

PROCEDURE

Screening per inserimento in lista dei candidati

1. DEFINIZIONI

CMC: Comitato Medico Chirurgico
CRT: Centro di Riferimento Regionale Trapianti
U.O.: Unità Operativa
UNOS: United Network Organ Sharing
C.N.T.: Centro Nazionale Trapianti

2. CONTENUTO

3.1. Premessa

Questo documento ha la finalità di indicare:

1. i criteri e i metodi di valutazione clinico-strumentale del paziente valutabile ai fini dell'inserimento in lista per trapianto di fegato
2. i criteri e i metodi di valutazione clinico-strumentale necessari al follow up dei pazienti già inseriti in lista d'attesa
3. Le modalità di gestione del paziente in presenza di complicanze
4. Le indagini aggiuntive OBBLIGATORIE alle quali sottoporre il paziente HIV positivo.

3.2. Controlli clinico-strumentali sul paziente candidato al trapianto di fegato

Anamnesi, esame obiettivo, peso, altezza, pressione, polso

Esami di Laboratorio	
◆ Biochimici Siero	Glucosio Colesterolo totale Trigliceridi Azoto Ureico Creatininemia Acido urico Proteine Totali Elettroforesi Proteine Bilirubina Frazionata Colinesterasi Fosfatasi Alcalina Gamma GT GOT - GPT LDH Sodio Potassio Calcio Fosforo Magnesio Ferro Trasferrina Ferritina (gene HFE se elevata)
◆ Biochimici Urina (solo in caso di Insuff. Ren)	Urea urine Clearance creatinina Sodio Urina Potassio Urina
◆ Ematologia	Emocromo con formula Piastrine VES

◆ Urina	Esame completo urine
◆ Immunologia	Immunoglobuline dos. Crioglobuline e Criocrito (solo HBV e HCV) Autoanticorpi non-organo specifici
◆ Test Reumatici	Proteina C reattiva
◆ Markers tumorali	Alfa-Fetoproteina Ca 19-9 CEA CA 125 (nelle donne) CA15-3 (nelle donne) PSA (nei maschi)
◆ Ormoni	TSH, FT3 - FT4

Esami della funzionalità coagulativa	
	Attività protrombinica (INR) Hepatoquick aPTT Fibrinogeno D-Dimero Antitrombina III

Indagini sierologiche per malattie da virus	
	Sierologia per HIV Sierologia per Cytomegalovirus Sierologia per Epstein-Barr Sierologia per Herpes Simplex Sierologia per VZV Sierologia per HHV-6 Sierologia per HHV-8 Sierologia per Toxoplasma Sierologia per Lue (FTA Abs) Sierologia per Parvovirus B19 NB: ripetere in occasione del controllo trimestrale gli esami negativi
◆ Markers Epatite	Markers HBV (in caso di negatività vaccinare) HBV-DNA (PCR) Anti delta IgG e IgM Anti HAV (in caso di negatività vaccinare) Anti HCV (se positivo) HCV-RNA quantitativo e Genotipo se Anti HCV positività
◆ Esami colturali per batteri e miceti	Tampone nasale per MRSA Coprocultura Esame parassitologico delle feci (3 campioni) Urinocoltura Tampone faringeo Esame colturale dell'espettorato Tampone vaginale Tutti questi esami da ripetere ogni 3 mesi

Esecuzione intradermoreazione PPD (Mantoux): 5UI da ripetere ogni 6 mesi se cutinegatività

Tipizzazione e gruppo sanguigno

Esami strumentali

Ecografia addominale completa (compresi vescica e prostata negli uomini) con studio Doppler epato-portale con quesito specifico di:

- ◆ pervietà vena porta;
- ◆ presenza di shunt spontanei spleno-renali

Rx torace in 2 proiezioni

Rachide lombare in 2 proiezioni

Ortopantomografia dentaria

PAP test ed eco pelvica, Mammografia se eseguita da più di un anno.

TC spirale dell'addome

Angiografia epatica (nei casi di sospetta trombosi portale)

Esofago-Gastro-Duodenoscopia con valutazione delle varici e gastropatia ipertensiva

Colonscopia (dopo i 50 anni)

Fundus oculi (solo nei pazienti diabetici)

Biopsia epatica (necessaria solo nei casi di epatopatia criptogenetica, eventualmente da eseguire per via transgiugulare se vi sono controindicazioni a quella percutanea)

ERCP e/o RM colangio nelle malattie colestatiche croniche non CBP

RM cerebrale negli etilisti

Consulenze specialistiche

Consulenza Psichiatrica

Cardiologica con Ecocardiogramma ed Elettrocardiogramma

Pneumologica e prove di funzionalità respiratoria

Neurologica ed EEG

Ginecologica con PAP-test se eseguiti da più di un anno

Chirurgica

Anestesiologica

Infettivologica

Le valutazioni anestesiologiche e chirurgiche vanno eseguite al termine del protocollo

