

**GESTIONE ASSISTENZIALE DEL SOGGETTO
CANDIDABILE AL TRAPIANTO POLMONARE
E USO DELLA OSSIGENAZIONE
A MEMBRANA EXTRACORPOREA (ECMO)
PER IL TRATTAMENTO INVASIVO
DELL'INSUFFICIENZA RESPIRATORIA GRAVE**

Linee d'indirizzo della Regione Toscana

Allegato A

Decisione Comitato Tecnico Scientifico n. 24 del 21/12/2020



Regione Toscana



Articolazione funzionale dell'Organismo Toscano per il Governo Clinico, ai sensi dell'art. 49 ter della l.r. 40/2005:

- a) Coordinatore;
- b) Ufficio di coordinamento;
- c) Comitato tecnico scientifico

Coordinatore dell'OTGC
Dr. Mario Cecchi

Segretario dell'OTGC
Dr.ssa Maria Teresa Mechi

Supporto amministrativo:
Stefania Della Luna
Giuseppina Agata Stella

Il presente documento è stato prodotto da un gruppo multidisciplinare di esperti su mandato dell'Organismo Toscano per il Governo Clinico (istituito con Legge regionale 24 febbraio 2005 n. 40, modificata con Legge regionale 25 luglio 2017 n. 36).

L'intero documento in formato PDF è consultabile sul sito Internet della Regione Toscana al seguente indirizzo: <http://www.regione.toscana.it/pubblicazioni>

Chiunque è autorizzato, per fini informativi, di studio o didattici, a utilizzare e duplicare i contenuti di questa pubblicazione, purché ne citi la fonte utilizzando la seguente dicitura: Tratto da (*TITOLO DEL DOCUMENTO*), Organismo Toscano per il Governo Clinico, Settore qualità dei servizi e reti cliniche, Direzione Diritti di Cittadinanza e Coesione sociale, Regione Toscana.

Organismo Toscano per il Governo Clinico

Via T. Alderotti, 26/n
50139 Firenze (FI)
otgc@regione.toscana.it

Gestione assistenziale del soggetto candidabile al trapianto polmonare e uso della ossigenazione a membrana extracorporea (ECMO) per il trattamento invasivo dell'insufficienza respiratoria grave.
Linee d'indirizzo della Regione Toscana – Organismo Toscano per il Governo Clinico

Commissione Gravi insufficienze d'organo
Coordinatore Dr.ssa Manuela Bonizzoli

Sottocommissione: Polmone

Coordinatori: Dr. Cesare Braggion, Dr. Giovanni Cianchi

Dr./Prof.: Bambi Stefano, Bargagli Elena, Bresci Silvia, Calabrò Francesco, Cecci Lucia, Fedele Alessandro, Franchi Federico, Gazzeri Giovanni, Ghiadoni Lorenzo, Innocenti Francesca, Lavorini Federico, L'Erario Manuela, Luzzi Luca, Mastrocinque Egidio, Melosi Francesca, Renda Teresa, Scala Raffaele, Taddei Mara, Tagliaferri Enrico, Vannuzzi Lara.

INDICE

	Pag.
1. Premesse	3
1.1 La Rete Nazionale Trapianti, L'Organizzazione Toscana Trapianti (OTT) ed i Centri di Trapianto Polmonare	3
1.2 Il trapianto polmonare come opzione terapeutica nelle malattie polmonari croniche end-stage: criteri per il riferimento al Centro Trapianti e di inclusione in lista d'attesa	5
1.3 Mortalità in lista d'attesa ed esiti del trapianto polmonare	8
1.4 Il trapianto polmonare in urgenza	10
2. Scopo	11
3. Campo di applicazione	12
4. Modalità operative	12
4.1 Gestione assistenziale del candidato al trapianto polmonare (Flow-chart 1)	12
4.2 Trattamento invasivo dell'insufficienza respiratoria grave ed uso della ossigenazione a membrana extracorporea (ECMO) (Flow-chart 2)	18
5. Indicatori di aderenza al PDTA e della sua efficacia	22
6. Bibliografia	23
Appendici	26
Appendice A I riferimenti dei Centri italiani di trapianto polmonare	26
Appendice B L'attività dei Centri italiani di trapianto polmonare	30
Appendice C Mortalità in lista d'attesa e sopravvivenza dopo il trapianto polmonare	32
Appendice D Riferimenti delle principali strutture regionali coinvolte	36
Allegati	37
<i>Allegato 1</i> Ossigenazione a membrana extracorporea (ECMO) nella fibrosi cistica in età pediatrica	
<i>Allegato 2</i> Scheda 1 e 2 per la Pianificazione Condivisa delle Cure (Legge n. 219/2017)	
<i>Allegato 3</i> Fisioterapia e Riabilitazione nel paziente in attesa di trapianto polmonare	
<i>Allegato 4</i> Supporto psicologico del paziente con grave insufficienza respiratoria acuta in Terapia Intensiva	
<i>Allegato 5</i> Gravi insufficienze d'organo – Insufficienza respiratoria grave/ARDS, patologie acute e non in lista di trapianto polmonare	
<i>Allegato 6</i> Trattamento ECMO per ARDS correlato a Covid-19 in Regione Toscana.	

1. PREMESSE

1.1. La Rete Nazionale Trapianti, l'Organizzazione Toscana Trapianti (OTT) ed i Centri di Trapianto Polmonare

La Rete Nazionale Trapianti (RNT) è quell'insieme di strutture finalizzate a promuovere una più efficiente ed efficace gestione dell'attività di donazione di organi, tessuti e cellule, della qualità e sicurezza dei processi clinici, organizzativi e gestionali, come i trapianti di organo e tessuti, della qualità dell'informazione e formazione degli operatori coinvolti.

La RNT è coordinata dal Centro Nazionale Trapianti (CNT) (www.trapianti.salute.gov.it), istituito presso l'Istituto Superiore di Sanità (legge n. 91 del 01.04.1999), che è l'organismo tecnico-scientifico con funzioni di indirizzo, coordinamento, regolazione, formazione e vigilanza della rete trapiantologica, nonché con funzioni operative di allocazione degli organi con programmi generali (programma nazionale di trapianto) e programmi più specifici, come ad esempio il programma urgenze, il programma pediatrico, il programma iperimmuni, quello split-fegato, cross-over per il rene, gli scambi di organi con i paesi esteri, le restituzioni degli organi e le eccedenze. Il CNT comprende i rappresentanti dei Centri Regionali Trapianto (CRT), designati dalla Conferenza Stato-Regioni, che fanno parte anche della Consulta Tecnica Permanente, un organo a funzioni tecniche-operative.

I Centri Regionali Trapianto (CRT) rappresentano uno degli snodi principali della RNT. Questi Centri coordinano le attività di donazione, allocazione e trapianto sul territorio regionale. Tra le diverse funzioni dei Centri ci sono la selezione dei riceventi più idonei per gli organi disponibili, la raccolta dei dati dei pazienti in lista d'attesa, il controllo sui test immunologici e il coordinamento del trasporto dei campioni biologici, delle équipes, degli organi e dei tessuti. I Centri Regionali curano anche i rapporti con le autorità sanitarie e le associazioni di volontariato del proprio territorio. Ogni Centro è diretto da un Coordinatore Regionale Trapianto.

Per quanto riguarda la Regione Toscana, i documenti di indirizzo del Centro Regionale Trapianto, del Comitato Tecnico Regionale Trapianti (Ctrt), organo con funzioni consultive del CRT, e del Centro Regionale di Allocazione degli organi e tessuti (Craot), che gestisce le liste d'attesa, l'allocazione ed il follow-up, il monitoraggio dei dati, la qualità e la sicurezza in questo ambito, sono la delibera C.R. n. 138/2003, delibera G.R. n. 271/2014 e delibera G.R. n.574/2014.

La sede del CRT è la Regione Toscana – Direzione Diritti di Cittadinanza e Coesione Sociale, via T. Alderotti 26/N, 50139 Firenze (e-mail: ott@regione.toscana.it; sito web: <http://www.regione.toscana.it/-/organizzazione-toscana-trapianti>).

Undici Centri Trapianto italiani (CTP) sono stati autorizzati per il trapianto polmonare. Quelli attivi nell'ultimo triennio sono 10; i riferimenti dei singoli Centri Trapianto Polmonare sono riportati in *Appendice A*. Il volume di attività dei singoli Centri Trapianto Polmonari, il numero di soggetti che sono in lista d'attesa al 31 dicembre, la durata media della lista d'attesa e la percentuale di mortalità in lista d'attesa sono stati resi pubblici dal CNT e sono riportati per ciascun anno, dal 2010 al 2019, in *Appendice B*. L'Atto n. 16 della Conferenza Stato-Regioni del 26.01.2018 ha stabilito i requisiti minimi strutturali, tecnologici e organizzativi delle strutture sanitarie per lo svolgimento delle attività di trapianto di organi solidi, i criteri e le procedure per l'autorizzazione ed

accreditamento delle strutture sanitarie, i volumi minimi di attività e gli standard di qualità delle strutture autorizzate.

Il Programma Nazionale Pediatrico (PNP) è un protocollo operativo del CNT, attivo dal 1996 e gestito direttamente dal CNT dal 2014, che definisce i criteri del percorso di allocazione/inserimento in lista dei pazienti di età inferiore ai 18 anni, con l'obiettivo che, afferendo ad una lista unica separata da quella adulti, questa categoria di pazienti non risulti svantaggiata: visto il volume di trapianti ridotto in rapporto alla popolazione adulta, il programma dovrebbe aumentare il pool donativo e ridurre i tempi in lista di attesa. I candidati al Programma sono quindi i pazienti con età anagrafica inferiore ai 18 anni (fino al compimento del 18° anno) all'atto della prima iscrizione e riceveranno organi prioritariamente da donatore pediatrico (età inferiore ai 18 anni). L'iscrizione nel programma pediatrico è a carico del Centro Nazionale Trapianti Operativo (CNTO), su segnalazione dei CRT, che si occupa direttamente anche delle operazioni di offerta o di scambio di organi. Nel PNP i trapianti combinati hanno priorità di allocazione rispetto al trapianto singolo solo se per almeno uno degli organi esiste il criterio d'urgenza.

Esistono peculiarità specifiche per il trapianto pediatrico di reni. I Centri Trapianto che hanno contribuito a definire il Programma Nazionale di Trapianto Pediatrico, in particolare quello di reni, sono rappresentati dall'IRCCS G. Gaslini di Genova, dall'Azienda Ospedaliero Universitaria di Padova, dalla Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico di Milano, dall'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma e dall'Ospedale Pediatrico Regina Margherita di Torino. I CTP pediatrici di polmone attivi nell'ultimo biennio sono 7: AOU Città della Salute di Torino, AOU Padova, Ospedale Maggiore Policlinico Milano, Ospedale Papa Giovanni XXIII di Bergamo, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma, Policlinico Umberto I di Roma e l'Is.Me.T.T. di Palermo.

Il volume di attività dei singoli CTP, anche pediatrici, il numero di soggetti che sono in lista d'attesa al 31 dicembre, la durata media della lista d'attesa e la percentuale di mortalità in lista d'attesa sono stati resi pubblici dal CNT e sono riportati in *Appendice B*.

Per quanto riguarda la peculiarità di gestione della lista pediatrica di polmone il CNTO assegna l'organo procurato prioritariamente alla regione che lo ha generato. In assenza di riceventi pediatrici compatibili o di un programma di trapianto attivo presente nella regione generatrice, come nel caso della Toscana, l'organo verrà assegnato successivamente alle regioni appartenenti alla stessa "macro-area", che ha generato il donatore, e poi a striscia continua tra le regioni delle altre due macro-aree con pazienti pediatrici in lista al momento della donazione. A parità di condizioni cliniche e di compatibilità di due riceventi pediatrici nella stessa regione, viene tenuto in considerazione il criterio di anzianità in lista. Se l'organo non trova allocazione nel PNP viene rilanciato nella lista nazionale adulti e successivamente all'Estero (Italian Gate to Europe) se gli organi non vengono allocati in nessun programma sul territorio nazionale.

1.2. Il trapianto polmonare come opzione terapeutica nelle malattie polmonari croniche end-stage: criteri di riferimento al Centro Trapianti e di inclusione in lista d'attesa

Il trapianto polmonare rappresenta una valida opzione terapeutica per affrontare affezioni evolutive respiratorie che non rispondono alle terapie convenzionali. È un intervento relativamente recente: il primo trapianto polmonare risale al 1983, quando J. Cooper trapiantò un singolo polmone su un paziente di 58 anni affetto da fibrosi polmonare in stadio terminale. Da allora il numero di trapianti polmonari eseguiti nel mondo è andato costantemente aumentando con risultati favorevoli da rendere questa procedura chirurgica una vera e propria possibilità terapeutica dell'insufficienza respiratoria grave. In Italia, il primo trapianto polmonare fu effettuato a Roma nel 1991 e ad oggi sono stati eseguiti non meno di 2000 trapianti di polmone in soggetti provenienti da tutte le regioni italiane. Tuttavia, il numero di trapianti polmonari nel nostro paese è ancora al di sotto della realtà europea e nord americana, ove spesso singoli centri riescono ad effettuare un numero di procedure 2-3 volte maggiori rispetto a centri italiani. I centri italiani attualmente attivi nel trapianto polmonare in Italia sono 10, un numero ritenuto da molti eccessivo e che porta a frammentazione dell'esperienza trapiantologica.

Il trapianto polmonare è indicato in tutti i pazienti ossigeno dipendenti a riposo e sotto sforzo affetti da patologie polmonari irreversibili e invalidanti non oncologiche in fase terminale con una limitata aspettativa di vita, indicativamente di 24 mesi o comunque proporzionale al tempo di attesa medio del centro trapianti a cui fanno riferimento. I potenziali riceventi devono avere età < 65 anni per il trapianto singolo e < 60 anni per il trapianto bilaterale, essere allo stadio terminale di malattie irreversibili polmonari ma al contempo devono presentare buone condizioni generali e adeguata funzionalità cardiaca e degli altri organi ed apparati. La diagnosi di neoplasia maligna da meno di 2 anni (5 in caso di alcune forme istologiche), l'obesità (BMI > 35), l'infezione attiva da bacillo di Koch, la patologia coronarica non suscettibile di rivascolarizzazione controindicano in maniera assoluta il trapianto. I pazienti devono presentare un profilo psicosociale soddisfacente, un buon supporto familiare ed una buona motivazione ed accettazione del trattamento proposto.

Un punto estremamente importante nell'ambito della valutazione del ricevente è rappresentato dal *timing* o finestra di trapianto, ossia il momento più indicato dal punto di vista clinico e funzionale per l'inserimento del paziente in una lista d'attesa attiva. Le società scientifiche attualmente suggeriscono di considerare 2 momenti distinti del *timing*: quello per il riferimento al Centro trapianti e quello di inserimento in lista d'attesa. Questa distinzione di fatto produrrebbe una presentazione più precoce di un paziente al Centro Trapianti, con la finalità di permettere una maggiore flessibilità al programma trapianti, necessaria per completare una approfondita valutazione della situazione clinica e psico-sociale del paziente e decidere il "*timing*" dell'inserimento in lista d'attesa attiva. Ad oggi la letteratura è molto ricca di modelli, formule e parametri (ad esempio il *BODE index* o il *lung allocation score*) capaci di predire la sopravvivenza del paziente: l'orientamento generale per avere una stima delle probabilità di sopravvivenza è diventato quello di considerare un insieme di parametri, possibilmente specifici per la patologia polmonare.

Quattro categorie principali di malattie polmonari costituiscono oggi la maggior parte delle indicazioni per il trapianto polmonare:

a) **Malattie croniche ostruttive polmonari.** In questo gruppo sono inclusi i vari tipi di enfisema polmonare, incluso l'enfisema da deficit di alfa-1-antitripsina. Negli ultimi anni sono stati definiti indici prognostici (ad esempio il BODE index) che hanno consentito di calcolare la presunta sopravvivenza del paziente affetto da malattia cronica ostruttiva polmonare (BPCO) al momento della visita di valutazione pre-trapianto per poi poter lavorare sul miglioramento dell'indice aumentando l'aspettativa di vita del paziente per ritardare quanto possibile l'inserimento in lista attiva. I criteri per il riferimento al Centro Trapianti e per l'inserimento in lista d'attesa per la BPCO sono riportati in Tabella 1. Da segnalare che in questi individui la sopravvivenza post-trapianto risulta inversamente correlata ai livelli di pressione media nell'arteria polmonare (PAP).

Tabella 1

Criteri per il riferimento al Centro Trapianti

Punteggio BODE index 5-6

Malattia progressiva nonostante massima terapia convenzionale

Non candidabilità a terapia chirurgica o endoscopica di riduzione volumetrica polmonare

$PaO_2 < 60$ mmHg, $PaCO_2 > 50$ mmHg

$FEV_1 < 25\%$ predetto

Criteri per l'inserimento in lista d'attesa (almeno uno dei seguenti criteri)

Punteggio BODE index > 7

Ospedalizzazione con ipercapnia acuta ($PaCO_2 > 50$ mmHg)

Ipertensione polmonare, cuore polmonare o entrambi nonostante ossigeno terapia

FEV_1 post-broncodilatatore $< 20\%$ pred. e DLCO $< 20\%$ pred., distribuzione omogena dell'enfisema

> 3 riacutizzazioni per anno

b) **Malattie restrittive polmonari.** In questo gruppo sono compresi i vari tipi di fibrosi polmonare, in cui l'eccessiva deposizione di collagene interstiziale causa la perdita di compliance polmonare con diminuzione dei volumi polmonari, ridotta ventilazione con ipertensione polmonare secondaria. Le fibrosi polmonari sono un gruppo molto vasto ed eterogeneo di malattie. I principali tipi di fibrosi polmonare candidate al trapianto sono la fibrosi polmonare idiopatica, la sarcoidosi in stadio fibrotico, l'istiocitosi X, la linfangioleiomiomatosi ed alcune forme di fibrosi polmonare associata a connettivo-patie. La Tabella 2 riporta i criteri per il "timing" del trapianto polmonare in queste malattie.

Tabella 2

Criteri per il riferimento al Centro Trapianti

$FVC < 80\%$ pred. o $DLCO < 40\%$ pred.

Scarsa risposta alla terapia medica

Ipossiemia a riposo

Ossigenoterapia anche per desaturazione da sforzo

Dispnea o ogni limitazione funzionale riferibile alla patologia polmonare

Criteri per l'inserimento in lista d'attesa

Declino di $FVC > 10\%$, di $DLCO > 15\%$ e per il test del cammino in 6' di 50 metri in sei mesi

Desaturazione $< 88\%$ o distanza percorsa < 250 metri al test del cammino per 6'

Ospedalizzazione per riacutizzazione, declino funzionale o pneumotorace

Ipertensione polmonare

c) **Fibrosi cistica (FC) e le bronchiectasie croniche non FC correlate.** La fibrosi cistica è la più comune causa di malattia cronica ostruttiva polmonare nelle prime 3 decadi di vita. Per i pazienti con FC è rilevante il numero delle riacutizzazioni, la loro gravità, gli episodi di pneumotorace ed il calo ponderale irreversibile. In Tabella 3 sono riportati i criteri per il timing del trapianto polmonare.

Tabella 3

<p>Criteri per il riferimento al Centro Trapianti</p> <p><u>Paziente di età > 18 anni:</u> FEV₁ < 50% pred. ma con declino del FEV₁ (> 20%) entro 12 mesi o FEV₁ < 40% pred. con indici suggestivi di ridotta sopravvivenza (vedi *) o FEV₁ < 30% pred.</p> <p><u>Paziente di età <18 anni:</u> FEV₁ < 50% pred. ma con declino del FEV₁ (> 20%) entro 12 mesi o FEV₁ < 50% pred. con indici suggestivi di ridotta sopravvivenza (vedi *) o FEV₁ < 40% predetto</p> <ul style="list-style-type: none">*Ipossemia a riposo o durante esercizio*Ipercapnia (paCO₂ > 50 mmHg)*Distanza percorsa al test del cammino per 6' < 400 metri*Più di 2 riacutizzazioni/anno, che richiedono antibiotico ev o 1 che richiede NIV*BMI < 18 kg/m², nonostante supplementazione calorica*Pneumotorace*Emottisi massiva (> 240 ml) che richiede embolizzazione delle arterie bronchiali e/o ricovero in ICU-PICU*Ipertensione polmonare: PAPsist ecocardiografica >35-50 mmHg o PAP media > 25 mmHg al cateterismo; evidenza all'ecocardio di disfunzione ventricolare dx in assenza di rigurgito tricuspidalico*Infezione da Micobatteri atipici o Burkholderia cepacia complex*Diabete in terapia insulinica <p>- Speciale attenzione deve essere rivolta ai soggetti di sesso femminile in particolare in età pediatrica-adolescenziale anche se non soddisfano tutti i criteri di <i>referral</i> e, parimenti, ai soggetti con statura < 162 cm.</p> <p>Criteri per l'inserimento in lista d'attesa</p> <ul style="list-style-type: none">PaO₂ < 60 mmHg; PaCO₂ > 50 mmHgFrequenti ospedalizzazioniRapido declino funzionaleClasse funzionale WHO IVVentilazione non invasiva a lungo termineIpertensione polmonare
--

Alla luce della recente disponibilità di farmaci modulatori della proteina CFTR e delle iniziali evidenze della loro efficacia nel modificare la traiettoria di declino della funzionalità polmonare e perciò l'andamento della storia naturale della malattia, si suggerisce il regolare aggiornamento e la discussione fra i clinici ed il Centro Trapianti riguardo ai criteri di "referral" e di inserimento in lista d'attesa.

d) **Ipertensione polmonare.** L'ipertensione polmonare è una malattia vascolare molto grave che può essere primitiva o secondaria ad altre malattie polmonari. L'ipertensione polmonare primitiva, la più comune forma di ipertensione polmonare che richiede il trapianto di polmone, è caratterizzata da obliterazione delle piccole arterie polmonari con notevole aumento delle resistenze vascolari polmonari. Si presenta specie in individui giovani, più frequentemente di sesso femminile, con sopravvivenza media pari a circa 3 anni. Altre forme di ipertensione polmonare

suscettibili di trapianto sono la forma associata a sindrome di Eisenmenger e la forma secondaria a tromboembolismo. In tabella 4 sono riportati i criteri per il riferimento al Centro Trapianti e per l'inclusione in lista d'attesa.

Tabella 4

Criteri per il riferimento al Centro Trapianti

Classe funzionale III o IV nonostante terapia medica in corso

Malattia rapidamente progressiva

Uso di farmaci ev per l'ipertensione polmonare

Malattia veno-occlusiva o emangiomasiosi capillare polmonare

Criteri per l'inserimento in lista d'attesa

Persistenza di classe III o IV nonostante la terapia medica combinata, inclusi prostanoidi

Distanza percorsa al test del cammino per 6' < 350 metri o in decremento progressivo

Indice cardiaco < 2 l/min/m²

Pressione atriale destra > 15 mmHg

Emottisi o versamento pleurico o segni di insufficienza ventricolare destra

1.3. Mortalità in lista d'attesa ed esiti del trapianto polmonare

La sopravvivenza in lista d'attesa è un problema ancora molto rilevante per il trapianto di polmone. Numerose esperienze riportano una sopravvivenza inferiore al 75%: tale dato potrebbe indicare che alcuni gruppi di pazienti possono essere indirizzati al trapianto in ritardo, ad uno stadio troppo avanzato della malattia, anche se la scarsa disponibilità di organi costituisce la causa principale della mortalità in lista d'attesa. In considerazione di ciò, è fondamentale il *timing* d'invio dei pazienti al Centro Trapianti e la selezione dei possibili candidati per ottimizzare le risorse disponibili, cosicché i pazienti che ricevono un trapianto abbiano realistiche possibilità di esiti favorevoli a lungo termine. Ridurre la mortalità in attesa di trapianto è un obiettivo fondamentale della trapiantologia, che si basa sull'adeguamento della disponibilità di donatori, sul corretto *timing* al trapianto, sul follow-up adeguato del paziente in lista e sulle adeguate strategie di "salvataggio" in caso di acuto peggioramento (es. impiego di ECMO come ponte al trapianto).

I dati relativi agli USA riportano che le malattie interstiziali e la fibrosi polmonare idiopatica hanno la maggior frequenza di mortalità in lista d'attesa, ben maggiore rispetto a BPCO, FC ed ipertensione polmonare (*Appendice C*).

I dati italiani relativi alla mortalità in attesa di trapianto vedono la fibrosi polmonare al primo posto, con dati di mortalità che raggiungono il 40%. Questa percentuale di mortalità in attesa di trapianto è legata non solo alla diagnosi e alla evolutività di questo gruppo di malattie, ma anche all'età al momento dell'inserimento in lista. I pazienti con FC, secondo una recente survey italiana, avevano una mortalità in lista d'attesa pari al 19.3%. I trapianti polmonari urgenti avevano una prognosi molto più sfavorevole di quelli condotti in elezione e la mortalità in lista d'attesa dei pazienti italiani con FC in attesa di trapianto era pressoché doppia rispetto a quella riportata dal CNT per tutte le indicazioni, nonostante l'introduzione del programma di trapianto urgente.

La prognosi dei pazienti sottoposti a trapianto di polmone si è molto modificata nel tempo con un netto miglioramento della sopravvivenza post-trapianto negli ultimi decenni, anche se tutt'oggi non raggiunge i livelli offerti da altri organi solidi. La tecnica chirurgica si è consolidata nel corso degli

anni e non rappresenta più un problema rilevante, tuttavia la sopravvivenza dopo il trapianto polmonare continua ad essere limitata a lungo termine principalmente dalla disfunzione cronica del *graft* (CLAD), il cosiddetto rigetto cronico, principale causa di morbilità e di mortalità. La CLAD viene definita come una perdita riduzione sostanziale e irreversibile del FEV₁ (*forced expiratory volume in 1 second*) $\geq 20\%$ rispetto ai migliori valori registrati dopo il trapianto. Il termine CLAD raggruppa al suo interno due distinte entità cliniche: la *bronchiolitis obliterans syndrome* (BOS) e la *restrictive allograft syndrome* (RAS).

La patologia di base che ha condotto il paziente al trapianto gioca un ruolo fondamentale nella prognosi. I tassi di sopravvivenza migliori si osservano infatti nei giovani con fibrosi cistica, mentre nei pazienti con ipertensione polmonare primitiva, fibrosi polmonare idiopatica o sarcoidosi i risultati sono inferiori (*Appendice C*). Anche il tipo di procedura utilizzata (trapianto singolo/bilaterale) può influenzare la sopravvivenza, il trapianto bilaterale mostra tassi migliori di riuscita nel lungo termine.

