecipanti si impegnano a fornire i dati necessari per la creazione di un data-base comprendente i dati sulle caratteristiche dei donatori, dei riceventi, dei dati peri-operatori ed operatori al momento del trapianto e quindi i dati sul follow-up della coorte considerata per i successivi 5 anni. I dati vengono trasmessi al momento del trapianto, al terzo mese, al sesto mese e quindi annualmente, ed in occasione di eventi che interrompano il follow-up (come ri-trapianto o morte). I dati sono trasmessi per via informatica utilizzando il sito del CNT. Essi vanno ad integrare con apposite schede informatizzate quelli già raccolti.

L'assetto organizzativo del progetto Liver Match comprende: un gruppo di Coordinamento di cui il Prof. Mario Angelico è il responsabile (costituito da un limitato numero di persone, identificate nel gruppo promotore AISF e nei referenti CNT); un Comitato Scientifico, composto dai referenti chirurgici di tutti i Centri aderenti e da un epatologo per Centro, da questi ultimi eventualmente identificato;

un boards di tecnici informatici (che provvedono ad inserire i dati richiesti nel sito, integrandoli con quelli già trasmessi) e di bio-statistici (addetti all'analisi dei dati); ed infine i Data Managers (borsisti AISF operanti presso i singoli Centri Trapianto aderenti) che trasmettono i dati per via informatica attraverso le schede ad hoc predisposte, relative sia ai dati basali che di follow-up .

Nell'ambito di tale progetto rivesto il ruolo di coordinatrice del board dei data managers, sono la responsabile delle procedure di acquisizione e di verifica dei dati e sono parte attiva nel coordinamento generale dello studio e nell'analisi statistica dei dati.

Pubblicazioni

- 2009 M. Angelico T. Marianelli and A. Ricci, on behalf of Liver Match investigators* *A survey on the current practice of liver Transplantation for hepatocellular carcinoma in Italy.*
Abstract e poster presentato Congresso Annuale AISF e EASL di Copenhagen (2009)
- 2009 M. Angelico T. Marianelli and A. Ricci, on behalf of Liver Match investigators* *A survey on the quality of deceased liver donors and their allocation in relation to recipients disease severity in Italy.*
Abstract e poster presentato Congresso Annuale AISF e EASL di Copenhagen (2009)
- 2010 M. Angelico T. Marianelli, S.Faggioli, GL Grazi, on behalf of Liver Match investigators* *Predictors of one-year graft survival after liver transplantation greatly differ between recipients with and without HCV infection: insights from the Liver Match prospective study.*
Abstract presentato Congresso Annuale AISF e poster presentato EASL di Vienna (2010)
- 2010 M. Angelico T. Marianelli, U.Cillo, A.Nardi, on behalf of Liver Match investigators* *Use of steroids after liver transplantation is associated with lower risk of early graft failure (EGF): insights from the Liver Match prospective study.* **Abstract presentato Congresso Annuale AISF e presentazione orale EASL di Vienna (2010)**
- 2010 M. Angelico T. Marianelli, L. Caccamo, A. Gasbarrini, on behalf of Liver Match investigators* *The use of mycophenolate mofetil is a major determinant of one year graft survival after liver transplantation: results from the prospective Liver Match cohort study.* **Abstract presentato Congresso Annuale AISF e presentazione orale EASL di Vienna (2010)**

- 2010 M. Angelico U. Cillo, S. Faggioli, A. Gasbarrini, on behalf of Liver Match investigators* *The role of donor HbcAb positività in predicting poor graft survival after liver transplantation has been underestimated and is unrelated to HBV recurrence: evidence from the Liver Match observational study.*
Abstact presentato Congresso Annuale ILTS (2010)
- 2010 M. Angelico, T Marianelli, U. Cillo, A. Gasbarrini, on behalf of Liver Match investigators* *Improved one-year graft survival in liver transplant recipients mychophenolate mofetil: results of the Liver Match prospective corth study.*
Poster al Congresso DDW (Digestive disease week) 2010 a New Orleans
- 2010 M. Angelico T. Marianelli, U.Cillo, A.Nardi, on behalf of Liver Match investigators* *Use of steroids after liver transplantation is associated with lower risk of early graft failure (EGF): insights from the Liver Match prospective study.*
Poster al Congresso ATC (American Transplant Congress) 2010 a San Diego

Come ho già ricordato, lo scopo principale dello studio Liver Match è quello di definire le condizioni ottimali di matching donatore ricevente capaci di influenzare l'outcome a breve, medio e lungo termine dei trapianti di fegato in Italia.

In questo lavoro vi presento le caratteristiche dei donatori e dei riceventi che costituiscono la coorte del progetto Liver Match e la pratica corrente del matching donatore /ricevente.

BACKGROUND E RAZIONALE DELLO STUDIO.

Per trapianto di fegato s'intende la sostituzione di un fegato originale "malato" con un fegato normale ottenuto da un donatore cerebralmente morto.

Il trapianto di fegato rappresenta attualmente l'unica forma di terapia per le malattie terminali acute e croniche e per numerose patologie metaboliche e congenite che coinvolgono il fegato (1).