Esami aggiuntivi nel protocollo di screening	
◆ Donne ed epatopatie colestatiche	calciuria, fosfaturia, paratormone, calcitonina, idrossiprolinuria, Densitometria Ossea
◆ Epatopatie criptogenetiche	ANCA, AGA, anti-Transglutaminasi, Ceruloplasmina, alfa-1-antitripsina, Cupruria,
◆ Pazienti di età superiore a 60 anni	TC polmonare e Visita ORL nei fumatori Eco tiroide TC cerebrale o RM encefalo Doppler CV e arti inferiori Eventuale scintigrafia miocardica a giudizio del cardiologo

Terminata la valutazione, la documentazione clinica del paziente candidato al trapianto di fegato il medico referente dell'U.O. compila l'apposita "Scheda presentazione paziente" e la presenta al CMC per la richiesta di inserimento in lista d'attesa.

I pazienti inseriti in lista d'attesa sono sottoposti ai seguenti trattamenti profilattici:

Profilassi nel paziente messo in lista
<ol style="list-style-type: none">1. Vaccinazione antipneumococcica2. Vaccinazione antinfluenzale3. Vaccinazione anti epatite B (se non anticorpi)4. Vaccinazione anti epatite A (se non anticorpi)5. I pazienti colonizzati da <i>MRSA</i> a livello nasale verranno sottoposti ad un trattamento di "decolonizzazione" con un unguento a base di mupirocina 2% (2 applicazioni al di per 5 giorni); se colonizzati a livello cutaneo verranno sottoposti a bagni quotidiani per 10 giorni con sapone a base di clorexidina; al termine della terapia verranno ripetuti tamponi di controllo.6. Se PPD+ o anamnesi di infezione tubercolare-> consulenza infettivologica

3.3. Classificazione dei pazienti in lista d'attesa e loro gestione

I PAZIENTI SONO ELENCATI ENTRO LA LISTA SUDDIVISI:

- ◆ in 4 gruppi sanguigni
- ◆ in ordine di status
- ◆ all'interno dello status in ordine di score CTP (vedi tabella "Score Child-Turcot-Pugh")
- ◆ a parità di score, per anzianità di permanenza nello specifico status

I pazienti in lista attiva sono classificati secondo stato UNOS: 7, 3, 2B, 2A, 1..

3.3.1. Pazienti in stadio UNOS 7

Pazienti temporaneamente inattivi. Pazienti che hanno perso i requisiti minimi per la permanenza in lista o hanno acquisito controindicazioni temporanee.

La sospensione per complicanze intercorrenti non interrompe l'anzianità di lista. **La sospensione per perdita temporanea dei requisiti minimi o per mancanza del periodico aggiornamento** interrompe l'anzianità di lista. **Dopo un anno di sospensione** per persistente mancanza di requisiti minimi il paziente

esce dalla lista. La successiva ricomparsa dei requisiti comporta la necessità di ristudiare il paziente che se riammesso in lista, acquisisce anzianità dal momento del reinserimento.

3.3.2. Pazienti in stadio UNOS 3

I pazienti in stadio UNOS 3 verranno valutati di routine ogni 3 mesi presso gli ambulatori di epatologia e day hospital delle singole U.O. che provvederanno a:

- ◆ valutazione status paziente con eventuale effettuazione di esami laboratoristici e strumentali
- ◆ verifica e conferma delle indicazioni al trapianto
- ◆ riscontro di eventuali controindicazioni temporanee e sospensione temporanea dalla lista e trattamento delle condizioni morbose (comunicazione immediata della segreteria ed immediata operatività del provvedimento)
- ◆ riscontro di eventuali controindicazioni assolute e irreversibili al trapianto con esclusione dalla lista (comunicazione immediata della segreteria ed immediata operatività del provvedimento)
- ◆ emissione del referto riassuntivo per il curante
- ◆ aggiornamento periodico con invio ogni 3 mesi della scheda riepilogativa (score CTP, episodi di scompenso ed eventuali dimensioni dell' HCC) alla segreteria del Programma Trapianto di Fegato, e al Comitato di Controllo istituito presso il Centro Nazionale Trapianti.

3.3.3. Pazienti in stadio UNOS 2B

I pazienti in stadio UNOS 2B (CTP ≥ 10 o CTP ≥ 7 con episodi di emorragia digestiva, ascite resistente alla terapia diuretica, sindrome epato-renale, encefalopatia severa, epatocarcinoma) verranno ricoverati presso le unità operative di afferenza.

Modalità di ricovero: attraverso il Pronto Soccorso dell'ospedale di riferimento (soprattutto per i non residenti e per garantire, soprattutto nelle condizioni di emergenza, un primo soccorso intensivo), dove dopo gli eventuali provvedimenti terapeutici urgenti, il medico provvederà all'invio al reparto dell'unità operative di riferimento.

