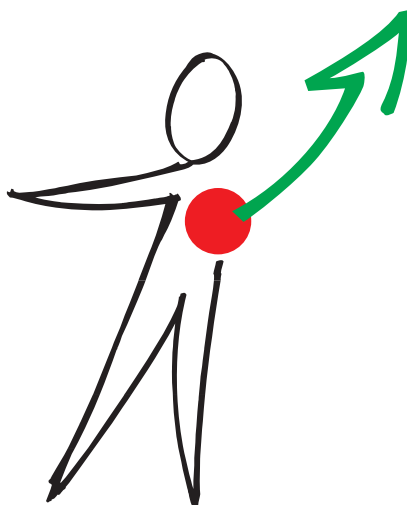


Attività di donazione e trapianto di organi, tessuti e cellule



Perciò, quasi cinque anni fa, insieme ai ricercatori dell'IFC di Pisa, abbiamo pensato di provare a valutare donatori over 55, cosiddetti "marginali", studiando i loro cuori con un'indagine capace di quantificarne in modo preciso la "bontà" sotto il profilo funzionale. L'esame diagnostico con il quale si è potuto in tre anni selezionare 51 donatori marginali e in 19 casi trapiantare un cuore altrimenti escluso per motivi anagrafici o per altra marginalità, è l'ecostress farmacologico con dipiridamolo. Se il test è negativo, il cuore è idoneo alla donazione; se è positivo, il cuore viene escluso e va alla verifica cardioautoptica. La sopravvivenza dei riceventi dei cuori selezionati con eco-stress è stata buona, con dati sovrapponibili a quella dei riceventi di cuore "standard". I dati iniziali vanno ora estesi e verificati in scala più ampia per trasformare l'iniziale "proof of concept" in reale opzione clinica.

Per estendere il protocollo a tutte le regioni italiane sarà necessario il coinvolgimento dei centri trapianto cuore del territorio nazionale, delle organizzazioni trapianti e soprattutto creando una rete cardiologica preparata sul territorio nei diversi centri di neuro rianimazione che statisticamente forniscono il maggior numero di donazioni. È stato attivato un portale web (<http://adonhershers.ifc.cnr.it>) per l'inserimento da parte dei centri periferici delle immagini e delle risposte eco stress, che quando concordanti con la lettura dell'esame nel core lab, danno il via libera per criteri cardiologici all'utilizzo del cuore marginale per trapianto (Fig. 2AD).

Alla fine della sperimentazione scientifica allargata, se questa avrà confermato i risultati soddisfacenti dell'esperienza-pilota, la procedura di reclutamento dei donatori marginali potrà essere normata, entrando tra le procedure standardizzate di buona pratica, e offrire per intero i dividendi medici e sociali di una procedura che ha la potenzialità di abbattere la attuale lista di attesa per trapianto di cuore.

Giorgio Arpesella, Piero Maria Mikus, Tonino Bombardini

Trapianto di fegato

Nel 2010 sono stati eseguiti in regione (figura 24) 127 trapianti di fegato, di cui 126 da donatore cadavere ed 1, domino, da paziente amiloidotico. Dall'inizio del programma (Bologna 1986, Modena 2000) al 31-12-2010 sono stati eseguiti 1.927 trapianti, 1876 da cadavere e 51 da vivente (donatore familiare, o trapianto domino con utilizzo del fegato nativo dei pazienti amiloidotici): 1.440 a Bologna e 487 a Modena. Due trapianti sono stati eseguiti nell'anno a Bologna utilizzando fegati splittati.

Il numero dei trapianti in regione è stato di 29 p.m.p., valore che, come negli anni precedenti, supera i livelli di eccellenza mondiale raggiunti in Spagna. Rispetto al numero di organi teoricamente disponibili (pari al numero dei donatori utilizzati), la percentuale di organi prelevati, definita come "indice di prelievo" (Caldes 1), è stata del 94,8%, mentre la percentuale di organi complessivamente trapiantati rispetto

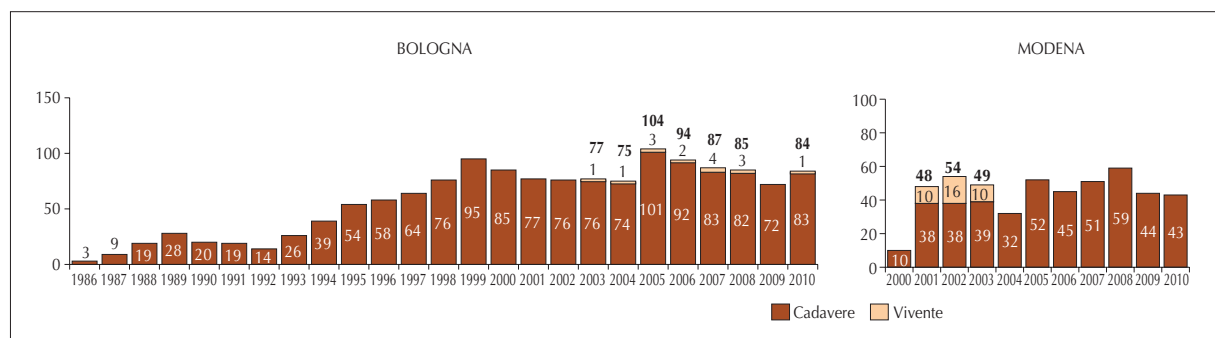


Figura 24 Attività di trapianto di fegato in Emilia-Romagna

agli organi prelevati, definita come “indice di trapianto” (Caldes 2), è stata del 114,5% e dimostra l’efficienza dei Centri regionali nell’utilizzo delle offerte provenienti da altre aree (tabella 13).