Le cause di morte più frequenti entro un mese sono l'insufficienza primitiva dell'organo trapiantato (*primary graft dysfunction*), il danno da ischemia-riperfusion e le infezioni respiratorie. Nel corso del primo anno sono soprattutto il rigetto acuto e le infezioni ad avere il peso maggiore, mentre in seguito la CLAD è la condizione di maggior rilievo con cui fare i conti. Altre comorbidità comuni sono rappresentate dalla patologia tumorale e dagli effetti collaterali prodotti dai farmaci immunosoppressori, in particolare il danno renale.

Secondo i dati relativi al 2018 del registro della Società Internazionale di Trapianto di Cuore e di Polmone (ISHLT), la sopravvivenza post intervento varia in base all'indicazione al trapianto stesso. I pazienti affetti da enfisema con deficit genetico di alpha-1-antitripsina (A1AT) o i pazienti con fibrosi cistica hanno una sopravvivenza migliore rispetto ai pazienti con BPCO senza deficit di A1AT e a quelli con bronchiectasie non-FC. La mediana di sopravvivenza per la fibrosi cistica, considerando i pazienti trapiantati che sopravvivono oltre il primo anno, è stata infatti calcolata pari a 12.2 anni, maggiore rispetto a quella dei pazienti con enfisema da deficit genetico di A1AT (9.2 anni), interstiziopatie polmonari (8.2 anni), BPCO (7.3 anni) e IPF (7.2 anni) (*Appendice C*).

Considerando i trapianti polmonari eseguiti in età pediatrica, la maggior frequenza riguarda la fascia di età tra i 10 ed i 17 anni e la diagnosi di fibrosi cistica, che da sola rappresenta più del 50% dei trapianti/anno effettuati al di sotto dei 18 anni. Seguono l'ipertensione polmonare primitiva e la fibrosi polmonare idiopatica, che rappresentano circa il 26 % dei trapianti effettuati, ed infine altre pneumopatie e il ritrapianto per rigetto (*Appendice C*). Per quanto riguarda l'Italia i trapianti eseguiti in età pediatrica ammontano a circa il 6% dei trapianti in età adulta (dati SIT PNP 2018-2019): le indicazioni corrispondono a quelle sopra indicate (Dati SIT – CNT 2019).

La sopravvivenza mediana dei trapianti pediatrici è inferiore a quella degli adulti: ad esempio, se si considerano i trapianti polmonari eseguiti tra il 1992 ed il 2017 secondo il registro ISHLT, la sopravvivenza mediana, nel caso della fibrosi cistica, era di 5.6 anni in età pediatrica rispetto a 10.0 anni negli adulti (*Appendice C*).

1.4. Il trapianto polmonare in urgenza

I programmi di trapianto polmonare hanno da sempre la criticità della mortalità in lista d'attesa. Questa è legata da sempre alla sproporzione tra gli organi idonei disponibili ed il numero di pazienti inseriti in lista trapianto ogni anno. Per cercare di colmare questo drammatico divario negli anni sono state proposte varie strategie: l'utilizzo di donatori detti "marginali" in quanto solo in parte aderenti ai criteri del donatore ideale, l'utilizzo di tecniche di ricondizionamento e valutazione degli organi inizialmente considerati non idonei o estremamente marginali, l'utilizzo di organi da donatori a cuore fermo controllati e non controllati. Nonostante questi sforzi la mortalità in lista d'attesa è comunque rimasta su livelli non accettabili e molto lontana da quella registrata da altri programmi trapianto. Per cercare di ridurre la mortalità in lista d'attesa il CNT ha introdotto una nuova possibilità di trapianto, il trapianto in urgenza: questa modalità è riservata a soggetti già in lista d'attesa e con determinate caratteristiche, e che si trovino in rischio di morte imminente per un peggioramento della patologia di base per cui abbiano necessità del supporto con la ventilazione meccanica o con l'ECMO. Per i pazienti che rientrano in questa modalità di trapianto il CNT mette a disposizione il primo organo disponibile sul territorio nazionale, che verrà poi restituito sotto forma di compensazione con una donazione nel territorio di competenza. La procedura urgente del trapianto di polmone è stata introdotta ufficialmente il 13 ottobre del 2010 (www.trapianti.salute.gov.it).

Il programma del trapianto polmonare in urgenza ha le seguenti caratteristiche:

- Il programma si propone di diminuire il tempo di attesa in lista dei pazienti più critici.
- I pazienti arruolabili devono essere di età ≤ 50 anni, in assistenza respiratoria invasiva e/o con ECMO (sono esclusi i sistemi mininvasivi di rimozione dell'anidride carbonica), già inseriti in lista di attesa per trapianto di polmone e ricoverati presso la terapia intensiva di un centro trapianti di polmone.
- Controindicazioni all'arruolamento sono almeno una delle seguenti: i) BMI indicativamente > 30 e < 18 kg/m²; ii) sepsi grave (o infezione con germi pan-resistenti); iii) insufficienza multi-organo; iv) shock emorragico; v) danno neurologico evidente; vi) durata del supporto superiore a 14 giorni.
- La richiesta di emergenza è valida per una settimana e può essere rinnovata al massimo per due volte; al termine delle tre settimane l'emergenza decade ed il paziente può essere mantenuto in uno stato di anticipo.
- Tutti i polmoni disponibili nei diversi CRT, ABO compatibili e idonei devono essere prioritariamente considerati per eventuali emergenze; un organo offerto per l'emergenza deve essere accettato o rifiutato entro 30 minuti dall'offerta, con la presenza della scheda completa del donatore.
- Ad ogni rinnovo della richiesta il centro trapianti invia al proprio CRT l'aggiornamento documentato dei dati clinici del paziente e al proprio laboratorio di riferimento un nuovo siero per l'aggiornamento sul livello degli anticorpi.
- Per le richieste di emergenza in pazienti di età superiore ai 50 anni, i CRT e i centri trapianto si impegnano a valutare caso per caso la congruità della richiesta di emergenza e a darne informazione al CNT.

Il protocollo stabilisce anche i criteri per la restituzione degli organi ricevuti in emergenza.

Sebbene nato sotto i migliori auspici, il programma trapianto di polmone in urgenza ha evidenziato diverse criticità. In primis la mortalità post trapianto dei pazienti in lista urgente è risultata superiore ai pazienti in lista normale con un recupero post trapianto molto più lungo e difficoltoso. Questi dati sono confermati anche dai report pubblicati da programmi di trapianto urgente in altri paesi (Francia, Spagna, Inghilterra, Svezia). Anche una survey sui centri specialistici italiani per la fibrosi cistica ha riportato che in 46/57 (80.7%) soggetti con fibrosi cistica trapiantati in urgenza nel periodo 2010-2014 la mortalità ad 1 anno di distanza dal trapianto era del 24.6% rispetto all'8.9%, registrata in 113/202 (55.9%) soggetti con la stessa malattia, trapiantati in elezione nello stesso periodo di tempo. Nei due gruppi di soggetti con FC la mortalità in lista d'attesa era la stessa e pari al 19.3%.

I dati pubblicati sui risultati del programma urgente italiano si riferiscono all'esperienza iniziale, dei primi 28 o 43 soggetti trapiantati in urgenza. Si tratta di dati preliminari, che evidenziano che il trapianto era stato eseguito in circa l'80% dei soggetti. Il CNT ha riportato 138 richieste di trapianto polmonare urgente nel periodo 2009-2014, con un numero crescente di richieste durante il periodo. Nel 2014, su 34 richieste di trapianto polmonare urgente, in 22 (64.7%) l'intervento chirurgico è stato eseguito dopo una attesa media di 6.6 giorni (www.trapianti.salute.gov.it). A nostra conoscenza e ad oggi non sono disponibili altri dati nazionali sul trapianto urgente.

In ultimo, è stata evidenziata la problematica del re-trapianto in regime di urgenza: questa procedura è gravata da un'altissima mortalità in quanto somma le problematiche ed i rischi del trapianto in urgenza con le problematiche tecniche del re-trapianto. In Italia negli ultimi 8 anni ne sono stati eseguiti meno di 10 ed in alcuni centri il re-trapianto in urgenza oggi è una opzione terapeutica non considerata.

Si può concludere che il trapianto urgente consente di offrire una opportunità a quei soggetti ad elevato rischio di morte in lista d'attesa, ma che, trattandosi di riceventi ad alto rischio sia per le condizioni cliniche che per l'invasività del supporto per il trattamento dell'insufficienza respiratoria, la mortalità nel breve periodo dopo il trapianto è ancora piuttosto elevata. Un'analisi dei dati clinici nel pre- e nel post-trapianto su una casistica numerosa dovrebbe consentire di identificare dei criteri predittivi di successo per poter migliorare i risultati sia a breve che a più lunga distanza.

2. SCOPO

Questo Percorso diagnostico-terapeutico assistenziale (PDTA) ha l'obiettivo di indicare le linee generali dell'organizzazione assistenziale nei soggetti candidabili al trapianto polmonare e nei soggetti con riacutizzazione di insufficienza respiratoria cronica, potenzialmente candidabili al trapianto polmonare.

Il PDTA ha anche lo scopo di indicare l'accesso al trapianto polmonare in urgenza e al trattamento mediante ossigenazione a membrana extracorporea (ECMO), sia come "bridge" al trapianto che al "recovery".

3. CAMPO DI APPLICAZIONE

Il PDTA si applica a quegli individui affetti da una patologia respiratoria cronica in fase *end-stage*, situazione per la quale può essere offerta l'opzione terapeutica del trapianto polmonare. La fase *end-stage* è caratterizzata da un aggravamento che comporta insufficienza respiratoria cronica, non reversibile con la terapia medica specifica, e da un rischio di morte elevato (> del 50%) entro i successivi 2-3 anni. L'indicazione al trapianto include anche una elevata probabilità di sopravvivenza nei 5 anni dopo l'intervento chirurgico. Le malattie più frequenti che possono trarre beneficio dal trapianto polmonare sono:

- la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO);
- la fibrosi cistica (FC);
- la fibrosi polmonare idiopatica (FPI);
- le malattie rare dell'interstizio polmonare;
- l'ipertensione polmonare
- l'enfisema da carenza di alfa-1-antitripsina.

I soggetti con le patologie sopra indicate in lista d'attesa per il trapianto polmonare possono avere necessità di un ponte (*bridge*) al trapianto con l'uso di ECMO, nel caso rispettino i criteri per il trapianto urgente, attivo in Italia dal 2010. L'ECMO può essere utilizzata anche come risorsa per il trattamento negli individui con le stesse malattie sopra indicate, anche se non ancora inseriti in lista d'attesa, ed in quelli con altre malattie respiratorie acute, solo se l'evento acuto grave di insufficienza respiratoria viene giudicato potenzialmente reversibile, così da consentire lo svezzamento e la sospensione di questo supporto invasivo.

4. MODALITÀ OPERATIVE

4.1. Gestione assistenziale del candidato al trapianto polmonare (Flow-chart 1)

La decisione sul *timing* del riferimento al Centro Trapianti Polmonare (CTP) e dell'inclusione in lista d'attesa è piuttosto complessa e considera un insieme di parametri, che caratterizzano la traiettoria della malattia respiratoria nel tempo. Anche la gestione assistenziale in lista d'attesa comporta la necessità di ottimizzare tutti i supporti per il trattamento dell'insufficienza respiratoria cronica, la terapia della malattia polmonare e delle comorbidità ed un piano riabilitativo e di supporto psicologico. Per queste ragioni lo specialista pneumologo o gli specialisti dei Centri di Riferimento regionali per patologie respiratorie rappresentano le figure di riferimento e di coordinamento di altri specialisti, quando è proposto l'inserimento in lista d'attesa ed occorre gestire, in concerto con il CTP, l'assistenza fino al trapianto polmonare di un individuo con una malattia respiratoria cronica. A questi specialisti potranno riferirsi i Pediatri di Libera Scelta (PLS), i Medici di Medicina Generale (MMG) e gli internisti nel caso abbiano in cura un soggetto eleggibile per il trapianto polmonare.

La Regione Toscana ha individuato alcuni Centri di Riferimento Regionali (CRR) o strutture ospedaliere di riferimento per le diverse patologie bronco-polmonari ed un CTP presso l'AOU Senese, che svolgono un ruolo centrale per l'inserimento e la gestione in lista d'attesa dei pazienti

con una malattia respiratoria cronica *end-stage*. Le caratteristiche principali di queste strutture assistenziali sono le seguenti:

- a) Presso l'Unità Operativa Complessa (UOC) di Chirurgia Toracica dell'AOU Senese è stato istituito nel febbraio 2000 l'**Unità Operativa Semplice Autonoma (UOSA) Trapianto di Polmone**. Rappresenta la struttura di riferimento regionale per il trapianto polmonare. L'attività multidisciplinare svolta presso il CTP coinvolge l'UOC di Malattie Respiratorie e Trapianto Polmonare (vedi oltre), cui è affidato il follow-up medico durante la lista d'attesa e nel post-trapianto, e le Unità Operative di Anestesia e Terapia Intensiva Cardiochirurgica, di Cardiochirurgia, Malattie Infettive, Immunologia, Anatomia Patologica, Psicologia Clinica, Psichiatria, Microbiologia e Virologia, e di Riabilitazione. Il CTP prende la decisione finale sull'inclusione in lista d'attesa e resta il riferimento per la messa a punto dei criteri d'idoneità al trapianto e per le scelte e le strategie terapeutiche nel pre- e nel post-trapianto.
- b) Presso la UOC di Malattie Respiratorie e Trapianto Polmonare dell'AOU Senese è stato istituito il **Centro di Riferimento Regionale (CRR) per la Sarcoidosi ed altre Interstiziopatie** ed il **Coordinamento Regionale per le Malattie Rare Polmonari**, che rappresentano un riferimento per patologie come la fibrosi polmonare idiopatica, la sarcoidosi, l'istiocitosi a cellule di Langerhans, la linfoangiomiomatosi, la Sindrome di Kartagener ed altre discinesie ciliari, l'ipertensione polmonare, l'enfisema da deficit di alfa-1-antitripsina. La stessa UOC collabora attivamente, con personale dedicato, con il CTP ed è coinvolta nella presa in carico assistenziale durante la lista d'attesa e nel post-trapianto polmonare e pertanto ad essa possono fare riferimento le UOC di Pneumologia della regione nel caso di soggetti con una malattia rara polmonare, che trova nel trapianto una indicazione terapeutica.
- c) Presso l'AOU Meyer è stato istituito il **CRR per la Fibrosi Cistica**. Con Decreto Regionale 4603 del 29.03.2019 la Regione ha preso atto del documento sulla **Rete Regionale per la Fibrosi Cistica (RRFC)**, approvato dal Comitato Strategico della Rete Pediatrica Regionale. La RRFC comprende le seguenti strutture assistenziali: a) il CRR per la Fibrosi Cistica, sede, secondo la legge 548/1993, dell'attività di prevenzione (screening neonatale per la fibrosi cistica), diagnosi, assistenza e riabilitazione; i ricoveri per l'età pediatrica sono organizzati presso il Dipartimento Specialistico Interdisciplinare dell'AOU Meyer, mentre le visite ambulatoriali sono svolte in questo momento, sia per l'età pediatrica che per l'età adulta, presso il CRR Fibrosi Cistica; b) la UOC di Malattie Infettive e Tropicali dell'AOU Careggi, dove è stata istituita nell'estate 2019 la **Unità Fibrosi Cistica**, i cui medici sono dedicati ai ricoveri degli adulti con FC presso la stessa UOC e all'attività ambulatoriale presso il CRR Fibrosi Cistica; c) il **Servizio di Supporto (SS) per la Fibrosi Cistica** presso la UOC di Pediatria dell'Ospedale di Livorno e presso la UOC di Pediatria dell'Ospedale di Grosseto, che hanno in carico i pazienti con fibrosi cistica del territorio, sia con attività ambulatoriale che di ricovero, in collaborazione con il CRR e l'Unità Fibrosi Cistica. Le strutture assistenziali descritte sono tra loro integrate allo scopo di fornire la migliore assistenza ai soggetti sia in età pediatrica che adulta. Il team multidisciplinare del CRR include l'assistente sociale, lo psicologo ed i riabilitatori per la presa in carico, rispettivamente, degli aspetti psico-sociali e della riabilitazione. Le Direzioni dell'AOU Meyer e dell'AOU Careggi hanno approvato nel gennaio 2019 un

percorso terapeutico per consentire di utilizzare, nei soggetti con fibrosi cistica in età pediatrica, l'ECMO come *bridge* al trapianto o per il trattamento di una fase acuta grave di esacerbazione polmonare con insufficienza respiratoria refrattaria alla terapia medica e alla ventilazione non invasiva (NIV). Questo percorso prevede la collaborazione tra il CRR per la Fibrosi Cistica, la UOC di Anestesia e Rianimazione dell'AOU Meyer, l'Unità Fibrosi Cistica ed il CRR ECMO, istituito presso le Cure Intensive del Trauma e delle Gravi Insufficienze d'Organo dell'AOU Careggi (*Allegato 1*).

- d) La popolazione pediatrica fa riferimento alle UOC di Pediatria della regione e all'AOU Meyer, che è l'ospedale pediatrico regionale di terzo livello. I pochi casi pediatrici, per i quali è indicato il trapianto polmonare, sono perciò centralizzati presso l'**AOU Meyer** ed in particolare presso la UOSA **CRR per la Fibrosi Cistica** e la UOSA di **Broncopneumologia**, che nel contesto ospedaliero possono fare riferimento a tutte le sub-specialità pediatriche, compresa la UOC **Anestesia e Rianimazione**. Per l'uso dell'ECMO in collaborazione con il CRR ECMO dell'AOU Careggi si veda l'*Allegato 1*.
- e) L'AOU Careggi e la SOC Cure Intensive del Trauma e Gravi Insufficienze d'Organo sono state identificate come **Centro Regionale di Riferimento ECMO**, per la gestione delle gravi insufficienze respiratorie e di organo (Prot. N. A00GRT/277434/Q.100.050 del 27.10.2009 – Provvedimento del DG dell'AOU Careggi n. 242 del 29.03.2013). L'AOU Careggi dispone di un'ambulanza e di un mezzo tecnico, in convenzione con associazione esterna, attrezzati per trasportare sanitari e mezzi per impiantare il sistema ECMO in ospedali periferici e permettere il trasferimento di pazienti in ECMO e/o in supporto d'organo avanzato (es. ventilazione meccanica, contropulsazione aortica, infusione di farmaci vasoattivi). L'ECMO team è composto da una squadra con anestesisti rianimatori, cardiologi, cardiocirurghi, infermieri di area intensiva e tecnici di perfusione cardiaca ed è in grado di impiantare il sistema ECMO in configurazione sia venovenosa che venoarteriosa. I pazienti sottoposti a trattamento ECMO nei centri periferici possono essere accolti nelle terapie intensive dell'AOU Careggi. Funzioni dell'ECMO team sono anche il trasferimento di pazienti con insufficienza d'organo che necessiti di supporto ECMO presso centri trapianto o centri che impiantino VAD, per trattamento definitivo o a bridge verso il trapianto. Oltre 250 pazienti con insufficienza respiratoria acuta grave sono stati sottoposti ad ECMO dal 2009 ad oggi. Le funzioni dell'ECMO team si possono integrare nella rete regionale del trattamento della grave insufficienza respiratoria nei seguenti campi: I) inserimento del sistema ECMO in pazienti non altrimenti trasportabili presso centri periferici e successiva centralizzazione presso l'AOU Careggi; II) trasporto di pazienti ricoverati presso l'AOU Careggi con insufficienza respiratoria grave con o senza ECMO presso il centro trapianti; III) in casi selezionati l'ECMO team può inserire il supporto ECMO presso un centro periferico e trasportare il paziente in ECMO presso il centro trapianti, qualora sussistano indicazioni e accordi specifici.

La bronco-pneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) rappresenta l'indicazione più frequente al trapianto polmonare, secondo i dati del registro dell'International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT), raccolti negli ultimi 20-25 anni. Non esistono in Toscana CRR per questa patologia: i pazienti afferiscono prevalentemente alle diverse UOC regionali di Pneumologia, sia per la diagnosi che per il trattamento delle fasi acute di esacerbazione e per il follow-up. La Regione ha

promosso la redazione di una linea-guida sulla diagnosi, la terapia e la riabilitazione della BPCO ed una linea-guida sul trattamento dell'insufficienza respiratoria cronica (www.regione.toscana.it/consiglio-sanitario-regionale/linee-guida). Le singole UOC di Pneumologia possono perciò riferire al CTP i soggetti eleggibili con BPCO, che proseguono il follow-up sia presso di loro che presso il CTP, con una frequenza circa trimestrale.

Il processo di valutazione dell'idoneità al trapianto polmonare e d'inclusione in lista d'attesa attiva è coordinato dal CTP dell'AOU Senese. In casi particolari, per ragioni di residenza anagrafica o di età o di presenza di particolari comorbidità e di controindicazioni, il Centro Trapianti può essere situato in un'altra regione. Le indagini e le consulenze per l'inquadramento dell'idoneità al trapianto possono essere eseguite, in accordo con il CTP, presso i CRR o le UOC di Pneumologia regionali; al termine del processo valutativo, i risultati sono presentati al CTP, che può considerare se eseguire alcune delle indagini presso l'AOU Senese. La decisione finale sull'inclusione in lista d'attesa è del CTP, che la formalizza dopo che il candidato ha completato il processo informativo e decisionale con la firma dei consensi informati relativi alle procedure, ha comunicato le sue decisioni attraverso il documento di Pianificazione Condivisa delle Cure (PCC) (*Allegato 2*), secondo quanto stabilito dalla legge n. 219/2017, ed è stato informato su tutti gli aspetti assistenziali contenuti nel Piano Assistenziale Individuale (PAI) (vedi oltre).

L'assistenza durante la lista d'attesa ha diverse finalità: I) monitorare ed ottimizzare la somministrazione di ossigeno-terapia e di NIV nelle diverse fasi della vita quotidiana; II) monitorare ed ottimizzare la terapia medica per la bronco-pneumopatia e le comorbidità; III) monitorare ed ottimizzare lo stato nutrizionale, in particolare la massa magra; IV) motivare e sostenere un piano di riabilitazione individuale, indirizzato al trattamento dell'insufficienza respiratoria cronica, al mantenimento delle attività fisiche quotidiane, con piani specifici di esercizio sia per l'endurance che per la forza dei muscoli scheletrici; il piano riabilitativo può includere le tecniche per la clearance delle secrezioni bronchiali (*Allegato 3*); V) attivare, se richiesti, un supporto sociale ed un supporto psicologico, da integrarsi eventualmente con una terapia psichiatrica per l'ansia e la depressione, sia durante la permanenza in lista d'attesa che durante i ricoveri, specie nei reparti di Terapia Intensiva (*Allegato 4*); VI) monitorare ed organizzare un follow-up regolare, prevedendo i controlli e le consulenze specialistiche sia presso il CRR o il reparto pneumologico di riferimento che presso il CTP; VII) pianificare le consulenze anestesologiche presso l'ospedale di riferimento ed i contatti tra questo ed il CTP ed il CRR ECMO, dalle quali deve emergere il percorso per la gestione di una eventuale urgenza con necessità di un supporto invasivo per il trattamento dell'insufficienza respiratoria. Tutti questi aspetti, che si inseriscono in una cornice multidisciplinare ed entrano a far parte del PAI, devono essere pianificati prima dell'inserimento in lista d'attesa ed hanno continuità durante la lista d'attesa.

L'esperienza in questi anni ha dimostrato che i risultati ottenuti sia a breve che a lunga distanza dall'intervento chirurgico sono migliori, a parità di altre condizioni favorevoli, tanto più stabile è la condizione clinica durante la lista d'attesa e al momento del trapianto. Ciò è ottenuto anche grazie ad un piano riabilitativo individuale (*Allegato 3*). Il medico proponente dovrà stabilire le caratteristiche del piano riabilitativo ed il riferimento ai fisioterapisti del territorio o presso gli ospedali ed i CRR regionali, che si potranno coordinare con i fisioterapisti del CTP. È indispensabile anche garantire, se necessario, un supporto psico-sociale durante l'attesa del trapianto, facendo riferimento agli specialisti del territorio o degli ospedali e CRR, che potranno coordinarsi con le analoghe figure professionali attive presso il CTP (*Allegato 4*).

Si raccomanda che lo specialista, proponente un candidato per il trapianto, predisponga prima dell'inclusione in lista d'attesa per il trapianto e prima della firma dei consensi informati presso il CTP un **Piano Assistenziale Individuale (PAI)** che dovrà prevedere di:

1. indicare lo specialista proponente (sede e riferimenti) ed il CTP di riferimento (sede e riferimenti);
2. indicare la diagnosi ed una sintesi della situazione clinica al momento dell'inclusione in lista d'attesa (si può far riferimento a quanto stabilito nel Lung Allocation Score – LAS), che include anche le comorbidità;
3. allegare le schede, sottoscritte dal candidato al trapianto e dal medico proponente, che indichino le scelte terapeutiche specifiche (*pianificazione condivisa delle cure*), ed il fiduciario, secondo quanto stabilito dalla legge n. 219 del 22.12.2017 (*Allegato 2*); si può eventualmente allegare un documento già predisposto precedentemente allo stesso fine;
4. indicare il trattamento per l'insufficienza respiratoria cronica (ossigeno-terapia e NIV), la terapia medica della bronco-pneumopatia e la terapia medica per le comorbidità;
5. i riferimenti anestesilogici (sede e riferimenti) per l'eventuale ricorso ad un monitoraggio e trattamento intensivo dell'insufficienza respiratoria e le decisioni prese sul percorso per l'eventuale trapianto in urgenza;
6. gli specialisti di riferimento (sede e riferimenti) per il supporto socio-psicologico, per il piano riabilitativo, per il monitoraggio ed il trattamento della broncopneumopatia, indicando la sede dei ricoveri per le esacerbazioni che richiedono ricovero; inoltre gli specialisti di riferimento per il monitoraggio ed il trattamento delle comorbidità.

