



VALUTAZIONE DI QUALITÀ DELL'ATTIVITÀ DEL TRAPIANTO DI POLMONE 2002 – 2019

Questo rapporto ha lo scopo di valutare i risultati di trapianto di POLMONE in Italia nel periodo 2002-2019 a livello nazionale e per ciascuna struttura di trapianto.

In questa edizione sono presentate informazioni sull'intero percorso del paziente: dall'iscrizione in lista per ricevere un trapianto di polmone, alla probabilità di essere trapiantato e ai risultati del trapianto, della fase post-trapianto e di follow-up. Le analisi riguardano i pazienti iscritti in lista d'attesa e la probabilità di ricevere un trapianto, le attività svolte dai centri in termini di numero e tipologia di pazienti trapiantati e gli esiti dei trapianti nel breve (1 anno) e medio (5 anni) periodo dal trapianto.

La principale finalità del presente documento è fornire uno strumento utile alla valutazione delle attività svolte dai centri basandosi su risultati confrontabili grazie alla individuazione di una "casistica tipo" che normalizzi i centri in riferimento alle caratteristiche dei trapianti eseguiti. Particolare attenzione è stata quindi dedicata alla individuazione delle variabili per l'identificazione dei fattori prognostici che consentono una descrizione, quanto più possibile accurata, della popolazione dei trapiantati nel periodo 2002-2019. Inoltre, considerando che alcune caratteristiche cliniche dei pazienti sono raccolte nel SIT a partire dal 2012/2015, sono stati condotti specifici approfondimenti (Focus) su un periodo più breve (2015-2019) e quindi con una casistica più limitata (ma con un maggior numero di caratteristiche disponibili). Le analisi hanno riguardato i trapianti da donatore a cuore fermo e l'introduzione nell'analisi multivariata dei nuovi parametri clinici disponibili (come ad esempio: paziente in ventilazione meccanica, FEV1, FVC, LAS, ECMO al trapianto e tabagismo).

Dal punto di vista metodologico sono stati considerati i seguenti outcome: per le liste d'attesa la probabilità di uscita per trapianto corretta per eventi competitivi (sia decesso o peggioramento del paziente in lista sia uscita di lista per altra causa); per gli esiti del trapianto gli eventi di sopravvivenza paziente e *graft* (evento combinato fallimento-decesso). Infine, si è cercato di rendere i risultati delle analisi più immediatamente comprensibili, presentando accanto alle tabelle anche i grafici che li sintetizzano e aggiungano ulteriori informazioni.

***** * *****

Il presente documento è articolato in 3 sezioni distinte nelle quali sono descritte le attività svolte dai Centri Trapianto di polmone: Sezione I, iscrizione in lista d'attesa dei pazienti candidati al trapianto, Sezione II, attività di trapianto e Sezione III, valutazione dell'esito dei pazienti seguiti nel follow up post trapianto; nel documento è disponibile inoltre un'appendice con i dettagli metodologici relativi alle analisi condotte.

INDICE

<u>PREMESSA</u>	3
<u>SEZIONE I – ANALISI LISTE D’ATTESA</u>	4
a) Visione d’insieme	4
b) Analisi dei FLUSSI di lista. Periodo 01/01/2019 - 31/12/2019	6
c) Analisi dei flussi di iscrizione fra Regioni	9
d) Lista d’attesa: probabilità di trapianto 2002-2019	11
<u>SEZIONE II – ATTIVITÀ DI TRAPIANTO</u>	12
a) Prospetto Italia	12
b) Descrizione dell’attività di trapianto	14
c) Descrizione della casistica	16
<u>SEZIONE III – RISULTATI: VALUTAZIONE ESITI DEL TRAPIANTO</u>	18
a) Sopravvivenza osservata organo e paziente	18
b) Sopravvivenza osservata specifica per le caratteristiche del trapianto	20
c) Complessità della casistica: covariate significative (Cox Analysis)	22
d) Casistica Media Nazionale: sopravvivenza normalizzata	24
e) Effetto Centro	25
<u>FOCUS: CASISTICA PERIODO 2015 - 2019</u>	27
a) Focus I: Utilizzo dei donatori DCD	27
b) Focus II: Analisi multivariata - Periodo 2015-2019	27
<u>APPENDICE</u>	29
<u>CONTRIBUTI E RINGRAZIAMENTI</u>	33

PREMESSA

Presentazione dati analizzati

I dati analizzati in questo rapporto sono stati estratti dal Sistema Informativo Trapianti del Centro Nazionale Trapianti (SIT-CNT), l'infrastruttura informatica per la gestione dei dati dell'attività della Rete Nazionale Trapianti (che prevede la registrazione di tutta l'attività di inserimento in lista, donazione e trapianto a partire dal 2002). I principali flussi dei dati che confluiscono nel SIT-CNT riguardano le informazioni dei pazienti in lista d'attesa di ricevere un trapianto, le dichiarazioni di volontà sulla donazione di organi e tessuti dopo la morte, il flusso dei dati sull'attività di donazione, prelievo, trapianto e il follow-up di tutti i pazienti che hanno ricevuto un trapianto di organo.

In particolare, il Centro Regionale per i Trapianti - CRT - è responsabile dei dati essenziali che tracciano l'evento trapianto, mettendo in relazione gli organi allocati nel processo di donazione, il paziente ricevente e le iscrizioni in lista d'attesa del paziente. I Centri Trapianto sono gli utenti SIT direttamente coinvolti nella gestione dei dati di follow-up dei pazienti trapiantati attraverso la funzione "Qualità Trapianto".

I dati della lista d'attesa per trapianto di polmone analizzati in questo documento riguardano il periodo **2002 – 2019** e sono stati estratti il **11/10/2021**. I dati sull'attività di trapianto di polmone, elaborati e presentati in queste pagine sono relativi al periodo **2002 - 2019**. Le informazioni di follow-up per questi trapianti sono state estratte dal SIT il **19/10/2021**.

Sezione I – ANALISI LISTE D’ATTESA

In questo capitolo saranno presentati i dati relativi alle iscrizioni in lista per trapianto di polmone nelle 10 strutture attualmente autorizzate. Nella prima parte “Visione d’insieme” sono incluse le iscrizioni dell’Azienda Ospedaliera Niguarda Ca’ Granda di Milano (n. 73) anche se non più attiva, mentre non sono presentate le iscrizioni del 2002 dell’Ospedale Civile Maggiore di Verona (n. 2) anch’esso non più attivo.

a) Visione d’insieme

Nel periodo 2002 - 2019 in Italia sono state registrate 95.498 iscrizioni in lista d’attesa per trapianto d’organo relative a 73.517 pazienti. In Figura I.1 sono presentate le proporzioni relative alle iscrizioni in lista per trapianto di tutti gli organi.

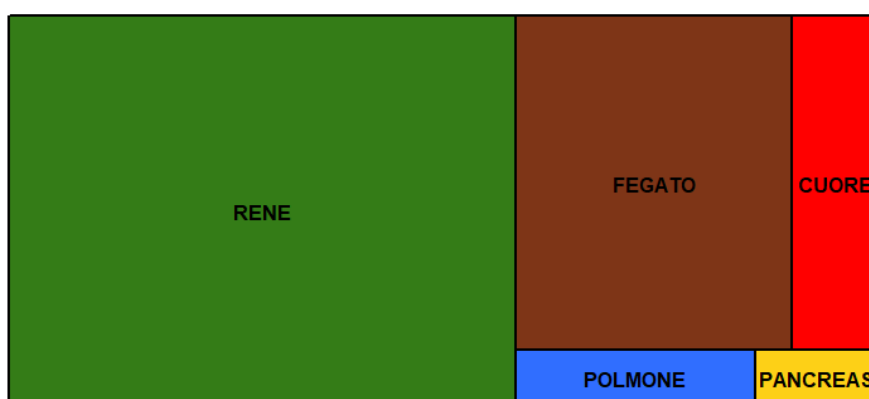


Figura I.1. Iscrizione in lista per tutti gli organi. Periodo 2002-2019. Dati SIT 11/10/2021.

Nello stesso periodo, le iscrizioni in lista d’attesa per trapianto di polmone sono state 3.734 relative a 3.474 pazienti candidati al primo trapianto o a ritrapianto, che rappresentano il 4,7% della lista totale. In Figura I.2 la distribuzione delle iscrizioni nelle 11 strutture per il trapianto di polmone.



Figura I.2. Proporzioni di iscrizioni in lista per trapianto di polmone per regione e centro trapianti. Periodo 2002-2019. Dati SIT 11/10/2021.

Dei 3.474 pazienti iscritti, 3.266 (94%) sono pazienti adulti e 208 (6%) sono pazienti pediatrici. In Figura I.3 vediamo la distribuzione per genere nei pazienti adulti e nei pediatrici. Nel gruppo degli adulti si osserva una presenza maggiore di uomini (61%) mentre nei pediatrici si osserva una presenza maggiore di donne (62%). Si specifica che per ciascun paziente è stata considerata la data della prima iscrizione e l'età corrispondente (< o > 18 anni).

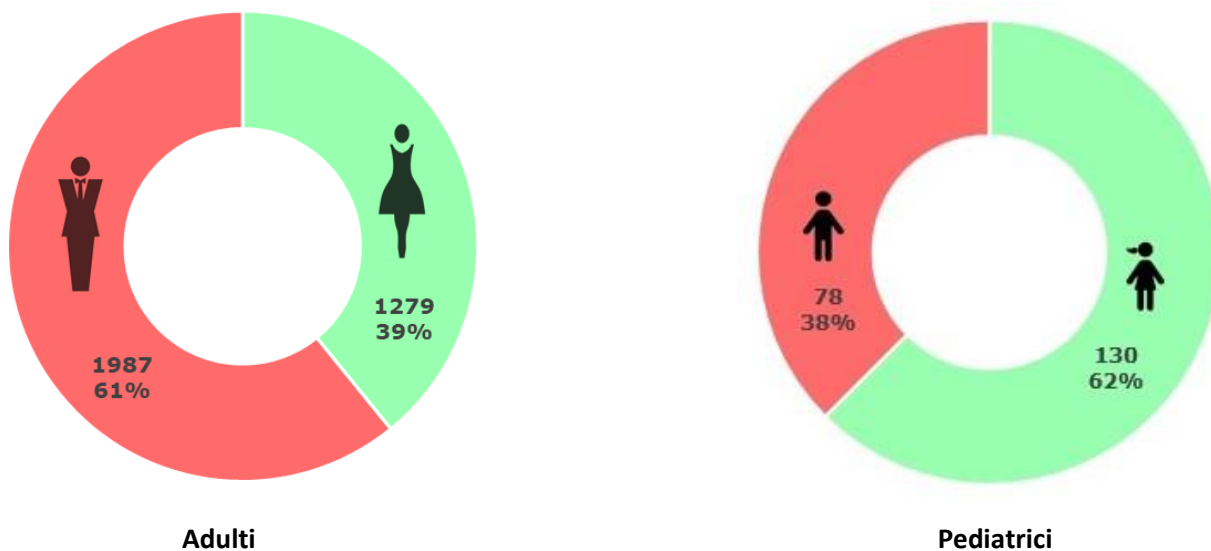


Figura I.3. Iscrizione in lista di adulti e pediatrici distinti per genere. Periodo 2002-2019. Dati SIT 11/10/2021.

Infine, uno sguardo alle diagnosi all'iscrizione in lista. In circa il 25% dei casi l'informazione non risulta disponibile: si tratta generalmente delle iscrizioni registrate nei primi anni di attività del SIT. Fra le diagnosi indicate, circa il 59% riguarda, rispettivamente, la fibrosi polmonare idiopatica (34%) e la fibrosi cistica (24%). I valori sono presentati in Figura I.4. Si specifica che per ciascun paziente è stata considerata la data della prima iscrizione e la patologia corrispondente.

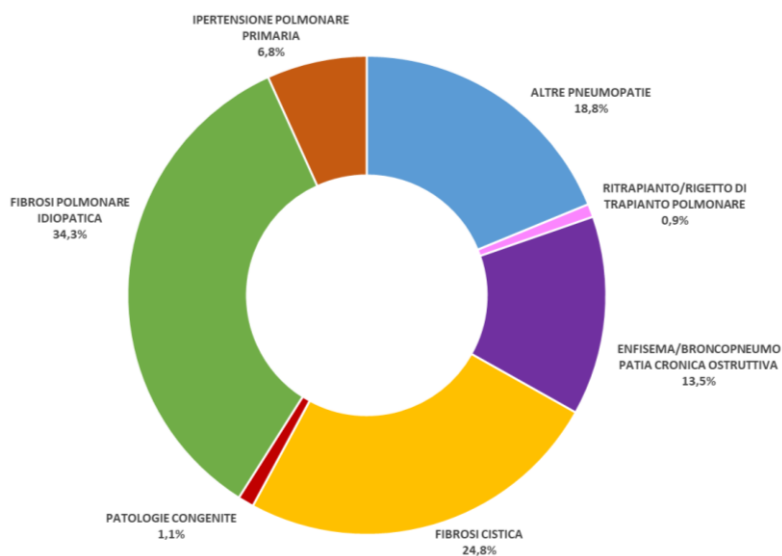


Figura I.4. Diagnosi all'iscrizione in lista. Periodo 2002-2019. Dati SIT 11/10/2021.

b) Analisi dei FLUSSI di lista. Periodo 01/01/2019 - 31/12/2019

Nel 2019 le iscrizioni in lista d'attesa sono state in totale 559 nelle 10 strutture autorizzate al trapianto di polmone in Italia.

