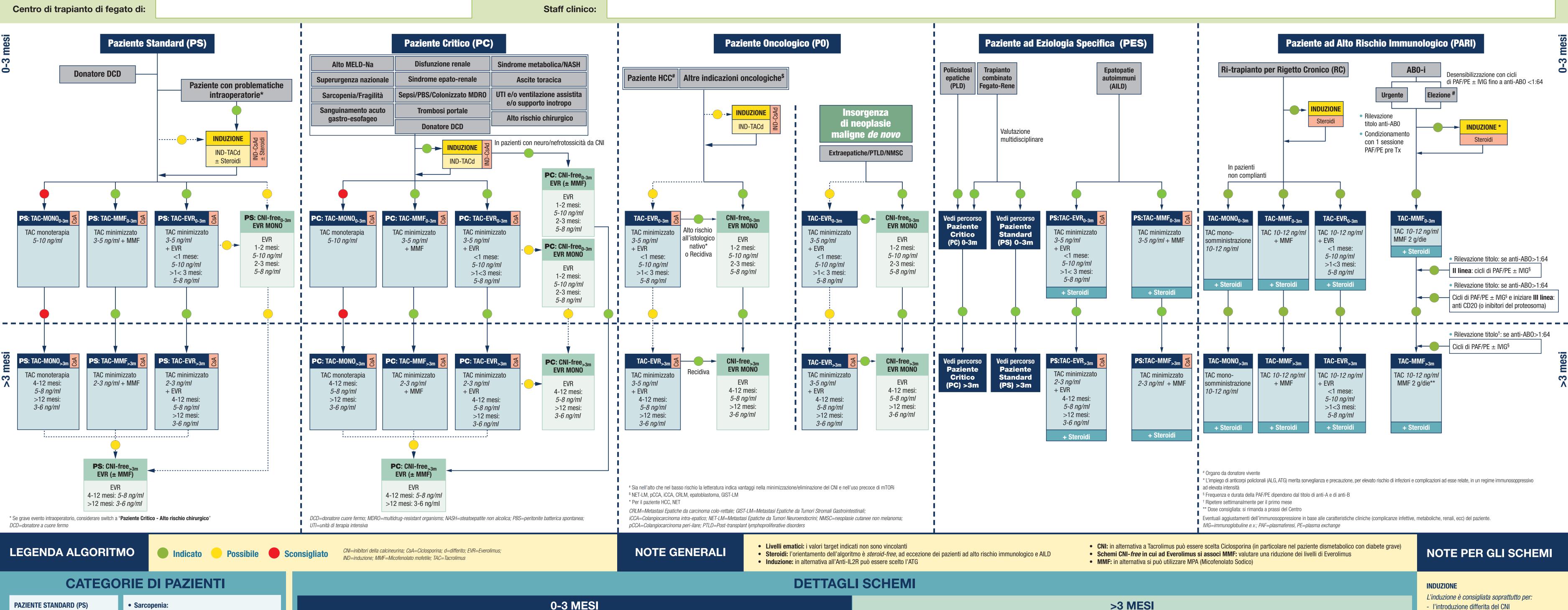


ALGORITMO TIPO PER LA GESTIONE DELL'IMMUNOSOPPRESSIONE NEL PAZIENTE ADULTO TRAPIANTATO DI FEGATO (agg. 2022)



le problematiche previste negli altri quadri clinici dell'algoritmo

Paziente in cui siano escludibili tutte

PAZIENTE ONCOLOGICO (PO) AD ALTO RISCHIO

HCC

Up-to-seven

- Out Milano
- Downstaging • Quadro istologico:
- invasione microvascolare; invasione macrovascolare;
- invasione angiolinfatica; grading G3
- NET-LM
- Out Milano
- pCCA
- iCCA CRLM
- GIST-LM

Epatoblastoma

- **PAZIENTE AD EZIOLOGIA SPECIFICA (PES)**
- AILD
- Trapianto combinato Fegato-Rene
- **PAZIENTE AD ALTO RISCHIO**
- **IMMUNOLOGICO (PARI)** Rigetto cronico
- AB0 incompatibile
- PAZIENTE CRITICO (PC)
- Superurgenza nazionale UTI e/o ventilazione assistita e/o
- supporto inotropo Sepsi extraepatica recente

o sepsi epatica in atto/PBS/

- colonizzato MDRO Trombosi portale III-IV
- Ascite toracica

- Child C
- <50 cm²/m² nei maschi,
- <39 cm²/m² nelle femmine • Fragilità (Frailty): Short Physical Performance Battery
- MELD-Na ≥29
- MELD-Na compreso tra 25-29 in paziente con disfunzione renale/dialisi o encefalopatia cronica
- Alto rischio chirurgico:
- Ritrapianto
- Al trapianto:

- MELD-Na ≥21
- Superurgenza nazionale
- x anno
- Donatore DCD:
- Iniziale ipofunzione (delayed graft function-DGF) Sindrome metabolica/NASH:

- Ipertrigliceridemia (>150 mg/dl), o trattamento
- <50 mg/dl), o terapia farmacologica specifica
- Ipertensione arteriosa (>130 mmHg di sistolica e >85 mmHg di diastolica), o trattamento
- farmacologica specifica o precedente diagnosi di diabete mellito di tipo 2

- Child A o B con BMI <18,5 o >40, area psoas in L3
- (SPPB) <10 Alto MELD-Na:
- Sanguinamento acuto gastro-esofageo Sindrome epato-renale
- Pregressa chirurgia addominale
- Procedura chirurgica complessa Disfunzione renale:
- Stadio >1 NKDOQI (eGFR <90 ml/min/1,73 m²) Proteinuria >0,5 g/24 hr
- Ascite refrattaria
- Post-trapianto: Stadio >1 NKDOQI (eGFR <90 ml/min/1,73 m²) Proteinuria >0,5 g/24 hr
- Tacrolimus 0,03-0,075 mg/kg/die Slope eGFR: decadimento ≥4 ml/min/1,73 m² Everolimus 1 mg
- x2/die Livelli ematici target Problematiche post riperfusione Tacrolimus 3-5 ng/ml Everolimus, in base
- I criteri NCEP-ATP III (National Cholesterol Education Program: Adult Treatment Panel III) 2005 per la sindrome metabolica prevedono la presenza di
- 3 o più dei seguenti elementi: Obesità addominale (circonferenza vita: uomini >102 cm, donne >88 cm)
- farmacologico in atto per ipertrigliceridemia Basso colesterolo HDL (uomini <40 mg/dl, donne
- farmacologico in atto Iperglicemia (a digiuno >100 mg/dl), o terapia
- alle caratteristiche del **PS: CNI-free**_{0-3m}

PAZIENTE STANDARD (PS)

PS: CsA-MMF_{0-3m}

MMF 500-1000 mg

Livelli ematici target

MMF (ove disponibile)

Ciclosporina 5 mg/kg

Livelli ematici target

Ciclosporina 150 ng/ml

alle caratteristiche del

precoce): 5-10 ng/ml

■ >7 giorni <1 mese

■ >1 mese <3 mesi:

(introduzione

Everolimus, in base

ogni 12 ore

Ciclosporina

150 ng/ml

PS: CsA-EVR_{0-3n}

x2/die

Ciclosporina 5 mg/kg

PS: TAC-MONO_{0-3m}

Livelli ematici target

0,03-0,075 mg/kg/die

0,03-0,075 mg/kg/die Dosaggi

Tacrolimus

Tacrolimus

5-10 ng/ml

PS: TAC-MMF_{0-3m}

Livelli ematici target

PS: TAC-EVR_{0-3m}

(introduzione

Tacrolimus 3-5 ng/ml

MMF (ove disponibile)

Tacrolimus

Dosaggi

- >7 giorni <1 mese</p> Everolimus 1 mg precoce): 5-10 ng/ml • MMF 500-1000 mg
- >1 mese <3 mesi:</p> Livelli ematici target Everolimus

Mesi 1-2: 5-10 ng/ml

Mesi 2-3: 5-8 ng/ml

 Tacrolimus 3-5 ng/ml **PC**: TAC-EVR_{0-3m} Tacrolimus 0,03-0,075 mg/kg/die Everolimus 1 mg x2/die

• **INDUZIONE**, indicata per facilitare:

l'approccio steroid-free

l'introduzione differita del CNI

la minimizzazione precoce del CNI

INFEZIONI GRAVI contratte dopo il trapianto: considerare

la riduzione o la sospensione temporanea della terapia

0,03-0,075 mg/kg/die Dosaggi

Livelli ematici target Tacrolimus 3-5 ng/ml Everolimus, in base alle caratteristiche del paziente,