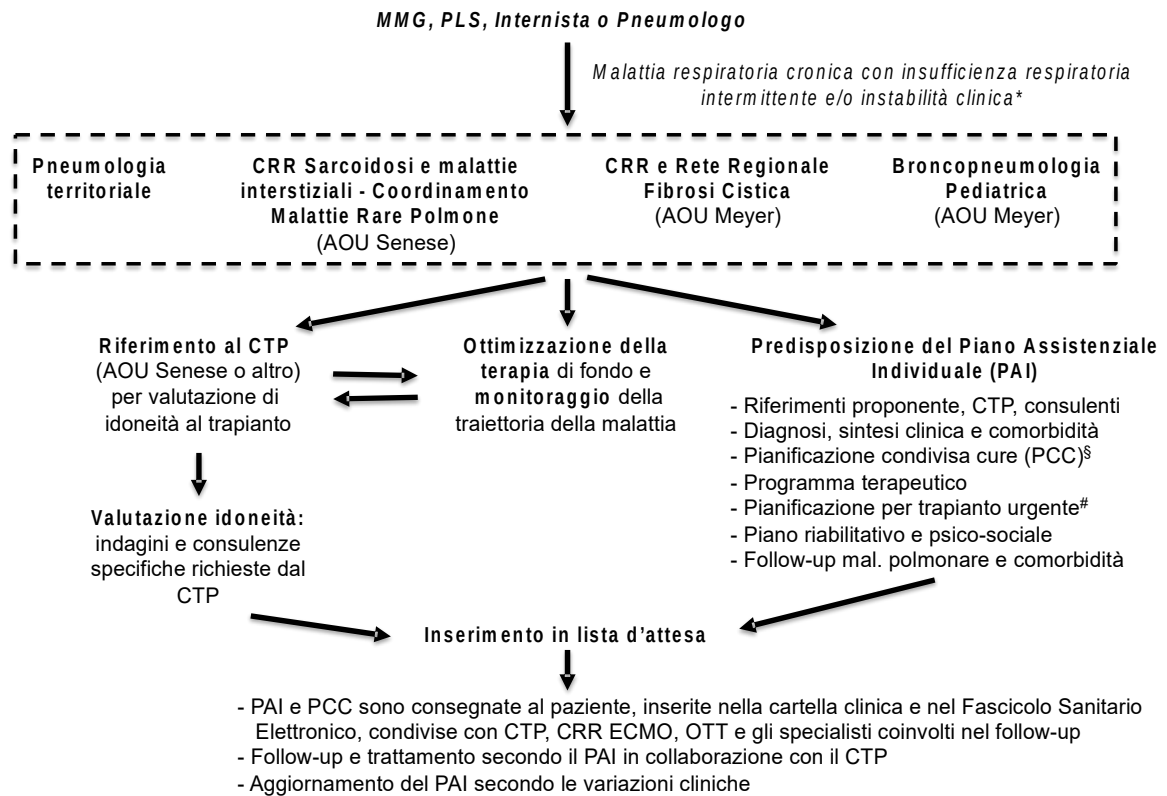
Il PAI sarà integrato durante la fase di attesa del trapianto nel caso vi siano variazioni cliniche o l'insorgenza di eventuali complicanze o comorbidità, con le annotazioni sulle condizioni cliniche e le variazioni del trattamento.

Il PAI e le schede per la Pianificazione Condivisa delle Cure saranno consegnate al paziente e andranno inserite nella cartella clinica e nel Fascicolo Sanitario Elettronico e saranno inviate e condivise con il CTP, il CRR ECMO, l'OTT e gli specialisti coinvolti nel follow-up.

La gestione assistenziale del paziente candidabile al trapianto polmonare è riassunta nella Flow-chart-1 alla pagina seguente.

Gestione assistenziale del soggetto candidabile al trapianto polmonare e uso della ossigenazione a membrana extracorporea (ECMO) per il trattamento invasivo dell'insufficienza respiratoria grave.
Linee d'indirizzo della Regione Toscana – Organismo Toscano per il Governo Clinico

Flow-chart - 1



MMG: medico di medicina generale; PLS: pediatra di libera scelta; CRR: Centro Regionale di Riferimento; AOU: Azienda Ospedaliero-Universitaria; CTP: Centro Trapianti Polmonari; PAI: Piano Assistenziale Individuale; L: legge; OTT: Organizzazione Toscana Trapianti; ECMO: ossigenazione a membrana extracorporea; *: vedi i criteri specifici per le diverse patologie polmonari per indirizzare il paziente al CTP (vedi 1.2); §: secondo quanto stabilito dalla Legge n. 219/2017; #: il proponente pianifica, se indicato, il possibile percorso per il trapianto urgente, concordato con l'Anestesia-Rianimazione locale, il CRR ECMO (AOU Careggi) ed il CTP.

4.2. Trattamento invasivo dell'insufficienza respiratoria grave ed uso dell'ossigenazione a membrana extracorporea (ECMO) (Flow-chart 2)

Si possono distinguere tre contesti in cui l'uso dell'ECMO ha trovato applicazione: 1) nei soggetti con insufficienza respiratoria cronica inseriti in lista d'attesa per il trapianto, rappresentando, per un peggioramento acuto grave, un *bridge* al trapianto; 2) nei soggetti, nei quali un evento acuto grave, poco prevedibile, si può verificare in soggetti con malattia respiratoria cronica, non inseriti in lista d'attesa ma potenzialmente candidabili per il trapianto polmonare; 3) quando una condizione d'insufficienza respiratoria grave interessa un individuo senza una patologia respiratoria cronica passibile di trapianto polmonare, come, ad esempio, un'infezione polmonare. Nei casi 2) e 3) l'ECMO è finalizzata ad ottenere il recupero e la guarigione dell'evento acuto.

Nel contesto del trapianto polmonare

Un aggravamento, che richiede un trattamento invasivo dell'insufficienza respiratoria cronica, può verificarsi: a) nel caso di una evoluzione della patologia nota, con perdita di compenso clinico rispetto al livello di trattamento abituale (ossigeno terapia, NIV); b) nel caso di un episodio di esacerbazione acuta e inaspettata del quadro di insufficienza respiratoria cronica, come, ad esempio, quella prodotta da sovra infezioni, eventi influenzali, sanguinamento nelle vie respiratorie, pneumotorace o altri episodi extra polmonari di aggravamento (infezioni extra polmonari) o traumi, etc. Nel caso vengano utilizzate la ventilazione meccanica e/o l'ECMO è possibile accedere al trapianto polmonare in emergenza, se sussistono le possibilità cliniche e gestionali, concordate con il CTP. Questa evenienza, se possibile, deve essere considerata, pianificata e far parte del Piano Assistenziale Individuale, coinvolgendo il reparto di Anestesia e Rianimazione locale, il CRR ECMO ed il CTP (vedi oltre).

Le patologie candidabili al trapianto polmonare presentano, nella fase avanzata, caratteristiche cliniche che rendono il trattamento ventilatorio e la gestione intensivologica in generale, estremamente impegnative. Questo sia per le alterazioni patologiche dei polmoni, che per le alterazioni che la malattia cronica o le sue terapie hanno determinato in altri organi e apparati (es. ipertensione polmonare e cuore polmonare cronico, fibrosi cistica ad espressione in altri organi, Cushing iatrogeno, etc.), oltre che alla frequente condizione di malnutrizione associata.

La condizione d'irreversibilità della condizione respiratoria e quindi la necessità di accedere al trapianto in emergenza, come unica possibilità di sopravvivenza, deve essere accuratamente valutata ed accertata da intensivisti esperti, in collaborazione con gli specialisti della specifica patologia ed il CTP. Al contrario, situazioni di reversibilità della condizione di esacerbazione, devono essere prese in considerazione e anch'esse attentamente valutate e trattate, anche in considerazione delle maggiori sopravvivenze garantite da un percorso trapiantologico non in emergenza. Pertanto norme di "best practice" intensivologiche sono sempre raccomandate per questi pazienti, fra cui: a) la ventilazione protettiva; b) una accurata terapia antibiotica, ma con attenzione a limitare la selezione di germi multiresistenti; c) la prevenzione di sovrainfezioni; d) una precoce mobilitazione e riabilitazione; e) un adeguato apporto nutrizionale.

Il trattamento con ECMO, oltre a permettere il trattamento di pazienti con insufficienza respiratoria grave non rispondente alla sola ventilazione invasiva, può essere impiegato, più precocemente, come supporto al trattamento ventilatorio non invasivo, in modo da evitare le conseguenze negative dell'intubazione e della sedazione. In questo contesto il trattamento ECMO può

consentire strategie riabilitative precoci di mobilitazione, fino anche alla deambulazione, in modo da permettere al paziente di affrontare il trapianto nelle condizioni migliori possibili per quanto riguarda il tono e il trofismo muscolari. Nei pazienti ventilati meccanicamente anche il ricorso alla tracheostomia precocemente, può essere una strategia vantaggiosa rispetto al trattamento ventilatorio “standard”, al fine di ridurre immobilità e allettamento.

Il trattamento ECMO per insufficienza respiratoria in Regione Toscana è disponibile presso i seguenti centri: i) AOU Careggi (Centro di Riferimento Regionale ECMO); ii) AOU Senese (Centro Trapianto Polmone); iii) l'AOU Pisana e la Fondazione Monasterio dispongono di tecnologia e competenze ECMO per la cardiochirurgia e non impiegano routinariamente questa tecnologia per i pazienti in insufficienza respiratoria; iv) l'AOU Meyer dispone di tecnologia e competenze ECMO per pazienti pediatrici (vedi *Allegato 1*). L'AOU Careggi dispone di un CRR ECMO con team ECMO mobile, che può svolgere le seguenti funzioni: a) inserimento di ECMO presso centri periferici e trasporto del paziente in ECMO verso il centro di riferimento; b) trasporto di pazienti in ECMO verso il CTP regionale o extraregionale.

Si possono identificare due percorsi:

- Se il **paziente è stabile** nel nuovo stato di riacutizzazione e può essere trasferito per mezzo di ambulanza attrezzata o elicottero, gli intensivisti e gli specialisti della patologia devono contattare il CTP e notificare la situazione clinica di insufficienza respiratoria acuta per richiedere la valutazione per l'inserimento in lista di emergenza e devono contattare il reparto di Rianimazione e Medicina Critica dell'AOU Senese e programmare il trasferimento del paziente presso l'AOU Senese.
- Se il **paziente è instabile** per eccessiva gravità, gli intensivisti dell'ospedale periferico devono contattare il CRR ECMO, per valutare le indicazioni al trattamento ECMO, sia come “bridge” per il percorso trapiantologico in emergenza, sia come “*bridge to recovery*” nei casi di reversibilità. Il CRR ECMO potrà disporre l'invio del proprio team per l'impianto dell'ECMO nell'ospedale periferico e si farà carico di accogliere il paziente presso la SOD di appartenenza o, potrà trasferire il paziente presso l'AOU Senese (Rianimazione e Medicina Critica), in accordo con gli intensivisti di tale unità operativa. In caso di trasferimento presso l'AOU Careggi, saranno gli intensivisti del CRR ECMO a notificare la situazione clinica al centro specialistico che ha in carico il paziente e prendere contatti con il CTP per avviare la procedura di trapianto in emergenza.

Al di fuori del contesto del trapianto polmonare

Un evento acuto grave d'insufficienza respiratoria, che richiede il trattamento invasivo, può riguardare: a) soggetti con patologia respiratoria cronica, non inseriti in lista d'attesa per il trapianto polmonare, nei quali si verifica un evento acuto grave non prevedibile o quando il percorso di valutazione dell'eleggibilità al trapianto non è stato completato; b) soggetti senza una patologia cronico-evolutiva respiratoria, nei quali si verifica una infezione polmonare o altri eventi acuti che determinino una condizione di grave insufficienza respiratoria (*Allegato 5*). Secondo quanto stabilito dal CNT, nel primo caso non è possibile accedere al trapianto in urgenza.

Il trattamento ECMO è una metodica di supporto alla ventilazione che è riconosciuta ormai da molti anni come possibile strategia terapeutica per i pazienti con grave insufficienza respiratoria,

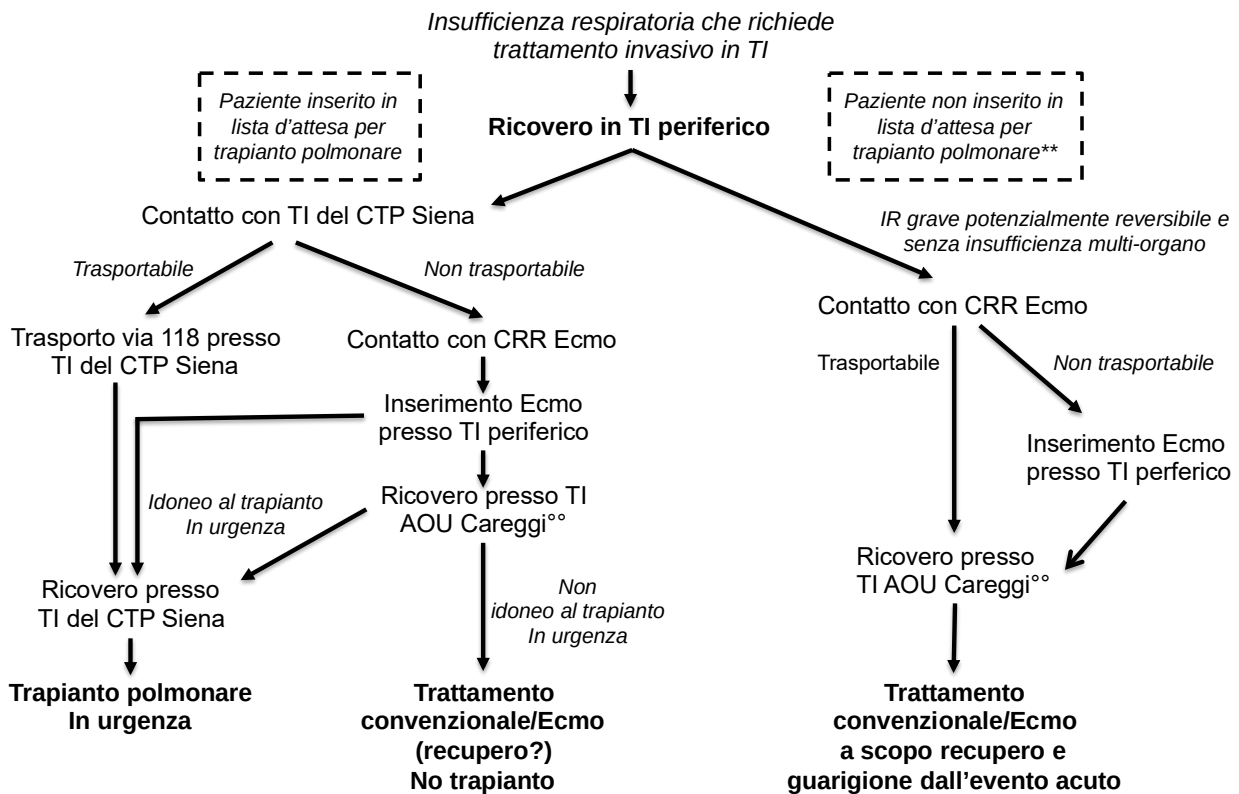
finalizzata a ridurre le lesioni indotte dalla ventilazione e a migliorare gli esiti. Tuttavia il trattamento ECMO deve essere applicato in centri esperti e non è disponibile a tutti i livelli di cura. In caso d'insufficienza respiratoria acuta grave il trattamento ECMO può essere erogato sia in associazione con metodiche di ventilazione convenzionale, ma, in casi selezionati può essere associato a metodiche di ventilazione non invasiva o come completa alternativa alla ventilazione. In alcune patologie come la fibrosi cistica in attesa di trapianto, esistono esperienze e dati di letteratura che indicano come il supporto ECMO, applicato precocemente, possa essere preferibile al trattamento ventilatorio con intubazione tracheale per evitarne le complicanze, la sedazione e l'immobilità. In queste situazioni di uso del supporto ECMO dovrebbero essere ipotizzate e verificate una possibile reversibilità della condizione acuta e l'assenza di fattori che lo controindicano, come, ad esempio, insufficienze multiorgano, una grave coagulopatia o controindicazioni alla scoagulazione sistemica. Solo l'esperienza del CRR ECMO può valutare la presenza dei requisiti indispensabili e farsi carico di queste evenienze, che sono proposte con sempre maggiore frequenza. Nella valutazione dell'indicazione all'uso dell'ECMO è necessario coinvolgere gli anestesisti, che hanno in carico il soggetto, e gli specialisti della patologia, che hanno la conoscenza della situazione di fondo del singolo. In questa decisione deve anche essere considerata la presenza di documenti, che esprimono la Pianificazione Condivisa delle Cure o le Disposizioni Anticipate di Trattamento, espresse dal soggetto, secondo quanto stabilito dalla legge n. 219 del 2017.

Anche in questo caso si possono identificare due percorsi:

- Se il **paziente è stabile** nel nuovo stato di aggravamento acuto e può essere trasferito per mezzo di ambulanza attrezzata o elicottero, gli intensivisti e gli specialisti della patologia devono contattare il CRR ECMO, notificare la situazione clinica per decidere il trasferimento presso l'AOU Careggi.
- Se il **paziente è instabile** per eccessiva gravità, gli intensivisti dell'ospedale periferico e gli specialisti della patologia devono contattare il CRR ECMO, che potrà disporre l'invio del proprio team per l'impianto dell'ECMO nell'ospedale periferico e si farà carico di accogliere il paziente presso la SOD di appartenenza presso l'AOU Careggi. In questo caso gli intensivisti potranno notificare la situazione clinica al centro specialistico che ha in carico il paziente per ottimizzarne la gestione terapeutica. Il centro di riferimento, inoltre, potrà prendere contatti con il CTP qualora sussistano le condizioni per un'eventuale immissione in lista.

La gestione assistenziale del paziente candidato o non candidato al trapianto polmonare, che può richiedere l'uso di ECMO per una insufficienza respiratoria acuta grave, è riassunta nella Flow-chart-2 alla pagina seguente.

Flow-chart - 2



TI: reparto di Terapia Intensiva; CTP: Centro Trapianti Polmonare; CRR: Centro di Riferimento Regionale; Ecmo: ossigenazione a membrana extracorporea; IR: insufficienza respiratoria; **: SOC di Cure Intensive del Trauma e delle Gravi Insufficienze d'Organo presso l'Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, dove è istituito il CRR Ecmo; **: a) pazienti con malattia respiratoria cronica con esacerbazione grave non prevedibile o in attesa di essere inseriti in lista d'attesa per trapianto polmonare; b) soggetti sani con insufficienza respiratoria acuta grave.

5. INDICATORI DI ADERENZA AL PDTA E DELLA SUA EFFICACIA

Gli indicatori di aderenza al PDTA sono i seguenti:

- a. La presenza nella cartella clinica del soggetto incluso in lista d'attesa per il trapianto polmonare del Piano Assistenziale Individuale, compilato dal medico proponente, e delle schede sulla Pianificazione Condivisa delle Cure;
- b. La conservazione da parte del paziente di una copia del Piano Assistenziale Individuale e delle schede originali della Pianificazione Condivisa delle Cure;
- c. La conoscenza da parte del CRR ECMO dei soggetti inseriti in lista d'attesa per il trapianto polmonare, per i quali è possibile il ricorso al trapianto urgente, della loro residenza, dei riferimenti dei medici proponenti e dei Reparti di Anestesia e Rianimazione locali implicati;
- d. La conoscenza da parte dell'OTT dei soggetti inseriti in lista d'attesa per il trapianto polmonare, del loro Piano Assistenziale Individuale e delle loro schede di Pianificazione Condivisa delle Cure.

Gli indicatori di efficacia del PDTA sono i seguenti:

- a. Il numero di trapianti in urgenza è inferiore o almeno uguale al numero atteso, che tiene conto del numero medio registrato negli ultimi 3 anni;
- b. La mortalità in lista d'attesa è inferiore o almeno uguale al numero atteso, che tiene conto del numero medio registrato negli ultimi 3 anni.

6. BIBLIOGRAFIA

Bennett D, Fossi A, Bargagli E, et al. Mortality on the waiting list for lung transplantation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a single-centre experience. *Lung* 2015; 193(5):677-81

Boffini M, Venuta F, Rea F, et al. Urgent lung transplant programme in Italy: analysis for the first 14 months. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2014; 19:795-800

Borchi B, Barao Ocampo M, Cimino G, et al., the Italian Cystic Fibrosis Lung Transplantation Group. Mortality rate of patients with cystic fibrosis on the waiting list and within one year after lung transplantation: a survey of Italian CF centers. *Ital J Pediatr* 2018; 44(1):72

Chambers DC, Cherikh WS, Goldfarb SB, et al. The International Thoracic Organ Transplant registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fifth adult lung and heart-lung transplant report – 2018; Focus theme: multiorgan transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2018; 37:1169-1183

Chambers DC, Cherikh WS, Harhay MO, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult lung and heart-lung transplantation Report—2019; Focus theme: Donor and recipient size match. *J Heart Lung Transplant* 2019; 38(10):1042–1055

Cianchi G, Lazzeri C, Bonizzoli M, et al. Activities of an ECMO Center for severe respiratory failure: ECMO retrieval and beyond. A 4-year experience. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2019; 33:3056-3062

Cianchi G, Lazzeri C, Bonizzoli M, et al. The 8-year experience of the Florence referral ECMO Center and retrieval team for acute respiratory failure. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2018; 32:1142-1150

Davidson JE, Aslakon RA, Long AC, et al. Guidelines for family-centered care in the neonatal, pediatric, and adult ICU. *Crit Care Med* 2017; 45:103-128

Fisher JH, Al-Hejaili F, Kandel S, et al. Multi-dimensional scores to predict mortality in patients with idiopathic pulmonary fibrosis undergoing lung transplantation assessment. *Respir Med* 2017; 125:65-71

Hayanga AJ, Aboagye J, Esper S, et al. Extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to lung transplantation in the United States: An evolving strategy in the management of rapidly advancing pulmonary disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015; 149:291-296

Hayes D Jr, Kopp TJ, Preston BT, et al. Survival of patients with cystic fibrosis on ECMO: analysis of the Extracorporeal Life Support Organization Registry. *Int J Clin Exp Med* 2014; 7(5):1370–1372

Hayes D Jr, Kukreja, Tobias JD, et al. Ambulatory venovenous extracorporeal respiratory support as a bridge for cystic fibrosis patients to emergent lung transplantation. *J Cyst Fibros* 2012; 11:40-45

Hayes Jr D, Cherikh WS, Chambers DC, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-second pediatric lung transplantation report – 2019; Focus theme: donor and recipient size match. *J Heart Lung Transplant* 2019; 38:1015-1027

Hoffman M, Chaves G, Ribeiro-Samora GA, et al. Effects of pulmonary rehabilitation in lung transplant candidates: a systematic review. *BMJ Open* 2017; 7:e013445

Javidfar J, Brodie D, Iribarne A, et al. Extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to lung transplantation and recovery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012 Sep;144(3):716-21.

Kapnadak SG, Dimango E, Hadjiliadis D, et al. Cystic Fibrosis Foundation consensus guidelines for the care of individuals with advanced cystic fibrosis lung disease. *J Cyst Fibros* 2020; 19(3):344-354

King CS, Brown AW, Aryal S, et al. Critical care of the adult patient with cystic fibrosis. *Chest* 2019; 155(1):202-214

Li SS, Miller R, Tumin D, et al. Lung allocation score thresholds prioritize survival after lung transplantation. *Chest* 2019; 156:64-70

Marchand E. The BODE index as a tool to predict survival in COPD lung transplant candidates. *Eur Respir J* 2010; 36:1494-5

National Institute for Health and Care Excellence. Rehabilitation after critical illness in adults. Clinical Guideline CG83. March 2009 (nice.org.uk/guidance/cg83)

Orsini B, Sage, Olland A, et al. High-emergency waiting list for lung transplantation: early results of a nation-based study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014; 46:e41-47

Pretagostini R, Peritore D, Rizzato L, et al. Urgent lung transplantation national program: the Italian experience. *Transplant Proceed* 2013; 45:2607-2609

Ramos KJ, Smith PJ, McKone EF, et al. Lung transplant referral for individuals with cystic fibrosis: Cystic Fibrosis Foundation consensus guidelines. *J Cystic Fibros* 2019; 18:321–333

Trulock EP. Lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:789-818

Valapour M, Lehr CJ, Skeans MA, et al. OPTN/SRTR 2017 Annual data Report: Lung. *Am J Transplant* 2019; 19(Suppl 2):404-484

Verleden GM, Glanville AR, Lease ED, Fisher AJ, et al. Chronic lung allograft dysfunction: definition, diagnostic criteria, and approaches to treatment. A consensus report from the Pulmonary Council of the ISHLT. *J Heart Lung Transplant* 2019; 38(5):493-503

Gestione assistenziale del soggetto candidabile al trapianto polmonare e uso della ossigenazione a membrana extracorporea (ECMO) per il trattamento invasivo dell'insufficienza respiratoria grave.
Linee d'indirizzo della Regione Toscana – Organismo Toscano per il Governo Clinico

Weil D, Benden C, Corris PA, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014—An update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2015; 34:1–15

APPENDICI

APPENDICE A – I riferimenti dei Centri Italiani per il trapianto polmonare

Italia Settentrionale

A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino

C.so Bramante, 88 - 10126 Torino

S. C. Cardiochirurgia

Direttore Programma Trapianto Chirurgia Toracica: Prof. Mauro Rinaldi

Chirurgo referente: Dott. Massimo Boffini (massimo.boffini@unito.it)

Segreteria Ambulatorio Chirurgia Toracica. Tel.: 011 6335511

S. C. Pneumologia, Direttore Prof. Carlo Albera

Day Hospital Trapianto Polmone

Medico referente: Dott. Paolo Solidoro (psolidoro@cittadellasalute.to.it)

Medici DH:

Dott.ssa Daniela Libertucci (dlibertucci@cittadellasalute.to.it),

Dott.ssa Lorena Mercante (lmercante@cittadellasalute.to.it),

Dott. Mauro Mangiapia (mmangiapia@cittadellasalute.to.it)

Tel. DH: 011 6336576; Fax: 011 6336474

Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano

via Francesco Sforza, 28 - 20122 Milano

Direttore del Programma Trapianto: Prof. Mario Nosotti

Medico referente: Prof. Lorenzo Rosso (chirurgiatoracica@policlinico.mi.it)

Tel. Segreteria: 02 55035570, Chirurgia Toracica e dei Trapianti Degenze: 02 55033768

Ambulatorio Trapianto di Polmone, U.O. Broncopneumologia, Dipartimento di Medicina Interna - Padiglione Sacco, Via F. Sforza 35, 20122 Milano

Responsabile: Dott. Paolo Tarsia

Medici:

Dott.ssa Valeria Rossetti (valeria.rossetti@policlinico.mi.it),

Dott.ssa Letizia Corinna Morlacchi (letizia.morlacchi@policlinico.mi.it)

Tel.: 02 55033789; 02 55033794; 02 55032078 - Fax: 02 55034150

Azienda Ospedaliera "Ospedali Riuniti" di Bergamo - ASST Papa Giovanni XXIII

Piazza OMS 1 24127 Bergamo

Chirurgo referente: Dott. Michele Colledan (mcolledan@asst-pg23.it)

Chirurgia III - Centro Trapianti di Fegato

Tel.: 035 269794-95-96 - Fax: 035 266898

Gestione assistenziale del soggetto candidabile al trapianto polmonare e uso della ossigenazione a membrana extracorporea (ECMO) per il trattamento invasivo dell'insufficienza respiratoria grave.
Linee d'indirizzo della Regione Toscana – Organismo Toscano per il Governo Clinico

Pneumologia, Direttore: Dott. Giovanni Michetti

Largo Barozzi, 1- 24100 Bergamo

Medici:

Dott. Piercarlo Parigi (pparigi@hpg23.it – p.parigi@hotmail.com),

Dott.ssa Cristina Pugliese

Tel.: 035 267 3399

Fondazione IRCCS Policlinico “San Matteo” di Pavia

Viale Golgi 19, 27100 Pavia

Chirurgo Responsabile del Centro: Dott. Stefano Pelenghi

Altri chirurghi: Prof. Andrea Maria D'Armini, Prof. Carlo Pellegrini, Dott. Pietro Rinaldi, Dott.

