



A.I.S.F.  
ASSOCIAZIONE ITALIANA PER LO STUDIO DEL FEGATO

COMMISSIONE BIOETICA PERMANENTE



# **ALLOCAZIONE DELLE RISORSE NEL TRAPIANTO DI FEGATO: ASPETTI ETICI**



## COMMISSIONE BIOETICA PERMANENTE

**DARIO SACCHINI** (coordinatore), Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma, Italia, Istituto di Bioetica e Medical Humanities, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italia

**RAFFAELE BRUNO**, Unità di Malattie Infettive Tropicali e Epatologia, Dipartimento di Scienze Clinico-Chirurgiche Diagnostiche e Pediatriche, Università degli Studi di Pavia, Dipartimento Scienze mediche e Malattie infettive, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia

**LUCIA CRAXI'**, Dipartimento di Biomedicina, Neuroscienze e Diagnostica Avanzata (Bi.N.D.), Sezione di Patologia Generale, Università degli Studi di Palermo, Italia

**TULLIA MARIA DE FEO**, U.O.C. Coordinamento Trapianti Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano, Italia

**SALVATORE PIANO**, UOC Clinica Medica 5 (Medicina Interna ad Indirizzo Epatologico), Dipartimento di Medicina - DIMED, Università - Azienda Ospedaliera di Padova, Italia

**ALESSANDRO VITALE**, U.O.C. di Chirurgia Epatobiliare e Trapianto Epatico, Dipartimento di Scienze Oncologiche Chirurgiche e Gastroenterologiche, Azienda Ospedaliera Università di Padova, Italia

# INDICE



## PRIMA PARTE STRUMENTI PER UNA VALUTAZIONE ETICA

PREMESSA	p. 1
<b>1</b> EQUITÀ E APPROPRIATEZZA	p. 2
<b>2</b> I PRINCIPI ETICI DI BASE E LA LORO INTERPRETAZIONE	p. 4
<b>3</b> GLI ORIENTAMENTI ETICI: UTILITARISMO SOCIALE ED EGUALITARISMO	p. 6
<b>4</b> UN POSSIBILE APPROCCIO NEL CONTESTO PLURALISTICO ODIERNO	p. 8
CONSIDERAZIONI FINALI	p.11
BIBLIOGRAFIA	p.13

---

## SECONDA PARTE AMPLIAMENTO DEI CRITERI DI ACCESSO PER NUOVE CLASSI DI PAZIENTI: ASPETTI ETICI

PREMESSA	p.16
----------	------

### CAPITOLO I. NUOVE INDICAZIONI ONCOLOGICHE

<b>1</b> STATO DELL'ARTE	p.17
<b>2</b> CRITERIO DELLA PROSPETTIVA DI SUCCESSO E NUOVE INDICAZIONI ONCOLOGICHE	p.19
<b>3</b> CRITERIO DELL'URGENZA E NUOVE INDICAZIONI ONCOLOGICHE	p.20
<b>4</b> CRITERIO DEL BENEFICIO E NUOVE INDICAZIONI ONCOLOGICHE	p.21
CONSIDERAZIONI FINALI	p.22
BIBLIOGRAFIA	p.23



# INDICE



## **CAPITOLO II. EPATITE ALCOLICA ACUTA**

<b>1</b> STATO DELL'ARTE NELLA CIRROSI EPATICA ALCOLICA	p. 25
<b>2</b> EPATITE ALCOLICA SEVERA NON RESPONSIVA ALLA TERAPIA MEDICA E AL TRAPIANTO DI FEGATO	p. 25
<b>3</b> LA QUESTIONE ETICA DEL TRAPIANTO NEL PAZIENTE CON EPATITE ALCOLICA ACUTA SEVERA NON RESPONSIVA ALLA TERAPIA MEDICA	p. 26
<b>4</b> IL PAZIENTE CON EPATITE ALCOLICA ACUTA SEVERA NON RESPONSIVA ALLA TERAPIA MEDICA MERITA IL TRAPIANTO?	p. 27
<b>5</b> LA MANCANZA DI UN PERIODO DI ASTINENZA CONTROINDICA IL TRAPIANTO IN PAZIENTE CON EPATITE ALCOLICA SEVERA NON RESPONSIVA ALLA TERAPIA MEDICA?	p. 29
<b>6</b> PROPORRE IL TRAPIANTO A PAZIENTI CON EPATITE ALCOLICA ACUTA PUÒ SFAVORIRE ALTRI PAZIENTI IN LISTA TRAPIANTO?	p. 30
<b>7</b> TRAPIANTARE I PAZIENTI CON EPATITE ALCOLICA ACUTA POTREBBE INFLUENZARE NEGATIVAMENTE L'OPINIONE PUBBLICA E QUINDI RIDURRE IL NUMERO DI DONAZIONI D'ORGANO?	p. 31
CONSIDERAZIONI FINALI	p. 31
BIBLIOGRAFIA	p. 32

---

## **TERZA PARTE LE ALTERANTIVE ALL'IMPIEGO DI ORGANI DA DONATORI STANDARD: ASPETTI ETICI**

PREMESSA	p. 35
----------	-------

## **CAPITOLO III. DONATORI A RISCHIO E ORGANI MARGINALI NEL TRAPIANTO DI FEGATO**

<b>1</b> COSA SI INTENDE PER DONATORE A RISCHIO?	p. 36
---	-------

# INDICE



<b>2</b>	COSA SI INTENDE PER ORGANO NON OTTIMALE?	p. 37
<b>3</b>	SI PUÒ STRATIFICARE IL RISCHIO?	p. 37
<b>4</b>	È ETICAMENTE ACCETTABILE IL TRAPIANTO CON ORGANI NON OTTIMALI?	p. 40
<b>5</b>	TRAPIANTO CON DONATORI/ORGANI A RISCHIO: L'INFORMAZIONE DEL RICEVENTE	p. 42
	CONSIDERAZIONI FINALI	p. 42
	BIBLIOGRAFIA	p. 43

## **CAPITOLO IV.IL TRAPIANTO DI FEGATO DA DONATORE VIVENTE**

<b>1</b>	STATO DELL'ARTE	p. 46
<b>2</b>	IL RISCHIO PER IL DONATORE	p. 47
<b>3</b>	IL BENEFICIO PER IL RICEVENTE	p. 50
<b>4</b>	LA RICERCA DI UN GIUSTO EQUILIBRIO E L'ESTENSIONE DEI CRITERI DI ACCESSO AL TRAPIANTO DI FEGATO	p. 52
<b>5</b>	PROPOSTA DI UN MODELLO DECISIONALE ETICAMENTE FONDATA PER IL TRAPIANTO DI FEGATO DA DONATORE VIVENTE	p. 57
	BIBLIOGRAFIA	p. 59

---

<b>CONCLUSIONI E RACCOMANDAZIONI</b>	p. 63
--------------------------------------	-------

---

<b>ABBREVIAZIONI</b>	p. 69
----------------------	-------

---

<b>GLOSSARIO</b>	p. 70
------------------	-------

## PRIMA PARTE

### STRUMENTI PER UNA VALUTAZIONE ETICA

#### Premessa

Il trapianto di fegato (Liver Transplant – LT) è l'unico trattamento curativo per i pazienti con insufficienza epatica irreversibile acuta o cronica. Nel corso degli ultimi quattro decenni esso si è evoluto da approccio sperimentale ad elevato tasso di mortalità a procedura standard con tassi di sopravvivenza molto alti a breve e a lungo termine. Il crescente successo del LT come procedura salvavita ha portato nel corso degli anni a una crescita della domanda tale da superare ampiamente il numero di organi effettivamente disponibili. Ciò ha determinato la necessità di introdurre rigorosi criteri di allocazione degli organi, che soppesassero le diverse esigenze in campo e si basassero su indicatori quanto più possibile affidabili [1]. I criteri adottati, così come gli indici impiegati per metterli in atto, sono stati con il passare del tempo messi in discussione e rivisti, anche alla luce dell'evoluzione tecnica del trapianto e dei nuovi dati clinici a disposizione.

Oggi il panorama dei potenziali riceventi trapianto in Italia, e più in generale nell'Unione Europea, si sta modificando a seguito dell'affermarsi delle nuove terapie per l'infezione da virus dell'epatite C (HCV) [2], determinando una trasformazione nella composizione delle liste trapianti. Nell'immediato futuro i pazienti con cirrosi scompensata da HCV andranno diminuendo sempre di più, mentre tale riduzione probabilmente interesserà in misura minore i pazienti con carcinoma epatocellulare (Hepatocellular Carcinoma – HCC) [3]. I dati sembrano inoltre indicare che, a fronte di una diminuzione dei trapianti per HCV, è aumentato il numero dei trapianti per epatopatia alcol correlata (*Alcoholic Liver Disease – ALD*) e per epatopatia metabolica (*Non-Alcoholic Fatty Liver Disease – NAFLD*). Quanto più cambierà l'orizzonte e il bacino dei potenziali riceventi, tanto più sarà necessario continuare a operare nuove scelte, in termini di apertura a nuove classi di pazienti o di revisione dei criteri di attribuzione dello *score*, in modo pienamente coerente con i criteri generali cui si ispira l'intero sistema delle liste trapianti in Italia.

Nell'ambito dei problemi biomedici in generale, e di quelli connessi ai trapianti di fegato in particolare, è necessario procedere alla valutazione delle questioni etiche che emergono con sistematicità e con un preciso metodo, considerando principi e criteri di riferimento, al fine di evitare scelte fondate su elementi meramente emotivi e/o soggettivi. Di fronte a tali questioni non si possono utilizzare categorie dipendenti esclusivamente da ragioni scientifiche e professionali, ma è necessario ricercare un modello

argomentativo che sia il più possibile rigoroso e che tenga conto del contesto fortemente pluralistico della nostra società. Si tratta, dunque, di trovare un metodo di lavoro che sia anche uno strumento di analisi confrontabile e che tenga conto della realtà integrale e complessa della sanità la quale, oltre la singola prestazione medica, includa anche la gestione delle risorse e l'organizzazione dei servizi. In sostanza è necessaria una chiave metodologica per la lettura delle situazioni da analizzare, contribuendo alla soluzione delle criticità a rilevanza etica. Come evidenziato da Kerstein e Bognar [4], il sistema deve essere basato su solide basi etiche e fornire una guida pratica il più possibile coerente, trasparente e poco vulnerabile rispetto a questioni di conflitto di interesse. Esso inoltre deve essere percepito dal pubblico come equo e uniformemente applicato.

Riteniamo pertanto utile proporre alcuni concetti chiave che possano orientare clinici e chirurghi nell'impiego degli organi per garantire, pur nell'ambito della discrezionalità di scelta necessaria a un perfetto *matching*, una condivisione quanto più ampia dei criteri di scelta e una maggiore omogeneità d'azione. Per fare ciò è necessario analizzare e comprendere a fondo le logiche e i valori alla base dei criteri impiegati, in modo da mettere in atto *policies* che siano coerenti, condivisibili e comunicabili. A tal fine è necessario ripensare in modo organico e concettualizzare meglio quali siano i criteri impiegati ad oggi in Italia e quali le possibili criticità per il futuro [5].

In prima istanza è necessario però fare chiarezza su alcuni concetti chiave e sugli strumenti necessari per una valutazione etica, sui quali nella letteratura medica riguardante la gestione delle risorse nell'ambito dei trapianti di fegato si registra una rilevante polivocità terminologica e concettuale, con il concreto rischio di confusione o equivoci. Nell'ambito di procedimenti di valutazione etica la chiarezza dei termini e dei concetti è infatti essenziale per svolgere un'analisi logica induttivo/deduttiva coerente.

## 1. Equità e appropriatezza

L'equa allocazione delle risorse nel trapianto di fegato, intesa come equa attribuzione degli organi disponibili, costituisce una delle sfide primarie odierne in epatologia. La suddivisione di tali risorse richiede scelte che hanno un rilievo etico ed economico e che incidono sulla relazione medico-paziente, così come sulla fiducia del pubblico nell'equità del sistema sanitario.

Le questioni etiche connesse all'allocazione degli organi nel trapianto di fegato rientrano a pieno titolo nel novero delle questioni di **GIUSTIZIA SANITARIA**, e si incardinano su due classiche articolazioni del concetto di giustizia: **GIUSTIZIA COMMUTATIVA** e **GIUSTIZIA DISTRIBUTIVA** [6-7]. La prima è quella

categoria della giustizia che ha a che fare con la regolazione dei rapporti tra i suoi membri, la seconda con la giusta ripartizione delle risorse a fronte di bisogni in competizione tra loro.

In particolare nella valutazione delle questioni connesse all'allocazione delle risorse nel trapianto di fegato la riflessione si sviluppa intorno a due concetti chiave: Equità e Appropriatezza.

La nozione di **EQUITÀ** si colloca nell'area delle questioni di giustizia distributiva. Equità è un termine polivoco, anche se trova una sua peculiare esemplificazione nella giustizia di stampo egualitarista (*cfr.* paragrafo 3). Con il termine equità in campo sanitario si intende la possibilità per ciascuno di raggiungere il miglior livello possibile di salute, evitando discriminazione e sfruttamento, con particolare attenzione ai soggetti vulnerabili [8]. Nonostante la nozione di equità faccia eminentemente capo, come sopra citato, a una concezione di giustizia di stampo egualitarista e sia dunque uno dei cardini organizzativi degli Stati sociali (Welfare State), di fatto in relazione a questioni come quella dei trapianti anche Stati con un'ispirazione di tipo liberale come gli Stati Uniti, ove la sanità non è gestita dallo Stato (se non in misura parziale), l'accesso ai trapianti è regolato da criteri di equità senza essere lasciato al libero mercato.

Il termine **APPROPRIATEZZA** indica invece la misura di quanto una scelta o un intervento diagnostico o terapeutico sia adeguato rispetto alle esigenze del paziente e al contesto sanitario. Un intervento diagnostico o terapeutico risulta appropriato nel momento in cui risponde il più possibile, relativamente al contesto in cui si colloca, ai criteri di efficacia, sicurezza ed efficienza [9]. Se i termini efficacia e sicurezza sono familiari nel lessico medico, l'idea di efficienza richiama invece l'ambito economico e rende immediatamente chiaro il fatto che non sempre ciò che in assoluto è la scelta migliore possibile per la salute del paziente in termini di efficacia e sicurezza, possa anche essere la scelta più efficiente per il sistema sanitario e per la comunità nel suo complesso. A tal proposito è necessario un chiarimento in merito a cosa sia il diritto alla salute. Esso si configura a tre livelli [10]: diritto alla tutela dell'integrità fisica e dunque quale estensione del diritto alla vita (annoverabile fra i "diritti di prima generazione"); diritto all'assistenza sanitaria, necessario – insieme ad altri diritti quali il lavoro, il cibo, il vestiario, l'alloggio, ecc. – per un effettivo rispetto della dignità umana (pertanto da includere nei "diritti di seconda generazione": economici, sociali, culturali); diritto legato alla qualità dell'ambiente e della vita ("diritti di terza generazione"). Ai fini della presente riflessione, il primo e il secondo livello sono immediatamente chiamati in causa in relazione all'erogazione dei servizi sanitari. Il diritto alla salute è dunque un diritto fondamentale della persona, ma per il suo concreto esercizio non si può prescindere dalle esigenze organizzative: la necessità di ottimizzare le limitate risorse disponibili rende inevitabile

da una parte, e giustifica dall'altra, una modulazione regolata delle modalità di accesso individuale alle cure. Solo alla luce di questo chiarimento è possibile giustificare sia in termini etici sia anche legali, perché possa essere lecito differire, in un contesto di risorse limitate come quello del trapianto di fegato, l'accesso immediato al trapianto a qualsiasi paziente dimostri di averne bisogno, prescrivendogli di iscriversi a una lista di attesa che regola accesso e priorità in base a criteri che, d'altra parte, devono essere sempre chiari, univoci e coerenti. Spetta, in tal senso, alla scienza medica la prerogativa e l'onere di fornire i *background* scientifici che consentano di modulare secondo criteri di ragionevolezza i requisiti di legittimazione all'accesso del singolo paziente alle liste trapianti. L'esistenza di limiti di accesso al trapianto dunque non è una violazione del diritto alla salute della persona, purché tali limiti siano ragionevoli e scientificamente fondati, siano applicati con imparzialità, e garantiscano comunque modalità alternative di cura ai pazienti cui viene rifiutato l'accesso in lista trapianti.

## 2. I principi etici di base e la loro interpretazione

I **PRINCIPI** etici sono norme di condotta che permettono di analizzare e risolvere i problemi etici che sorgono in campo biomedico e clinico. I principi cardine dell'Etica medica (beneficialità, non maleficenza, rispetto dell'autonomia e giustizia) sono presenti in tutti gli approcci bioetici più diffusi (*cf.* paragrafo 3), sebbene con una notevole variabilità nel modo in cui essi vengono interpretati e/o ordinati in scala gerarchica.

Secondo il **PRINCIPIO DI BENEFICIALITÀ** (o beneficenza o beneficenza, diverse traduzioni dell'inglese *beneficence*) il medico ha l'obbligo di perseguire sempre il bene del paziente, nell'ottica del recupero della salute e della tutela della vita. Tale principio, presente fin dall'antichità e perpetuatosi nella Deontologia medica occidentale, comporta l'obbligo per il medico di agire sempre nel migliore interesse del paziente.

Il **PRINCIPIO DI NON MALEFICENZA** (non maleficenza, dall'inglese *non maleficence*), anch'esso di tradizione ippocratica, consiste nell'obbligo per il medico di non arrecare volontariamente danno o ingiustizia al paziente (*primum non nocere*), che si tratti nel nostro caso del ricevente trapianto, del paziente in lista o del donatore vivente.

Il **PRINCIPIO DI AUTONOMIA**, di ben più recente affermazione (XX secolo), consiste nell'obbligo per il medico di rispettare il diritto del paziente a fare le proprie scelte nel campo della salute, coerentemente con i propri valori e preferenze individuali. Strumento principe dell'esercizio dell'autonomia del

paziente è il consenso informato. Il principio di autonomia fa capo a un concetto più generale, che ha informato la riflessione sui diritti universali dell'uomo nel corso del secolo scorso: il rispetto per la persona, che consiste nel trattare tutti gli individui in modi coerenti con il riconoscimento della nostra comune umanità, dignità e dei nostri diritti intrinseci, tra cui quello alla libertà. Il rispetto della persona implica altri importanti obblighi per il medico, quali l'attenzione alla *privacy* e alla confidenzialità, la trasparenza e la veridicità.

Nell'ambito del trapianto di fegato il principio di autonomia entra in gioco al momento dell'ottenimento del consenso informato da parte del paziente che deve sottoporsi al trapianto, ancor più se riceve un organo da donatore con criteri allargati (Expanded Criteria Donor – ECD), ma anche al momento del reclutamento di un donatore nel trapianto da vivente (Living Donor Liver *Transplant* – LDLT).

Il **PRINCIPIO DI GIUSTIZIA** si basa sul concetto di equità sociale e sulla solidarietà interumana nella ripartizione degli oneri. In base al principio di giustizia casi simili devono essere trattati in modo simile. La maggior parte delle discussioni che riguardano l'allocazione di risorse mediche limitate vertono appunto intorno al tema della giustizia. Al momento stesso in cui lo si analizza ci si rende conto che tale principio può entrare in contrasto con il principio di beneficiabilità nel momento in cui, in un ambito di risorse limitate come quello dei trapianti, è necessario richiedere al paziente, per rispettare anche il principio di giustizia, un *deferral* del trapianto, scelta che nella maggior parte dei casi potrebbe non essere in quel momento la migliore per il malato. Risulta dunque chiaro come, oltre all'enunciazione dei principi da rispettare, sia necessario un orientamento etico (*cf.* paragrafo 3) che, partendo da alcuni valori di base, fornisca un'interpretazione più dettagliata dei principi stessi e li metta in un ordine gerarchico che dipende dai valori che ispirano il modello stesso, dal momento che i principi possono confliggere tra loro.

Singoli approcci etici hanno poi sviluppato specifici principi, alcuni dei quali sono stati aggiunti al novero dei principi di etica medica universalmente condivisi [11]. Tra questi si annoverano: il **PRINCIPIO DI RECIPROCIÀ**, ovvero l'obbligo di fornire un riscontro appropriato e proporzionato ai contributi che il singolo fornisce alla comunità; il **PRINCIPIO DI SOLIDARIETÀ**, ovvero l'obbligo di portare avanti azioni di tipo solidale da parte della comunità, il **PRINCIPIO DI SOCIALITÀ** secondo cui la salute è anzitutto un bene personale ma anche un bene pubblico e il **PRINCIPIO DI SUSSIDIARIETÀ** per il quale la società interviene a favore della persona, tanto più quanto maggiore è il bisogno, laddove la persona stessa non riesca da sola a dare seguito al compimento dei personali legittimi progetti di vita. Infine, abbiamo il **PRINCIPIO DI UTILITÀ**, il quale impone di perseguire il massimo del beneficio possibile per il maggior

numero di persone possibili. Gli sforzi volti a massimizzare l'utilità richiedono di considerare la proporzionalità (bilanciare i potenziali benefici con i rischi) e l'efficienza di una scelta (ottenere il più alto beneficio al costo più basso possibile). Nello specifico contesto dell'allocazione delle risorse esso impone di allocare le risorse scarse in modo da massimizzare i benefici e minimizzare il danno per il maggior numero di soggetti.

Il principio di utilità tuttavia si presta a diverse interpretazioni anche radicalmente diverse tra loro. Per potere applicare il principio di utilità è infatti necessario prima di tutto identificare quale tipo di risultati saranno identificati come un miglioramento. In genere il focus viene posto sui benefici correlati alla salute, definiti o in termini di numero di vite salvate, di numero di anni guadagnati o di numero di anni guadagnati in correlazione alla qualità di vita.

### **3. Gli orientamenti etici: utilitarismo sociale ed egualitarismo**

La crescente complessità dei problemi etici sollevati dall'evoluzione della Biomedicina e l'inadeguatezza degli strumenti di riflessione garantiti dalla tradizionale Etica Medica, hanno stimolato tra gli anni Sessanta e gli anni Settanta del secolo scorso la nascita della Bioetica, un movimento culturale poi strutturatosi in autentica disciplina accademica. Al fine di svincolare la comunità medica dal riferimento a specifici valori e orientamenti etici, agli albori della bioetica T.L. Beauchamp e J.F. Childress [12] inaugurarono un filone di studi che prese il nome di Principlismo. Esso ebbe il merito di esplicitare per la prima volta in modo coerente il significato dei quattro principi dell'etica medica cui finora abbiamo fatto riferimento, ma si rivelò di fatto insufficiente nell'affrontare questioni etiche più complesse. L'assenza di un quadro di valori di riferimento stabili non consentiva infatti di ordinare in una scala gerarchica i principi e pertanto di risolvere in modo univoco le questioni in cui questi entravano in conflitto. Per questa ragione nel corso del tempo si sono sviluppati diversi **ORIENTAMENTI ETICI**, ovvero indirizzi di pensiero che, partendo da valori di riferimento, mettersero in scala gerarchica i principi etici, scegliendo di dare la precedenza all'uno o all'altro. Ogni orientamento etico inoltre interpreta diversamente i principi di base dell'etica medica e aggiunge ulteriori principi coerenti con i propri valori di riferimento. Nella valutazione di una questione bioetica i dati clinici, epidemiologici, economici, organizzativi, legali e sociali vengono raccolti e analizzati attraverso i modelli deliberativi creati dai diversi orientamenti etici, ovvero attraverso delle griglie di valutazione che consentono di ottenere, con un processo logico induttivo/deduttivo, una valutazione eticamente fondata e argomentata.

La scelta di un determinato orientamento etico influenza dunque il nostro modo di concepire i quattro principi etici fondamentali. Prendiamo ad esempio il caso del principio di giustizia, che è quello più frequentemente chiamato in causa nelle questioni connesse all’allocazione di risorse scarse: in base all’orientamento etico scelto, ovvero al quadro di valori di riferimento da cui partiamo, giustizia potrà significare cose profondamente diverse.

Nella valutazione delle questioni connesse all’allocazione degli organi gli orientamenti etici più diffusi sono l’**UTILITARISMO SOCIALE** e l’**EGUALITARISMO**.

