

Iscrizione in lista d'attesa per trapianto di fegato: quali i controlli necessari

Luisa Pasulo

Gastroenterologia Epatologia e Trapiantologia - ASST Papa Giovanni XXIII - Bergamo



**Abuso alcolico e patologie
correlate: prevenire,
testare, curare**

6 Aprile 2024

Who Needs a Liver Transplant?

- LT is indicated in patients with
 - *End-stage liver disease (cirrhosis)*
 - *Cancer (HCC)*
 - *Acute liver failure*
 - ***ACLF (acute on chronic liver failure)***
- No other surgical or medical option
- Limited life span
- **“Sick enough to warrant the risks & healthy enough to survive the surgery”**



Minimum Criteria For Candidating A Patient For Liver Transplantation In Cirrhosis

(When is the patient severe enough?)

Basic intakes:

- **Mortality risk** is the only accepted objective measure of severity of liver disease in the context of transplantation
- To be placed on the transplant list, candidates should have:
 - **1-year mortality probability $\geq 10\%$**
 - and
 - **5-year post-transplant survival of at least 60%**

Cirrosi scompensata: caratteristiche cliniche

Probabilità di scompenso dopo la diagnosi di cirrosi

- 18% a 5 anni
- 29% a 10 anni

Sopravvivenza ridotta dopo l'insorgenza di :

- Ascite (SBP, HRS)
- Emorragia digestiva
- Encefalopatia

Sopravvivenza ad 1 anno

- 50% vs 91% - con vs senza scompenso
- 38% vs 66% - con vs senza episodi di PBS

IL TRAPIANTO DI FEGATO (OLT) - Determinare la necessità di un trapianto

- *Storia naturale malattie epatiche*
- *Modelli predittivi (solo CBP e CSP)*
- *Score prognostici*
 - **Child–Pugh**
 - **MELD**

IL TRAPIANTO DI FEGATO (OLT) - QUANDO?

SCORE PROGNOSTICI

Child- Pugh

- ✓ **Bilirubina**
- ✓ **Tempo di protrombina**
- ✓ **Albuminemia**
- ✓ **Ascite**
- ✓ **Encefalopatia epatica**

Meld

- ✓ **Bilirubina**
- ✓ **Tempo di protrombina**
- ✓ **Creatinina**
- ✓ **Sodiemia**
- ✓ **Età**

Meld- Na

Meld-
OPTN

MELD

Applicato prospetticamente per valutare la mortalità a 3 mesi in candidati adulti a trapianto

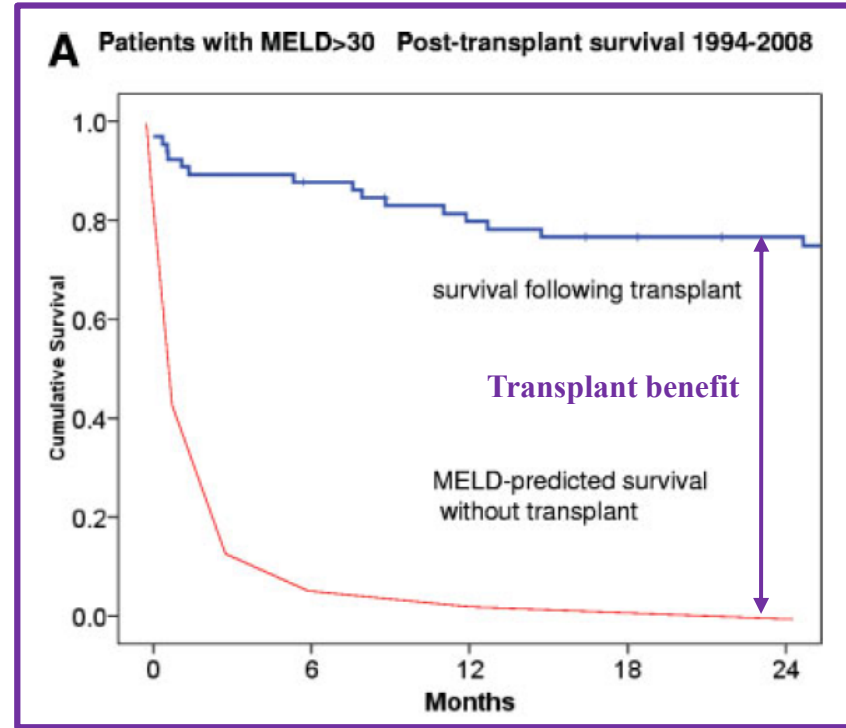
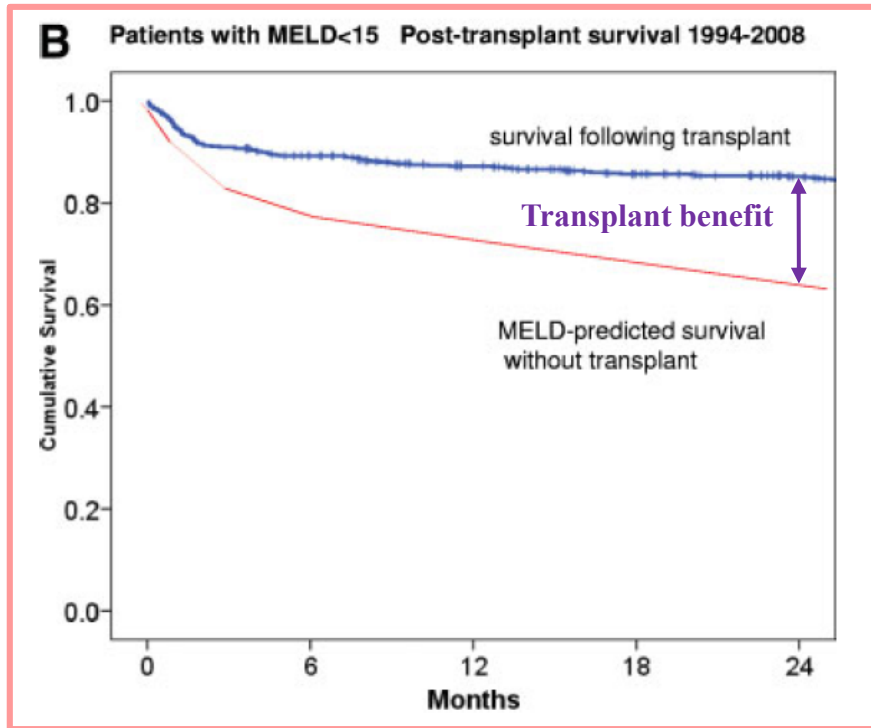
MELD

applicato prospetticamente per valutare la mortalità a 3 mesi in candidati adulti a trapianto

The MELD Model, UNOS Modification

Meld	Mortalità (%)
≤ 9	2
10-19	11
20-29	34
30-39	73
≥ 40	80

Il concetto di TRANSPLANT BENEFIT



CLASSIFICAZIONE DI CHILD-PUGH

Calcola il punteggio dell'insufficienza epatica secondo Child-Turcotte-Pugh

Encefalopatia

- Assente (1 punto)
- Grado 1 e 2 (2 punti)
- Grado 3 e 4 (3 punti)

Ascite

- Assente (1 punto)
- Lieve (2 punti)
- Moderato (3 punti)

Bilirubina (mg/dl)

- 1-2 (o 1-4 nella CBP) (1 punto)
- 2-3 (o 4-10 nella CBP) (2 punti)
- > 3 (o > 10 nella CBP) (3 punti)

Albumina (g/dl)

- > 3.5 (1 punto)
- 2.8-3.5 (2 punti)
- < 2.8 (3 punti)

Tempo di Protrombina

- 1-4 secondi o
INR < 1.7 (1 punto)
- 4-6 secondi o
INR 1.7 - 2.3 (2 punti)
- > 6 secondi o
INR > 2.3 (3 punti)

IL TRAPIANTO DI FEGATO (OLT) - QUANDO?

Sopravvivenza a 1 e 2 anni: classe di Child-Pugh

Punteggio	Classe	Sopravvivenza a un anno	Sopravvivenza a due anni
5-6	A	100%	85%
7-9	B	81%	57%
10-15	C	45%	35%

Who Needs a Liver Transplant?