Cristiano Primiceri (cchdirezione@smatteo.pv.it)

Tel.: 038 2503515

SC Pneumologia - Direttore Prof. Angelo Corsico

Ambulatorio e DH Trapianti

Medici: Prof. ssa Federica Meloni, Dott. Tiberio Oggioni (dh.trapianti@smatteo.pv.it)

Tel.: Ambulatorio 0382 501013, Day Hospital Trapianti 0382 502197

Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova

Via Giustiniani 2- 35128 Padova

Divisione e Cattedra di Chirurgia Toracica e Centro Trapianto di Polmone - Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova

Direttore: Prof. Federico Rea (federico.rea@unipd.it)

Medici:

Dott.ssa Monica Loy (monica.loy@aopd.veneto.it),

Dott. Andrea Dell'Amore, Dott. Marco Schiavon (centrotrapianti.polmone@aopd.veneto.it)

Tel.: Reparto: 049 8212447-8212450, Segreteria Universitaria: 049 8212237 – Fax: 049 8211333

Italia Centrale

Azienda Ospedaliera-Universitaria di Bologna, Policlinico S.Orsola-Malpighi - Via Massarenti 9, 40138 Bologna

UO Chirurgia Toracica, Padiglione 23

Direttore: Dott. Piergiorgio Solli (chirtor@aosp.bo.it – segreteriachirurgiatoracica@aosp.bo.it)

Tel.: 051 2149038

Medici:

Dott. Giampiero Dolci (giampiero.dolci@aosp.bo.it), responsabile fase trapianto,

Dott. Niccolò Daddi (nicolo.daddi@unibo.it),

Dott. Filippo Antonacci (filippo.antonacci@aosp.bo.it)

UO Pneumologia e Terapia Intensiva Respiratoria, Padiglione 15 - Direttore: Prof. Stefano Nava

Tel.: 051 2142479, 051 2144809

Gestione assistenziale del soggetto candidabile al trapianto polmonare e uso della ossigenazione a membrana extracorporea (ECMO) per il trattamento invasivo dell'insufficienza respiratoria grave.
Linee d'indirizzo della Regione Toscana – Organismo Toscano per il Governo Clinico

Medici:

Dott. Aldo Guerrieri, responsabile fase pre-trapianto (aldo.guerrieri@aosp.bo.it);

DH Trapianti Sezione Polmone, Padiglione 28: Dott. Gian Maria Paganelli, responsabile fase post-trapianto (gianmaria.paganelli@aosp.bo.it)

Tel.: 051 2142932, 051 2143943

Centro Ipertensione Arteriosa Polmonare, UO Cardiologia, Padiglione 23

Tel.: 051 2144008, mail: ipertpolm.cardiologia@unibo.it

Medici:

Prof. Nazzareno Galie (nazzareno.galie@unibo.it),

Dott.ssa Alessandra Manes (alessandra.manes@aosp.bo.it)

Azienda Ospedaliero-Universitaria Senese

Viale Bracci, 16-53100 Siena

UOSA Trapianto Polmonare

Responsabile Programma Trapianto Polmonare: Dott. Luca Luzzi (l.luzzi@ao-siena.toscana.it)

Tel.: 0577 585131 – 0577 586736 – Segreteria: 0577 585731-5733 – Fax: 0577 586140

Malattie Respiratorie e Trapianto Polmonare, Direttore: Prof. Piersante Sestini

Medici: Dott.ssa Antonella Fossi, Dott. David Bennet (trapiantodipolmonesiena@gmail.com)

Tel.: Reparto 0577 586715, Segreteria 0577 586710 – 0577 586794, Cell. 333 5371302

Ospedale Pediatrico “Bambino Gesù” di Roma, Roma Gianicolo

Trapiantologia Toracica ed Ipertensione Polmonare - Dipartimento Medico Chirurgico di Cardiologia Pediatrica (DMCCP) - Padiglione Gerini

Coordinatore trapianti polmonari: Dott. Francesco Parisi

Chirurgia Toracica: Dir. Dipartimento, Dott. Alessandro Inserra (alessandro.inserra@opbg.net)

Broncopneumologia - Dipartimento Pediatrico Universitario-Ospedaliero (DPUO), Sede: Roma, Gianicolo (Pad. Giovanni Paolo II), Roma San Paolo (Ambulatorio)

Responsabile: Dott. Renato Cutrera

Medici:

Dott.ssa Giovanna Paglietti, Dott.ssa Alessandra Schiavino, Dott. Martino Pavone, Dott. Antonio di Marco (psp.broncopneum@opbg.net)

Tel.: Segreteria (+39) 06 68592020, Ambulatorio e Day Hospital (Gianicolo): 06 68592729, Ambulatorio (San Paolo) 06 68594774

Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico Umberto I

Viale del Policlinico 155 - 00161 Roma

Unità Operativa Complessa Chirurgia Toracica Avanzata e Trapianti Polmonari

Direttore: Prof. Federico Venuta (federico.venuta@uniroma1.it)

Tel.: 06 49970220 – 06 49970399 – Fax: 06 499700220

Medici: Prof. Marco Anile, Prof. Daniele Diso, Prof. Tiziano De Giacomo, Prof. Federico Francioni

Tel.: 06 4461971 – 06 49970399

Gestione assistenziale del soggetto candidabile al trapianto polmonare e uso della ossigenazione a membrana extracorporea (ECMO) per il trattamento invasivo dell'insufficienza respiratoria grave.
Linee d'indirizzo della Regione Toscana – Organismo Toscano per il Governo Clinico

UOS Fibrosi Cistica Adulto

Responsabile: Dott. Giuseppe Cimino (ciminolo@tiscali.it)

Medici: Dott.ssa Viviana D'Alù (vivianadolu@libero.it)

Tel.: Segreteria 06 49979293 - Fax: 06 49979291

Italia Meridionale e Insulare

ISMETT - Istituto Mediterraneo per i Trapianti e Terapie ad Alta Specializzazione

Via Ernesto Tricomi, 5, 90127 Palermo PA

Responsabile Programma Trapianto Polmonare: Dr. Alessandro Bertani (abertani@ismett.edu)

Medici:

Dott.ssa Lavinia De Monte (ldemonte@ismett.edu),

Dott.ssa Giorgia Tancredi (gtancredi@ismett.edu)

Tel.: segreteria 091 2192332, 091 2192133, 091 21922111

Unità di Pneumologia - Responsabile: Dott. Patrizio Vitulo (pvitulo@ismett.edu)

Medici:

Dott.ssa Adriana Callari (acallari@ismett.edu),

Dott.ssa Marta Beretta (mberetta@ismett.edu),

Dott.ssa Lavinia Martino (lmartino@ismett.edu)

Tel.: segreteria 091 2192478

APPENDICE B – L'attività dei Centri italiani per il trapianto polmonare

		2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	
N° soggetti inseriti in lista d'attesa al 31/12		343	382	356	353	364	374	346	354	362	363	
Durata media della lista d'attesa (anni)		1.9	2.1	1.9	2.0	2.3	2.3	2.4	2.5	2.6	2.5	
Mortalità in lista d'attesa (%)		11.5	10.2	12.1	10.9	9.3	10.1	9.8	-	-	6.2	
TRAPIANTI POLMONARI TOTALI (n°)		107	120	114	141	126	112	147	144	143	153	<i>Total e in 10 anni</i>
Torino	<i>Città della Salute e della Scienza</i>	15	21	19	19	20	16	25	31	33	23	222
Milano	<i>IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico</i>	10	11	16	24	28	20	25	35	31	34	234
Milano	<i>ASST – Grande Ospedale Metropolitano Niguarda</i>	3	1	3	4							11
Bergamo	<i>ASST Papa Giovanni XXIII</i>	13	14	8	11	10	12	11	9	9	13	110
Pavia	<i>IRCCS Policlinico "San Matteo"</i>	11	7	7	7	7	7	11	7	9	8	81
Padova	<i>Azienda Ospedaliero-Universitaria</i>	25	19	23	24	21	18	27	23	30	32	242
Bologna	<i>Policlinico S. Orsola - Malpighi</i>	2	5	3	10	7	5	6	6	8	9	61
Siena	<i>Azienda Ospedaliero-Universitaria</i>	9	9	9	13	11	7	14	14	11	8	105
Roma	<i>Policlinico Umberto I</i>	7	7	12	17	7	11	12	9	4	11	97
Roma	<i>Ospedale Pediatrico Bambino Gesù</i>	0	2	1	2	1	1	4	1	3	1	16
Palermo	<i>IRCCS Istituto Mediterraneo per i Trapianti e Terapie ad Alta Specializzazione</i>	12	14	13	10	12	15	12	9	5	14	116

Fonte dei dati: Sistema Informativo Trapianti (https://trapianti.sanita.it/statistiche/report_attivita.aspx)

**Attività del Programma Nazionale Pediatrico (PNP)
per il trapianto polmonare nel biennio 2018-2019**

	Iscritti in lista al 1° Gennaio N°		Ingressi in lista N°		Deceduti N° (% del totale in lista)		Trapianti N°	
	2018	2019	2018	2019	2018	2019	2018	2019
AOU Città della Salute, Torino	3	4	3	4	1 (17%)	0 (0%)	1	2
AOU, Padova	1	2	2	0	0 (0%)	0 (0%)	1	2
Ospedale Maggiore Policlinico, Milano	1	2	3	3	0 (0%)	1 (20%)	2	4
Ospedale Papa Giovanni XXIII, Bergamo	0	0	3	2	0 (0%)	0 (0%)	3	1
Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma	13	16	7	2	1 (5%)	6 (33%)	2	1
Ospedale Policlinico Umbero I, Roma	1	1	0	0	0 (0%)	0 (0%)	0	0
Is.Me.T.T., Palermo	3	4	1	0	0 (0%)	0 (0%)	0	1
Totale	22	29	19	11	2	7	9	11

Fonte dei dati: Sistema Informativo Trapianti (SIT) (https://trapianti.sanita.it/statistiche/report_attivita.aspx)
AOU: Azienda ospedaliero-Universitaria; Is.Me.T.T.: Istituto Mediterraneo per i Trapianti e per la Terapia ad Alta

APPENDICE C – Mortalità in lista d'attesa e sopravvivenza dopo il trapianto polmonare

1 - Mortalità in lista d'attesa per il trapianto polmonare in base alla patologia di fondo

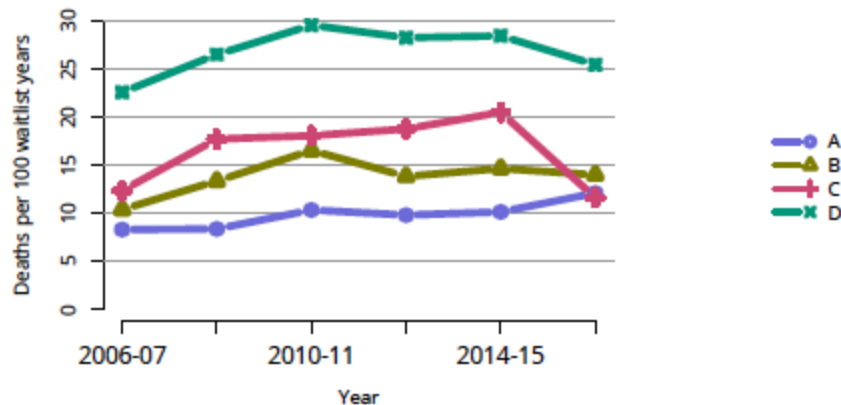


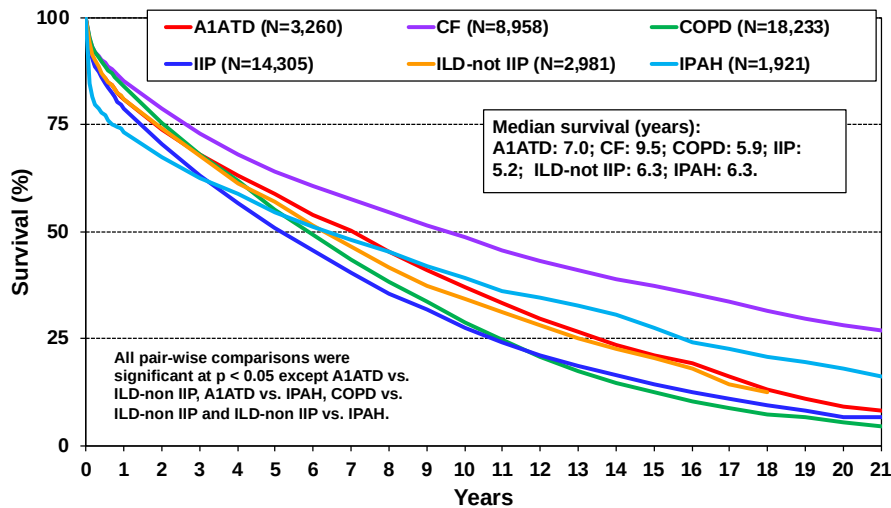
Figure LU 26. Pretransplant mortality rates among candidates aged 12 years or older waitlisted for lung transplant by diagnosis group. Mortality rates are computed as the number of deaths per 100 patient-years of waiting in the given year. Waiting time is censored at transplant, death, transfer to another program, removal because of improved condition, or end of cohort. Individual listings are counted separately. Rates with less than 10 patient-years of exposure or fewer than 20 candidates at risk are not shown.

vival. In calculating the LAS, pulmonary diseases are categorized into four main groups based on similar survival probability and disease pathophysiology. These are group A, obstructive lung disease; group B, pulmonary vascular disease; group C, cystic fibrosis and immunodeficiency disorders; and group D, restrictive lung disease.

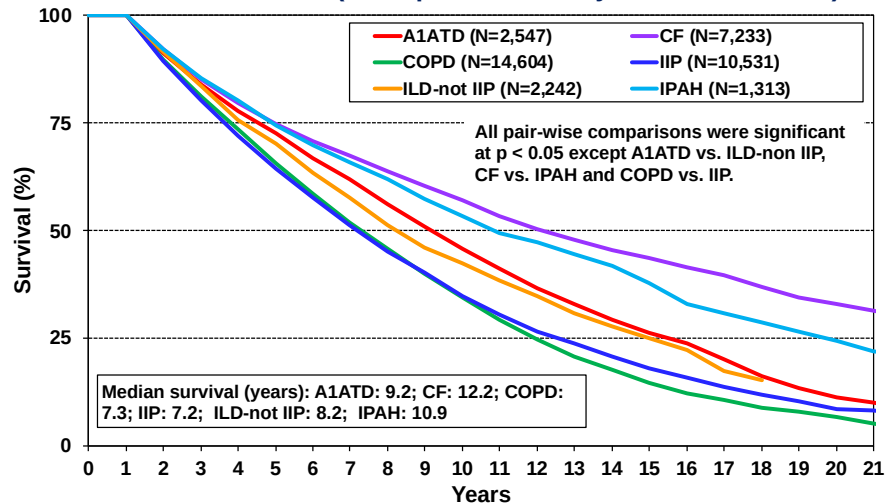
Valapour M, Lehr CJ, Skeans MA, et al. OPTN/SRTR 2017 Annual data Report: Lung. *Am J Transplant* 2019; 19(Suppl 2):404-484

2 - Sopravvivenza mediana dopo il trapianto polmonare in base alla patologia di fondo

Adult Lung Transplants Kaplan-Meier Survival by Major Diagnosis (Transplants: January 1990 – June 2016)



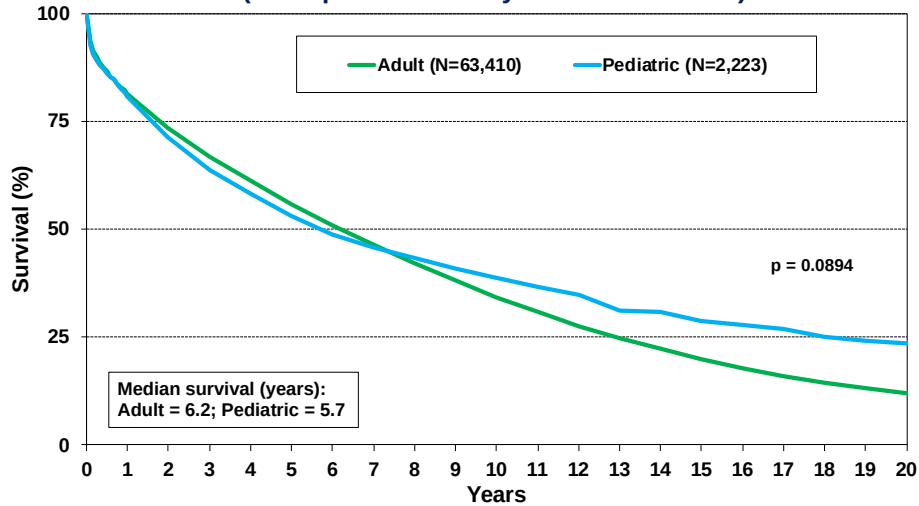
Adult Lung Transplants Kaplan-Meier Survival by Major Diagnosis Conditional on Survival to 1 Year (Transplants: January 1990 – June 2016)



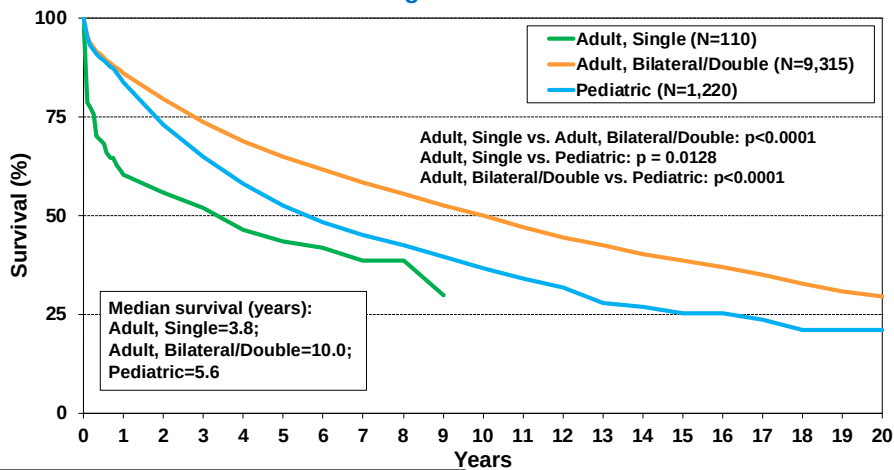
Chambers DC, Cherikh WS, Goldfarb SB, et al. The International Thoracic Organ Transplant registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fifth adult lung and heart-lung transplant report – 2018; Focus theme: multiorgan transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2018; 37:1169-1183

3 - Programma di trapianti polmonari pediatrici

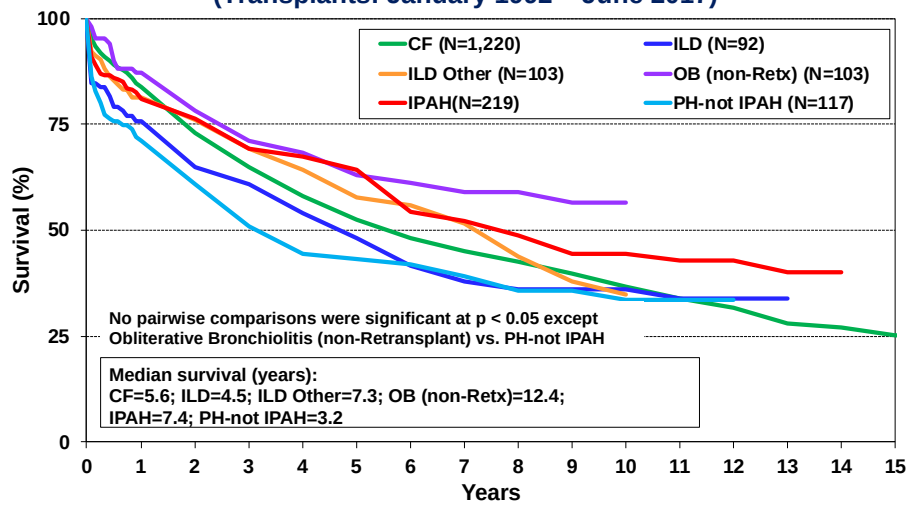
Lung Transplants
Kaplan-Meier Survival by Recipient Age Group
 (Transplants: January 1992 – June 2017)



Lung Transplants
Kaplan-Meier Survival by Recipient Age Group and Procedure
 (Transplants: January 1992 – June 2017)
 Diagnosis: CF



Pediatric Lung Transplants Kaplan-Meier Survival by Diagnosis (Transplants: January 1992 – June 2017)



Gestione assistenziale del soggetto candidabile al trapianto polmonare e uso della ossigenazione a membrana extracorporea (ECMO) per il trattamento invasivo dell'insufficienza respiratoria grave.
Linee d'indirizzo della Regione Toscana – Organismo Toscano per il Governo Clinico

APPENDICE D - Riferimenti delle principali strutture regionali coinvolte

Centro Trapianti del Polmone – AOU Senese

Responsabile: Dott. Luca Luzzi – Tel. segreteria 0577/586140/5735 – Cell. 348 6596429 – mail: l.luzzi@ao-siena.toscana.it

Centro Regionale di Riferimento per la Sarcoidosi ed altre Interstiziopatie – Coordinamento Regionale per le Malattie Rare Polmonari – AOU Senese

Responsabile facente funzioni: Prof. Piersante Sestini – Tel. segreteria: 0577/586710-94 – Cell. 333 5371302 – mail: piersante.sestini@unisi.it

SOD di Rianimazione e Medicina Critica – AOU Senese

Direttore: Prof. Sabino Scolletta – Tel. 0577 585738 – mail sab.scolletta@ao-siena.toscana.it

Rete Regionale per la Fibrosi Cistica

- Centro Regionale di Riferimento per la Fibrosi Cistica – AOU Meyer

Responsabile: Dott. Giovanni Taccetti – Tel. 055/5662510/2474 – Cell. 339 8600788 – mail: giovanni.taccetti@meyer.it

- Unit per la Fibrosi Cistica (Adulti) – SOD Malattie Infettive e Tropicali – AOU Careggi

Responsabile: Dott.ssa Silvia Bresci – Tel. 055/7949533 – Cell. 329 3522843 – mail: brescis@aou-careggi.toscana.it

- Servizio di Supporto per la Fibrosi Cistica – Pediatria dell'Ospedale di Livorno

Responsabile: Dott.ssa Amalia Negri – Tel. 0586 223270 – Cell. 348 3168757 – mail: amalia.negri@uslnordovest.toscana.it

- Servizio di Supporto per la Fibrosi Cistica – Pediatria dell'Ospedale di Grosseto

Responsabile: Dott. Leonardo Croci – Tel. 0564 483285 – Cell. 338 4846322 – mail: leonardo.croci@uslsudest.toscana.it

Centro Regionale di Riferimento per l'ECMO

Responsabile: Dott. Adriano Peris – Tel. 055/7947823 – mail: perisa@aou-careggi.toscana.it

- Unit ECMO: Responsabile Dott. Giovanni Cianchi - Tel. 055/7947823 – Cell. 3472265172 – mail:

cianchig@aou-careggi.toscana.it

ALLEGATI

Allegato 1

Ossigenazione a membrana extracorporea (ECMO) nella fibrosi cistica in età pediatrica

Allegato 2

Scheda 1 e 2 per la Pianificazione Condivisa delle Cure (Legge n. 219/2017)

Allegato 3

Fisioterapia e Riabilitazione nel paziente in attesa di trapianto polmonare

Allegato 4

Supporto psicologico del paziente con grave insufficienza respiratoria acuta in Terapia Intensiva

Allegato 5

Gravi insufficienze d'organo – Insufficienza respiratoria grave/ARDS, patologie acute e non in lista di trapianto polmonare

Allegato 6

Trattamento ECMO per ARDS correlato a Covid-19 in Regione Toscana



Allegato 1

Firenze, Gennaio 2019

Accordo per la realizzazione di un "percorso terapeutico per consentire di utilizzare l'ossigenazione a membrana extracorporea (ECMO) come bridge al trapianto polmonare o per il trattamento di una fase acuta grave di esacerbazione polmonare nei soggetti con fibrosi cistica di età pediatrica".

Il Centro Regionale di Riferimento per la Fibrosi Cistica (CRRFC) della Toscana ha sede presso l'AOU Meyer ed ha una consolidata esperienza di gestione, inserimento in lista e follow-up di una numerosa popolazione di malati sia adulti che di età inferiore ai 18 anni.

I pazienti adulti con FC vengono ricoverati dal 2009 presso la SOD di Malattie Infettive e Tropicali dell'AOU Careggi. Quei soggetti vengono seguiti nel loro percorso di cura anche attraverso la consulenza degli pneumologi fino al momento dell'inserimento in lista d'attesa per il trapianto quando il soggetto adulto con fibrosi cistica viene sottoposto a valutazione pneumologica e intensivologica.

Presso l'A.O.U. Meyer, sede del CRRFC, i pazienti affetti da FC di ogni età vengono seguiti per il follow up ambulatoriale. I pazienti in età pediatrica (fino al compimento del 18° anno), vengono trattati anche in regime di ricovero. Il reparto di Rianimazione pediatrica dell'A.O.U. Meyer, sebbene in grado di garantire assistenza mediante ECMO, non dispone delle risorse e delle "skills", presenti presso l'A.O.U. Careggi, per il trasporto ai Centri Trapianti del paziente in corso di trattamento ECMO. Inoltre, non è definito, al momento, un percorso strutturato di gestione di tali pazienti in presenza di riacutizzazioni o aggravamento del grado di insufficienza respiratoria per complicanze intercorrenti.

Al fine di garantire la continuità del percorso terapeutico e la migliore assistenza possibile dei pazienti con FC di età inferiore ai 18 anni, che possono richiedere un supporto invasivo al trattamento dell'insufficienza respiratoria attraverso l'ECMO, è interesse comune puntualizzare gli aspetti gestionali di collaborazione tra le due Aziende.

Per questo motivo i professionisti dell'AOU Meyer e dell'AOU Careggi coinvolti nel percorso di cura del paziente con FC hanno redatto il documento Allegato 1 che, con la presente, viene condiviso e approvato delle due Direzioni Sanitarie.

Le Direzioni danno inoltre mandato al gruppo di professionisti di procedere ad attento monitoraggio del percorso, alla sua rivalutazione periodica e all'eventualmente aggiornamento della procedura allegata che potrà avvenire ogni 2 anni.

Dott.ssa Lucia Turco
Direttore Sanitario AOU Careggi

Dott.ssa Francesca Bellini
Direttore Sanitario AOU Meyer



Allegato 1.