La Tabella I.1 presenta il flusso delle iscrizioni nel periodo:

le iscrizioni presenti a inizio anno, le iscrizioni avvenute nel corso dell'anno, l'Intention To Treat - ITT (presenti a inizio anno + ingressi nell'anno), i decessi in lista d'attesa e i trapianti nel periodo, le iscrizioni presenti a fine dell'anno, ed infine i tempi medi (in mesi) di attesa in lista per i pazienti ancora in lista a fine 2019, e di attesa per trapianto per i pazienti trapiantati.

NB: si specifica che i numeri riportati in tabella I.1 potrebbero differire da quelli pubblicati in altri documenti del CNT: l'eventuale disallineamento è dovuto al tempo necessario per il consolidamento delle liste di attesa e dipende quindi dalla data di estrazione dei dati.

Tabella I.1. Flusso iscrizioni in lista d'attesa e valori a fine periodo per trapianto di polmone. Anno 2019. Dati SIT 11/10/2021.

Struttura di iscrizione	Iscrizioni al: 01/01/2019	Ingressi nell'anno	ITT	Decessi in lista	Trapianti nell'anno	Tempo medio di attesa per trapianto (mesi)	Iscrizioni al: 31/12/2019	Tempo medio di attesa in lista (mesi) al 31/12/2019
BG - OSPEDALE PAPA GIOVANNI XXIII	6	15	21	0	13	5,8	8	27,1
BO - S.ORSOLA-MALPIGHI	24	20	44	3	9	16,9	28	33,8
MI - OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO	38	35	73	3	34	5,7	34	22,6
PA - Is.Me.T.T.	72	27	99	9	14	36,8	68	34,4
PD - AZIENDA OSPEDALIERA	42	41	83	7	32	13,0	40	35,7
PV - OSPEDALE POLICLINICO S. MATTEO	23	14	37	1	8	9,1	22	27,3
RM - OSPEDALE PEDIATRICO BAMBINO GESU'	19	3	22	6	1	9,3	10	61,6
RM - POLICLINICO UMBERTO I	30	14	44	3	11	12,5	23	47,6
SI - S.M. alle SCOTTE	12	27	39	6	8	4,6	24	17,5
TO - PO S.G.BATTISTA	61	34	95	18	23	11,0	53	30,5
Totale Italia	329	230	559	56	153	12,1	312	33,1

In Tabella I.2 sono presentati gli indici (in valori percentuali) di soddisfacimento della lista:

- **ISL: indice di soddisfacimento della lista d'attesa: numero trapianti/numero iscritti in lista all'inizio dell'anno.** Può essere considerato come un indice di efficienza nella gestione della lista indicando la capacità della struttura nel dar seguito a richieste di trapianto pregresse (presenti a inizio anno). Un valore di 100 (o addirittura superiore) indica che nel corso dell'anno sono stati trapiantati tutti i pazienti in attesa a inizio anno (o anche una parte di quelli iscritti nel corso dell'anno stesso).
- **ISLE: indice di soddisfacimento della lista emergente: numero trapianti/numero nuovi ingressi dell'anno.** In questo indice viene dato rilievo alla capacità della struttura di soddisfare le richieste nell'anno, pertanto più il valore è elevato maggiore è la possibilità di soddisfare le richieste e quindi di ridurre i tempi di attesa.
- **ISLT: indice di soddisfacimento della lista d'attesa totale: numero trapianti/numero iscritti in lista all'inizio dell'anno + nuovi ingressi dell'anno (ITT).** Anche in questo caso si tratta di un indice di efficienza, ma qui viene evidenziata la capacità di soddisfare le richieste nella loro totalità. Rispetto agli altri indici non tiene conto della composizione della lista (candidati presenti a inizio anno o ingressi nell'anno). Valori maggiori dell'indice ISLT indicano migliore capacità di soddisfare le esigenze di trapianto.

La valutazione contemporanea dei tre indici riesce a descrivere la capacità del centro di soddisfare le richieste nel suo insieme. Per esempio un valore elevato di ISLE al quale corrisponde un valore basso di ILST indica che il centro ha un numero limitato di nuovi ingressi.

Tabella I.2. Indici del soddisfacimento di lista. Anno 2019. Dati SIT 11/10/2021.

Struttura di iscrizione	ISL	ISLE	ISLT
BG - OSPEDALE PAPA GIOVANNI XXIII	216,7%	86,7%	61,9%
BO - S.ORSOLA-MALPIGHI	37,5%	45,0%	20,5%
MI - OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO	89,5%	97,1%	46,6%
PA - Is.Me.T.T.	19,4%	51,9%	14,1%
PD - AZIENDA OSPEDALIERA	76,2%	78,0%	38,6%
PV - OSPEDALE POLICLINICO S. MATTEO	34,8%	57,1%	21,6%
RM - OSPEDALE PEDIATRICO BAMBINO GESU'	5,3%	33,3%	4,5%
RM - POLICLINICO UMBERTO I	36,7%	78,6%	25,0%
SI - S.M. alle SCOTTE	66,7%	29,6%	20,5%
TO - PO S.G.BATTISTA	37,7%	67,6%	24,2%
Totale Italia	46,5%	66,5%	27,4%

Gli indicatori presentati nelle tabelle I.1 e I.2 sono richiesti per fornire parametri utili alla valutazione della qualità dell'attività dei centri trapianto, in riferimento all'accordo Conferenza Stato - Regioni, ACSR, 24 Gennaio 2018, sugli standard minimi di attività (<http://www.normativasanitaria.it/jsp/dettaglio.jsp?id=62921>).

NB: si specifica che, rispetto ad altri organi, il tasso di mortalità in lista d'attesa del polmone è più elevato e questo influenza significativamente tutti gli indicatori di soddisfacimento di lista comprimendone i valori percentuali.

NB: si specifica che nel calcolo degli indici totali presentati nella tabella I.2 sono inclusi anche i casi pediatrici e non solo i casi adulti.

Nelle successive figure viene illustrato l'andamento per centro delle iscrizioni in lista nel 2019 e delle caratteristiche dei pazienti in lista d'attesa.

In Figura I.5, con riferimento al flusso del 2019, viene presentata la distribuzione dei pazienti per età all'iscrizione in lista. Per ciascun centro, il cerchio più grande rappresenta il valore della mediana mentre i più piccoli rappresentano rispettivamente primo e terzo quartile. Le linee tratteggiate verticali rappresentano rispettivamente il primo quartile, la mediana e il terzo quartile dell'intera popolazione.

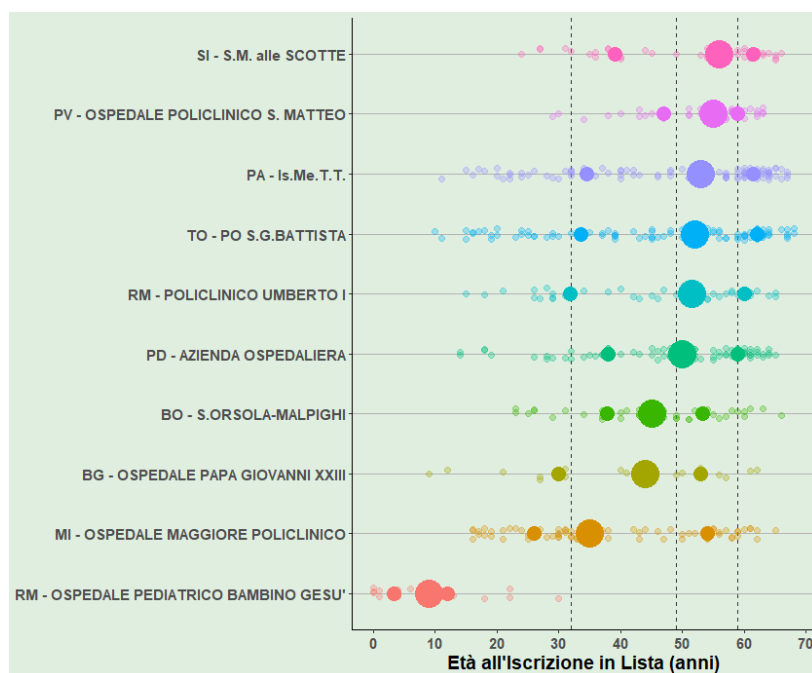


Figura I.5. Pazienti in lista di attesa per Centro ed età all'iscrizione. Anno 2019. Dati SIT 11/10/2021.

Nel corso del 2019 la distribuzione dei tempi di attesa in anni per centro è illustrata nelle Figure I.6 e I.7. In Figura I.6 viene mostrata la distribuzione dei pazienti presenti in lista al 31/12/2019 raggruppati per centro e anni di attesa in lista (il tempo di attesa è rappresentato fino a 10 anni). In Figura I.7, viene mostrata la distribuzione dei pazienti usciti dalla lista per trapianto nel 2019 raggruppati per centro e anni di attesa in lista (l’Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma ha effettuato un solo trapianto quindi nel grafico compare un unico valore). Come in Figura I.5, il cerchio maggiore rappresenta il valore della mediana, i più piccoli rappresentano rispettivamente primo e terzo quartile e le linee tratteggiate verticali rappresentano rispettivamente il primo quartile, la mediana e il terzo quartile dell’intera popolazione.

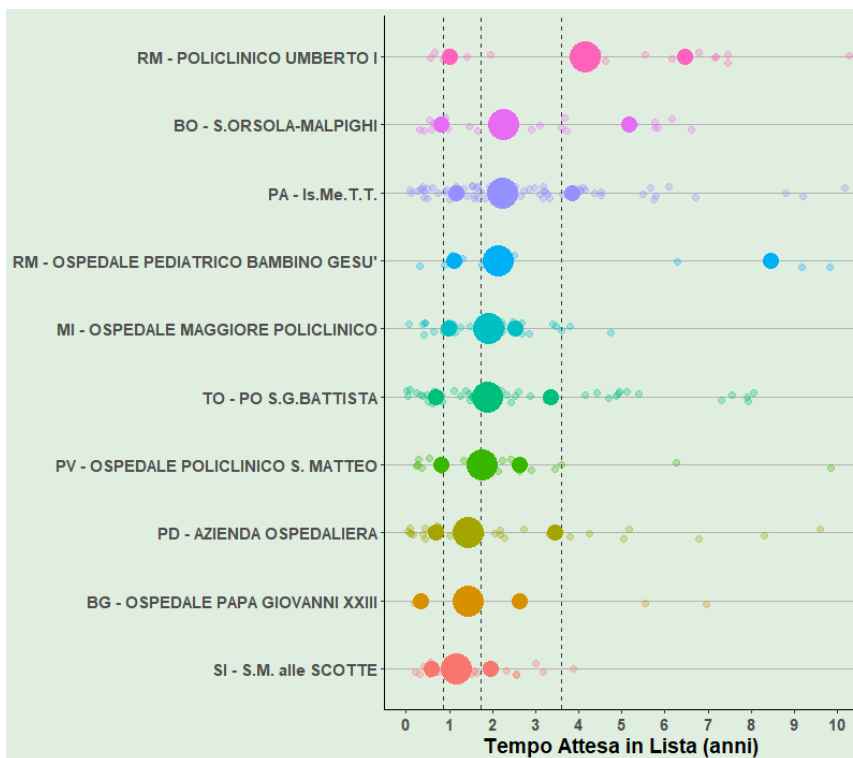


Figura I.6. Pazienti **in lista al 31/12/2019** distinti per Centro e anni di attesa in lista. Anno 2019. Dati SIT 11/10/2021.

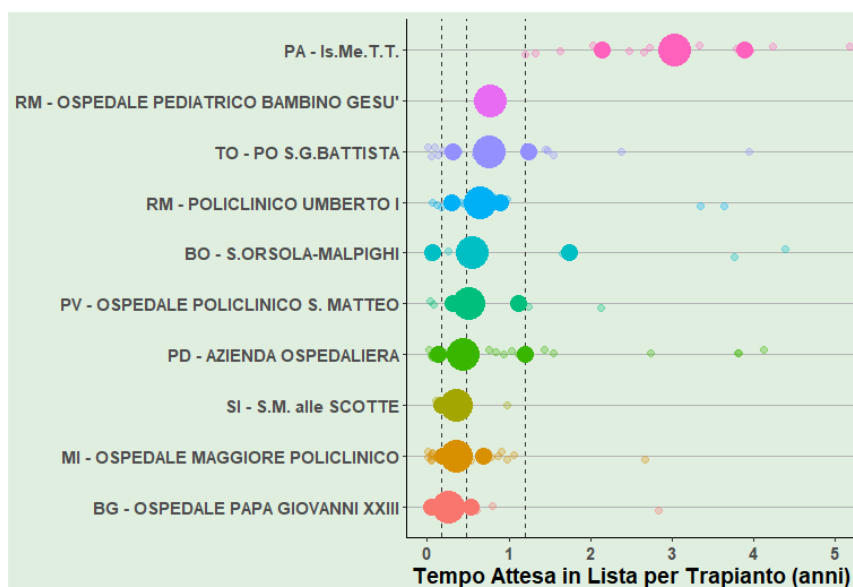


Figura I.7. Pazienti **usciti** dalla lista **per trapianto** nel 2019 distinti per Centro e anni di attesa in lista. Dati SIT 11/10/2021.

c) Analisi dei flussi di iscrizione fra Regioni

In questo paragrafo, vengono analizzati i flussi di iscrizioni in una regione diversa dalla regione di residenza del ricevente. A questo scopo, viene utilizzato un diagramma di Sankey che permette di evidenziare i flussi e la loro portata.