1. Child-Pugh score ≥ 7 (Child-Pugh class B or C)
2. MELDNa score ≥ 15
3. **Bleeding** from Esophageal varices or **single episode of SBP** regardless of Child-Pugh score or MELDNa score
4. **Rare disease** and **exceptions to MELD**
5. **HCC**

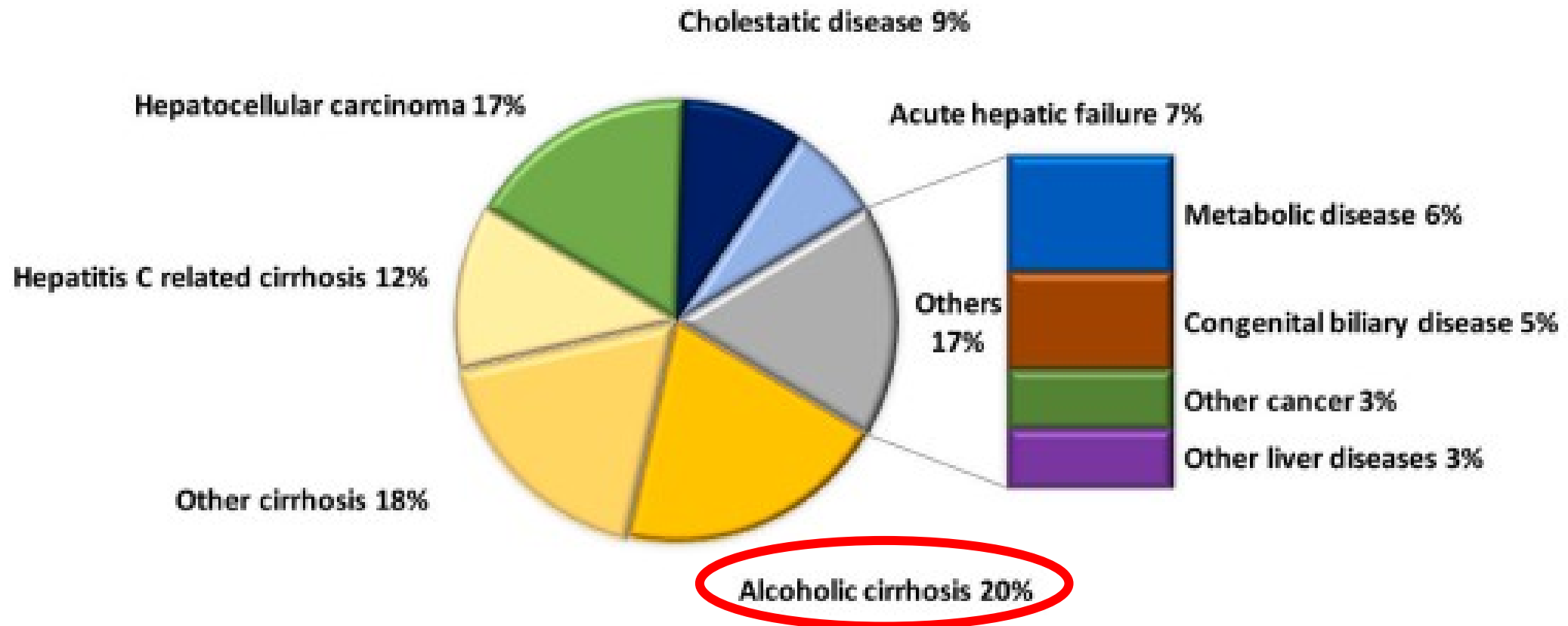


Short Communication

Current status of liver transplantation in Europe

Philip C. Müller^a, Gokhan Kabacam^b, Eric Vibert^c, Giacomo Germani^d, Henrik Petrowsky^{a,*}^a Swiss HPB and Transplantation Center, Department of Surgery and Transplantation, University Hospital Zurich, Zurich, Switzerland^b Department of Gastroenterology and Liver Transplantation, Güven Hospital, Ankara, Turkey^c Centre Hépatobiliaire, Hôpital Paul Brousse, Villejuif Cedex, France^d Multivisceral Transplant Unit, Department of Surgery, Oncology and Gastroenterology, Padova University Hospital, Padova, Italy

INDICATIONS FOR LIVER TRANSPLANTATION



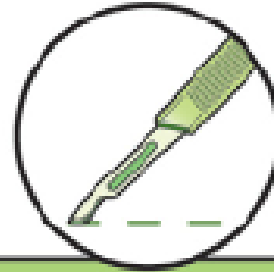
Various indications for LT over the past 15 years (2005-2020) according to the European Liver Transplant Registry.

Changing landscape of LT



Recipient phenotype

- Older
- Higher frailty status
- More obesity
- Higher frequency of comorbidities (CVD, CKD)



Transplant indication

- Less HCV
- More NAFLD
- More alcohol
- Non-HCC oncologic indications



Disease severity

- Higher acuity
- Higher MELD score
- More ACLF and AH
- Expanded HCC

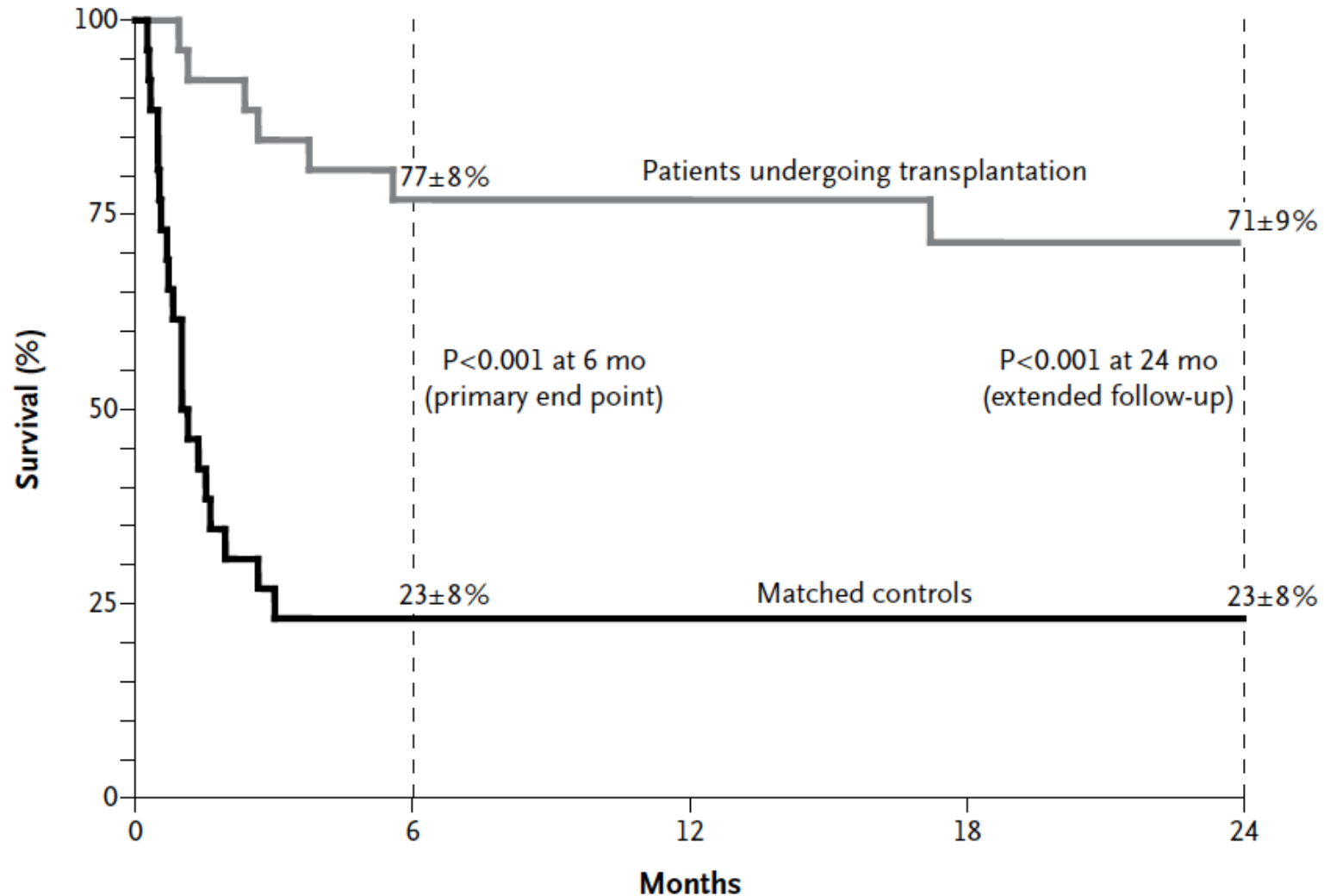
RAGIONI PER NON APPLICARE LA REGOLA DEI 6-MESI PER CANDIDARE I PAZIENTI CON CIRROSI ALCOLICA A TRAPIANTO DI FEGATO

“La regola dei 6-mesi di astinenza” è incapace di:

- Predirre l’astinenza dopo il trapianto di fegato
 - *I pazienti che non “rientrano” in questa regola potrebbero rimanere astinenti nel post-trapianto*
 - *These patients would be denied unfairly liver transplantation*
- Predirre la ripresa della funzione epatica:
 - *La mortalità durante la regola dei 6-mesi è troppo lata*
- Non è applicabile nelle epatiti acute alcoliche