Percorso terapeutico per consentire di utilizzare l'ossigenazione a membrana extracorporea (ECMO) come bridge al trapianto polmonare o per il trattamento di una fase acuta grave di esacerbazione polmonare nei soggetti con fibrosi cistica di età pediatrica

PREMESSE

Il trapianto polmonare (TP) rappresenta per i soggetti con fibrosi cistica (FC) un'opzione terapeutica in presenza di insufficienza d'organo terminale, quando le risorse terapeutiche non sono in grado di rendere reversibile l'insufficienza d'organo e di impedire un ulteriore aggravamento del danno polmonare. Sono ben definiti i criteri d'inclusione e di esclusione per il *referral* di un soggetto al Centro Trapianti e la successiva inclusione in lista d'attesa (1, 2). I registri internazionali segnalano che il 16% del totale dei TP ed il 25% dei trapianti polmonari bilaterali è eseguito in soggetti con FC, rappresentando perciò la terza indicazione per frequenza al TP (3). In Italia la FC rappresenta il 25.5% di tutte le indicazioni al TP (4)

I diversi paesi hanno adottato diverse politiche di allocazione degli organi: tutte sono basate sull'emergenza clinica e perciò tengono conto della gravità dell'insufficienza respiratoria e del rischio di morte in lista d'attesa e nel primo anno dopo il TP. In Italia i Centri Trapianti hanno aderito dall'ottobre 2010 ad un programma d'"emergenza", offerto ai soggetti già inseriti in lista d'attesa per TP, di età inferiore ai 50 anni, che per un peggioramento richiedono ventilazione meccanica invasiva o ECMO (5, 6). I criteri di esclusione dal programma di "emergenza" sono rappresentati da sepsi, insufficienza multi-organo, shock emorragico, danno neurologico o dall'uso di un supporto respiratorio invasivo già attivo da più di 14 giorni. Tutti i polmoni disponibili nel paese devono essere disponibili in primis per il trapianto "urgente" e questa priorità non può durare più di 3 settimane (5, 6). Un programma di emergenza simile è in vigore anche in Francia (7).

L'ossigenazione a membrana extracorporea (ECMO) è considerata attualmente un supporto respiratorio invasivo che consente, anche nei soggetti con FC, una migliore prognosi rispetto alla ventilazione meccanica invasiva (8-10). Si tratta di un supporto complesso e non scevro da complicanze anche importanti, ma che può essere gestito anche con il soggetto sveglio e cooperante in respiro spontaneo o in respiro spontaneo con il supporto intermittente di ventilazione non invasiva con maschera nasale o oro-nasale oppure in respiro assistito con ventilazione invasiva attraverso intubazione tracheale (5-7, 8-10).

Rappresenta un supporto respiratorio che può essere mantenuto per giorni e settimane e che può essere perciò considerato come un "bridge" al trapianto polmonare. I fattori associati ad una migliore prognosi nell'uso dell'ECMO sono rappresentati dal mantenimento del respiro spontaneo e da un alto volume di utilizzo nei Centri Trapianto (9, 10).



All'uso dell'ECMO nella fase precedente al TP è associata una prognosi peggiore nel post-trapianto, specie nel primo anno, rispetto a coloro che sono stati trapiantati senza necessità di supporto respiratorio invasivo (7, 8). Peraltro, l'ECMO offre l'opportunità di eseguire il trapianto quando si verifica un aggravamento brusco e rilevante. E' anche noto che una situazione clinica più grave dei soggetti con FC in lista d'attesa, come indicato da un elevato score di allocazione polmonare, si associa ad una mortalità maggiore nel primo anno dopo il TP, rispetto ai soggetti trapiantati con una situazione clinica meno grave (11).

L'ECMO è stata impiegata con successo ed efficacia rispetto al solo supporto ventilatorio convenzionale anche nel trattamento dell'insufficienza respiratoria acuta grave dell'adulto (ARDS) (12). Situazioni di riacutizzazione o aggravamento del grado d'insufficienza respiratoria per complicanze intercorrenti, non necessariamente espressione di progressione della malattia di base, si possono verificare anche nei soggetti con FC di qualsiasi età: in questo caso, come verificato anche nella esperienza in adulti con FC presso l'AOU Careggi, l'insufficienza respiratoria può essere reversibile e si può perciò procedere allo svezzamento dall'ECMO, ripristinando la situazione clinica precedente all'aggravamento.

In una recente rassegna di 259 soggetti con fibrosi cistica inseriti in lista d'attesa in uno dei Centri Trapianti italiani nel periodo 2010-2014, 38 (14.7%) avevano un'età inferiore ai 18 anni (mediana di età e range interquartile, rispettivamente di 15.3 e 12.5-17 anni) (4). Considerando questi soggetti in età pediatrica, non vi erano differenze significative nel numero di trapianti eseguiti (24 = 63.2%), nella durata della lista d'attesa nei soggetti trapiantati (mediana e range interquartile rispettivamente di 0.8, 0.5-1.3 anni) e nella mortalità in lista d'attesa (23.7%) rispetto ai soggetti con fibrosi cistica di età superiore ai 18 anni (10).

57/259 (22.0%) sono stati trapiantati in "urgenza", secondo il protocollo in atto in Italia dal 2010: l'80.7% di questi soggetti ha avuto un trapianto bipolmonare rispetto ad un 55.9% di coloro che erano stati trapiantati senza urgenza ($p < 0.001$); la mortalità in lista d'attesa (19.3%) era paragonabile a quella dei trapiantati senza urgenza, ma la mortalità entro i primi 12 mesi dopo il trapianto (24.6%) era più elevata rispetto ai trapiantati con modalità standard (8.9%) ($p < 0.01$) (4).

Al momento della stesura di questo protocollo il Centro Regionale di Riferimento per la Fibrosi Cistica (CRRFC) della Toscana, ha già una consolidata esperienza di gestione, inserimento in lista e follow-up di una numerosa popolazione di malati sia adulti che di età inferiore ai 18 anni, con dati di sopravvivenza (sia in lista, che post trapianto) analoghi a quanto riportato in letteratura e in altri centri (www.fibrosicisticatoscana.org).

I pazienti adulti con FC vengono ricoverati dal 2009 presso la SOD di Malattie Infettive e Tropicali dell'AOU Careggi. Quei soggetti inseriti in lista d'attesa per trapianto sono valutati con controlli ambulatoriali mensili ed almeno due ricoveri/anno: il trattamento medico viene intensificato ed ottimizzato e ciò può comprendere una nutrizione "invasiva" (supplementazione enterale notturna attraverso gastrostomia percutanea), l'ossigeno-terapia e la ventilazione non invasiva anche domiciliari. Per quest'ultima il team si avvale delle consulenze degli pneumologi. Al momento dell'inserimento in lista d'attesa per il trapianto il



soggetto adulto con fibrosi cistica viene sottoposto a valutazione pneumologica e intensivologica. È stato identificato un percorso di monitoraggio e trattamento intensivi e/o subintensivi, che può prevedere, presso il reparto di Subintensiva di Medicina e/o Terapia Intensiva dell'AOUC Careggi, anche l'uso dell'ECMO come bridge al trapianto nel caso di peggioramento importante dell'insufficienza respiratoria cronica.

Presso l'A.O.U. Meyer, sede del CRRFC, i pazienti affetti da FC di ogni età vengono seguiti per il follow up ambulatoriale. I pazienti in età pediatrica (fino al compimento del 18° anno), vengono trattati anche in regime di ricovero, in presenza di un peggioramento clinico intercorrente che richieda l'ospedalizzazione. Il reparto di Rianimazione pediatrica dell'A.O.U. Meyer, sebbene in grado di garantire assistenza mediante ECMO, non dispone delle risorse e delle *skills*, presenti presso l'A.O.U. Careggi, per il trasporto ai Centri Trapianti del paziente in corso di trattamento ECMO. Inoltre, non è definito, al momento, un percorso strutturato di gestione di tali pazienti in presenza di riacutizzazioni o aggravamento del grado di insufficienza respiratoria per complicanze intercorrenti.

SCOPO

Questo documento ha perciò lo scopo di strutturare il percorso terapeutico dei pazienti con FC di età inferiore ai 18 anni, che possono richiedere un supporto invasivo al trattamento dell'insufficienza respiratoria attraverso l'ECMO, identificando gli aspetti gestionali di collaborazione necessari fra AOUC Meyer e AOUC Careggi.

Questo documento di valenza gestionale e organizzativa non entrerà nel merito dei protocolli clinici di trattamento della fibrosi cistica in fase d'insufficienza respiratoria acuta o cronica, del trattamento dell'insufficienza respiratoria cronica o acuta su cronica, della gestione e delle modalità di impiego dell'ECMO o del trasporto con supporto ECMO. Per tutti questi argomenti si deve fare riferimento ai protocolli specifici di trattamento.

CAMPO DI APPLICAZIONE

L'eventualità d'impiego dell'ECMO nel trattamento dell'insufficienza respiratoria acuta o acuta su cronica gravi, quando il trattamento con ventilazione non invasiva ed ossigenoterapia non è più sufficiente a mantenere un livello sufficiente di ossigenazione ed un $\text{pH} > 7.30$ nel sangue arterioso, si può verificare nelle seguenti due situazioni:

- a) soggetti con fibrosi cistica di età inferiore ai 18 anni, **inseriti in lista d'attesa** per il trapianto polmonare o trapianto polmonare ed altri organi (fegato o rene);
- b) soggetti con fibrosi cistica di età inferiore ai 18 anni, **non inseriti in lista d'attesa** per il trapianto polmonare, nei quali, **imprevedibilmente**, si verifica una **fase acuta e grave di esacerbazione della malattia polmonare con insufficienza respiratoria**, potenzialmente reversibile e senza segni di insufficienza di altri organi; questa è una eventualità molto più rara della precedente.



RESPONSABILITA'

Il percorso terapeutico per poter garantire l'opportunità di impiego dell'ECMO in età pediatrica implica il coinvolgimento di diversi professionisti, che devono coordinarsi secondo le modalità sotto riportate. I **professionisti coinvolti** sono:

- i. Lo specialista della fibrosi cistica del CRRFC dell'AOU Meyer
- ii. L'anestesista-intensivista dell'AOU Meyer
- iii. L'anestesista-intensivista della SOD Cure Intensive del Trauma e Gravi Insufficienze d'Organo dell'AOU Careggi, che a sua volta coinvolge le altre figure professionali del team dell'ECMO
- iv. Lo specialista in FC della SOD di Malattie Infettive e Tropicali dell'AOU Careggi, dove vengono ricoverati gli adulti con FC
- v. Gli specialisti del Centro Trapianti, che ha incluso in lista d'attesa il soggetto con fibrosi cistica

Le decisioni assunte dai professionisti indicati sono riportate nella cartella ambulatoriale del soggetto con FC e rese note ai colleghi dei reparti implicati (vedi sopra), con le modalità previste nelle singole unità operative.

MODALITÀ OPERATIVE

Per semplificare, si suddividono i soggetti in età pediatrica indicati in Campo di Applicazione in **due categorie**, ai quali corrispondono **due distinti percorsi** terapeutici:

- 1. Soggetti con FC di peso inferiore ai 40 Kg ed età inferiore ai 15 anni (Percorso 1);**
- 2. Soggetti con FC di peso superiore ai 40 Kg ed età superiore ai 15 anni (Percorso 2).**

Ovviamente questa suddivisione tiene conto di: i) possibili difficoltà nella gestione durante la degenza, sia per la dotazione tecnologica che per le abilità ed esperienza del personale operante; ii) facilità di adattamento ed affidamento del soggetto con fibrosi cistica e dei suoi familiari ad una realtà con la quale si ha o non si ha consuetudine; iii) aspetti tecnici di operatività dell'ECMO, in particolare del tipo di circuito da utilizzare. Di seguito è indicato il setting in cui viene assunta la decisione per l'uno o l'altro percorso.

Il primo incontro dei professionisti avviene subito dopo o nell'imminenza dell'inclusione in lista d'attesa presso un Centro Trapianti oppure quando c'è orientamento all'uso di una modalità invasiva di trattamento dell'insufficienza respiratoria acuta nei soggetti non ancora inclusi in lista d'attesa.

A questo primo incontro, nel caso del paziente già inserito in lista d'attesa per il trapianto, si verbalizzano nella cartella ambulatoriale del soggetto con fibrosi cistica i seguenti aspetti:

- riferimenti telefonici e mail del Centro Trapianti;
- criteri di gestione in caso di aggravamento del paziente in lista di attesa e tempistiche di centralizzazione al Centro Trapianti, in base alle loro politiche aziendali;
- data di inserimento in lista d'attesa per il trapianto;
- scelta del **Percorso 1** o del **Percorso 2**;



- avvenuta comunicazione al Centro Trapianti del percorso terapeutico prescelto e dei referenti intensivisti;
- presa d'atto ed annotazione dei dati clinici salienti riportati nella lettera di presentazione del CRRFC al Centro Trapianti e della eventuale successiva valutazione eseguita presso il Centro Trapianti;
- recapiti telefonici e mail dei professionisti A.O.U. Careggi e A.O.U. Meyer coinvolti;
- modalità di presentazione del soggetto con fibrosi cistica ai professionisti delle Cure Intensive.

Nel caso invece del soggetto con fibrosi cistica in età pediatrica, che non è stato ancora incluso in una lista d'attesa per il trapianto e che aggrava improvvisamente, richiedendo il ricovero in Cure Intensive dell'AOU Meyer per il monitoraggio ed il trattamento, il **percorso 1** diventa **obbligatorio**.

L'aggiornamento tra i professionisti coinvolti sulla situazione clinica del soggetto FC incluso in lista d'attesa avviene attraverso due modalità: i) le lettere di dimissione dei ricoveri (almeno 2/anno) sono inviate dagli specialisti della fibrosi cistica dell'AOU Meyer o AOU Careggi ai colleghi intensivisti e al Centro Trapianti di riferimento; ii) lo specialista della fibrosi cistica richiede delle consulenze ai colleghi intensivisti per aggiornare sulla situazione clinica, prendere decisioni sul setting di degenza più adatto al monitoraggio e al trattamento dell'insufficienza respiratoria cronica o acuta su cronica e sul trattamento da seguire; iii) nel caso che il soggetto con fibrosi cistica sia ricoverato presso un reparto di cure intensive o subintensive, lo specialista con fibrosi cistica quotidianamente si aggiorna e discute con il collega intensivista il trattamento, mantenendo una relazione con il soggetto FC ed i suoi familiari; la comunicazione al soggetto FC ed i suoi familiari sulle condizioni cliniche e le decisioni terapeutiche è invece responsabilità dell'intensivista; iv) nel caso del ricovero presso un reparto intensivo o sub-intensivo, l'intensivista, in collaborazione con lo specialista FC dell'AOU Meyer o dell'AOU Careggi, tiene aggiornato il Centro Trapianti sulle condizioni cliniche e le decisioni terapeutiche.

Percorso 1 (età inferiore ai 15 anni e peso inferiore ai 40 kg)

Il **paziente già in lista** viene ricoverato nei reparti di Pediatria Medica A o B o nei reparti di Subintensiva/Rianimazione Pediatrica dell'A.O.U. Meyer.

Nel caso di ricovero in ambiente non intensivo lo specialista della fibrosi cistica del CRRFC e/o il pediatra informano e aggiornano l'intensivista delle condizioni cliniche del paziente. L'intensivista, a proprio giudizio, può condividere il caso e le modalità di trattamento con il medico della SOD Cure Intensive del Trauma e Gravi Insufficienze d'Organo dell'AOU Careggi.

In base alle condizioni cliniche sono possibili i seguenti percorsi:

- proseguimento del trattamento presso il reparto di Pediatria ed eventuali rivalutazioni;
- trasferimento in un ambiente a maggiore intensità di cura (Subintensiva/Rianimazione Pediatrica);
- trasferimento presso il Centro Trapianti di riferimento, previo contatto e condivisione delle modalità e delle tempistiche di centralizzazione in base alle politiche aziendali del Centro Trapianti e dell'AOU Meyer (N.B.: le



modalità del trasferimento devono essere concordate con l'intensivista in base alle classi *Ehrenwerth*, come definito dalla procedura aziendale PGAZI087)

Nel caso di paziente ricoverato in Subintensiva-Rianimazione Pediatrica, l'intensivista informa il medico di guardia della terapia intensiva della SOD Cure Intensive del Trauma e Gravi Insufficienze d'Organo dell'AOU Careggi e mantiene contatti con il Centro Trapianti di riferimento condividendone il percorso in base alle politiche aziendali.

Se necessario, vengono pianificati, attraverso una valutazione congiunta del medico intensivista dell'A.O.U. Meyer e della SOD Cure Intensive del Trauma e Gravi Insufficienze d'Organo dell'AOU Careggi e/o successivi aggiornamenti sulle condizioni cliniche del paziente, le modalità di trattamento ed il rischio di necessità di supporto invasivo-

Qualora il paziente necessiti di trattamento ECMO sono possibili i seguenti percorsi:

- Prosecuzione del ricovero e gestione del paziente in ECMO presso la Rianimazione Pediatrica dell'A.O.U. Meyer;
- Trasferimento presso la Terapia Intensiva della SOD Cure Intensive del Trauma e Gravi Insufficienze d'Organo dell'AOU Careggi in caso di eccezionali problematiche tecniche o organizzative che impediscano l'impianto dell'ECMO presso la Rianimazione del Meyer. Prosecuzione del ricovero presso la stessa SOD di Careggi;
- In caso di paziente passibile di trasferimento presso il Centro Trapianti di riferimento, si prevede un contatto giornaliero fra medico Rianimatore del Meyer e della SOD Cure Intensive del Trauma e Gravi Insufficienze d'Organo dell'AOU Careggi, in modo da aggiornare sulle condizioni cliniche e verificare il perdurare di condizioni di trasferibilità in ECMO;
- In caso di possibilità di trapianto, il medico rianimatore del AOU Meyer lo notifica immediatamente al medico di guardia della SOD Cure Intensive del Trauma e Gravi Insufficienze d'Organo dell'AOU Careggi, che attiva l'ECMO team dell'AOU Careggi. L'ECMO team dell'AOU Careggi valuta il paziente presso la Rianimazione dell'AOU Meyer. Qualora il supporto ECMO fosse attuato con dispositivi non idonei per il trasferimento in ambulanza, trasferisce il supporto ECMO su dispositivi dell'AOU Careggi certificati per il trasporto. Il trasferimento presso il Centro Trapianti di riferimento, avviene a cura del ECMO team della SOD Cure Intensive del Trauma e Gravi Insufficienze d'Organo dell'AOU Careggi, con la presenza a bordo di medico anestesista rianimatore del AOU Meyer.

I soggetti con fibrosi cistica di età inferiore ai 18 anni, **non inseriti in lista d'attesa** per il trapianto polmonare, nei quali si verifica una esacerbazione della malattia polmonare con grave insufficienza respiratoria, potenzialmente reversibile e senza segni di insufficienza di altri organi, possono beneficiare del trattamento ECMO come *bridge to recovery*. Anche questi pazienti seguono il Percorso 1, sopra descritto.

Percorso 2 (età superiore ai 15 anni e peso superiore ai 40 kg)

Il paziente viene seguito presso gli ambulatori del CRRFC, dove operano anche gli specialisti FC della SOD di Malattie Infettive e Tropicali dell'AOU Careggi,



dedicati in particolare anche ai soggetti inclusi in lista. I ricoveri vengono effettuati, già a partire dall'inclusione in lista d'attesa per il trapianto, presso la SOD di Malattie Infettive e Tropicali dell'AOU Careggi. Questo percorso viene presentato e discusso nelle motivazioni e modalità con il soggetto con FC ed i suoi familiari al momento della discussione e decisione di inserimento in lista d'attesa. La scelta di questo percorso è comunicata anche al Centro Trapianti. Si mantengono contatti con il Centro Trapianti.

Quando un paziente con FC ricoverato presso la SOD di Malattie Infettive e Tropicali dell'AOU Careggi presenta segni di aggravamento del grado di insufficienza respiratoria o presenta motivi di "preoccupazione" sulle sue condizioni da parte dei medici infettivologi, viene richiesta valutazione intensivologica della SOD Cure Intensive del Trauma e Gravi Insufficienze d'Organo dell'AOU Careggi.

In base alle condizioni cliniche sono possibili i seguenti percorsi:

- prosecuzione del trattamento presso il reparto di Malattie Infettive ed eventuali rivalutazioni;
- trasferimento presso la Subintensiva di Medicina del Dr. Pieralli;
- trasferimento presso la SOD Cure Intensive del Trauma e Gravi Insufficienze d'Organo dell'AOU Careggi, nel caso vi sia necessità di un trattamento invasivo dell'insufficienza respiratoria;
- nel caso di paziente stabile, eventuale trasferimento presso il Centro trapianti di riferimento a cura del servizio di emergenza territoriale, senza assistenza di personale medico AOU Careggi;
- nel caso di ricovero presso la SOD Cure Intensive del Trauma e Gravi Insufficienze d'organo, con o senza trattamento ECMO, così come in caso di ricovero presso il reparto di Subintensiva di Medicina, qualora si verifichi la possibilità di trapianto, il trasferimento presso il Centro trapianti di riferimento è a cura dell'ECMO team dell'AOU Careggi con supporto d'organo (es. ventilazione non invasiva, invasiva e/o ECMO) e componenti dell'ECMO team modulati, nel numero e nelle professionalità coinvolte, in base alle condizioni cliniche del paziente e alle condizioni tecniche del trasporto.

Questo percorso è attuato anche nel caso di un episodio di grave insufficienza respiratoria, che richiede un trattamento invasivo, per il soggetto non inserito in lista d'attesa per trapianto. In questo caso si può considerare l'opportunità di una presentazione ad un centro trapianti sia in corso del trattamento invasivo, sia successivamente allo svezzamento da questo.



BIBLIOGRAFIA

1. Hirche TO, Knoop C, Hebestreit H, et al. Practical guidelines: lung transplantation in patients with cystic fibrosis. *Pulmonary Medicine* 2014; Article ID 621342 (<https://doi.org/10.1155/2014/621342>)
2. Snell G, Reed A, Stern M, Hadjiliadis D. The evolution of lung transplantation for cystic fibrosis: a 2017 update. *J Cyst Fibros.* 2017;16:553-64
3. Yusen RD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al; for the International Society for Heart and Lung Transplantation. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-first adult lung and heart-lung transplant report – 2014; focus theme: retransplantation. *J Heart Lung Transplant* 2014;33:1009-24 (<http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2014.08.004>)
4. Borchi B, Barao Ocampo M, Cimino G, Pizzamiglio G, Bresci S, Braggion C. Mortality rate of patients with cystic fibrosis on the waiting list and within one year after lung transplantation: a survey of Italian CF Centers. *Ital J Pediatr* 2018; 44:72 (<https://doi.org/10.1186/s13052-018-0512-y>)
5. Pretagostini R, peritore D, Rizzato L, et al. Urgent lung transplantation national program: the Italian experience. *Transplant Proceed.* 2013;45:2607-9
6. Boffini M, Venuta F, Rea F, et al. Urgent lung transplant programme in Italy: analysis of the first 14 months. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2014;19:795-800
7. Orsini B, Sage E, Olland A, et al. High-emergency waiting list for lung transplantation: early results of a nation-based study. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014;46:e41-7
8. Hayes D, Kopp BT, Preston TJ, et al. Survival of patients with cystic fibrosis on ECMO: analysis of the Extracorporeal Life Support Organization Registry. *Int J Clin Exp Med.* 2014;7:1370-72
9. Schechter MA, Ganapathi AM, Englum BR et al. Spontaneously breathing extracorporeal membrane oxygenation support provides the optimal bridge to lung transplantation. *Transplantation.* 2016;100:2699-704 (doi:10.1097/TP.0000000000001047)
10. Hayes D, Tobias JD, Tumin D. Center volume and extracorporeal membrane oxygenation support to lung transplantation in the Lung Allocation Score era. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;194:317-26
11. Braun AT, Dasenbrook EC, Shah AS, et al. Impact of lung allocation score on survival in cystic fibrosis lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2015;34:1436-41
12. Peek GJ, Elbourne D, Mugford M, et al. Randomised and controlled trial and parallel economic evaluation of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR). *Health Technol Assess* 2010; 14(35) (DOI: 10.3310/hta14350)

REDAZIONE DELLA PROCEDURA

La procedura è stata redatta da:

- Cesare Braggion, CRR Fibrosi Cistica, AOU Meyer
- Anna Silvia Neri, CRR Fibrosi Cistica, AOU Meyer
- Beatrice Borchi, SOD Malattie Infettive e Tropicali, AOU Careggi
- Manuela L'Erario, Cure Intensive, AOU Meyer
- Francesca Melosi, Cure Intensive, AOU Meyer
- Giovanni Cianchi, Cure Intensive del Trauma e Gravi Insufficienze d'Organo, AOU Careggi
- Filippo Pieralli, Subintensiva di Medicina, AOU Careggi



RIFERIMENTI DEI PROFESSIONISTI COINVOLTI DIRETTAMENTE NEI PERCORSI TERAPEUTICI

CRR Fibrosi Cistica, AOU Meyer

Tel. 055 5662474: per parlare con un medico per urgenza tasto 1 o comporre direttamente il tel. 335 6873954 (Infermiere: tel. 335 7102614)
Mail: dhfibrosicistica@meyer.it

C. Braggion: tel 339 8829843, mail c.braggion@meyer.it
AS. Neri: tel 338 2264742, mail a.neri@meyer.it

Cure Intensive, AOU Meyer

Tel. 055 5662476
Mail: picu.meyer@gmail.com

M. L'Erario: tel. 339 7008851, mail: manuela.lerario@meyer.it
F. Melosi: tel. 055 5662476, mail: f.melosi@meyer.it

SOD Malattie Infettive e Tropicali, AOU Careggi

Tel. Responsabile 055 7949482 - Medici tel. 055 7949207/230/242/437/293/484,
Reparto tel. 055 7949294/395/553 - Day Hospital tel. 055 7949423,
Coordinatrice Infermieristica tel. 055 7949799 - Resp. Infermieristico Degenza
tel. 055 7949208, Fax 0557949208

Mail: mit@aou-careggi.toscana.it

B. Borchini: tel. 055 7949293/553, mail: borchib@aou-careggi.toscana.it

Sub-Intensiva di Medicina, AOU Careggi

Tel. 055 7946129
Mail: pierallif@aou-careggi.toscana.it

Cure Intensive del Trauma e Gravi Insufficienze d'Organo, AOU Careggi

Tel. 055 7947823
Mail: perisa@aou-careggi.toscana.it

ECMO-Team

G. Cianchi: tel. 055 7947823, mail: cianchig@aou-careggi.toscana.it

Allegato 2

Pianificazione condivisa delle cure – Scheda 1*Decisioni in merito alla proposta di trapianto polmonare*

Cognome _____ Nome _____
 Nato/a a _____ Prov. _____ il _____
 Residente in _____ Cap _____ Prov. _____
 Via/P.zza _____ N. _____
 Documento d'identità _____ N. _____
 Recapito telefonico _____ E-mail _____

Affetto da _____, in cura presso _____

Questa scheda ha il duplice obiettivo di illustrare e facilitare il percorso di informazione, comunicazione e condivisione tra Lei e i suoi curanti sulla proposta del trapianto polmonare, e di raccogliere le Sue decisioni in merito. Questa scheda potrà essere stampata su carta intestata della struttura specialistica proponente: l'originale controfirmato verrà consegnato a Lei, una copia al Suo fiduciario ed un'ulteriore copia dovrà essere allegata alla cartella clinica. In alternativa, è possibile sostituire questa scheda con una simile, che garantisca comunque il rispetto dei contenuti.