Gli 84 trapianti eseguiti a Bologna sono stati effettuati su 80 pazienti (4 sono stati i ritrapianti precoci, 3 entro 1 mese ed 1 a 3 mesi dal primo trapianto): 47 (58,7%) erano residenti in Emilia-Romagna, 33 (41,3%) in altre regioni. I 43 trapianti effettuati a Modena nel 2010 sono stati eseguiti su 40 pazienti (3 ritrapianti precoci entro 15 giorni dal primo trapianto), 28 malati (70%) erano residenti in Emilia-Romagna, 12 (30%) in altre regioni italiane.

Nelle figure 25 e 26 sono riportati il numero e la provenienza dei fegati offerti dal CRT-ER ai due Centri Trapianto di fegato regionali, con i relativi esiti: trapiantati o non utilizzati. Bologna ha trapiantato 10 fegati non utilizzati da Modena, Modena 6 non utilizzati da Bologna, attuando una fattiva collaborazione nell’ambito della rete regionale trapianto di fegato. Il bilancio del 2010 tra i fegati da cadavere donati in Emilia-Romagna e quelli trapiantati in regione è stato di +16 fegati interi e -2 fegati split (tabella 8).

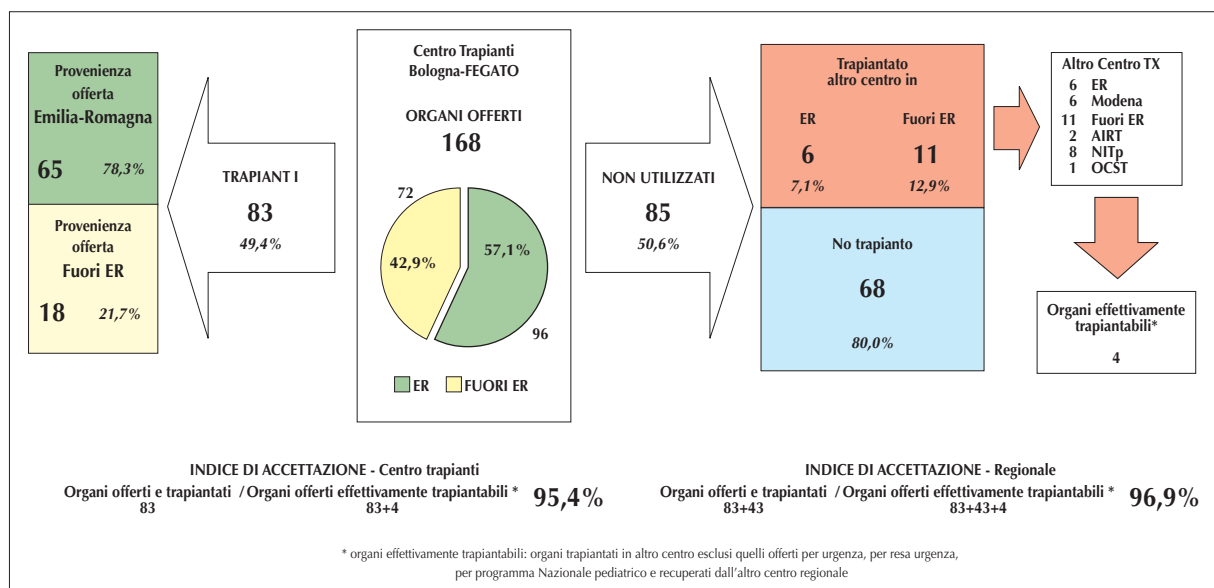


Figura 25 Allocazione organi offerti dal CRT-ER al Centro Trapianti: Fegato - Bologna