Per l’orientamento utilitarista il principio ispiratore dell’azione morale deve essere il perseguimento del massimo piacere e la minimizzazione del dolore per il maggior numero di persone, in base a un calcolo costi-benefici nelle scelte che si devono compiere: la ben nota bilancia felicifica benthamiana. Il termine utilitarismo è in genere accompagnato dall’attributo sociale per indicare che il focus morale dell’utilitarismo non è tanto il singolo quanto la collettività: il calcolo dell’utile come benessere (unico movente dell’atto) deve tenere in considerazione in modo eguale gli interessi di ogni individuo e massimizzare gli interessi di tutti gli individui coinvolti considerati nel loro insieme. Il principio base è: valutare le conseguenze di un’azione in base al rapporto costi/benefici; massimizzare il piacere e minimizzare il dolore per il maggior numero di persone possibile.

L’altro approccio più frequentemente impiegato è quello egualitarista, che nasce come il tentativo di evitare discriminazioni/esclusioni di sorta – cosa che invece può avvenire negli approcci utilitaristi più estremi – partendo dall’ assunto di base che tutti gli esseri umani siano pari per valore indipendentemente da qualsiasi differenza legata alla lotteria naturale e sociale. Alla luce di ciò l’obiettivo dell’egualitarismo non è quello di ottenere il massimo della felicità per il maggior numero di persone possibili, ma di portare tutti a un livello minimo adeguato, dando a ciascuno in misura diversa in ragione del suo bisogno. Ciò che caratterizza l’egualitarismo non è l’uguaglianza dei mezzi impiegati ma l’uguaglianza nei risultati. Esso richiede un intervento da parte dello Stato al fine di favorire l’uguaglianza tra le persone. L’adozione dell’egualitarismo nelle politiche sanitarie comporta dunque la necessità di dare la stessa risposta al medesimo bisogno di cura, per ottenere risultati finali uguali per tutti. In quanto tale, l’egualitarismo in campo sanitario porta in primo piano il concetto di equità, intesa come “la possibilità per ciascuno di raggiungere il miglior livello possibile di salute”, e come “accesso a qualità delle cure” [8].

#### 4. Un possibile approccio nel contesto pluralistico odierno

Come fare allora in una società pluralista come quella in cui viviamo a garantire scelte che siano quanto più possibile condivise? La soluzione è quella, di mirare alla definizione di criteri operativi condivisi che pongano al centro come primo valore di riferimento stabile l'indicazione clinica e dunque il malato. Ciò garantisce la possibilità di una convergenza sulle scelte pratiche, pur partendo da orientamenti etici diversi tra loro.

Partendo da questo assunto, cercheremo di esplicitare meglio quali siano i criteri impiegati nell'accesso e nella prioritizzazione per il trapianto di fegato, cercando di comprendere da quali assunti di base condivisi essi traggano origine.

Molti Stati democratici, tra cui l'Italia, adottano un modello di Welfare State basato su una concezione egualitarista della giustizia distributiva, che prevede la strutturazione di un sistema sanitario nazionale con uguale accesso alle cure per tutti (cfr. artt. 3 e 32 della Costituzione Italiana). L'assunto di base è che, dal momento che tutti gli individui sono uguali per valore, a ciascuno debba essere fornita un'assistenza sanitaria proporzionale ai suoi bisogni di salute. Per dare una stessa risposta ad un medesimo bisogno di cura il sistema allocativo è basato sul criterio del *medical need* e tende a dare la priorità ai pazienti che ne hanno più bisogno. L'ispirazione egualitarista del nostro ordinamento giustifica dunque la formulazione nell'ambito dei trapianti del criterio di urgenza, il quale risulta coerente con l'idea di dare di più a chi ha maggiore bisogno, ovvero a chi versa in condizioni di salute peggiori (il c.d. principio di sussidiarietà). A ciò si aggiunge il fatto che nel contesto del trapianto di fegato le condizioni di salute dei candidati possono essere tali da mettere a repentaglio la vita stessa del paziente. In ragione di ciò il criterio di urgenza avrà sempre la priorità su tutti gli altri, poiché è a repentaglio il bene più grande che un individuo possa avere, ovvero la vita e l'integrità fisica.

Negli Stati Uniti, così come in diversi altri Paesi, il sistema di allocazione del trapianto di fegato è basato quasi esclusivamente sul criterio di urgenza, attraverso l'applicazione di uno *scoring* che impiega per lo più l'indice MELD (Model of End-stage Liver Disease) [13]. Un sistema basato unicamente sul tale criterio rischia, però, di compromettere i risultati del trapianto di fegato e di creare delle difformità di gestione per categorie di pazienti con indicazione trapiantologica ma con patologie eterogenee.

Per questo motivo in Italia la Consensus Conference Nazionale dell'Italian Board of Experts in the Field of Liver Transplantation nel 2015 [14] ha rimarcato con forza la necessità di non impiegare solo il criterio di urgenza, ma di creare un sistema più complesso, che prevedesse la combinazione di più criteri.

Ancora una volta il problema è stato quello di trovare dei criteri appropriati per garantire i diritti individuali dei cittadini, tra cui quello alla salute nel suo senso più ampio, ma anche un accesso equo alle limitate risorse in questione. Si è pervenuti così alla formulazione di un sistema con tre tipi di criteri: principio di urgenza, principio di utilità e principio del beneficio. Dal momento che in questo particolare ambito tali criteri non sono stati ancora compiutamente concettualizzati, si propone qui di seguito una loro ulteriore formalizzazione, al fine di renderli più chiari e identificabili.

I criteri che enunceremo prevedono allo stato attuale l'impiego di diversi tipi di indicatori che nel corso del tempo potranno variare, man mano che la capacità predittiva sarà migliorata e che *score* più appropriati verranno individuati dai clinici. Ciò però non dovrebbe incidere sulla validità dei criteri stessi, che potranno col tempo essere declinati attraverso nuovi indicatori e che potranno a loro volta orientare i clinici nella ricerca di sistemi di valutazione quanto più possibile fedeli e coerenti con i criteri stessi.

Va inoltre evidenziato, prima di passare a un'analisi etica dettagliata dei criteri in questione, che essi si prestano ad essere impiegati con modalità diverse nelle varie fasi del processo decisionale che il clinico affronta nella gestione dei pazienti potenzialmente candidati al trapianto di fegato. Fondamentalmente possiamo distinguere due processi decisionali con caratteristiche profondamente diverse:

- 1) *La scelta in merito all'idoneità al trapianto.* Il clinico impiega i criteri sopra enunciati per decidere se il paziente è idoneo all'inserimento in lista d'attesa. In seguito, durante il tempo di permanenza del paziente nella lista, rivaluta ad intervalli regolari se l'idoneità permanga. In tale tipo di processo decisionale il clinico impiega generalmente dei criteri minimi di esclusione relativi alle comorbidità extra-epatiche (psicologiche, cardiologiche, pneumologiche, infettive, ecc.) ed alla epatopatia (epatopatia troppo o troppo poco severa).
- 2) *La scelta in merito alla priorità per il trapianto.* Il clinico impiega i criteri sopra enunciati per attribuire un ordine di priorità ai pazienti in lista. In questo tipo di decisione i criteri vengono declinati attraverso l'impiego di INDICATORI per stabilire punteggi di priorità (l'esempio tipico è il punteggio MELD).

Vediamo ora di formalizzare nel dettaglio i tre criteri proposti:

1. **CRITERIO DI URGENZA:** privilegia chi ha la prognosi peggiore se non trapiantato e chi rischia il *drop out* dalla lista. Questo criterio, che corrisponde a quello del *medical need* impiegato in altri ambiti, deriva da un orientamento di tipo egualitarista e privilegia il principio di beneficiabilità e il principio

di sussidiarietà, perché ha come obiettivo quello di dare in misura diversa a ciascuno per portare tutti a un uguale livello minimo, dunque di dare di più a chi si trova in una condizione medica più critica. L'idea non è quella di dare a tutti in uguale misura la stessa cosa (in tal caso infatti il criterio adottato sarebbe quello della lotteria o del *first come first served*). Il criterio di urgenza viene concretamente applicato attraverso l'impiego di INDICATORI, i quali fungono da segnalatori della severità della malattia e delle probabilità di morte in lista/*drop-out*. I punteggi MELD e MELD-Na sono i principali indicatori utilizzati per i pazienti con cirrosi scompensata. Indicatori analoghi al MELD (MELD equivalenti) sono stati proposti in letteratura anche per i pazienti con HCC o con altre epatopatie non ben descritte dal MELD biochimico (MELD exceptions).

Il criterio di urgenza viene impiegato principalmente nel secondo tipo di processo decisionale analizzato, ovvero nell'attribuzione di priorità ai pazienti già in lista d'attesa. In fase di scelta in merito all'idoneità al trapianto, esso è impiegato esclusivamente al fine di definire dei *cut-off* di minima urgenza indispensabili per giustificare l'immissione dei pazienti in lista d'attesa. Esempi di *cut-off* di minima urgenza sono punteggi MELD < 15 e HCC T1 o con risposta completa alla terapia pre-trapianto.

Nell'ambito dell'allocazione degli organi per trapianto il solo criterio di urgenza non risulta sufficiente, poiché rischia di assegnare gli organi solo a pazienti in uno stato molto avanzato di malattia, con un conseguente tasso di morbidità e mortalità post-trapianto estremamente elevato e una perdita precoce dell'organo donato, che determina un danno indiretto per gli altri pazienti in lista che si trovano in pericolo di vita.

- 2. CRITERIO DELLA PROSPETTIVA DI SUCCESSO:** privilegia chi ha migliori prospettive di sopravvivenza post-trapianto. Con questo termine indichiamo quello che precedentemente era stato individuato come principio di utilità. Riteniamo più appropriato l'impiego del termine "successo" al posto del termine "utilità", poiché il secondo ha una lunga storia nell'ambito della riflessione filosofica ed è strettamente correlato a una definita teoria etica: l'utilitarismo. Il criterio della prospettiva di successo si giustifica invece nell'ottica del perseguimento dell'APPROPRIATEZZA, come sopra definita, poiché esso guarda all'efficacia e alla sicurezza dell'intervento per il paziente ma anche all'efficienza nell'impiego delle limitate risorse-organo. In quest'ottica esso mira a massimizzare il risultato (in questo caso il numero di anni di vita guadagnati) ottenuto con le limitate risorse a disposizione. Tale criterio però, se impiegato da solo, rischia di selezionare esclusivamente i pazienti meno gravi, penalizzando gravemente i pazienti con epatopatia severa a maggior rischio di morte

in lista d'attesa [15]. A ciò si aggiunge il rischio che esso non crei reale utilità per nessuno, qualora selezioni pazienti *too-mild*, la cui sopravvivenza post-trapianto potrebbe essere sovrapponibile a quella senza trapianto.

Il criterio della prospettiva di successo al momento attuale in Italia non è impiegato per la prioritizzazione, ma solo in fase di selezione per l'accesso in lista e nei successivi momenti di rivalutazione dell'idoneità in caso di progressione della malattia. In questo ambito decisionale esso viene applicato attraverso l'individuazione di soglie, ovvero risultati minimi accettabili post trapianto per singolo individuo. Tali risultati sono quantificati attraverso l'individuazione di un *cut-off* minimo di sopravvivenza accettata post trapianto (50% a 5 anni), ma anche attraverso *cut-off* per pazienti "troppo gravi" per i quali il basso beneficio è legato soprattutto ad una scarsa probabilità di successo trapiantologico (HCC con invasione vascolare o metastasi, pazienti con MELD > 40, ecc.).

3. **CRITERIO DEL BENEFICIO:** incorpora e bilancia i due criteri sopra descritti, privilegiando i casi in cui, a parità di urgenza, il beneficio ottenuto dal trapianto in termini di sopravvivenza sia maggiore. È immediatamente evidente dunque che tale criterio dal punto di vista etico ha una natura combinata, dal momento che intende temperare sia il primato clinico, sia la maggiore equità e appropriatezza possibili. Esso viene concretamente applicato attraverso l'impiego di un indice, il *Transplant Survival Benefit* [16], volto a misurare il delta tra la sopravvivenza attesa post-trapianto e la sopravvivenza che lo stesso paziente avrebbe senza il trapianto. L'impiego di questo criterio consente di evitare il rischio di trapiantare pazienti con malattia troppo avanzata (molto urgenti) a scapito del successo trapiantologico, ma allo stesso tempo limita il numero di trapianti a pazienti con ampi margini di successo trapiantologico e malattia troppo poco avanzata, i quali avrebbero buoni profili di sopravvivenza anche senza trapianto. Nell'ottica di un'analisi del beneficio per l'intera popolazione dei pazienti trapiantabili, numerosi studi di simulazione [17] hanno inoltre dimostrato che adottando questo criterio si ottiene il massimo guadagno di sopravvivenza per l'intera popolazione dei pazienti in attesa di trapianto.

### Considerazioni finali

Il criterio del beneficio ci sembra dunque quello più adeguato in fase di valutazione dell'idoneità del paziente per l'iscrizione in lista d'attesa [18]. Esso infatti considera in modo appropriato il *medical need*, l'efficacia e la sicurezza dell'intervento (dunque l'appropriatezza clinica in senso stretto) e anche

l'efficienza dell'intervento nello specifico contesto sanitario in cui si svolge, ovvero in un contesto di carenza di risorse-organo a disposizione che vanno ottimizzate. L'appropriatezza clinica, come pura valutazione rischio-beneficio, è la soglia minima di beneficio individuale: oltre quella soglia sul piano individuale l'intervento è sempre appropriato. Tuttavia risulta necessario, in un contesto in cui si deve considerare anche l'efficienza oltre che l'efficacia di un intervento, individuare una soglia minima al di sotto della quale, per quanto l'intervento possa essere clinicamente appropriato in senso stretto, non determini un beneficio clinico rilevante per il paziente.

Ma come definire questo minimo beneficio clinico? Un esempio estremo di soglia minima potrebbe essere l'assenza di beneficio, e cioè quel particolare valore di un indicatore al di sotto del quale il trapianto di fegato potrebbe non solo non aggiungere sopravvivenza al paziente ma addirittura rivelarsi dannoso. In realtà la soglia del MELD 15 introdotta nel 2005 negli USA e applicata anche in Italia, deriva non da uno studio di urgenza trapiantologica, bensì di Transplant Survival Benefit misurato a 1 anno dal trapianto. Questi valori soglia sono però fortemente dipendenti dall'orizzonte temporale entro il quale misuriamo le sopravvivenze: più l'orizzonte temporale si amplia (3, 5, 10 anni, l'intera aspettanza di vita), più si abbassa la soglia di beneficio del trapianto. Ad esempio negli studi che calcolano il Transplant Survival Benefit a 5 anni, la soglia di valore di MELD sotto la quale il trapianto smette di produrre un beneficio comparabile al rischio si abbassa a un valore di 10.

I decisori, avvalendosi anche di un'adeguata valutazione etica, dovrebbero quindi stabilire con chiarezza sia l'orizzonte temporale entro il quale valutare il Transplant Survival Benefit sia la soglia minima da impiegare per escludere dalla lista d'attesa (benefit pari a zero o soglie maggiori quali ad esempio un guadagno di aspettativa di vita di 12 mesi?). La sopra citata Consensus Conference del 2015 si è espressa a favore di un calcolo del Transplant Survival Benefit a 5 anni, senza tuttavia specificare una soglia minima di beneficio del trapianto, ma limitandosi a indicare specifiche situazioni cliniche ritenute a "basso beneficio" e, come tali, non idonee al trapianto. Entro questa categoria sono inclusi i pazienti "troppo sani" per il trapianto, per i quali il basso beneficio è dovuto principalmente a una bassa urgenza trapiantologica (es. MELD < 15, HCC T1 o con risposta completa alla terapia pre-trapianto), ma anche pazienti "troppo gravi", per i quali il basso beneficio è legato soprattutto ad una scarsa probabilità di successo trapiantologico (HCC con invasione vascolare o metastasi, pazienti con MELD > 40, ecc.).

Il criterio del beneficio può essere però utilizzato efficacemente anche nella valutazione dell'assegnazione di priorità in lista, a patto di dare sempre la precedenza al criterio di urgenza per i casi più gravi: se così non fosse vi sarebbe un punto nella curva del rapporto tra aspettativa di vita con

o senza trapianto in cui oltre un certo MELD il delta di sopravvivenza diminuirebbe e i soggetti gravissimi rischierebbero di avere una riduzione del punteggio. Per un impiego del criterio del beneficio nella prioritizzazione sono stati proposti degli indicatori diretti di beneficio (cioè la misura diretta dei mesi di vita guadagnati da ciascun paziente in caso di trapianto), ma il loro calcolo è per ora troppo complesso e poco accurato in termini di potere predittivo. Si potrebbero però utilizzare anche degli indicatori indiretti del beneficio trapiantologico: ad esempio il punteggio MELD è un ottimo indicatore del beneficio a 5 anni del trapianto nei pazienti con cirrosi scompensata. Allo stesso modo è stato proposto l'HCC-MELD come indicatore di beneficio a 5 anni per i pazienti con HCC.

La citata Consensus Conference Italiana ha introdotto un indicatore di beneficio trapiantologico, l'ISO score, che si fonda principalmente su questi due indicatori indiretti. Evidentemente esiste una percentuale bassa ma non irrilevante di patologie (circa il 15% delle indicazioni totali) per le quali né il MELD né l'HCC – MELD sono dei buoni indicatori. La Consensus ha definito ed elencato queste eccezioni raggruppandole in gruppi di priorità diversa (da P1 a P4), ciascuna con una metrica di crescita dell'ISO score in base al tempo di attesa in lista, metrica che però rischia di essere arbitraria e non basata su un calcolo reale del beneficio trapiantologico. A tal proposito, l'impatto dell'applicazione dell'ISO score sul beneficio trapiantologico dovrà essere valutata nei prossimi anni.

## Bibliografia

1. Neuberger J, Heimbach JK. Allocation of deceased-donor livers - Is there a most appropriate method? *J Hepatol.* 2019 Aug 23. pii: S0168-8278(19)30421-0. doi:10.1016/j.jhep.2019.07.013. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31451285.
2. Belli LS, Perricone G, Adam R, Cortesi PA, Strazzabosco M, Facchetti R, Karam V, Salizzoni M, Andujar RL, Fondevila C, De Simone P, Morelli C, Fabregat-Prous J, Samuel D, Agarwal K, Moreno Gonzales E, Charco R, Zieniewicz K, De Carlis L, Duvoux C; all the contributing centers ([www.eltr.org](http://www.eltr.org)) and the European Liver and Intestine Transplant Association (ELITA). Impact of DAAs on liver transplantation: Major effects on the evolution of indications and results. An ELITA study based on the ELTR registry. *J Hepatol.* 2018 Oct;69(4):810-817. doi: 10.1016/j.jhep.2018.06.010
3. Terrault NA, Pageaux GP. A changing landscape of liver transplantation: King HCV is dethroned, ALD and NAFLD take over! *J Hepatol.* 2018 Oct;69(4):767-768. doi: 10.1016/j.jhep.2018.07.020
4. Kerstein SJ, Bogner G. Complete lives in the balance. *Am J Bioeth.* 2010 Apr;10(4):37-45. doi: 10.1080/15265160903581718. PubMed PMID: 20379920

5. Toniutto P, Fornasiere E, Fumolo E, Bitetto D. New organ allocation criteria in liver transplantation. *Recenti Prog Med.* 2018 Dec;109(12):609-613. doi:10.1701/3082.30747. Review. Italian. PubMed PMID: 30667392
6. Spagnolo AG, Sacchini D, Pessina A, Lenoci M. *Etica e giustizia in sanità. Questioni generali, aspetti metodologici e organizzativi.* Mac Graw Hill. Milano 2004
7. Forni L. *La sfida della giustizia in sanità. Salute, equità, risorse.* G. Giappichelli editore. Torino 2016
8. Comitato Nazionale per la Bioetica. *Orientamenti Bioetici per l'Equità nella Salute.* 25 maggio 2001. [http://bioetica.governo.it/media/3585/p49\\_2001\\_equita-nella-salute\\_it.pdf](http://bioetica.governo.it/media/3585/p49_2001_equita-nella-salute_it.pdf) (ultimo accesso 27/03/2019)
9. Dipartimento della programmazione e dell'ordinamento del Servizio Sanitario Nazionale, *Manuale di formazione per il governo clinico: Appropriatelyzza.* Luglio 2012. [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_1826\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1826_allegato.pdf) (ultimo accesso 27/03/2019)
10. Gracia D. *Fondamenti di bioetica. Sviluppo storico e metodo.* San Paolo Edizioni. Cinisello Balsamo 1993
11. Persad G, Wertheimer A, Emanuel EJ. Principles for allocation of scarce medical interventions. *Lancet.* 2009 Jan 31;373(9661):423-31. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60137-9
12. Beauchamp T, Childress JF. *Principles of biomedical ethics.* Oxford University Press. New York 1979
13. Tschuor C, Ferrarese A, Kuemmerli C, Dutkowski P, Burra P, Clavien PA; Liver Allocation Study Group. Allocation of liver grafts worldwide - Is there a best system? *J Hepatol.* 2019 Jun 12. pii: S0168-8278(19)30339-3. doi: 10.1016/j.jhep.2019.05.025. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31199941
14. Cillo U, Burra P, Mazzaferro V, Belli L, Pinna AD, Spada M, Nanni Costa A, Toniutto P; I-BELT (Italian Board of Experts in the Field of Liver Transplantation). A Multistep, Consensus-Based Approach to Organ Allocation in Liver Transplantation: Toward a "Blended Principle Model". *Am J Transplant.* 2015 Oct;15(10):2552-61. doi: 10.1111/ajt.13408. Epub 2015 Aug 14. PubMed PMID:26274338
15. Volk ML, Lok AS, Ubel PA, Vijan S. Beyond utilitarianism: a method for analyzing competing ethical principles in a decision analysis of liver transplantation. *Med Decis Making.* 2008 Sep-Oct;28(5):763-72. doi:10.1177/0272989X08316999. Epub 2008 Aug 25. PubMed PMID: 18725405
16. Schaubel DE, Guidinger MK, Biggins SW, Kalbfleisch JD, Pomfret EA, Sharma P, Merion RM. Survival benefit-based deceased-donor liver allocation. *Am J Transplant.* 2009 Apr;9(4 Pt 2):970-81. doi:



10.1111/j.1600-6143.2009.02571.x.PubMed PMID: 19341419; PubMed Central PMCID: PMC2895923

17. Keller EJ, Kwo PY, Helft PR. Ethical considerations surrounding survival benefit-based liver allocation. *Liver Transpl.* 2014 Feb;20(2):140-6. doi:10.1002/lt.23780. Epub 2013 Dec 12. Review. PubMed PMID: 24166860
18. Bobbert M, Ganten TM. Liver allocation: urgency of need or prospect of success? Ethical considerations. *Clin Transplant.* 2013 Jul-Aug;27 Suppl 25:34-9. doi: 10.1111/ctr.12154

## SECONDA PARTE

### AMPLIAMENTO DEI CRITERI DI ACCESSO PER NUOVE CLASSI DI PAZIENTI: ASPETTI ETICI

#### Premessa

Oggi il panorama dei potenziali riceventi trapianto in Italia, e più in generale nell'Unione Europea, si sta modificando a seguito dell'affermarsi delle nuove terapie per il virus dell'epatite C (HCV). In questo quadro in evoluzione è necessario interrogarsi sulla possibilità di una revisione e di un possibile ampliamento dell'accesso per alcune specifiche classi di pazienti. Ciò richiederà dati clinici quanto più possibile attendibili e precisi ed una accurata analisi etica che consenta di valutare se le classi di pazienti esaminate possano avere un profilo che soddisfi i criteri allocativi ad oggi impiegati in Italia. Rimarchiamo a tale proposito che la coerenza delle scelte con i criteri stabiliti, l'uniformità di azione e la trasparenza saranno strumenti chiave per l'attuazione di *policy* eque, facilmente comunicabili al pubblico e condivisibili.

In tale ottica si è scelto di sottoporre ad una valutazione etica l'ipotesi di ampliamento di accesso per alcune classi di pazienti: pazienti con indicazioni oncologiche ad oggi escluse dalla lista trapianti (epatocarcinoma intermedio-avanzato al di fuori dei criteri validati, colangiocarcinoma intra-epatico in stadio *very early* e metastasi epatiche da tumore del colon retto) e pazienti selezionati con epatite alcolica acuta severa. Il documento tuttavia non esaurisce affatto il novero delle possibili questioni, dal momento che una analoga valutazione, in presenza di dati clinici solidi, potrebbe essere portata avanti anche per altre classi di pazienti: esso ha l'obiettivo di proporre un metodo efficace da impiegare nell'analisi di alcune delle questioni rilevanti.

