

## Documento Nazionale delle Eccezioni al MELD

Considerato che il sistema di punteggio aggiuntivo MELD per le eccezioni in Emilia Romagna funziona per la regione ove è stato elaborato, ma non sembra facilmente applicabile agli altri centri di trapianto di fegato.

Considerato che il MELD rappresenta uno strumento utile in quanto semplice e ripetibile nella gestione della lista d'attesa per pazienti con malattie del fegato standard.

Considerato però che il calcolo del MELD diventa arbitrario per alcune patologie epatiche poco comuni e per alcune complicanze della cirrosi.

Considerato che il CNT rispetta la libertà di scelta del trapianto di fegato dei singoli centri, il CNT propone quanto segue:

1. Non si ritiene indicato nella maggior parte dei casi che rappresentano eccezione al MELD, dare un punteggio MELD arbitrario calcolato sul rischio di morte presunto per quella malattia o complicanza senza il trapianto di fegato, in quanto risulterebbe inadeguato;
2. E' indispensabile che venga riportata la motivazione in tutti i casi di trapianto di fegato eseguiti in pazienti con MELD inferiore a 15. Tutti i singoli centri di trapianto di fegato, di concerto con i rispettivi CIR devono riportare le motivazioni per cui un paziente con MELD inferiore a 15 è stato trapiantato (tracciabilità).

Ciò significa lasciare ai singoli centri la libertà della scelta al momento del trapianto, purché risulti motivata e confrontabile sia all'interno dello stesso centro (riproducibilità delle scelte) che tra centri diversi (confrontabilità delle scelte), che verso i pazienti (trasparenza delle scelte).

3. Tutti i casi di trapianto eseguito in pazienti con MELD inferiore a 15 devono essere raccolti in un unico database centralizzato al CNT. In un anno di tempo, si dovrà valutare su circa 1000 trapianti di fegato, quanti saranno eseguiti in pazienti con MELD inferiore a 15 e per quali motivi (HCC, eccezioni per patologia, eccezioni per complicanze della malattia epatica, altro).

La successiva analisi di questi dati potrà permettere di rivalutare i contenuti di questo documento e indirizzare verso un ulteriore miglioramento nella scelta di priorità dei pazienti in lista di attesa per trapianto di fegato.

Per favorire il confronto con altri centri in Europa ed internazionali, si allegano alcune tabelle con la revisione della letteratura inerente le eccezioni per patologia epatica, per complicanze della malattia epatica, per dati bioumorali o per procedure terapeutiche, per altre condizioni, per epatocarcinoma.

# ECCEZIONI AL MELD

## REVISIONE DELLA LETTERATURA

### PER PATOLOGIA

ECCEZIONE	PUNTEGGIO MELD	COMMENTO	BIBLIOGRAFIA
Malattie epatiche metaboliche	NO EXTRA PUNTI	Wilson Emocromatosi Deficit $\alpha$ 1AT Tirosinemia Glicogenosi Difetti trasporto biliare	McDiarmid, Liver Transplantation 2006 Markiewicz-Kijewska, Ann Transpl 2008
	CASO PER CASO	Malattie metaboliche che non causano insufficienza epatica (amiloidosi, iperossaluria primitiva, difetti ciclo urea, ipercolesterolemia familiare, Crigler-Najjar tipo I, alcuni disordini ematologici)	
Iperossaluria primaria tipo I	+1 punto MELD	<b>FEGATO</b> (senza insufficienza renale)	Horslen, Liver Transplantation 2006
	+1.5 punti MELD all'ingresso e +1 punto ogni 3 mesi	<b>FEGATO/RENE</b>	
Budd Chiari	NO EXTRA PUNTI  Se terapia con warfarina, considerare INR sempre 2.5 per calcolo MELD**	Score di Rotterdam* encefalopatia rischio 3.58 ascite rischio 3.83 INR>2.3 sec rischio 2.05 tempo protrombina rischio 1.004 Sopravvivenza 5 anni, Classe I = 89% Classe II = 74% Classe III = 42% (Indicazione a Trapianto di Fegato)	*Murad, Hepatology 2004 **Washburn, Liver Transplantation 2006 Montano-Loza, Aliment Pharmacol Ther 2009
Fibrosi Cistica	NO EXTRA PUNTI se FEV1 > 40%	<b>FEGATO</b>	Horslen, Liver Transplantation 2006
	+1 punto MELD ogni 3 mesi di iscrizione in lista se FEV1 < 40%		
	MELD 40 se FEV1 < 40%	<b>FEGATO/POLMONE</b>	
Colangiocarcinoma	+1 punto MELD ogni 3 mesi di iscrizione in lista*	Colangiocarcinoma non rappresenta generalmente indicazione al trapianto di fegato  Andrebbe considerato solo all'interno di trial clinici (vedi Mayo Clinic USA)	*Gores, Liver Transplantation 2006 *Rosen Transplant International 2010
Displasia delle vie biliari	NO EXTRA PUNTI **		**Freeman, Hepatology 2008
Polineuropatia amiloidotica familiare	+1.5 punti MELD all'iscrizione e poi +1 punto ogni 3 mesi di iscrizione in lista		Pomfret, Liver Transplantation 2006 Freeman, Hepatology 2008

