

DOCUMENTO DI REVISIONE DEI CRITERI DI PRIORITÀ NELL'ALLOCAZIONE DEL CUORE DI DONATORI ADULTI

Ad opera del gruppo di lavoro nazionale "Allocazione cuore", condiviso ed approvato da tutti i centri trapianto di cuore in data 13.01.2020

Premessa

La limitata disponibilità di organi per il trapianto di cuore osservata negli ultimi anni e il cambiamento dell'epidemiologia dei pazienti candidati a trapianto hanno provocato un crescente ricorso all'utilizzo del programma di emergenza nazionale (EN). Questo scenario si è associato ad una riduzione complessiva della probabilità di sopravvivenza precoce post-trapianto, e ha confermato il noto aumento di mortalità in lista d'attesa per alcune categorie di pazienti, tra cui ad es. i pazienti di gruppo 0, come già documentato dalle casistiche di altri paesi in cui è permessa l'allocazione per compatibilità di gruppo nelle urgenze. L'aumento delle richieste di EN è stato in larga parte legato al progressivo aumento di richieste in "deroga" alle regole attuali, allo scopo di offrire l'accesso al trapianto a pazienti in gravi condizioni, tali da non consentire il tempo di attesa stimato per una donazione ordinaria, ma non contemplate tra le condizioni previste dal programma di emergenza nazionale.

Una analisi retrospettiva di questi casi ha confermato la ragionevolezza clinica della maggior parte delle richieste e buoni risultati di sopravvivenza dopo trapianto. L'analisi dei dati ha altresì mostrato che i pazienti per i quali è stata chiesta la "deroga" hanno avuto una mortalità in lista inferiore a coloro che avevano le caratteristiche standard per la richiesta di EN, in particolare ai pazienti in ECMO.

Attraverso diverse riunioni in ambito CNT e SITO con rappresentanti di tutti i Centri Trapianto Italiani, si è preso atto che l'attuale modalità di allocazione non è sostenibile. La maggior parte dei Centri Trapianto di cuore concorda con la necessità di modificare i criteri di allocazione degli organi, in modo da graduare i livelli di priorità nell'allocazione in modo più adeguato all'attuale epidemiologia dei pazienti in lista di attesa per trapianto. Prendendo atto dei risultati delle analisi effettuate sulla base del registro CNT e di una survey proposta ai rappresentanti dei Centri Trapianto, si definisce una modifica dei criteri di allocazione con gli obiettivi di:

1. Garantire la massima priorità a un ristretto numero di pazienti in immediato pericolo di vita e con sufficiente probabilità di sopravvivere all'intervento.
2. Facilitare l'accesso al trapianto a pazienti in condizioni cliniche di elevata gravità, non adeguatamente rappresentate dagli attuali criteri.
3. Delineare e applicare un sistema di allocazione che comprenda e regolamenti in modo chiaro le principali condizioni cliniche che hanno portato alle richieste di emergenza negli ultimi anni, in modo da limitare il più possibile la necessità di ricorrere allo strumento della "deroga".

È importante che ogni richiesta di accesso al programma di Urgenza sia corredata da adeguata valutazione che escluda la futilità clinica del trapianto.

In questo contesto, va sottolineato che il ricorso alle diverse tipologie di assistenze meccaniche rappresenta una strategia sempre più essenziale per garantire una adeguata sopravvivenza ai pazienti potenzialmente candidati a trapianto. Per tale motivo, è necessaria una stretta integrazione tra le attività di impianto di assistenza circolatoria meccanica e l'attività di trapianto, con l'obiettivo di gestire al meglio l'accesso alla limitata risorsa rappresentata dagli organi idonei per il trapianto e garantire priorità in primo luogo a pazienti con criteri di gravità clinica che non possono essere risolti dall'impianto di assistenze ventricolari di lungo periodo. Va tuttavia considerato che l'aspettativa di vita offerta dell'assistenza meccanica al circolo non equivale a quella offerta dal trapianto.