Modalità di trattamento

Le condizioni che hanno determinato lo status UNOS 2B (emorragia digestiva, ascite/idrotorace intrattabile, sindrome epatorenale, peritonite batterica spontanea, encefalopatia severa, comparsa di epatocarcinoma) vengono trattate nelle U.O. di afferenza mediante protocolli comuni concordati in ambito aziendale dalle U.O. afferenti al programma trapianto. Quando la condizione che ha determinato il passaggio a status 2B viene risolta il paziente viene listato in status 3. Quando la condizione che ha determinato il passaggio a stato 2B si aggrava ed il paziente necessita di terapia intensiva e ricovero permanente passa a stato 2A.

Anche per il paziente in stato 2B si applica:

- ◆ il riscontro di eventuali controindicazioni temporanee o permanenti al trapianto con esclusione dalla lista
- ◆ aggiornamento ogni 3 mesi o quando il medico referente lo ritenga opportuno.

3.3.4 Pazienti in stadio UNOS 2A

Sono pazienti ricoverati permanente e trattati intensivamente.
Vengono rivalutati ogni 7 giorni per confermare lo stato o variarlo.

3.4. Controlli clinico-strumentali sul paziente inserito in lista per il trapianto di fegato

Ogni U.O. di riferimento procede alla programmazione dei controlli clinico-laboratoristici e strumentali dei pazienti in lista che **vengono controllati ogni tre mesi** ed ogni qualvolta il medico referente lo ritenga opportuno.

Follow up da eseguire almeno con cadenza trimestrale	
Visita medica con anamnesi infettivologica	
◆ Esami di Laboratorio	Azotemia, Creatinina, Sodio, Potassio, Esame delle urine, Glicemia, Emocromo, Piastrine, Albuminemia, Tempo di Quick, Colinesterasi, Bilirubina, GOT, GPT, gammaGT, Fosfatasi Alcalina, Alfafetoproteine,
◆ Esami Colturali	Tampone nasale per S.aureus Coprocoltura Esame parassitologico delle feci (3 campioni) Urinocoltura Tampone faringeo Esame colturale dell'espettorato Tampone vaginale
Follow up da eseguire almeno con cadenza trimestrale (continua)	
◆ Esami Virologici	Markers Epatite B ed HBV-DNA (sia quantitativo che qualitativo) sia nei pazienti HBsAg-positivi sia in quelli con persistente risposta anticorpale (HbeAb e/o HbsAb positivi) Esami sierologici risultati negativi al momento dell'inserimento
Controlli immunologici e virologici con cadenza BIMESTRALE (continua) DELL'INFEZIONE DA HIV	
◆ Esami Virologici	Viremia plasmatica
◆ Esami Immunologici	Conta linfociti CD4+ (n° assoluto e percentuale)
◆ Ecografia Addominale con valutazione doppler	
Esami follow up da eseguire almeno una volta all'anno	
◆ Visita chirurgica ed anestesiologicala	

L'avvenuto controllo trimestrale deve essere comunicato alla Segreteria del programma Trapianto di fegato e al Comitato di Controllo istituito presso il Centro Nazionale Trapianti tramite l'apposita "Scheda aggiornamento dati trimestrale".

REQUISITI DEL CENTRO

Disponibilità ad effettuare idonea criopreservazione con N₂ liquido di cellule mononucleate, e di liquore di siero e plasma a -80°.

E' previsto il congelamento di :

Materiale biologico del ricevente, alle scadenze previste dalla Flow chart:

- 4 vials da 15x10⁶ cellule
- 8 vials da 1 ml di siero
- 8 vials da 1 ml di plasma
- 2 cunei del fegato nativo

Materiale biologico del donatore:

- milza
- 4 vials da 15x10⁶ cellule
- 8 vials da 1 ml di siero
- 8 vials da 1 ml di plasma

Il materiale verrà stoccato presso l'Istituto Nazionale di Malattie Infettive (L.Spallanzani - Roma) per successivi studi, la cui effettuazione sarà subordinata all'approvazione di specifici protocolli approvati dal CNT.