Fegato policistico	MELD 15 + 3 punti ogni 3 mesi se fegato policistico senza insufficienza renale	<b>FEGATO</b>	Azzarola, Liver Transplantation 2006
	MELD 20 + 3 punti ogni 3 mesi se fegato policistico con rene policistico e con insufficienza renale (clearance<30mL/min)	<b>FEGATO/RENE</b>	
Tumori epatici poco comuni	NO EXTRA PUNTI	Tumori neuroendocrini non carcinoidi	Freeman Hepatology 2008
	NO EXTRA PUNTI	Tumori neuroendocrini carcinoidi	
	NO EXTRA PUNTI	Sarcoma	
	CASO PER CASO (MELD 16 nel passato)	Emangioendotelioma epitelioidi	
	Pochi dati disponibili	Cistoadenocarcinoma biliare	
	Pochi dati disponibili	Adenoma in Glicogenosi tipo I	
Teleangectasie emorragiche ereditarie (sindrome di Rendu-Osler-Weber)	MELD 40	Necrosi biliare acuta	Garcia-Tsao, NEJM 2000
	MELD 22	Cardiopatia intrattabile	Garcia-Tsao, Liver Transplantation 2006
	+1 punto MELD ogni 3 mesi di iscrizione in lista per tutti i casi		

## PER COMPLICANZE

ECCEZIONE	PUNTEGGIO MELD	COMMENTO	BIBLIOGRAFIA
Ascite	NO EXTRA PUNTI		
Ascite Refrattaria	Assegno in base al Na-MELD +4.5 punti MELD*	<p><b>Definizione di ascite refrattaria**:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Durata della terapia: i pazienti devono essere in terapia diuretica intensa (spironolactone 400 mg/die e furosemide 160 mg/die) per almeno una settimana e a dieta iposodica (&lt;90 mmol/die o 5.2 g di sale/die).</li> <li>Mancata risposta: calo ponderale medio di &lt;0.8 kg in 4 giorni ed escrezione di sodio urinario &lt; introito di sodio.</li> <li>Ascite a ricorrenza precoce: ricomparsa di ascite di grado 2 o 3 entro le prime 4 settimane di iniziale riduzione.</li> <li>Complicanze indotte dalla terapia diuretica: <ol style="list-style-type: none"> <li>Encefalopatia epatica indotta da diuretici</li> <li>Peggioramento della funzionalità renale: aumento della creatinina sierica di &gt;100% a un valore di 42 mg/dL in pazienti con ascite che rispondono alla terapia.</li> <li>Iponatremia indotta dalla terapia diuretica: diminuzione della sodiemia di &gt;10 mmol/L fino a livelli di sodio sierico &lt;125 mmol/L.</li> <li>Ipo o iper-kalemia indotta dalla terapia diuretica: cambiamento nel potassio sierico &lt;3 mmol/L o &gt;6 mmol/L nonostate misure adeguate.</li> </ol> </li> </ol>	<p>*Heuman, Hepatology 2004</p> <p>**Salerno, Liver Int 2010</p>
Emorragia gastrointestinale da ipertensione portale	NO EXTRA PUNTI		Sheiner, Liver Transplantation 2006 *Chalasan, Hepatology 2002