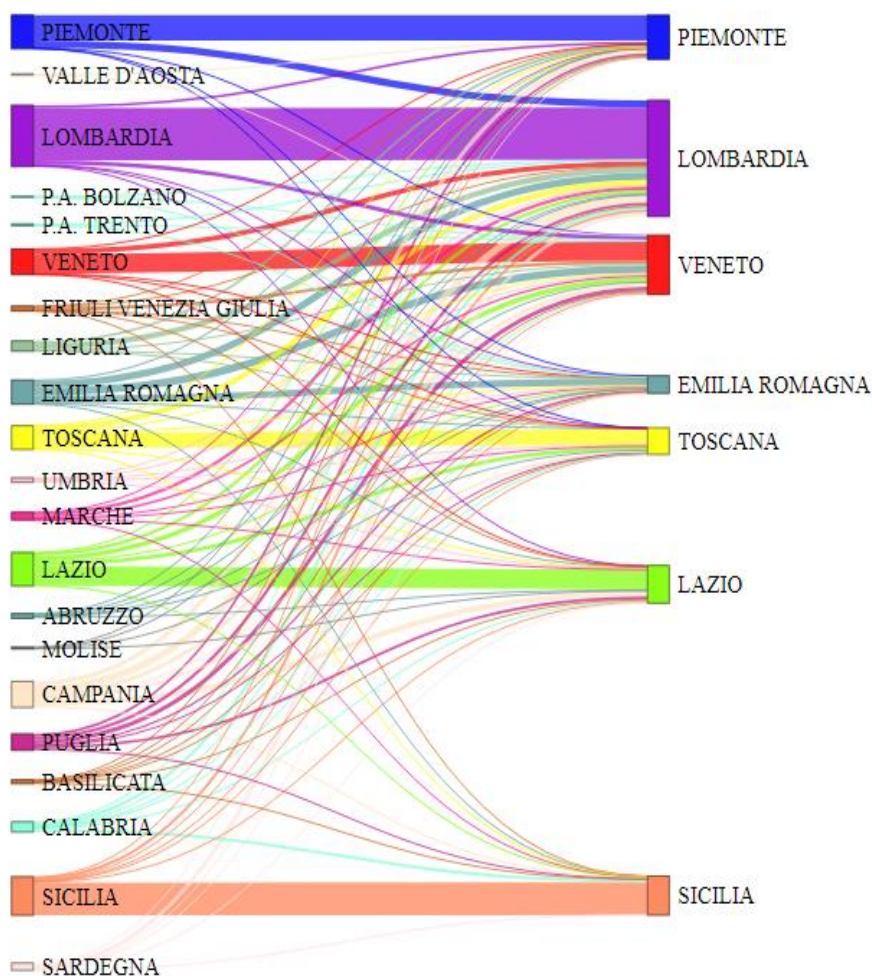
Nella figura I.8 troviamo a sinistra la Regione di residenza dei riceventi e a destra la Regione nella quale sono iscritti in lista di attesa. La larghezza delle connessioni è proporzionale alla quantità di iscrizioni registrate.

Si nota che, a parte l'Emilia Romagna, il maggior numero di iscrizioni avviene nelle regioni di residenza (rappresentate dalle connessioni di spessore maggiore che partono e arrivano nella stessa regione).

Si osserva come la regione che accoglie il maggior numero di iscrizioni da altri territori è la Lombardia (dove sono presenti 3 strutture trapianto) mentre l'Emilia Romagna è la regione con la proporzione maggiore di iscrizioni verso altri territori (principalmente verso Lombardia e Veneto).

In tabella I.3 sono riportati in dettaglio i valori assoluti dei flussi per ciascuna Regione.

Regione di Residenza



Regione Centro Trapianto

Figura I.8. Flusso dei pazienti dalla regione di residenza alla regione di iscrizione in lista d’attesa. Dati SIT 11/10/2021.

Tabella I.3. Iscrizioni in lista di attesa per regione di residenza e regione del centro trapianto. Dati SIT 11/10/2021.

REGIONE DI RESIDENZA	REGIONE CENTRO TRAPIANTO							Totale
	Emilia Romagna	Lazio	Lombardia	Piemonte	Sicilia	Toscana	Veneto	
Abruzzo	7	16	17	2	0	1	6	49
Basilicata	1	11	9	4	2	5	8	40
Calabria	6	18	33	7	32	2	12	110
Campania	5	60	78	52	14	29	46	284
Emilia Romagna	74	12	79	6	2	5	84	262
Friuli Venezia Giulia	3	1	10	1	1	2	34	52
Lazio	13	213	36	4	4	43	51	364
Liguria	1	0	62	29	0	2	16	110
Lombardia	12	9	571	28	0	2	44	666
Marche	12	5	36	2	1	2	23	81
Molise	2	2	9	4	0	0	0	17
Piemonte	3	0	78	276	0	1	6	364
P. A. di Bolzano	1	0	4	0	0	0	6	11
P. A. di Trento	1	0	7	0	0	0	12	20
Puglia	21	30	35	27	12	4	47	176
Sardegna	4	6	44	14	1	0	9	78
Sicilia	6	7	30	8	355	5	8	419
Toscana	8	9	60	1	1	167	12	258
Umbria	1	9	10	0	0	18	11	49
Valle D'Aosta	0	0	0	11	0	0	1	12
Veneto	9	2	57	1	0	1	208	278
Totale	190	410	1265	477	425	289	644	3700

Sono escluse 34 iscrizioni per le quali non è presente l’indicazione della regione di residenza

d) Lista d'attesa: probabilità di trapianto 2002-2019

In questo ultimo capitolo dedicato alle liste d'attesa viene presentata una breve descrizione relativa alla probabilità per i pazienti in lista d'attesa nel periodo 2002-2019 di ricevere un trapianto di polmone.

Nella presentazione si è optato per una valutazione generale del fenomeno a livello nazionale. In Figura I.9 è rappresentata la Funzione di Incidenza Cumulativa (CIF) per rischi competitivi, confrontata con la usuale stima secondo Kaplan-Meier (KM, e precisamente con il suo complementare: Complementare KM= 1-KM, probabilità di ricevere un trapianto). Nel nostro caso gli eventi competitivi sono rappresentati dalle uscite dalla lista d'attesa per decesso o peggioramento (non idoneità) e per Altre cause (Cancellazioni, Iscrizioni in altro centro o Trapianto all'Estero). La figura mostra oltre alla curva Complementare KM (con la "usuale" sovrastima della probabilità di trapianto), le curve di CIF di probabilità degli eventi dove le distanze fra le curve adiacenti corrispondono alle probabilità degli eventi. (Per dettagli metodologici si rinvia alla sessione in Appendice). Nel grafico sono presenti le probabilità di evento sperimentate da pazienti in lista d'attesa fino a 5 anni. La CIF del trapianto a 6 mesi è pari al 23,9% (95%IC 22,6% - 25,3%) e a 1 anno è pari al 35,4% (95%IC 33,9% - 36,9%). (Tabella I.4)

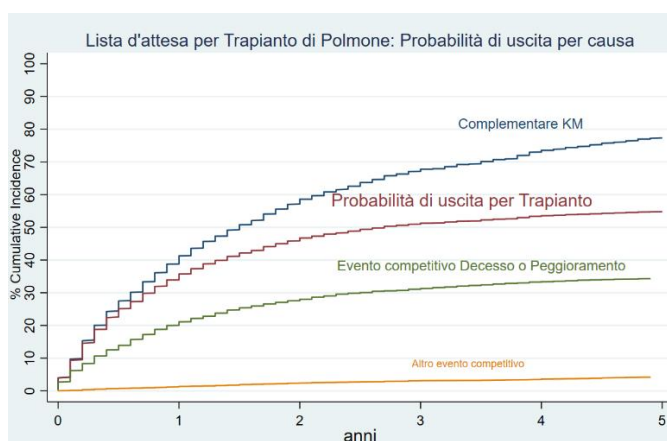


Figura I.9. Probabilità di uscita di lista per trapianto inclusi: Complementare della KM (1-KM) e CIF con eventi competitivi decesso o uscita per altra causa.

NB: si specifica che il grafico analizza un ampio intervallo temporale durante il quale sono intervenuti eventi che hanno modificato la composizione delle liste d'attesa e i flussi in entrata/uscita, quali, fra i principali, ricordiamo l'introduzione dei nuovi farmaci per il trattamento della fibrosi cistica che ha ridotto la quota di pazienti in lista con questa indicazione, l'aumento dei casi di fibrosi polmonare e gli effetti dell'introduzione del programma nazionale delle urgenze.

Tabella I.4. Probabilità (Cumulative Incidence Function, CIF) di uscita per trapianto con eventi competitivi decesso o cancellazione e probabilità di decesso con eventi competitivi trapianto o cancellazione, a 1 mese fino a 5 anni dall'iscrizione.

Probabilità di uscita di lista per:	TRAPIANTO			Decesso		
	Eventi Competitivi: Decesso e Cancellazione			Trapianto e Cancellazione		
	%CIF	% [95% Conf. Int.]		%CIF	% [95% Conf. Int.]	
1 mese	5,81%	5,09%	6,59%	4,07%	3,47%	4,74%
3 mesi	14,33%	13,23%	15,47%	8,11%	7,27%	9,02%
6 mesi	23,67%	22,32%	25,05%	13,10%	12,04%	14,20%
1 anno	35,06%	33,53%	36,59%	20,59%	19,31%	21,91%
2 anni	46,23%	44,62%	47,82%	27,78%	26,35%	29,22%
3 anni	51,09%	49,47%	52,69%	31,09%	29,61%	32,58%
5 anni	54,82%	53,19%	56,42%	34,47%	32,93%	36,01%

Sezione II – ATTIVITÀ DI TRAPIANTO

La valutazione dell'attività di trapianto di polmone qui rappresentata cerca di descrivere in generale e per specifici aspetti l'attività (Sezione II) e la qualità dell'attività dei Centri trapianto (Sezione III). Come anticipato in Premessa i trapianti analizzati sono relativi al periodo 2002-2019, secondo l'aggiornamento presente al momento della estrazione (19/10/2021). I follow-up dei pazienti trapiantati sono considerati aggiornati se avvenuti a partire dal 1/1/2020. In questa sezione sono state considerate tutte le strutture che hanno effettuato trapianti nel periodo, anche se attualmente non più autorizzate.

Si ricorda che la numerosità dei trapianti effettuati da ciascun centro dipende dal numero di organi offerti e accettati e che la distribuzione della complessità della casistica è connessa a molteplici fattori, poiché dipende dalla composizione della lista di attesa, dai criteri di candidatura al trapianto e di scelta del ricevente al momento dell'offerta di un organo. I meccanismi di offerta sono regolati secondo protocolli nazionali e secondo le procedure previste da ciascun centro regionale o interregionale.

L'Accordo Stato – Regioni, ACSR, 24 Gennaio 2018, sugli standard minimi di attività (<http://www.normativasanitaria.it/jsp/dettaglio.jsp?id=62921>), fissa a 15 trapianti di polmone la soglia di sicurezza del numero di trapianti effettuati per anno.

a) Prospetto Italia

Iniziamo da un prospetto generale (Figura II.1) che sintetizza a **livello nazionale** l'attività e i risultati complessivi e per tipologia di casistica:

- a.1. Descrizione attività Nazionale
- a.2. Descrizione casistica Nazionale
- a.3. Risultati della sopravvivenza paziente e organo a 1 mese, 3 mesi, 6 mesi, 1 anno, 3 anni e a 5 anni dal trapianto
- a.4. Confronto con i risultati nazionali degli anni precedenti
- a.5. Condizione di reinserimento nella vita sociale dei pazienti trapiantati
- a.6. Confronto dei risultati nazionali ad 1 anno dal trapianto con casistiche internazionali

a.1 Descrizione attività Nazionale

- Numero trapiantati nel periodo 2002- 2019 e per ciascun anno

a.2 Descrizione casistica Nazionale

Numero complessivo di casi (esclusi dall'analisi 142 trapianti, 7%, per mancanza di informazioni) descritti in base alle caratteristiche della casistica:

- Trapianti su pazienti adulti (da 18 anni compiuti) e pediatrici
- Trapianti effettuati su riceventi di età superiore a 50 anni
- Trapianti di polmone singolo
- Trapianti combinati
- Ritrapianti
- Trapianti in urgenza

a.3 Risultati sopravvivenza paziente e organo (Casistica adulti 2002-2019)

Sopravvivenza a 1 anno paziente e organo del trapianto effettuato su pazienti adulti in sei distinti momenti di follow up: 1 mese, 3 mesi, 6 mesi, 1 anno, 3 anni e 5 anni.

a.4 Confronto con gli anni precedenti (Risultati negli anni)

I risultati ottenuti, in termini di sopravvivenza a 1 anno di paziente e organo, per pazienti adulti per ciascun anno dal 2002 al 2019.

a.5 Condizione di reinserimento nella vita sociale (Riabilitazione dei pazienti)

È importante la valutazione del reinserimento in una normale attività sociale dei pazienti trapiantati con particolare attenzione alla possibilità di avere una normale attività lavorativa.

a.6 Confronto con casistiche internazionali

I risultati nazionali complessivi (riceventi adulti) sono confrontati con i dati del Regno Unito (UK), con i dati Internazionali del Collaborative Transplant Study (CTS) e con i dati U.S.A. (UNOS).