Questo documento definisce una modifica sostanziale dei criteri della EN, introducendo tre livelli di allocazione. Il sistema ha l'obiettivo di ottenere un compromesso tra l'equità nel garantire l'accesso prioritario al trapianto ai pazienti con maggiore rischio di morte in lista e la gestione delle risorse donative, da riservare ai pazienti che abbiano una accettabile probabilità di sopravvivenza post-trapianto in assenza di alternative terapeutiche. Uno dei limiti principali di questo, come di tutti i sistemi di priorità di allocazione, è che la gravità clinica di un paziente è identificata per lo più dal tipo di trattamento necessario a mantenerlo in vita e non da marcatori fisiopatologici della malattia che consentano una accettabile stratificazione del rischio di mortalità. Questo limite difficilmente superabile, aggiunto alla ampia eterogeneità di pratica clinica nei Centri Trapianto e all'assenza di chiare evidenze scientifiche che guidino le scelte terapeutiche, espone al rischio di inappropriately e di disuniformità nella graduazione del livello di priorità. Nella consapevolezza che questo rischio non potrà mai essere azzerato, si introducono meccanismi di controllo e condivisione dei dati che possano consentire una costante verifica del funzionamento del sistema, l'introduzione di correzioni e la consolidazione nella fiducia e cooperazione reciproca tra i Centri Trapianto, con l'obiettivo di migliorare la sopravvivenza del paziente con scompenso cardiaco grave.

Si sottolinea infine che il nuovo sistema di allocazione ha l'obiettivo di assegnare in modo più equo e regolamentato una risorsa ampiamente insufficiente. Si ribadisce pertanto la necessità di promuovere l'incremento del numero delle donazioni di cuore utilizzabili attraverso progetti specifici e capillari in collaborazione con i reparti di rianimazione del territorio nazionale.

Principi strategici dei nuovi criteri di allocazione

- a) Lo schema declina le urgenze in due macro-categorie, una che prevede l'accesso prioritario alle donazioni in ambito nazionale (URGENZA DI GRADO 1), l'altra in ambito di macroarea (URGENZA DI GRADO 2). Persiste la regola della restituzione dell'organo nel caso in cui venga utilizzata una donazione proveniente da una regione o area esterna al territorio di competenza del centro trapianti. Si richiede che ogni richiesta di urgenza sia accompagnata da una check-list descrittiva delle condizioni cliniche e da una breve contestualizzazione clinica.
- b) **Si ritiene appropriato che prima di richiedere l'accesso al programma di Urgenza si sia adeguatamente valutato il potenziale beneficio dell'impianto di LVAD come strategia di stabilizzazione clinica e di prolungamento della sopravvivenza. Per i pazienti non portatori di LVAD per i quali viene richiesto l'accesso al programma di urgenza è necessario esplicitare le**

ragioni che precludono l'impianto di LVAD o altri dispositivi meccanici a medio-lungo termine.

L'appropriatezza di questa strategia si fonda sul principio di equità nella assegnazione delle poche risorse donative: è equo che, a fronte di una condizione di gravità clinica con necessità di trapianto nel breve o brevissimo tempo, venga privilegiato chi non può usufruire della strategia del LVAD come ponte ad un eventuale trapianto successivo. Nell'ottica del singolo paziente con quadro di severità clinica, l'idoneità all'impianto di un LVAD, tuttavia, in questo schema potrebbe rappresentare una penalizzazione, di fatto escludendolo da una reale probabilità di accesso al trapianto, a meno di insorgenza di complicanze gravi del LVAD, come si evince dai dati del SIT degli ultimi anni. D'altra parte, un eccessivo aumento di trapianti in pazienti con LVAD con complicanza grave potrebbe portare a un ulteriore peggioramento dei risultati. Per bilanciare questa condizione, si introduce il concetto di "grace period": oltre i **18 mesi** dall'impianto del LVAD, a discrezione del centro trapianti, è possibile inserire in urgenza 2 per un periodo non superiore a 30 giorni ogni 12 mesi i pazienti portatori di LVAD non complicato di età ≤ 65 anni. Si ritiene che questo meccanismo possa garantire l'equità di accesso al trapianto per i pazienti con LVAD già da un tempo sufficientemente lungo, prima che possano insorgere complicanze gravi. Allo stesso tempo si spera di poter ridurre le complicanze tipiche del device.