Esami/indagini obbligatorie

Anni: Settimane:	Anno 0	Anno 1															Anni 2 & 3 (ogni 3 mesi)	Anni 4 & 5 (ogni 6 mesi)
	Scree n	Giorno 0 ³	Giorno Q ⁴	Settim. 1	2	4	6	8	10	12	16	20	28	36	44	52	53-156	157-260
CLINICA																		
Esame fisico	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X ¹	X
Valutazione sintomi	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X ¹	X
Valutazione terapie in atto	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X ¹	X
Valutazione vaccinale (Pneumovax, Influenza, Epatite A e B)	X																	
PPD ^{6,9}	X																	
Verifica necessità Profilassi TB/MAC	X				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Pap-test ⁹	X																	
RADIOLOGIA																		
RM encefalo ⁵	X	X																
RX torace	X	X											X			X	X ²	X
LABORATORIO																		
Livello Immunosoppressore			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X ¹	X
Funz Renale/Elettroliti	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X ¹	X
Funz Epatica	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X ¹	X
Amilasi	X	X			X			X		X	X	X	X	X	X	X	X ¹	X
Lipasi	X	X			X			X		X	X	X	X	X	X	X	X ¹	X
Emocromocitometrico (form leucocitaria)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X ¹	X
Esame Urine	X	X	X	X	X			X		X	X	X	X	X	X	X	X ¹	X
PT/PTT	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X ²	X

Anni:	Anno	Anno															Anni 2 & 3	Anni 4 & 5
	0	1															(ogni 3 mesi)	(ogni 6 mesi)
Settimane:	Scree n	Giorno 0 ³	Giorno Q ⁴	Settim. 1	2	4	6	8	10	12	16	20	28	36	44	52	53-156	157-260
HIV																		
Conta CD4+/CD8+	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X ¹	X
HIV-1 RNA (bDNA o PCR)	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X ¹	X
HBV																		
HepBSAg ⁶	X	X											X			X	X ²	X
HepBSAb ⁶	X	X											X			X	X ²	X
HepB core Ab ⁶	X	X											X			X	X ²	X
HepB DNA ⁷	X	X											X			X	X ²	X
HCV																		
HCV Ab ⁶	X	X											X			X	X ²	X
HCV RNA (Pazienti Epa C) ⁸	X	X			X				X				X			X	X ²	X
ALTRO																		
CMV Ab ⁶	X	X											X			X	X ²	X
CMV pp65/CMV DNA-emia • Ogni settimana per i primi 3 mesi • Ogni mese per i primi 6 mesi • Ogni 3 mesi per la durata del follow-up				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X ¹	X ¹
HHV-6 DNA • Ogni settimana per i primi 3 mesi • Ogni mese per i primi 6 mesi • Ogni 3 mesi per la durata del follow-up	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X ¹	X ¹
EBV PCR	X	X											X			X	X ²	X ²
MAC-sangue (mensile quando CD4 <75)																		
MAC-espettor. (mensile quando CD4 <75)																		
RPR/VDRL ⁶	X	X											X			X	X ²	X
Sierologia Toxoplasmosi ⁶	X	X											X			X	X ²	X
G6PD	X																	
LDH	X	X		X				X			X		X		X	X	X ¹	X
Profilo Lipidico a digiuno	X	X											X			X	X ²	X
LCR JC virus ⁵																		

Anni:	Anno 0	Anno 1														Anni 2 & 3 (ogni 3 mesi)	Anni 4 & 5 (ogni 6 mesi)	
Settimane:	Screen	Giorno 0 ³	Giorno Q ⁴	Settim 1	2	4	6	8	10	12	16	20	28	36	44	52	53-156	157-260
STOCCAGGIO MATERIALE BIOLOGICO																		
Plasma	X				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Cells	X				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
HCV																		
Genotipo HCV ³	X																	
Biopsia epatica	X												X				Annuale	annuale
Milza/sangue DONATORE (locale)		X																
FARMACOLOGIA																		
PI/NNRTI/CSA Pk	X				X								X			X	Anno 2	Anno 5
Tossicologico Urine	X			X	X								X	X	X	X	X ¹	X ¹
HHV8																		
HHV8 Ab	X				X								X			X	X ²	X ²
HHV8 Viral Load (cell-associated)	X				X								X			X	X ²	X ²
HHV8 Viral Load (plasma)	X				X	X		X		X	X	X	X	X	X	X	X ²	X ²
HHV8 Cellular Immunology	X				X								X			X	X ²	X ²
HHV8 Saliva	X				X								X			X	X ²	X ²

LEGENDA:

1. X¹ = ogni 12 settimane
2. X² = ogni 6 mesi
3. Solo il giorno del ricovero; se completato nei precedenti 2 mesi per screening, non è necessario ripetere.
4. Ogni giorno di ricovero
5. La RM sarà effettuata se necessaria per valutazione ulteriore di esami neurologici anormali o cambiamenti dello stato mentale; LCR JC virus se indicato da rilievi clinici o RM. Terapia sostitutiva con fattori della coagulazione sarà richiesta per individui con patologie emorragiche.
6. Studi ripetuti solo se indicati per diagnosticare nuova infezione, non in pazienti con evidenza di infezione pregressa
7. Studio effettuato solo se HBsAg positivo
8. Studio effettuato solo se HCV Ab positivo.
9. Il PPD deve essere effettuato ogni 6 mesi.