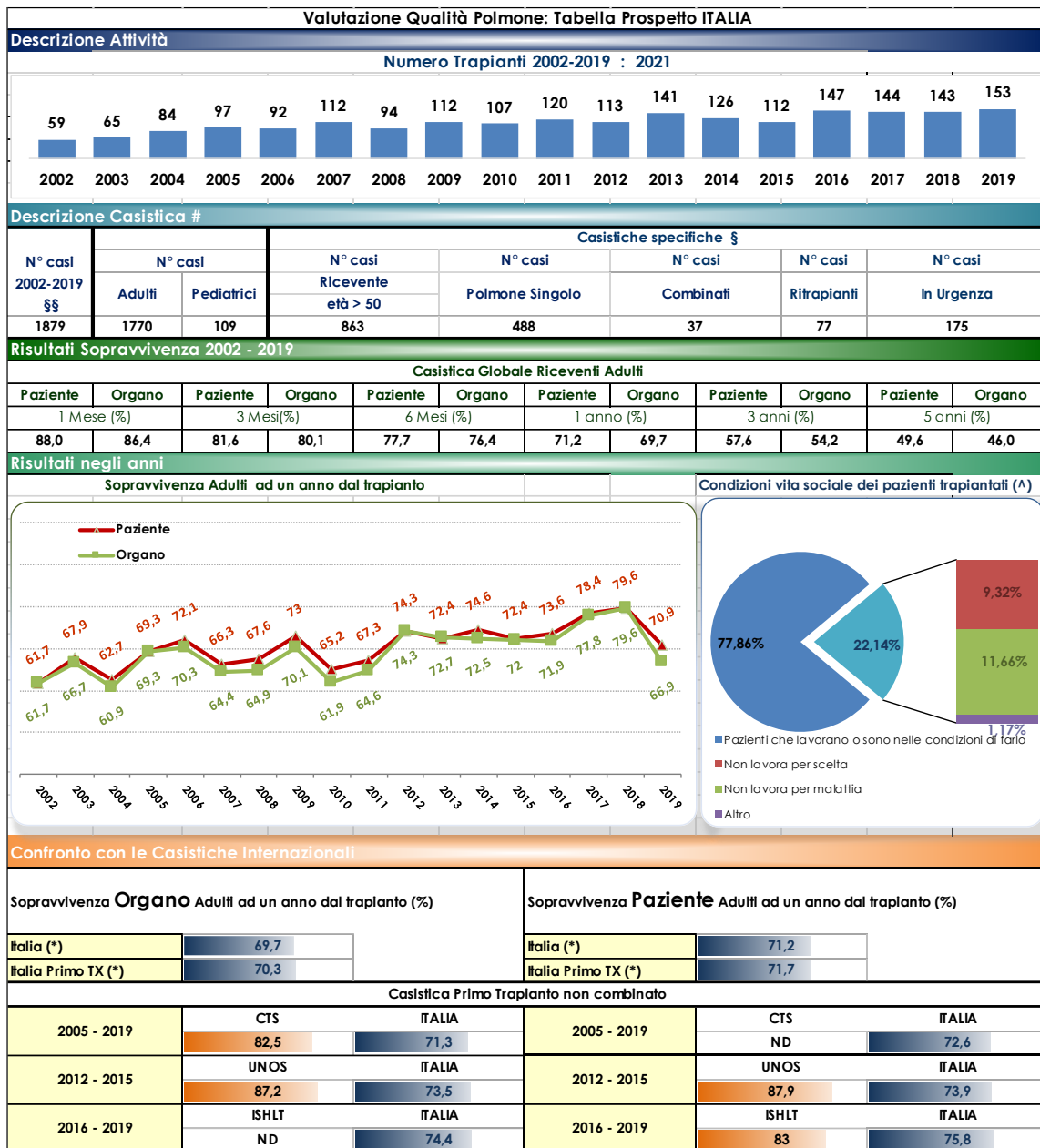


Figura II.1. Prospetto Italia - # I dati sulla casistica sono relativi alle schede di follow-up di cui si abbia tracciabilità nel Sistema Informativo Trapianti (SIT) - § casi adulti e pediatrici - alcuni casi possono appartenere contemporaneamente a più gruppi - §§ sono inclusi trapianti di polmone singolo e trapianti di polmone doppio - ITALIA (*) 2002-2019 Adulti

NB: si specifica che la diminuzione osservata della sopravvivenza a un anno relativa ai trapianti del 2019 risente di molteplici circostanze intervenute nel periodo fra le quali gli effetti indiretti del Covid che hanno comportato una riduzione nell'offerta dei servizi sanitari "non urgenti", come alcuni servizi funzionali alla gestione del post-trapianto (vedi i centri di riabilitazione). In alcune strutture trapianto inoltre si sono verificati episodi riconducibili a infezioni nosocomiali da germi multiresistenti che hanno richiesto provvedimenti importanti quali la chiusura per sanificazione degli ambienti. Queste situazioni, seppur non diffuse, ma data la scarsa numerosità della popolazione trapiantata, hanno avuto un impatto notevole sui risultati della sopravvivenza. Si è trattato di episodi prontamente identificati, oggetto di interventi mirati e ad oggi completamente risolti.

NB: si specifica che il divario osservato tra i valori di sopravvivenza italiani e i risultati internazionali presentati nella parte inferiore della tabella risente di eventuali differenze nelle caratteristiche dei donatori, dei riceventi, nelle indicazioni al trapianto, e in altre variabili (ad esempio il volume di attività dei centri, i tempi di ischemia, le policy allocative, etc), che sono determinanti nell'esito del trapianto. "Aggiustamenti" per la differenza della casistica internazionale esulano dagli scopi del presente documento.

b) Descrizione dell'attività di trapianto

In Tabella II.1 viene riportato il numero dei trapianti effettuati nei pazienti adulti e pediatrici per singolo centro nel periodo 2002-2019, in analogia con i dati riportati nella tabella relativa al prospetto nazionale. Nell'ultima colonna si riporta l'istogramma proporzionale al volume di attività di trapianto del centro.

In Tabella II.2 viene descritto il livello di aggiornamento dei dati utilizzati per effettuare le analisi pubblicate. In particolare, viene evidenziato il numero di trapianti eseguiti, il numero di trapianti con almeno un follow-up inviato (casi) e il numero di follow-up aggiornati. Viene inoltre fornita la percentuale di aggiornamento del follow-up complessiva e annuale dell'ultimo biennio. Tale percentuale è calcolata tramite il rapporto tra follow-up aggiornati e trapianti eseguiti.

Nella rappresentazione grafica (barre verdi orizzontali) le percentuali di invio dei follow-up relativi ai trapianti effettuati negli anni 2002-2019 sono confrontate con il valore Italia.

Nelle ultime colonne vengono presentati: tempo mediano di follow-up per i pazienti con organo funzionante calcolati considerando i soli trapianti per i quali si ha a disposizione un follow-up aggiornato. Nelle colonne successive viene fornito il numero assoluto di trapianti con durata di follow-up rispettivamente di almeno 5 e 10 anni. Per una nota metodologica sulla soglia minima di compilazione del follow-up si rinvia alla sezione in Appendice.

Tabella II.1. Descrizione Attività: Numero Trapianti per Centro 2002-2019

Centro Trapianti	Anno trapianto																			L'altezza dell'istogramma è proporzionale al Numero di Trapianti
	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2002-2019 §	
BERGAMO - OSPEDALE PAPA GIOVANNI XXIII	1	2	3	12	8	11	6	17	13	14	8	11	10	12	11	9	9	13	170	
BOLOGNA - S.ORSOLA-MALPIGHI	1	1	1	4	3	1	3	3	2	5	3	10	7	5	6	6	8	9	78	
MILANO - AO NIGUARDA CA' GRANDA	6	4	10	6	5	7	3	5	3	1	3	4	2	0	0	0	0	0	59	
MILANO - OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO	1	3	6	3	4	3	8	7	10	11	15	24	28	20	25	35	31	34	268	
PADOVA - AZIENDA OSPEDALIERA DI PADOVA	11	19	13	18	22	25	23	24	25	19	23	24	21	18	27	23	29	32	396	
PALERMO - Is.Me.T.T.	0	0	0	8	13	17	9	12	12	14	13	10	12	15	12	9	5	14	175	
PAVIA - OSPEDALE POLICLINICO S. MATTEO	17	20	29	28	11	11	16	9	11	7	7	7	7	7	11	7	9	8	222	
ROMA CAPITALE - OSPEDALE PEDIATRICO BAMBINO GESU'	2	1	2	1	0	0	1	1	0	2	1	2	1	1	4	1	4	1	25	
ROMA CAPITALE - POLICLINICO UMBERTO I	9	7	5	3	6	13	9	10	7	17	12	17	7	11	12	9	4	11	169	
SIENA - A.O.U. SENESE - S.M. alle SCOTTE	2	3	6	8	11	11	9	11	9	9	13	11	7	14	14	11	8	166		
TORINO - AOU Città della Salute, PO S.G.Battista	7	5	9	6	9	13	7	13	15	21	19	19	20	16	25	31	33	23	291	
VERONA - OSPEDALE CIVILE MAGGIORE	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	
ITALIA	59	65	84	97	92	112	94	112	107	120	113	141	126	112	147	144	143	153	2021	

Sono inclusi i trapianti combinati e polmone doppio - La soglia di sicurezza della attività è pari a 15 Trapianti l'anno - Sono presenti i Centri Trapianti di Milano AO Niguarda ca' Granda - Verona Ospedale Civile Maggiore attualmente non attivi.

Tabella II.2. Attività di aggiornamento dei follow-up

Centro Trapianti °°°	Numero Trapianti 2002-2019	Trapianti con almeno un follow-up utile	Trapianti con follow-up aggiornato	Aggiornamento follow-up °				Trapiantati con organo funzionante **		
				2002-2019		2018	2019	Tempo follow up mediana (anni)	5 anni N Tx	10 anni N Tx
				FUP %	FUP %°°	FUP %°°	FUP %°°			
BERGAMO - OSPEDALE PAPA GIOVANNI XXIII	170	170	170	✓ 100%	✓ 100%	✓ 100%	✓ 100%	6,0	47	21
BOLOGNA - S.ORSOLA-MALPIGHI	78	78	78	✓ 100%	✓ 100%	✓ 100%	✓ 100%	3,1	13	4
MILANO - AO NIGUARDA CA' GRANDA	59	0	0							
MILANO - OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO	268	268	268	✓ 100%	✓ 100%	✓ 100%	✓ 100%	4,3	57	10
PADOVA - AZIENDA OSPEDALIERA DI PADOVA	396	395	395	✓ 100%	✓ 100%	✓ 100%	✓ 100%	6,4	76	31
PALERMO - Is.Me.T.T.	175	175	175	✓ 100%	✓ 100%	✓ 100%	✓ 100%	5,6	57	19
PAVIA - OSPEDALE POLICLINICO S. MATTEO	222	189	161	✗ 73%	✗ 0%	✗ 0%	✗ 0%	11,0	41	29
ROMA CAPITALE - OSPEDALE PEDIATRICO BAMBINO GESU'	25	25	25	✓ 100%	✓ 100%	✓ 100%	✓ 100%	5,0	4	0
ROMA CAPITALE - POLICLINICO UMBERTO I	169	169	169	✓ 100%	✓ 100%	✓ 100%	✓ 100%	8,4	23	12
SIENA - A.O.U. SENESE - S.M. alle SCOTTE	166	119	82	✗ 49%	✗ 0%	✗ 0%	✗ 0%	4,5	16	6
TORINO - AOU Città della Salute, PO S.G.Battista	291	291	291	✓ 100%	✓ 100%	✓ 100%	✓ 100%	4,8	54	18
VERONA - OSPEDALE CIVILE MAGGIORE	2	0	0							
Totale complessivo	2021	1879	1814	✓ 90%	✓ 86%	✓ 90%	✓ 90%	5,5	388	150

**Sono inclusi i soli trapianti con un follow up - ° Percentuale invio dei follow-up relativi ai trapianti effettuati negli anni confrontate con la media nazionale - °° Sono segnalati in rosso i Centri che hanno una percentuale di aggiornamento del follow up inferiore all'80% - °°° Sono presenti i Centri Trapianti di Milano Niguarda Ca' Granda e Verona Ospedale Civile Maggiore attualmente non attivi.



Infine in Figura II.2 presentiamo la distribuzione di donatori e riceventi per classe di età e sesso (piramide d'età, periodo 2002 – 2019).