Anche se il primo tentativo di trapianto fu eseguito circa 40 anni fa (nel 1963 da Thomas Starzl all'Università del Colorado, a Denver, su un bambino affetto da atresia biliare, che non sopravvisse alla procedura) (2) la formulazione di regole per l'attribuzione di priorità nella gestione della lista di attesa nel trapianto di fegato si è evoluta solo negli ultimi due decenni. Il numero sempre più elevato di pazienti sottoposti a trapianto ha, infatti, imposto la necessità di regolamentare il reclutamento e l'allocazione degli organi da trapiantare. Le caratteristiche del donatore è una componente cruciale nel processo di allocazione dell'organo che può avere un profondo impatto sul outcome del trapianto.

L'aumento della richiesta di trapianti di fegato da un lato ed il numero ridotto di organi disponibili dall'altra ha portato ad un crescente l'utilizzo di cosiddetti "organi marginali" (3). Per quanto tale definizione sia comunemente accettata dalla comunità scientifica trapiantologica, si sottolinea che la definizione di "organo marginale" è un concetto in continua evoluzione. In linea generale, può essere definito marginale, o non standard, un organo il cui utilizzo si associa ad un aumentato rischio di insufficienza o disfunzione dopo trapianto, in grado di causare nel ricevente una maggiore incidenza di morbidità e mortalità post-operatorie.

La complicità più temuta, ed anche più facilmente documentabile, è rappresentata dalla *primary non-function* (PNF), con cui si intende la mancata ripresa funzionale del fegato non secondaria a trombosi dell'arteria epatica, complicanze biliari, ripresa di malattia o rigetto acuto, con necessità di ritrapianto entro 7 giorni per evitare la morte del paziente (1). Nel corso degli anni, pur aumentando il numero di fegati marginali utilizzati per trapianto, il miglioramento delle tecniche chirurgiche e rianimatorie e delle procedure organizzative ha permesso di ridurre drasticamente l'incidenza di PNF. A conferma di ciò, i dati del Centro Nazionale (CNT) degli ultimi due anni documentano, nei Centri trapianto italiani, un'incidenza di PNF tra l'1% ed il 3%.

Se la PNF rappresenta ormai un evento raro, anche se drammatico per le sue implicazioni, ben diversa è la situazione di una serie di condizioni caratterizzate sostanzialmente da una disfunzione dell'organo dopo trapianto, potenzialmente reversibile, ma di significato clinico e prognostico non facilmente inquadrabile.

Nel corso degli anni sono state proposte numerose entità nosologiche nelle quali parametri di danno epatocitario (ad es. transaminasi), di colestasi (ad es. bilirubina, fosfatasi alcalina e gamma-GT) e di funzionalità epatica (ad es. tempo di protrombina) sono stati variamente utilizzati per indicare la disfunzione del fegato nella fase iniziale dopo trapianto. Anche se tali condizioni sono potenzialmente reversibili, il loro sviluppo si associa a una maggiore incidenza di ritrapianto entro 1 mese, la cosiddetta *delayed non-function* (DNF), a una minore sopravvivenza dell'organo e del paziente a 6 e 12 mesi, a una prolungata degenza in terapia intensiva e in ospedale ed, infine, a un'aumentata incidenza di rigetto precoce, sepsi ed insufficienza renale.

Recenti acquisizioni, inoltre, suggeriscono che definire il concetto di marginalità di un organo solo in base agli eventi avversi che si verificano nelle prime settimane dopo trapianto è molto limitativo. La dimostrazione che la ricorrenza di epatite C è più precoce e prognosticamente più severa nei pazienti HCV-positivi trapiantati con fegati provenienti da donatori ultracinquantenni è la prova che la marginalità di un

organo deve essere valutata in uno spazio temporale molto più prolungato e non prescindendo dal matching donatore/ricevente.

Un altro importante aspetto che sta emergendo negli ultimi anni è il potenziale effetto sinergico della concomitante presenza di almeno due fattori di marginalità.

Su questa base il concetto di donatore marginale è stato sostituito con quello di “*extended donor criteria*” (ECD). ECD sono essenzialmente definiti dalla presenza di uno o più dei seguenti fattori: età elevata del donatore, tempo lungo d'ischemia fredda e tipologia di organo trapiantato (split o fegato ridotto), che se associati aumentano il rischio di graft loss (4). Altri fattori addizionali che sono considerati come una potenziale causa di alto rischio di graft failure includono: un alto valore di BMI ed una morte del donatore non per cause traumatiche, mentre sono insufficienti e controversi i dati presenti in letteratura che riguardano il grado di steatosi epatica ed il valore di natriemia sierica del donatore.

Un notevole avanzamento nella definizione di “extended donor criteria” è stato recentemente ottenuto con l'introduzione del concetto di “donor risk index”.