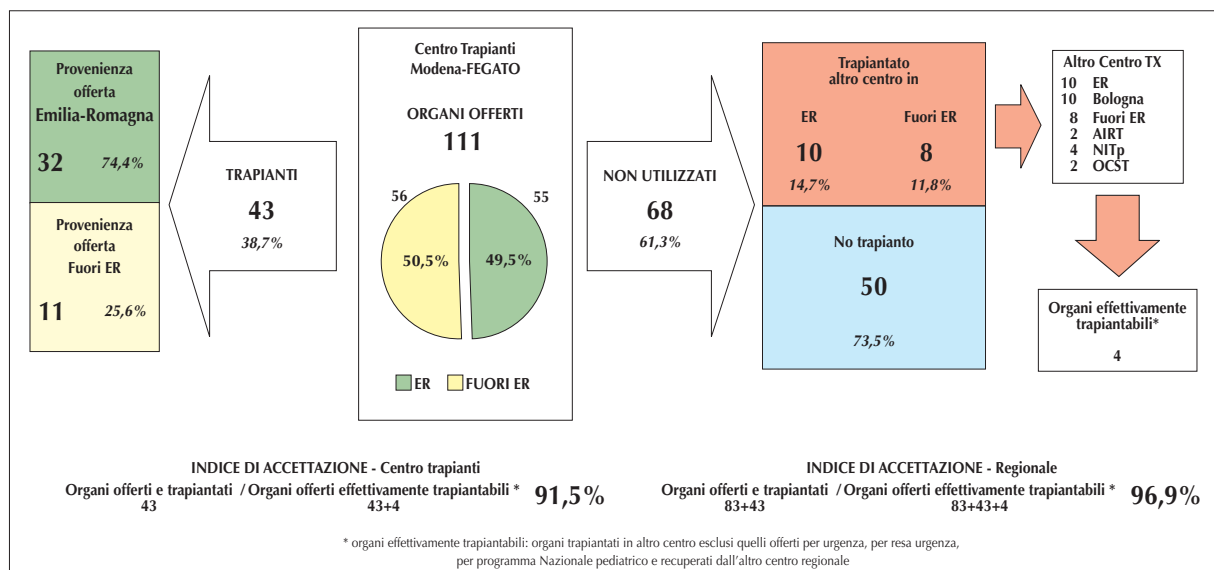


Figura 26 Allocazione organi offerti dal CRT-ER al Centro Trapianti: Fegato - Modena

Nelle tabelle 19 e 20 sono analizzate, per Bologna e Modena, le cause di mancato utilizzo dei fegati loro offerti.

Per calcolare correttamente l'indice di accettazione dei Centri trapianto regionali, a causa dell'operatività della lista unica regionale, bisogna prendere in considerazione, dei fegati non utilizzati, solo quelli rifiutati e trapiantati altrove; l'indice è stato quindi, nel 2010, del 95,4% per Bologna e del 91,5% per Modena. Considerando le performance di accettazione della rete regionale però, l'indice di accettazione regionale è stato del 96,9% (come già detto Bologna ha trapiantato 10 fegati assegnati inizialmente a Modena, e Modena 6 recuperati dopo una prima assegnazione a Bologna).

CAUSA DI MANCATO UTILIZZO	OFFERTE DA DONAZIONI E-R		
	N. OFFERTE	TX ALTRO CENTRO	NO TX
Non idoneo	11	2	9
No riceventi	1	0	1
Patologia dell'organo	2	0	2
Riscontro bioptico	5	0	5
Contemporaneità	1	1	0
Livello rischio donatore inaccettabile in sala	4	0	4
Altro	7	1	6
TOTALE E-R	31	4	27

CAUSA DI MANCATO UTILIZZO	OFFERTE DA DONAZIONI FUORI E-R		
	N. OFFERTE	TX ALTRO CENTRO	NO TX
Non idoneo	25	8	17
No riceventi	10	2	8
Patologia dell'organo	4	0	4
Motivi organizzativi	1	0	1
Contemporaneità	1	1	0
Altro	13	2	11
TOTALE FUORI E-R	54	13	41

CAUSA DI MANCATO UTILIZZO	TOTALE OFFERTE		
	N. OFFERTE	TX ALTRO CENTRO	NO TX
Non idoneo	36	10	26
No riceventi	11	2	9
Patologia dell'organo	6	0	6
Riscontro bioptico	5	0	5
Motivi organizzativi	1	0	1
Contemporaneità	2	2	0
Livello rischio donatore inaccettabile in sala	4	0	4
Altro	20	3	17
TOTALE E-R	85	17	68

Tabella 19 Cause di mancato utilizzo degli organi offerti: Fegato - Bologna

CAUSA DI MANCATO UTILIZZO	OFFERTE DA DONAZIONI E-R		
	N. OFFERTE	TX ALTRO CENTRO	NO TX
Non idoneo	12	2	10
No riceventi	5	3	2
Patologia dell'organo	1	0	1
Altro	5	1	4
TOTALE E-R	23	6	17

Tabella 20 Cause di mancato utilizzo degli organi offerti: Fegato - Modena (continua)

CAUSA DI MANCATO UTILIZZO	OFFERTE DA DONAZIONI FUORI E-R		
	N. OFFERTE	TX ALTRO CENTRO	NO TX
Non idoneo	24	5	18
No riceventi	13	3	10
Patologia dell'organo	1	0	1
Altro	7	4	3
TOTALE FUORI E-R	45	12	32

CAUSA DI MANCATO UTILIZZO	TOTALE OFFERTE		
	N. OFFERTE	TX ALTRO CENTRO	NO TX
Non idoneo	36	7	29
No riceventi	18	6	12
Patologia dell'organo	2	0	2
Altro	12	5	7
TOTALE E-R	68	18	50

Tabella 20 Cause di mancato utilizzo degli organi offerti: Fegato - Modena

La tabella 21 descrive le caratteristiche (classi di età e gruppo sanguigno) dei fegati trapiantati da cadavere a Bologna, l'età media di tali donatori utilizzati a Bologna nel 2010 per trapianto di fegato è stata di 60,2 anni (range 12-89 anni), la mediana 64,5 anni. La figura 27 illustra la distribuzione dei pazienti trapiantati di fegato da donatore cadavere e dal vivente -domino- a Bologna, per residenza degli 80 riceventi.