## CAPITOLO I

### NUOVE INDICAZIONI ONCOLOGICHE

#### 1. Stato dell'arte

Il carcinoma epatocellulare (Hepatocellular Carcinoma – HCC) è stato fin dalle prime fasi sperimentali di impiego del trapianto di fegato (Liver Transplant – LT) una delle indicazioni previste, sulla base dell'assunto che un approccio radicale come quello del trapianto avrebbe eliminato il tumore e curato lo stato di malattia ad esso conseguente. Il LT rappresenta infatti teoricamente l'intervento chirurgico più radicale dal punto di vista oncologico che possa essere proposto ad un paziente con neoplasia primitiva o secondaria del fegato. Tuttavia è risultato presto evidente che il successo del LT dipendeva dalla portata del carico tumorale [1]. Ciò ha determinato numerose controversie in merito all'impiego del LT nei pazienti con HCC in un contesto di carenza di organi per quanto concerne la selezione dei pazienti e l'impiego di donatori viventi.

A fronte degli iniziali fallimenti, però, con il passare del tempo l'evoluzione tecnica del LT (il miglioramento e l'ottimizzazione della terapia immunosoppressiva; il miglioramento dei risultati a breve termine del trapianto grazie agli avanzamenti tecnici chirurgici ed anestesologici) e l'introduzione a partire dal 1996 dei criteri di Milano [2] hanno reso possibile il consolidamento del trapianto di fegato come soluzione terapeutica accettata universalmente per alcune indicazioni oncologiche ben definite [3-4] (Tabella 1).

Le evidenze cliniche a disposizione hanno portato nel corso del tempo alla formulazione di criteri di accesso al trapianto per i pazienti con HCC al fine di limitarne l'impiego solo a coloro che presentassero una prospettiva di successo ritenuta accettabile, al fine di non perdere precocemente la risorsa organo (criteri di Milano, criteri di San Francisco, criteri di Padova e Toronto; criteri francesi (modello AFP); criteri del "Total Tumor Volume").

In linea teorica il trapianto di fegato rappresenta dunque la strategia *Gold Standard* per l'HCC, ma nella realtà il suo uso è limitato da numerosi fattori quali la carenza d'organi, le complicanze peri-operatorie e la competizione con altri candidati non oncologici. Inoltre diversi approcci alternativi quali la resezione o le terapie loco-regionali possono essere adottati in casi selezionati [5].

Negli ultimi anni, tuttavia, nuovi cambiamenti stanno facendo emergere la possibilità di proporre il LT per nuove indicazioni oncologiche (Tabella 1) [3,6]:

- 1) il cambiamento nella epidemiologia del trapianto di fegato da donatore cadavere [7] con la drastica riduzione della indicazione a LT per cirrosi da epatite C (grazie alla introduzione delle nuove terapie DAA) e quindi la potenziale maggiore disponibilità di organi per nuove indicazioni;
- 2) la descrizione in letteratura di serie chirurgiche con risultati soddisfacenti per nuove indicazioni oncologiche quali l'epatocarcinoma intermedio-avanzato, il colangiocarcinoma intra-epatico, le metastasi epatiche da tumore del colon retto;
- 3) la pubblicazione di serie chirurgiche orientali che utilizzano il trapianto di fegato da donatore vivente per indicazioni oncologiche avanzate. L'uso del donatore vivente è particolarmente interessante in questo ambito poiché si tratta di una soluzione terapeutica che non attinge ad una risorsa comune per la società [8].

Ciò comporta la necessità, anche in presenza di nuovi e più aggiornati dati, di interrogarsi sulla liceità dal punto di vista etico e sulla appropriatezza clinica di un ampliamento dei criteri di accesso al LT per alcune nuove classi di pazienti oncologici [9-10]. Nei paragrafi successivi esamineremo le nuove potenziali indicazioni oncologiche utilizzando i tre CRITERI precedentemente descritti (*cfr.* Prima Parte).

**Tabella 1.** Indicazioni oncologiche consolidate nel trapianto di fegato e nuove potenziali indicazioni oncologiche

INDICAZIONI ONCOLOGICHE AL TRAPIANTO DI FEGATO
<b>Indicazioni consolidate</b>
Epatocarcinoma all'interno di criteri validati prospetticamente*
Epatocarcinoma fibrolamellare
Epatoblastoma nel bambino
Emangioendotelioma
Metastasi epatiche da tumore neuroendocrino
Colangiocarcinoma ilare all'interno del protocollo Mayo clinic
<b>Nuove indicazioni</b>
Epatocarcinoma intermedio-avanzato (al di fuori dei criteri validati)
Colangiocarcinoma intra-epatico in stadio "very early"
Metastasi epatiche da tumore del colon retto

\* Esempi di criteri validati prospetticamente: criteri di Milano, criteri di San Francisco, criteri di Padova e Toronto; criteri francesi (modello AFP); criteri del “total tumor volume”, ecc.

## 2. Criterio della prospettiva di successo e nuove indicazioni oncologiche

I dati di letteratura indicano in modo incontrovertibile che la probabilità di successo del LT nei pazienti con indicazioni consolidate è del tutto sovrapponibile a quello delle indicazioni consolidate non oncologiche con tassi di sopravvivenza a 5 anni superiori al 70% [11]. Si tratta quindi di tassi di sopravvivenza chiaramente superiori al *cut-off* minimo di sopravvivenza generalmente accettato dalla comunità trapiantologica che viene comunemente fissato al 50% [12].

Se guardiamo quindi alla sopravvivenza del paziente post trapianto come nostro *end-point* principale, non vi è alcun dubbio che vi possa essere un margine di estensione delle indicazioni oncologiche anche solo basandoci unicamente sul criterio della prospettiva di successo.

Alcuni dati interessanti di letteratura (il modello Metroticket, ad esempio) ci dicono ad esempio che il LT per pazienti selezionati con epatocarcinoma al di fuori dei criteri accettati presenta tassi di sopravvivenza nettamente superiori al 50% a 5 anni [13]. Analogamente, alcune esperienze orientali sul trapianto di fegato da donatore vivente per epatocarcinoma intermedio o avanzato (invasione dei rami portalici intra-epatici) hanno riportato sopravvivenze a 5 anni nettamente superiori al *cut-off* del 50% [8]. Allo stesso modo l’esperienza norvegese sul LT per metastasi epatiche da tumore colon rettale riporta sopravvivenze addirittura superiori al 70% a 5 anni in casi selezionati [1,4].

Più recentemente, uno studio retrospettivo multicentrico dalla Spagna ha dimostrato che il LT per pazienti cirrotici selezionati con piccoli colangiocarcinomi intraepatici (fino a 2 cm), solitari, cioè, “molto precoci”, ha raggiunto una soddisfacente sopravvivenza a 5 anni del 73% [1,4].

Il problema fondamentale di queste indicazioni, riferendosi al solo criterio della prospettiva di successo, non sembra essere quindi quello della sopravvivenza post trapianto del paziente, bensì quello della ricorrenza tumorale. In parole semplici molti pazienti sono vivi a 5 anni, ma molti di questi hanno una recidiva tumorale. Quindi il LT per queste nuove indicazioni oncologiche determinerebbe elevati profili di sopravvivenza del paziente a 5 anni, senza tuttavia portare ad una reale “guarigione oncologica” in una proporzione rilevante dei pazienti.

Nella esperienza norvegese nel LT per metastasi colo rettali, ad esempio, 19 di 21 pazienti (90%) hanno sofferto di malattie ricorrenti nonostante una sopravvivenza globale degli stessi pazienti a 5 anni del 60%. Deve essere precisato, tuttavia, che la maggior parte delle recidive di malattia sono state metastasi

polmonari "relativamente indolenti e non epatiche". Si trattava quindi di ricorrenze tumorali con basso impatto sulla sopravvivenza del paziente, tenendo conto anche della efficacia delle terapie sistemiche nello stabilizzare la malattia tumorale extra-epatica. È necessario sottolineare inoltre che l'esperienza norvegese ha identificato quattro fattori prognostici (diametro del tumore > 5,5 cm, tempo dalla chirurgia del tumore primitivo <2 anni, livelli di antigene carcinoembrionario > 80 µg / L e malattia in progressione alla chemioterapia al momento del LT) che potrebbero essere utilizzati efficacemente come criteri di selezione dei pazienti da portare al LT con l'obiettivo di ridurre il rischio di ricorrenza tumorale post trapianto [1, 4].

Deve essere tuttavia rimarcato che tutti i dati a disposizione dalla letteratura relativi al criterio della prospettiva di successo (sopravvivenza post trapianto) si basano su esperienze spesso monocentriche o comunque basate generalmente su casistiche relativamente piccole di pazienti. Non si tratta quindi di evidenze scientifiche molto solide.

### **3. Criterio dell'urgenza e nuove indicazioni oncologiche**

Come già sottolineato nella parte introduttiva di questo lavoro, il LT per indicazioni oncologiche viene generalmente affrontato unicamente dal punto di vista del criterio della prospettiva di successo.

Raramente questa problematica viene affrontata dalla prospettiva del criterio di urgenza [14].

In realtà, specie se focalizziamo l'attenzione sulle nuove indicazioni oncologiche, queste riguardano categorie di pazienti con scarsissime prospettive di sopravvivenza senza LT (e quindi con un elevato grado di urgenza). Ad esempio, i pazienti con epatocarcinoma intermedio avanzato hanno in letteratura prospettive di sopravvivenza mediana che variano dai 20 mesi per i pazienti con epatocarcinoma intermedio fuori dai criteri trapiantologici convenzionali, ai 10 mesi (o anche inferiori ai 10 mesi) per i pazienti con epatocarcinoma avanzato [15].

Per quanto riguarda i pazienti con metastasi epatiche colo-rettali non resecabili e suscettibili solo di chemioterapia sistemica, uno studio norvegese descrive sopravvivenze a 5 anni per questi pazienti che si attestano al 9% [1,4].

Analogamente i pazienti con colangiocarcinoma intraepatico sottoposti a sola chemioterapia sistemica hanno sopravvivenze a 5 anni che si approssimano allo 0% [1,4].

Dobbiamo rimarcare che mentre le evidenze sull'*outcome* post trapianto sono piuttosto deboli perché basate su casistiche relativamente piccole, spesso monocentriche e retrospettive, le evidenze sulla

sopravvivenza di questi pazienti in assenza di LT sono molto solide, perché spesso derivate da *trial* randomizzati.

#### 4. Criterio del beneficio e nuove indicazioni oncologiche

Ancora una volta l'impiego del criterio del beneficio attraverso l'indice del Transplant Survival Benefit risulterebbe di grande aiuto, poiché consentirebbe di trovare un equo bilanciamento. Infatti, specie nel caso dei pazienti oncologici, il criterio della prospettiva di successo, che assume un peso notevole con l'impiego dei Criteri di Milano, porta a una selezione dei pazienti meno gravi. Dall'altra parte l'impiego del criterio di urgenza crea altro tipo di criticità: esso infatti deve misurarsi con la difficoltà di misurare l'urgenza non solo come rischio di morte ma anche come rischio di *drop out* (DO). Lo sviluppo di modelli di rischio per la popolazione con HCC è stato infatti tentato, cercando di identificare il rischio di DO a 3 mesi. Tuttavia tale approccio causerebbe un'accentuata prioritizzazione di pazienti con tumori con elevata aggressività, determinando pertanto una più elevata mortalità dei pazienti oncologici trapiantati e una più elevata ricorrenza di HCC. Nonostante l'evidente utilità dell'indice del Transplant Survival Benefit, non ci sono molti studi scientifici focalizzati sul calcolo del LT survival benefit per le nuove indicazioni oncologiche che stiamo trattando. Da un punto di vista puramente descrittivo, possiamo rilevare che il confronto tra prospettive di sopravvivenza post trapianto nelle piccole ma significative esperienze sino ad ora pubblicate, e le scarse sopravvivenze mediane di questi pazienti in assenza di LT (basate invece su solide evidenze scientifiche) depongono indubbiamente a favore di un significativo potenziale beneficio del LT per questi pazienti.

Abbiamo allo stato attuale a nostra disposizione studi sul transplant benefit a 5 anni nei pazienti con epatocarcinoma intermedio che ci dimostrano in modo chiaro come il beneficio per questi pazienti sia addirittura superiore a quello dei pazienti in stadio precoce di malattia [16].

In particolare, tale beneficio risulta particolarmente elevato se si escludono i pazienti in progressione dopo terapie loco-regionali ed i pazienti con elevati valori di alfafetoproteina [17].

Alcune esperienze orientali ci suggeriscono d'altro canto, che in assenza di parametri biologici di aggressività della neoplasia è possibile trapiantare con donatore vivente anche pazienti con invasione vascolare macroscopica (epatocarcinoma avanzato), ottenendo un enorme beneficio di sopravvivenza rispetto alla sola terapia sistemica con Sorafenib [8].

Per quanto riguarda i pazienti con metastasi colo rettali, un lavoro norvegese pone a diretto confronto la sopravvivenza dei pazienti sottoposti a LT con quella di un analogo gruppo di pazienti sottoposto a

sola chemioterapia sistemica, dimostrando un enorme beneficio di sopravvivenza (sopravvivenza a 5 anni, 60% con il LT vs. 9% senza il LT) [1,4].

Non esistono studi invece che facciano confronti diretti di questo tipo nell'ambito del colangiocarcinoma intra-epatico, anche se confrontando i risultati post trapianto [1,4] con quelli delle serie oncologiche della sola chemioterapia, è facile pensare che anche in questo ambito il LT possa offrire un enorme beneficio a questi pazienti, probabilmente anche al di fuori dello stadio *very early*.

### **Considerazioni finali**

I pazienti che rientrano nelle nuove indicazioni oncologiche rappresentano sicuramente categorie di soggetti con un elevato profilo di urgenza (criterio di urgenza), per i quali alcune esperienze preliminari suggeriscono ottime sopravvivenze post trapianto (criterio della prospettiva di successo). Per questi pazienti è quindi verosimile ipotizzare un elevato beneficio del LT, che potrebbe divenire una potenziale soluzione terapeutica di estrema importanza.

Nell'ambito del LT da donatore cadavere in cui si utilizza una risorsa limitata della collettività, l'atteggiamento forse più prudente e corretto della comunità trapiantologica dovrebbe essere quello di proporre il LT per queste nuove indicazioni oncologiche solo nell'ambito di studi clinici prospettici ben disegnati (non necessariamente *trial* randomizzati), finalizzati ad ottenere dati scientificamente solidi al fine di consolidare il criterio della prospettiva di successo in questi pazienti.

Il discorso forse cambia quando parliamo di trapianto da donatore vivente. Poiché questa soluzione terapeutica non attinge ad una risorsa comune della società, ma è strettamente connessa al principio di autonomia e di non maleficenza per il donatore, potrebbe essere eticamente accettabile (in situazione di elevata sicurezza per il donatore stesso) permettere il trapianto di fegato da donatore vivente in casi selezionati all'interno di queste nuove indicazioni oncologiche.

A questo proposito dobbiamo aggiungere che si sta delineando nella comunità scientifica la possibilità di utilizzare con queste finalità anche piccole porzioni del fegato da donatore vivente utilizzando la tecnica del trapianto ausiliario (tecnica L RAPID) [18]. Questa soluzione terapeutica, seppur indagosa per il ricevente, garantisce profili di estrema sicurezza per il donatore vivente (a cui viene prelevato il solo lobo sinistro) e potrebbe rappresentare una possibile strategia terapeutica per rendere da subito accettabile nella comunità scientifica internazionale il LT anche per queste nuove indicazioni oncologiche.

## Bibliografia

1. Iwatsuki S, Starzl TE, Sheahan DG, et al. Hepatic resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 1991;214:221–228
2. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334:693–699
3. Hibi T, Itano O, Shinoda M, Kitagawa Y. Liver transplantation for hepatobiliary malignancies: a new era of "Transplant Oncology" has begun. *Surg Today*. 2017 Apr;47(4):403-415. doi: 10.1007/s00595-016-1337-1. Epub 2016 Apr 29. Review. PubMed PMID: 27130463
4. Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PM, Gores GJ, Langer B, Perrier A; OLT for HCC Consensus Group. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *Lancet Oncol*. 2012 Jan;13(1):e11-22. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70175-9. Epub 2011 Oct 31. PubMed PMID: 22047762; PubMed Central PMCID: PMC3417764
5. Vitale A, Lai Q. Selection of patients with hepatocellular cancer: a difficult balancing between equity, utility, and benefit. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2017 Sep 21;2:75. doi: 10.21037/tgh.2017.09.04. eCollection 2017. Review. PubMed PMID: 29034348; PubMed Central PMCID: PMC5639024
6. Haberal Reyhan N. Liver Transplant for Nonhepatocellular Carcinoma Malignancy. *Exp Clin Transplant*. 2017 Mar;15(Suppl 2):69-73. Review. PubMed PMID: 28302003
7. Flemming JA, Kim WR, Brosgart CL, and Terrault NA. Reduction in Liver Transplant Wait-Listing in the Era of Direct Acting Anti-Viral Therapy. *Hepatology* 2017; 65: 804-812
8. Cho Y, Lee JH, Lee DH, et al. Comparison of treatment outcome between living donor liver transplantation and sorafenib for patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria. *Oncotarget* 2017; 8: 47555-47564
9. Vitale A, Volk M, Cillo U. Transplant benefit for patients with hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2013 Dec 28;19(48):9183-8. doi:10.3748/wjg.v19.i48.9183. Review. PubMed PMID: 24409046; PubMed Central PMCID: PMC3882392
10. Colombo M, Torzilli G. Expanding transplantation of patients with a liver cancer without harming allocation: a priority in the era of scarce donation. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2017 Oct;6(5):339-341. doi: 10.21037/hbsn.2017.05.13. PubMed PMID: 29152483; PubMed Central PMCID: PMC5673769
11. Lai Q, Vitale A. Transplantation for hepatocellular cancer: pushing to the limits? *Transl Gastroenterol Hepatol* 2019; 3: 61



12. Cillo U, Burra P, Mazzaferro V, et al. A Multistep, Consensus-Based Approach to Organ Allocation in Liver Transplantation: Toward a "Blended Principle Model". *Am J Transplant.* 2015; 15: 2552-2261
13. Mazzaferro V, Sposito C, Zhou J, et al. Metroticket 2.0 Model for Analysis of Competing Risks of Death After Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology* 2018; 154: 128-139
14. Toso C, Mazzaferro V, Bruix J, Freeman R, Mentha G, Majno P. Toward a better liver graft allocation that accounts for candidates with and without hepatocellular carcinoma. *Am J Transplant.* 2014 Oct;14(10):2221-7. doi:10.1111/ajt.12923. Epub 2014 Sep 12. Review. PubMed PMID: 25220672
15. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2018; 69: 182-236
16. Vitale A, Morales RR, Zanusi G, et al. Barcelona Clinic Liver Cancer staging and transplant survival benefit for patients with hepatocellular carcinoma: a multicentre, cohort study. *Lancet Oncol* 2011; 12: 654-662
17. Lai Q, Vitale A, Lesari S, et al. Intention-to-treat survival benefit of liver transplantation in patients with hepatocellular cancer. *Hepatology* 2017; 66: 1910-1919
18. Königsrainer A, Templin S, Capobianco I, et al. Paradigm Shift in the Management of Irresectable Colorectal Liver Metastases: Living Donor Auxiliary Partial Orthotopic Liver Transplantation in Combination With Two-stage Hepatectomy (LD-RAPID). *Ann Surg* 2018 Jun 18. doi: 10.1097/SLA.0000000000002861.

## CAPITOLO II

### EPATITE ALCOLICA ACUTA

#### 1. Stato dell'arte nella cirrosi epatica alcolica

La cirrosi epatica alcolica rappresenta la principale indicazione al trapianto di fegato nei Paesi occidentali [1] ed è responsabile di circa la metà delle morti per cirrosi epatica nel mondo [2]. Il disturbo da uso di alcol (Alcohol Use Disorder –AUD) è la caratteristica peculiare che differenzia la cirrosi epatica alcolica dalle altre cause di cirrosi. Inoltre, è noto che il consumo attivo di alcol è un indice prognostico sfavorevole in pazienti con cirrosi epatica [3-4], mentre l'astinenza si associa ad un significativo miglioramento clinico. Inoltre, anche dopo il trapianto di fegato, la recidiva di un consumo alcolico continuativo si associa a disfunzione del *graft* e a una riduzione della sopravvivenza a lungo termine [5]. Quindi un certo periodo di astinenza alcolica viene richiesto in pazienti con cirrosi epatica alcolica per due ragioni: a) identificare pazienti che hanno un miglioramento clinico per effetto dell'astinenza e che quindi non necessitano del trapianto; b) ridurre il rischio di recidiva post-trapianto [6]. Il periodo di astinenza è molto variabile tra i vari centri, sebbene in molti casi venga applicata la discussa “regola dei 6 mesi” (astinenza dall'alcol per almeno 6 mesi).

#### 2. Epatite alcolica severa non responsiva alla terapia medica e trapianto di fegato

L'epatite alcolica acuta rappresenta una insufficienza epatica acuta su cronica che si verifica in pazienti con consumo attivo di alcol e si associa a una elevata mortalità a breve termine con scarse opzioni terapeutiche [6]. Infatti i pazienti con epatite alcolica severa (definita da un punteggio di Maddrey > 32) che non presentano un miglioramento clinico con la terapia steroidea (Lille score  $\geq 0.45$ ), presentano una mortalità a 6 mesi di circa il 75% [7-8]. Questo vuol dire che in uno scenario nel quale venga applicata la regola dei 6 mesi, oltre tre quarti dei pazienti morirebbero prima di poter essere considerati eleggibili per il trapianto di fegato. Per tale ragione, negli ultimi anni, c'è stato un notevole interesse circa l'opportunità di estendere l'eleggibilità al trapianto per pazienti selezionati con epatite alcolica acuta severa (EAAS) non responsiva alla terapia medica. In particolare, Mathurin e coll., nel 2011, hanno dimostrato che il trapianto di fegato è in grado di migliorare significativamente la sopravvivenza a sei mesi e a due anni in pazienti selezionati con EAAS non responsiva alla terapia steroidea [9]. In questo studio i pazienti con EAAS sono stati selezionati accuratamente in base alla presenza di supporto familiare, l'assenza di comorbilità gravi, il consenso del paziente a mantenere l'astinenza per tutta la

vita e l'accordo tra numerosi specialisti (infermieri, psichiatri, epatologi, chirurghi e anestesisti). Dopo il trapianto, circa il 15% di tali pazienti ha ripreso il consumo alcolico (tasso di recidiva comparabile a quanto riportato nei pazienti trapiantati per cirrosi alcolica rispettando i canonici 6 mesi di astinenza pre-trapianto), sebbene nessuno abbia presentato una disfunzione del graft. Successivamente, 3 studi condotti negli Stati Uniti hanno confermato tali risultati, sia in singoli centri [10-11], che in un ampio studio multicentrico [12]. Tali studi hanno inoltre dimostrato che la sopravvivenza post-trapianto di tali pazienti è simile a quella osservata in pazienti trapiantati per cirrosi alcolica. È importante segnalare che nello studio ACCELERATE, l'incidenza di recidiva del consumo alcolico è stata osservata in circa un terzo dei pazienti a 3 anni dal trapianto, dei quali circa il 17% presentava un consumo alcolico sostenuto [12]. Inoltre, la recidiva del consumo alcolico si associava ad un'aumentata mortalità post-trapianto.