Alcoholic Hepatitis and OLT

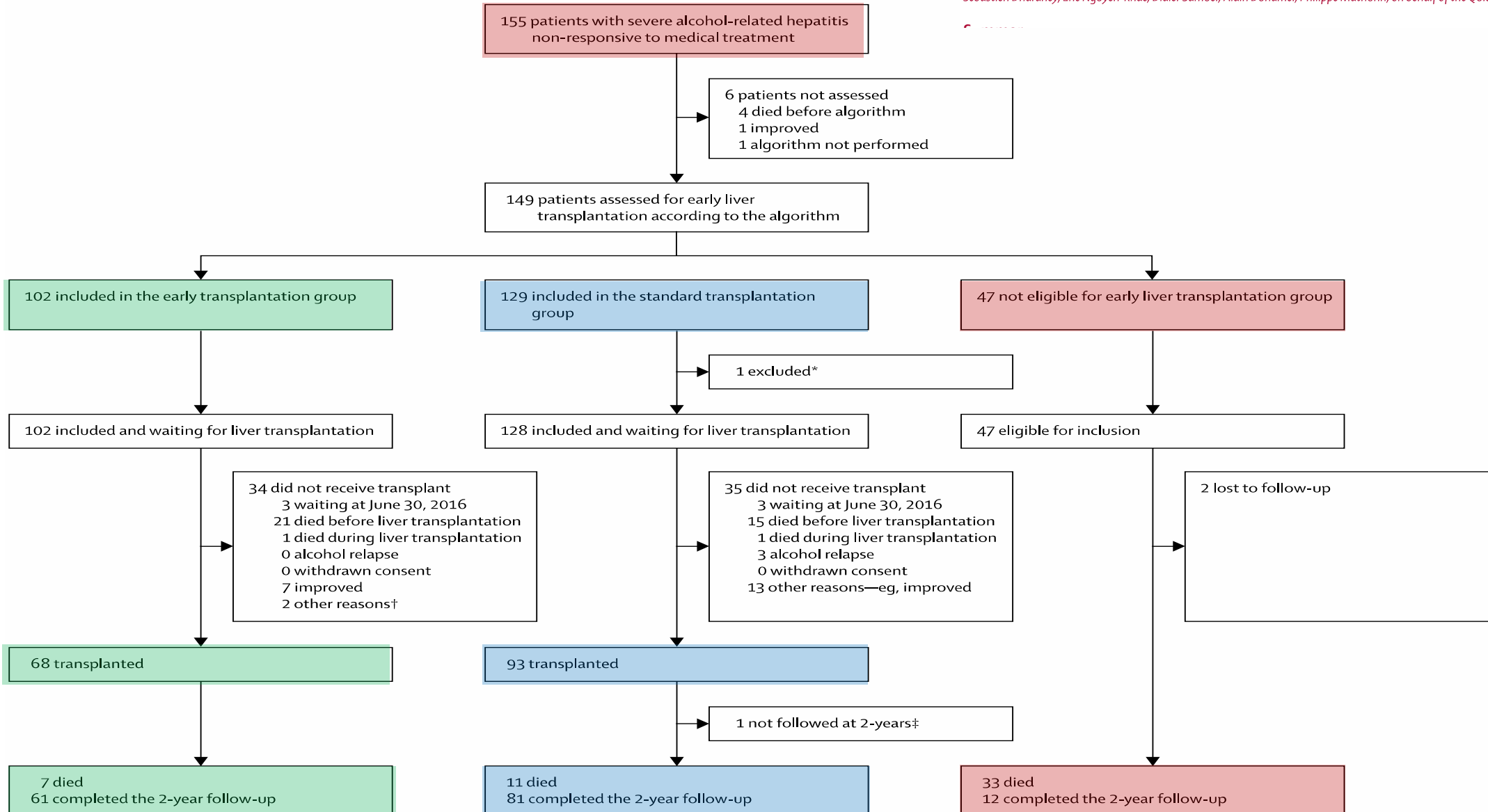
Kaplan–Meier estimates of survival in 26 patients with no response to steroids for alcoholic hepatitis who underwent liver transplantation



Alcoholic Hepatitis and OLT

Early liver transplantation for severe alcohol-related hepatitis not responding to medical treatment: a prospective controlled study

Alexandre Louvet, Julien Labreuche, Christophe Moreno, Claire Vanlemmens, Romain Moirand, Cyrille Féray, Jérôme Dumortier, Georges-Philippe Pageaux, Christophe Bureau, Faiza Chermak, Christophe Duvoux, Dominique Thabut, Vincent Leroy, Nicolas Carbonell, Benjamin Rolland, Ephrem Salamé, Rodolphe Anty, Jérôme Gournay, Jean Delwaide, Christine Silvain, Valerio Lucidi, Guillaume Lassailly, Sébastien Dharancy, Eric Nguyen-Khac, Didier Samuel, Alain Duhamel, Philippe Mathurin, on behalf of the QuickTrans trial study group



Alcoholic Hepatitis and OLT

Early liver transplantation for severe alcohol-related hepatitis not responding to medical treatment: a prospective controlled study

Lancet Gastroenterol Hepatol
2022; 7: 416–25

Alexandre Louvet, Julien Labreuche, Christophe Moreno, Claire Vanlemmens, Romain Moirand, Cyrille Féray, Jérôme Dumortier, Georges-Philippe Pageaux, Christophe Bureau, Faiza Chermak, Christophe Duvoux, Dominique Thabut, Vincent Leroy, Nicolas Carbonell, Benjamin Rolland, Ephrem Salamé, Rodolphe Anty, Jérôme Gournay, Jean Delwaide, Christine Silvain, Valerio Lucidi, Guillaume Lassailly, Sébastien Dharancy, Eric Nguyen-Khac, Didier Samuel, Alain Duhamel, Philippe Mathurin, on behalf of the QuickTrans trial study group

Incidence of «relapse»

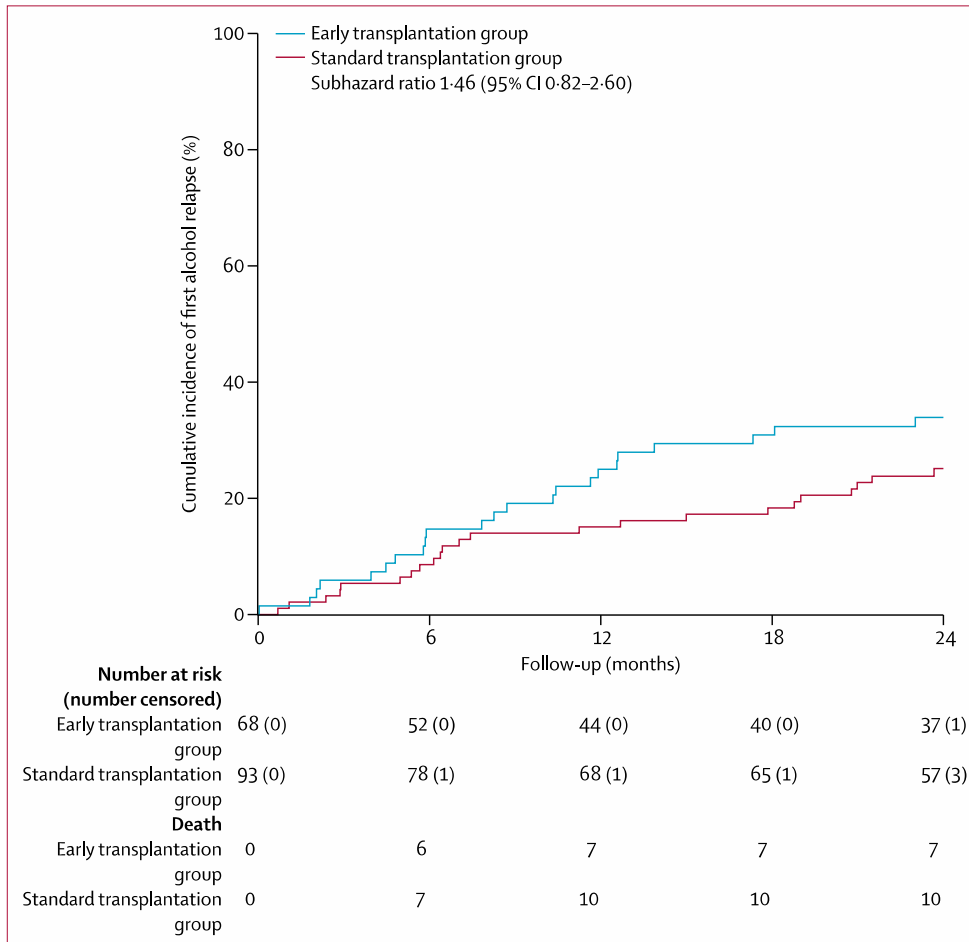


Figure 2: 2-year cumulative incidence of first alcohol relapse after liver transplantation in the early transplantation group and standard transplantation group enrolled in the QuickTrans study