Classe di età	Num.	%
0-14	1	1,2
15-24	7	8,4
25-34	4	4,8
35-44	7	8,4
45-54	17	20,5
55-65	10	12,0
66-75	19	22,9
75+	18	21,7
TOTALE	83	100,0

Gruppo AB0	Num.	%
0	36	43,4
A	33	39,8
B	9	10,8
AB	5	6,0
TOTALE	83	100,0

Tabella 21 Caratteristiche dei fegati da cadavere accettati e trapiantati dal Centro di Trapianti di Bologna, anno 2010

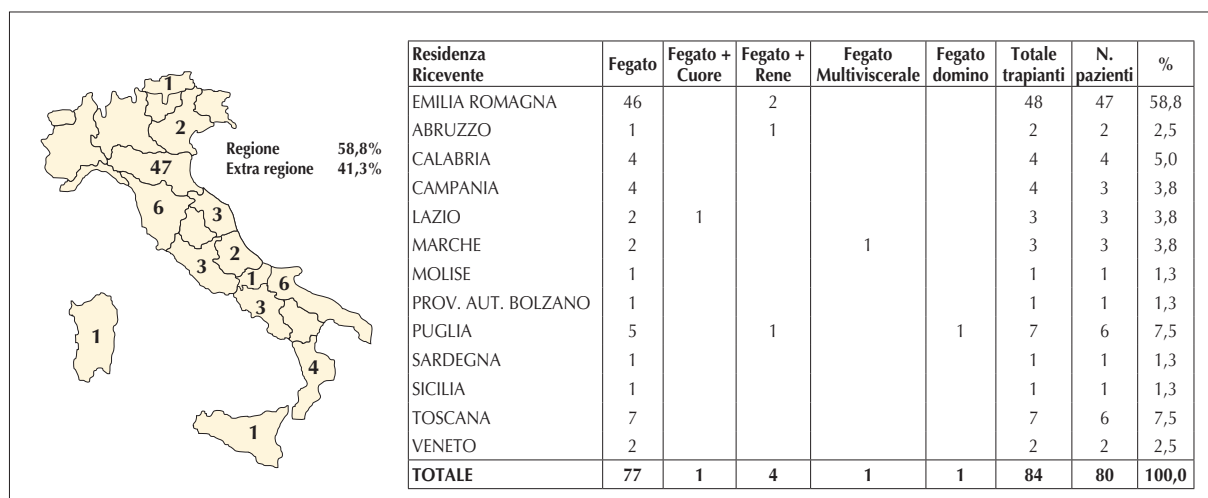


Figura 27 Trapianto fegato da cadavere - Bologna: distribuzione dei riceventi per regione di residenza, anno 2010

La tabella 22 descrive le caratteristiche (classi di età e gruppo sanguigno) dei fegati trapiantati a Modena, l'età media di tali fegati è stata di 63,6 anni (range 28-83 anni), mentre la mediana 69 anni. La figura 28 illustra le regioni di provenienza dei 40 pazienti trapiantati di fegato da cadavere a Modena.

La mortalità in lista, calcolata secondo i criteri utilizzati dal CNT, è stata del 12,7% a Bologna e dell'8% a Modena; il tempo medio di attesa dei trapiantati è stato di 633 giorni a Bologna (mediana 345 giorni) e di 499 giorni a Modena (mediana 380 giorni). L'attesa media, calcolata sulla consistenza di lista al 31-12-2010 era di 845 giorni a Bologna (mediana 376 giorni) e di 626 giorni a Modena (mediana 398 giorni). Il drop-out, cioè l'uscita di lista per eccessivo aggravamento delle condizioni cliniche che ha determinato inidoneità al trapianto, si è verificato in 16 casi a Bologna ed in 11 a Modena.

Classe di età	Num.	%	Gruppo ABO	Num.	%
0-14	0	0,0	0	17	39,5
15-24	0	0,0	A	20	46,5
25-34	2	4,7	B	6	14,0
35-44	2	4,7	AB	0	0,0
45-54	9	20,9	TOTALE	43	100,0
55-65	6	14,0			
66-75	13	30,2			
75+	11	25,6			
TOTALE	43	100,0			

Tabella 22 Caratteristiche dei fegati da cadavere accettati e trapiantati dal Centro di Trapianti di Modena, anno 2010