### **3. La questione etica del trapianto nel paziente con epatite alcolica acuta severa non responsiva alla terapia medica**

I dati degli studi riportati nel paragrafo precedente suggeriscono che il trapianto di fegato sia un'opzione da prendere in considerazione nei pazienti con EAAS non responsiva alla terapia steroidea, poiché tale classe di pazienti potrebbe soddisfare tutti e tre i criteri impiegati per la selezione dei candidati eleggibili al trapianto:

1. Criterio di urgenza: i dati clinici dimostrano l'elevato tasso di mortalità a 6 mesi (circa il 75%) per i pazienti con epatite alcolica severa (definita da un punteggio di Maddrey  $> 32$ ) che non presentano un miglioramento clinico con la terapia steroidea (Lille score  $\geq 0.45$ ). Per tale motivo tale classe di pazienti soddisfa a pieno il criterio di urgenza, considerato sempre criterio preferenziale quale criterio più fedele al principio di beneficiabilità. Tali pazienti infatti in fase di valutazione per l'immissione in lista risulterebbero ben oltre i *cut-off* di minima urgenza e in fase di prioritizzazione godrebbero di alta priorità, con ciò diminuendo notevolmente il previsto rischio di morte a 6 mesi.
2. Criterio della prospettiva di successo: tale criterio, applicato in Italia in fase di selezione per l'accesso in lista, sarebbe soddisfatto qualora la classe di pazienti individuata superasse la soglia del 50% di sopravvivenza a 5 anni. Ad oggi i dati disponibili dimostrano un tasso di sopravvivenza del 77-94% a 6 mesi e del 71-84% a 2 anni, con risultati sovrapponibili a quelli della cirrosi alcolica. Rimaniamo in attesa di dati sulla sopravvivenza a 5 anni, per i quali il tasso di sopravvivenza potrebbe essere alterato da una ripresa del consumo di alcol. Constatiamo tuttavia che lo stesso rischio di danno all'organo e di morte per ripresa del consumo alcolico esiste per i pazienti con

cirrosi alcolica cui l'accesso al trapianto è garantito, vista anche la non dimostrata efficacia dell'impiego della regola dei sei mesi di astinenza nella riduzione della ripresa del consumo di alcol.

3. Criterio del beneficio: anche per questa classe di pazienti l'indice del Transplant Survival Benefit risulterebbe il più efficace per rilevare il beneficio ottenuto grazie al trapianto. In assenza, come già accennato, di dati certi sulla sopravvivenza post-trapianto a 5 anni [13], la valutazione si può allo stato attuale limitare alla rilevazione del delta di sopravvivenza con e senza trapianto in archi temporali più ristretti. Tale differenza è estremamente elevata e come tale risulterebbe pienamente soddisfacente e coerente con il criterio del beneficio.

Al di là della valutazione del soddisfacimento dei tre criteri allocativi, altre considerazioni vanno però fatte. La proposta di ampliamento dell'accesso al trapianto per i pazienti con epatite alcolica acuta non responsivi alla terapia steroidea ha infatti sollevato una discussione accesa nella comunità trapiantologica [14-15], in cui sono stati chiamati in causa il rispetto dei principi di giustizia, utilità e beneficalità [16-17]. Il nodo centrale della controversia consiste nel chiedersi se sia equo destinare una risorsa preziosa e limitata come il trapianto a pazienti che non hanno dimostrato un periodo di astinenza dall'alcol [18]. La paura è che questi pazienti possano riprendere un consumo alcolico elevato post-trapianto, causando la perdita della risorsa organo. Inoltre, secondo alcuni, tali pazienti non meriterebbero il trapianto poiché considerati colpevoli di una patologia auto-inflitta e rei di non aver dimostrato un pentimento e/o la capacità di mantenere l'astinenza [19]. Un'ulteriore considerazione viene fatta riguardo al fatto che l'immissione in lista di tali pazienti potrebbe fare aumentare l'attesa e il conseguente rischio per pazienti considerati "più meritevoli". Ciò potrebbe anche determinare un danno di immagine e una caduta di credibilità per l'intera organizzazione agli occhi dell'opinione pubblica, influenzando negativamente la volontà di donare gli organi. Queste considerazioni sollevano rilevanti questioni etiche in merito al diritto di ogni individuo ad essere trattato senza discriminazioni, al rapporto tra opinione pubblica e decisioni mediche e al conflitto tra etica di senso comune e deontologia medica [16-17]. Non c'è dubbio che tali questioni vadano affrontate evitando qualsiasi pregiudizio.

4. **Il paziente con epatite alcolica acuta severa non responsiva alla terapia medica merita il trapianto di fegato?**

Come riportato nel paragrafo precedente, uno degli ostacoli all'implementazione del trapianto di fegato in pazienti con EAAS è l'idea che tali pazienti presentino una malattia auto-inflitta e, quindi, non siano meritevoli di ricevere una risorsa preziosa come il trapianto [20-21].

A tale tipo di obiezione vanno opposte due solide argomentazioni. In primo luogo, l'obiezione parte dal pregiudizio che il disturbo da uso di alcol (AUD) sia un vizio e non una malattia. L'AUD è invece una patologia influenzata da diversi fattori di tipo genetico e ambientale; allo stesso modo il danno secondario all'AUD può essere influenzato da una certa predisposizione [22]. Pertanto, un paziente con EAAS e AUD non può essere considerato interamente responsabile dell'AUD e del danno epatico che ne consegue. Inoltre l'AUD è una patologia cronica soggetta a riacutizzazioni. Come il diabete o la broncopneumopatia cronica ostruttiva, l'AUD è caratterizzata da periodi di remissione e periodi di riacutizzazione/recidiva del consumo alcolico. Infine, qual è la differenza tra un paziente con cirrosi epatica alcolica ed un paziente con cirrosi secondaria ad una steatoepatite non alcolica (Non Alcoholic Steatohepatitis – NASH)? In entrambi i casi, uno stile di vita scorretto ha contribuito ad indurre la sindrome, ma la cirrosi causata da NASH è una indicazione riconosciuta al trapianto. Si potrebbe obiettare che un paziente con EAAS ha consumato alcol fino al punto da ridursi in fin di vita e per tale ragione non merita un trapianto. Tuttavia, l'epatite fulminante indotta da paracetamolo in seguito ad una assunzione volontaria è considerata una chiara indicazione al trapianto. Quindi il paziente con EAAS ha il diritto di essere trattato senza discriminazioni, alla pari degli altri pazienti.

Se partiamo dall'assunto di considerare l'AUD come una patologia le conseguenze sono due [14]:

1. un trattamento appropriato per pazienti con AUD con patologie epatiche alcol-correlate, inclusi i pazienti che si sottopongono a trapianto di fegato, deve abbinare al trattamento della patologia epatica il trattamento dell'AUD;
2. l'AUD deve essere valutata nell'eleggibilità al trapianto come comorbilità, allo stesso modo in cui sono considerate comorbilità altre patologie come il diabete mellito o l'ipertensione sistemica.

In secondo luogo, anche ammesso che l'AUD possa essere inquadrato come un comportamento moralmente riprovevole, e dunque soggettivamente colpevole, e non come una patologia, è necessario rimarcare che un giudizio di condanna morale nei confronti di una determinata classe di pazienti che sia fondato sul concetto di colpa e che esiti nella esclusione dalle cure come una sorta di punizione, deve essere rigettato con forza dalla comunità medica, la quale deve anzitutto basare le proprie valutazioni sul bisogno clinico del malato. Tale approccio pregiudiziale, e in ultima analisi

discriminatorio, non trova alcun fondamento nella lunga tradizione dell'etica medica a partire dal *"primum non nocere deinde lenire dolorem"* ippocratico. Il concetto di colpa in Medicina è estremamente insidioso, perché attribuisce al medico il compito di una valutazione morale che non è affatto di sua competenza. La Medicina non dovrebbe emettere giudizi di condanna morale connessi all'assunzione di comportamenti a rischio, ma anzitutto valutare la possibilità che tali comportamenti possano incidere sulla prognosi del paziente [16]. La valutazione della AUD è rilevante solo come fattore prognostico, qualora sia dimostrato che essa incida in modo maggiore sul transplant survival benefit di quanto non faccia nel caso di altre classi di pazienti (cirrosi alcolica) già ritenute eleggibili al trapianto. D'altra parte, nell'ambito di una presa in carico integrale del paziente, un efficace trattamento medico della nosologia in oggetto non può disgiungersi da un appropriato percorso di responsabilizzazione del paziente a stili di vita salubri attraverso training e supporti appropriati al fine di evitare, per quanto possibile, la recidiva della condizione patologica.

#### **5. La mancanza di un periodo di astinenza controindica il trapianto in paziente con epatite alcolica acuta severa non responsiva alla terapia medica?**

Come detto nell'introduzione, in molti centri trapiantologici viene richiesto un periodo di astinenza dalle bevande alcoliche di 6 mesi per considerare eleggibili per trapianto pazienti con cirrosi epatica alcolica. Questo periodo di astinenza viene richiesto per identificare pazienti in grado di mantenere l'astinenza anche dopo il trapianto. Tuttavia, la "regola dei 6 mesi" è ampiamente dibattuta in letteratura in quanto è un criterio arbitrario, con limitata accuratezza e potere predittivo. Inoltre, non tiene conto di altri aspetti molto più rilevanti, quali la presenza di comorbidità psichiatriche, la familiarità per alcolismo, il supporto familiare e/o la dipendenza da altre sostanze [23-24]. Va inoltre tenuto conto che l'applicazione di questa regola non sarebbe possibile in pazienti con EAAS non responsiva alla terapia medica, poiché vorrebbe dire accettare la morte di circa il 70% di essi. Quindi, in tali pazienti, bisogna decidere se negare sistematicamente il trapianto o utilizzare criteri di selezione alternativi che possano essere applicati in un tempo compatibile con una decisione terapeutica, che deve essere in questi casi rapida. Negli studi condotti in questo ambito, i criteri di selezione si sono basati sulla presenza di supporto familiare, l'assenza di comorbidità gravi, il consenso del paziente a mantenere l'astinenza per tutta la vita, il primo episodio di EAAS e l'opinione di un *team* multidisciplinare di esperti (infermieri, psichiatri, epatologi, chirurghi e anestesisti) [9-12]. Con l'applicazione di tali criteri si è riusciti ad ottenere ottimi risultati, sia in relazione alla sopravvivenza, sia

in relazione alla recidiva del consumo alcolico post-trapianto. A tal proposito è importante sottolineare che l'incidenza di recidiva del consumo alcolico è stata simile a quella attesa nei pazienti trapiantati per cirrosi epatica alcolica. Quindi questi dati suggeriscono che un'accurata selezione dei pazienti, basata su criteri diversi dalla durata di astinenza pre-trapianto, è in grado di identificare un gruppo di pazienti che presenta un elevato transplant benefit ed una bassa percentuale di recidiva del consumo alcolico post-trapianto. Tuttavia, i criteri finora utilizzati sono ancora affetti da limitazioni e vanno raffinati. In particolare, il processo decisionale di gruppo ha dei limiti intrinseci, essendo influenzato dalle opinioni dei singoli, con la possibilità che vengano prese decisioni soggettive [25]. Inoltre, considerando che la recidiva di consumo alcolico sostenuta è stata associata ad una minore sopravvivenza post-trapianto rispetto ai pazienti che mantengono la sobrietà [12], sarebbe possibile perfezionare ulteriormente i criteri di selezione di tali pazienti. A tal proposito è stato recentemente proposto uno *score* prognostico, il SALT (Sustained Alcohol use post Liver Transplantation) score, basato sulla quantità di consumo alcolico alla diagnosi di EAAS (>10 *drinks* al giorno), al fallimento di precedenti tentativi di riabilitazione ( $\geq 2$  tentativi), precedente consumo di sostanze stupefacenti e precedenti problemi legali correlati all'alcol, che potrebbe supportare il processo decisionale [26].

## **6. Proporre il trapianto a pazienti con epatite alcolica acuta può sfavorire altri pazienti in lista trapianto?**

I dati ad oggi disponibili dimostrano che i pazienti con EAAS non responsiva alla terapia medica possono soddisfare i criteri di eleggibilità al trapianto di fegato, dal momento che sembrano presentare un elevato transplant benefit ed un basso rischio di recidiva del consumo alcolico post-trapianto. Qualora così fosse, una nuova classe di pazienti potrebbe essere immessa in lista, con un impatto ancora non facilmente misurabile sui tempi di attesa in lista e il conseguente rischio di morte/*drop out* per gli altri pazienti. Sebbene negli studi pilota finora condotti solo circa il 2-3% dei donatori sia stato utilizzato per i pazienti con EAAS [9], è ipotizzabile che con la diffusione di tale pratica la percentuale potrebbe aumentare [16]. Nonostante questa scelta rischi di determinare una riduzione degli organi disponibili per altre classi di pazienti, è però l'unica eticamente accettabile: se infatti sarà dimostrata una sovrapposibilità nei profili di urgenza, prospettiva di successo e beneficio per i pazienti con EAAS, la scelta di escluderli sarebbe gravemente discriminatoria e lesiva dell'equità che permea l'intero sistema trapianti [27]. L'unica reale garanzia per gli altri pazienti, anche in un contesto di ulteriore crescita delle liste, è il mantenimento di criteri affidabili e certi nella prioritizzazione, insieme al tentativo di un

ampliamento del *pool* dei donatori, che salvaguardi però sempre la sicurezza dei riceventi e anche dei potenziali donatori viventi.

In quest'ottica sarà necessario prestare attenzione al rischio che si possano favorire indebitamente i pazienti con EAAS per via di un processo di selezione che, a causa del contesto di urgenza, dovrà essere necessariamente più snello rispetto a quello adottato per i pazienti con cirrosi alcolica, considerando eleggibili pazienti che invece verrebbero esclusi in base ad una valutazione più dettagliata. Infine, sarà necessario tener presente che una percentuale non trascurabile di pazienti con EAAS non responsiva alla terapia medica potrebbe migliorare clinicamente per effetto dell'astinenza, senza quindi avere bisogno del trapianto di fegato. Tutti questi punti meritano di essere chiariti in studi futuri che possano così dare ulteriore garanzia di equità di accesso per tutti.

### **7. Trapiantare i pazienti con epatite alcolica acuta potrebbe influenzare negativamente l'opinione pubblica e quindi ridurre il numero di donazioni d'organo?**

Un ultimo aspetto da valutare è quello relativo all'impatto dell'accesso al trapianto di fegato per pazienti con EAAS sull'opinione pubblica. Trapiantare pazienti con un consumo alcolico recente potrebbe essere percepito come uno "spreco" di organi da parte della comunità e potrebbe influenzare la futura donazione di organi. Recentemente, questa problematica è stata affrontata conducendo un sondaggio su 503 persone [28]. Ai partecipanti veniva chiesta un'opinione generale sul trapianto di fegato e successivamente un'opinione circa il trapianto di fegato per l'EAAS. Più dell'80% degli intervistati si manteneva neutro o a favore del trapianto di fegato in pazienti con EAAS e circa tre quarti ritenevano che il trapianto per EAAS non avrebbe influenzato il loro desiderio di donare. Tuttavia, circa un quarto degli intervistati sarebbe stato dubbioso circa la donazione, per paura di una recidiva del consumo alcolico post-trapianto. Questi dati suggeriscono che l'opinione pubblica non sembra contraria al trapianto di fegato per EAAS. In ogni caso però una efficace comunicazione pubblica su questi temi assume un rilievo cruciale ai fini di una giusta accettazione sociale della procedura.

### **Considerazioni finali**

Secondo i dati finora discussi, il trapianto di fegato rappresenta una potenziale nuova opzione terapeutica nell'EAAS, che non può essere ignorata. Tuttavia, per ragioni cliniche ed etiche, l'ampliamento dei criteri di accesso al trapianto di fegato per i pazienti con EAAS è un argomento molto delicato, che richiederà un'attenta e trasparente valutazione nei prossimi anni, l'individuazione di criteri

chiari e condivisi sia con la comunità trapiantologica sia con la popolazione generale in termini di efficace comunicazione sociale, e soprattutto nuove evidenze cliniche a supporto delle scelte. Sarà inoltre necessario perfezionare il processo di selezione dei candidati attraverso l'individuazione di variabili pre-trapianto facilmente misurabili, che possano predire con maggiore accuratezza la probabilità di recidiva di consumo alcolico post-trapianto.

Allo stato attuale la scelta di escludere sistematicamente da una valutazione per trapianto di fegato i pazienti con EAAS non responsiva alla terapia medica comporterebbe un danno al paziente, in contrasto con il principio di non maleficenza e un grave atto di discriminazione, in contrasto con il principio di equità. In questa situazione la necessità di agire, ovvero di valutare il paziente per l'accesso al trapianto di fegato, supera il principio di precauzione (cautela riguardo a questioni scientificamente controverse). A tale proposito, riteniamo che i principi etici che ci impongono di non discriminare i pazienti nell'accesso alle cure mediche essenziali, debbano avere la precedenza su qualsiasi altra considerazione. Nel frattempo, in singoli casi complessi e controversi, per i quali insorgano dilemmi di tipo etico, potrebbe essere utile coinvolgere un esperto di bioetica clinica o un comitato etico per la prassi, che possa aiutare il *team* trapiantologico nel processo decisionale [29].

## Bibliografia

1. Belli LS, Perricone G, Adam R, Cortesi PA, Strazzabosco M, Facchetti R, et al. Impact of DAAs on liver transplantation: Major effects on the evolution of indications and results. An ELITA study based on the ELTR registry. *J Hepatol* 2018;69:810–7
2. Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, Kamath PS. Burden of liver diseases in the world. *J Hepatol* 2019;70:151–71
3. Alvarez MA, Cirera I, Solà R, Bargalló A, Morillas RM, Planas R. Long-term Clinical Course of Decompensated Alcoholic Cirrhosis: A Prospective Study of 165 Patients. *J Clin Gastroenterol* 2011;45:906–11
4. Piano S, Tonon M, Vettore E, Stanco M, Pilutti C, Romano A, et al. Incidence, predictors and outcomes of acute-on-chronic liver failure in outpatients with cirrhosis. *J Hepatol* 2017;67:1177–84
5. Rice JP, Eickhoff J, Agni R, Ghufuran A, Brahmabhatt R, Lucey MR. Abusive drinking after liver transplantation is associated with allograft loss and advanced allograft fibrosis. *Liver Transplant* 2013;19:1377–86

6. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *J Hepatol* 2018;69:154–81
7. Louvet A, Naveau S, Abdelnour M, Ramond M-J, Diaz E, Fartoux L, et al. The Lille model: A new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids. *Hepatology* 2007;45:1348–54
8. Garcia-Saenz-de-Sicilia M, Duvoor C, Altamirano J, Chavez-Araujo R, Prado V, de Lourdes Candolo-Martinelli A, et al. A Day-4 Lille Model Predicts Response to Corticosteroids and Mortality in Severe Alcoholic Hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2016;112:306–15
9. Mathurin P, Moreno C, Samuel D, Dumortier J, Salleron J, Durand F, et al. Early Liver Transplantation for Severe Alcoholic Hepatitis. *N Engl J Med* 2011;365:1790–800
10. Im GY, Kim-Schluger L, Shenoy A, Schubert E, Goel A, Friedman SL, et al. Early Liver Transplantation for Severe Alcoholic Hepatitis in the United States—A Single-Center Experience. *Am J Transplant* 2016;16:841–9
11. Lee BP, Chen P-H, Haugen C, Hernaez R, Gurakar A, Philosophe B, et al. Three-year Results of a Pilot Program in Early Liver Transplantation for Severe Alcoholic Hepatitis. *Ann Surg* 2017;265:20–9
12. Lee BP, Mehta N, Platt L, Gurakar A, Rice JP, Lucey MR, et al. Outcomes of Early Liver Transplantation for Patients With Severe Alcoholic Hepatitis. *Gastroenterology* 2018;155:422–430.e1
13. Marot A, Dubois M, Trépo E, Moreno C, Deltenre P. Liver transplantation for alcoholic hepatitis: A systematic review with meta-analysis. *PLoS One*. 2018 Jan 11;13(1):e0190823. doi: 10.1371/journal.pone.0190823. eCollection 2018. Review.PubMed PMID: 29324766; PubMed Central PMCID: PMC5764315
14. Lucey MR. Liver transplantation for severe alcoholic hepatitis— The PRO view. *Liver Int* 2017;37:343–4
15. Fung JYY. Liver transplantation for severe alcoholic hepatitis—The CON view. *Liver Int* 2017;37:340–2
16. Solga SF, Serper M, Young RA, Forde KA. Transplantation for Alcoholic Hepatitis: Are We Achieving Justice and Utility? *Hepatology* 2018. doi:10.1002/hep.30471
17. Donckier V, Lucidi V, Gustot T, Moreno C. Ethical considerations regarding early liver transplantation in patients with severe alcoholic hepatitis not responding to medical therapy. *J*

Hepatol 2014;60:866–71

18. Im GY, Cameron AM, Lucey MR. Liver transplantation for alcoholic hepatitis. *J Hepatol*. 2019 Feb;70(2):328-334. doi: 10.1016/j.jhep.2018.11.007. Review. PubMed PMID: 30658734
19. Lee BP, Terrault NA. Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis: moving from controversy to consensus. *Curr Opin Organ Transplant* 2018;23:229–36
20. Albertsen A. Drinking in the last chance saloon: luck egalitarianism, alcohol consumption, and the organ transplant waiting list. *Med Health Care Philos*. 2016 Jun;19(2):325-38. doi: 10.1007/s11019-016-9684-7. PubMed PMID: 26838765
21. Neuberger J. Transplantation for alcoholic liver disease: a perspective from Europe. *Liver Transpl Surg*. 1998 Sep;4(5 Suppl 1):S51-7. Review. PubMed PMID: 9742493
22. Connor JP, Haber PS, Hall WD. Alcohol use disorders. *Lancet* 2016;387:988–98
23. DiMartini A, Day N, Dew MA, Javed L, Fitzgerald MG, Jain A, et al. Alcohol consumption patterns and predictors of use following liver transplantation for alcoholic liver disease. *Liver Transplant* 2006;12:813–20
24. Foster PF, Fabrega F, Karademir S, Sankary HN, Mital D, Williams JW. Prediction of abstinence from ethanol in alcoholic recipients following liver transplantation. *Hepatology* 1997;25:1469–77
25. ML V, SW B, Huang M, CK A, RJ F, RR A. Decision making in liver transplant selection committees: A multicenter study. *Ann Intern Med* 2011;155:503–8
26. Lee BP, Vittinghoff E, Hsu C, Han H, Therapondos G, Fix OK, et al. Predicting Low-Risk for Sustained Alcohol Use After Early Liver Transplant for Acute Alcoholic Hepatitis: The SALT Score. *Hepatology* 2018. doi:10.1002/hep.30478
27. Mellinger JL, Volk ML. Transplantation for Alcohol-related Liver Disease: Is It Fair? *Alcohol Alcohol*. 2018 Mar 1;53(2):173-177. doi: 10.1093/alcalc/agx105. Review. PubMed PMID: 29236944; PubMed Central PMCID: PMC6355095
28. Stroh G, Rosell T, Dong F, Forster J. Early Liver Transplantation for Patients With Acute Alcoholic Hepatitis: Public Views and the Effects on Organ Donation. *Am J Transplant* 2015;15:1598–604
29. Wright L, Ross K, Daar AS. The Roles of a Bioethicist on an Organ Transplantation Service. *Am J Transplant* 2005;5:821–6. doi:10.1046/j.1600-6143.2005.00764.x

## TERZA PARTE

### LE ALTERNATIVE ALL'IMPIEGO DI ORGANI DA DONATORI STANDARD: ASPETTI ETICI

#### Premessa

Da sempre il limite principale del trapianto è la drammatica discrepanza tra domanda, intesa come numero di pazienti che potrebbero trarre vantaggio da questa terapia, e disponibilità di organi. Nel trapianto di fegato, in Italia, i decessi per epatopatia terminale sono circa 20.000/anno, mentre il numero di donatori, nonostante i notevoli livelli raggiunti, permette di eseguire solo 1000-1300 trapianti/anno. Peraltro il donatore ideale (età <40aa, morte cerebrale per causa traumatica, stabilità emodinamica, assenza di fattori di rischio infettivi o neoplastici e parametri di funzione d'organo nella norma), con cui la storia del trapianto è cominciata, corrisponde solo al 20% dei donatori da più di un decennio. La ricerca di soluzioni innovative per ampliare il *pool* dei donatori è quindi una necessità che si impone costantemente. L'innalzamento graduale dell'età del donatore fino all'abolizione dei limiti d'età, il progressivo allargamento dei criteri di selezione dei donatori, la donazione da vivente e, più recentemente, la donazione da donatore dopo arresto cardio-circolatorio sono state le strategie universalmente adottate. L'ampliamento dei margini porta con sé una serie di ricadute in termini di rischi aggiuntivi per il ricevente e, nel caso del trapianto di fegato da donatore vivente, di rischi per il donatore. Ciò determina l'esigenza di una attenta valutazione clinica dei profili di rischio, ma anche di una approfondita analisi delle potenziali questioni etiche connesse. Nei capitoli seguenti vengono sottoposte a valutazione etica due questioni importanti: il trapianto di fegato da donatore non standard e il trapianto di fegato da donatore vivente. Anche in questo caso il documento non ha la pretesa di essere esaustivo, ma di proporre efficaci strumenti di valutazione da potere applicare anche in altre questioni. In particolare, nel delicato caso della donazione da vivente esso ha portato all'elaborazione di un modello specifico di valutazione, in grado di tenere conto del bilanciamento degli interessi dei due soggetti coinvolti: il donatore e il ricevente.