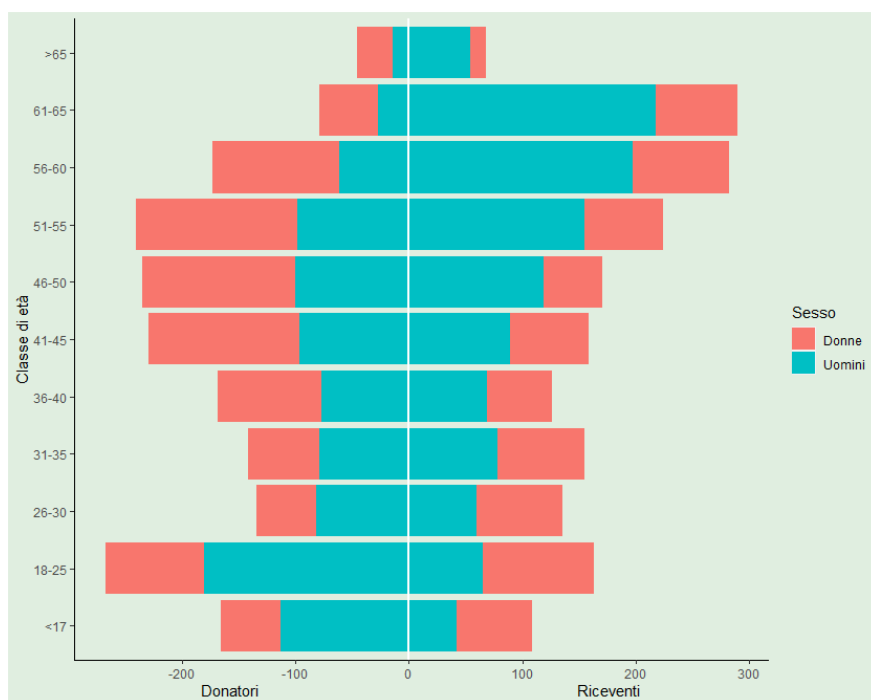


Figura II.2. Piramide d'età: distribuzione di donatori e riceventi per classe di età e sesso.

c) Descrizione della casistica

In Tabella II.3 vengono descritte alcune caratteristiche della casistica trattata dai centri italiani, relative a:

- **Adulti** (da 18 anni compiuti):
 - o Trapianti totali
 - o Trapianti effettuati su riceventi di età superiore a 50 anni
- **Pediatrici**
- **Adulti e Pediatrici**
 - o Trapianti di polmone singolo
 - o Trapianti in urgenza
 - o Ritrapianti
 - o Trapianti combinati

Per ciascuna caratteristica della casistica si fornisce il numero assoluto di casi trattati nel periodo in osservazione, per il singolo centro e per il valore Italia.

Tabella II.3. Caratteristiche dei trapianti di polmone per centro

	Adulti	Pediatrici	Adulti		Adulti e Pediatrici		
			Ricevente età > 50	Polmone Singolo	Urgenze	Ritrapianti	Combinati
Centro Trapianti							
BERGAMO - OSPEDALE PAPA GIOVANNI XXIII	146	24	64	45	19	20	5
BOLOGNA - S.ORSOLA-MALPIGHI	78	0	33	15	12	1	3
MILANO - OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO	258	10	100	63	28	12	1
PADOVA - AZIENDA OSPEDALIERA DI PADOVA	370	25	186	79	25	14	0
PALERMO - Is.Me.T.T.	164	11	69	18	28	4	2
PAVIA - OSPEDALE POLICLINICO S. MATTEO	188	1	113	74	11	0	12
ROMA CAPITALE - OSPEDALE PEDIATRICO BAMBINO GESU'	9	16	0	2	8	4	8
ROMA CAPITALE - POLICLINICO UMBERTO I	160	9	55	54	14	3	0
SIENA - A.O.U. SENESE - S.M. alle SCOTTE	118	1	70	58	4	4	0
TORINO - AOU Città della Salute, PO S.G.Battista	279	12	173	80	26	15	6
ITALIA	1770	109	863	488	175	77	37

Nota: Lo stesso caso può essere presente in più colonne a seconda della caratteristica considerata (ad esempio Trapianto in urgenza e Trapianto effettuato su ricevente con età >50 anni).

Sezione III – RISULTATI: VALUTAZIONE ESITI DEL TRAPIANTO

a) Sopravvivenza osservata organo e paziente

Nel grafico di Figura III.1 si propone uno sguardo generale della sopravvivenza (Kaplan-Meier) organo nell'adulto nella popolazione italiana dei trapiantati di polmone nell'intero periodo di osservazione 2002-2019.

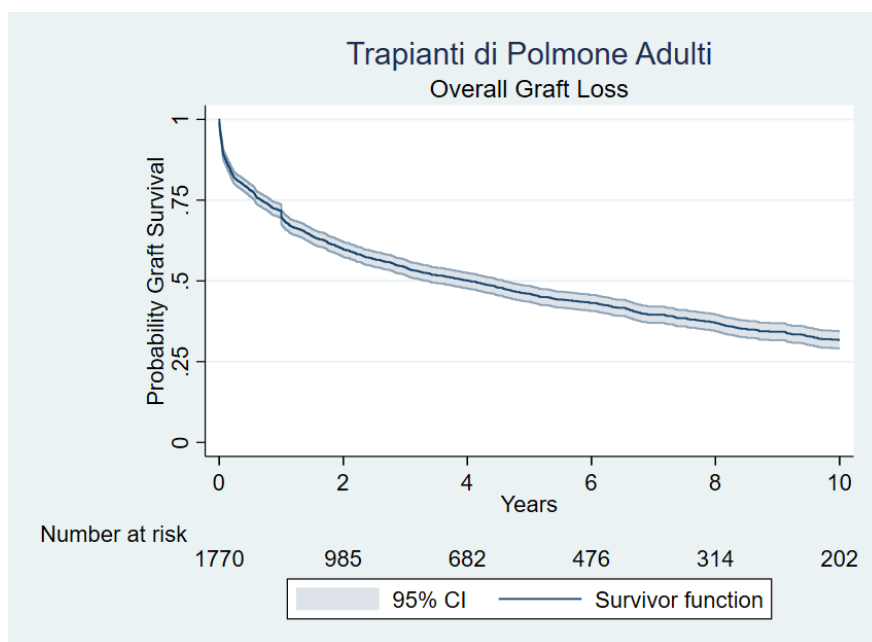


Figura III.1. Sopravvivenza organo adulto con limiti di confidenza al 95% (IC95%). Evento: fallimento organo o decesso del paziente.

Procedendo in dettaglio, nella Tabella III.1, con riferimento al ricevente adulto, viene descritta sia la disponibilità delle informazioni (compilazione dei follow up), sia i risultati delle analisi di sopravvivenza grezza per centro ottenute con i dati disponibili.

Nelle prime due colonne di Tabella III.1 viene presentato il numero di trapianti in pazienti adulti per i quali è disponibile almeno una scheda di follow up e il numero di trapianti (senza fallimento e/o decesso nel primo anno) che presentano una durata di follow-up inferiore a 365 giorni. La terza colonna, "N° Tx Adulti senza FUP", riporta il numero di trapianti per i quali non disponiamo di alcun follow-up e quindi esclusi dalle analisi.

Le successive colonne di Tabella III.1 mostrano, per singolo centro trapianti, la sopravvivenza del paziente e dell'organo a 1 e 5 anni dal trapianto. Alla sopravvivenza a 1 anno dal trapianto (sia organo che paziente) viene affiancato un intervallo di sopravvivenza (range). I valori del range sono calcolati attribuendo, a tutti i trapianti con follow-up inferiore a 365 giorni, rispettivamente il fallimento (limite inferiore) e il non fallimento (limite superiore). (Una nota metodologica è presente in Appendice).

Tabella III.1. Sopravvivenza organo (*graft*: evento combinato fallimento-decesso) e paziente a 1 e 5 anni

Centro Trapianti	N° Tx Adulti con FUP		N° Tx Adulti senza FUP		Casistica Adulti 2002-2019				Casistica Adulti 2002-2019			
	2002-2019		2002-2019		Sopravvivenza Adulti Paziente				Sopravvivenza Adulti Organo			
	totali	< 365 gg			1 anno (%)	Range	5 anni (%)		1 anno (%)	Range	5 anni (%)	
BERGAMO - OSPEDALE PAPA GIOVANNI XXIII	146	4	0		73	[70,4 - 73,3]	58,0		68,8	[66,4 - 69,2]	55,0	
BOLOGNA - S.ORSOLA-MALPIGHI	78	6	0		60,4	[53,3 - 61,3]	49,9		59,3	[52,6 - 60,3]	44,8	
MILANO - OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO	258	1	0		82,7	[82,3 - 82,7]	58,3		81,8	[81,4 - 81,8]	49,5	
PADOVA - AZIENDA OSPEDALIERA DI PADOVA	370	0	1		65,6	[65,2 - 65,8]	43,3		64,3	[64,2 - 64,4]	41,8	
PALERMO - Is.Me.T.T.	164	1	0		81,9	[81,4 - 82]	67,9		81,0	[80,5 - 81,1]	66,6	
PAVIA - OSPEDALE POLICLINICO S. MATTEO	188	1	33		73,5	[61,1 - 77,8]	52,4		72,3	[61,1 - 76,5]	51,0	
ROMA CAPITALE - OSPEDALE PEDIATRICO BAMBINO GESU'	9	0	0									
ROMA CAPITALE - POLICLINICO UMBERTO I	160	2	0		58,9	[57,3 - 59,2]	33,0		57,2	[56,3 - 57,5]	31,5	
SIENA - A.O.U. SENESE - S.M. alle SCOTTE	118	0	47		70,7	[50,6 - 79,0]	36,6		68,6	[49,1 - 77,6]	34,6	
TORINO - AOU Città della Salute, PO S.G.Battista	279	7	0		69,9	[67,8 - 70,4]	49,0		68,3	[66,3 - 68,8]	42,1	
ITALIA	1770	22	81		71,2	[64,6 - 73,6]	49,6		69,7	[63,6 - 72,1]	46,0	
Errore standard ITALIA					± 1,1		± 1,3		± 1,1		± 1,3	

Sono segnalati in rosso i Centri che hanno una percentuale di aggiornamento del follow up inferiore all'80%.
Il numero dei trapianti minimo per il calcolo delle sopravvivenze è stato fissato a 10.



Prima di procedere con la descrizione delle caratteristiche del trapianto (casistica), si presenta la distribuzione della sopravvivenza osservata (grezza) per centro in relazione alla "distanza" dalla media nazionale. Il grafico di Figura III.3 (Funnel plot) ha il solo scopo di porre l'attenzione sulla eventuale presenza di centri oltre le bande di controllo (in particolare per i valori inferiori alla media nazionale) in una fase preliminare (grezza) di analisi, precedente la correzione per la complessità della casistica trattata, ai risultati della quale si rinvia al prossimo paragrafo d). (Per un dettaglio metodologico del Funnel plot si veda la corrispondente nota in Appendice).

In questo grafico e nei successivi non viene mostrato l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma che nel periodo considerato ha effettuato 9 trapianti su pazienti adulti, i dati relativi all'attività svolta sono stati comunque inclusi nell'analisi per stimare l'effetto centro.

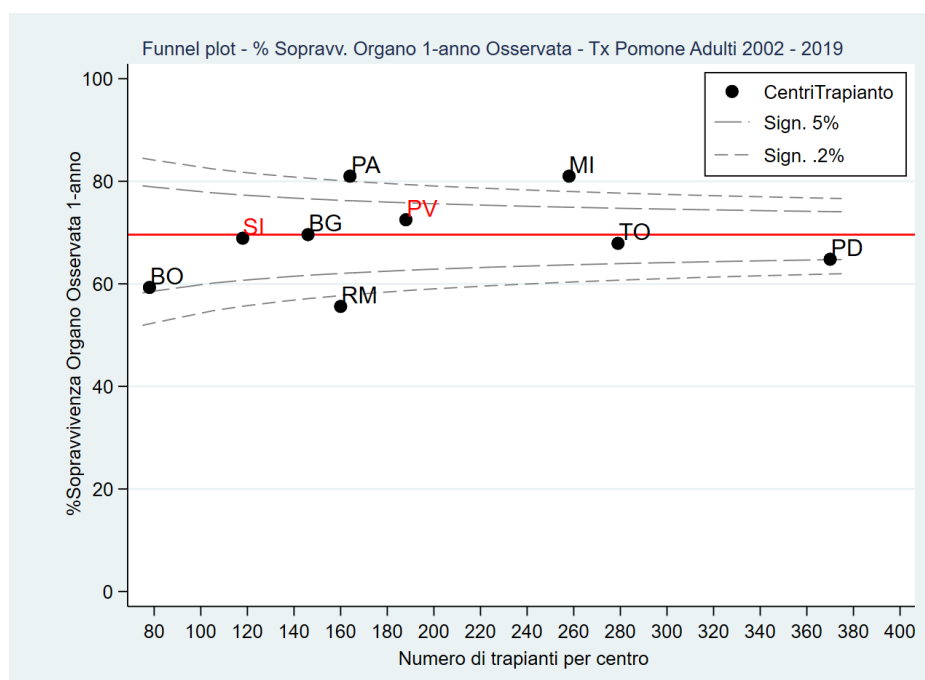


Figura III.3. Funnel plot della sopravvivenza organo adulto a un anno confrontata con la dimensione dell'attività del centro. In rosso i Centri con una percentuale di aggiornamento inferiore al 80%.

b) Sopravvivenza osservata specifica per le caratteristiche del trapianto

Nella successiva tabella (Tabella III.2), sono mostrati i valori di attività (già presentati in Tabella II.2 e qui riportati per comodità di lettura) e di sopravvivenza paziente e organo per singolo Centro per le caratteristiche dei casi analizzati:

- Trapianti in pazienti pediatriche
- Trapianti effettuati su riceventi con età superiore a 50 anni
- Trapianti in urgenza
- Trapianti di polmone singolo

Tabella III.2. Sopravvivenza osservata organo (*graft*: evento combinato fallimento-decesso) e paziente a 1 anno specifica per le caratteristiche del trapianto

Centro Trapianti	Numero	Numero	Pediatrico		Numero §	Riceventi età > 50 §§		Numero §	Urgenze §§		Numero	Polmone Singolo	
	Casi	Casi	2002-2019		Casi	2002-2019		Casi	2002-2019		Casi	2002-2019	
	Adulti e Pediatrici	Pediatrici	Sopravvivenza		Ric età > 50	Sopravvivenza		Urgenze	Sopravvivenza		Polmone Singolo	Sopravvivenza	
	2002-2019	2002-2019	Paziente	Organo	2002-2019	Paziente	Organo	2002-2019	Paziente	Organo	2002-2019	Paziente	Organo
N° casi	N° casi	1 anno (%)	1 anno (%)	N° casi	1 anno (%)	1 anno (%)	N° casi	1 anno (%)	1 anno (%)	N° casi	1 anno (%)	1 anno (%)	
BERGAMO - OSPEDALE PAPA GIOVANNI XXIII	170	24	78,9	74,2	64	69,2	67	19	61,1	57,9	45	72,2	68,9
BOLOGNA - S.ORSOLA-MALPIGHI	78	0			33	52	52	12	66,7	66,7	15	65,5	65,5
MILANO - OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO	268	10	77,8	60	100	72,9	71,9	28	82,1	82,1	63	71,4	69,8
PADOVA - AZIENDA OSPEDALIERA DI PADOVA	395	25	77,3	72	186	58,4	57,5	25	58,3	56	79	57,4	54,4
PALERMO - Is.Me.T.T.	175	11	81,8	81,8	69	83,6	82,4	28	82	82	18	83,3	83,3
PAVIA - OSPEDALE POLICLINICO S. MATTEO	189	1			113	67,5	66,3	11	54,5	54,5	74	70,3	70,3
ROMA CAPITALE - OSPEDALE PEDIATRICO BAMBINO GESU'	25	16	60	62,5	0			8			2		
ROMA CAPITALE - POLICLINICO UMBERTO I	169	9	44,4	33,3	55	46	43,6	14	42,9	42,9	54	45,3	44,4
SIENA - A.O.U. SENESE - S.M. alle SCOTTE	119	1			70	63,8	60	4			58	60,3	58,6
TORINO - AOU Città della Salute, PO S.G.Battista	291	12	58,3	58,3	173	67,1	65,1	26	54,6	54,8	80	62	59,3
ITALIA	1879	109	70,7	66,7	863	65,2	63,6	175	66	65,4	488	63,2	61,5

Sono segnalati in rosso i Centri che hanno una percentuale di aggiornamento del follow up inferiore all'80%

Il numero dei trapianti minimo per il calcolo delle sopravvivenze è stato fissato a 10.



c) Complessità della casistica: covariate significative (Cox Analysis)

In questo paragrafo sono presentati i risultati dell'analisi multivariata di regressione di Cox finalizzata alla individuazione della "casistica-media nazionale" (per i dettagli metodologici si rimanda in Appendice al paragrafo 8), che permetterà confronto normalizzato degli esiti dei trapianti ottenuti dai centri, oggetto dei prossimi paragrafi.

Nella successiva Tabella III.3 si riportano i risultati dell'analisi di regressione di Cox condotta sulla popolazione adulta dei trapianti nazionali. L'outcome considerato è il fallimento del trapianto incluso il decesso del paziente. Degli stessi risultati, viene fornita anche una rappresentazione grafica utilizzando un Forest Plot (Figura III.4) che consente l'immediata visualizzazione delle variabili con un effetto protettivo (hazard ratio < 1) e di quelle che comportano invece un aumento del rischio (hazard ratio > 1).

La costruzione del modello presentato in tabella ha previsto l'inserimento delle covariate disponibili e valorizzate per almeno l'80% dell'intero periodo di osservazione: 2002 - 2019. Il modello finale è relativo alle sole covariate significative e incluse secondo il metodo di selezione backward stepwise. (Ulteriori dettagli metodologici sono presentati in Appendice).

Le variabili esplicative che risultano significative sono le seguenti:

- **Donatore:** Età, BMI, gruppo sanguigno
- **Paziente:** Età, BMI, diagnosi, presenza trapianti precedenti, pregressa chirurgia, stato paziente al trapianto
- **Donatore - paziente:** mismatch sesso, mismatch età
- **Trapianto:** tempo di ischemia, approccio chirurgico

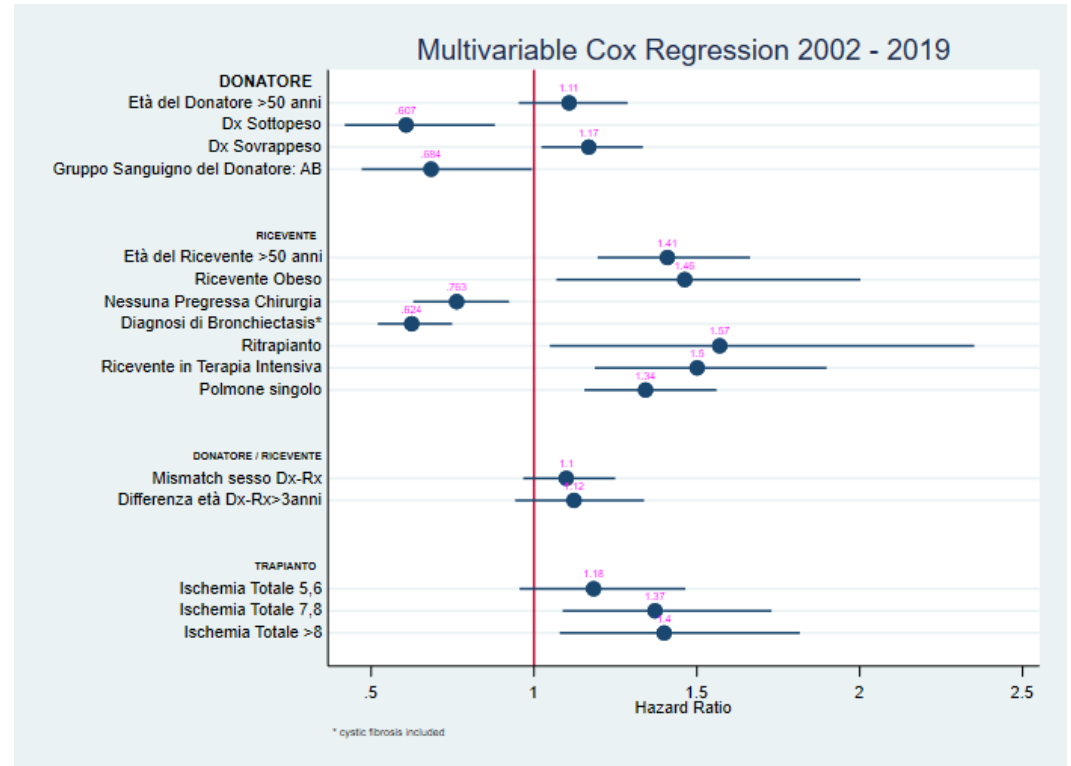
Le altre variabili analizzate (gruppo sanguigno del ricevente, sesso del donatore e del ricevente, mismatch altezza e peso fra donatore e ricevente, causa di morte del donatore, tempo di attesa in lista, trapianto in urgenza) risultano non statisticamente informative e automaticamente escluse dal risultato della multivariata di Cox.

Con riferimento alle covariate considerate nell'analisi, è stata condotta una verifica *a posteriori* delle assunzioni di proporzionalità dei rischi che sono alla base del modello di Cox. In altre parole, è stato verificato che l'effetto delle covariate sull'evento di interesse non cambiasse nel tempo. Dopo aver stimato i parametri del modello è stato quindi utilizzato un metodo di diagnostica grafica basato sui residui di Schoenfeld che ha mostrato la correttezza del modello scelto. Per quanto riguarda le variabili continue, è stata eseguita una stratificazione in classi per rispettare la condizione di linearità.

Tabella III.3. Risultati del modello di Regressione di Cox

Variabili		HR	p-value	95% IC
Donatore	BMI	Rif: Normopeso	1,000	
		Sottopeso	0,607	0,008 [0,419 - 0,880]
		Sovrappeso-Obeso	1,168	0,022 [1,023 - 1,334]
	Gruppo Sanguigno	Rif: Gruppo 0	1,000	
		Gruppo AB	0,684	0,046 [0,471 - 0,994]
	Età	Rif: <=50 anni	1,000	
	>50 anni	1,108	0,182 [0,953 - 1,288]	
Ricevente	Diagnosi	Rif: Malattia Polmonare Interstiziale (ILD)	1,000	
		Bronchiectasie (inclusa fibrosi cistica)	0,624	0,000 [0,521 - 0,749]
		Ritrapianti	1,570	0,029 [1,048 - 2,352]
	BMI	Rif: Normopeso	1,000	
		Obeso	1,463	0,018 [1,069 - 2,002]
	Età	Rif: <=50 anni	1,000	
		>50 anni	1,410	0,000 [1,195 - 1,663]
	Stato paziente	Rif: Non ospedalizzato	1,000	
		Ospedalizzato in terapia intensiva	1,501	0,001 [1,187 - 1,898]
	Progressa chirurgia toracica	Rif: Si	1,000	
No		0,763	0,006 [0,629 - 0,924]	
Donatore/Ricevente	Mismatch Sesso	Rif: No	1,000	
		Si	1,099	0,148 [0,967 - 1,249]
	Mismatch Età	Rif: -3 < EtaPaz - EtaDon < 6	1,000	
	EtaPaz - EtaDon <= -3	1,123	0,195 [0,943 - 1,338]	
Trapianto	Approccio chirurgico	Rif: Polmone doppio	1,000	
		Polmone singolo	1,342	0,000 [1,155 - 1,560]
	Tempo Ischemia	Rif: <= 4 h	1,000	
		>4 e <=6	1,183	0,123 [0,955 - 1,465]
		>6 e <=8	1,371	0,008 [1,088 - 1,729]
	>8	1,400	0,011 [1,079 - 1,816]	

Figura III.4. Forest plot. Risultati del modello di Regressione di Cox (outcome: fallimento organo/decesso)



d) Casistica Media Nazionale: sopravvivenza normalizzata

In Tabella III.4 viene riportata la sopravvivenza a 1 anno relativa alla casistica media nazionale dei pazienti adulti.

La casistica media nazionale rappresenta la valutazione dell'attività del singolo centro rapportata a una casistica di media difficoltà con identiche caratteristiche per ogni Centro. I valori riportati sono quindi pesati ("normalizzati") in rapporto alla gravità dei pazienti di ogni Centro, sulla base dei risultati presentati nel precedente paragrafo c), Tabella III.3.

In termini più tecnici, i valori in tabella rappresentano la sopravvivenza alla media delle covariate fornita dall'analisi multivariata di Cox sulla popolazione nazionale, e aggiustata per il Rischio Relativo stimato per ogni singolo Centro (depurata quindi dal possibile "Effetto Centro").

Questa analisi consente di effettuare un confronto tra i centri, i cui risultati vengono valutati in rapporto a un'identica casistica. **È importante sottolineare come tali valori siano diversi da quelli della sopravvivenza osservata di ogni Centro presentati nella Tabella III.1 e non vanno letti in valore assoluto, ma solamente in termini di confronto aggiustato tra i centri rispetto alla media nazionale.**

Una sintesi di questi risultati viene presentata anche nel Funnel plot di Figura III.5 nel quale sono rappresentate le "distanze relative" dal valore medio nazionale rispetto alla numerosità dei trapianti effettuati dal centro. I centri posizionati lungo la linea nera centrale mostrano valori compatibili con quello medio nazionale, i centri posizionati sopra o sotto le "bande di confidenza" (al 95% e al 99,8%) mostrano rispettivamente sopravvivenze superiori o inferiori alla media nazionale attesa. In questa analisi sono state applicate tecniche di correzione secondo la statistica bayesiana empirica i cui dettagli metodologici sono presentati in Appendice.

Tabelle III.4. Sopravvivenza normalizzata a 1 anno paziente e organo (*graft*). Casistica Media Nazionale

Centro Trapianti	Attività	Casistica Media Nazionale 2002-2019	
	Adulti	Sopravvivenza Adulti	
	2002-2019	Paziente	Organo
	N° casi	1 anno (%)	1 anno (%)
BERGAMO - OSPEDALE PAPA GIOVANNI XXIII	146	75,2	74,2
BOLOGNA - S.ORSOLA-MALPIGHI	78	68,7	68,2
MILANO - OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO	258	74,4	74,4
PADOVA - AZIENDA OSPEDALIERA DI PADOVA	370	68,9	68,4
PALERMO - Is.Me.T.T.	164	79,1	78,9
PAVIA - OSPEDALE POLICLINICO S. MATTEO	188	74,2	73,8
ROMA CAPITALE - OSPEDALE PEDIATRICO BAMBINO GESU'	9		
ROMA CAPITALE - POLICLINICO UMBERTO I	160	59,7	57,8
SIENA - A.O.U. SENESE - S.M. alle SCOTTE	118	70,3	69,7
TORINO - AOU Città della Salute, PO S.G.Battista	279	72,5	72,2
ITALIA	1770	72,3	71,9

NB: Per i Centri con percentuali di aggiornamento inferiori all'80%, evidenziati in rosso, i valori delle sopravvivenze sono da considerarsi poco attendibili.