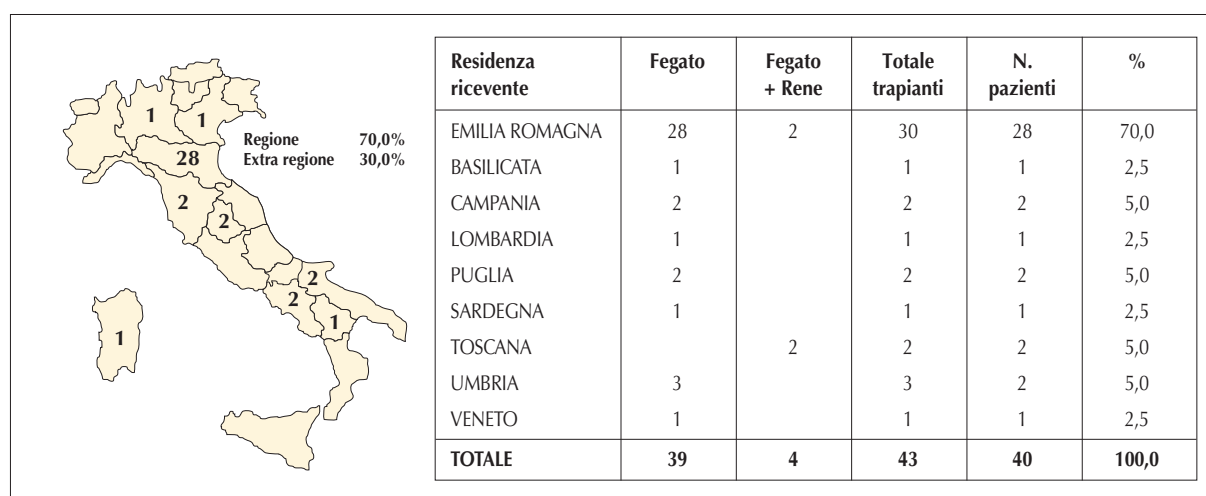


Figura 28 Trapianto fegato - Modena: distribuzione dei riceventi per regione di residenza, anno 2010

Nelle Figure 1FE e 2 FE sono riportate le curve di sopravvivenza, rispettivamente del paziente e dell'organo, per i trapianti di fegato eseguiti a Bologna ed a Modena dal 2000 al 2008, paragonate con quelle globali italiane. Le curve si riferiscono ai trapianti di fegato sull'adulto, e si basano, a livello nazionale, sul 92,8% dei casi, a Bologna sul 93,7% ed a Modena sul 100%.

I dati sono certificati dal Centro Nazionale Trapianti.

Nella tabella seguente vengono riportate le sopravvivenze ad 1 anno, dell'organo e del paziente, nel ricevente adulto, relative all'intera casistica, ma anche "normalizzate", le quali consentono di effettuare un confronto tra i centri, perché i risultati vengono valutati in rapporto a un identico case-mix.

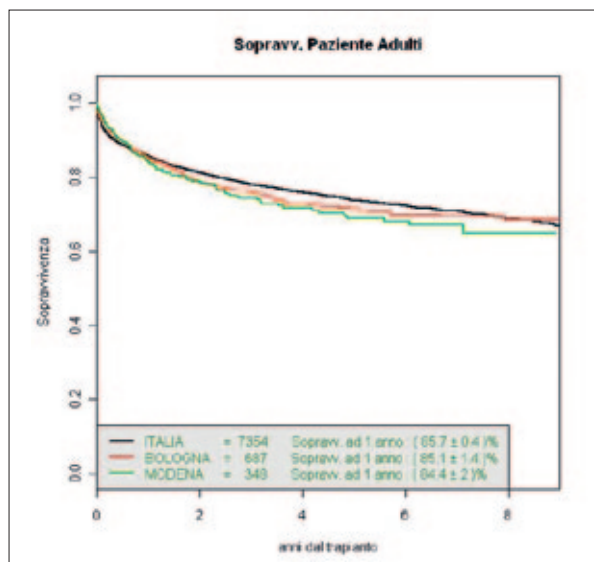


Figura 1FE Sopravvivenza pazienti trapiantati di fegato anni 2000-2008 in Italia e nei 2 Centri regionali

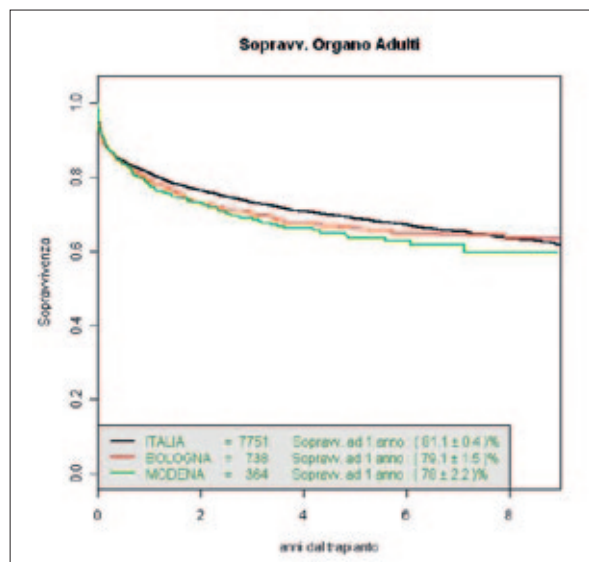


Figura 2FE Sopravvivenza organo (fegato) anni 2000-2008 in Italia e nei 2 Centri regionali

Sopravvivenze ad 1 anno	Sopravvivenza		Sopravvivenza normalizzata	
	Paziente	Organo	Paziente	Organo
BOLOGNA	85,1	79,1	87,7	83,1
MODENA	84,4	78,0	86,3	81,7
ITALIA	85,7	81,1	87,1	83,2