## CAPITOLO III

### DONATORI A RISCHIO E ORGANI MARGINALI NEL TRAPIANTO DI FEGATO

#### 1. Cosa si intende per donatore a rischio?

La definizione di DONATORE A RISCHIO STANDARD, generalmente condivisa, viene riferita alla non evidenza di patologie infettive o neoplastiche trasmissibili con il trapianto, attentamente valutata attraverso la raccolta di dati anamnestici, clinici, strumentali e, ove necessari, isto-patologici. Peraltro, la non evidenza non equivale all' assenza assoluta di rischio. Infatti, nel processo donazione/trapianto il rischio zero non esiste poiché è presente un fattore limitante cruciale: il tempo. Lo spazio temporale a disposizione per le indagini può variare in funzione della tipologia di donatore: deceduto per morte da danno cerebrale (Donation after Brain Death - DBD) o per arresto cardio-circolatorio (Donation after Circulatory Death - DCD) controllato o non controllato, ma garantisce sempre e comunque una valutazione minima adeguata.

In Italia, in accordo con la definizione condivisa nella Commissione Europea per il Trapianto di Organi [1], il profilo di rischio dei donatori è:

- STANDARD
- NON STANDARD
- INACCETTABILE

Diversamente da altri Paesi, in Italia il DONATORE A RISCHIO NON STANDARD viene ulteriormente distinto in TRASCURABILE, ove la probabilità di trasmettere una patologia neoplastica o infettiva ai riceventi sia risibile, e ACCETTABILE, ove il rischio sia più consistente ma comunque inferiore al rischio di morte o esclusione dalla lista d'attesa (*drop-out*) senza trapianto. Le condizioni infettive e neoplastiche appartenenti alle specifiche categorie sono chiaramente indicate nelle attuali Linee Guida Nazionali per la valutazione di idoneità del donatore e per il caso di donatori a rischio accettabile è prevista la sottoscrizione di una informativa da parte del potenziale ricevente al momento dell'inserimento in lista e di un consenso al momento della disponibilità dell'organo [2].

Gli organi dei donatori a rischio non standard acquisiscono lo stesso rischio ma questo non coincide con la IDONEITÀ/QUALITÀ dell'organo che è specifica e basata su dati clinici, morfologici, funzionali ed eventualmente istologici. Paradossalmente, il fegato di un donatore a rischio standard potrebbe essere steatosico, quindi considerato qualitativamente NON OTTIMALE, mentre quello di un donatore a rischio non standard per rischio neoplastico potrebbe, invece, essere OTTIMALE.

## 2. Cosa si intende per organo non ottimale?

Per indicare le variabili del donatore e i parametri di qualità dell'organo che possono influenzare negativamente l'esito del trapianto in termini di disfunzione dell'organo a breve (Primary Non Function – PNF) e medio termine (Delayed Graft Function – DGF) nel ricevente, nei primi anni 2000 è stato introdotto il concetto di DONATORE CON CRITERI ALLARGATI (Extended Criteria Donor – ECD) [3]. Nella definizione di ECD nel trapianto di fegato, sebbene a differenza del trapianto di rene [4] non vi sia ancora una condivisione unanime, sono compresi, oltre ai donatori a rischio infettivo o neoplastico, altri parametri relativi al donatore (es.: età, sodiemia), alcune caratteristiche di funzionalità epatica, nonché la steatosi [3].

Nonostante numerosi studi in letteratura abbiano riportato che il trapianto di fegato ECD abbia un impatto in termini di: disfunzione d'organo, complicanze biliari, ricorrenza di malattia e sopravvivenza, l'impatto di ciascuna variabile è ancora controverso e dibattuto per i differenti risultati; di conseguenza ancora oggi non vi è una precisa definizione di FEGATO NON OTTIMALE/MARGINALE [3].

La difficoltà è legata alla complessità dei fattori che influenzano l'esito di un trapianto, poiché essi derivano dalla interazione di due sistemi biologici differenti: il donatore e il ricevente. Come ampiamente condiviso in letteratura, l'interazione tra uno o più fattori di rischio del donatore, diversamente combinati con uno o più fattori di rischio del ricevente, ha evidenziato livelli di *match* da evitare in termini di esito post-trapianto: donatori con età >70 anni e riceventi HCV positivi o riceventi di età superiore ai 60 anni; donatori con più fattori di rischio e riceventi in condizioni critiche (urgenze/MELD >29) [5].

La presenza di un rischio che possa potenzialmente interferire con il successo del trapianto diventa sia un problema clinico (stratificazione del rischio) sia etico (principio di non maleficenza).

## 3. Si può stratificare il rischio?

Diversi tentativi di creare un modello di rischio per predire l'*outcome* del trapianto ha portato allo sviluppo del Donor Risk Index (DRI) [6] e della sua implementazione Eurotransplant-DRI (ET-DRI) [7], che tengono in considerazione i fattori di rischio del donatore e del trapianto. Altri modelli invece, quali il Survival Outcomes Following Liver Transplantation (SOFT) [8], il Donor Model for End-stage Liver Disease (D-MELD) [9] e il modello di Burroughs [10], utilizzano una combinazione di fattori relativi al donatore, al ricevente e al trapianto. Tutti i modelli si sono rivelati utili nel predire l'*outcome* dell'organo o del ricevente a breve termine, ma nessuno è risultato ottimale poiché la *performance* dello *score* è

fortemente influenzata dalle caratteristiche dei riceventi ossia dal *match* donatore/ricevente [11].

Molti autori riportano che una attenta selezione del *match* donatore/ricevente porti a risultati simili a quelli ottenuti utilizzando donatori/organi standard [12].

Recentissimi dati di Halazun et al. [13], relativi ad uno studio sull'utilizzo di organi marginali (fegati scartati da altri centri, donatore >70aa, HCV positività, *split liver*, tempo di ischemia fredda >12 ore, macrosteatosi >30%, DCD, combinazione di più di uno dei fattori), hanno evidenziato una sopravvivenza a 1, 3 e 5 anni post-trapianto di organo e paziente sovrapponibile tra riceventi di organi standard e organi marginali. Il risultato è dovuto a vari fattori: la disponibilità di farmaci antivirali efficaci che permettono di eliminare il virus C prima del trapianto annullando l'impatto negativo dell'età del donatore o di altri fattori di marginalità sull'esito del trapianto e sulla ricorrenza di malattia; la disponibilità di eseguire una biopsia epatica per definire il grado di macrosteatosi e/o il danno epatico; l'organizzazione del *team* chirurgico che permette di eseguire 2 trapianti *split* nella stessa sede e riesce a contenere i tempi di ischemia fredda; la capacità di selezionare il miglior ricevente in grado di sostenere l'effetto di complicanze post-trapianto; l'esperienza del *team* trapiantologico.

Sulla base di questi risultati appare sempre più evidente che il concetto di RISCHIO DEL DONATORE e MARGINALITÀ DELL'ORGANO sono definizioni quasi sempre relative, poiché spesso ciò che è a rischio per un determinato ricevente può non esserlo per un altro e, inoltre, può subire revisioni nel tempo.

Tipico esempio il fegato del donatore HCV positivo che, per il rischio di trasmissione dell'infezione, inizialmente veniva offerto solo a riceventi in imminente pericolo di vita ma successivamente, dal 2003 in Italia, è stato considerato proponibile a tutti i riceventi HCV positivi/RNA positivi indipendentemente dalla gravità clinica. Dal maggio 2017, il fegato HCV positivo/RNA negativo può essere proposto a qualsiasi ricevente in lista d'attesa indipendentemente dall'assetto virologico HCV e dallo stato clinico [2, 14]. Quindi, il rischio di un organo può variare in funzione delle nuove conoscenze scientifiche e/o delle nuove opzioni terapeutiche, ma soprattutto è parametrato sulle caratteristiche dei riceventi in lista d'attesa nel momento in cui viene offerto.

Dati recenti di un *team* italiano, che riportano i risultati della propria casistica relativa all'utilizzo di fegati definiti marginali, confermano la strategia allocativa a riceventi con basso MELD e HCC, con risultati di *outcome* sovrapponibili ai più recenti studi. Sulla base di questi risultati viene suggerito che i fegati non dovrebbero più essere definiti marginali ma semplicemente essere allocati al miglior ricevente [15].

Una analoga strategia di attenta selezione del donatore e del ricevente nel trapianto da DCD ha premesso di ottenere, anche in Italia, risultati sovrapponibili a quelli dei centri internazionali con

esperienza consolidata nell'utilizzo di questa tipologia di donatori. In Italia il programma di trapianto da DCD è cominciato solo alla fine del 2015, grazie alla possibilità di utilizzare la tecnologia ExtraCorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) per la perfusione normotermica regionale (NRP) e alla disponibilità di macchine di perfusione dell'organo dopo il prelievo (*ex situ*). Il loro utilizzo è, infatti, necessario per contrastare il lungo periodo di ischemia calda dovuto ai 20 minuti di ECG (*no touch period*) legalmente richiesti per la diagnosi di morte cardiaca. In una recente pubblicazione relativa alla casistica italiana più numerosa (20 casi), come riportato dagli Autori, i donatori avevano un tempo mediano di ischemia calda di 125 minuti, un DRI mediano di 2.58 (1.71 escludendo il punteggio DCD) e i riceventi (85% HCC) un basso MELD (<20) e un Survival Outcomes Following Liver Transplant (SOFT) score mediano di 3. La sopravvivenza a 1 anno dei pazienti (95%) è risultata sovrapponibile a quella del gruppo di controllo trapiantato con DBD (94%), mentre la sopravvivenza dell'organo è risultata lievemente ma non significativamente ridotta rispetto al gruppo di controllo, per un aumento dell'incidenza di PNF e re-trapianto. Come concludono gli Autori, la tecnologia ha permesso di incrementare il *pool* dei donatori e, nonostante la ridotta sopravvivenza dell'organo, la valutazione rischio (di morte o *drop-out*) / beneficio (sopravvivenza post-trapianto) è comunque accettabile per la categoria di riceventi con HCC [16].

Nella valutazione del potenziale rischio per il ricevente, l'elemento che ha ricevuto maggiore attenzione nella valutazione è la probabilità del ricevente di morire in lista d'attesa senza trapianto, misurata attraverso l'indice MELD. Dalla sua introduzione nel 2002, il MELD score [17] è il parametro a cui sinora ci si è riferiti, ma la grande variazione di composizione della lista d'attesa negli ultimi anni [18] lo ha reso non più equo rispetto all'accesso al trapianto di fegato. La disponibilità di farmaci antivirali in grado di guarire l'epatite da HCV ha drasticamente ridotto il numero dei pazienti in lista per cirrosi e incrementato quello dei pazienti con HCC associata a malattia epatica iniziale in cui il MELD ha scarsissimo valore prognostico. Per questa categoria di riceventi, con basso MELD per epatopatia iniziale, il vero rischio è il *drop-out* per progressione neoplastica, che in Italia rappresenta circa il 5% annuo, di poco inferiore alla mortalità in lista pari al 6%.

La necessità di trovare nuovi e più adeguati *score* di gravità in grado di meglio rappresentare l'accesso al trapianto ha portato in Italia all'introduzione dell'ISO SCORE [19]. Una recentissima pubblicazione propone l'uso di uno score (OPOM – optimized prediction of mortality) in grado di predire su tutta la lista d'attesa la probabilità di decesso in lista a 3 mesi, per prioritizzare pazienti che attualmente non hanno nessun punteggio extra MELD e decedono in lista [20].

#### 4. È eticamente accettabile il trapianto con organi non ottimali?

In linea generale, così come nel caso del Living Donor Liver Transplant (LDLT), ampio margine deve essere lasciato alla valutazione clinica, che garantisce sempre il *matching* più opportuno, mentre il modello di analisi etica fornisce un orientamento complessivo.

Premesso dunque che la valutazione differirà caso per caso in base ai dati clinici a disposizione, possiamo in linea generale affermare che la valutazione etica per tale tipo di interventi è positiva.

Per quanto concerne il principio di non maleficenza, come sottolineato precedentemente, la valutazione del rischio per il ricevente deve tenere in dovuta considerazione il fatto che la condizione clinica dei riceventi, durante l'attesa in lista, solitamente si aggrava e il rischio di morte/esclusione aumenta. Andranno inoltre valutati sia il rischio di mortalità in lista sia il rischio di *drop-out*, potenziando lo sviluppo di appropriati indici prognostici che considerino le diverse classi di pazienti, specie quelle per i quali il MELD non è uno *score* prognostico adeguato.

Per quanto riguarda invece il principio di beneficiabilità, al fine di una valutazione adeguata dell'effettivo beneficio per il paziente andrà considerato l'impiego dell'indice del Transplant Survival Benefit, per garantire che la valutazione vada oltre la semplice prospettiva di successo dell'intervento e consideri quanto in effetti il paziente guadagni in anni di vita con trapianto da donatore non standard o organo non ottimale immediato *versus* trapianto standard che arriverà (forse) più in là nel tempo. In tale ottica è auspicabile lo sviluppo di studi che consentano di individuare un algoritmo per calcolare un survival benefit del paziente non teorico, ma relativo all'organo disponibile, tenendo conto di molteplici variabili, dalle caratteristiche del ricevente, a quelle dell'organo, all'efficienza organizzativa del sistema di rinvenimento, all'esperienza del singolo centro trapianti. Il calcolo del Transplant Survival Benefit dovrà dunque essere frutto di un calcolo combinato che confronti la sopravvivenza attesa dopo lo specifico caso di un trapianto non standard con il tasso di sopravvivenza che risulterebbe dal calcolo combinato del tasso di mortalità in lista trapianti per il tempo stimato di attesa in lista fino al momento della ricezione dell'organo ottimale da donatore standard (il tasso di mortalità dal Tempo 0 al Tempo 1) al tasso di sopravvivenza post trapianto (il tasso di mortalità dal Tempo 1 al Tempo 2). In sostanza ciò che va valutato è il beneficio aggiuntivo derivante da un trapianto immediato non standard rispetto al beneficio che si otterrebbe dalla ricezione dell'organo ottimale da donatore standard dopo l'attesa in lista. La possibilità di fare questo tipo di calcoli è chiaramente influenzata dalla disponibilità di stime dei tempi di attesa medi in lista attendibili. Tali stime sono rese complesse dalla necessità di valutare con

un calcolo distributivo la compatibilità dell'organo e l'aggravarsi delle condizioni cliniche. A ciò si dovrebbe aggiungere, in conformità con il principio di giustizia, una valutazione anch'essa difficile del beneficio per gli altri pazienti in lista per i quali si libera un organo.

La mortalità in lista infatti si riduce aumentando il numero degli organi disponibili e quindi utilizzando anche organi decisamente non ottimali/marginali, poiché il rischio maggiore per un paziente in lista d'attesa è quello di non giungere al trapianto. Oltre che costituire un beneficio in termini di tempi d'attesa per le singole persone che volessero aderire al programma di allocazione di organi non standard, si può inoltre argomentare che l'utilizzo di tali organi aumenta le *chance* di salute e di sopravvivenza per tutti: la maggiore disponibilità, in numero assoluto, di organi da trapianto, favorisce infatti indirettamente anche il gruppo in lista d'attesa che si trovasse nelle peggiori condizioni (urgenza dell'organo e condizioni cliniche che scoraggiano il trapianto di organi a rischio non standard). Il beneficio si estende altresì al gruppo di coloro che decidessero liberamente di non aderire alla proposta di trapianto di organo non standard: si rende infatti disponibile per loro un numero maggiore di organi standard. Accettare organi non standard compone cioè positivamente la tutela dell'interesse personale con la solidarietà verso le altre persone ammalate.

In concreto una strategia allocativa che permetta l'utilizzo di organi definiti non ottimali/marginali in riceventi in condizioni non critiche quali quelli con HCC e basso MELD consente di ottenere risultati di *outcome* a breve e medio termine superiori al 70% e pertanto assolutamente accettabili dal punto di vista clinico ed etico, in conformità con il concetto di APPROPRIATEZZA di un intervento in un contesto di risorse limitate.

Come riportato in un'altra recentissima pubblicazione, una discrezionale ma attenta selezione dei riceventi permette di utilizzare anche fegati scartati da altri centri per marginalità. Gli Autori sostengono che, nonostante un incremento dell'incidenza di trombosi dell'arteria epatica e di re-trapianto rispetto alla popolazione di riferimento, il trapianto in riceventi con MELD <20 (67% con HCC), oltre ad incrementare il *pool* dei donatori ha dimostrato un survival benefit dei pazienti trapiantati dell'81% ad 1 anno rispetto al 44% dei non trapiantati [21].

In conclusione l'uso di organi non ottimali/marginali è considerato a rischio ma il miglioramento delle tecniche chirurgiche, mediche e l'esperienza del *team* di trapianto ha reso l'utilizzo di questi organi accettabili in termini di sopravvivenza e complicanze. Come recentemente suggerito in letteratura, tutti gli organi dovrebbero essere valutati per trapianto poiché ciò che prima era considerato non ottimale oggi può diventare ottimale per uno specifico ricevente. Molti studi hanno analizzato l'uso di questi

*grafts* sotto vari aspetti ma non esistono Linee Guida in proposito e pertanto le *policy* sono differenti tra centri. Ciò determina notevoli difformità nell'operato dei diversi centri, con una pesante ricaduta in termini di EQUITÀ di accesso.

## **5. Trapianto con donatori/organi a rischio: l'informazione del ricevente**

Un'altra importante valutazione da fare è quella del rispetto del PRINCIPIO DI AUTONOMIA, con particolare riferimento a un appropriato esercizio del consenso informato. Come descritto precedentemente, nelle attuali Linee Guida Nazionali per la valutazione di idoneità del donatore, per i donatori a rischio infettivo o neoplastico "accettabile" è prevista una procedura di duplice conferimento del consenso: il primo all'atto di iscrizione in lista d'attesa e il secondo, in genere differito di molti mesi, quando l'organo è stato concretamente reperito per il trapianto. La necessità di reiterare una richiesta di trattamento è una modalità già prevista in diverse pratiche cliniche con profili bioetici rilevanti, compresi alcuni tipi di trapianti, in quanto migliore garanzia di un'effettiva consapevolezza e libertà di scelta da parte di colui che esprime il consenso. Peraltro, la procedura di duplice consenso permette anche a coloro che inizialmente non avevano aderito di poter riconsiderare le proprie scelte.

Non è invece prevista alcuna informativa relativamente a parametri quali l'età del donatore o la qualità dell'organo, quindi, ogni centro decide se, come e quando informare i propri pazienti. Il rapporto rischio/beneficio del trapianto è una responsabilità del clinico ma una puntuale informativa delle varie tipologie di donatori/organi, almeno al momento dell'inserimento in lista d'attesa, appare opportuna e necessaria.

### **Considerazioni finali**

Il trapianto non è esente da rischi e la valutazione della qualità e della sicurezza sono fondamentali per il buon funzionamento dell'organo. L'organo non standard è gravato da un rischio (infettivo, neoplastico, di rallentata/non ripresa funzionale, ecc.) che deve essere ben conosciuto dal clinico del trapianto per poter individuare con precisione rischi e benefici per il ricevente.

I riceventi all'inserimento in lista e/o durante l'attesa in lista devono essere adeguatamente informati dei possibili scenari clinici per poter accettare un determinato rischio al momento della reale offerta.

In conclusione, ferma restando la necessità di una valutazione clinica caso per caso, il principio etico di elezione nel trapianto non standard rimane dunque il rispetto dell'autonomia del ricevente

e il suo diritto fondamentale di poter godere del miglior livello di salute raggiungibile [22-23]. Qualora vi sia un beneficio per il paziente, misurabile attraverso il Transplant Survival Benefit, non vi sono ragioni sufficienti per precludere al paziente un'opzione che garantisca un suo interesse primario, ovvero il miglioramento del suo stato di salute (o almeno il tentativo di raggiungerlo) in un intervallo di tempo indubbiamente minore, motivo quest'ultimo che compenserebbe, secondo il suo giudizio, il rischio residuo legato al trapianto di un organo donato da un donatore a rischio non standard o di un organo non ottimale.

## Bibliografia

1. European Committee (Partial Agreement) on Organ Transplantation (CD-P-TO). Guide to the quality and safety of organs for transplantation. 6th Edition. Council of Europe. Strasbourg 2016 <https://dondorganes-centre.fr/wp-content/uploads/Guide-of-quality.pdf> (ultimo accesso 03/04/2019)
2. Centro Nazionale Trapianti. Protocollo per la valutazione di idoneità del donatore di organi solidi 2017. [http://www.trapiantipiemonte.it/pdf/Linee/ProtocollodoneitaDonatore\\_dic2017.pdf](http://www.trapiantipiemonte.it/pdf/Linee/ProtocollodoneitaDonatore_dic2017.pdf) (ultimo accesso 03/04/2019)
3. Nemes B, Gámán G, Polak WG, Gelley F, Hara T, Ono S, Baimakhanov Z, Piros L, Eguchi S. Extended criteria donors in liver transplantation Part I: reviewing the impact of determining factors. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016 Jul;10(7):827-39. doi: 10.1586/17474124.2016.1149061. Epub 2016 Mar 3. Review. PubMed PMID: 26838962.
4. Port FK, Bragg-Gresham JL, Metzger RA, Dykstra DM, Gillespie BW, Young EW, Delmonico FL, Wynn JJ, Merion RM, Wolfe RA, Held PJ. Donor characteristics associated with reduced graft survival: an approach to expanding the pool of kidney donors. *Transplantation*. 2002 Nov 15;74(9):1281-6. PubMed PMID: 12451266
5. Nemes B, Gámán G, Polak WG, Gelley F, Hara T, Ono S, Baimakhanov Z, Piros L, Eguchi S. Extended-criteria donors in liver transplantation Part II: reviewing the impact of extended-criteria donors on the complications and outcomes of liver transplantation. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016 Jul;10(7):841-59. doi: 10.1586/17474124.2016.1149062. Epub 2016 Mar 2. Review. PubMed PMID: 26831547
6. Feng S, Goodrich NP, Bragg-Gresham JL, Dykstra DM, Punch JD, DebRoy MA, Greenstein SM, Merion RM. Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index. *Am J*

- Transplant. 2006 Apr;6(4):783-90. Erratum in: Am J Transplant. 2018 Dec;18(12):3085. PubMed PMID: 16539636
7. Braat AE, Blok JJ, Putter H, Adam R, Burroughs AK, Rahmel AO, Porte RJ, Rogiers X, Ringers J; European Liver and Intestine Transplant Association (ELITA) and Eurotransplant Liver Intestine Advisory Committee (ELIAC). The Eurotransplant donor risk index in liver transplantation: ET-DRI. Am J Transplant. 2012 Oct;12(10):2789-96. doi: 10.1111/j.1600-6143.2012.04195.x. Epub 2012 Jul 23. PubMed PMID: 22823098.
  8. Rana A, Hardy MA, Halazun KJ, Woodland DC, Ratner LE, Samstein B, Guarrera JV, Brown RS Jr, Emond JC. Survival outcomes following liver transplantation (SOFT) score: a novel method to predict patient survival following liver transplantation. Am J Transplant. 2008 Dec;8(12):2537-46. doi: 10.1111/j.1600-6143.2008.02400.x. Epub 2008 Sep 25. PubMed PMID: 18945283
  9. Halldorson JB, Bakthavatsalam R, Fix O, Reyes JD, Perkins JD. D-MELD, a simple predictor of post liver transplant mortality for optimization of donor/recipient matching. Am J Transplant. 2009 Feb;9(2):318-26. doi: 10.1111/j.1600-6143.2008.02491.x. Epub 2008 Dec 15. PubMed PMID: 19120079
  10. Gordon Burroughs S, Busuttil RW. Optimal utilization of extended hepatic grafts. Surg Today 2009; 39(9):746-751
  11. Silberhumer GR, Rahmel A, Karam V, Gonen M, Gyoeri G, Kern B, Adam R, Muehlbacher F, Rogiers X, Burroughs A K and Berlacovich GA. The difficulty in defining extended donor criteria for liver grafts: the Eurotransplant experience. Transpl Int 2013; 26: 990 - 998
  12. Vodkin I, Kuo A. Extended criteria donors in liver transplantation. Clin Liver Dis 2017; 21: 289-301
  13. Halazun KJ, Quillin RC, Rosenblatt R, Bongu A, Griesemer AD, Kato T, Smith C, Michelassi F, Guarrera JV, Samstein B, Brown RS Jr, Emond JC. Expanding the Margins: High Volume Utilization of Marginal Liver Grafts Among >2000 Liver Transplants at a Single Institution. Ann Surg. 2017 Sep;266(3):441-449. doi: 10.1097/SLA.0000000000002383. PubMed PMID: 28657945
  14. Comitato Nazionale di Bioetica. In merito all'utilizzo di organi provenienti da donatori anti-hcv positivi e hcv-rna positivi per il trapianto di pazienti anti-hcv negativi 12 luglio 2018. [http://bioetica.governo.it/media/3446/p\\_131\\_2018-risposta-a-cnt-delliss-per-trapianto-organi.pdf](http://bioetica.governo.it/media/3446/p_131_2018-risposta-a-cnt-delliss-per-trapianto-organi.pdf) (ultimo accesso 03/04/2019)
  15. Lauterio A, Di Sandro S, De Carlis R, Ferla F, Pinotti E, De Carlis L. Every Liver Graft Should Be Evaluated for Transplantation. Transplantation. 2018 Oct;102(10):e456-e457. doi:

- 10.1097/TP.0000000000002364. PubMed PMID: 30015702
16. De Carlis R, Di Sandro S, Lauterio A, Botta F, Ferla F, Andorno E, Bagnardi V, De Carlis L. Liver Grafts From Donors After Circulatory Death on Regional Perfusion With Extended Warm Ischemia Compared With Donors After Brain Death. *Liver Transpl.* 2018 Nov;24(11):1523-1535. doi: 10.1002/lt.25312. PubMed PMID: 30022597
17. Wiesner R, Edwards E, Freeman R. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003; 124: 91-96
18. Viganò R, Mazzarelli C, Alberti AB, Perricone G. Change of liver transplantation list composition: pre versus post direct-acting antivirals era. The Niguarda hospital experience. *Dig Liver Dis* 2017, 49(3):317
19. Cillo U, Burra P, Mazzaferro V, Belli L, Pinna AD, Spada M, Nanni Costa A, Toniutto P; I-BELT (Italian Board of Experts in the Field of Liver Transplantation). A multistep, consensus-based approach to organ allocation in liver transplantation toward a „blended principle model“. *Am J Transplant* 2015; 15(10): 2552-2561
20. Bertsimas D, Kung J, Trichakis N, Wang Y, Hirose R, Vagefi PA. Development and validation of an optimized prediction of mortality for candidates awaiting liver transplantation. *Am J Transplant* 2018; 1-10
21. Giretti G, Barbier L, Bucur P, Marques F, Marques F, Perarnau JM, Ferrendiere M, Tellier AC, Kerouredan V, Altieri M, Causse X, Debette-Gratien M, Silvain C, Salamè E. Recipient selection for optimal utilization of discarded grafts in liver transplantation. *Transplantation* 2018; 102(5): 775-782
22. International Health Conference. Constitution of the World Health Organization. 1946. *Bull World Health Organ.* 2003;80(12):983–984. [https://www.who.int/governance/eb/who\\_constitution\\_en.pdf](https://www.who.int/governance/eb/who_constitution_en.pdf) (ultimo accesso 03/04/2019)
23. UNESCO. Universal Declaration on Bioethics and Human Rights 2005 [http://portal.unesco.org/en/ev.php-URL\\_ID=31058&URL\\_DO=DO\\_TOPIC&URL\\_SECTION=201.html](http://portal.unesco.org/en/ev.php-URL_ID=31058&URL_DO=DO_TOPIC&URL_SECTION=201.html) (ultimo accesso 03/04/2019)

## CAPITOLO IV

### IL TRAPIANTO DI FEGATO DA DONATORE VIVENTE

#### 1. Stato dell'arte

La possibilità di effettuare il trapianto di fegato da donatore vivente (LDLT) come strumento per incrementare il *pool* di donazione ha da sempre suscitato un notevole interesse. Il LDLT è tuttavia una procedura complessa, che richiede una significativa esperienza chirurgica al fine di ottenere risultati ottimali sia per il donatore che per il ricevente.

L'attività di trapianto di fegato da donatore vivente inizia con Raia nel 1988 negli Stati Uniti [1], con l'intento di risolvere almeno in parte il problema della carenza di donatori e, conseguentemente, di ridurre l'incidenza della mortalità in lista d'attesa per trapianto. Il programma era inizialmente rivolto esclusivamente ad una popolazione pediatrica, per via della grave carenza di organi da donatore cadavere nella popolazione pediatrica e anche per la maggior semplicità nell'esecuzione della resezione della porzione del fegato di sinistra da impiantare nel ricevente.

Il 2 Novembre del 1993 il Gruppo di Shinshu [2] eseguì con successo, per la prima volta, un trapianto di fegato da donatore vivente tra due adulti. La paziente, una donna di 53 anni affetta da cirrosi biliare primitiva, ricevette il lobo epatico destro dal proprio figlio. Il numero di trapianti di fegato da donatore vivente eseguiti tra adulti, a partire da quel momento, aumentò in maniera esponenziale per poi subire in Occidente una battuta d'arresto dal 2002 in poi, attestandosi su percentuali molto basse sino ai nostri giorni. Negli USA ad oggi la percentuale di LDLT rispetto alla totalità dei trapianti di fegato è di circa il 4-5%, in Europa i numeri sono ancora più bassi. Questo dato contrasta con l'aumento progressivo della proporzione dei trapianti renali da donatore vivente nel mondo occidentale.

La causa primaria del diverso impatto del trapianto da vivente per fegato e rene risiede nella maggiore complessità tecnica dell'intervento di donazione di un emifegato rispetto alla donazione renale. L'entusiasmo iniziale per il LDLT, tra l'altro, è stato sicuramente in parte frenato dalla notizia di due decessi, tra i donatori, fatti registrare nel 2001 e 2002 [3].

Ciò nonostante, deve essere sottolineato che il 90% dei trapianti di fegato in Asia attualmente è effettuata da donatore vivente e quindi il binomio difficoltà tecnica/sicurezza del donatore non può da solo giustificare il mancato successo del LDLT in Occidente. A nostro avviso la spiegazione di questo fenomeno è più complessa, ed è almeno in parte imputabile alla perplessità dei clinici nel valutare l'opportunità di utilizzare questa complessa procedura.

Se sottoponiamo la questione della donazione d'organo da vivente a un'analisi etica, sarà necessario tenere in considerazione i quattro principi etici di base, dal momento che ciascuno di essi è chiamato in causa, seppure in diversa misura. Il principio di beneficiabilità è chiamato in causa sia in relazione al beneficio possibile per il ricevente, sia in relazione a un beneficio, molto più difficile da quantificare ma anch'esso rilevante, per il donatore. Il principio di non maleficenza tocca anch'esso sia il ricevente che il potenziale donatore, cui di fatto viene provocato un danno volontariamente, ma in virtù dell'ottenimento di un beneficio ritenuto più rilevante. Il principio di autonomia svolge ancora una volta un ruolo primario, non solo attraverso l'esercizio di un consenso informato che debba essere appropriatamente formulato per donatore e ricevente, ma anche come giustificazione della deroga al principio di non maleficenza nei confronti del donatore. In ultimo, anche il principio di giustizia gioca un ruolo importante per due ordini di motivi: in primo luogo l'atto di donazione è coerente con il principio di SUSSIDIARIETÀ, così come già esplicitato in un parere del Comitato Nazionale per la Bioetica in merito alla donazione samaritana [4]; inoltre l'uscita dalla lista del ricevente determina un beneficio indiretto per gli altri pazienti in attesa d'organo, con un conseguente riaggiustamento in termini di distribuzione delle risorse.

Nei successivi paragrafi cercheremo di descrivere quali siano le questioni etiche sottostanti, proponendo in conclusione un modello decisionale eticamente fondato che potrebbe rivelarsi utile nella pratica clinica quotidiana e che potrebbe favorire una ripresa di interesse verso questa soluzione terapeutica dalle enormi potenzialità.

## **2. Il rischio per il donatore**

L'elemento cruciale che limita l'applicabilità del trapianto da donatore vivente è il rischio di danno al donatore sano [5]. La mortalità descritta a livello mondiale a carico del donatore sano è un evento raro (stimato in 2 / 1000 - 5 / 1000 per lobo sinistro e destro, rispettivamente) [6]. Il rischio di morbilità è invece decisamente maggiore, essendo globalmente circa il 38%, con una incidenza però minore del 10% di complicanze più gravi [7-8]. Se la mortalità è quindi molto vicina allo zero, la morbilità non è invece trascurabile e bisogna quindi tener conto dell'impatto sulla qualità di vita del donatore.

Anche se considerata un evento raro, la morte di un donatore può assumere però una devastante grandezza, non solo per le famiglie dei donatori e dei riceventi, ma anche per la squadra e il programma di trapianto. La comunità trapiantologica e la società civile in genere, quindi, sono tendenzialmente molto protettive nei confronti del donatore sano e conferiscono, pertanto, un peso etico maggiore al

rischio di mortalità del donatore rispetto a quello del ricevente. In tal modo in sostanza valutano come prioritario l'obbligo di non nuocere (principio di non maleficenza) al donatore rispetto all'obbligo di perseguire la salute (principio di beneficalità) del potenziale ricevente, subordinando il rispetto del principio di autonomia (nello specifico la possibilità per il donatore di decidere per sé stesso e per il proprio corpo). Un approccio del genere, laddove i margini di rischio per il donatore siano ritenuti ragionevoli, rischia di scadere in una forma di paternalismo medico ormai superato, ovvero in una tendenza a scegliere al posto del paziente in nome del suo bene.

L'atto della donazione tuttavia non ha solo risvolti negativi legati ai rischi che si assumono, ma anche aspetti positivi sia per il donatore stesso, la cui volontà di donare è spesso molto forte (secondo alcuni autori il 91% dei donatori donerebbe ancora indipendentemente dal risultato ottenuto nel ricevente) [9] e come tale, qualora soddisfatta, determina ricadute positive in termini psicologici per il soggetto, ma anche per la società nel suo complesso, in quanto si tratta di un gesto che potenzia la sussidiarietà sul piano sociale.

Come punto di partenza assumiamo quanto riportato nel parere del Comitato Nazionale per la Bioetica in merito alla donazione di rene da vivente [4]:

*Nel nostro ordinamento giuridico la donazione d'organo ex vivo è considerata come atto residuale rispetto a quella ex mortuo, qualora si constati una attuale impossibilità biologico-clinica di innesto di un particolare organo se esso proviene da cadavere o sussista l'indisponibilità di un numero di organi da cadavere.*

*La natura residuale del prelievo di un organo ex vivo trova le sue ragioni in molteplici considerazioni. Soprattutto che l'integrità fisica (biologica) di un soggetto umano è un bene individuale e sociale di ordine così elevato da poter essere sacrificata non solo esclusivamente in forma cosciente e volontaria, ma a fronte di un bene proporzionato o superiore, non altrimenti realizzabile senza violare l'integrità personale di chiunque.*

Al fine di ottenere un'analisi corretta è necessario procedere a valutare separatamente rischi e benefici per donatore e ricevente, considerando però che il beneficio per il donatore non è facilmente misurabile (perché è un beneficio psicologico) ed è connesso al beneficio per il ricevente. In virtù di ciò il rischio per il donatore deve risultare accettabile, ovvero compensato dalla frequenza (probabilità) e ampiezza del beneficio, che in questo caso sarà la probabilità e l'ampiezza del beneficio per il ricevente,

dal momento che il beneficio per il donatore è legato a quest'ultimo. La misurazione del beneficio per il ricevente va fatta in termini di Transplant Survival Benefit, come esplicheremo più avanti. Qualora il rischio risulti accettabile, allora è lecito derogare al principio di non maleficenza, che imporrebbe di non arrecare danno all'integrità fisica del donatore, per dare la precedenza al principio di autonomia, al principio di giustizia correlato al concetto di sussidiarietà e, in definitiva, al principio di beneficenza per il ricevente. Sebbene sul piano teorico tale tipo di intervento sia giustificabile, allo stato attuale però non esiste un consenso su cosa possa essere concretamente definito un "rischio accettabile" per il donatore [10].

Se l'obiettivo è quello di garantire l'esercizio dell'autonomia del singolo e della sussidiarietà sociale – in vista di un beneficio clinico prevedibile per il ricevente –, alcuni strumenti essenziali andranno però perfezionati.

In primo luogo sarà necessario sviluppare strumenti atti a quantificare in modo preciso il rischio accettabile per il donatore, attraverso la costituzione di opportuni registri nazionali ed internazionali in grado di dare una stima precisa della mortalità e della morbilità per il donatore vivente. In tal senso sarebbe opportuno, al momento della firma del consenso informato da parte del donatore, richiedere un consenso alla raccolta di dati a lungo-termine sulle sue condizioni di salute, al fine di ottenere registri completi su morbilità e mortalità per i donatori.

Una più approfondita conoscenza dei livelli di rischio per il donatore, oltre ad essere uno strumento atto a garantire una scelta più consapevole e meglio informata da parte del donatore, sarà anche utile per i clinici nell'affrontare il processo decisionale. In tale ottica sarebbe auspicabile la disponibilità di Comitati etici per la prassi clinici e/o di Servizi di consulenza di etica clinica, con il compito di soppesare appropriatamente, nella situazione, il rischio per il donatore.

Altro strumento essenziale è un processo di selezione/valutazione del donatore appropriato. Esso mira innanzitutto a escludere con esami bioumorali e strumentali qualsiasi rischio aggiuntivo per il donatore (es. comorbidità, anomalie anatomiche) e quindi ridurre al minimo possibile il rischio biologico di mortalità e morbilità post-operatoria.

Altrettanto importante però dovrebbe essere una valutazione affidabile della capacità decisionale del donatore, in grado di identificare i fattori che potrebbero ridurre la libertà e la volontarietà della donazione stessa. La donazione infatti implica l'assenza di coercizione, manipolazione o pressioni esterne. Per molti donatori esistono impegni emotivi e morali in relazione ai potenziali destinatari. Questi impegni non significano necessariamente che ci siano dei vincoli sulla libertà dei donatori, ma

spesso vi è una linea sottile nei donatori tra l'essere motivati e influenzati da legami relazionali e sentimenti di dovere verso i membri della famiglia e l'essere sottoposti a pressioni e manipolazioni nel fare qualcosa che non vogliono fare. A tal fine è utile chiarire al donatore, al momento della informazione che precede il consenso – informativa che deve essere “adatta al singolo paziente in relazione alla sua cultura e alla sua capacità di comprensione da un lato e al suo stato psichico dall'altro; corretta e completa circa la diagnosi, la terapia, il rischio, la prognosi” – [11], che la decisione di donare può essere revocata in qualsiasi momento senza alcuna conseguenza per lui, e che le motivazioni mediche o di altro genere che hanno portato al rifiuto rimarranno confidenziali [12].

Nel processo di un autentico consenso informato da parte del donatore, che deve presentare tutti i requisiti tradizionalmente riconosciuti – offerta della informazione, comprensione della stessa, libertà decisionale, capacità decisionale [11] - alcune criticità emergono in merito alla possibilità per il donatore di essere messo a parte di eventuali condizioni mediche del ricevente che possano avere un impatto sull'outcome del trapianto [13]. In questo senso infatti emerge un problema di rispetto della *privacy* del donatore, il quale dovrebbe autorizzare il personale sanitario a informare il ricevente in merito alle sue condizioni di salute. Devono inoltre essere presentate anche al donatore informazioni dettagliate in merito alle altre possibili opzioni terapeutiche di cui il ricevente disporrebbe, con particolare riguardo alla donazione da cadavere.

Un processo adeguato garantisce un reale esercizio del consenso informato, giustificazione dell'esercizio della medicina e fondamento della relazione medico-paziente, oltre che strumento principe per l'esercizio dell'autonomia del paziente. Un'adeguata informazione al donatore e al ricevente obbliga a fornire informazioni dettagliate in merito a: rischio di complicazioni e di morte per il donatore, rischio di morte con e senza trapianto per il ricevente e soprattutto possibilità di ricevere un organo da donatore cadavere con relative indicazioni sul tempo di attesa in lista previsto.

### **3. Il beneficio per il ricevente**

Il LDLT assicura al ricevente una porzione sana di fegato, in un certo senso l'organo “ideale” o il migliore possibile, perché il donatore è generalmente giovane e con fegato morfologicamente perfetto (dopo accurato studio pre-operatorio), ma anche perché abitualmente in questo tipo di trapianto viene limitato al minimo il danno da conservazione dell'organo in ipotermia (i tempi di ischemia fredda dell'organo sono in genere molto brevi).

Il LDLT ha poi un secondo vantaggio fondamentale rispetto al Death Donor Liver Transplant (DDLT), ovvero il fatto che consente un intervento chirurgico programmato, liberando il ricevente dall'incertezza e dalla lunga attesa in lista (con il conseguente rischio di morire in lista o di essere escluso per progressione di malattia).

I risultati del LDLT, a parità di caratteristiche del ricevente, sono quindi teoricamente migliori, specie se consideriamo le caratteristiche sempre più “marginali” degli organi da cadavere impiegati in Italia (donatori sempre più anziani, spesso obesi e con gravi comorbidità).

Le perplessità riguardanti un maggior rischio di ricorrenza post-trapianto per i pazienti con epatocarcinoma (HCC) sottoposti a LDLT rispetto al trapianto da cadavere sono state ampiamente confutate dalla letteratura scientifica.

Sicuramente il LDLT è tecnicamente più complesso del trapianto da donatore cadavere e il suo successo dipende sia dall'adeguatezza del *graft* prelevato (in termini di volume, preservazione dell'anatomia vascolare e biliare), che dall'abilità del chirurgo nell'eseguire anastomosi accurate in fase di impianto. Come in tutte le procedure chirurgiche complesse, tuttavia, l'impatto negativo della difficoltà tecnica sull'*outcome* viene azzerato con la curva di apprendimento del centro (generalmente fissata a 20 casi) e con l'aumento del volume di interventi eseguiti.

Sicuramente esistono ancora dubbi sull'uso del LDLT per trapiantare pazienti con epatopatia molto severa (elevato MELD score, retranspianti, ecc.), ma tali dubbi non sono legati a risultati qualitativamente inferiori del LDLT rispetto al trapianto da cadavere. I dubbi sull'uso del LDLT sono sempre correlati alla sicurezza del donatore e alla volontà di eseguire interventi ad elevata probabilità di successo (cosa più difficile nei pazienti con MELD molto elevato) nel ricevente, poiché si è deciso di mettere a rischio l'incolumità di un donatore sano.

Nella letteratura scientifica occidentale si sta affermando una corrente di pensiero tendente ad una limitazione dell'indicazione del LDLT a pazienti meno urgenti, a causa di una eccessiva focalizzazione sul solo *outcome* post-trapianto, ovvero sul criterio della prospettiva di successo. A nostro avviso sarebbe auspicabile introdurre invece anche nell'ambito di LDLT il Criterio del Beneficio misurato attraverso il Transplant Survival Benefit. La diffusione della metrica del Beneficio anche nell'ambito del LDLT potrebbe portare infatti a una maggiore omogeneità delle indicazioni per queste due metodiche (LDLT vs. DDLT) e garantirebbe la possibilità di valutare in modo più completo il beneficio per il ricevente, che è rilevante anche perché strettamente connesso al beneficio per il donatore. Il calcolo del Transplant Survival Benefit dovrà però considerare in modo distinto il caso dei pazienti che rinunciano alla loro

posizione in lista, rispetto a quelli che rimangono in lista trapianti. Nel primo caso si dovrebbe confrontare il puro tasso di mortalità con o senza trapianto per valutare il transplant benefit. Nel secondo caso, invece, la questione è più complessa: sarebbe necessario confrontare la sopravvivenza attesa post-trapianto da vivente con il tasso di sopravvivenza che risulterebbe dal calcolo combinato del tasso di mortalità in lista trapianti per il tempo stimato di attesa in lista fino al momento della ricezione dell'organo da donazione da cadavere sommato (il tasso di mortalità dal Tempo 0 al Tempo 1) al tasso di sopravvivenza post-trapianto da cadavere (il tasso di mortalità dal Tempo 1 al Tempo 2). In sostanza, nel secondo caso ciò che va valutato è il beneficio aggiuntivo derivante da un trapianto immediato da vivente rispetto al beneficio che si otterrebbe dalla ricezione dell'organo dopo l'attesa in lista. La possibilità di fare questo tipo di calcoli sarebbe chiaramente influenzata dalla disponibilità di stime dei tempi di attesa medi in lista attendibili. Tali stime sono rese complesse dalla necessità di valutare con un calcolo distributivo la compatibilità dell'organo e l'aggravarsi delle condizioni cliniche. A ciò si dovrebbe aggiungere una valutazione anch'essa difficile del beneficio per gli altri pazienti in lista per i quali si libera un organo.

Una valutazione del Transplant Survival Benefit simile a quella fatta per i riceventi che rinunciano alla loro posizione in lista si potrebbe fare anche per coloro i quali sono andati in *drop out* dalla lista a causa di un HCC fuori Criteri di Milano, o per altre classi di pazienti che non vi hanno accesso.

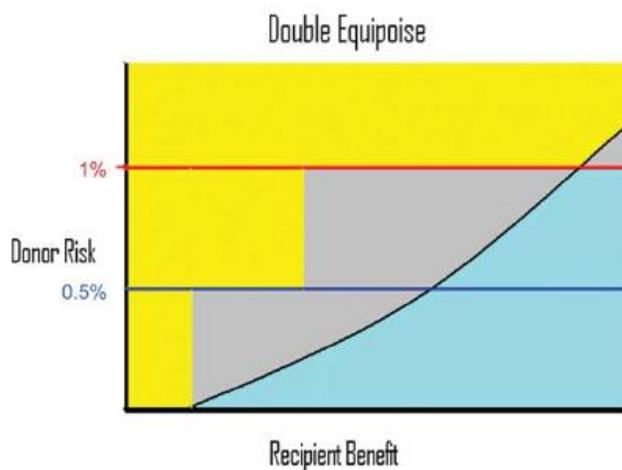
#### **4. La ricerca di un giusto equilibrio e l'estensione dei criteri di accesso al trapianto di fegato da donatore vivente**

La letteratura che riporta una valutazione etica del LDLT incentra l'analisi sul principio di non maleficenza e sul principio di autonomia in riferimento al donatore, e su quello di beneficiabilità in riferimento al ricevente, reputando non particolarmente rilevante il ruolo giocato dal principio di giustizia, dal momento che il LDLT viene eseguito a "costo zero" per la lista d'attesa [14-21].

In questi lavori sono stati proposti alcuni modelli decisionali che meritano di essere analizzati prima di passare a proporre uno nuovo.

Pomfret et al. [15, 20] ad esempio propongono un modello decisionale di "double equipoise", al fine di bilanciare il rischio per il donatore (Principio di non maleficenza) con il beneficio per il ricevente (Principio di beneficiabilità), individuando delle zone di accettabilità, di inaccettabilità e di incertezza (Figura 1). Tale modello prevede di aggiustare l'indicazione al LDLT in base al rischio di mortalità per il

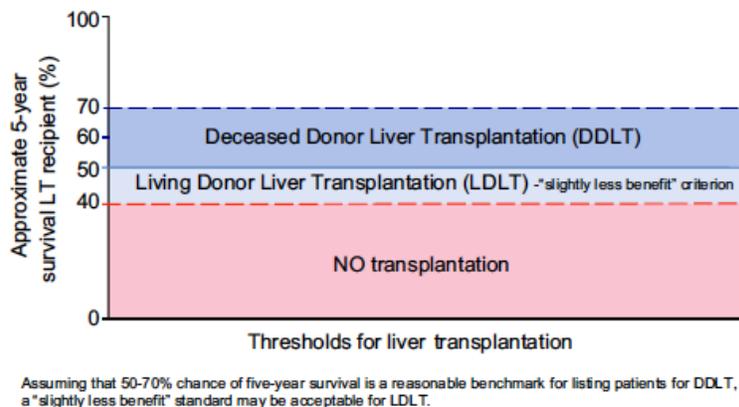
donatore, con la possibilità di estendere le indicazioni del trapianto da vivente rispetto a quelle da donatore cadavere (ad es. pazienti con HCC al di fuori dei criteri di Milano o di San Francisco).