Il numero dei trapianti minimo per il calcolo delle sopravvivenze è stato fissato a 10.

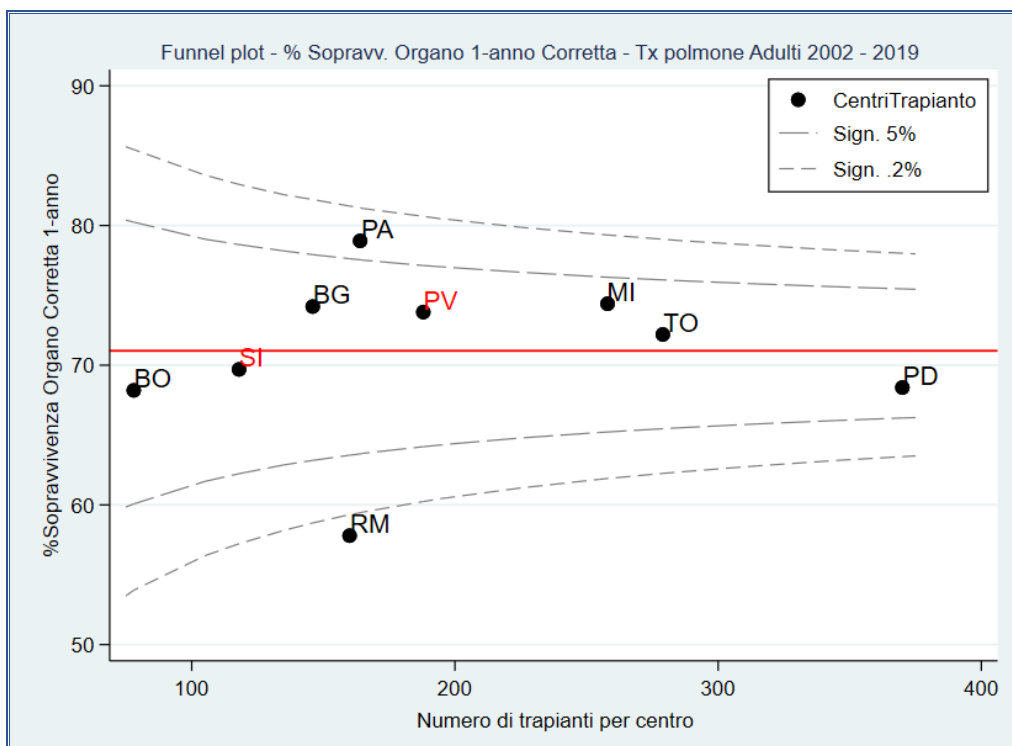


Figura III.5. Funnel plot. Sopravvivenza a 1 anno Organo Adulti Casistica Media Nazionale Corretta secondo il metodo della statistica empirica di Bayes applicato al risultato del modello per l'analoga casistica con riferimento al valore nazionale – limiti di controllo (secondo Binomiale esatta - al 95% e al 99,8%). In rosso i Centri con una percentuale di aggiornamento inferiore al 80%.

e) Effetto Centro

Dal confronto tra gli eventi (fallimento o decesso) osservati e quelli attesi è possibile stimare un effetto centro, inteso come scostamento percentuale degli eventi osservati rispetto agli attesi stimati tramite il modello di Cox (Tabella III.5). Valori superiori a zero indicano che gli osservati sono superiori agli attesi e vengono evidenziati con una freccia rossa. Viceversa, valori minori di zero indicano che gli osservati sono inferiori degli attesi e vengono evidenziati con una freccia verde. Colonna Normalizzazione – Effetto Centro da Cox.

L'effetto centro viene successivamente corretto tramite un modello secondo la statistica bayesiana empirica che ha la finalità di approssimare la distribuzione dei valori dei diversi centri a una distribuzione normale (Gaussiana). La lettura di tale indicatore è analoga a quella dell'effetto centro derivato dal modello di Cox. Valori superiori a zero indicano che gli osservati sono superiori agli attesi e, anche in questo caso, vengono evidenziati con una freccia rossa. In questi casi il valore di sopravvivenza "aggiustata" mostrato in Tabella III.5 sarà inferiore alla casistica nazionale. Valori inferiori a zero indicano che gli osservati sono minori degli attesi e vengono evidenziati con una freccia verde. In questi casi il valore di sopravvivenza "aggiustata" mostrato in Tabella III.5 sarà superiore alla casistica nazionale.

Tabella III.5. Effetto Centro

Centro Trapianti	Effetto Centro				
	Attività Adulti 2000-19	Cox			Aggiustato tramite statistica Bayesiana empirica
		Cumulative Hazard Ratio	Intervallo di Confidenza al 95%		
			N° casi	Inf	Sup
BERGAMO - OSPEDALE PAPA GIOVANNI XXIII	146	↑ -0,1277	-0,3363	0,0809	↑ -0,0452
BOLOGNA - S.ORSOLA-MALPIGHI	78	↓ 0,1879	-0,1306	0,5063	↓ 0,1122
MILANO - OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO	258	↑ -0,1253	-0,2874	0,0367	↑ -0,0998
PADOVA - AZIENDA OSPEDALIERA DI PADOVA	370	↓ 0,1480	0,0163	0,2798	↓ 0,1255
PALERMO - Is.Me.T.T.	164	↑ -0,3815	-0,5607	-0,2024	↑ -0,4318
PAVIA - OSPEDALE POLICLINICO S. MATTEO	188	↑ -0,0975	-0,2602	0,0652	↑ -0,0251
ROMA CAPITALE - OSPEDALE PEDIATRICO BAMBINO GESU'	9				
ROMA CAPITALE - POLICLINICO UMBERTO I	160	↓ 0,6017	0,3781	0,8254	↓ 0,4139
SIENA - A.O.U. SENESE - S.M. alle SCOTTE	118	↓ 0,1006	-0,1293	0,3304	↓ 0,1243
TORINO - AOU Città della Salute, PO S.G.Battista	279	↑ -0,0176	-0,1674	0,1323	↑ -0,0102
ITALIA	1770				

Specularmente a quanto presentato in Figura III.3, la successiva Figura III.6 presenta il funnel plot dei Cumulative Hazard (corretti in base alla statistica bayesiana empirica). In questo grafico i centri posizionati oltre le bande di confidenza mostrano valori di Cumulative Hazard superiori alla media nazionale.

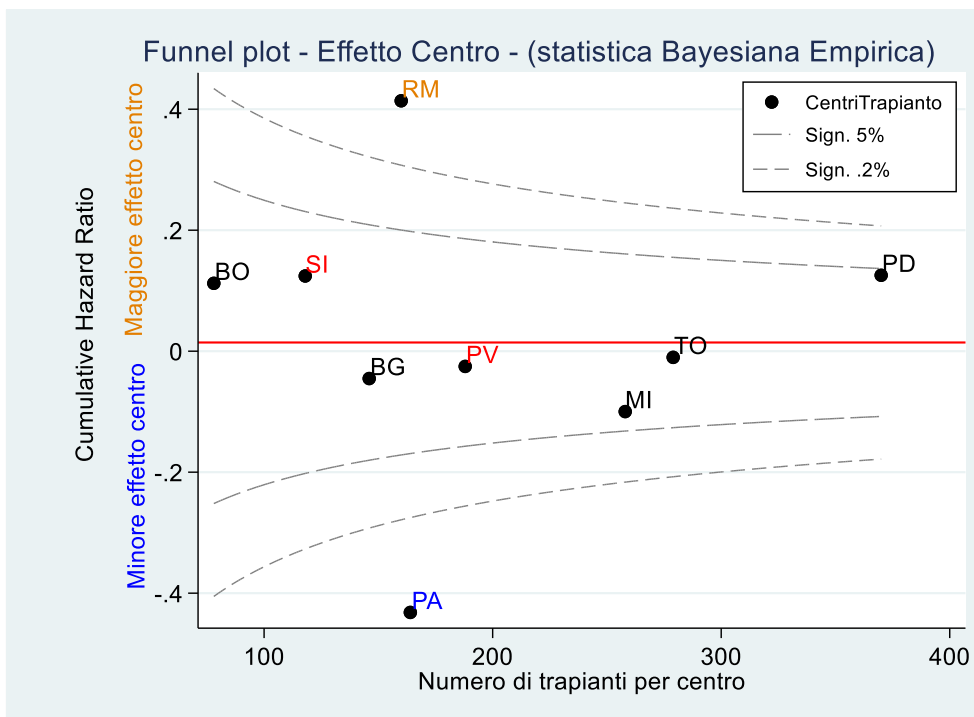


Figura III.6. Funnel Plot dell'effetto Centro con correzione bayesiana relativo al Cumulative Hazard ratio – limiti di controllo (secondo Poisson - al 95% e al 99,8%). In arancione i Centri con un Cumulative Hazard ratio superiore alle bande di accettazione (con sopravvivenza organo inferiore) e in blu i Centri con un Cumulative Hazard ratio molto inferiore alla media nazionale (con sopravvivenza organo superiore); in rosso i Centri con una percentuale di aggiornamento inferiore al 80%.

FOCUS: casistica periodo 2015 - 2019

Di seguito si presentano alcuni approfondimenti relativi ai trapianti da donatore a cuore fermo (Focus I) e alla casistica relativa al periodo 2015-2019 che presenta la disponibilità di maggiori informazioni cliniche registrate nel SIT a seguito dell'introduzione della Nuova Qualità nel 2014 (Focus II e Focus III).

a) Focus I: Utilizzo dei donatori DCD

Nel triennio 2017-2019, i centri trapianto hanno realizzato 19 trapianti da donatore DCD: 12 trapianti da DCD-controllati e 7 da DCD-non controllati.

Tabella F.1. Trapianti da donatori DBD e DCD (controllati e non-controllati), per Centro

Regione Centro Trapianti	Centro Trapianto	DBD	cDCD	uDCD
PIEMONTE	TORINO - AOU Città della Salute, PO S.G.Battista	84	1	1
LOMBARDIA	BERGAMO - OSPEDALE PAPA GIOVANNI XXIII	27	3	
LOMBARDIA	MILANO - OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO	89	6	4
LOMBARDIA	PAVIA - OSPEDALE POLICLINICO S. MATTEO	24		
VENETO	PADOVA - AZIENDA OSPEDALIERA DI PADOVA	81		2
EMILIA ROMAGNA	BOLOGNA - S.ORSOLA-MALPIGHI	21	2	
TOSCANA	SIENA - A.O.U. SENESE - S.M. alle SCOTTE	33		
LAZIO	ROMA CAPITALE - OSPEDALE PEDIATRICO BAMBINO GESU'	6		
LAZIO	ROMA CAPITALE - POLICLINICO UMBERTO I	24		
SICILIA	PALERMO - Is.Me.T.T.	24		
Totale		413	12	7

Per quanto riguarda l'esito di questi trapianti, a un anno la sopravvivenza è al 71% (26% - 92%) per i DCD non controllati, e al 75% (41% - 91%) per i DCD controllati.

b) Focus II: Analisi multivariata - Periodo 2015-2019

Allo scopo di approfondire le caratteristiche della popolazione trapiantata e gli esiti del trapianto, abbiamo cercato di considerare il ruolo di ulteriori covariate che sono inserite nel SIT ma presenti solo a partire dal 2014 (analogamente a quanto presentato nel Focus II sul parametro LAS)

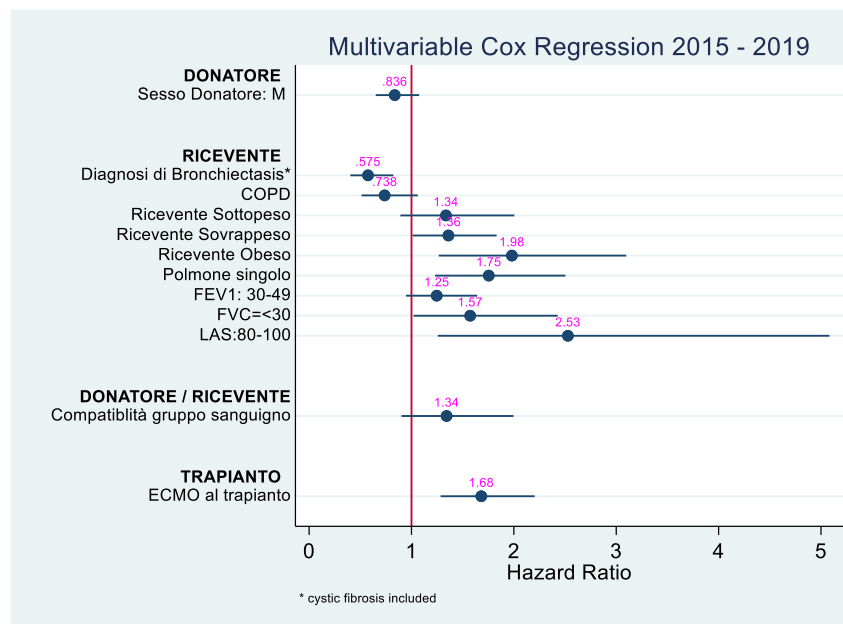
In questa analisi, per i 588 trapianti nel periodo 2015-2019 è stata eseguita l'analisi multivariata della regressione di Cox sulla sopravvivenza del *graft* (evento combinato fallimento-decesso) così selezionati, dove in aggiunta a quanto emerso nell'analisi sull'intero periodo 2002-2019 sono state introdotte le seguenti variabili: tabagismo, ventilazione meccanica, FEV1, FVC, LAS.