Overall Survival

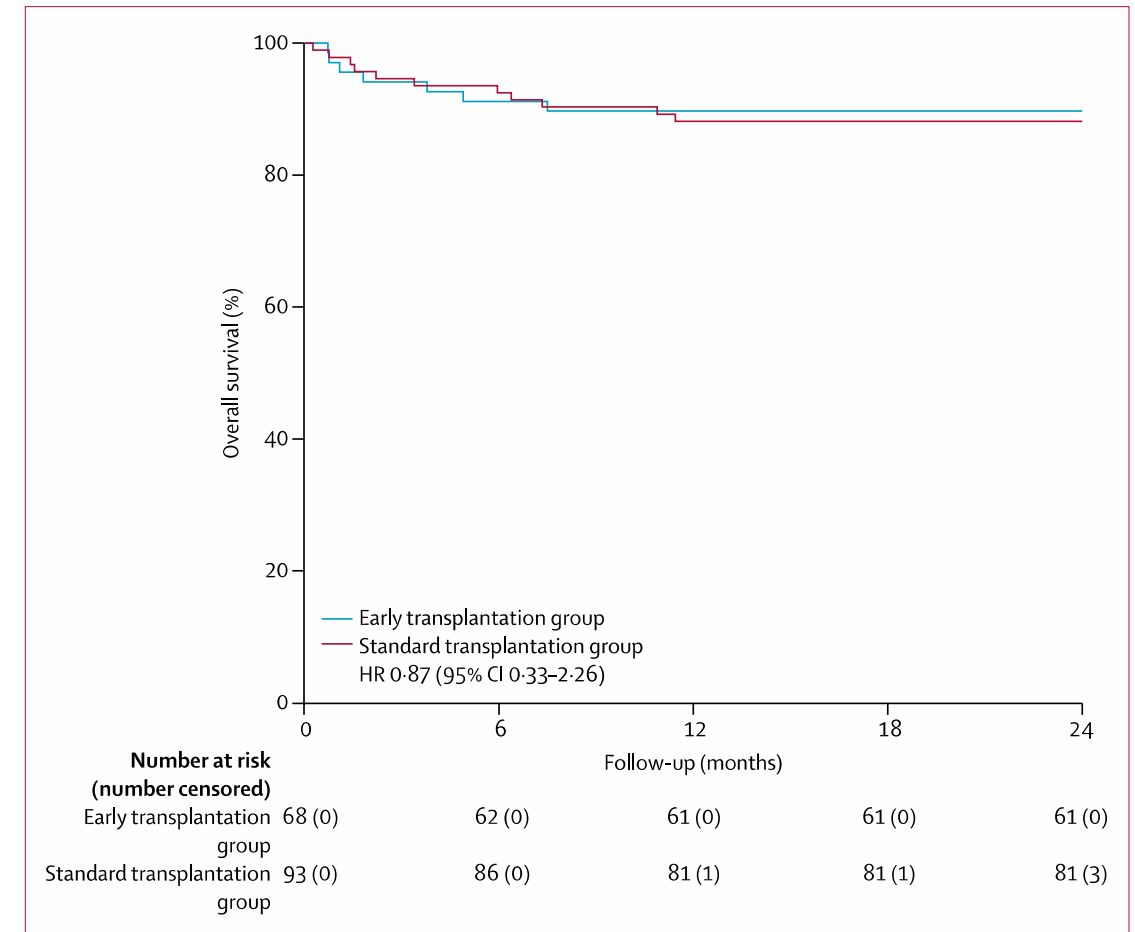


Figure 3: 2-year overall survival after liver transplantation in the early liver transplantation group compared with the standard transplantation group in the QuickTrans study

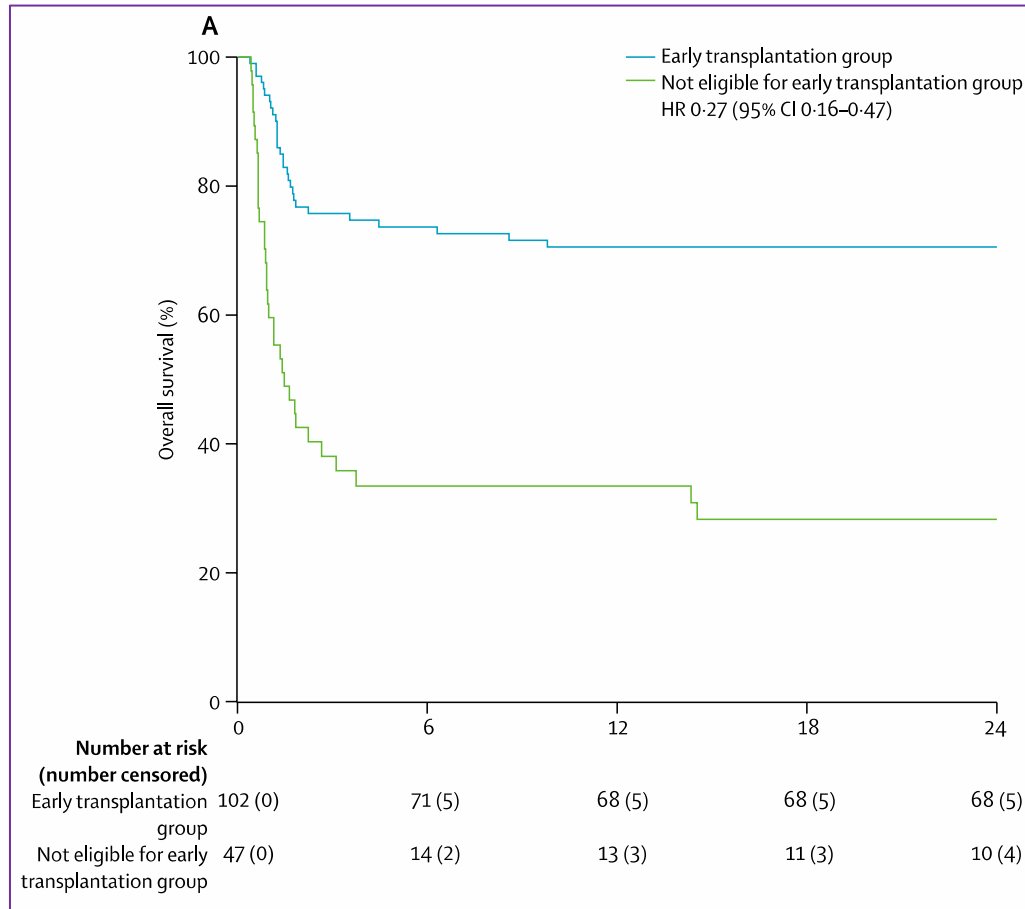
Alcoholic Hepatitis and OLT

Early liver transplantation for severe alcohol-related hepatitis not responding to medical treatment: a prospective controlled study

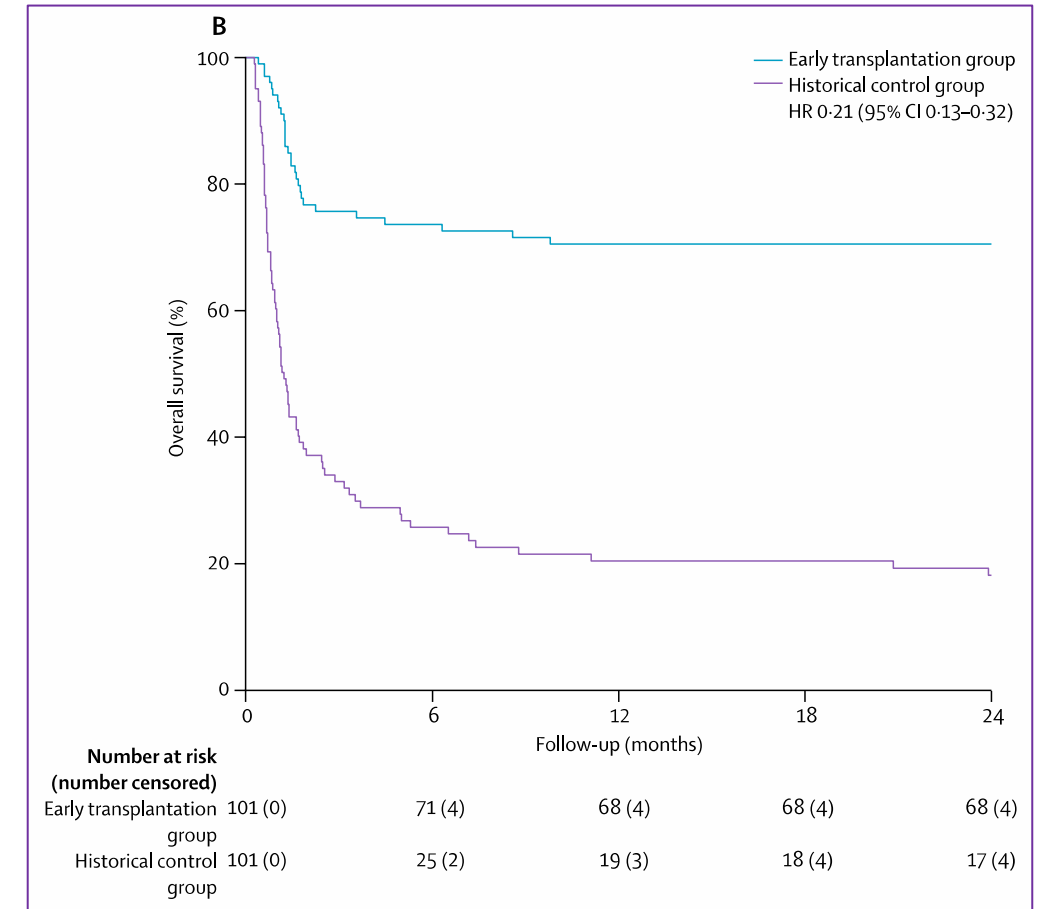
Lancet Gastroenterol Hepatol
2022; 7: 416–25

Alexandre Louvet, Julien Labreuche, Christophe Moreno, Claire Vanlemmens, Romain Moirand, Cyrille Féray, Jérôme Dumortier, Georges-Philippe Pageaux, Christophe Bureau, Faiza Chermak, Christophe Duvoux, Dominique Thabut, Vincent Leroy, Nicolas Carbonell, Benjamin Rolland, Ephrem Salamé, Rodolphe Anty, Jérôme Gournay, Jean Delwaide, Christine Silvain, Valerio Lucidi, Guillaume Lassailly, Sébastien Dharancy, Eric Nguyen-Khac, Didier Samuel, Alain Duhamel, Philippe Mathurin, on behalf of the QuickTrans trial study group

2-year overall survival in patients with severe alcohol-related hepatitis after no response to medical treatment



Early transplantation group vs all the patients not eligible for early liver transplantation.