In LDLT, the concept of double equipoise balances the donor risk and the recipient benefit. Yellow indicates ethical unacceptability, gray indicates ethical uncertainty, and blue indicates ethical acceptability.

**Figura 1.** Modello etico decisionale del “Double equipoise” [10]

In modo analogo, più recentemente Lieber et al. [22] propongono il criterio del “slightly less benefit” in base al quale, in situazioni di sicurezza predetta per il donatore, sarebbe eticamente accettabile sottoporre a LDLT anche pazienti che non sarebbero inclusi nella lista d’attesa del trapianto da cadavere per sopravvivenze predette post trapianto leggermente inferiori rispetto alle indicazioni comunemente accettate, stabilendo una soglia di sopravvivenza a 5 anni del 40%, giudicata però da alcuni troppo alta [23] (Figura 2).



**Figura 2.** Modello etico decisionale del “Slightly less benefit criterion” [22]

Ciò si giustificherebbe in ragione di quanto scritto in uno *statement* del Vancouver Forum in cui, sebbene si chiarisca la necessità di prevedere condizioni di accesso al LDLT uguali a quelle per il DDLT, di fatto si afferma che la sopravvivenza per un LDLT dovrebbe essere “approssimativamente” simile a quella per un DDLT per un ricevente con la stessa eziologia [24]. È in questa ristretta fascia di beneficio leggermente inferiore ma approssimativamente simile che si giustifica l’inserimento di alcune tipologie di pazienti che rimangono fuori dalla lista trapianti, come gli HCC fuori dai Criteri di Milano), anche in ragione di una posizione permissiva assunta nella Consensus conference internazionale del 2010 [25]. Com’è noto allo stato attuale in Italia, come nella maggior parte dei Paesi occidentali, vige la regola che le indicazioni per trapianto da cadavere e vivente debbano essere le stesse: il LDLT pertanto può essere proposto solo a persone iscritte regolarmente nella lista per trapianto da cadavere. Risulta chiaro dunque che la possibilità di un’estensione dei criteri di accesso per il LDLT rappresenterebbe un’opportunità per coloro i quali sono esclusi allo stato attuale dalla lista trapianti, e come tale merita un esame attento. Al fine di ottenere una valutazione appropriata non possiamo però non tenere in considerazione dei fattori che influenzano le probabilità per il potenziale ricevente di ottenere un trapianto da donatore cadavere e il conseguente rischio di morire in lista d’attesa, ovvero è necessario valutare nella specifica situazione le caratteristiche della lista d’attesa cui è iscritto il ricevente in termini

di numerosità e severità di malattia dei pazienti in lista ed il tasso di donazione da cadavere di un particolare centro.

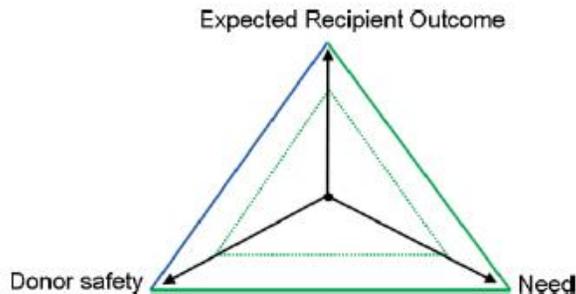
La facilità di accesso al trapianto da donatore cadavere rappresenta infatti un elemento fondamentale per valutare se sia opportuna l'indicazione al LDLT in un centro o per un particolare paziente. Tale valutazione rientra dunque nella generale valutazione del *medical need* del paziente, dunque rientra a pieno titolo nella valutazione in base al CRITERIO DI URGENZA, come formulato nella prima parte del documento. La valutazione in base al criterio di urgenza assume nel LDLT una sua specificità, dal momento che il confronto non verrà fatto tra il potenziale candidato al trapianto e gli altri candidati ma tra due diversi *setting*: la permanenza in lista vs. il LDLT. Il livello di urgenza sarà dunque ad esempio elevatissimo in molti Paesi dell'Asia orientale dove le opportunità per le donazioni epatiche da donatore cadavere sono limitate da barriere culturali ed etiche, legate alle dichiarazioni di morte cerebrale. Questo spiega perché in questi Paesi la quasi totalità delle procedure trapiantologiche epatiche avviene da donatore vivente.

Lo sviluppo del sistema MELD in Occidente e l'adozione di punteggi arbitrari per i pazienti con HCC hanno ridotto considerevolmente i tempi di attesa di molti pazienti in lista, che un tempo avrebbero potuto rappresentare degli ottimi candidati al LDLT e questo spiega in parte perché il bisogno di LDLT nei nostri Paesi si è progressivamente attenuato. Ciò non toglie che tuttora la condizione di ristrettezza del *pool* di donatori esista e che dunque un'analisi approfondita della questione sia necessaria, ancor più se consideriamo il caso dei pazienti che subiscono il *drop out* dalla lista.

Nel caso in cui si dovesse procedere a un LDLT per un paziente con HCC escluso dalla lista, è inoltre necessario valutare l'appropriatezza etica dell'inserimento del ricevente in lista in caso di complicanze con perdita del *graft*, dal momento che quello stesso paziente era stato precedentemente escluso. Secondo quanto stabilito dalla Consensus Conference del 2010 [25], questi pazienti infatti non avrebbero diritto ad accedere alla lista.

Una proposta interessante è quella di Miller[18, 19, 21], il quale basa il proprio modello di valutazione sull'idea del "tripartite ethical equipoise", raffigurando l'equilibrio etico decisionale in ambito LDLT come rappresentato da un triangolo con ai tre vertici i risultati del trapianto (beneficialità), la sicurezza del donatore (non maleficenza), ed il *need* di LDLT. Più lunghi sono i vettori che spingono i tre vertici del triangolo, maggiore è l'area del triangolo stesso, maggiore è l'eticità di quella specifica opzione terapeutica. Ad esempio l'area del triangolo di eticità è sempre elevatissima nel trapianto da donatore

vivente nel ricevente pediatrico perché il *need* è elevato, così come lo sono la sicurezza del donatore ed i risultati del trapianto (Figura 3).



Triangular equipoise for pediatric living donor transplantation. In this case, all vectors are larger than in the A-A LDLT situation, because it is safer for the donor, the expected recipient outcome is excellent, and there is more need.

Abbreviations: A-A LDLT, adult-to-adult living donor liver transplantation.

**Figura 3.** Modello etico decisionale del “Tripartite ethical equipoise” [19]

Questo modello molto affascinante non tiene conto però del transplant benefit come metrica per esprimere i risultati del LDLT (ma tiene conto solo del risultato come sopravvivenza post trapianto) e soprattutto non considera un altro fondamentale ruolo del principio di giustizia distributiva riferito agli altri candidati al trapianto di fegato.

Ogni qualvolta infatti si decide di assegnare un organo ad un determinato paziente in lista d’attesa, inevitabilmente si crea un danno agli altri pazienti che attendono il trapianto. L’entità di questo danno dipenderà da quanto questi dovranno aspettare in più perché arrivi un nuovo organo. Conoscendo in modo dettagliato le caratteristiche di una lista d’attesa (mortalità e tempo d’attesa medio, numerosità, numero di organi medio ogni anno, gravità dei pazienti) è possibile pertanto calcolare questo danno. Da questo punto di vista è evidente che il LDLT ha un enorme vantaggio rispetto al trapianto da cadavere, perché non sottrae risorsa di donazione e quindi non crea danni agli altri pazienti in lista (anzi toglie un potenziale concorrente). Il danno alla lista del LDLT è limitato unicamente al rischio di re-trapianto del ricevente che è circa il 7% ed al quasi inesistente rischio di trapianto del donatore per insufficienza epatica post-resezione (< 1/1000). Quindi, se valutiamo la questione anche in chiave di

rispetto del principio di giustizia, il LDLT non solo ha un costo vicino allo zero per la comunità trapiantologica ma, nel caso in cui il ricevente del LDLT sia inserito regolarmente in una lista d'attesa per trapianto da donatore cadavere (come previsto dalla attuale regolamentazione Italiana), il fatto di ricevere il LDLT arrecherà un beneficio non solo al paziente stesso (beneficio individuale), ma a tutta la lista d'attesa poiché questa verrà ridotta di un'unità competitrice per la donazione da cadavere (beneficio di popolazione).

## **5. Proposta di un modello decisionale eticamente fondato per il trapianto di fegato da donatore vivente**

Abbiamo cercato di rappresentare il delicato equilibrio etico che interviene nel processo decisionale del LDLT attraverso l'immagine di un triangolo con all'interno dei vettori (Figura 4) [26].

Al vertice del triangolo vi è il Beneficio individuale, quantificabile attraverso l'indice del *transplant benefit*, che si sta fortemente affermando nella comunità trapiantologica epatica e che rispecchia il CRITERIO DEL BENEFICIO. L'impiego dell'indice del Transplant Benefit ha l'indubbio vantaggio di valutare con un calcolo combinato sia l'URGENZA (da valutarsi considerando anche la specifica situazione della lista trapianti cui il paziente è iscritto e non solo la sua condizione medica) sia la PROSPETTIVA DI SUCCESSO. Nella valutazione del beneficio individuale nel contesto del LDLT, così come negli altri contesti, si potrebbe considerare di valutare (per lo meno ai fini di una più completa informazione al paziente) anche la qualità di vita, correggendo gli anni di vita globali con opportuni fattori di correzione desunti dalla letteratura (indice QALY). Il vettore del Beneficio individuale sarà crescente (da zero ad aumentare) ed è quantificabile in numero di anni di vita guadagnati.

Agli altri due vertici del triangolo vi sono gli altri due fattori in gioco, la cui crescita fa aumentare (o ridurre) l'area del triangolo (area di eticità della scelta). Questi due vettori sono la *sicurezza del donatore* (principio di non maleficenza), vettore decrescente e quantificabile in tasso di mortalità e morbilità e il *beneficio di popolazione* (principio di giustizia), vettore misurabile attraverso la differenza tra i numeri delle richieste di trapianto e gli organi disponibili per singolo centro.

In base a questo modello è evidente che quanto più saranno elevati la sicurezza per il donatore, il beneficio individuale per il ricevente e il beneficio per la popolazione (questo sarà più elevato in situazione di basso rapporto tra donazione e numerosità/severità della lista d'attesa), tanto più ampia sarà l'area del triangolo e, quindi, l'eticità della scelta.

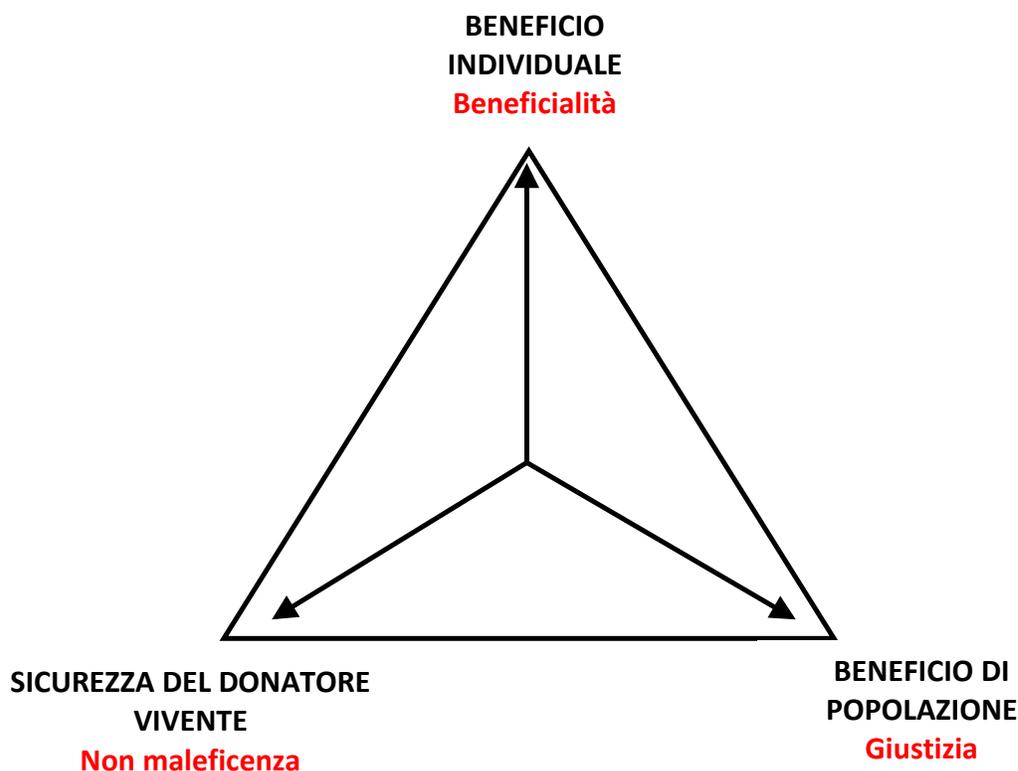
Questo modello potrebbe avere delle importanti implicazioni nella nostra pratica clinica quotidiana se fosse utilizzato per giudicare l'appropriatezza della nostra indicazione al LDLT. Esso non ha l'obiettivo di tracciare un confine netto tra interventi leciti e illeciti, dal momento che la metrica impiegata è ancora poco precisa, ma potrebbe fungere da guida nel processo decisionale per i *team* trapiantologici. Tale tipo di indeterminatezza del resto lascia un appropriato margine di discrezionalità all'esperienza del *team* e non è affatto infrequente ed è impiegata ad esempio nella definizione del lieve aumento sul rischio minimale nello standard della ricerca pediatrica.

È evidente che in situazioni di elevata sicurezza del donatore e di forte beneficio per la popolazione e per il ricevente, questo modello potrebbe rappresentare una forte spinta per i centri trapianto a riprendere in considerazione questa importante soluzione terapeutica.

La differenza fondamentale del nostro modello rispetto al modello triangolare di Miller (Figura 3) sta nell'incentivare l'indicazione del LDLT per pazienti in lista per donatore cadavere con un elevato beneficio e quindi potenzialmente anche con brevi tempi di attesa in lista, perché togliere questi pazienti dalla lista consentirebbe di liberare un organo da cadavere per altri pazienti ad elevato beneficio (e quindi ad elevato rischio di morire senza trapianto) in attesa di trapianto.

Il nostro modello inoltre rispetto a tutti i modelli precedenti introduce il concetto di transplant benefit individuale in sostituzione della sola valutazione della sopravvivenza post-trapianto. Questo concetto permette al nostro modello di aprire più facilmente la possibilità di considerare il LDLT anche per indicazioni non convenzionali quali ad esempio nuove indicazioni oncologiche (metastasi da carcinoma coloretale, colangiocarcinoma).

In ultimo, il modello sarebbe applicabile ad eventuali casi particolari di LDLT, qualora essi dovessero essere impiegati in Italia anche per il fegato come, ad esempio, il trapianto incrociato (*crossover*), il trapianto incrociato indiretto o il trapianto domino. Ciascuno di questi trapianti, seppure con le proprie specificità, è infatti soggetto allo stesso tipo di valutazioni del LDLT tradizionale, sebbene richieda in alcuni casi una maggiore complessità nel processo di informazione e l'atto della donazione si configuri nello specifico come un atto di scambio.



**Figura 4.** Un nuovo modello etico decisionale per il LDLT

### Bibliografia

1. Raia S, Nery JR, Mies S. Liver transplantation from live donors. Lancet. 1989 Aug 26;2(8661):497. PubMed PMID: 2570198
2. Sugawara Y, Makuuchi M. Advances in adult living donor liver transplantation: a review based on reports from the 10th anniversary of the adult-to-adult living donor liver transplantation meeting in Tokyo. Liver Transpl. 2004 Jun;10(6):715-20. Review. PubMed PMID: 15162463
3. Miller C, Florman S, Kim-Schluger L, Lento P, De La Garza J, Wu J, Xie B, Zhang W, Bottone E, Zhang D, Schwartz M. Fulminant and fatal gas gangrene of the stomach in a healthy live liver donor. Liver Transpl. 2004 Oct;10(10):1315-9. PubMed PMID: 15376309)
4. Comitato Nazionale per la Bioetica. La donazione da vivo del rene a persone sconosciute (c.d. donazione samaritana) 23 aprile 2010. In: [http://www.trapianti.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_normativa\\_3\\_allegato.pdf](http://www.trapianti.salute.gov.it/imgs/C_17_normativa_3_allegato.pdf) (ultimo accesso: 03/04/2019)

5. Panocchia N, Bossola M, Silvestri P, Midolo E, Teleman AA, Tazza L, Sacchini D, Minacori R, Di Pietro ML, Spagnolo AG. Ethical evaluation of risks related to living donor transplantation programs. *Transplant Proc.* 2013 Sep;45(7):2601-3. doi: 10.1016/j.transproceed.2013.07.026. PubMed PMID: 24034000
6. Lee JG, Lee KW, Kwon CHD, Chu CW, Kim BW, Choi DL, You YK, Kim DS, Nah YW, Kang KJ, Choi IS, Yu HC, Hong G, Han HS, Hwang S, Kim MS. Donor safety in living donor liver transplantation: The Korean organ transplantation registry study. *Liver Transpl.* 2017 Aug;23(8):999-1006. doi: 10.1002/lt.24778. PubMed PMID:28431203
7. Hashikura Y, Ichida T, Umeshita K, Kawasaki S, Mizokami M, Mochida S, Yanaga K, Monden M, Kiyosawa K; Japanese Liver Transplantation Society. Donor complications associated with living donor liver transplantation in Japan. *Transplantation.* 2009 Jul 15;88(1):110-4. doi: 10.1097/TP.0b013e3181aaccb0. PubMed PMID: 19584689
8. Beavers KL, Sandler RS, Shrestha R. Donor morbidity associated with right lobectomy for living donor liver transplantation to adult recipients: a systematic review. *Liver Transpl.* 2002 Feb;8(2):110-7. Review. PubMed PMID:11862585
9. Volk ML, Marrero JA, Lok AS, Ubel PA. Who decides? Living donor liver transplantation for advanced hepatocellular carcinoma. *Transplantation.* 2006 Nov 15;82(9):1136-9. Review. PubMed PMID: 17102762
10. Pomfret EA, Lodge JP, Villamil FG, Siegler M. Should we use living donor grafts for patients with hepatocellular carcinoma? Ethical considerations. *Liver Transpl.* 2011 Oct;17 Suppl 2:S128-32. doi: 10.1002/lt.22356. Review. PubMed PMID:21656657
11. Comitato Nazionale per la Bioetica. Informazione consenso all'atto medico. 20 giugno 1992. In: [http://bioetica.governo.it/media/1836/p10\\_1992\\_informazione-e-consenso\\_it.pdf](http://bioetica.governo.it/media/1836/p10_1992_informazione-e-consenso_it.pdf) (ultimo accesso: 30/07/2019)
12. Jennings T, Grauer D, Rudow DL. The role of the independent donor advocacy team in the case of a declined living donor candidate. *Prog Transplant.* 2013 Jun;23(2):132-6. doi: 10.7182/pit2013299. PubMed PMID: 23782660
13. Gordon EJ, Rodde J, Skaro A, Baker T. Informed consent for live liver donors: A qualitative, prospective study. *J Hepatol.* 2015 Oct;63(4):838-47. doi: 10.1016/j.jhep.2015.05.003. Epub 2015 May 20. PubMed PMID: 26003265



14. Singer PA, Siegler M, Whittington PF, Lantos JD, Emond JC, Thistlethwaite JR, Broelsch CE. Ethics of liver transplantation with living donors. *N Engl J Med.* 1989 Aug 31;321(9):620-2. PubMed PMID: 2668769
15. Pomfret EA, Pomposelli JJ, Jenkins RL. Live donor liver transplantation. *J Hepatol.* 2001 Apr;34(4):613-24. Review. PubMed PMID: 11394665
16. Pruett TL, Tibell A, Alabdulkareem A, Bhandari M, Cronin DC, Dew MA, Dib-Kuri A, Gutmann T, Matas A, McMurdo L, Rahmel A, Rizvi SA, Wright L, Delmonico FL. The ethics statement of the Vancouver Forum on the live lung, liver, pancreas, and intestine donor. *Transplantation.* 2006 May 27;81(10):1386-7. PubMed PMID:16732173
17. Cronin DC 2nd, Millis JM. Living donor liver transplantation: The ethics and the practice. *Hepatology.* 2008 Jan;47(1):11-3. PubMed PMID: 18161704
18. Miller CM. Ethical dimensions of living donation: experience with living liver donation. *Transplant Rev (Orlando).* 2008 Jul;22(3):206-9. doi:10.1016/j.trre.2008.02.001. Epub 2008 Apr 23. PubMed PMID: 18631880
19. Miller CM, Smith ML, Diago Uso T. Living donor liver transplantation: ethical considerations. *Mt Sinai J Med.* 2012 Mar-Apr;79(2):214-22. doi: 10.1002/msj.21299. PubMed PMID: 22499492
20. Pomfret E. Ethical issues with living donor liver transplantation. *Liver Transpl.* 2016 Nov;22(S1):40. doi: 10.1002/lt.24655. PubMed PMID: 27783892
21. Miller CM, Quintini C, Dhawan A, Durand F, Heimbach JK, Kim-Schluger HL, Kyrana E, Lee SG, Lerut J, Lo CM, Pomfret EA. The International Liver Transplantation Society Living Donor Liver Transplant Recipient Guideline. *Transplantation.* 2017 May;101(5):938-944. doi: 10.1097/TP.0000000000001571. PubMed PMID: 28437386; PubMed Central PMCID: PMC5642345.
22. Lieber SR, Schiano TD, Rhodes R. Should living donor liver transplantation be an option when deceased donation is not? *J Hepatol.* 2018 May;68(5):1076-1082. doi: 10.1016/j.jhep.2017.10.024. Epub 2017 Nov 1. PubMed PMID: 29100996; PubMed Central PMCID: PMC5893415
23. O'Grady JG. Relaxing access to liver transplantation with living donation: A foolish move or a time to change? *J Hepatol.* 2018 May;68(5):893-894. doi: 10.1016/j.jhep.2017.11.033. Epub 2017 Dec 5. PubMed PMID: 29208489



24. Barr ML, Belghiti J, Villamil FG, Pomfret EA, Sutherland DS, Gruessner RW, Langnas AN, Delmonico FL. A report of the Vancouver Forum on the care of the live organ donor: lung, liver, pancreas, and intestine data and medical guidelines. *Transplantation*. 2006 May 27;81(10):1373-85. PubMed PMID: 167321729
  
25. Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PM, Gores GJ, Langer B, Perrier A; OLT for HCC Consensus Group. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *Lancet Oncol*. 2012 Jan;13(1):e11-22. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70175-9. Epub 2011 Oct 31. PubMed PMID: 22047762; PubMed Central PMCID: PMC3417764
  
26. Vitale A, Volk M, Cillo U. Transplant benefit for patients with hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2013 Dec 28;19(48):9183-8. doi:10.3748/wjg.v19.i48.9183. Review. PubMed PMID: 24409046; PubMed Central PMCID:PMC3882392

## CONCLUSIONI

La diffusione delle nuove terapie per l'infezione da virus dell'epatite C sta determinando negli ultimi anni una progressiva trasformazione nella composizione delle liste trapianti in Italia, e più in generale nell'Unione Europea. A fronte di un profondo cambiamento nel bacino dei potenziali riceventi, sarà necessario continuare ad operare le nuove scelte, in termini di apertura a nuove classi di pazienti o di revisione dei criteri di attribuzione dello *score*, in modo clinicamente coerente ed eticamente fondato. In tale ottica i criteri impiegati per operare le scelte in merito all'idoneità e alla priorità per il trapianto di fegato richiedono di essere giustificati anche, e fondamentalmente, da un'analisi etica adeguata, devono essere in grado di contemperare le diverse esigenze in campo e basarsi su indicatori quanto più possibile affidabili. La definizione di criteri chiari ed eticamente fondati può fungere da strumento di orientamento essenziale per clinici e chirurghi al fine di garantire, pur nell'ambito della discrezionalità di scelta necessaria ad un perfetto *matching*, una condivisione quanto più ampia dei criteri di scelta ed una maggiore omogeneità d'azione.