Questo nuovo score di misurazione ha provveduto per la prima volta a definire una stima continua del rischio associato al donatore, basato sulla valutazione di 7 variabili che sono state introdotte in un modello di analisi multivariata di Cox regression ottenute da oltre 20 mila trapianti eseguiti negli Stati Uniti dal 01 gennaio 1998 al 21 dicembre del 2002 (5). Le variabili utilizzate per il calcolo del DRI comprendono 3 caratteristiche demografiche del donatore (età, altezza e razza), la causa di morte (trauma o non traumatica), la tipologia di donazione (a cuore battente o dopo arresto cardiaco), l'uso di split o di organi parziali e la distanza di allocazione (locale, regionale o nazionale). La principale limitazione del DRI è che questo indice è stato ottenuto da un'analisi retrospettiva di dati e che non tiene conto di fattori potenziali di marginalità del donatore come la presenza di steatosi epatica, o il rischio di trasmissione di infezioni (o anche di neoplasia). Infine un altro limite è rappresentato dal fatto che tale indice è difficilmente applicabile in un contesto europeo dove non ci sono diversità di razza, i trapianti vengono eseguiti su donatori a cuore battente e le distanze tra i singoli ospedali non sono paragonabili a quelle del contesto americano.

METODI

Il data base prospettico, costituito da un totale di 1491 trapianti di riceventi adulti eseguiti consecutivamente da i singoli Centri Trapianto di Fegato Italiani dal 01 giugno 2007 al 31 maggio 2009, comprende:

Dati del donatore

I dati relativi al donatore includono le seguenti variabili: età, sesso, causa di morte (trauma, emorragia cerebrovascolare, anossia e altro), altezza, peso, BMI, dati biochimici (creatinemia, sodio sierico e glicemia), emoganalisi (PaO₂, PaCO₂, HCO₃, ph e % saturazione HbO₂), uso di farmaci vasoattivi/alcool, status infettivologico (CMV, EBV, HCV, HBV) ed altri fattori di comorbidità. Inoltre, un sottogruppo costituito da 1058 donatori (70.96%) ha eseguito una biopsia epatica pre-trapianto e i dati istologici ottenuti comprendono la presenza e/o assenza e la percentuale di steatosi micro / macro-vescicolare, di necro-infiammazione e di fibrosi.

Dati del ricevente

I dati del ricevente si riferiscono sia al momento dell'immissione in lista di trapianto, che relativamente al momento del trapianto e includono le seguenti variabili:

età, sesso, altezza, peso, BMI, dati biochimici (creatinina, bilirubina, INR, sodio sierico e glicemia), indicazione al trapianto (cirrosi virale, cirrosi alcolica, malattia colestatica, cirrosi criptogenetica, cirrosi autoimmune, eccezioni CNT, con o senza epatocarcinoma), severità clinica di malattia (CTP-UNOS, MELD biochimico e MELD modificato), status infettivologico (CMV, EBV, HCV, HBV, HDV e HIV) e presenza o meno di TIPS. Per i riceventi con epatocarcinoma (HCC) vengono raccolti dei dati aggiuntivi: numero e dimensioni del nodulo tumorale, stadio della neoplasia secondo i Criteri di Milano, eventuale esecuzione di una procedura di down-staging e tempo medio di attesa in lista.

Dati peri-operatori ed operatori

I dati peri-operatori comprenderanno i dati relativi alla tecnica del trapianto, numero di organi prelevati e tipologia di organo (fegato intero, split o ridotto) e i dati relativi al prelievo: modalità della biopsia (tru-cut o cuneo), momento della biopsia (al

prelievo, black-table pre-impianto o post-riperfusione), ed il tipo di liquido di conservazione utilizzato (Belzer, Wisconsin, Celsior).

I dati operatori includono: la durata totale dell'intervento e delle sue singole fasi, i tempi d'ischemia fredda, il peso dell'organo, le unità di emazie, plasma e piastrine trasfuse e la registrazione di eventuali episodi di ipotensione. Sono anche raccolti i dati relativi alla terapia immunosoppressiva, sia di induzione che di mantenimento, all'uso di anticorpi monoclonali ed alle modalità di profilassi antibatterica, antifungina ed antivirale utilizzati.

Dati di outcome

La misurazione degli outcomes comprenderà sia quelli a breve termine (Primary non-function e Delayed non-function), che quelli a medio (1 anno) e lungo (5 anni) termine. Saranno registrati i tempi e le cause di decesso del paziente e di perdita del graft, i tempi di degenza in ICU ed in ospedale, la presenza di trombosi dell'arteria epatica (HAT), la frequenza e severità di rigetto acuto, le complicanze vascolari, biliari ed infettive precoci, l'eventuale comparsa di insufficienza renale e la necessità di dialisi. Infine verranno rilevate tutte le possibili cause di morbidità a distanza per il calcolo della sopravvivenza con l'uso di analisi attuariali.

Analisi statistica

Le variabili quantitative sono state descritte attraverso medie, mediane, deviazioni standard ed istogrammi di frequenza; i loro valori attesi sono stati confrontati usando il test t di Student o il test di Wilcoxon (sum rank) in caso di deviazioni importanti dalla normalità. Le variabili qualitative sono state descritte da distribuzioni di frequenza e le possibili associazioni valutate mediante il test del χ^2 o il test esatto di Fisher nel caso di frequenze sparse. Infine le curve di sopravvivenza sono state stimate usando il metodo di Kaplan Meier e confrontate con il Long-rank test; l'analisi multivariata si basa sul modello di Cox. I dati sono stati elaborati mediante il software statistico SAS versione 9.2.