Patients listed for early liver transplantation vs. historical controls.

RICADUTA DISTURBO CONSUMO D'ALCOL

Dati di letteratura riferiscono che il **20 - 25%** dei pazienti trapiantati con pregresso AUD va incontro a ricaduta

Tra i fattori **prognostici negativi** in relazione alla ricaduta si identificano alcuni aspetti principali

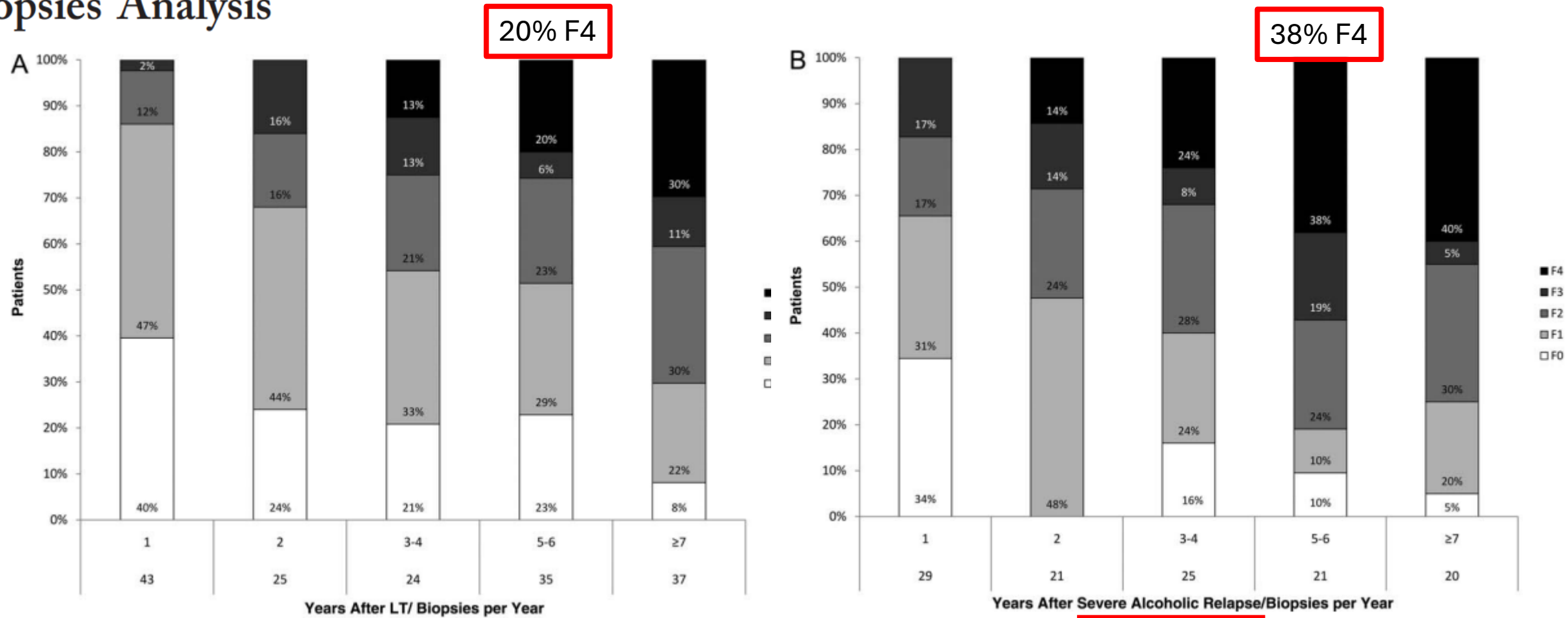
- 1) meno di 6 mesi di astinenza pre-trapianto (e.g. interventi in urgenza)
- 2) minor età d'esordio (relazione inversamente proporzionale)
- 3) altri disturbi di consumo di sostanze in comorbidità (e.g. sostanze stupefacenti)

RICADUTA DISTURBO CONSUMO D'ALCOL

Definizione di recidiva a tre livelli:

- recidiva occasionale (meno di una volta al mese)
- recidiva lieve (bere continuamente a dosi giornaliere e settimanali entro gli standard raccomandati: ≤ 3 drink F – 4 drink M)
- recidiva grave (uso regolare ben al di sopra degli standard)

Severe Alcoholic Relapse After Liver Transplantation: What Consequences on the Graft? A Study Based on Liver Biopsies Analysis



Natural History of Recurrent Alcohol-Related Cirrhosis After Liver Transplantation: Fast and Furious

Erard-Poinsot, Domitille¹; Dharancy, Sébastien²; Hilleret, Marie-Noëlle³; Faure, Stéphanie⁴; Lamblin, Géraldine⁵; Chambon-Augoyard, Christine¹; Donnadiou-Rigole, Hélène⁴; Lassailly, Guillaume²; Boillot, Olivier¹; Ursic-Bedoya, José⁴; Guillaud, Olivier¹; Leroy, Vincent³; Pageaux, Georges-Philippe⁴; Dumortier, Jérôme¹

34/812
Died for ALD recurrence
4%

From 1992 to 2012
812 patients underwent primary LT for ALD
In 5 French transplant centers

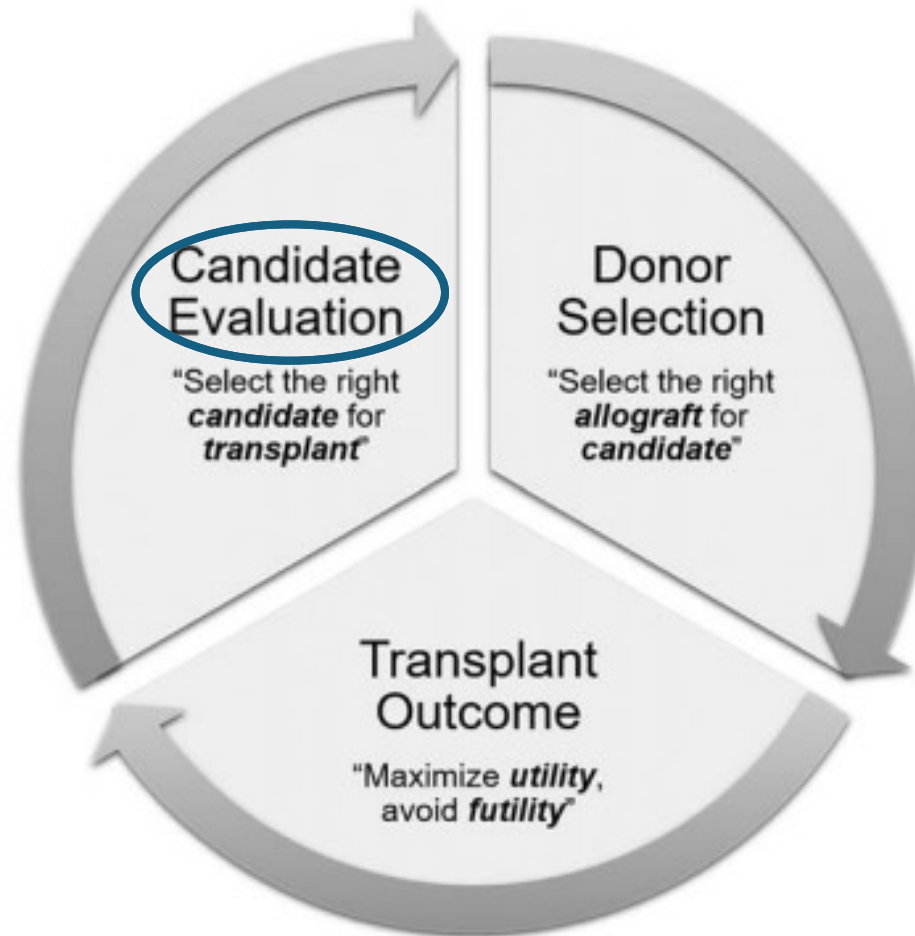
162/812 patients (20%) with severe alcohol relapse

57/162 patients (35.2%) with alcohol-related cirrhosis

36/57 (63.2%) patients died
the main cause of death being liver failure (61.1%)



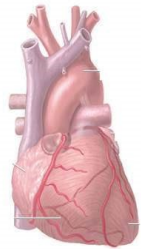
Evaluation and selection of the liver transplant candidate: updates on a dynamic and evolving process



La probabilità di successo del TRAPIANTO DI FEGATO dipende da:

- *Rischio operatorio*
- *Presenza di comorbidità*
- *Compliance del paziente*

COME VALUTARE L'IDONEITA' AL TRAPIANTO?



- Miocardiopathy**
- Ecocardiography
 - Arteriography (?)