<b>Mielopatia Epatopatica</b>	NO EXTRA PUNTI	Beneficio neurologico potenziale se trapianto precoce; priorità per pazienti con marcata paraparesi spastica	<b>Caldwell, Liver Transpl 2010</b>
<b>Colangite batterica</b>	+0.8 punti MELD ogni 3 mesi di iscrizione in lista	<b>ECCEZIONI al MELD in caso di:</b> 1. pazienti con >=2 colture positive per batteriemia entro 6 mesi o complicanze settiche o colangiti batteriche 2. batteriemia non iatrogena, in pazienti senza stent, dopo fallimento di terapia antibiotica 3. necessaria diagnosi della malattia biliare, conferma coltura batteriemia, evidenza che il paziente fosse in antibioticoterapia al momento della colangite, evidenza che la lesione non sia trattabile mediante altra procedura	<b>Gores, Liver Transplantation 2006</b>
<b>Encefalopatia</b>	NO EXTRA PUNTI		<b>Ham, Liver Transplantation 2006</b> <b>*Donovan, Lancet 1998</b> <b>*SRTR-OPTN, UNOS 5 aprile 2005</b>
<b>Prurito intrattabile</b>	NO EXTRA PUNTI		<b>Washburn, Liver Transplantation 2006</b>
<b>Sindrome epatopolmonare</b>	22	PaO2 59-56mmHg	<b>Fallon, Liver Transplantation 2006</b> <b>Suliman, Am J Transpl 2008</b>
	24	PaO2 55-51mmHg	
	26	PaO2 <50mmHg	
	+ 2 punti MELD	PaO2 <50mmHg	
<b>Ipertensione porto-polmonare</b>	26	<b>Criteri diagnostici per ipertensione porto-polmonare:</b> 1. escludere altre cause di ipertensione arteria polmonare o vena polmonare 2. diagnosi clinica o emodinamica di ipertensione portale 3. cateterismo cardiaco destro compatibile (MPAP <25mmHg, PVR >240 dynes/sec/cm-5, gradiente transpolmonare >12mmHg)  MPAP>45 senza risposta alla terapia riporta povera prognosi e non deve ricevere aumentata priorità  MPAP>45 controindica il trapianto*	<b>Krowka, Liver Transplantation 2006</b> <b>Kawut, AJRCCM 2006</b> <b>*Hoeper, Lancet 2004</b>
<b>Malnutrizione</b>	NO EXTRA PUNTI		<b>Freeman, Hepatol 2008</b>
<b>Qualità di vita</b>	NO EXTRA PUNTI		<b>Freeman, Hepatol 2008</b>

## PER DATI BIOUMORALI

ECCEZIONE	PUNTEGGIO MELD	COMMENTO	BIBLIOGRAFIA
<b>Ferritina Sierica</b>	NO EXTRA PUNTI	>500µg/L aumenta il rischio di mortalità in lista di attesa	<b>Walker, Hepatol 2010</b>
<b>Iponatremia</b>	Na-MELD *	MELD-Na meglio del MELD. Potrebbe essere utilizzato nella valutazione del trapianto futile.**	<b>*Kim, N Engl J Med 2008</b> <b>**Cardenas, N Engl J Med 2008</b>

## PER ALTRE CONDIZIONI

ECCEZIONE	PUNTEGGIO MELD	COMMENTO	BIBLIOGRAFIA
Genero	NO EXTRA PUNTI	Le donne sono a maggior rischio di decesso in lista di attesa ; le donne hanno minore possibilità di essere trapiantate	Moylan, JAMA 2008
"Small for size sindrome"	+5 extra punti MELD + 1 extra punto MELD ogni 3 mesi di iscrizione in lista se presenti 4/6 criteri per la definizione della sindrome	<b>Criteri per definizione di "Small for size sindrome":</b> 1. >5 giorni dopo trapianto 2. bilirubina $\geq 10$ mg/dl in assenza di rigetto o complicanze ostruttive vie biliari 3. INR $\geq 1.5$ 4. ascite 5. balloning centrolobulare, necrosi e colestasi istologiche	Sheiner, Liver Transplantation 2006
TIPPS	NO EXTRA PUNTI Na-MELD meglio del MELD	Na-MELD più utile a predire decesso o necessità di trapianto dopo TIPPS, specialmente per i pazienti con MELD basso.	Guy, Clin Gastroenterol Hepatol 2009

## PER EPATOCARCINOMA

ECCEZIONE	PUNTEGGIO MELD	COMMENTO	BIBLIOGRAFIA
HCC	In assenza di algoritmo di Centro: 19 (valore mediano MELD cirrosi senza HCC da Liver Match)  Proposta alternativa: valore mediano MELD cirrosi senza HCC trapianti anno precedente per ogni singolo centro	LIMITI INFERIORI DI TRAPIANTABILITA': Il trapianto di fegato non dovrebbe essere eseguito in pazienti con tumore T1 associato a buone condizioni generali (Child Pugh A, MELD <15). Le eccezioni a tale regola sono le seguenti: 1. T1 in MELD >15 2. T1 che per le caratteristiche della neoplasia e del paziente non è trattabile 3. Eccezione per complicanze della epatopatia sottostante.  PRIORITA': Centri che adottano un algoritmo di centro possono utilizzare il proprio algoritmo, previa comunicazione del protocollo al CNT.  Valutare il concetto di prioritita' considerando non solo l'HCC, ma anche il tempo in lista e risposta alla terapia (stadiazione e risposta alla terapia secondo criteri RECIST modificati).  Prevedere l'utilizzo di un calcolatore di <i>transplant benefit</i> per HCC.	Freeman, Hepatology 2008  McCormack, HPB 2010  Lencioni e Llovet, Sem Liv Dis 2010