BIBLIOGRAFIA:

1. Merion RM et al. The survival benefit of liver transplantation. American Journal of transplantation 2005;5:307-313
2. Starzl TE et al. Homotransplantation of the liver in humans. Surg Gynecol Obstet 1963;117:659-676
3. Merion RM et al. How can we define expanded criteria for liver donors ? J Hepatol 2006; 45: 188-192
4. Durand F et al. Report of the Paris consensus meeting on Expanded criteria donors in liver transplantation. Hepatology 2008; 14:1694-1707
5. Feng S et al. Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index. Am J Transplant 2006; 6:783
6. Marzano A et al. Prophylaxis and treatment of hepatitis B in immunocompromised patients. Dig liver Dis 2007; 39:397-408.

RISULTATI.

Caratteristiche dei donatori e fattori di rischio associati a fallimento del graft (graft failure).

Cause di morte. Il 56.53% dei nostri donatori è deceduto per emorragia cerebrale, il 26.50 % per trauma cranico, il 4.90% per anossia ed il restante 12.07% per altre cause (es. ictus, tumore primitivo cerebrale, ect). I donatori deceduti per trauma cranico, come si attendeva, hanno un'età media inferiore rispetto ai donatori deceduti per malattie cerebrovascolari (l'età media dei primi è di 36 anni contro i 60 anni del secondo gruppo).

Età. L'età media della nostra popolazione di 1941 donatori è di 52.95 anni (con s.d. di 18.88 e mediana di 56 anni). I maschi rappresentano il 55.13% dei donatori.

Il 42,25% dei nostri donatori ha un'età $\geq$ a 60 anni. In particolare il 20.25% dei donatori ha un'età compresa tra i 60 e 69 anni e il 17.64% dai 70 ai 79 anni. Il 4.02% della popolazione di donatori ha più di 80 anni e il donatore più anziano ha 97 anni.

Fattori metabolici, sovrappeso, e steatosi epatica. La percentuale di donatori con diabete mellito in terapia insulinica è nella nostra popolazione il 7.49%.

La mediana del BMI è di 24.97, indicando che la metà della popolazione di donatori è in sovrappeso e un sottogruppo pari al 10.38% risulta obeso (cioè presenta un BMI ≥ 30). Il 71% dei nostri donatori ha eseguito una biopsia epatica e di questi il 7.45% presenta una steatosi macrovescicolare $\geq$ al 30 %. Tra i due gruppi (biopsia si e biopsia no) le differenze statisticamente significative riguardano esclusivamente l'età e il BMI del donatore. In particolare i donatori che sono stati sottoposti a biopsia epatica risultano essere più vecchi e più grassi.

Infezioni virali. Dei 1941 donatori 14 (0.94%) sono risultati essere HBsAg positivi e 30 (2.01%) sono risultati HCVAbs positivi. Gli anticorpi HBcAb sono risultati presenti nel 16.23% dei donatori. La prevalenza tende leggermente a crescere man mano che si passa dalle regioni del nord, a quelle centrali e a quelle del sud e delle isole della nostra nazione.

I donatori HBcAb positivi, come si attendeva, risultano più anziani se paragonati ai donatori HbcAb negativi (età media 60 anni contro 54 anni, $p < 0.0001$).

Inoltre si osserva che la prevalenza dei donatori HBcAb aumenta dal 8.63 % nei donatori con età inferiore ai 45 anni (fino a 44), al 18.71% in quelli con età compresa tra i 45-60 anni, al 20.17% in quelli con più di 60 anni (60 anni esclusi).

Dati peri-operatori e di tipologia di reclutamento d'organo.

Il valore medio del sodio sierico della popolazione di donatori è pari a 148.50 meq/l, e il 20.58% presenta una sodiemia >155 meq/l.

Il tempo medio d'ischemia fredda (CIT) (intesa come il tempo che intercorre tra il “cross-clamp”, clampaggio dell'aorta del donatore, e la riperfusione, ripristino dell'apporto di sangue ed ossigeno nel ricevente) è risultato essere di 437 minuti, con il 36.92% di trapianti eseguiti con un CIT maggiore di 8 ore e il 9.45% con un CIT maggiore di 10 ore.

In 79 donatori (5.3%) è stata eseguita una tecnica di split, di cui 74 split destri e 5 split sinistri. Inoltre sono stati eseguiti 3 trapianti con fegato ridotto.

Fattori di rischio. Nella nostra popolazione di donatori si osserva la combinazione di due o più fattori di rischio. A titolo di esempio, sono state riscontrate le seguenti percentuali di donatori con almeno 2 fattori di possibile o presunta marginalità:

1. età > 60 anni e morte per causa non traumatica nel 33.5% dei casi;
2. età >60 anni ed ischemia fredda > 480 minuti nel 14.31% dei casi;
3. età >60 anni e sodiemia del donatore >155 meq/L nel 8.38% dei casi;
4. età >60 anni ed obesità ($BMI \geq 30$) nel 4.78% dei casi;
5. età >60 anni e macrostatosi ≥ 30 nel 2.68% dei casi.

Donor Risk Index. Il valore medio del Donor Risk Index nella nostra popolazione è di 1.59 (mediana 1.62). In particolare 512 donatori (42.3%) ha un DRI > 1.7.