In tabella F.2 sono elencati i risultati dell'analisi multivariata con le variabili con significatività ≥ 0.1 . In figura F.3 i risultati della tabella F.2.

Tabella F.2. Risultati del modello di Regressione di Cox.
Trapianti periodo 2015-2019

Variabili			HR	p-value	95% IC
Donatore	Sesso	Rif: Femmina	1,000		
		Maschio	0,836	0,162	[0,651 - 1,074]
Ricevente	Diagnosi	Rif: Interstitial lung disease (ILD)	1,000		
		Bronchiectasie (inclusa fibrosi cistica)	0,575	0,002	[0,402 - 0,823]
		COPD	0,738	0,102	[0,512 - 1,062]
	BMI	Rif: Normopeso	1,000		
		Sottopeso	1,337	0,160	[0,891 - 2,004]
		Sovrappeso	1,360	0,042	[1,011 - 1,831]
		Obeso	1,981	0,003	[1,266 - 3,097]
	FVC	Rif: >=80	1,000		
		<30	1,573	0,041	[1,02 - 2,427]
	FEV1	Rif: >=80	1,000		
31-49		1,247	0,116	[0,947 - 1,641]	
LAS	Rif: <=46	1,000			
	80-100	2,528	0,009	[1,257 - 5,083]	
Donatore/ Ricevente	Mismatch Gruppo Sanguigno	Rif: Identico	1,000		
		Compatibile	1,343	0,146	[0,903 - 1,997]
Trapianto	Approccio chirurgico	Rif: Polmone doppio	1,000		
		Polmone singolo	1,755	0,002	[1,23 - 2,503]
	ECMO al Trapianto	Rif: No	1,000		
		Sì	1,682	<0,001	[1,284 - 2,203]

Figura F.3. Forest plot. Risultati del modello di Regressione di Cox
(outcome: fallimento organo/decesso) Trapianti periodo 2015-2019



APPENDICE

1. Liste d'attesa e probabilità di trapianto

Cumulative Incidence (in presenza di rischi competitivi)

Generalmente utilizzata negli studi di sopravvivenza nei quali l'insuccesso di un individuo può essere uno di diversi tipi di insuccesso distinti, in questa situazione osserviamo un evento di interesse (uscita dalla lista d'attesa per trapianto) che è in competizione con l'occorrenza di altri eventi noti (uscita dalla lista d'attesa per aggravamento, decesso, ecc.) la cui occorrenza preclude o altera la probabilità che si verifichi la prima. Per la statistica descrittiva necessaria ad analizzare il fenomeno non può essere usato il metodo Kaplan-Meier in presenza di eventi competitivi poiché sopravvaluta il vero rischio assoluto (come dimostrato in Figura I.9). È stata, pertanto, utilizzata la funzione che stima in modo appropriato la probabilità di occorrenza di ciascun evento: Cumulative Incidence (CIF), che descrive il rischio assoluto dell'evento di interesse nel tempo. (Kalbfleisch JD, Prentice RL. *The Statistical Analysis of Failure Time Data*. 2nd ed. New York, NY: John Wiley and Sons; 2002).

2. Descrizione dell'attività di trapianto

3. Note su compilazione follow up

Poiché il mancato aggiornamento del dato può causare una sovrastima delle sopravvivenze si è considerato una soglia minima dell'80% dei follow-up inviati necessaria per la conduzione delle analisi statistiche. La soglia dell'80% è ritenuta opportuna per non richiedere l'introduzione di tecniche analitiche di correzione dei dati. Per il presente report è stata osservata un livello complessivo di aggiornamento pari a 90% che permette di presentare risultati sulla popolazione generale con una apprezzabile significatività statistica; vengono sempre evidenziate nel documento le sopravvivenze non ritenute attendibili perché provenienti da un livello di aggiornamento non sufficiente.

4. Note su tipologia di analisi della sopravvivenza

In questo documento vengono presentate diverse analisi di sopravvivenza:

- Osservata (grezza): sopravvivenza non corretta per complessità della casistica e relativa alla totalità della popolazione analizzata (a livello nazionale o per centro)
- Specifica: sopravvivenza osservata ma dettagliata per le caratteristiche del paziente trapiantato o tipo trapianto (casistica)
- Corretta: sopravvivenza che tiene conto delle differenze (delle caratteristiche) della popolazione trapiantata nei diversi centri (normalizzata).

Distinguiamo anche in base all'evento considerato:

- Sopravvivenza paziente: sopravvivenza globale con evento il decesso (per qualunque causa) del paziente trapiantato (ogni record è dato dal paziente seguito anche dopo eventuale fallimento dell'organo o trapianto successivo)
- Sopravvivenza organo: sopravvivenza del trapianto con evento il fallimento (perdita dell'organo) e il decesso (decesso per qualunque causa, anche con organo funzionante), "Overall Graft Loss" o "graft". Il record è il trapianto, che per le nostre analisi è il primo trapianto del paziente, a meno di specifiche analisi dei trapianti successivi al primo.

5. Sopravvivenza osservata organo e paziente

Range

La scelta del calcolo della sopravvivenza a 1 anno con la correzione in base ai due distinti scenari (tutti i pazienti con follow up inferiore a 365 giorni sono vivi, e senza fallimento dell'organo, oppure sono tutti falliti e deceduti) si inserisce in un ambito di procedure pratiche di aggiustamento nell'ottica della sensitivity analisi (*sensitivity-adjustment*). Come tale ha l'obiettivo non solo di indicare le differenze nei risultati, in ogni caso "fittizi", quanto piuttosto di presentare l'incompletezza nell'aggiornamento: tanto ampio il risultato nel range, maggiore è la problematica dell'aggiornamento.

6. Descrizione della casistica

Funnel plot

Un metodo grafico che mostra quanto siano coerenti gli indicatori oggetto di analisi (tassi di sopravvivenza, sia grezza sia corretta per il casemix) nelle diverse unità di trapianto rispetto al valore nazionale. Nel grafico sono riportati i valori degli indicatori per ogni centro rispetto al numero di trapianti effettuati e i limiti di confidenza attorno a questo tasso nazionale sovrapposti rispetto al valore nazionale che costituisce il riferimento. Sono stati utilizzati limiti di confidenza del 95% e del 99,8%, generalmente indicati come "limiti di controllo". Le unità che rientrano nei limiti di controllo hanno valori dell'indicatore statisticamente coerenti con il riferimento nazionale: un centro vicino o al di fuori dei limiti indica che il valore dell'indicatore è diverso dal riferimento nazionale.

Tecnicamente il funnel plot è stato costruito considerando i seguenti indicatori: sopravvivenza grezza per centro con riferimento il valore nazionale; sopravvivenza casemix corretta (aggiustata secondo il modello di Cox) e con applicazione della correzione secondo il metodo della statistica empirica Bayesiana); cumulative hazard ratio del modello di Cox con la correzione bayesiana. I limiti di controllo nel caso della sopravvivenza sono ottenuti con la funzione Binomiale esatta; nel caso dei cumulative hazard secondo la funzione di Poisson.

(ref: Verburg, I. W., Holman, R., Peek, N., Abu-Hanna, A., & de Keizer, N. F. (2018). Guidelines on constructing funnel plots for quality indicators: A case study on mortality in intensive care unit patients. *Statistical Methods in Medical Research*, 27(11), 3350–3366. <https://doi.org/10.1177/0962280217700169>).

7. Complessità della casistica: covariate significative (Cox Analysis)

Variabili del modello: metodo di selezione delle covariate: backward stepwise

Dal modello completo con tutte le variabili esplicative, si procede secondo backward stepwise con $p=0,2$ per l'esclusione e $p=0,1$ per la re-immissione.

Il modello iniziale prevede l'inserimento di tutte le variabili esplicative (modello completo); se il termine meno statisticamente significativo è "insignificante", cioè al di sotto della soglia fissata, viene rimosso (backward stepwise) e le variabili del modello rivalutate; quindi si procede con il successivo termine "sotto soglia" (se esiste), ripetutamente; quindi se il termine escluso più significativo è "significativo" (supera la soglia prevista per l'ingresso nel modello), viene aggiunto e si rivaluta; se il termine incluso meno significativo è "insignificante", viene rimosso e rivalutato; fino a quando nessuno dei due può essere incluso. In questo modo si considera non solo l'esclusione delle variabili a partire dal modello completo ma anche la successiva verifica della eventuale re-inclusione della variabile scartata, fino a formulazione del modello finale.

8. Casistica Media Nazionale: sopravvivenza normalizzata

Normalizzazione: aggiustamento della casistica (risk adjustment)

Uno dei metodi più frequentemente utilizzati per confrontare gli outcome fra più istituzioni è ottenere un valore atteso dell'outcome di una istituzione "tipo" dal risultato del modello di analisi dei fattori di rischio. Nel nostro caso il risultato "tipo" cui fare riferimento è dato dal valore medio nazionale.

Dall'analisi di regressione di Cox (sezione III.d) è stato ottenuto il modello per l'identificazione della complessità della casistica media nazionale.

Le variabili entrate nel modello sono utilizzate per la descrizione della complessità della casistica di ciascun centro e utilizzate nel modello multivariato di Cox per *pesare* il casemix dei trapianti eseguiti dai vari centri. Ogni variabile del modello contribuisce con un indice di rischio calcolato come rapporto tra il rischio medio di ciascun centro e il rischio medio di tutta la casistica legato alla singola variabile e stimato tramite il coefficiente β del modello di Cox.

Effetto centro

Tecnicamente, il modello multivariato di Cox viene applicato a ciascun trapianto per calcolare il numero di eventi attesi per ciascun centro. Il confronto tra gli eventi **osservati** e quelli **attesi** permette di stimare un **effetto centro**, inteso come scostamento percentuale degli eventi osservati rispetto agli attesi stimati tramite il modello di Cox. Il metodo di confronto è quindi la standardizzazione indiretta.

Valori superiori a zero indicano che gli osservati sono superiori agli attesi e vengono evidenziati con una freccia rossa. Viceversa valori inferiori a zero indicano che gli osservati sono minori degli attesi e vengono evidenziati con una freccia verde. Colonna Normalizzazione – Effetto Centro da Cox.

Stime con correzione secondo l'approccio statistica Bayesiana Empirica (shrinkage)

L'effetto centro viene corretto a posteriori tramite un modello bayesiano empirico che ha la finalità di approssimare la distribuzione dei risultati dei diversi centri a una distribuzione che tenga conto delle maggiori "fluttuazioni" nelle stime dovute a popolazioni più ridotte (centri con minore attività) in una sorta di regressione verso la media ("shrinkage"). La lettura di tale indicatore corretto è analoga a quella dell'effetto centro derivato dal modello di Cox. Valori superiori a zero indicano che gli osservati sono superiori agli attesi e vengono evidenziati con una freccia rossa. In questi casi il valore di sopravvivenza "aggiustata" mostrato in Tabella III.4 sarà inferiore alla casistica nazionale. Valori inferiori a zero indicano che gli osservati sono minori degli attesi e vengono evidenziati con una freccia verde. In questi casi il valore di sopravvivenza "aggiustata" mostrato in Tabella III.4 sarà superiore alla casistica nazionale.

CONTRIBUTI e RINGRAZIAMENTI

Il presente documento è stato realizzato con la supervisione del direttore del CNT Massimo Cardillo.

Il documento è frutto della collaborazione di tutto il personale del CNT e CNTO.

Nello specifico hanno contribuito:

all'impostazione dei contenuti del documento e alla gestione e validazione dei dati analizzati
Francesca Puoti che ha supervisionato l'intero processo di analisi e interpretazione dei risultati;

all'ideazione e impostazione metodologica e all'analisi statistica Lucia Masiero e Silvia Testa;

alla valutazione clinica dei risultati Daniela Peritore e Letizia Lombardini;

alla preparazione e alla presentazione finale del report Ilaria Lombardi, Francesca Vespasiano,
Tiziana Cianchi e Giampiero Michelangeli;

al supporto tecnico Giuseppe Esposito e Luca Zippilli.

L'impostazione originale dei programmi per le analisi dei dati di trapianto è stata implementata da
Mario Caprio e Andrea Ricci.

Grazie ai **Coordinamenti Regionali** per il costante lavoro di monitoraggio dell'aggiornamento dei
dati che permette il mantenimento del corretto flusso informativo.

Un particolare ringraziamento va ai **Centri Trapianto**, con il loro proficuo impegno è possibile
conoscere lo status dei pazienti trapiantati in Italia. Grazie al loro sforzo nell'aggiornare i dati di follow
up, come previsto dalla normativa, è possibile presentare risultati di analisi che descrivono con
affidabilità il successo dell'attività trapiantologica dei Centri stessi e il trattamento dei pazienti seguiti.