L'obiettivo principale del documento è stato dunque quello di analizzare approfonditamente dal punto di vista etico e di esplicitare i criteri di accesso individuati dalla Consensus Conference Nazionale dell'Italian Board of Experts in the Field of Liver Transplantation del 2015 (criterio di urgenza, criterio della prospettiva di successo e criterio del beneficio), al fine di creare uno strumento di analisi per le nuove scelte fondato e coerente, che possa rimanere valido anche qualora gli indicatori e i sistemi di *scoring* dovessero variare.

L'ispirazione egualitarista del nostro ordinamento giustifica la formulazione nell'ambito dei trapianti del criterio di urgenza, il quale risulta coerente con l'idea di dare di più a chi ha maggiore bisogno, ovvero a chi versa in condizioni di salute peggiori. Nel contesto del trapianto di fegato, in cui le condizioni di salute dei candidati possono essere tali da mettere a repentaglio la vita stessa del paziente, il criterio di urgenza avrà sempre la priorità sugli altri, al fine di salvaguardare la vita e l'integrità fisica dei pazienti.

L'esigenza però di non compromettere i risultati del trapianto e le limitate risorse-organo a disposizione, insieme al bisogno di non creare difformità di accesso per pazienti con patologie eterogenee, porta con sé la necessità di creare un sistema più articolato, che preveda la combinazione di più criteri. In tal senso il criterio del beneficio può rivelarsi estremamente utile e appropriato, specialmente in fase di valutazione dell'idoneità del paziente per l'iscrizione in lista d'attesa. Esso infatti

considera il *medical need*, l'efficacia e la sicurezza dell'intervento (dunque l'appropriatezza clinica in senso stretto) ed anche l'efficienza dell'intervento nello specifico contesto sanitario in cui si svolge, ovvero in un contesto di carenza di risorse-organo a disposizione. Una più estesa applicazione di tale criterio richiederà però in futuro di esplicitare con maggiore chiarezza l'orizzonte temporale entro cui il survival benefit va misurato. Il criterio del beneficio potrebbe essere utilizzato efficacemente anche nella valutazione dell'assegnazione di priorità in lista, a patto di dare sempre la precedenza al criterio di urgenza per i casi più gravi. Allo stato attuale la maggiore criticità nell'applicazione del criterio del beneficio consiste nel fatto che il calcolo di indicatori diretti di beneficio (cioè la misura diretta dei mesi di vita guadagnati da ciascun paziente in caso di trapianto) è ancora troppo complesso e poco accurato in termini di potere predittivo.

Alla luce dei criteri formulati e dei più recenti dati clinici a disposizione si è scelto di esaminare alcune delle questioni emergenti nel campo del possibile ampliamento dei criteri di accesso per nuove classi di pazienti, così come in quello dell'ampliamento del pool dei donatori. Il documento tuttavia non esaurisce affatto il novero delle possibili questioni, ma cerca di offrire un efficace strumento di analisi, impiegandolo nella risoluzione di alcune delle questioni rilevanti.

In merito al possibile ampliamento dei criteri di accesso per nuove classi di pazienti, a seguito di un'approfondita valutazione etica fondata sui dati clinici e volta a valutare se le classi di pazienti esaminate – per altre classi di pazienti si potrebbe portare avanti lo stesso tipo di valutazione – possano avere un profilo che soddisfi i criteri di allocazione ad oggi impiegati in Italia, la Commissione Etica ha concluso quanto segue:

- In base ai dati preliminari acquisiti si suggerisce di valutare una proposta di ampliamento dei criteri di accesso per le seguenti indicazioni oncologiche ad oggi escluse dalla lista trapianti: epatocarcinoma intermedio-avanzato (al di fuori dei criteri validati), colangiocarcinoma intraepatico in stadio *very early* e metastasi epatiche da tumore del colon retto.
- È eticamente appropriata una proposta di ampliamento dei criteri di accesso per pazienti selezionati con epatite alcolica acuta severa (EAAS) non responsiva alla terapia medica. Tale classe di pazienti risulta infatti soddisfare tutti e tre i criteri impiegati per la selezione dei candidati eleggibili al trapianto di fegato.

Per quanto concerne invece la valutazione dell'ampliamento del *pool* dei donatori, la Commissione ha concluso che:

- Nel caso di trapianto di organi da donatori non standard, ampio margine deve essere lasciato alla valutazione clinica, che garantisce sempre il *matching* più opportuno. Se il rapporto rischio/beneficio del trapianto è una responsabilità del clinico, tuttavia una puntuale informativa al paziente in merito alle varie tipologie di donatori/organi, almeno al momento dell’inserimento in lista d’attesa, appare opportuna e necessaria.
- Nel caso del trapianto di fegato da donatore vivente, la valutazione etica ha richiesto l’elaborazione di un modello specifico di valutazione, in grado di tenere conto del bilanciamento degli interessi di due soggetti distinti: il donatore e il ricevente. Sebbene sul piano teorico tale tipo di intervento sia giustificabile, permangono numerose criticità in merito alla possibilità di definire e quantificare in modo appropriato il rischio “accettabile” per il donatore e il beneficio (anche in termini di survival benefit) per il ricevente.

In virtù del fatto che tale tipo di intervento non incide sul *pool* degli organi a disposizione, sarebbe possibile proporre il trapianto da donatore vivente a pazienti con beneficio individuale leggermente inferiore alla soglia minima per l’accesso in lista (ad esempio pazienti selezionati con HCC fuori dai Criteri di Milano), purché sempre in una condizione di elevata sicurezza per il donatore. Sebbene in letteratura siano recentemente comparse proposte in tal senso, rimane però ancora da chiarire quale possa essere una soglia di sopravvivenza più bassa accettabile.

In conclusione, portiamo all’attenzione alcune considerazioni in merito alle potenziali criticità e alcuni possibili suggerimenti:

1. Sarebbe auspicabile una maggiore collaborazione da parte dei Centri trapianto nel riportare sistematicamente quanti più dati possibile in merito ai pazienti trapiantati e anche a quelli non trapiantati. Ciò consentirebbe di avere una massa critica di dati utile per misurare il Transplant Survival Benefit in termini di differenza tra l’aspettativa di vita con e senza trapianto per le diverse classi di pazienti. I dati a disposizione garantirebbero inoltre le possibilità di stimare con maggiore precisione i rischi di mortalità in lista o *drop out* per singolo centro, contribuendo a fornire un quadro più completo del livello di rischio per il paziente.
2. Si rimarca l’importanza di non adottare criteri di esclusione basati su un limite di età massimo, laddove non vi sia sufficiente evidenza clinica che provi l’assenza di beneficio individuale per il paziente o il mancato raggiungimento delle soglie minime di Transplant Survival Benefit. Tali criteri rischiano di essere, in assenza di solide evidenze cliniche, forme di discriminazione nei confronti degli anziani. La valutazione dell’età del soggetto da trapiantare può entrare in gioco solo nel

momento in cui la sua aspettativa di vita o altre condizioni connesse all'età avanzata possano incidere sul survival benefit. Laddove invece i dati sul survival benefit siano sovrapponibili a quelli di un soggetto più giovane, non è giustificabile l'esclusione dalla lista trapianti. Alla luce di queste osservazioni risulta evidente l'importanza di stabilire un orizzonte temporale appropriato (5 o 10 anni) per la misurazione del Transplant Survival Benefit, per evitare di discriminare i soggetti più anziani.

3. Nell'ottica di non arrecare danno al paziente andrebbe valutato con cura il beneficio che alcune classi di pazienti trarrebbero da una terapia alternativa al trapianto (considerandone la situazione clinica al momento dell'iscrizione in lista), rispetto a quello che otterrebbero col trapianto: questo beneficio deve essere evidente e misurabile, al fine di garantire l'effettiva tutela del diritto alla salute del singolo.
4. È auspicabile che vengano messe in atto politiche volte a favorire quanto più possibile trasparenza e uniformità d'azione tra le diverse liste trapianto, al fine di evitare un'eccessiva eterogeneità nella composizione delle liste stesse e nell'applicazione dei criteri allocativi. L'intero sistema poi dovrebbe essere in grado di fornire una guida pratica coerente, trasparente e poco vulnerabile rispetto a questioni di conflitto di interesse.
5. Sarebbe inoltre opportuno considerare il rischio che, a causa della pressione a mantenere elevata la percentuale di successi del Centro trapianti, i pazienti molto gravi possano essere discriminati, prediligendo il criterio del *fittest first* rispetto a quello del *sickest first*. Nelle scelte pratiche, infatti, il criterio del *fittest first* rischia forse di avere più peso di quanto previsto dalla legislazione o dalle linee guida.
6. Dal momento che i predittori di successo in medicina non sono deterministici ma probabilistici, i sistemi di *scoring* vanno continuamente rivalutati in merito alla loro validità, affidabilità e al loro valore predittivo per le varie classi di pazienti.
7. In ultimo è opportuno promuovere quanto più possibile un potenziamento del *referral*, volto a garantire l'accesso ai trapianti a tutti quei soggetti, che per specifiche condizioni di vulnerabilità o per scarsa informazione, non usufruiscono di un appropriato *linkage to care*.

## CONCLUSIONI

I criteri impiegati per operare le scelte in merito all'idoneità e alla priorità per il trapianto di fegato richiedono di essere giustificati da un'analisi etica adeguata

La definizione di criteri chiari orienta clinici e chirurghi al fine di garantire, pur nell'ambito della discrezionalità di scelta necessaria ad un perfetto *matching*, una condivisione ampia e una maggiore omogeneità d'azione

Sono stati individuati e definiti tre criteri di allocazione nel trapianto di fegato: criterio di urgenza, criterio del beneficio e criterio della prospettiva di successo

Il criterio di urgenza ha sempre la priorità sugli altri, al fine di salvaguardare la vita e l'integrità fisica dei pazienti

Il criterio del beneficio può rivelarsi estremamente utile e appropriato, specialmente in fase di valutazione dell'idoneità del paziente per l'iscrizione in lista d'attesa

È eticamente appropriata una proposta di ampliamento dei criteri di accesso per pazienti selezionati con epatite alcolica acuta severa (EAAS) non responsiva alla terapia medica

Nel caso di trapianto di organi da donatori non standard, il rapporto rischio/beneficio del trapianto è competenza del clinico, tuttavia una puntuale informativa al paziente in merito alle varie tipologie di donatori/organi, almeno al momento dell'inserimento in lista d'attesa, appare opportuna e necessaria

## RACCOMANDAZIONI

Operare le nuove scelte, in termini di apertura a nuove classi di pazienti, di revisione dei criteri di prioritizzazione e di ampliamento del *pool* di donatori in modo clinicamente coerente ed eticamente fondato

Rivalutare periodicamente i sistemi di *scoring* per verificarne la validità, l'affidabilità e il valore predittivo per le varie classi di pazienti

Promuovere quanto più possibile un potenziamento del *referral*, volto a garantire l'accesso ai trapianti a tutti quei soggetti che, per specifiche condizioni di vulnerabilità o per scarsa informazione, non usufruiscono di un appropriato *linkage to care*

Valutare più approfonditamente i dati clinici a supporto di una proposta di ampliamento dei criteri di accesso per le seguenti indicazioni oncologiche ad oggi escluse dalla lista trapianti: epatocarcinoma (HCC) intermedio-avanzato (al di fuori dei criteri validati), colangiocarcinoma intra-epatico in stadio *very early* e metastasi epatiche da tumore del colon retto

Valutare più approfonditamente i dati clinici a supporto di un ampliamento dell'accesso al trapianto da donatore vivente a pazienti con beneficio individuale leggermente inferiore alla soglia minima per l'accesso in lista (ad esempio pazienti selezionati con HCC fuori dai Criteri di Milano), purché sempre in una condizione di elevata sicurezza per il donatore

Si auspica una maggiore collaborazione da parte dei Centri trapianto nel riportare sistematicamente quanti più dati possibile in merito ai pazienti trapiantati e anche a quelli non trapiantati

Si rimarca l'importanza di non adottare criteri di esclusione basati su un limite di età massimo, laddove non vi sia sufficiente evidenza clinica che provi l'assenza di beneficio individuale per il paziente o il mancato raggiungimento delle soglie minime di Transplant Survival Benefit

**Nell'ottica di non arrecare danno al paziente andrebbe valutato con cura il beneficio che alcune classi di pazienti trarrebbero da una terapia alternativa al trapianto (considerandone la situazione clinica al momento dell'iscrizione in lista), rispetto a quello che otterrebbero dal trapianto**

**È auspicabile che vengano messe in atto politiche volte a favorire quanto più possibile trasparenza e uniformità d'azione tra le diverse liste trapianto, al fine di evitare un'eccessiva eterogeneità nella composizione delle liste stesse e nell'applicazione dei criteri allocativi**

**È opportuno considerare il rischio che, a causa della pressione a mantenere elevata la percentuale di successi del Centro trapianti, i pazienti molto gravi possano essere discriminati, prediligendo il criterio del *fittest first* rispetto a quello del *sickest first***



## **ABBREVIAZIONI**

ALD: Alcoholic Liver Disease

AUD: Alcohol Use Disorder

DAA: Direct Acting Antiviral

DBD: Donation after Brain Death

DCD: Donation after Circulatory Death

DDLT: Death Donor Liver Transplant

DGF: Delayed Graft Function

DO: Drop Out

EAAS: Epatite Alcolica Acuta Severa

ECD: Extended Criteria Donor

HCC: Hepatocellular Carcinoma

HCV: Hepatitis C Virus

LDLT: Living Donor Liver Transplant

LT: Liver Transplant

MELD: Model of End-stage Liver Disease

NAFLD: Non Alcoholic Fat Liver Disease

NASH: Non Alcoholic Steatohepatitis

PNF: Primary Non Function

## GLOSSARIO

**APPROPRIATEZZA:** adeguatezza di una scelta in campo sanitario rispetto alle esigenze del paziente e al contesto sanitario. Un intervento diagnostico o terapeutico risulta appropriato nel momento in cui risponde il più possibile, relativamente al contesto in cui si colloca, ai criteri di EFFICACIA, SICUREZZA ed EFFICIENZA.

**CRITERIO DI URGENZA:** privilegia chi ha la prognosi peggiore se non trapiantato e chi rischia il *drop out* dalla lista. Questo criterio, che guarda al *medical need*, deriva da un orientamento di tipo egualitarista e privilegia il principio di beneficiabilità e il principio di sussidiarietà, perché ha come obiettivo quello di dare in misura diversa a ciascuno per portare tutti a un uguale livello minimo, dunque di dare di più a chi si trova in una condizione medica più critica. Il criterio di urgenza viene concretamente applicato attraverso l'impiego di indicatori, i quali fungono da indicatore della severità della malattia e delle probabilità di morte in lista / *drop-out*. I punteggi Model of End-stage Liver Disease (MELD) e MELD-Na sono i principali indicatori utilizzati per i pazienti con cirrosi scompensata. Indicatori analoghi al MELD (MELD equivalenti) sono stati proposti in letteratura anche per i pazienti con epatocarcinoma (HCC) o con altre epatopatie non ben descritte dal MELD biochimico (MELD exceptions). Il criterio di urgenza viene impiegato principalmente nell'attribuzione di priorità ai pazienti già in lista d'attesa. In fase di scelta in merito all'idoneità al trapianto, esso è impiegato esclusivamente al fine di definire dei *cut-off* di minima urgenza indispensabili per giustificare l'immissione dei pazienti in lista d'attesa.

**CRITERIO DELLA PROSPETTIVA DI SUCCESSO:** privilegia chi ha migliori prospettive di sopravvivenza post-trapianto. Con questo termine indichiamo quello che precedentemente era stato individuato in letteratura come Principio di utilità. Il criterio della prospettiva di successo si giustifica nell'ottica del perseguimento dell'APPROPRIATEZZA, come sopra definita, poiché esso guarda all'efficacia e alla sicurezza dell'intervento per il paziente, ma anche all'efficienza nell'impiego delle limitate risorse-organo. In quest'ottica esso mira a massimizzare il risultato (in questo caso il numero di anni di vita guadagnati) ottenuto con le limitate risorse a disposizione. Il criterio della prospettiva di successo al momento attuale in Italia non è impiegato per la prioritizzazione, bensì nella fase di selezione per l'accesso alla lista e nei successivi momenti di rivalutazione dell'idoneità in caso di progressione della malattia. In questo ambito decisionale esso viene applicato attraverso l'individuazione di soglie, ovvero risultati minimi accettabili post trapianto per singolo individuo.

**CRITERIO DEL BENEFICIO:** incorpora e bilancia i due criteri sopra descritti, privilegiando i casi in cui, a parità di urgenza, il beneficio ottenuto dal trapianto in termini di sopravvivenza sia maggiore. È immediatamente evidente, dunque, che tale criterio dal punto di vista etico ha una natura combinata, dal momento che intende contemperare sia il primato clinico sia la maggiore equità e appropriatezza possibili. Esso viene concretamente applicato attraverso l'impiego di un indice, il Transplant Survival Benefit, volto a misurare il delta tra la sopravvivenza attesa post-trapianto e la sopravvivenza che lo stesso paziente avrebbe senza il trapianto.

**EGUALITARISMO:** orientamento etico il cui valore fondante è il concetto di uguaglianza. L'assunto di base dell'egualitarismo è che tutti gli esseri umani siano pari per valore indipendentemente da qualsiasi differenza legata alla lotteria naturale e sociale. Alla luce di ciò l'obiettivo dell'egualitarismo non è quello di ottenere il massimo della felicità per il maggior numero di persone possibili, ma di portare tutti a un livello minimo adeguato, dando a ciascuno in misura diversa in ragione del suo bisogno. Ciò che caratterizza l'egualitarismo non è l'uguaglianza dei mezzi impiegati ma l'uguaglianza nei risultati. Esso richiede un intervento da parte dello Stato al fine di favorire l'uguaglianza tra le persone. L'adozione dell'egualitarismo nelle politiche sanitarie comporta dunque la necessità di dare la stessa risposta al medesimo bisogno di cura, per ottenere risultati finali uguali per tutti. In quanto tale l'egualitarismo in campo sanitario porta in primo piano il concetto di EQUITA'.

**EQUITÀ:** uguale distribuzione di risorse e di opportunità per uguali bisogni. Essa implica l'obbligo di trattare allo stesso modo casi simili, evitando discriminazione e sfruttamento, con particolare attenzione ai soggetti vulnerabili. Con il termine equità in campo sanitario si intende la possibilità per ciascuno di raggiungere il miglior livello possibile di salute, evitando ogni possibile discriminazione e sfruttamento, con particolare attenzione ai soggetti vulnerabili.

**GIUSTIZIA COMMUTATIVA:** quella categoria della Giustizia, quale ordine dei rapporti umani, che ha a che fare con la regolazione dei rapporti intersoggettivi in una società.

**GIUSTIZIA DISTRIBUTIVA:** quella categoria della giustizia, quale ordine dei rapporti umani, che riguarda la giusta ripartizione (allocazione) di risorse scarse a fronte di bisogni in competizione tra loro.

**GIUSTIZIA SANITARIA:** l'area delle questioni di giustizia che si pongono relativamente alla salute degli esseri umani. All'interno della Giustizia sanitaria si distinguono: le questioni di Macro-Distribuzione (o macro-allocazione), ovvero le questioni inerenti i criteri generali dell'impegno sanitario; le questioni di Micro-distribuzione (o micro-allocazione), ovvero quelle che chiamano in causa i singoli soggetti.

**ORIENTAMENTO ETICO:** indirizzo di pensiero che, partendo da determinati valori di riferimento (sistema assiologico), mette in scala gerarchica i principi etici, scegliendo di dare la precedenza all'uno o all'altro. Ogni orientamento etico inoltre interpreta diversamente i principi di base dell'etica medica e, talora, aggiunge ulteriori principi coerenti con i propri valori di riferimento. Nella valutazione di una questione bioetica i dati clinici, epidemiologici, economici, organizzativi, legali e sociali vengono raccolti e analizzati attraverso i modelli deliberativi creati dai diversi orientamenti etici, ovvero attraverso delle griglie di valutazione che consentono di ottenere, con un processo logico induttivo/deduttivo, una valutazione eticamente fondata e argomentata.

**PRINCIPIO:** norma di condotta che permette di analizzare e risolvere i problemi etici che sorgono in campo biomedico e clinico. I principi etici sono norme generali in base alle quali si possono dare indicazioni in merito a ciò che sarebbe corretto fare o esprimere un giudizio sull'eticità di una condotta esaminata. I quattro principi cardine dell'etica medica sono: il principio di BENEFICIALITÀ, il principio di NON MALEFICENZA, il principio di AUTONOMIA e il principio di GIUSTIZIA.

**PRINCIPIO DI BENEFICIALITÀ** (o beneficenza o beneficenza, diverse traduzioni dell'inglese *beneficence*): principio di base dell'etica medica che implica l'obbligo per il medico di perseguire sempre il bene del paziente, nell'ottica del recupero della salute e della tutela della vita. Tale principio, presente nella deontologia medica occidentale fin dalle sue origini, comporta l'obbligo per il medico di agire sempre nel migliore interesse del paziente.

**PRINCIPIO DI NON MALEFICENZA** (o non maleficenza, dall'inglese *non maleficence*): principio di base dell'etica medica, presente nella deontologia medica occidentale fin dalle sue origini, che consiste nell'obbligo per il medico di non arrecare volontariamente danno o ingiustizia al paziente (*primum non nocere*).

**PRINCIPIO DI AUTONOMIA:** principio di base dell'etica medica che consiste nell'obbligo per il medico di tenere nella dovuta considerazione il diritto del paziente a fare le proprie scelte nel campo della salute, coerentemente con i propri valori e preferenze individuali. Strumento principe dell'esercizio dell'autonomia del paziente è il consenso informato. Il principio di autonomia fa capo a un concetto più generale, che ha informato la riflessione sui diritti universali dell'uomo nel secolo scorso: il rispetto per la persona, che consiste nel trattare tutti gli individui in modo coerente con il riconoscimento della nostra comune umanità, dignità e dei nostri diritti intrinseci, tra cui quello alla libertà. Il rispetto della persona implica altri importanti obblighi per il medico, quali l'attenzione alla *privacy* e alla confidenzialità, la trasparenza e la veridicità.

**PRINCIPIO DI GIUSTIZIA:** principio di base dell'etica medica che implica l'obbligo di trattare casi simili in modo simile. Il principio di giustizia si basa sui concetti di equità sociale e di solidarietà interumana nella ripartizione degli oneri.

**PRINCIPIO DI RECIPROCIÀ:** obbligo di fornire un riscontro appropriato e proporzionato ai contributi che il singolo fornisce alla comunità.

**PRINCIPIO DI SOLIDARIETÀ:** è il vincolo di interdipendenza sociale, che lega ogni persona al contesto di appartenenza, sulla base del mutuo riconoscimento di uguaglianza in dignità e diritti. Tale principio comporta l'obbligo da parte della comunità, di portare avanti azioni di tipo solidale, tese cioè ad incentivare e salvaguardare il benessere dei singoli.

**PRINCIPIO DI SUSSIDIARIETÀ:** obbligo per la società di intervenire a favore della persona, tanto più quanto maggiore è il bisogno, laddove la persona stessa non riesca da sola a dare seguito al compimento dei personali legittimi progetti di vita.

**PRINCIPIO DI UTILITÀ:** norma etica tipica degli approcci di tipo utilitaristico, che impone di perseguire il massimo del beneficio possibile per il maggior numero di persone possibili. Nello specifico contesto dell'allocazione delle risorse esso impone di allocare le risorse scarse in modo da massimizzare i benefici e minimizzare il danno.

**UTILITARISMO SOCIALE:** orientamento etico che valuta l'eticità delle azioni in base alle conseguenze che esse determinano. Il valore fondante dell'utilitarismo è il concetto di utilità, considerata come perseguimento del massimo piacere e minimizzazione del dolore per il maggior numero di persone. Il calcolo dell'utile come benessere (unico movente dell'atto) deve tenere in considerazione in modo eguale gli interessi di ogni individuo e massimizzare gli interessi di tutti gli individui coinvolti considerati nel loro insieme. Il termine utilitarismo è in genere accompagnato dall'attributo sociale per indicare che il focus morale dell'utilitarismo non è tanto il singolo quanto la collettività: il calcolo dell'utile come benessere (unico movente dell'atto) deve tenere in considerazione in modo eguale gli interessi di ogni individuo e massimizzare gli interessi di tutti gli individui coinvolti considerati nel loro insieme.