Tale valore è considerevolmente più elevato del valore mediano di 1.3 del DRI degli Stati Uniti.

Caratteristiche dei riceventi e fattori di rischio associati

La popolazione dei candidati al trapianto di fegato sta lentamente cambiando nel mondo occidentale, da una parte in relazione al modificarsi della epidemiologia, della storia naturale e delle possibilità diagnosi precoce e di controllo farmacologico di molte epatopatie croniche e epatiche, e dall'altra per l'evolversi dei sistemi utilizzati per l'allocazione e prioritizzazione degli organi. L'adozione del MELD negli USA dal 2002 e successivamente anche in alcuni altri paesi, ha infatti determinato uno spostamento delle indicazioni al trapianto in pazienti con maggiore gravità di malattia e, dall'altra, ad un considerevole aumento delle indicazioni al trapianto per epatocarcinoma, in virtù dell'attribuzione di extra-punti aggiuntivi per i tumori classificati come T2.

La coorte della nostra popolazione di riceventi, ottenuta dello studio osservazionale Liver Match, presenta delle caratteristiche di rilievo che possono così essere riassunte:

- L'età media dei pazienti sottoposti a trapianto di fegato in Italia è di 52.68 anni, con una mediana di 54 anni: quindi virtualmente identica a quella della popolazione dei donatori utilizzata. Quindi, almeno in linea teorica, dovrebbe essere possibile poter effettuare in ambito nazionale un eventuale matching basato sull'età, assegnando ai riceventi organi di pari età.
- Il 77.80% dei riceventi è di sesso maschile (contro solo il 55.13% dei donatori), di conseguenza un cospicuo numero di mismatch per sesso è in ogni caso inevitabile.
- L'epatocarcinoma (HCC) è stata l'indicazione più frequente nella nostra popolazione di riceventi con una percentuale 44.53%, seguito dalle cirrosi virali (HCV e HBV) senza HCC (28.30%), dalla cirrosi alcolica senza HCC (10.32%). Seguono con percentuali minori le colestasi croniche (3.55%), le cirrosi criptogenetiche (3.69%) ed una miscellanea di "eccezioni al MELD secondo la codifica del CNT (6.17%).

- La cirrosi da epatite C (con o senza associato HCC) è la causa etiologica più frequente di indicazione al trapianto nell'intera casistica, rappresentando il 71.03% di tutte le indicazioni per cirrosi virali (che rappresentano a loro volta il 64.59% del totale delle indicazioni). Il 55.53% delle cirrosi HCV-relate sottoposte a trapianto sono associate ad HCC.
- Nel 20.9% delle cirrosi HCV positive senza HCC sono presenti altri fattori di malattia potenzialmente rilevanti (Alcool, HBV, HDV), mentre questa percentuale è minore (8.5%) e limitata alla concomitanza di infezione da HBV tra le cirrosi HCV positive con HCC.
- La cirrosi HBsAg positiva (con o senza associato HCC) rappresenta il 28.97% di tutti trapianti eseguiti per cirrosi e nel 60.22% dei casi è associata ad HCC.
- La cirrosi HDV positiva (con o senza associato HCC) rappresenta il 10.8% di tutti trapianti eseguiti per cirrosi e nel 37.9% dei casi è associata ad HCC.
- Se ne deduce che mentre HCV ed HBV chiaramente comportano un eccesso di rischio per HCC, questo non può dirsi per HDV.
- La media nazionale del MELD al momento del trapianto, sull'intera casistica (n=1491) è stata di 16.84, con una mediana di 15. I valori corrispondenti relativi all'intera casistica dei pazienti trapiantati senza HCC è stata di 19.68, con una mediana di 18; quella dell'intera casistica dei pazienti con HCC è stata di 13.15, con una mediana di 12.
- Il 15.03% dei riceventi di trapianto di fegato in Italia è diabetico (cioè poco più del doppio dei corrispondenti donatori (7%).
- Il 49.9% dei riceventi di trapianto di fegato trapiantati in Italia è HBcAb positivo. La distribuzione di questi 744 riceventi mostra un lieve incremento di prevalenza procedendo dal nord verso il centro-sud del paese (47.9% contro il 54.9%). I donatori HBcAb positivi sono di poco più anziani dei donatori HBcAb negativi (media 53.3 v.s. 51.8, differenza tuttavia non statisticamente significativa).

- Tra i 557 trapianti eseguiti in Italia nel suddetto periodo per HCC il 7% (n=39) sono risultati essere incidentali (cioè erano assenti al momento dell'immissione in lista); l'1.1% (n=6) non era associato a cirrosi.
- Tra i 664 trapianti eseguiti per HCC 625 erano presenti al listing, e di questi solo su 591 conosciamo i dati dello stadio T dell'epatocarcinoma. In particolare, sulla base dei dati pre-trapianto il 20.5% era classificato come T1, il 66.7% come T2, ed il 12.8% come T3 (il restante 5.4%, n=34, non è stato classificato per incompletezza di dati).
- Rispettivamente il 42% degli HCC T1, il 58% degli HCC T2 ed il 54% degli HCC T3 sono stati sottoposti a procedure di retrostadiazione (downstaging) prima dell'immissione in lista o durante il periodo di attesa in lista.