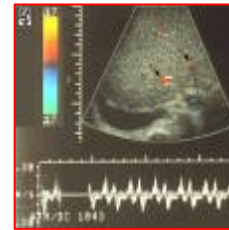
- Infections**
- Lung
 - Systemic



- Osteoporosis**
- Dexa
 - CT



- Portal Hypertension Evaluation**



- Doppler US
- EGDS

- Pulmonary function**

- Spirometry
- Haemogas analysis

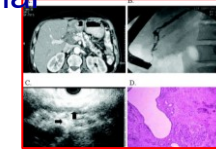


- Rx paranasal sinuses
- Orthopantomography



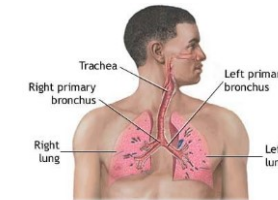
- Splancnic-Abdominal**

- Ct Scan – NMR



- Tumors**

- Lung
- GI
- Head Neck

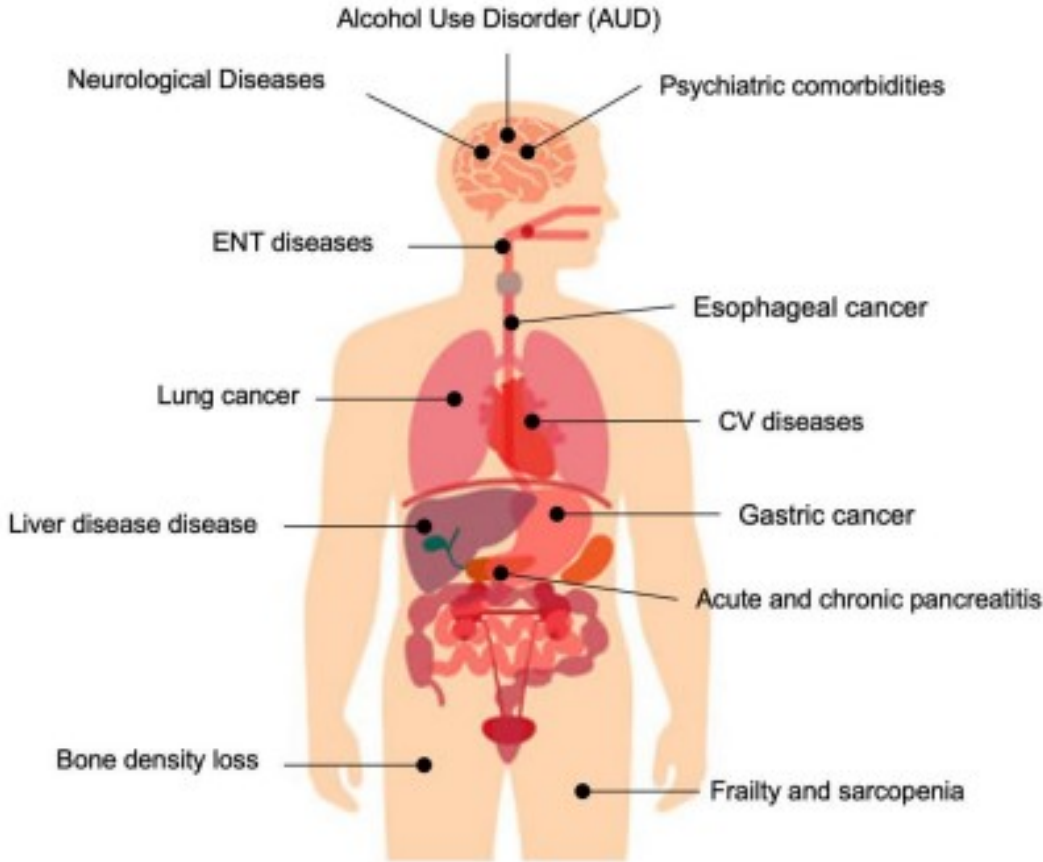


- Cerebral Atrophy
- Neuropathy
- Cerebral CT Scan

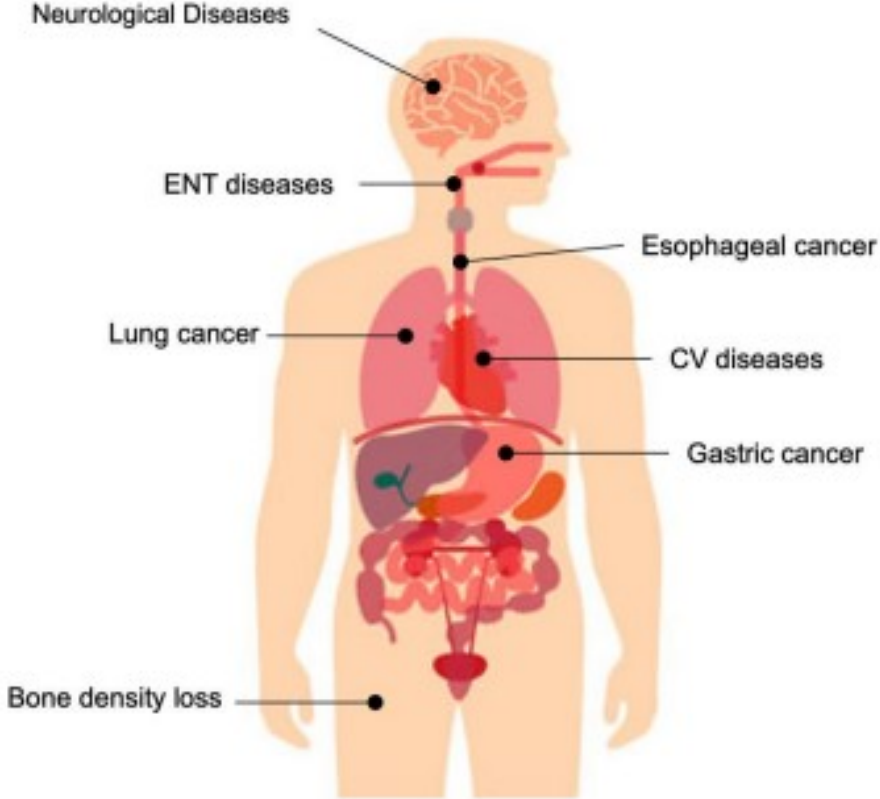


Multiorgan evaluation before and after liver transplantation in patients with ALD

Pre-LT evaluation



Post-LT evaluation



La probabilità di successo del TRAPIANTO DI FEGATO dipende da:

- *Rischio operatorio*
- *Presenza di comorbidità*
- *Compliance del paziente*

- “Dipendenze
- Comprensione del problema
- Autonomia

PSICOLOGO/PSICHIATRA

CAREGIVER?

CONTESTO SOCIALE?

VALUTAZIONE PSICOSOCIALE IN PAZIENTI CANDIDATI
A TRAPIANTO DI FEGATO

- DIAGNOSI PSICHIATRICA (*spettro psicotico, disturbi di personalità*)
- PRESENZA DI UNA RETE DI SUPPORTO
- AREA PSICOPATOLOGICA (ansia e depressione)
- AREA SOCIALE
- AREA COGNITIVA

Confronto tra DSM-IV e DSM-5

DSM:
Manuale Diagnostico e
Statistico
dei Disturbi Mentali

AUD
Alcohol Use Disorder

DSM-IV		DSM-5	
		Nell'ultimo anno:	
Ogni risposta pari a 1 = ABUSO DI ALCOL	1 Si è reso/a conto che bere, o sentirsi male per aver bevuto troppo, spesso ha interferito con la cura della casa o dei Suoi familiari? O Le ha causato problemi a lavoro? Oppure problemi scolastici?	1 Ci sono stati momenti in cui si è ritrovato/a a bere più, o più a lungo, di quanto avrebbe voluto?	La presenza di almeno 2 di questi sintomi indica un disturbo da consumo di alcol (AUD) . La gravità dell'AUD è definita come: Lieve: La presenza di 2-3 sintomi Moderata: La presenza di 4-5 sintomi Grave: La presenza di 6 o più sintomi
	2 Più di una volta si è ritrovato/a in situazioni, durante o dopo aver bevuto, che aumentavano il rischio che Lei si procurasse una lesione (come guidare, nuotare, usare macchinari, camminare in un'area a rischio o avere rapporti sessuali non sicuri)?	2 Più di una volta avrebbe voluto ridurre o smettere di bere, o ha tentato di farlo, ma senza riuscirci?	
	3 Più di una volta è stato/a arrestato/a, è stato/a trattenuto/a in un commissariato di polizia o ha avuto altri problemi legali a causa del Suo consumo di alcol? **Questo non è incluso nel DSM-5**	3 Ha trascorso molto tempo a bere? O a stare male oppure cercare di superare i postumi da sbornia?	
	4 Ha continuato a bere anche se questo Le causava problemi con i Suoi familiari o amici?	4 Ha desiderato così tanto una bevanda alcolica che non riusciva a pensare ad altro? **Si tratta di una novità del DSM-5**	
Qualsiasi risposta pari a 3 = DIPENDENZA DA ALCOL	5 Ha dovuto bere molto più di quanto fosse abituato/a per ottenere l'effetto desiderato? Oppure si è reso/a conto che il Suo numero abituale di bevande aveva molto meno effetto rispetto a prima?	5 Si è reso/a conto che bere, o sentirsi male per aver bevuto troppo, spesso ha interferito con la cura della casa o dei Suoi familiari? O Le ha causato problemi a lavoro? Oppure problemi scolastici?	
	6 Ha scoperto che quando gli effetti dell'alcol si stavano attenuando, ha avuto sintomi da astinenza, come difficoltà a dormire, tremori, irrequietezza, nausea, sudorazione, battito cardiaco accelerato o una crisi convulsiva? O ha percepito cose che non esistevano?	6 Ha continuato a bere anche se questo Le causava problemi con i Suoi familiari o amici?	
	7 Ci sono stati momenti in cui si è ritrovato/a a bere più, o più a lungo, di quanto avrebbe voluto?	7 Ha rinunciato o ridotto le attività che erano importanti o interessanti per Lei, o che Le davano piacere, per poter bere?	
	8 Più di una volta avrebbe voluto ridurre o smettere di bere, o ha tentato di farlo, ma senza riuscirci?	8 Più di una volta si è ritrovato/a in situazioni, durante o dopo aver bevuto, che aumentavano il rischio che Lei si procurasse una lesione (come guidare, nuotare, usare macchinari, camminare in un'area a rischio o avere rapporti sessuali non sicuri)?	
	9 Ha trascorso molto tempo a bere? O a stare male oppure cercare di superare i postumi da sbornia?	9 Ha continuato a bere anche se questo Le provocava una sensazione di depressione o ansia oppure si aggiungeva a un altro problema di salute? O dopo aver avuto un vuoto di memoria?	
	10 Ha rinunciato o ridotto le attività che erano importanti o interessanti per Lei, o che Le davano piacere, per poter bere?	10 Ha dovuto bere molto più di quanto fosse abituato/a per ottenere l'effetto desiderato? Oppure si è reso/a conto che il Suo numero abituale di bevande aveva molto meno effetto rispetto a prima?	
	11 Ha continuato a bere anche se questo Le provocava una sensazione di depressione o ansia oppure si aggiungeva a un altro problema di salute? O dopo aver avuto un vuoto di memoria?	11 Ha scoperto che quando gli effetti dell'alcol si stavano attenuando, ha avuto sintomi da astinenza, come difficoltà a dormire, tremori, irrequietezza, nausea, sudorazione, battito cardiaco accelerato o una crisi convulsiva? O ha percepito cose che non esistevano?	