L'adozione del MELD Score in Emilia-Romagna

Nell'anno 2010 l'attività di allocazione degli organi in Emilia-Romagna, per quanto riguarda il trapianto di fegato, ha continuato ad essere regolata secondo gli accordi stabiliti nel 2004 che prevedono per i pazienti in lista di attesa nei due Centri (Bologna e Modena) una lista unica regionale nella quale la stratificazione dei pazienti e la allocazione degli organi avviene per gravità clinica, definita dallo score MELD corretto con parametri accordati fra i due centri trapianto. Tale accordo ha garantito le stesse possibilità di trapianto ai pazienti inseriti in lista in regione, ed ha permesso di uniformare i criteri di inserimento o di esclusione dalla lista fra i due Centri. La lista di attesa unica dell'Emilia-Romagna mantiene, anche nel 2010, una considerevole percentuale di pazienti provenienti da altre Regioni, confermando l'impegno dei nostri Centri Trapianto nel rispondere alle richieste provenienti dalle altre regioni italiane, soprattutto per quanto attiene alcuni tipi di trapianto, quali quelli combinati, per i quali continuiamo ad essere un riferimento a livello nazionale. Nell'anno 2010 sono stati eseguiti 8 trapianti combinati di fegato-rene ed 1 combinato cuore-fegato, attualmente in lista di attesa regionale sono inseriti 3 pazienti in attesa di trapianto combinato fegato-rene e 2 in attesa di trapianto cuore-fegato.

Il MELD biochimico medio dei pazienti trapiantati a Modena e Bologna nel 2010 è stato 19, fra i più alti dei Centri Trapianto italiani.

Nel 2010 il tempo medio di attesa in lista unica pre-trapianto, in merito ai pazienti entrati in lista unica con MELD biochimico >20, è stato di 68 giorni, tale dato evidenzia l'attenzione verso i pazienti con condizioni cliniche più gravi.

Maria Cristina Morelli, Matteo Ravaioli, Roberto Montalti

L'adeguamento alle Linee Guida nazionali per trapianto di fegato

Seguendo le indicazioni delle linee guida nazionali per trapianto di fegato, che prevedono un numero di iscritti in lista non superiore al doppio dei trapianti eseguiti nell'anno precedente, la Commissione Tecnica regionale "trapianto di fegato" ha concordato, nel 2007, di chiudere le proprie liste ai pazienti non residenti in Emilia-Romagna, fatta eccezione per le urgenze e per i casi nei quali ci fosse una certificazione di non trapiantabilità presso i Centri Trapianto della regione di residenza o di afferenza interregionale. I nuovi criteri per l'ammissione in lista per trapianto di fegato dei pazienti residenti fuori regione sono entrati in vigore il 1° marzo 2007. In tale data erano in studio 77 pazienti residenti extra regione presso il centro trapianti di Modena e 107 presso quello di Bologna, per tali malati è stata assicurata la prosecuzione dell'iter di valutazione. Il CRT-ER da allora governa il sistema, registrando ogni nuova iscrizione in lista dei pazienti extra regionali, e conservando le relative documentazioni attestanti la "non trapiantabilità" in altre sedi.

Dal 1° marzo 2007 al 31 dicembre 2010 sono stati inseriti nelle liste per trapianto di fegato dell'Emilia-Romagna 172 pazienti extra-regionali (con una media di circa 4 iscrizioni al mese), 18 dei quali erano già in studio il 28 febbraio 2007; 122 pazienti sono stati inseriti dal centro trapianti di Bologna e 50 dal centro trapianti di Modena, per tutti era certificata l'impossibilità di trapianto in altre sedi.

La percentuale di non residenti iscritti nella lista unica regionale per trapianto di fegato è passata dal 67,1% il 31-12-2006 (337 non residenti/165 residenti) al 62,3% a fine 2007 (293/177), al 53,7% a fine 2008 (187/161), al 45,8% a fine 2009 (132/156), ed al 48,8% il 31-12-2010 (119/125).

In tabella 1EX è riportata la provenienza regionale dei 172 pazienti iscritti in lista in Emilia-Romagna nel periodo di calmieramento della lista.

