

Trapianto di fegato in pazienti con epatite acuta alcolica

Proponenti:

Dott.ssa Patrizia Burra
Responsabile SSD Trapianto Multiviscerale
Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Oncologiche e Gastroenterologiche
Azienda Ospedaliera - Università di Padova
Via Giustiniani 2 – 35126 Padova
Tel. 049.8212892 – Fax 049.8760820
burra@unipd.it

Dott. Giacomo Germani
SSD Trapianto Multiviscerale
Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Oncologiche e Gastroenterologiche
Azienda Ospedaliera - Università di Padova
Via Giustiniani 2 – 35126 Padova
Tel. 049.8212812 - Fax 049.8760820
germani.giacomo@gmail.com

INTRODUZIONE

La patologia epatica alcol-correlata costituisce una delle cause più comuni di cirrosi epatica e una delle più frequenti indicazioni al trapianto di fegato in Europa e nel Nord America [1-3]. Ciò nonostante l'appropriatezza del trapianto di fegato in pazienti affetti da tale eziologia rimane tuttora controversa. La perplessità deriva in gran parte dalla considerazione della cirrosi epatica alcol-correlata come patologia "auto-inflitta" [4], ma anche dalla percezione che i pazienti sottoposti a trapianto di fegato per cirrosi alcolica siano a maggior rischio di recidiva di consumo alcolico post-trapianto con conseguente danno dell'organo trapiantato.

L'epatite acuta alcolica è generalmente considerata una controindicazione assoluta al trapianto di fegato dalla maggior parte dei Centri Trapianto di fegato Europei e del Nord America [5, 6].

In assenza di trattamento, il 50% dei pazienti con epatite acuta alcolica di grado severo [Maddrey Discriminant Function (DF) ≥ 32] va incontro a decesso entro due mesi. Al contrario, la sopravvivenza spontanea a 28 giorni in pazienti con DF < 32 è vicina al 90% [7]. Il trattamento medico con terapia steroidea risulta pertanto necessario nei pazienti con DF ≥ 32 . Tuttavia, in questi pazienti la non risposta alla terapia medica si associa a mortalità del 70% a 6 mesi [8].

In questo contesto clinico, un recente studio multicentrico francese ha dimostrato che pazienti affetti da epatite acuta alcolica di grado severo (DF ≥ 32), non responsivi alla terapia steroidea, se sottoposti a trapianto di fegato dopo adeguata selezione presentano una sopravvivenza a 6 mesi significativamente maggiore rispetto a pazienti affetti da epatite acuta alcolica di grado severo, non responsivi alla terapia steroidea, e non sottoposti a trapianto di fegato ($77 \pm 8\%$ vs. $23 \pm 8\%$; $p < 0.001$). Nel corso del follow-up post-trapianto 3 pazienti (11.5%) hanno ripreso il consumo alcolico. Tale tasso di recidivismo è comparabile a quanto riportato nei pazienti trapiantati per cirrosi alcolica rispettando i canonici 6 mesi di astinenza pre-trapianto. È stato dimostrato infine che i 26 pazienti sottoposti a trapianto per epatite acuta alcolica rappresentavano l'1.8% dei pazienti con epatite acuta alcolica, il 2.9% di tutti i trapianti e l'8.3% dei pazienti trapiantati per patologia epatica alcol-correlata [9].

Risulta pertanto necessario ridefinire il ruolo del trapianto di fegato in pazienti con epatite acuta alcolica severa non responsivi alla terapia medica e sottoposti ad adeguata selezione.

OBIETTIVI DELLO STUDIO

Gli obiettivi dello studio sono i seguenti:

- Uniformare la definizione e la diagnosi di epatite acuta alcolica.
- Valutare la risposta alla terapia medica in pazienti con epatite acuta alcolica di grado severo.
- Nei pazienti con epatite acuta alcolica severa che non rispondono alla terapia medica e adeguatamente selezionati valutare se il trapianto di fegato migliora la sopravvivenza rispetto ai pazienti affetti da epatite acuta alcolica severa non responsiva alla terapia medica non sottoposti a trapianto di fegato.

DISEGNO DELLO STUDIO

Studio prospettico, multicentrico, caso-controllo.

METODI

Popolazione dello studio

Verranno inclusi nello studio pazienti con epatite acuta alcolica di grado severo (Maddrey Discriminant Function DF ≥ 32). Il Maddrey Discriminant Function Score verrà calcolato secondo la formula seguente: $4,6 \times (PT - PT \text{ di controllo}) + \text{bilirubina mg/dl}$.

La diagnosi di epatite acuta alcolica verrà effettuata mediante i seguenti criteri:

- a) Alterato consumo alcolico (circa 100g/die)
- b) Leucocitosi neutrofila in assenza di infezioni in atto
- c) Ittero (bilirubina >5 mg/dL) di recente insorgenza (da meno di 3 mesi)
- d) Aumento dei livelli di AST e ALT
- e) Rapporto AST/ALT >2
- f) Assenza di recente emorragia gastrointestinale.
- g) Assenza di altre cause di malattia epatica.
- h) HbsAg negatività.
- i) Anticorpi anti-HCV negativi.
- j) HIV negatività.

Terapia dell'epatite acuta alcolica

I pazienti affetti da epatite acuta alcolica di grado severo (DF ≥ 32) verranno trattati mediante terapia steroidea (prednisolone 40mg/die) per almeno 7 giorni e con trattamento standard dell'insufficienza epatica severa.