Fattori Psicosociali nel paziente con AUD

- Il 60-65% dei pazienti sottoposti a trapianto sviluppa ***sintomi ansioso-depressivi*** che facilitano la ricaduta nella condotta d'abuso
- La presenza stabile di **caregiver o di una rete familiare** supportiva è un fattore prognostico di buona riuscita del trapianto e un fattore protettivo di ricaduta nel consumo di alcol

DISTURBI DI PERSONALITA' – LT

AUD – RICADUTA

- La presenza di comorbidità tra AUD e Disturbi di Personalità tende a mostrare un *andamento peggiore* delle cure sia nei termini di drop-out che di maggiore facilità di ricaduta a seguito del trapianto → la maggior probabilità di ricaduta in pazienti con **doppia diagnosi** pare circoscritta principalmente nella discontinuità di accesso alle cure e discontrollo maggiore
- I **fattori di stress interpersonali** (IS) sono fattori importanti nella ricaduta nel disturbo da uso di alcol (AUD) e nei comportamenti legati al consumo di sostanze

Stanford Integrated Psychosocial Assessment for Transplant (SIPAT)

Score from 0 to 110 (higher scores indicating higher psychosocial risk)

4 domains:

- (1) Patient's Readiness Level
- (2) Social Support System
- (3) Psychological Suitability and Psychopathology
- (4) Lifestyle and Effect of Substance Use.

SIPAT Punteggio TOTALE (aggiungere punteggi pp. 1-14): _____ (Punteggio Massimo: 120).

----- (Fine della Valutazione SIPAT) -----

Interpretazione del Punteggio SIPAT

0 – 6

Candidato Eccellente

- Si raccomanda l'inserimento in lista per il trapianto senza riserva.

7 – 20

Candidato Buono

- Si raccomanda l'inserimento in lista per il trapianto – sebbene possa essere richiesto un monitoraggio dei fattori di rischio identificati.

21 – 39

Candidato con condizioni minime di accettabilità

- Considerare la lista. I fattori di rischio identificati devono essere affrontati in maniera soddisfacente prima di ripresentarsi.

40 – 69

Candidato con scarse condizioni di accettabilità

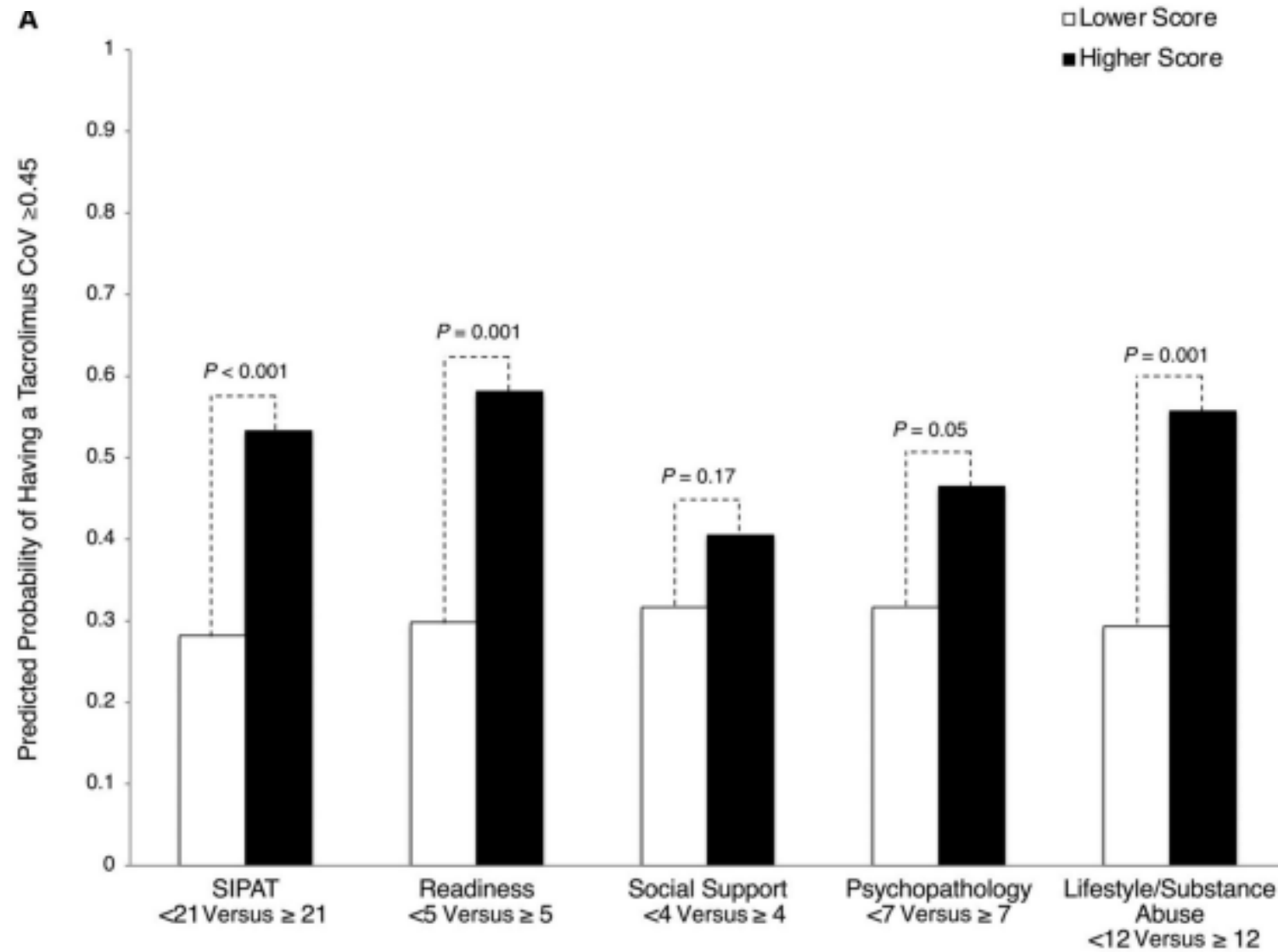
- Si raccomanda il rinvio in attesa che i fattori di rischio identificati vengano affrontati in maniera soddisfacente.

>70

Candidato ad alto rischio, identificati rischi significativi

- Non si raccomanda l'intervento finché i fattori di rischio identificato persistono.