Le chiediamo di indicarci se ha depositato presso il Comune di residenza o un Notaio un documento sulle Disposizioni Anticipate di Trattamento (DAT) o "*testamento biologico*", come stabilito dalla Legge n. 219 del 22.12.2017 "*Norme in materia di consenso informato e di disposizioni anticipate di trattamento*". La compilazione di questa scheda per la Pianificazione Condivisa delle Cure (PCC) non andrà ad interferire o contrastare con le Sue eventuali DAT. Le DAT sono infatti disposizioni che ogni persona, anche in stato attuale di salute, può prendere in merito a possibili terapie ed accertamenti diagnostici, nel caso di un'eventuale futura e persistente incapacità di autodeterminarsi. La PCC, come stabilito dalla stessa legge, riguarda invece persone già affette da una patologia cronica ed invalidante o caratterizzata da un'inarrestabile evoluzione con prognosi infausta: esse possono esprimere la propria volontà di consenso o rifiuto rispetto agli interventi diagnostici o alle terapie proposte dal medico in rapporto all'evoluzione della malattia. Nel caso della PCC il dialogo con i sanitari e le informazioni che riceverà Le consentiranno di conoscere gli scenari futuri e prevedibili della malattia e perciò di esprimere le Sue decisioni in merito.

- *Ha depositato presso il Comune di residenza o presso un notaio un documento sulle Disposizioni Anticipate di Trattamento (DAT) o "testamento biologico"?*

SI

NO

Le ricordiamo che la decisione definitiva sul Suo inserimento in lista d'attesa per il trapianto polmonare sarà a carico dei sanitari del Centro Trapianti, dopo che avrà firmato il Suo consenso all'intervento chirurgico e ad altre evenienze connesse con il trapianto. La decisione finale del Centro Trapianti sull'immissione in lista Le sarà comunicata insieme alle informazioni relative al da farsi al momento della chiamata per il possibile intervento chirurgico, ad un programma di controlli durante la lista d'attesa e a possibili variazioni ed integrazioni del programma terapeutico. Le ricordiamo, inoltre, che le decisioni da Lei prese e contenute in questa scheda non influiranno in alcuno modo sulla decisione di una Sua inclusione in lista d'attesa e saranno pienamente rispettate, secondo quanto predisposto dalla Legge n. 219 del 22.12.2017.

Di seguito indichi con nome e cognome i sanitari, che hanno contribuito a fornirLe tutte le informazioni necessarie per la comprensione dei risvolti relativi all'opzione del trapianto polmonare, che Le è stata proposta:

- Medico di medicina generale/Pediatra di libera scelta: _____
- Medico specialista, che Le ha proposto il trapianto: _____
- Psicologo del Centro specialistico: _____
- Medico del Centro Trapianti: _____
- Psicologo del Centro Trapianti: _____
- Medico palliativista: _____
- _____

Di seguito può indicare uno o più familiari o altra persona non della famiglia, che ha coinvolto in questa fase per facilitare la Sua comprensione ed il confronto con i sanitari sulle decisioni da prendere intorno alla proposta di trapianto polmonare:

- _____
- _____
- _____

L'art. 5 della legge n. 219 indica che Lei può nominare una persona di fiducia (*fiduciario*), che può rappresentare le Sue istanze e decisioni prese nelle relazioni con il personale e le strutture sanitarie, nel caso di Sua incapacità a farlo in prima persona. Indichi di seguito se intende nominare un fiduciario:

SI

NO

I dati del fiduciario sono i seguenti:

Cognome _____ Nome _____

Nato/a a _____ Prov. _____ il _____

Residente in _____ Cap _____ Prov. _____

Via/P.zza _____ N. _____

Documento d'identità _____ N. _____

Recapito telefonico _____ E-mail _____

Indichi se ha ricevuto sufficienti informazioni e chiarimenti dai sanitari sopra indicati sui seguenti aspetti, che potranno essere rilevanti per le Sue decisioni definitive sul trapianto polmonare:

- *Le ragioni che hanno portato i sanitari a proporle il trapianto polmonare* SI NO
- *Gli accertamenti eseguiti in accordo con il Centro Trapianti per valutare se Lei è idoneo al trapianto polmonare ed i relativi risultati* SI NO
- *La presenza di controindicazioni relative o di aspetti clinici, per i quali è stato suggerito di modificare e/o intensificare la terapia ed i relativi obiettivi da raggiungere durante la permanenza in lista d'attesa* SI NO
- *Come raggiungere il Centro Trapianti nel caso di chiamata per il possibile intervento di trapianto* SI NO
- *La possibilità durante l'attesa che un aggravamento imprevisto possa rendere molto precaria la Sua situazione e richiedere il suo trasferimento in un reparto di Cure Intensive allo scopo di intensificare il trattamento dell'insufficienza respiratoria con l'intubazione tracheale e/o l'ossigenazione a membrana extracorporea (ECMO): nel caso sia previsto dal Centro Trapianti e non vi siano controindicazioni, è possibile attivare il trapianto "urgente" con le relative modalità* SI NO
- *In cosa consiste l'intervento chirurgico di trapianto polmonare e come sarà organizzata la degenza nell'immediato post-trapianto fino alla dimissione* SI NO
- *La tempistica e gli accertamenti da eseguire ai controlli nel post-trapianto sia presso il Centro Trapianti che presso il Centro specialistico* SI NO
- *I farmaci che dovranno essere somministrati con continuità nel post-trapianto, le relative modalità di somministrazione ed i più comuni effetti collaterali* SI NO
- *Le informazioni generali sulle precauzioni e sui comportamenti da tenere durante la vita quotidiana nel post-trapianto (alimentazione, luoghi da frequentare, attività fisico-sportiva, ripresa del lavoro, etc.)* SI NO
- *I vantaggi sulla sopravvivenza e la qualità di vita che il trapianto polmonare può comportare* SI NO
- *I dati, che derivano dall'esperienza su ampie casistiche, sulla sopravvivenza nella fase di attesa per il trapianto e nel post-trapianto, sulle possibili complicanze che possono intervenire nel post-trapianto, il loro significato ed il loro trattamento* SI NO
- *La possibilità e le limitazioni del ri-trapianto polmonare, nel caso di danno importante ed irreversibile all'organo trapiantato* SI NO

Nel caso che uno o più degli aspetti sopra riportati siano poco chiari non esiti a richiedere chiarimenti e a prendere il tempo necessario per le Sue decisioni.

Sulla base delle informazioni ricevute e di quanto da Lei maturato in questa fase attraverso il dialogo con i sanitari, Le chiediamo di rispondere alle seguenti domande, che definiscono le Sue decisioni, di cui tener conto dal momento in cui è stato inserito in lista d'attesa per il trapianto polmonare:

- *(1) È d'accordo ad essere inserito in lista d'attesa con la finalità di essere sottoposto, quando possibile, all'intervento chirurgico di trapianto polmonare?*

SI

NO

Nel caso non sia d'accordo nell'intraprendere l'opzione del trapianto polmonare, si potrà affidare, come Le è stato illustrato, al percorso di terapia palliativa per il trattamento di sintomi come la fatica a respirare, il dolore, l'ansia o altri sintomi. Il trattamento palliativo affiancherà quello di cura abituale, proposto e monitorato dagli specialisti, che continueranno ad averla in cura.

- *(2) Nel caso abbia acconsentito al trapianto polmonare, è d'accordo nell'essere trasferito, in caso di aggravamento importante durante l'attesa, in un reparto di Cure Sub-Intensive ed Intensive per essere sottoposto, se è indicata l'attivazione del trapianto "urgente", ad un trattamento invasivo dell'insufficienza respiratoria che può prevedere l'intubazione tracheale e/o l'ossigenazione a membrana extracorporea (ECMO)?*

SI

NO

- *(3) Nel caso di risposta affermativa alla domanda n. 2, può scrivere di seguito delle precisazioni in merito al trattamento intensivo durante la degenza nel reparto di Cure Intensive:*

Nel caso di risposta negativa alla domanda n. 2, si potrà affidare, come Le è stato illustrato, al percorso di terapia palliativa per il trattamento di sintomi come la fatica a respirare, il dolore, l'ansia o altri sintomi. Il trattamento palliativo affiancherà quello di cura abituale, proposto e monitorato dagli specialisti, che continueranno ad averla in cura.

- *(4) Nel caso sia controindicato o non previsto il trapianto con modalità urgenti e si verificasse un aggravamento importante dell'insufficienza respiratoria, che richiedesse il trasferimento in un reparto di Cure Sub-Intensive e/o Intensive ed una terapia invasiva con intubazione tracheale e/o l'ossigenazione a membrana extracorporea (ECMO), chiedo che vengano posti in essere i trattamenti di seguito indicati e rifiutati quelli sotto indicati:*

Trattamenti accettabili:

Trattamenti rifiutati:

- *(5) Nel caso si verificasse il decesso durante l'attesa per il trapianto o durante l'intervento chirurgico di trapianto polmonare o nell'immediato post-operatorio, si precisano le seguenti volontà:*

Si precisa che tali volontà sono persistenti nel futuro salvo revoca.

Si dichiara inoltre di essere consapevoli che le decisioni e volontà espresse nella presente scheda sono vincolanti, ai sensi dell'art.5 della legge n. 219, per medico ed equipe sanitaria, qualora mi venissi a trovare in condizione di incapacità ad esprimere il mio consenso; inoltre, che è possibile revocare in tutto o in parte le decisioni espresse e modificarle in relazione all'evoluzione della malattia o ad una proposta dei sanitari.

Anche i miei familiari che hanno condiviso le informazioni ed il dialogo con i sanitari e le decisioni prese, sono a conoscenza che queste sono vincolanti, anche nel caso si verificasse qualche evento al domicilio, che producesse una mia incapacità ad esprimerle.

Il presente documento è stato redatto in modo conforme a quanto indicato dall'art. 5, comma 3 e 4, della legge n. 219 ed è sottoscritto dalle seguenti persone:

Il/la paziente _____ firma _____

Il medico _____ firma _____

Il fiduciario _____ dichiara di accettare l'incarico (la firma può essere apposta anche in un secondo momento: in questo caso questo documento sarà riconsegnato, completo di tutte le firme, in originale al paziente, in copia al fiduciario ed una copia sarà allegata alla cartella clinica)

firma _____

Altro sanitario _____ firma _____

Altro sanitario _____ firma _____

Altro sanitario _____ firma _____

Familiare _____ firma _____

Familiare _____ firma _____

Familiare _____ firma _____

Data _____

Allegato 2

Pianificazione condivisa delle cure – Scheda 2

Questa scheda ha lo scopo di registrare la comunicazione e la condivisione delle scelte tra persona assistita ed equipe curante, dopo l'inclusione o meno in lista d'attesa per il trapianto polmonare. Per una verifica delle decisioni prese o quando l'evoluzione clinica della malattia e/o delle volontà della persona assistita renderà necessario un aggiornamento della precedente pianificazione (scheda 1), i componenti del team di cura utilizzeranno questa scheda.

Data _____
Sanitario _____

Pianificazione condivisa delle cure – CON IL PAZIENTE

Pianificazione condivisa delle cure – CON I FAMILIARI e/o FIDUCIARIO

Data _____
Sanitario _____

Pianificazione condivisa delle cure – CON IL PAZIENTE

Pianificazione condivisa delle cure – CON I FAMILIARI e/o FIDUCIARIO

Data _____
Sanitario _____

Pianificazione condivisa delle cure – CON IL PAZIENTE

Pianificazione condivisa delle cure – CON I FAMILIARI e/o FIDUCIARIO

Data _____
Sanitario _____

Pianificazione condivisa delle cure – CON IL PAZIENTE

Pianificazione condivisa delle cure – CON I FAMILIARI e/o FIDUCIARIO

Data _____
Sanitario _____

Pianificazione condivisa delle cure – CON IL PAZIENTE

Pianificazione condivisa delle cure – CON I FAMILIARI e/o FIDUCIARIO

Data _____
Sanitario _____

Pianificazione condivisa delle cure – CON IL PAZIENTE

Pianificazione condivisa delle cure – CON I FAMILIARI e/o FIDUCIARIO

Data _____
Sanitario _____

Pianificazione condivisa delle cure – CON IL PAZIENTE

Pianificazione condivisa delle cure – CON I FAMILIARI e/o FIDUCIARIO

Data _____
Sanitario _____

Pianificazione condivisa delle cure – CON IL PAZIENTE

Pianificazione condivisa delle cure – CON I FAMILIARI e/o FIDUCIARIO

Data _____
Sanitario _____

Pianificazione condivisa delle cure – CON IL PAZIENTE

Pianificazione condivisa delle cure – CON I FAMILIARI e/o FIDUCIARIO

Fisioterapia e Riabilitazione nel paziente in attesa di trapianto polmonare

L'European Respiratory Society (ERS) e l'American Thoracic Society (ATS) definiscono la Riabilitazione Polmonare "multidisciplinare, evidence based, comprensiva di interventi sintomatici", avente lo scopo di "ottimizzare lo status funzionale, aumentare la partecipazione, ridurre i costi sanitari e rendere le manifestazioni della malattia stabili o reversibili".

Nel caso del trapianto polmonare sia l'aspetto riabilitativo che la fisioterapia sintomatica devono fare parte integrante del piano di cura individuale allo scopo di predisporre le migliori condizioni biomeccaniche della pompa respiratoria alla ricezione del nuovo organo. In uno studio del 2009 Costache esaminò gli esiti di 123 pazienti (48 con BPCO, 39 con Fibrosi cistica e 29 con fibrosi idiopatica), trapiantati dal 1990 al 2008 presso l'ospedale di Grenoble (1). Lo studio aveva un gruppo di controllo di coorte storica con un confronto prima/dopo rispetto all'introduzione di correttivi di terapia, fra cui viene citata come preminente la riabilitazione polmonare. L'incremento di sopravvivenza a 1, 2 e 5 anni, in rapporto alla riabilitazione polmonare, risultò di oltre il 30% nella popolazione globale ma nelle persone con FC la sopravvivenza passò dal 52% al 100% ad 1 anno, al 94% a 2 anni e dal 25% al 94% a 5 anni.

La letteratura sulla riabilitazione respiratoria nei malati in lista di attesa per trapianto polmonare è molto scarsa; la revisione sistematica più recente è del 2017 e riguarda pazienti non ricoverati in ambiente intensivo (2). Per questi pazienti le indicazioni di trattamento sono le stesse del programma di esercizio cardiopolmonare per le malattie croniche, compresi il livello di esercizio, calcolato in base al massimo consumo di ossigeno individuale, e la durata del training non inferiore alle 6-8 settimane. La fisioterapia respiratoria a scopo di clearance delle secrezioni bronchiali dovrebbe essere mantenuta ad un livello di sorveglianza molto elevata ma limitata al trattamento sintomatico.

I pazienti che aspettano il trapianto in regime di ricovero intensivo, soprattutto se in bridge con ECMO veno-venoso, devono essere considerati un sottogruppo a parte, costituito prevalentemente da soggetti giovani senza deficit funzionali, la cui principale indicazione riabilitativa dovrebbe essere la prevenzione del decondizionamento fisico: "*Priority for patients in respiratory failure waiting for transplantation should be active physiotherapy. If that cannot be allowed using invasive ventilation ambulatory ECMO should be considered. Ambulatory ECMO and spontaneous breathing might even be better than ventilator support*" (3). Come tutti i ricoverati di lungo corso in Terapia Intensiva, la criticità al momento dell'accesso si somma agli effetti delle invasività del trattamento portando ad un circolo vizioso di confinamento a letto / decadimento muscolare / neuromiopia / complicanze infettive molto difficile da interrompere. In più, l'apparato muscolare risente dello stato infiammatorio acuto con una perdita massiccia di fibra contrattile che si traduce in tempi maggiori di ventilazione meccanica e impossibilità di svezzamento (4). Anche se il candidato in ECMO non sta esercitando la ventilazione, è essenziale che la pompa, soprattutto il diaframma, sia in grado di sostenere il lavoro respiratorio una volta impiantato il nuovo organo. Una complicanza poco nota del trattamento con ECMO veno-venosa riguarda proprio lo stato di *stupor* diaframmatico indotto dall'edema della vena giugulare, usata come sito di cannulazione.

Non ci sono indicazioni chiare sull'uso dei dispositivi per incentivare la forza dei muscoli respiratori: ogni gruppo di lavoro sta seguendo le proprie convinzioni, ma per adesso non ci sono riscontri statisticamente e clinicamente significativi.

Dal momento che l'associazione ECMO veno-venosa e tracheotomia è molto frequente, il piano di trattamento individuale dovrebbe comprendere tutte le attività di prevenzione delle complicanze associate, soprattutto disfagia ed inefficacia della tosse. Un fisioterapista esperto in stretta collaborazione con il team di cura intensiva dovrebbe prendere in carico questo aspetto e segnalare la necessità di consulenza foniatrica e la presa in carico da parte del logopedista / fisioterapista respiratorio.

Queste indicazioni generali implicano la stesura di un piano di trattamento dettagliato e strettamente personalizzato che prenda in considerazione i seguenti elementi:

- valutazione di accesso per livello funzionale e qualità della vita;
- livello di attività da svolgere e tipologia di esercizio muscolo-scheletrico;
- indicazioni alla fisioterapia respiratoria sintomatica ed individuazione di eventuale trattamento;
- mobilità funzionale per attività di base;
- funzioni integrate di fonazione, deglutizione e tosse.

Queste informazioni dovrebbero accompagnare il paziente nei vari setting fino alla presa in carico riabilitativa post trapianto. Il passaggio di *handover* dovrebbe essere semplice ed efficace, permettere l'interazione dei vari professionisti, mantenere al centro il Paziente e migliorare la qualità di un percorso altamente complesso.

Riferimenti bibliografici

1. Costache V, Chavanon O, St Raymond C, Sessa C, Durand M, Duret J, Bach V, Porcu P, Hacini R, Aubert A, Chaffanjon P, Cochet E, Brichon PY, Coltey B, Cracowski C, Bertrand D, Schwebel C, Barnoud D, Brambilla E, Lantuéjoul S, Ferretti G, Pin I, Blin D, Pison C; Grenoble Lung Transplantation Group. [Dramatic improvement in survival after lung transplantation over time: a single center experience.](#) *Transplant Proc* 2009; 41(2):687-91 (doi: 10.1016/j.transproceed.2008.12.016)
2. Hoffman M, Chaves G, Ribeiro-Samora GA, Rodrigues Britto R, Franco Parreira V. Effects of pulmonary rehabilitation in lung transplant candidates: a systematic review. *BMJ Open* 2017; 7:e013445 (doi:10.1136/bmjopen-2016-013445)
3. Lindholm J. Ambulatory veno-venous extracorporeal membrane oxygenation. *J Thorac Dis* 2018; 10(Suppl 5):S670-S673 (doi:10.21037/jtd.2018.03.42)
4. Puthuchery ZA, Rawal J, Mc Phail M, Montgomery HE. Acute skeletal muscle wasting in critical illness. *JAMA* 2013; 310(15):1591-1600

SUPPORTO PSICOLOGICO DEL PAZIENTE CON GRAVE INSUFFICIENZA RESPIRATORIA ACUTA IN TERAPIA INTENSIVA

I pazienti con insufficienza respiratoria grave, sia nel contesto del trapianto polmonare che nell'ambito di patologie non trapiantabili in fase acuta, accedono al reparto di Terapia Intensiva per trattamenti intensivi con ventilazione invasiva o supporto extracorporeo.

Una cura globale ed efficace prevede la presa in carico degli aspetti psicologici del paziente stesso e dei suoi familiari (1). Oltre alle condizioni tipiche che riguardano il paziente critico, in questa specifica casistica sarà necessario prendere in considerazione gli aspetti connessi alle eventuali patologie di base, croniche ed invalidanti. Come la stessa Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) suggerisce, nell'approccio a persone con malattie croniche è indispensabile considerare il ruolo dei fattori psicosociali, che si rivelano determinanti nell'aderenza alle cure, nella costruzione di una alleanza terapeutica, nell'autogestione della malattia, nella risposta ai trattamenti e nella evoluzione della patologia stessa (2). Nel caso della Fibrosi Cistica, per esempio, gli aspetti psicologici, che spesso sfociano in esiti francamente psicopatologici, risultano estremamente rilevanti soprattutto nell'aderenza al trattamento e nel livello di qualità della vita (3-4).

In Terapia Intensiva, a questi elementi e alla condizione di aumentata criticità correlata alla necessità del ricovero, si va ad aggiungere il potenziale stressogeno del contesto stesso, che può raggiungere una intensità tale da determinare un'alta prevalenza di morbilità psicologica tra i dimessi. Questi esiti sono stati ampiamente studiati e riconosciuti in letteratura tanto che la *Society of Critical Care Medicine (SCCM)* li ha raggruppati in una specifica sindrome, la *Post Intensive Care Syndrome (PICS)*, che è stata descritta anche in relazione ai familiari dei pazienti ricoverati (5, 6). Nello specifico, pazienti con *Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)*, hanno mostrato con elevata frequenza sintomi psicopatologici dopo le dimissioni (7). Diversi studi riportano una maggiore morbilità in pazienti sottoposti ad una prolungata esperienza di ventilazione meccanica, correlata al deficit di comunicazione, alla paura connessa alla percezione di difficoltà di respiro durante i trials di *weaning*, e al presentarsi di memorie intrusive, spesso di tipo allucinatorio (8). Inoltre, alcuni di questi pazienti vengono sottoposti a trattamento con ECMO, che dall'analisi della letteratura pare essere un'altra condizione correlata a peggiori esiti psicologici anche se non è ancora chiaro se sia o meno un fattore di rischio indipendente (9).

Valutazione psicologica del paziente

Il primo passo per impostare un adeguato trattamento è la valutazione, che, come raccomandato nel 2017 dal *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*, dovrebbe prevedere la valutazione di sintomi acuti come ansia, depressione, attacchi di panico, incubi, deliri, allucinazioni, ricordi intrusivi, episodi di flashback, deficit cognitivi (funzioni esecutive, memoria, attenzione) e disturbi psicologici sottostanti, anche al fine di quantificare il loro rischio di futura morbilità psicologica (10).

Oltre agli strumenti dell'osservazione e del colloquio clinico un'adeguata valutazione dovrebbe prevedere la somministrazione di scale di valutazione, il più possibile adeguate alla tipologia di paziente e al contesto. Dall'esame della letteratura emerge che allo stato attuale esistono ancora pochi strumenti pensati per la valutazione di questo aspetto nel contesto del paziente critico. Tra i più utilizzati si segnalano i seguenti:

- Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC)(11) e Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU)(12) per la valutazione del Delirium
- Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) per la valutazione di sintomi di ansia e depressione (13)
- Intensive Care Psychological Assessment Tool (IPAT) per la valutazione dello stress acuto in Terapia Intensiva (14)

Interventi psicologici

Ogni intervento è efficace se prende in considerazione non solo il paziente, ma anche il suo sistema di riferimento, quindi in primo luogo i *caregivers*, e se si inserisce in un dialogo interattivo e multidisciplinare con le reti curanti sia ospedaliere che territoriali in maniera da garantire la continuità della "funzione psicologica" prevista nei singoli percorsi clinici. È necessario distinguere tra interventi applicati su pazienti ricoverati per un evento acuto, in assenza di patologia cronica in anamnesi e interventi che si inseriscono in un percorso cronico patologico che raggiunge una fase acuta, talvolta terminale.

- Patologie acute

Vi sono molte evidenze scientifiche che mostrano come sia importante intervenire a seguito di eventi fortemente traumatici, con adeguati programmi psicosociali fin dal periodo immediatamente successivo all'evento critico anche nel contesto della Terapia Intensiva (15, 16). Un intervento efficace dovrebbe promuovere il processo d'integrazione e accettazione dei cambiamenti corporei e cognitivi, ripristinare processi di regolazione emotiva più funzionali e favorire la *compliance* verso le cure (17). In base alle specifiche circostanze e tenendo conto dei risultati della valutazione psicologica possono essere messi in atto interventi di primo livello, svolti in ottica di educazione terapeutica e di *empowerment*, che hanno la finalità di attivare e rafforzare le risorse personali ed ambientali per gestire con maggiore competenza ed autoefficacia lo stato di salute o lo stato di salute del familiare malato, come interventi di *counselling* (sia sul paziente che sul *caregiver*), di *skill ability* o di promozione delle strategie di *coping* (18). In situazioni più propriamente emergenziali e/o di scompenso possono essere attuati interventi di secondo livello, che hanno la finalità di contenimento del distress, della sintomatologia ansioso-depressiva e di cura di un disturbo psicopatologico al fine di aiutare l'elaborazione delle crisi emotive e i disturbi dell'adattamento nella gestione della malattia (18).


- Patologie acute su croniche

Le malattie croniche richiedono interventi che abbiano una particolare centratura sulla persona e sul sistema ad essa connesso, ed un approccio basato sul rafforzamento delle risorse implementabili. Oltre a quanto sopra descritto per le patologie in acuto, in questi casi l'intervento dovrà raccordarsi alla rete di supporto esistente. Dovrà dunque essere eseguita un'operazione d'integrazione con i servizi di Psicologia operanti nei contesti di cura di provenienza ospedalieri o territoriali.

Nel caso della Fibrosi Cistica il contatto avverrà con il servizio di psicologia del centro regionale di riferimento per la Fibrosi Cistica dell'Ospedale Meyer di Firenze (per l'età evolutiva) e con il servizio di psicologia del Reparto di Malattie Infettive dell'Azienda Ospedaliera di Careggi (per l'adulto). Nel caso di pazienti in lista di attesa per il trapianto polmonare il coordinamento potrà avvenire con il servizio di psicologia afferente al Centro Trapianti di Polmone di Siena.