- c) **Indipendentemente dalla motivazione per la richiesta di urgenza e dal suo livello, le condizioni del paziente e i dati clinici andranno aggiornati ogni 7 giorni (per i pazienti in ECMO ogni 3 giorni), certificando il mantenimento dell'idoneità al trapianto e il mantenimento delle condizioni di gravità clinica che consentono la permanenza nello stato di urgenza richiesto.**

Valutazione del nuovo sistema ed indicatori

In tutti i casi di richiesta di accesso al programma di urgenza, la documentazione clinica dei riceventi e gli outcome del trapianto saranno revisionate a cadenza semestrale da una commissione identificata dal CNT che produrrà una relazione in modo da rendere trasparente l'appropriatezza dell'utilizzo del programma di urgenza e i risultati. **L'obiettivo primario di questa valutazione non è di giudizio sull'operato dei centri ma di verifica della efficacia del sistema.** A 18 mesi dall'applicazione dei nuovi criteri verrà effettuata una analisi comparativa con i dati del sistema precedente e si considereranno i seguenti indicatori:

- Mortalità in lista di attesa totale e stratificata per i livelli di Urgenza e per i marcatori di rischio di mortalità.
- Sopravvivenza totale dei candidati con o senza trapianto totale a 1, 3 e 12 mesi dall'immissione in lista.
- Sopravvivenza post trapianto dei pazienti stratificata per i livelli di urgenza e per le motivazioni della richiesta di urgenza
- Percentuale di accesso al trapianto dei pazienti in urgenza
- Percentuale di Urgenze 1 e 2 sul totale dei trapianti effettuati

- Percentuale di richieste di urgenza in deroga

Questi indicatori verranno confrontati con i dati dei trapianti effettuati nei tre anni precedenti per valutare il nuovo sistema di allocazione.

Sulla base dei dati degli ultimi anni, si può stimare che le Urgenze 1 siano tra il 10 e il 15% del totale e le urgenze 2 il 20-25% del totale dei trapianti. Ci si può attendere che le richieste di deroga scendano ad una percentuale estremamente minoritaria rispetto al totale (<5%).

Definizioni

Trombosi di LVAD

La trombosi di LVAD va documentata con almeno due delle seguenti caratteristiche:

- 1) Aumento inappropriato del consumo di energia,
- 2) Presenza di indici di emolisi,
- 3) Scompenso cardiaco da inefficace unloading del ventricolo sinistro,
- 4) Visualizzazione di trombosi del sistema.

La trombosi di pompa rappresenta una complicanza grave della terapia con LVAD e può esporre il paziente ad immediato pericolo di vita. Tuttavia la risoluzione in terapia medica di un primo episodio rappresenta solo un fattore di rischio per una nuova trombosi e non un indicatore di immediato pericolo di vita per il paziente. Per tale motivo, in occasione del primo episodio, non si ritiene di dover mantenere attiva l'Urgenza dopo la risoluzione della trombosi.

Infezione profonda di LVAD

L'infezione profonda di LVAD va documentata con imaging compatibili con processi infettivi a carico di almeno una delle seguenti sedi: mediastino; tasca del LVAD; corpo del LVAD; outflow; sezione della driveline in prossimità del dispositivo. Le immagini devono essere accompagnate a sintomi sistemici di infezione (febbre, leucocitosi, aumento degli indici di flogosi), e a documentazione colturale ematica o da tampone del sito di uscita della driveline, con necessità di trattamento con terapia antimicrobica sistemica.

Assistenze meccaniche a breve termine

Si intendono assistenze meccaniche in grado di supportare totalmente il circolo, impiantate in condizioni di emergenza con l'obiettivo di un bridge di alcuni giorni per stabilizzare il paziente in previsione di recovery, LVAD o trapianto. ECMO; Pompa centrifuga tipo levitronics/centrimag mono o biventricolare.

Assistenza meccaniche a medio termine

Si intendono supporti circolatori meccanici in grado di supportare totalmente o in gran parte la funzione biventricolare, impiantati con l'obiettivo di un bridge di alcuni mesi. Rientrano in questa categoria i dispositivi tipo EXCOR o assimilabili.