The Stanford Integrated Psychosocial Assessment for Transplant Is Associated With Outcomes Before and After Liver Transplantation



The Sustained Alcohol Use Post-Liver Transplant (SALT)

Modalità di intercettazione precoce del rischio di ricaduta standardizzati
(range 0-11):

- >10 drink al giorno al ricovero iniziale (+4 punti)
- più tentativi di riabilitazione precedenti (+4 punti)
- precedenti problemi legali legati all'alcol (+2 punti)
- precedente uso di sostanze illecite (+1 punto)

*Un punteggio **SALT** di ≥ 5 ha un valore predittivo positivo del 25%
Un punteggio di < 5 aveva un valore predittivo negativo del 95%*

Management of Alcohol Use Disorder in Patients With Alcoholic Liver Disease



Pratima Murthy*, Darshan Shadakshari†, Jayant Mahadevan†, Prabhat Kumar Chand†

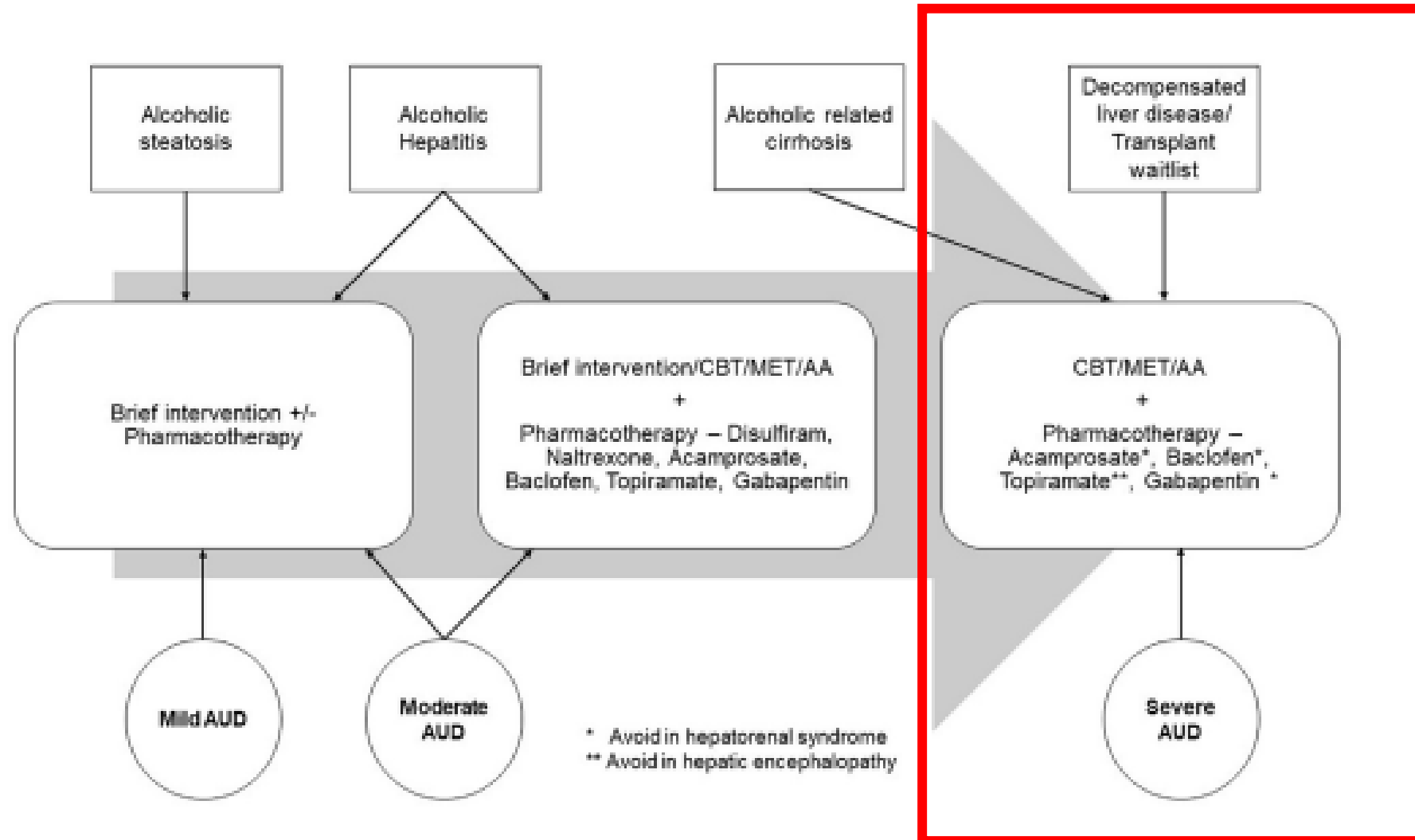
Table 4 Biomarkers Related to Alcohol.

Biomarker	Sample	Indicator	Time Frame	Comments
Liver function tests	Blood	Ratio of 2 or more indicative of alcohol related liver disease	3–7 days	Inexpensive and widely available
AST/ALT ratio GGT		Early indicator of liver disease and chronic heavy alcohol use	2 weeks	
Carbohydrate deficient transferrin (CDT)	Blood	Heavy alcohol use	2–3 weeks	Low sensitivity in patients with alcoholic liver disease
Ethyl glucuronide (EtG) and Ethyl sulphate (EtS)	Hair Urine Blood	Long-term consumption of alcohol	Several months 3–5 days 48 h	No influence of gender, age or ethnicity
Fatty acid ethyl ester (FAEE)	Hair	Recent heavy alcohol use	1 month	Increases validity of EtG
Phosphatidylethanol (PETh)	Blood	Correlates with amounts of alcohol consumed and is not affected in	2–4 weeks	Correlates with amount of alcohol consumed
Direct alcohol measurement	Blood	Ratio of 2 or more indicative of alcohol related liver disease Early indicator of liver disease and chronic heavy alcohol use	3–7 days 2 weeks	

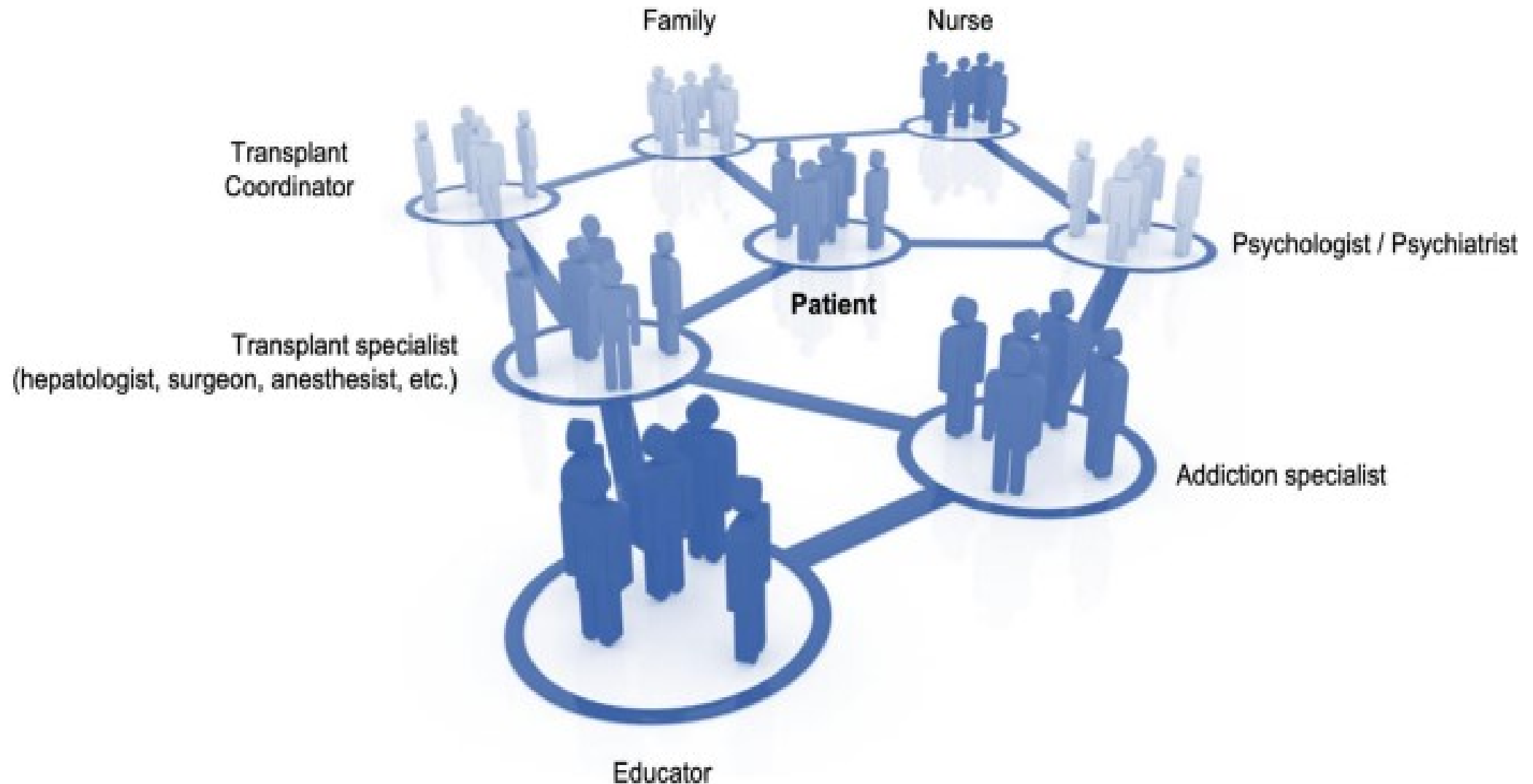
Management of Alcohol Use Disorder in Patients With Alcoholic Liver Disease



Pratima Murthy*, Darshan Shadakshari†, Jayant Mahadevan†, Prabhat Kumar Chand†



The **multidisciplinary evaluation** of liver transplantation in patients with alcohol-related liver disease



PROBLEMATICHE APERTE

- Scarso REFERRAL
- STIGMA nei confronti di questa eziologia
- Eterogeneità dei criteri di inserimento anche all'interno dello stesso stato
- Costruzione nei Centri trapianto di una «RETE» che supporti il paziente nel pre e post trapianto

Grazie per l'attenzione