Matching donatore / ricevente

Associazione tra caratteristiche del donatore e presenza/assenza di cirrosi HCV nel ricevente. (tabella 4)

I donatori allocati a riceventi con cirrosi epatica HCV non presentano differenze significative per molte loro caratteristiche. In particolare non si osserva una differenza tra i due gruppi rispetto all'età del donatore, al BMI e alla causa di morte. La sola differenza presente è che i donatori allocati a riceventi con cirrosi HCV sono stati sottoposti ad un minor numero di split (3.66% rispetto al 6.69% dei donatori allocati a riceventi HCV negativi).

Associazione tra caratteristiche del donatore e presenza/assenza di epatocarcinoma nel ricevente. (tabella 6)

I donatori allocati a riceventi con HCC sono significativamente più vecchi e hanno un BMI più elevato se paragonato a quelli allocati a riceventi HCC negativi (presentano anche alla biopsia una percentuale più elevata di steatosi, differenza che tuttavia non risulta essere statisticamente significativa). Inoltre i donatori allocati a riceventi con HCC sono stati sottoposti ad un maggior numero di split ed il trapianto presenta dei tempi d'ischemia in media più brevi.

Associazione tra caratteristiche del donatore e presenza/assenza di split.

(tabella 8)

I graft che sono stati sottoposti a split appartenevano a donatori più giovani (età mediana 31 anni contro 57 anni, $p < 0.0001$), deceduti per trauma, con un BMI più basso (BMI mediano di 23.4 contro 25.1, $p = 0.0003$) e con un valore di steatosi macrovescicolare più ridotto (valore medio di 4.1 contro 7.1, $p = 0.0212$).

Associazione tra donatore HbcAb positivo e ricevente.

La donazione di un organo HbcAb positivo si associa ad un rischio di trasmissione di infezione HBV in relazione allo stato virologico del ricevente. Nella nostra popolazione i donatori HbcAb positivi sono 242 (16.23%) di questi 150 (62%) sono stati allocati a riceventi HbcAb positivi e 92 (38%) a riceventi HbcAb negativi.

Dei 150 riceventi HbcAb positivi 69 sono HbsAg positivi, 37 HbsAg negativi e HbsAb positivi e 44 HbsAg e HbsAb negativi. Questo ultimo gruppo di riceventi ha un rischio variabile dal 10-15 % di sviluppare un'infezione da HBV e per tale motivo deve essere sottoposto a terapia di profilassi con immunoglobuline o analoghi nucleosidici.(6) Non abbiamo dati specifici riguardo la terapia di profilassi poiché tale informazione non è contenuta nel data base.

Dei 92 riceventi HbcAb negativi 14 sono HbsAb positivi (e quindi non a rischio) mentre 78 sono HbsAb negativi (e quindi potenzialmente a rischio d'infezione). Al momento conosciamo la terapia di profilassi nel 23.08% dei riceventi:

- 44.44% solo lamivudina,
- 55.56% lamivudina in associazione a immunoglobuline.

CONCLUSIONI

Il profilo dei donatori utilizzati in Italia per il trapianto di fegato è caratterizzato da una probabilità di avere almeno un fattore di potenziale marginalità nel 87.33% dei casi (dato ottenuto considerando i fattori di marginalità documentati in letteratura: età del donatore maggiore di 60 anni, causa di morte non per trauma e tempo d'ischemia fredda maggiore di 8 ore).

La popolazione dei donatori italiani è più anziana di quella americana ed è meno frequentemente obesa, sebbene la metà sia in sovrappeso.

La probabilità di presenza di due o più fattori di marginalità è particolarmente elevata. Tra i fattori che contribuiscono maggiormente a questo maggior profilo di rischio, oltre all'età avanzata, spicca la elevata prevalenza di HbcAb. Mentre, sul rischio di fallimento del graft, l'impatto del tempo d'ischemia fredda risulta limitato.

Per quanto riguarda la nostra popolazione di riceventi, l'epatocarcinoma (HCC) è risultata essere l'indicazione più frequente con una percentuale 44.53%. Questo quadro è profondamente diverso da quello descritto sui dati Italiani nel periodo 2000-2002, durante il quale la frequenza di HCC come indicazione primaria al trapianto era molto inferiore (18%). E' probabile che l'abnorme numero di HCC sottoposti a trapianto di fegato in Italia, superiore a nostra conoscenza a quello riportato in qualunque altro paese, sia stato conseguenza di due elementi: 1) la mancanza di indicazioni a livello nazionale relativamente ai criteri di attribuzione della priorità nella lista, ed in particolare la vigente volontarietà e discrezionalità relativamente all'uso del MELD; 2) la contemporanea indicazione, convenuta in sede CNT, di attribuire 22 punti di MELD ai tumori in classe T2, che ha spostato nettamente l'indicazione al trapianto a favore di pazienti con HCC, la maggior parte dei quali con buona funzione epatica residua. Infatti, mentre il valore medio del MELD tra i pazienti senza HCC è pari a 19.9, nei pazienti con HCC tale valore è solo di 13.2.