Necessità di inotropi

La possibilità di richiedere l'Urgenza 2 di macroarea per i pazienti con necessità di terapia con inotropi espone ad un ampio grado di discrezionalità. Tuttavia va riconosciuto che vi sono pazienti nei quali la terapia con inotropi è necessaria per mantenere un equilibrio cardiocircolatorio e una funzione d'organo adeguati e che al contempo hanno caratteristiche per cui un sistema di supporto circolatorio meccanico non trova indicazione. Rientrano in questa categoria pazienti con cardiopatia che non ha il classico fenotipo ipocinetico-dilatativo (per esempio, cardiomiopatia ipertrofica end-stage con cavità ventricolare piccola, cardiomiopatia restrittiva, cardiomiopatia del ventricolo destro) o pazienti di piccola taglia con accessi vascolari inadeguati. La richiesta di Urgenza per questa tipologia di pazienti va contestualizzata in modo appropriato.

Criteri per accesso al programma di Urgenza

Solo pazienti in regime di ricovero ospedaliero possono accedere al programma di Urgenza, ad eccezione dei pazienti afferenti alla categoria "grace period". Ogni richiesta di urgenza dovrà essere corredata da una contestualizzazione clinica attraverso la scheda apposita. Per i pazienti non portatori di LVAD o altre assistenze meccaniche a medio termine è necessario motivare la non indicazione all'impianto del dispositivo come alternativa al programma di urgenza. Le caratteristiche che supportano la richiesta di urgenza vanno in ogni caso confermate ogni 7 giorni (per i pazienti in ECMO ogni 3 giorni). La mancata conferma comporta la decadenza automatica dal programma di Urgenza.

- **Urgenza di livello 1** (Emergenza nazionale) – Accesso alle donazioni su base nazionale. È consentita l'allocazione del donatore di gruppo 0 al gruppo 0, A, B ed AB, e dei donatori di gruppo A o B ai candidati di gruppo AB.

- ***Paziente con necessità di supporto circolatorio meccanico extracorporeo a breve termine***
 - La necessità di impianto va documentata con breve relazione clinica che evidenzia la presenza di bassa portata cardiaca prima dell'impianto e la non indicazione ad impiantare LVAD di lungo periodo al momento della richiesta di urgenza
 - Il paziente può accedere al grado di urgenza 1 solo dopo documentata stabilizzazione post-impianto (condizioni neurologiche integre e giudizio di idoneità da parte dei responsabili del Centro)
- ***Cuore artificiale totale o EXCOR biventricolare complicato***

- Possono accedere alla richiesta di urgenza 1 tutti i pazienti con qualsiasi complicanza o malfunzione del dispositivo
- ***LVAD con almeno una complicazione grave***
 - trombosi di pompa
 - In caso di primo episodio di trombosi di pompa, la richiesta di urgenza decade se vi è una risoluzione della trombosi durante il tempo di attesa per una donazione adeguata. In caso di trombosi recidivante la richiesta di urgenza può rimanere attiva se il paziente necessita comunque l'ospedalizzazione.
 - infezione documentata profonda con necessità di terapia antimicrobica endovenosa in regime di ricovero
 - Altra failure del sistema

- **Urgenza di livello 2 (Urgenza di macroarea)** – Accesso alle donazioni della macroarea del centro richiedente, non allocate a Urgenza 1. Non è consentita l'allocazione del gruppo 0 ai pazienti di gruppo A e AB.

- ***IABP o assistenza percutanea trans-aortica a flusso continuo***
 - La necessità di impianto va documentata con breve relazione clinica che evidenzi la presenza di bassa portata cardiaca prima dell'impianto e la non indicazione ad impiantare LVAD di lungo periodo
 - Lo status va confermato ogni 7 giorni documentando sia l'impossibilità di svezzare il paziente sia la persistenza di controindicazioni all'impianto di LVAD di lungo periodo
- ***EXCOR biventricolari o assimilabili >3 mesi in paziente con documentata controindicazione a LVAD impiantabile e con buona funzione epatica e renale***
- ***TAH > 6 mesi stabile con buona funzione epatica e renale***
- ***Storm aritmico non passibile di procedure ablative***
 - 3 o più episodi in 14 giorni con terapia ottimizzata valutata con team HF ed elettrofisiologo e livelli normali di potassio e magnesio
 - questa condizione va verificata settimanalmente e decade nel caso non si verifichino aritmie per >7 giorni
- ***Ospedalizzato con necessità di inotropi in infusione continua per oltre 7 giorni in paziente con cardiopatia in cui l'impianto di LVAD non è possibile e non vi sia indicazione ad impianto di IABP o assistenza percutanea a flusso continuo. Rientrano in questa categoria anche i pazienti con LVAD e scompenso cronico secondario a insufficienza ventricolare destra o insufficienza aortica severa che necessitano di ospedalizzazione e terapia endovenosa continua.***