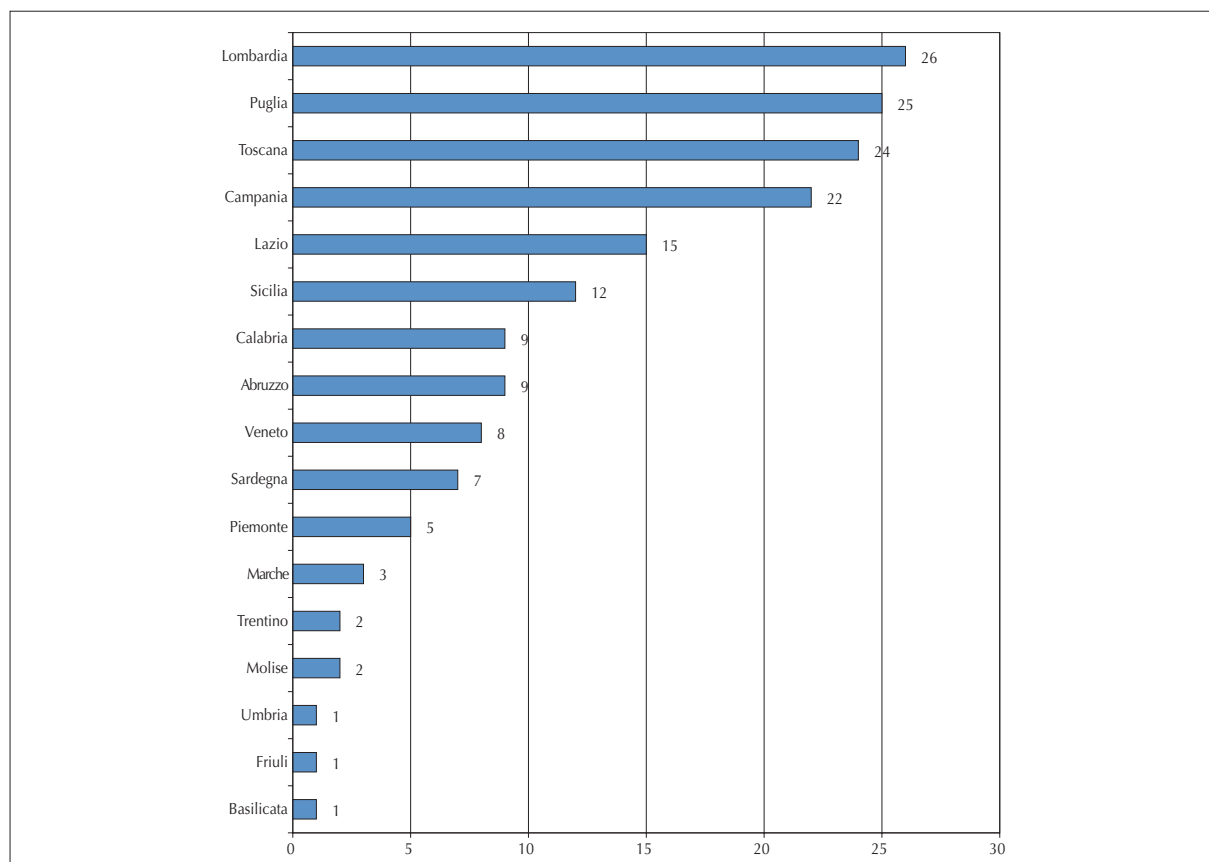


Tabella 1EX Provenienza regionale degli iscritti per trapianto di fegato (1-3-2007/31-12-2010)

I flussi di pazienti extra regionali più alti provengono dalle regioni della Lombardia (15.1%), Puglia (14.5%), Toscana (14%), Campania (12.8%) che formano più del 50% delle iscrizioni extra-regionali. 70 dei 172 pazienti non residenti in regione ed iscritti in lista dall'1-3-2007 al 31-12-2010 sono stati trapiantati: 46 a Bologna e 24 a Modena.

Per un'analisi più approfondita, va rilevato che nel 2007 sono stati eseguiti in regione 138 trapianti su 126 pazienti, di cui 85 (67,4%) erano extraregionali; nel 2008 i 144 trapianti sono stati eseguiti su 135 pazienti, 76 erano gli extraregionali (56,3%); nel 2009 sono stati praticati 116 trapianti su 107 pazienti, di cui 41 extraregionali (38,3%); infine, nel 2010, 127 trapianti sono stati effettuati su 120 pazienti, 45 extraregionali (37,5%). Tali dati rispecchiano la progressiva riduzione dei malati non residenti nella lista unica regionale.

Entro i primi mesi del 2011, come ogni anno, la Commissione Tecnica regionale "trapianto di fegato" rimodulerà le proprie regole di iscrizione in lista e di allocazione degli organi donati, in coerenza con le Linee Guida nazionali.

Lorenza Ridolfi

Trapianto di fegato Bologna

Il numero totale di trapianti eseguiti presso il Centro trapianti di fegato di Bologna nell'anno 2010 è 84, dato che costituisce un incremento rispetto ai trapianti eseguiti nell'anno precedente (73) e quindi un'inversione della tendenza al decremento che era stata riportata nel periodo 2007-2009.

Sono stati realizzati 80 primi trapianti e 4 ritrapianti. La sopravvivenza attuale del paziente è stata del 93%, mentre la sopravvivenza attuale del graft è stata dell'89%. Il punteggio MELD medio, calcolando sia i trapianti che i ritrapianti, è stato 21, valore nettamente al di sopra della media nazionale secondo quanto emerso da un recente studio prospettico multicentrico italiano denominato Liver Match.

L'aumento di poco meno del 10% del numero di interventi svolti rispetto al 2009 rispecchia la politica del Centro di larga accettazione di donatori con criteri estesi; a questo riguardo, l'età mediana dei donatori è stata di 64,5 anni, in linea con quanto verificatosi negli anni precedenti.