Riferimenti bibliografici

1. Davidson JE et al. Guidelines for family-centered care in the neonatal, pediatric, and adult ICU. *Crit Care Med* 2017; 45(1):103-128
2. WHO and the Calouste Gulbenkian Foundation. Integrating the response to mental disorders and other chronic conditions in health care systems. Geneva, World Health Organization, 2014
3. Knudsen KB, et al. Associations between adherence, depressive symptoms and health-related quality of life in young adults with cystic fibrosis. *Springerplus* 2016; 5(1):1216
4. Quittner AL, et al. International committee on mental health in cystic fibrosis: Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus statements for screening and treating depression and anxiety. *Thorax* 2016; 71(1):26-34
5. Harvey MA, et al. Postintensive care syndrome: right care, right now...and later. *Crit Care Med* 2016; 44(2): 381-385
6. Davidson JE et al. Guidelines for family-centered care in the neonatal, pediatric, and adult ICU. *Crit Care Med* 2017; 45(1):103-128
7. Huang M, et al. Psychiatric symptoms in acute respiratory distress syndrome survivors: a one-year national multi-center study. *Crit Care Med* 2016; 44(5):954-965
8. Engström A, et al. People's experiences of being mechanically ventilated in an ICU: a qualitative study. *Intens Crit Care Nurs* 2013; 29:88–95
9. McDonald MD, et al. Long-term outcomes after extracorporeal life support for acute respiratory failure. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2019; 33:72–79
10. NICE. Rehabilitation after critical illness in adults. NICE Clinical guideline (CG83) 2017. (<https://www.nice.org.uk/guidance/CG83>)
11. Bergeron N, et al. Intensive care delirium screening checklist: evaluation of a new screening tool. *Intensive Care Med* 200; 27(5):859-864
12. Ely W, et al. Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the Confusion Assessment Method for the intensive care unit (CAM-ICU). *JAMA* 2001; 286(21):2703-2710
13. Zigmond AS, et al. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983, 67:361-370
14. Wade DM, et al. Detecting acute distress and risk of future psychological morbidity in critically ill patients: validation of the intensive care psychological assessment tool. *Critical Care* 2014; 18:519
15. Peris A., et al. Early intra-intensive care unit psychological intervention promotes recovery from post traumatic stress disorders, anxiety and depression symptoms in critically ill patients. *Critical Care* 2011; 15:R41
16. Wade DF, et al. Non-pharmacological interventions to reduce ICU-related psychological distress: a systematic review. *Minerva Anestesiol* 2016; 82:465–478
17. Pietrantonio L, Prati G. *Psicologia dell'emergenza*. Bologna, 2009, Il Mulino
18. NICE. Depression in adults, including those with a chronic physical health problem: summary of NICE guidance. *BMJ* 2009; 339:b4108

	PROTOCOLLO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO GRAVI INSUFFICIENZE D'ORGANO INSUFFICIENZA RESPIRATORIA GRAVE/ARDS PATOLOGIE ACUTE E NON IN LISTA DI TRAPIANTO POLMONARE	 PT/.../... Ed. 1 Rev. 0
--	--	--


Allegato 5

SOMMARIO

	Pag.
INTRODUZIONE	2
1. SCOPO	2
2. CAMPO DI APPLICAZIONE	3
3. RIFERIMENTI	3
4. DEFINIZIONI E ABBREVIAZIONI	5
5. PROTOCOLLO	5
5.1 ACCOGLIENZA E STABILIZZAZIONE DEL PAZIENTE CON INSUFFICIENZA RESPIRATORIA GRAVE PRESSO CENTRO SPOKE	6
5.2 IDENTIFICAZIONE DI PAZIENTI STABILI IDONEI PER IL TRASPORTO IN VENTILAZIONE CONVENZIONALE A CARICO DEL CENTRO PERIFERICO (RICHIEDENTE)	7
5.3 PAZIENTE STABILE PER IL TRASPORTO PRESSO IL CENTRO DI RIFERIMENTO	8
5.4 PAZIENTE NON TRASPORTABILE IN VENTILAZIONE CONVENZIONALE A CARICO DEL CENTRO PERIFERICO (RICHIEDENTE)	8
5.5 FLOW-CHART	8
6. MONITORAGGIO IMPLEMENTAZIONE PDTA	10
7. STRUMENTI DI REGISTRAZIONE	11
8. LISTA DI DISTRIBUZIONE	11
9. ELENCO ALLEGATI	11
ALLEGATO 1: CRITERI DI INCLUSIONE ED ESCLUSIONE	12
ALLEGATO 2: PANORAMA RISORSE TRATTAMENTO RESPIRATORIO AVANZATO ED ECMO IN REGIONE TOSCANA	14
ALLEGATO 3: CONTATTI E CRITERI DI IDENTIFICAZIONE DEL CENTRO DI RIFERIMENTO	16

Gruppo di redazione: Manuela Bonizzoli (Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi), Cesare Braggion (Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica Onlus, Verona), Giovanni Cianchi (Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi), Federico Franchi (Azienda Ospedaliero Universitaria Senese).

	NOME	FUNZIONE	DATA	FIRMA
REDAZIONE				
VERIFICA		U.O. Accreditamento Qualità e Risk Management		
APPROVAZIONE				

	<p style="text-align: center;"> PROTOCOLLO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO GRAVI INSUFFICIENZE D'ORGANO INSUFFICIENZA RESPIRATORIA GRAVE/ARDS PATOLOGIE ACUTE E NON IN LISTA DI TRAPIANTO POLMONARE </p>	 <p> PT/.../... Ed. 1 Rev. 0 </p>
--	---	--

INTRODUZIONE

I pazienti con grave insufficienza respiratoria e ARDS presentano un'alta mortalità. Le evidenze di letteratura (Cesar Trial) indicano che i pazienti con grave insufficienza respiratoria acuta/ARDS beneficiano di un trattamento rianimatorio presso un centro esperto nel trattamento di questo tipo di patologie, permettendo una significativa riduzione del rischio di morte. Il trattamento ECMO è un possibile intervento terapeutico applicabile in questi pazienti, che in casi selezionati, può migliorare la sopravvivenza. Sebbene non esistano attualmente studi che dimostrino in modo univoco che il trattamento ECMO sia superiore al trattamento rianimatorio, questo è comunque una possibile strategia di intervento che può essere impiegata nei centri esperti e che permette, congiuntamente ad un trattamento rianimatorio di eccellenza, a migliorare la sopravvivenza di questi malati. È raccomandato che il trattamento ECMO sia impiegato in centri esperti, con alto volume di pazienti trattati, in modo da massimizzare i risultati e contenere gli eventi avversi.


Negli ultimi 10 anni si sono verificate eventi epidemici e pandemici di infezioni virali influenzali ad altro tropismo polmonare (es. influenza A, H1N1), determinanti forme di insufficienza respiratoria grave, con alta mortalità. In questo contesto metodiche di ossigenazione extracorporea sono risultati un trattamento efficace per permettere di superare la fase acuta dell'insufficienza respiratoria e migliorare la sopravvivenza. In molti sistemi sanitari nel mondo e in Italia, si sono sviluppate delle reti di centri ECMO, in grado di trattare questi pazienti. In Italia la rete nazionale dei centri ECMO, poi nominata rete Respira, è stata instaurata dal 2010. All'interno del sistema regionale Toscano delle reti sanitarie sono stati identificati gli ospedali in grado di erogare il trattamento ECMO in modo esperto e sicuro. La terapia intensiva della SODc Cure Intensive del Trauma e Gravi insufficienze d'Organo dell'Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi di Firenze è il centro Toscano della rete nazionale Respira ed è stato identificato come Centro di Riferimento Regionale Toscano per l'ECMO.

Questo PDTA, pertanto, si prefigge di descrivere le modalità operative per permettere un accesso equamente distribuito su tutto il territorio regionale a questo trattamento, anche per quei pazienti che vengano primariamente ricoverati in terapie intensive di centri non in grado di fornire assistenza ECMO.

1. SCOPO

Il presente PDTA ha lo scopo di definire le responsabilità e le modalità di gestione dei pazienti con grave insufficienza respiratoria con patologie non in lista di trapianto di polmone che necessitino di essere riferiti ad un centro di 3 livello per il trattamento della insufficienza respiratoria grave/ARDS ed eventuale accesso alla risorsa dell'ECMO.

Il PDTA descrive il percorso di accesso al trattamento avanzato della grave insufficienza respiratoria a tutti i cittadini della Regione Toscana, indipendentemente dalla loro area di residenza e dell'ospedale di primo ricovero.

	<p style="text-align: center;"> PROTOCOLLO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO GRAVI INSUFFICIENZE D'ORGANO INSUFFICIENZA RESPIRATORIA GRAVE/ARDS PATOLOGIE ACUTE E NON IN LISTA DI TRAPIANTO POLMONARE </p>	 <p> PT/.../... Ed. 1 Rev. 0 </p>
--	---	--

2. CAMPO DI APPLICAZIONE

Il presente PDTA si applica ai pazienti con grave insufficienza respiratoria acuta/ARDS che vengano ricoverati in un reparto di Terapia Intensiva degli ospedali della Regione Toscana in cui:

- La gravità dell'insufficienza respiratoria superi le possibilità di trattamento del reparto di Terapia Intensiva di ricovero.
- Esista una motivata preoccupazione sulla evolutività del quadro clinico verso una tale gravità da non poter essere trattata nel reparto di Terapia Intensiva di ricovero.
- L'insufficienza respiratoria non sia determinata da una patologia di base cronica e in cui l'evento peggiorativo acuto sia espressione dell'evoluzione terminale della patologia di base (es: BPCO in fase avanzata, fibrosi polmonare non passibile di trapianto polmonare)
- Non sussistano criteri di futilità o di breve aspettativa di vita per condizioni di base, comorbilità o evoluzione verso uno stadio di irreversibilità della malattia acuta causa dell'insufficienza respiratoria.
- La causa dell'insufficienza respiratoria non sia determinata da una patologia nota per cui il paziente è in lista di trapianto polmonare o rientra in quelle patologie trapiantabili, anche se il paziente non è iscritto in lista di trapianto polmonare, che vengono descritte nel documento "*Gestione assistenziale del soggetto candidabile al trapianto polmonare e uso della ossigenazione a membrana extracorporea (ECMO) per il trattamento dell'insufficienza respiratoria grave*".

3. RIFERIMENTI

ARDS, Ventilazione ed ECMO


Acute Respiratory Distress Syndrome Network, Brower RG, Matthay MA, et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2000;342(18):1301–1308

ARDS Definition Task Force, Acute Respiratory Distress Syndrome: The Berlin Definition, *JAMA.* 2012;307 (23):2526-33

Barbaro RP, Odetola FO, Kidwell KM et al. Association of hospital-level volume of extracorporeal membrane oxygenation cases and mortality. Analysis of the extracorporeal life support organization registry. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;191(8):894-901

Combes A, Hajage D, Capellier G, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med.* 2018;378(21):1965–1975

Guérin C, Reignier J, Richard JC, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2013;368(23):2159–2168

	<p style="text-align: center;"> PROTOCOLLO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO GRAVI INSUFFICIENZE D'ORGANO INSUFFICIENZA RESPIRATORIA GRAVE/ARDS PATOLOGIE ACUTE E NON IN LISTA DI TRAPIANTO POLMONARE </p>	 <p style="text-align: center;"> PT/.../... Ed. 1 Rev. 0 </p>
--	---	--

Papazian L, Forel JM, Gacouin A, et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2010;363(12):1107–1116

Patroniti N, Zangrillo A, Pappalardo F, et al. The Italian ECMO network experience during the 2009 influenza A(H1N1) pandemic: preparation for severe respiratory emergency outbreaks. *Intensive Care Med.* 2011;37(9):1447–1457

Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial [published correction appears in *Lancet.* 2009 Oct 17;374(9698):1330]. *Lancet.* 2009;374(9698):1351–1363

https://www.else.org/Portals/0/ELSO%20Guidelines%20For%20Adult%20Respiratory%20Failure%201_4.pdf

Pubblicazioni AOUC Careggi

Cianchi G, Bonizzoli M, Pasquini A, et al. Ventilatory and ECMO treatment of H1N1-induced severe respiratory failure: results of an Italian referral ECMO center. *BMC Pulm Med.* 2011;11:2. Published 2011 Jan 11.

Cianchi G, Lazzeri C, Bonizzoli M, et al. Activities of an ECMO Center for Severe Respiratory Failure: ECMO retrieval and beyond, a 4-year experience. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2019;33(11):3056–3062 (doi:10.1053/j.jvca.2019.03.021)


Cianchi G, Lazzeri C, Bonizzoli M, et al. The 8-year experience of the Florence referral ECMO Center and retrieval team for Acute Respiratory Failure. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2018;32(3):1142–1150

Ciapetti M, Cianchi G, Zagli G, et al. Feasibility of inter-hospital transportation using extra-corporeal membrane oxygenation (ECMO) support of patients affected by severe swine-flu(H1N1)-related ARDS. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2011;19:32

Peris A, Cianchi G, Biondi S, et al. Extracorporeal life support for management of refractory cardiac or respiratory failure: initial experience in a tertiary centre. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2010;18:28. Published 2010 May 21.

Riferimenti normativi

Accordo di Collaborazione tra il Ministero della Salute, Dipartimento della prevenzione e della Comunicazione, Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria e Azienda Ospedaliera San Gerardo di Monza, IRCCS San Raffaele di Milano del 26/11/2009

	<p style="text-align: center;"> PROTOCOLLO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO GRAVI INSUFFICIENZE D'ORGANO INSUFFICIENZA RESPIRATORIA GRAVE/ARDS PATOLOGIE ACUTE E NON IN LISTA DI TRAPIANTO POLMONARE </p>	 <p style="text-align: center;"> PT/.../... Ed. 1 Rev. 0 </p>
--	---	--

Nota dell'Assessore alla Sanità della Regione Toscana (Prot. N. A00GRT/277434/Q.100.050 del 27 ottobre 2009 "Gestione delle forme gravi e complicate di influenza da virus A (H1N1): Centro regionale di riferimento della Regione Toscana – comunicazione identificazione");

Procedura P/903/158 dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi: "Organizzazione e gestione attività del centro di riferimento regionale ECMO"

Protocollo attuativo dell'Accordo di collaborazione Ministero della Salute, Dipartimento della prevenzione e della Comunicazione, Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria e Azienda Ospedaliera San Gerardo di Monza, IRCCS San Raffaele di Milano del 29/01/2010

Provvedimento del Direttore Generale dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi n. 242 del 29 marzo 2013 "Costituzione dell'ECMO TEAM Aziendale"

4. DEFINIZIONI E ABBREVIAZIONI

AOUC: Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi

AOUP: Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana

AOUS: Azienda Ospedaliero Universitaria Senese

ARDS: Adult Respiratory Distress Syndrome

CRRE: Centro di Riferimento Regionale ECMO

CRRT: Continuous Renal Replacement Therapy

ECCO2-R: Extracorporeal CO2 Removal

ECMO: Extracorporeal membrane oxygenation


PEEP: Positive End Expiratory Pressure

5. PROTOCOLLO

Sebbene non esistano criteri assoluti e universalmente condivisi in letteratura, le più comunemente riconosciute indicazioni e controindicazioni al trattamento ECMO sono riportate in allegato 1. Tuttavia la valutazione delle indicazioni al trattamento ECMO e/o centralizzazione, devono essere valutate dai medici del centro di riferimento ECMO, analizzando specificamente il singolo caso.

È raccomandata un'attivazione precoce del presente protocollo, in quanto sussistono limiti riportati in letteratura, per cui il trattamento avanzato dell'insufficienza respiratoria, riduce le possibilità di buon *outcome*, quando applicate tardivamente (i.e. dopo più di 7 giorni di ventilazione invasiva).

È di particolare importanza, inoltre, che tutti i centri di Terapia Intensiva che si trovino a trattare pazienti con insufficienza respiratoria acuta grave/ARDS, si attengano ai criteri di ventilazione protettiva e instaurino un trattamento rianimatorio generale di supporto secondo i più elevati standard, indipendentemente da contattare un centro di riferimento, e durante tutte le fasi di cura,

	<p style="text-align: center;"> PROTOCOLLO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO GRAVI INSUFFICIENZE D'ORGANO INSUFFICIENZA RESPIRATORIA GRAVE/ARDS PATOLOGIE ACUTE E NON IN LISTA DI TRAPIANTO POLMONARE </p>	 <p style="text-align: center;"> PT/.../... Ed. 1 Rev. 0 </p>
--	---	--

anche durante l'attesa di intervento del centro di riferimento e durante le fasi di valutazione e trasferimento. Elevati standard di ventilazione e di trattamento intensivo devono essere garantiti anche durante le fasi del trasporto, sia a mezzo ambulanza che a mezzo di elisoccorso. In particolare sono raccomandati metodi di ventilazione, in tutte le fasi, incluso il trasporto, con ventilatori avanzati, con valori di PEEP e pressioni misurate e garantite, con completo monitoraggio clinico-strumentale e trattamento medico/farmacologico continuativo.

Le risorse disponibili in Regione Toscana e i livelli di cura possibili sono descritti in allegato 2.

5.1. ACCOGLIENZA E STABILIZZAZIONE DEL PAZIENTE CON INSUFFICIENZA RESPIRATORIA GRAVE PRESSO CENTRO SPOKE

I pazienti con insufficienza respiratoria grave devono essere ammessi in una unità di Terapia Intensiva e devono essere messe in atto tutte le manovre per stabilizzare ed ottimizzare le condizioni cliniche del paziente.


Il trattamento rianimatorio deve prevedere la stabilizzazione respiratoria secondo gli standard più avanzati. In particolare sono raccomandati:

- Criteri di ventilazione protettiva
- Titraggio dei valori di PEEP, basandosi sulle tabelle pubblicate di correlazione fra PEEP e FiO₂ necessaria
- Pronazione per i pazienti con P/F dopo stabilizzazione iniziale <150.
- Sedazione e curarizzazione nelle prime 48 di trattamento
- Attento trattamento rianimatorio generale finalizzato a prevenire insorgenza di insufficienze multiorgano, lesioni da compressione, sovraccarico fluidico e inappropriata pressione antibiotica che possa favorire la selezione di germi multiresistenti.

Oltre al trattamento rianimatorio generale respiratorio deve essere condotta un'accurata indagine anamnestica al fine di inquadrare al meglio le condizioni che hanno portato allo stato acuto attuale, ma anche precisare attentamente le comorbilità e lo stato di salute cronico del paziente.

Se dopo iniziale stabilizzazione il paziente rientra nei criteri indicati in allegato 1 si raccomanda di contattare il CRRE per valutare l'opportunità di trasferimento del paziente ad un centro ECMO o la necessità di inserire l'ECMO direttamente nell'ospedale periferico, al fine di permettere un trasporto in sicurezza.

La richiesta di centralizzazione, oltre che per gli specifici criteri indicati, può essere sottoposta al centro di riferimento anche per "preoccupazione" dei curanti sull'evoluitività della patologia o per fattori aggravanti specifici del singolo paziente. Anche contingenze di limitazioni di risorse o della qualità e sicurezza di cura erogabile presso il centro periferico, può giustificare la richiesta di centralizzazione. In ogni caso la centralizzazione deve essere valutata e accettata dal centro di riferimento, a cui spetta la definitiva responsabilità se avviare la centralizzazione o meno del paziente.

	<p style="text-align: center;"> PROTOCOLLO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO GRAVI INSUFFICIENZE D'ORGANO INSUFFICIENZA RESPIRATORIA GRAVE/ARDS PATOLOGIE ACUTE E NON IN LISTA DI TRAPIANTO POLMONARE </p>	 <p style="text-align: center;"> PT/.../... Ed. 1 Rev. 0 </p>
--	---	--

È possibile che il processo di valutazione ed eventuale trasferimento preveda diversi contatti fra centro richiedente e centro di riferimento e che indagini supplementari o variazioni di trattamenti siano disposti su richiesta del centro di riferimento, prima di giungere alla disposizione conclusiva.

Qualora il CRRE non ritenga il paziente idoneo al trattamento ECMO o alla centralizzazione presso il CRRE, il personale dell'ospedale *spoke* può comunque richiedere valutazione del centro di livello superiore secondo criteri di zona, in base a protocolli e accordi locali. In tal caso il trasporto può avvenire solo in trattamento ventilatorio convenzionale a carico dell'ospedale periferico.

Il percorso e i centri a cui riferire il paziente dipendono dai criteri di trasferibilità del paziente oltre che da condizioni logistiche e dalle dotazioni disponibili.

5.2. IDENTIFICAZIONE DI PAZIENTI STABILI IDONEI PER IL TRASPORTO IN VENTILAZIONE CONVENZIONALE A CARICO DEL CENTRO PERIFERICO (RICHIEDENTE)


L'identificazione e il giudizio di stabilità del paziente con grave insufficienza respiratoria devono derivare dalla valutazione congiunta dei medici del reparto di riferimento e del reparto richiedente che ha in carico il paziente e deve seguire un adeguato periodo di stabilizzazione.

Il trasporto verrà effettuato a carico organizzativo e assistenziale del centro inviante. Il trasporto può avvenire in ambulanza o su elicottero del 118.

Non sono univocamente identificabili i criteri di stabilità che dipendono oltre che dalle condizioni attuali del paziente, anche dalla sua potenziale evolutività, ma anche da condizioni logistiche (distanza, tipo di percorso, tipo di mezzo di trasporto, condizioni metereologiche, traffico) e dalle dotazioni disponibili nei vari contesti. Il giudizio finale della trasportabilità del paziente resta comunque a carico del personale medico che ha in carico il paziente e che è responsabile del processo di trasferimento. In caso di trasferimento su elicottero 118 il giudizio finale spetta al medico dell'Elisoccorso.

In caso di trasferimento su gomma il mezzo può essere dell'ospedale o del 118. Deve essere previsto un ventilatore da trasporto di adeguate prestazioni, che sia in grado di erogare modalità ventilatorie e parametri ventilatori uguali a quelli con cui il paziente è trattato nel reparto di terapia intensiva in cui è situato. Durante il trasporto deve essere mantenuto tutto il supporto medico necessario per mantenere stabile il paziente (essenziale sedazione in infusione con pompe infusionali, vasoattivi in infusione con pompe infusionali). Il trattamento ventilatorio e medico deve essere mantenuto costantemente durante tutti gli spostamenti del paziente sia nel percorso ospedaliero che extraospedaliero.

Il personale medico (anestesista rianimatore) ed auspicabilmente il personale infermieristico (di Terapia Intensiva) esperto deve accompagnare il paziente durante tutto il trasporto fino ad affidamento nel reparto di Terapia Intensiva del centro accettante.

	<p style="text-align: center;"> PROTOCOLLO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO GRAVI INSUFFICIENZE D'ORGANO INSUFFICIENZA RESPIRATORIA GRAVE/ARDS PATOLOGIE ACUTE E NON IN LISTA DI TRAPIANTO POLMONARE </p>	 <p> PT/.../... Ed. 1 Rev. 0 </p>
--	---	--

Anche in caso di trasporto su elicottero del 118, il trattamento medico e ventilatorio deve essere mantenuto con le stesse caratteristiche con cui è trattato il paziente nel reparto di Terapia Intensiva inviante durante tutte le fasi del trasporto (sia nei passaggi intraospedalieri, i collegamenti su gomma e durante il volo).

È auspicabile, prima di spostare il paziente dal letto di Terapia Intensiva di ventilare il paziente con il ventilatore da trasporto e testare la risposta del paziente, verificandone in modo definitivo la stabilità.

5.3. PAZIENTE STABILE PER IL TRASPORTO PRESSO IL CENTRO DI RIFERIMENTO

I medici che hanno in carico il paziente contattano il centro di riferimento secondo i criteri illustrati in allegato 3.

È raccomandabile un contatto precoce col centro di riferimento, al fine di concordare le manovre opportune per la stabilizzazione del paziente e permettere una tempestiva pianificazione sia della fase di preparazione al trasporto che dell'accoglienza presso il centro di riferimento.

5.4. PAZIENTE NON TRASPORTABILE IN VENTILAZIONE CONVENZIONALE A CARICO DEL CENTRO PERIFERICO (RICHIEDENTE)

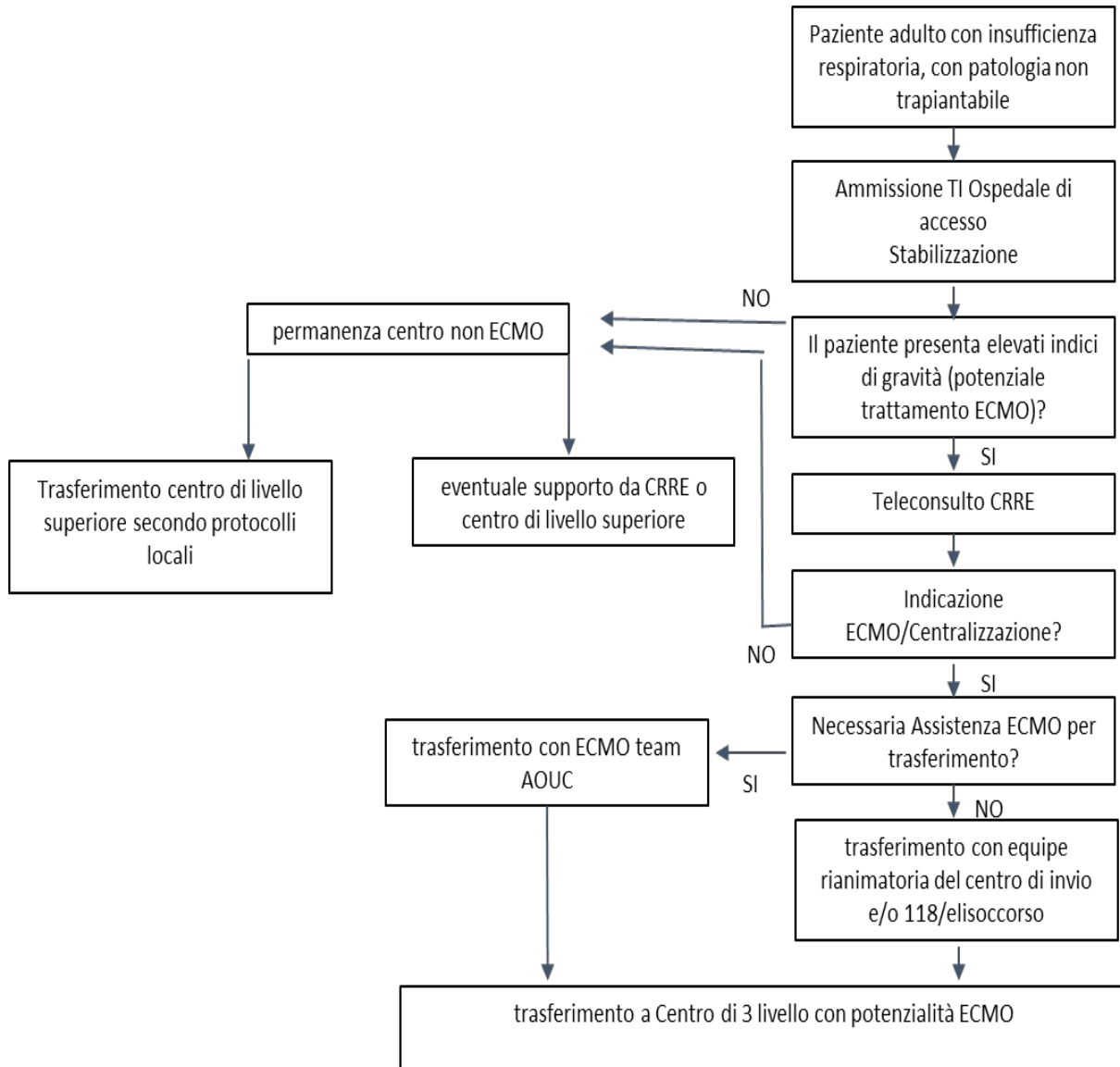
In caso che il paziente non sia sufficientemente stabile per il trasferimento in ventilazione convenzionale a carico del centro periferico o per condizioni di non adeguata sicurezza per procedere a questo tipo di trasferimento i medici del centro periferico devono contattare il CRRE presso l'Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi (allegato 2 per i riferimenti).