- La necessità di inotropi va contestualizzata e supportata con dati strumentali quali per esempio documentazione di bassa portata cardiaca (I.C. <1.8 l/min/m² con adeguate pressioni di riempimento) oppure deterioramento funzione renale/epatica che migliora dopo l'inizio della terapia con inotropi).
- Lo status va confermato ogni 7 giorni documentando con adeguata relazione l'impossibilità di svezzare il paziente
- ***Pazienti con cardiopatia congenita in storia naturale o esiti di cardiopatia congenita con fisiologia univentricolare e almeno una delle seguenti condizioni:***
 - Ascite
 - Enteropatia con perdita di proteine
 - Bronchite plastica
 - Cianosi scompensata
 - Aritmie refrattarie alla terapia farmacologica con minaccia per la vita del paziente.

Per accedere all'urgenza il paziente deve avere un punteggio MELD XI compreso tra 10 e 18 e deve essere dichiarata la non indicazione al LVAD
- ***Paziente con LVAD con almeno due delle seguenti caratteristiche e con necessità di ospedalizzazione:***
 - Pregressa trombosi di pompa (episodio singolo)
 - insufficienza aortica severa;
 - scompenso cardiaco con necessità di dosi di furosemide >100 mg/die oppure documentazione emodinamica di impossibilità di raggiungere un adeguato unloading ventricolare;
 - emorragia gastrointestinale recidivante non controllabile con trattamenti farmacologici e/o endoscopici;
 - eventi ischemici cerebrali non invalidanti correlati al device;
 - infezione della driveline cronica, resistente alla terapia antibiotica, con documentazione colturale
 - PRA calcolato superiore a 75%
- ***Paziente con LVAD >18 mesi e con età ≤ 65 anni che non rientra nelle categorie precedenti: questi pazienti possono accedere per 30 giorni all'anno all'urgenza di grado 2. (PER LE MODALITA' DI APPLICAZIONE DI QUESTA CATEGORIA SI RIMANDA AL "REGOLAMENTO DELLE URGENZE DI CUORE IN AMBITO NAZIONALE E DI MACROAREA").***

Ordine con cui vengono offerte le donazioni:

1. Urgenza 1
2. Urgenza 2 nella stessa macroarea della donazione.
 - 2a. In caso di attivazione di Urgenza 2 da parte di una regione che abbia più di due debiti di cuore, qualora fosse disponibile un donatore all'interno della stessa regione, il cuore andrà proposto prioritariamente alle Urgenze 2 delle regioni creditrici.
3. Eventuale restituzione:
 - 3a. Offerta alle Urgenze 2 dell'altra macroarea se è creditrice
 - 3b. Lista standard dei centri creditori della stessa macroarea
4. Lista standard del centro trapianti della regione della donazione
5. Eccedenza:
 - 5a. Offerta ai centri della macroarea del donatore
 - 5b. Offerta all'altra macroarea dando priorità alle Urgenze 2

N.B.: il presente ordine di priorità di allocazione è stato oggetto di revisione da parte del Centro Nazionale Trapianti. La versione definitiva è presente nel "Regolamento delle Urgenze di cuore in ambito nazionale e di macroarea" operativo dal 09 marzo 2020.

Non è possibile escludere richieste di deroghe all'accesso al programma urgenza in casi particolari, adeguatamente motivati, che saranno sottoposti ad un board di esperti. Una elevata percentuale di richiesta di deroghe sul totale dei trapianti effettuati da ogni Centro, tuttavia, può rappresentare un criterio per istituire un audit clinico specifico nel Centro Trapianto.