Nel tentativo di aumentare il pool dei donatori e del numero di pazienti trapiantati, sono stati eseguiti 2 trapianti split ed un trapianto domino. Nessun donatore, fatta eccezione per alcuni donatori giovani utilizzati per trapianti combinati, soddisfaceva per intero i criteri nazionali per lo split adulto-adulto, ed il fatto che due procedure siano state comunque eseguite nel Centro di Bologna, oltrepassando i suddetti criteri, dimostra un utilizzo al 100% delle risorse disponibili.

Sono stati infine eseguiti 6 trapianti di fegato combinati con altri organi, tra cui un trapianto fegato-cuore, un trapianto multiviscerale ed 4 trapianti fegato-rene.

Nonostante un utilizzo esteso dei donatori disponibili, la mortalità in lista d'attesa è stata del 12,7%, dato sostanzialmente stabile rispetto agli anni precedenti, ma tuttora superiore alla media nazionale. L'aumento del numero totale di trapianti, lo sfruttamento estensivo del pool dei donatori, le gravi condizioni cliniche dei pazienti al momento del trapianto, i buoni risultati in termini di sopravvivenza post-trapianto e la stabilità del numero di pazienti deceduti in lista d'attesa sembra confermare la sensatezza e l'opportunità della politica regionale di limitazione dell'accesso alla lista d'attesa dei Centri di Bologna e Modena da parte dei pazienti provenienti da altre regioni. Un cambiamento di tale politica nel senso di un accesso indiscriminato alla lista d'attesa dei pazienti non residenti in Emilia-Romagna potrebbe causare, a fronte del persistentemente deficitario numero di donatori, un aumento della mortalità in lista ed un peggioramento dei risultati, in ragione del presumibile deterioramento delle condizioni cliniche dei candidati al trapianto dovuto a più lunghi tempi d'attesa.

Diversi studi scientifici prospettici intrapresi negli anni scorsi volgono alla conclusione. Rientrano tra questi: un'analisi della gestione della terapia immunosoppressiva sulla base di un test denominato Immuknown (Cylex), capace di valutare in maniera più precisa rispetto ai comuni esami ematochimici il livello di immunodepressione dei pazienti; un'analisi dell'effetto di un nuovo farmaco immunosoppressore (everolimus) somministrato sin dal giorno del trapianto a pazienti affetti da epatite C nei confronti di un'immunosoppressione standard con inibitori della calcineurina; un ampio studio principalmente mirato all'analisi dell'espressione genica di fegati provenienti da donatori di ampio range di età ed al possibile cambiamento di tale espressione a distanza dal trapianto.

La produzione scientifica si è mantenuta ad un livello elevato ed è stata principalmente indirizzata all'analisi di aspetti tecnici (come il trapianto di pazienti affetti da trombosi portale), al trattamento multimodale di pazienti affetti da epatocarcinoma, all'utilizzo di nuovi farmaci immunosoppressori, all'efficacia di dati morfologici e biochimici nel predire l'aggressività biologica dell'epatocarcinoma, alla combinazione di resezione e trapianto nell'ottimizzare il trattamento dei pazienti affetti da tale patologia in relazione allo scarso numero di donatori.

Antonio D. Pinna e Matteo Cescon

Trapianto di fegato a Modena

Dall'ottobre 2000 a dicembre 2010 sono stati eseguiti presso il Centro Trapianti di Modena, 487 trapianti di fegato in 448 pazienti con un indice di ritrapianto dell'8% (38/487). Nel 2010 sono stati eseguiti 43 trapianti di fegato in 39 pazienti. L'indice di accettazione degli organi da donatore cadavere è sul 75%. La percentuale di sopravvivenza globale ad un anno dell'organo e del paziente trapiantato è risultata del 77.8% e 83.6%. La stretta collaborazione con il centro di trapianti di rene di Modena ha consentito di eseguire dal 2004 al 2010, 23 trapianti combinati fegato-rene, che rappresenta l'esperienza più ampia in Italia. Dal 2003 il centro partecipa al protocollo nazionale sperimentale sul trapianto di fegato in riceventi HIV positivi ed ha all'attivo 25 trapianti di fegato eseguiti in pazienti HIV positivi. I report del CNT evidenziano come il centro di Modena effettui interventi di trapianto di fegato su pazienti ad elevato punteggio MELD. Questo testimonia la capacità del centro nel gestire casi clinici complessi anche se la limitazione all'accesso in lista di attesa di pazienti extraregionali non ha consentito al centro di esprimere tutte le potenzialità in senso quantitativo.

Nel dicembre 2010 il centro ha superato la verifica di accreditamento regionale incrementando il valore dei servizi offerti sul territorio ed il profilo di qualità in termini di sicurezza, qualità, accessibilità, equità e trasparenza. Proseguono, con approvazione del Comitato Etico Provinciale, le sperimentazioni su nuovi protocolli immunosoppressivi basati su Everolimus, Timoglobuline, Sirolimus, Advagraf. Molto soddisfacenti sono state la produzione scientifica su riviste specializzate ad alto impact factor e la collaborazione professionale/scientifica con numerose interfacce esterne nazionali ed internazionali.

Giorgio Enrico Gerunda