Il personale del CRRE potrà chiedere integrazioni diagnostiche o suggerire interventi prima della finale valutazione di idoneità del paziente.

La valutazione finale sulla opportunità di invio dell'ECMO team e della centralizzazione del paziente è esclusivamente attribuita al personale medico del CRRE dell'AOUC.

In caso di idoneità all'invio dell'ECMO team, l'organizzazione logistica, l'inserimento dell'ECMO (o in alternativa la decisione di trasportare il paziente in ventilazione) e il trasporto del paziente è a carico dell'ECMO team dell'AOUC. Interventi o esami diagnostici integrativi possono essere richiesti in preparazione dell'intervento dell'ECMO team e devono essere eseguiti dal personale del reparto richiedente.

5.5. FLOW-CHART



	<p style="text-align: center;"> PROTOCOLLO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO GRAVI INSUFFICIENZE D'ORGANO INSUFFICIENZA RESPIRATORIA GRAVE/ARDS PATOLOGIE ACUTE E NON IN LISTA DI TRAPIANTO POLMONARE </p>	 <p> PT/.../... Ed. 1 Rev. 0 </p>
--	---	--

6. MONITORAGGIO IMPLEMENTAZIONE PDTA

Indicatori di processo:

- N° pazienti riferiti presso CRRE da parte di centro Spoke/Codici DRG Insufficienza respiratoria acuta (518.81, 518.5)
- N° Pazienti centralizzati presso CRRE o Centro ECMO/N° chiamate presso CRRE
- N° pazienti con ECMO start presso centro Spoke/N° chiamate
- N° pazienti centralizzati a carico del centro Spoke/N° chiamate

Indicatori di esito:

- Mortalità pazienti/Codici DRG Insufficienza respiratoria acuta (518.81, 518.5)
- Mortalità pazienti trattati in ECMO
- N° morti centralizzati in ECMO/N° Morti centralizzati a carico del centro Spoke poi trattati con ECMO

Indicatori di adesione:

- N° chiamate non evase dal CRRE

Indicatori punti critici

- Complicanze durante trasporti in ECMO
- Complicanze durante trasporti a carico del centro Spoke
- N° morti durante il trasporto
- N° morti in attesa di intervento di CRRE
- N° pazienti trasferiti a centri di livello superiore rifiutati dal CRRE/ N° pazienti riferiti al CRRE

Tali indicatori potranno essere calcolati da:


- dati forniti da ARS per diagnosi DRG insufficienza respiratoria
- dati Database dedicato alla registrazione interventi e chiamate di riferimento tenuto da CRRE
- cartelle cliniche CRRE e Centri ECMO

È programmata una prima analisi di questi indicatori a un anno e poi a 4 anni dalla data di distribuzione di questo documento.

Il responsabile della raccolta e revisione degli indicatori è il coordinatore della Commissione Gravi Insufficienze d'Organo (Dr.ssa Manuela Bonizzoli) o suo delegato.

7. STRUMENTI DI REGISTRAZIONE

- Database dedicato alla registrazione interventi e chiamate di riferimento tenuto da CRRE
- Cartelle cliniche CRRE e Centri ECMO

	<p style="text-align: center;"> PROTOCOLLO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO GRAVI INSUFFICIENZE D'ORGANO INSUFFICIENZA RESPIRATORIA GRAVE/ARDS PATOLOGIE ACUTE E NON IN LISTA DI TRAPIANTO POLMONARE </p>	 <p> PT/.../... Ed. 1 Rev. 0 </p>
--	---	--

8. LISTA DI DISTRIBUZIONE


- DIREZIONI GENERALI Ospedali Regione Toscana
- DIREZIONI SANITARIE Ospedali Regione Toscana
- DIRETTORI SOD Complesse e Semplici Anestesia e Rianimazione Ospedali Regione Toscana

9. ELENCO ALLEGATI

Allegato 1: Criteri di inclusione ed esclusione

Allegato 2: Panorama risorse trattamento respiratorio avanzato ed ECMO in Regione Toscana

Allegato 3: Contatti e criteri di identificazione del centro di riferimento

	PROTOCOLLO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO GRAVI INSUFFICIENZE D'ORGANO INSUFFICIENZA RESPIRATORIA GRAVE/ARDS PATOLOGIE ACUTE E NON IN LISTA DI TRAPIANTO POLMONARE	 PT/.../... Ed. 1 Rev. 0
--	--	--

ALLEGATO 1

CRITERI DI INCLUSIONE ED ESCLUSIONE

CRITERI ELSO

Extracorporeal Life Support Organization (ELSO). Guidelines for Adult Respiratory Failure August, 2017.
https://www.else.org/Portals/0/ELSO%20Guidelines%20For%20Adult%20Respiratory%20Failure%201_4.pdf

A. Indications

1. In hypoxic respiratory failure due to any cause (primary or secondary) ECLS should be considered when the risk of mortality is 50% or greater, and is indicated when the risk of mortality is 80% or greater.

50% mortality risk is associated with a PaO₂/FiO₂ < 150 on FiO₂ > 90% and/or Murray score 2-3¹, AOI score 60², or APSS score ³

80% mortality risk is associated with a PaO₂/FiO₂ < 100 on FiO₂ > 90% and/or Murray score 3-4 (1), AOI > 80 (2), APSS 8 (3) despite optimal care for 6 hours or less. The best outcome in ECMO for adult respiratory failure occurs when ECMO is instituted early after onset (1-2 days)

1) Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR: An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome [published erratum appears in Am Rev Respir Dis 1989 Apr; 139(4):1065]. American Review of Respiratory Disease 1988, 138:720-723.

2) Dechert RE, Park PK, Bartlett RH: Evaluation of the oxygenation index in adult respiratory failure. J Trauma Acute Care Surg 2014; 76:469-473

3) Villar J, Ambrós A, Soler JA, et al: Stratification and Outcome of Acute Respiratory Distress Syndrome (STANDARDS) Network: Age, Pao₂/ Fio₂, and Plateau Pressure Score: A Proposal for a Simple Outcome Score in Patients with the Acute Respiratory Distress Syndrome. Crit Care Med 2016; 44:1361-1369


2. CO₂ retention on mechanical ventilation despite high Pplat (>30 cm H₂O)
3. Severe air leak syndromes
4. Need for intubation in a patient on lung transplant list
5. Immediate cardiac or respiratory collapse (PE, blocked airway, unresponsive to optimal care)

B. Contraindications

There are no absolute contraindications to ECLS, as each patient is considered individually with respect to risks and benefits. There are conditions, however, that are associated with a poor outcome despite ECLS, and can be considered relative contraindications.

1. Mechanical ventilation at high settings (FiO₂ > 9, P-plat > 30) for 7 days or more. Many centers do not consider time on ventilation a contraindication.

2. Major pharmacologic immunosuppression (absolute neutrophil count < 400/mm³)
3. CNS hemorrhage that is recent or expanding
4. Nonrecoverable comorbidity such as major CNS damage or terminal malignancy
5. Age: no specific age contraindication but consider increasing risk with increasing age

	<p style="text-align: center;"> PROTOCOLLO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO GRAVI INSUFFICIENZE D'ORGANO INSUFFICIENZA RESPIRATORIA GRAVE/ARDS PATOLOGIE ACUTE E NON IN LISTA DI TRAPIANTO POLMONARE </p>	 <p> PT/.../... Ed. 1 Rev. 0 </p>
--	---	--

CRITERI RETE ITALIANA ECMO H1N1

Patroniti N et al. *Intensive Care Med* (2011;) 37:1447–1457

Table 1 List of recommended national clinical criteria for early patient centralization and for ECMO eligibility

Recommended criteria for early patient centralization

From primary and secondary hospitals to tertiary hospitals with ARDS treatment experience

Suspected H1N1 infection with one of the following:

1. Need for invasive mechanical ventilation with PEEP
2. $FiO_2 > 0,6$

From any non-ECMO center to ECMOnet centers

Suspected H1N1 infection with one of the following:

1. $HbO_2 < 85\%$
2. $OI > 25$
3. $PaO_2/FiO_2 < 100$ with $PEEP \geq 10$ cmH₂O
4. Hypercapnia and respiratory acidosis with $pH < 7.25$
5. SvO_2 or $SvcO_2 < 65\%$ despite $Ht > 30$ and administration of vasoactive drugs

ECMO criteria

Inclusion criteria

All adult and pediatric patients with severe ARDS related to suspected influenza A(H1N1) presenting with at least one of the following criteria despite the use of available rescue therapies:

1. $OI > 30$
2. $PaO_2/FiO_2 < 70$ with $PEEP \geq 15$ cmH₂O (in patient already admitted to one of the ECMOnet centers)
3. $PaO_2/FiO_2 < 100$ with $PEEP \geq 10$ cmH₂O (in patients still to be transferred)
4. $pH < 7.25$ for at least 2 h
5. Hemodynamic instability

Exclusion criteria


Absolute

1. Intracranial bleeding or other major contraindication to anticoagulation
2. Previous severe disability
3. Poor prognosis because of the underlying disease (i.e., unresolved malignancy)

Relative

1. $MV > 7$ days

PEEP Positive end-expiratory pressure, *FiO₂* inspired oxygen fraction, *HbO₂* oxygenated hemoglobin, *PaO₂/FiO₂* arterial partial pressure of oxygen to *FiO₂* ratio, *OI* oxygenation index (computed as $FiO_2 \times \text{mean airway pressure} \times 100/PaO_2$), *MV* mechanical ventilation

	<p style="text-align: center;"> PROTOCOLLO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO GRAVI INSUFFICIENZE D'ORGANO INSUFFICIENZA RESPIRATORIA GRAVE/ARDS PATOLOGIE ACUTE E NON IN LISTA DI TRAPIANTO POLMONARE </p>	 <p> PT/.../... Ed. 1 Rev. 0 </p>
--	---	--

ALLEGATO 2

PANORAMA RISORSE TRATTAMENTO RESPIRATORIO AVANZATO ED ECMO IN REGIONE TOSCANA

Requisiti minimi CENTRI DI TERAPIA INTENSIVA DI PRIMO E SECONDO LIVELLO:

- Guardia attiva di anestesista rianimatore 24/7.
- Competenza in ventilazione invasiva, ed applicare le norme di ventilazione protettiva.
- Possibilità di trattamento intensivo di supporto d'organo come:
 - Vasoattivi in ic e monitoraggio emodinamico invasivo di base,
 - Metodiche di supporto in continuo della funzione renale (CRRT).
- Possibilità di trasferimento intraospedaliero quali aree di diagnostica (es TAC), sala operatoria con ventilazione meccanica con ventilatore da trasporto e PEEP e pressioni misurate e mantenute durante il trasporto, completo monitoraggio e proseguimento del trattamento medico/farmacologico in continuo.
- Applicare la pronazione del paziente intubato.

I centri di secondo livello possono applicare metodiche di supporto respiratorio extracorporeo mini invasivi (ECCO2-R), secondo le tecnologie disponibili, per ridurre i potenziali rischi da ventilazione e permettere l'ottimizzazione della protettività delle ventilazione applicata.

Requisiti CENTRI DI TERAPIA INTENSIVA DI TERZO LIVELLO con possibilità di TRATTAMENTO ECMO:

I criteri sopra esposti, più:


- Competenza nell'impianto e gestione in tutte le fasi del trattamento i pazienti in ECMO sia in configurazione veno-venosa che veno arteriosa.
- Possibilità di impianto di ECMO con approccio di cannulazione centrale (toracotomica).
- Possibilità di gestire le possibili complicanze del trattamento ECMO (chirurgiche e mediche).
- Possibilità di trasferimento intraospedaliero di pazienti in ECMO per diagnostica o chirurgia.
- Possibilità di ulteriore supporto circolatorio o ventilatorio (Ossido nitrico, contropulsatore, sistemi di supporto al circolo come Impella).

Requisiti CENTRI DI TERAPIA INTENSIVA DI TERZO LIVELLO con possibilità di TRATTAMENTO ECMO e TRASPORTO ECMO:

I criteri sopra esposti, più:

- Mezzo di trasporto sanitario su gomma ed eventuale mezzi di appoggio per trasportare personale ed attrezzatura per impianto di ECMO in altri ospedali e trasferimento del paziente durante trattamento ECMO e rianimatorio dal centro periferico al centro di riferimento o di cura definitiva (es. Centro Trapianti)
- Mezzo di trasporto sanitario aereo per il trasporto di personale ed attrezzatura per impianto di ECMO in altri ospedali e trasferimento del paziente durante trattamento ECMO e rianimatorio dal centro periferico al centro di riferimento o di cura definitiva (es. Centro Trapianti)

CENTRI DI TERAPIA INTENSIVA DI TERZO LIVELLO con possibilità di TRATTAMENTO ECMO e TRASPORTO ECMO:

	<p style="text-align: center;"> PROTOCOLLO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO GRAVI INSUFFICIENZE D'ORGANO INSUFFICIENZA RESPIRATORIA GRAVE/ARDS PATOLOGIE ACUTE E NON IN LISTA DI TRAPIANTO POLMONARE </p>	 <p style="text-align: center;"> PT/.../... Ed. 1 Rev. 0 </p>
--	---	--


- Trasporto su gomma: Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi – SODc Cure Intensive del Trauma e Gravi Insufficienze d'Organo – Tel: 055-7947823/7473
- Trasporto su mezzo aereo: Non disponibile in Regione Toscana

CENTRI DI TERZO LIVELLO con possibilità di TRATTAMENTO ECMO in Regione Toscana:

- Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi – SODc Cure Intensive del Trauma e Gravi Insufficienze d'Organo – Tel: 055-7947823/7473
- Azienda Ospedaliero Universitaria Senese – UOC di Rianimazione e Medicina Critica – Tel: 0577-585738

Centri che non impiegano routinariamente la risorsa per insufficienza respiratoria grave/ARDS, ma per altre patologie e che possono comunque trattare pazienti in ECMO in caso di epidemie o situazioni di massiccio afflusso di pazienti:

- Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana – Terapia Intensiva Cardiochirurgica – Tel XXXXX
- Fondazione Monasterio – Massa - Terapia Intensiva Cardiochirurgica – Tel XXXX

	<p style="text-align: center;"> PROTOCOLLO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO GRAVI INSUFFICIENZE D'ORGANO INSUFFICIENZA RESPIRATORIA GRAVE/ARDS PATOLOGIE ACUTE E NON IN LISTA DI TRAPIANTO POLMONARE </p>	 <p> PT/.../... Ed. 1 Rev. 0 </p>
--	---	--

ALLEGATO 3

CONTATTI E CRITERI DI IDENTIFICAZIONE DEL CENTRO DI RIFERIMENTO

Per i pazienti trasportabili in ventilazione convenzionale:

- Area Toscana Centro: AOUC Careggi
- Area Toscana Sudest: AOU Senese - reparto Prof. Scolletta

Per i pazienti non trasportabili in ventilazione convenzionale:

- Per tutte le aree della Toscana: CRRE - AOUC
- AOU CAREGGI - SODc Cure Intensive del Trauma e Gravi Insufficienze d'Organo - Riferimento dr. A. Peris. Tel. 055 7947823/7473
- AOU Senese – UOC di Rianimazione e Medicina Critica - Riferimento Prof. S. Scolletta – Tel. 0577 585738

TRATTAMENTO ECMO PER ARDS CORRELATO A COVID-19 IN REGIONE TOSCANA.

Il trattamento ECMO è riconosciuto in letteratura come un possibile strumento di supporto per i pazienti con ARDS grave.

In corso del primo picco della pandemia COVID-19 il ricorso all'ECMO è stato riconosciuto come un trattamento possibile anche per ARDS correlata alle lesioni polmonari da SARS-CoV2, anche se tale patologia ha caratteristiche ed andamento diverso rispetto alle altre forme di insufficienza respiratoria grave/ARDS. La presenza di reti locali e regionali, con la possibilità di impiantare l'ECMO anche in sede periferica e successiva centralizzazione, è stato avvocato come metodo per garantire l'uniforme accesso alle cure di tutti i cittadini, indipendentemente dalla residenza e dalla presenza o meno di risorsa ECMO nell'ospedale di ricovero, nonostante che in corso di una pandemia di tali proporzioni, quale quella del COVID-19, necessita di una oculata valutazione e bilancio fra risorse disponibili e richiesta di trattamenti intensivi.

Anche il centro ECMO regionale Toscano presso l'AOU Careggi ha maturato la propria esperienza durante la prima fase della pandemia trattando 10 pazienti con ECMO veno-venoso su 63 pazienti COVID ricoverati (16%), con una sopravvivenza del 50%. In questa fase 10 pazienti sono stati centralizzati per valutazione trattamento ECMO da altri ospedali della Toscana, di cui 7 sono stati sottoposti ad ECMO.

In base alle evidenze di letteratura e dell'esperienza maturata durante la prima fase della pandemia dai centri toscani, si mantiene valido lo schema di intervento contenuto nel documento prodotto dalla Sottocommissione Polmone, nella sezione delle patologie non trapiantabili (v. Testo principale e Allegato 5).

In particolare il trattamento ECMO, è disponibile presso:

- Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi – SODc Cure Intensive del Trauma e Gravi Insufficienze d'Organo – Tel: 055-7947823/7473
- Azienda Ospedaliero Universitaria Senese – UOC di Rianimazione e Medicina Critica – Tel: 0577-585738

Il centro ECMO dell'AOU Careggi dispone di un team ECMO, in grado di impiantare l'ECMO nei centri periferici e provvedere al trasferimento in corso di ECMO presso uno dei due centri ECMO toscani (Careggi e Le Scotte).

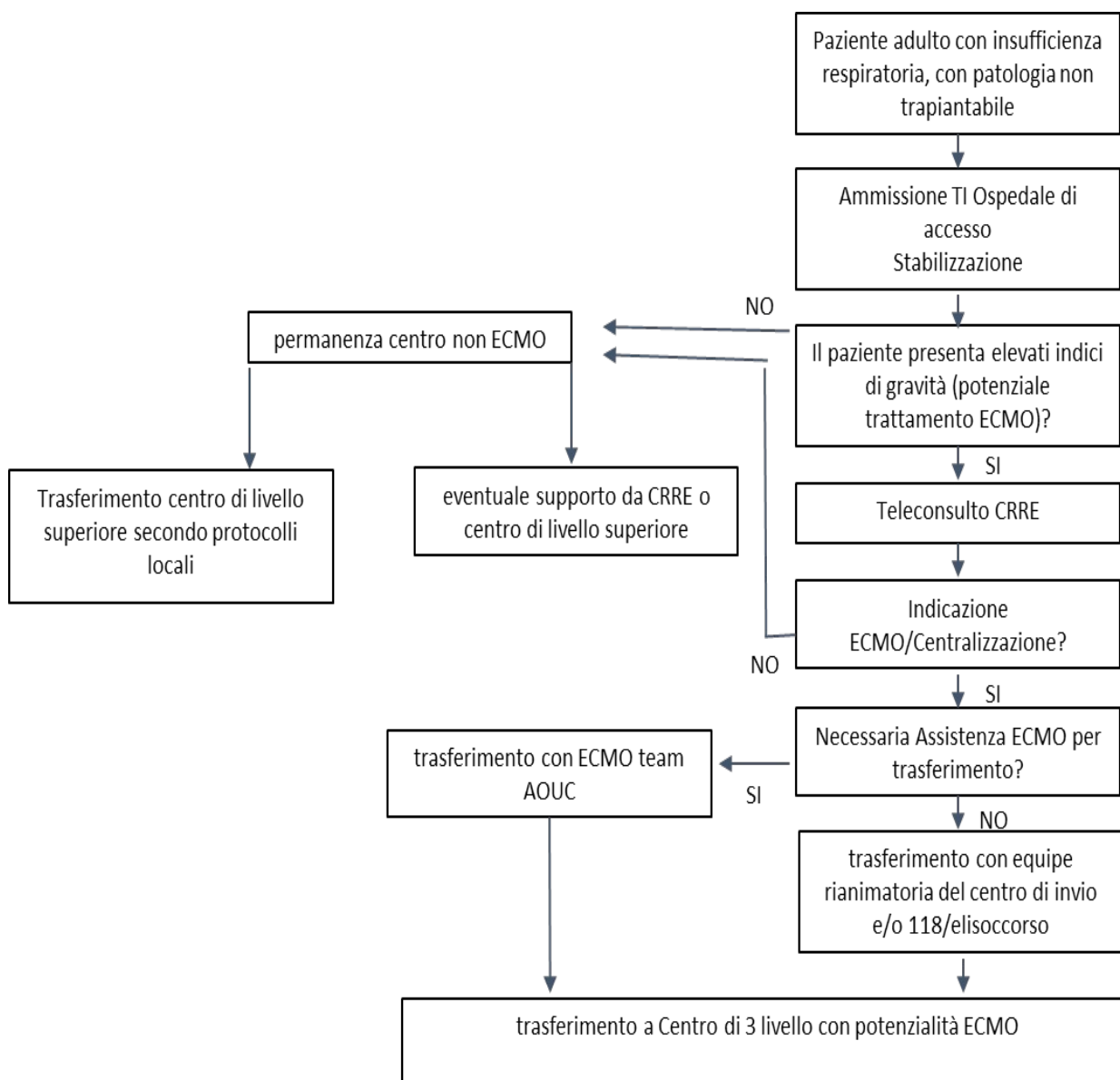
Altri centri che possono erogare il trattamento ECMO, in quanto dotati delle tecnologie e dell'esperienza necessaria, pur se non primaria attività del centro, ma con possibilità di trattare pazienti COVID in corso di surge pandemico di richiesta di trattamento ECMO sono:

- Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana – Terapia Intensiva Cardiochirurgica
- Fondazione Monasterio – Massa - Terapia Intensiva Cardiochirurgica

Sono in corso accordi e verifiche tecniche, in corso di perfezionamento al momento della stesura di questo documento, per avviare il trasferimento di pazienti in ECMO per mezzo di Elisoccorso della Regione Toscana, in particolare con Pegaso 3 con base presso l'Aeroporto del Cinquale.

Le modalità operative di trasporto, a parte l'implementazione futura a mezzo elicottero, prevedono sia l'intervento dell'ECMO team dell'AOUCareggi con impianto dell'ECMO presso il centro periferico e successiva centralizzazione, sia il trasferimento a mezzo 118 (ambulanza o elicottero) a gestione combinata 118-ospedale inviante, presso uno dei due centri ECMO, per quei pazienti giudicati sufficientemente stabili.

Si riporta in seguito flow chart riassuntiva del processo di riferimento per ECMO, presentata in Allegato 5:



Le indicazioni per il trattamento ECMO per ARDS COVID correlata, al di là di considerazioni inerenti eventuali limitazioni di risorse in corso di pandemia, sono quelle comunemente adottate per altre forme di ARDS e sono riportate nel sotto-allegato 1 dell'Allegato 5.

Qui di seguito, si riportano le ultime indicazioni al trattamento ECMO, riportate anche in corso di epidemia COVID, derivate dal recente trial valutativo dell'efficacia dell'ECMO (Eolia Trial).

CRITERI EOLIA TRIAL PER TRATTAMENTO ECMO

Patients were eligible for enrollment if they fulfilled the American–European Consensus Conference definition for ARDS, were endotracheally intubated and receiving ventilation for <7 days, and had one of the following disease-severity criteria despite ventilator optimization [FIO₂>80%, tidal volume (VT)6 ml per kg, predicted body weight (PBW) and positive end-expiratory pressure (PEEP) >10 cm of water]:

- *PaO₂:FIO₂ Ratio [ratio of partial pressure of arterial oxygen (PaO₂) to fraction of inspired oxygen (FIO₂)] < 50 mmHg for > 3 hours despite optimization of MV (FIO₂ ≥ 80%, VT = 6 ml/kg and trial of PEEP ≥10 cm H₂O) and despite potential use of various usual adjunctive therapies (inhaled nitric oxide, recruitment maneuvers, prone position, high frequency oscillation (HFO) ventilation, almitrine infusion); or*
- *PaO₂:FIO₂ < 80 mmHg for > 6 hours plus the other criteria noted in #1 above; or*
- *Arterial blood pH < 7.25 with a partial pressure of arterial carbon dioxide (PaCO₂) > 60 mmHg for > 6 hours (with respiratory rate increased to 35/minute) resulting from MV settings adjusted to keep Pplat ≤ 32 cm H₂O (first, tidal volume reduction by 1-mL/kg decrements to 4 mL/kg, then PEEP reduction to a minimum of 8 cm H₂O).*

ECMO PEDIATRICO PER ARDS DA COVID 19

In caso di necessità di trattamento ECMO in età pediatrica è l'AOU Meyer il centro toscano in grado di erogare questo trattamento.

Esistono accordi di collaborazione fra AOU Meyer e AOU Careggi, per l'impiego dell'ECMO team dell'AOU Careggi, al fine di trasportare pazienti pediatrici dal Meyer verso centri di trapianto polmonare, in caso di pazienti con fibrosi cistica (V. Documento Sottocommissione Polmone e Allegato 1).

L'ARDS grave da COVID 19 in età pediatrica non è di frequente riscontro e ad oggi non sono stati necessari trasferimenti in ECMO di pazienti pediatrici verso l'AOU Meyer. Tuttavia in caso se ne presentasse l'occasione e pazienti pediatrici necessitino di trattamento ECMO e non siano trasportabili in ventilazione convenzionale con ambulanza o elicottero, si può ipotizzare che sia l'ECMO team dell'AOU Careggi, con equipaggio misto di specialisti pediatrici ad intervenire presso un centro periferico, in modalità analoghe a quanto sopra riportato per patologie dell'età adulta.

Bibliografia

Combes A, David Hajage, Gilles Capellier G et al. for the EOLIA Trial Group, REVA and ECMONet. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2018;378(21):1965-1975

Matthay MA, Aldrich JM, Gotts JE. Treatment for severe acute respiratory distress syndrome from Covid-19. *Lancet Respir Med* 2020;8(5):433-434

Ramanathan K, Antognini D, Combes A. et al. Planning and provision of ECMO services for severe ARDS during the COVID-19 pandemic and other outbreaks of emerging infectious diseases. *Lancet Respir Med* 2020;8(5):518-526