La non risposta alla terapia medica verrà definita mediante l'utilizzo dello "score di Lille" e del MELD score. I pazienti con uno score di Lille ≥ 0.45 dopo 7 giorni di terapia steroidea e/o con un costante aumento del MELD score verranno considerati non responsivi alla terapia medica. Il Lille score verrà calcolato secondo la formula seguente: $3.19 - 0.101 * (\text{età in anni}) + 0.147 * (\text{albumina giorno 0 in g/L}) + 0.0165 * (\text{bilirubina al giorno 7 in } \mu\text{mol/L}) - (0.206 * \text{creatinina in mg/dL}) - 0.0065 * (\text{bilirubina al giorno 0 in } \mu\text{mol/L}) - 0.0096 * (\text{PT in sec})$.

Processo di selezione dei pazienti

La selezione dei pazienti con epatite alcolica severa che rappresentano potenziali candidati per il trapianto di fegato si baserà sui seguenti criteri:

1. Epatite acuta alcolica come primo evento di scompenso epatico.
2. Non risposta alla terapia medica (secondo i criteri precedentemente descritti).
3. Presenza di supporto da parte dei membri della famiglia valutato dallo psicologo.
4. Assenza di disordini psichiatrici.
5. Consenso del paziente (con il supporto dei familiari) ad aderire per il resto della vita a una totale astinenza da bevande alcoliche.

Il processo di selezione verrà suddiviso in 4 diverse fasi di valutazione. La prima fase è costituita dalla valutazione epatologica: in questa fase vengono fornite al paziente, e alla sua famiglia, informazioni generiche relative alla gravità del quadro clinico e alla possibilità di eseguire il trapianto di fegato solo in casi

selezionati. La seconda e terza fase è costituita rispettivamente dalle valutazioni tossicologica (specialista in dipendenza) e psicologica/ psichiatrica. Qualora i primi tre livelli concordino sulla potenziale eleggibilità del paziente, un incontro viene organizzato con l'anestesista e il chirurgo, che rappresentano la quarta fase. Per l'immissione in lista per trapianto di fegato è necessario un consenso unanime da parte di tutti i professionisti coinvolti nel processo di valutazione.

Dopo valutazione dei criteri di eleggibilità allo studio e dopo il processo di selezione dei potenziali candidati al trapianto di fegato i pazienti verranno suddivisi in due gruppi:

Gruppo A: pazienti affetti da epatite acuta alcolica severa che non rispondono alla terapia medica e che rispettano i criteri di selezione per l'immissione in lista per trapianto di fegato.

Gruppo B: pazienti affetti da epatite acuta alcolica severa che non rispondono alla terapia medica e che non rispettano i criteri di selezione per l'immissione in lista per trapianto di fegato.

Questi due gruppi verranno quindi confrontati per valutare la differenza di sopravvivenza.

Durata dello studio

La durata prevista dello studio è di 36 mesi. L'arruolamento durerà 24 mesi.

Valutazione del consumo alcolico dopo trapianto di fegato

I pazienti sottoposti a trapianto di fegato effettueranno un regolare follow-up medico ambulatoriale. Regolari valutazioni ambulatoriali verranno eseguite sia dallo specialista tossicologo che dall'epatologo.

La ripresa di consumo alcolico dopo trapianto di fegato verrà valutata mediante colloqui informali con il paziente e i suoi familiari e mediante dosaggi di transferrina decarbossilata (CDT) ed etil-glucuronide (EtG) urinario. Qualsiasi tipo di consumo alcolico verrà considerato come recidiva. In caso di recidiva di consumo alcolico, verranno raccolte informazioni circa la frequenza, il tipo e la quantità di alcol assunto.

RISULTATI ATTESI

Il risultato primario atteso è la dimostrazione di una sopravvivenza significativamente maggiore nei pazienti trapiantati per epatite acuta alcolica severa non responsiva alla terapia medica e adeguatamente selezionati rispetto ai pazienti affetti da epatite acuta alcolica severa non responsiva alla terapia medica e che non rispettano i suddetti criteri.

Bibliografia

- [1] Roizen, R., W.C. Kerr, and K.M. Fillmore Cirrhosis mortality and per capita consumption of distilled spirits, United States, 1949-94: trend analysis. *BMJ* 1999;319:666-670.
- [2] McMaster, P. Transplantation for alcoholic liver disease in an era of organ shortage. *Lancet* 2000;355:424-425.
- [3] Burra, P., M. Senzolo, R. Adam, et al. Liver transplantation for alcoholic liver disease in Europe: a study from the ELTR (European Liver Transplant Registry). *Am J Transplant* 2010;10:138-148.
- [4] Neuberger, J. Transplantation for alcoholic liver disease: a perspective from Europe. *Liver Transpl Surg* 1998;4:S51-57.
- [5] Mutimer, D.J., P. Burra, J.M. Neuberger, et al. Managing severe alcoholic hepatitis complicated by renal failure. *Q J Med* 1993;86:649-656.
- [6] Veldt, B.J., F. Laine, A. Guillygomarc'h, et al. Indication of liver transplantation in severe alcoholic liver cirrhosis: quantitative evaluation and optimal timing. *J Hepatol* 2002;36:93-98.
- [7] Mathurin, P., C.L. Mendenhall, R.L. Carithers, Jr., et al. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis (AH): individual data analysis of the last three randomized placebo controlled double blind trials of corticosteroids in severe AH. *J Hepatol* 2002;36:480-487.
- [8] Louvet, A., S. Naveau, M. Abdelnour, et al. The Lille model: a new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids. *Hepatology* 2007;45:1348-1354.
- [9] Mathurin, P., C. Moreno, D. Samuel, et al. Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2011;365:1790-1800.