Infine, dall'analisi dei dati emerge che non vi è una chiara politica di matching adottata dai singoli Centri Trapianto Italiani. Non viene eseguito uno specifico matching tra le caratteristiche demografiche (età, sesso, BMI) del donatore e le caratteristiche demografiche e di severità clinica (MELD) del ricevente.

Le uniche associazioni selettive tra le caratteristiche del donatore e quelle del ricevente, che compaiono nell'analisi, riguardano due specifiche indicazioni al trapianto che sono l'HCC e la cirrosi HCV e la presenza o assenza di esecuzione di split.

I donatori allocati a riceventi con HCC sono significativamente più vecchi e hanno un BMI più elevato se paragonato a quelli allocati a riceventi HCC negativi; i donatori allocati a riceventi con cirrosi HCV sono stati sottoposti ad un minor numero di split.

I graft che sono stati sottoposti a split appartenevano a donatori più giovani, deceduti per trauma, con un BMI più basso e con un valore di steatosi macrovescicolare più ridotto se paragonati ai graft che non sono stati sottoposti a split.

(tabella n.1)

Recipients Characteristics (1491)			
	Mean (or n)	Median (or %)	SD
Age (<i>years</i>)	52.68	54.00	9.85
Male sex	1160	77.80	
Diabetes	216	15.03	
Weight (<i>kg</i>)	73.06	72.00	13.09
Height (<i>cm</i>)	169.80	170.00	9.12
BMI	25.25	24.96	3.64
BSA (<i>m</i> ²)	1.85	1.85	0.19
MELD	16.84	15.00	7.89
Sodium	137.20	138.00	4.82
Creatinine	1.15	1.00	0.89
Bilirubin	6.21	2.60	9.67
INR	1.59	1.40	0.72

(tabella n.2)

Donors Characteristics (1491)			
	Mean (or n)	Median (or %)	SD
Age (<i>years</i>)	52.95	56.00	18.88
Male sex	822	55.13	
Cause of death			
Trauma	395	26.49	
Anoxia	73	4.90	
Cerebral hemorrhage	843	56.53	
Other	180	12.07	
BMI	25.29	24.97	3.78
BSA (<i>m</i> ²)	1.84	1.84	0.21
Sodium	148.50	148.00	9.43
Split	79.00	5.30	
Cold ischemia	447.50	437.00	121.01
Cold ischemia ≥ 600	157	10.75	
Macrosteatosis	7.02	3.00	10.79
Macrosteatosis ≥ 30	77	7.45	
DRI			
DRI > 1.7			

(tabella n.3)

Characteristics of Recipients by HCV							
Characteristics	Recipients HCV positive (684)			Recipients HCV negative (807)			p-value
	Mean (or n)	Median (or %)	SD	Mean (or n)	Median (or %)	SD	
Age (years)	54.04	55.00	8.37	51.53	54.00	10.81	0.0006
Male sex	558	81.58		602	74.60		0.0004
Diabetes	115	17.56		101	12.91		0.0536
Weight (kg)	74.65	74.00	12.99	71.71	70.00	13.03	<0.0001
Height (cm)	170.20	170.00	9.36	169.40	170.00	8.90	0.0222
BMI	25.64	25.25	3.65	24.92	24.77	3.60	0.0016
BSA (m ²)	1.87	1.87	0.19	1.83	1.82	0.20	<0.0001
MELD	15.92	14.00	7.36	17.61	16.00	8.23	0.0014
Sodium	137.00	137.00	4.61	137.40	138.00	4.99	0.0298
Creatinine	1.07	0.99	0.69	1.22	1.00	1.03	0.0105
Bilirubin	5.11	2.40	8.01	7.13	2.80	10.79	0.0701
INR	1.54	1.40	0.51	1.64	1.40	0.85	0.4334

(tabella n.4)

Characteristics of Donors by Recipient HCV Status							
Characteristics	Recipients HCV positive (684)			Recipients HCV negative (807)			p-value
	Mean (or n)	Median (or %)	SD	Mean (or n)	Median (or %)	SD	
Age (years)	53.55	56.00	18.07	52.45	55.00	19.53	0.5961
Male sex	368	53.80		454	56.26		0.6946
Cause of death							0.3919
Trauma	184	26.90		211	26.15		
Anoxia	41	5.99		32	3.96		
Cerebral hemorrhage	380	55.56		463	57.37		
Other	79	11.55		101	12.51		
BMI	25.36	24.93	3.87	25.24	25.06	3.70	0.9036
BSA (m ²)	1.84	1.85	0.21	1.84	1.83	0.21	0.5440
Sodium	148.80	148.00	9.61	148.20	148.00	9.27	0.2049
Split	25	3.66		54.00	6.69		0.0157
Cold ischemia	446.30	435.00	121.83	448.50	440.00	120.39	0.7613
Cold ischemia $\geq$ 600	72	10.76		85	10.74		
Macrosteatosis	7.21	5.00	10.49	6.86	2.00	11.07	0.5331
Macrosteatosis $\geq$ 30	38	7.82		39	7.12		
DRI							
DRI > 1.7							

(tabella n.5)

Characteristics of Recipients by Recipient HCC Status							
Characteristics	Recipients HCC positive (664)			Recipients HCC negative (827)			p-value
	Mean (or n)	Median (or %)	SD	Mean (or n)	Median (or %)	SD	
Age (<i>years</i>)	56.26	58.00	7.23	49.80	51.00	10.69	<0.0001
Male sex	587	88.40		573	69.29		<0.0001
Diabetes	106	16.67		110	13.73		0.2406
Weight (<i>kg</i>)	75.47	75.00	11.62	71.15	70.00	13.85	<0.0001
Height (<i>cm</i>)	170.60	170.00	8.14	169.10	170.00	9.78	0.0028
BMI	25.89	25.62	3.30	24.74	24.49	3.81	<0.0001
BSA (<i>m</i> ²)	1.89	1.88	0.17	1.82	1.82	0.20	<0.0001
MELD	13.15	12.00	6.23	19.86	18.00	7.83	<0.0001
Sodium	138.20	138.00	4.33	136.40	137.00	5.06	<0.0001
Creatinine	0.99	0.90	0.47	1.28	1.00	1.11	<0.0001
Bilirubin	3.23	1.60	5.82	8.65	4.10	11.36	<0.0001
INR	1.39	1.30	0.40	1.76	1.50	0.87	<0.0001

(tabella n.6)

Characteristics of Donors by Recipient HCC Status							
Characteristics	Recipients HCC positive (664)			Recipients HCC negative (827)			p-value
	Mean (or n)	Median (or %)	SD	Mean (or n)	Median (or %)	SD	
Age (<i>years</i>)	55.58	58.00	18.27	50.85	53.00	19.10	<0.0001
Male sex	373	56.17		449	54.29		0.5004
Cause of death							0.2295
Trauma	161	24.25		234	28.29		
Anoxia	29	4.37		44	5.32		
Cerebral hemorrhage	390	58.73		453	54.78		
Other	84	12.65		96	11.61		
BMI	25.52	25.39	3.73	25.10	24.80	3.80	0.0192
BSA (<i>m</i> ²)	1.84	1.85	0.20	1.83	1.83	0.21	0.4878
Sodium	149.00	148.00	9.77	148.10	148.00	9.14	0.1790
Split	26.00	3.92		53.00	6.41		0.0434
Cold ischemia	437.60	423.50	117.67	455.50	452.50	123.15	0.0013
Cold ischemia $\geq$ 600	58	8.87		99	12.28		
Macrosteatosis	7.37	5.00	10.98	6.71	2.00	10.62	0.2102
Macrosteatosis $\geq$ 30	39	7.85		38	7.08		
DRI							
DRI $>$ 1.7							

(tabella n.7)

Characteristics of Recipients by Split							
Characteristics	Split yes (79)			Split no (1412)			p-value
	Mean (or n)	Median (or %)	SD	Mean (or n)	Median (or %)	SD	
Age (<i>years</i>)	48.68	50.00	12.21	52.90	55.00	9.65	0.0031
Male sex	41	51.90		1119	79.25		<0.0001
Diabetes	8	11.27		208	15.23		0.5183
Weight (<i>kg</i>)	64.95	64.00	13.29	73.51	73.00	12.93	<0.0001
Height (<i>cm</i>)	165.50	165.00	9.14	170.00	170.00	9.06	0.0001
BMI	23.59	23.60	3.72	25.34	25.06	3.62	<0.0001
BSA (<i>m</i> ²)	1.72	1.72	0.21	1.86	1.86	0.19	<0.0001
MELD	14.95	14.00	6.89	16.94	15.00	7.93	0.0482
Sodium	137.00	136.00	4.69	137.20	138.00	4.83	0.4638
Creatinine	1.02	1.00	0.52	1.16	1.00	0.91	0.3939
Bilirubin	4.71	2.30	5.66	6.29	2.60	9.83	0.4453
INR	1.41	1.40	0.34	1.60	1.40	0.73	0.0240

(tabella n.8)

Characteristics of Donors by Split							
Characteristics	Split yes (79)			Split no (1412)			p-value
	Mean (or n)	Median (or %)	SD	Mean (or n)	Median (or %)	SD	
Age (<i>years</i>)	31.78	31.00	13.67	54.14	57.00	18.42	<0.0001
Male sex	51	64.56		771	54.60		0.1064
Cause of death							0.0001
Trauma	37	46.84		358	25.35		
Anoxia	7	8.86		66	4.67		
Cerebral hemorrhage	30	37.97		813	57.58		
Other	5	6.33		175	12.39		
BMI	23.69	23.88	3.49	25.38	25.06	3.77	0.0003
BSA (<i>m</i> ²)	1.81	1.83	0.24	1.84	1.84	0.21	0.4343
Sodium	147.50	146.00	9.23	148.60	148.00	9.44	0.3326
Cold ischemia	456.80	455.00	116.94	447.00	435.00	121.26	0.3714
Cold ischemia $\geq$ 600	10	12.99		147	10.63		
Macrosteatosis	4.06	0.00	8.27	7.12	3.00	10.85	0.0212
Macrosteatosis $\geq$ 30	1	3.12		76	7.58		
DRI							
DRI > 1.7							