PAZIENTE CRITICO (PC)

PC: CsA-MMF_{0-3m}

ogni 12 ore

Ciclosporina 5 mg/kg

Livelli ematici target

PC: CsA-EVR_{0-3m}

Everolimus 1 mg

Ciclosporina 5 mg/kg

Ciclosporina 150 ng/ml

MMF (ove disponibile)

PC: TAC-MONO_{0-3m}

Livelli ematici target

PC: TAC-MMF_{0-3m}

MMF 500-1000 mg

Livelli ematici target

0,03-0,075 mg/kg/die

Tacrolimus

Tacrolimus

Tacrolimus

x2/die

5-10 ng/ml

- **PC**: CNI-free_{0-3m} >7 gioarni <1 meseEverolimus 1 mg x2/die (introduzione precoce): 5-10 ng/ml x2/die Livelli ematici target >1 mese <3 mesi:</p> 5-8 ng/ml
- MMF 500-1000 mg Mesi 2-3: 5-8 ng/ml • Everolimus IMPORTANTI CONSIDERAZIONI PER LA GESTIONE DEL PAZIENTE CRITICO (PC)
- Livelli ematici target CsA-EVR_{0-3m} Ciclosporina 150 ng/ml Everolimus, in base Ciclosporina 5 mg/kg alle caratteristiche ogni 12 ore del paziente, ■ >7 giorni <1 mese (introduzione precoce): 5-10 ng/ml ■ >1 mese <3 mesi:
 - Everolimus 1 mg x2/die Livelli ematici target Ciclosporina 150 ng/ml Everolimus, in base alle caratteristiche del paziente, ■ >7 giorni <1 mese (introduzione precoce): 5-10 ng/ml

5-10 ng/ml

Mesi 2-3:

5-8 ng/ml

PAZIENTE

ONCOLOGICO (PO)

TAC-EVR_{0-3m}

Tacrolimus 0,03-0,075

Livelli ematici target

caratteristiche

del paziente,

5-10 ng/ml

5-8 ng/ml

Tacrolimus 3-5 ng/ml

Everolimus, in base alle

■ >7 giorni <1 mese

■ >1 mese <3 mesi:

(introduzione precoce)

Everolimus 1 mg x2/die

del paziente, >7 giorni <1 mese >1 mese <3 mesi:</p> 5-8 ng/ml (introduzione precoce): 5-10 ng/ml • Everolimus 1 mg CNI-free_{0-3m} EVR MONO >1 mese <3 mesi:</p> 5-8 ng/ml Everolimus 1 mg x2/die Livelli ematici target Mesi 1-2:

SCHEMI			
	>3	>3 MESI	
PAZIENTE STANDARD (PS)	PAZIENTE CRITICO (PC)	PAZIENT ONCOLOGIC	

PC: TAC-MONO_{>3m}

PC: CsA-MMF_{>3m}

ogni 12 ore

Ciclosporina

100 ng/ml

PC: CsA-EVR_{>3m}

Ciclosporina 5 mg/kg

Livelli ematici target

MMF (ove disponibile)

Ciclosporina 5 mg/kg

Everolimus 1 mg

Livelli ematici target

Everolimus

5-8 ng/ml

Ciclosporina 100 ng/ml

>3 mesi <12 mesi:

>12 mesi: 3-6 ng/m

 Tacrolimus Ciclosporina Tacrolimus 0,03-0,075 mg/kg/die 500-1000 mg x 2/die 0,03-0,075 mg/kg/die Livelli ematici target Livelli ematici target Tacrolimus Livelli ematici target >3 mesi <12 mesi: 4-12 mesi: 5-8 ng/ml 5-8 ng/ml Ciclosporina 100 ng/ml >12 mesi: 3-6 ng/ml >12 mesi: 3-6 ng/ml

- PS: CsA-EVR_{>3m} Tacrolimus 0,03-0,075 mg/kg/die ogni 12 ore MMF 500-1000 mg Everolimus 1 mg x2/die x2/die Livelli ematici target Livelli ematici target
- MMF (ove disponibile) Tacrolimus 2-3 ng/ml PS: TAC-EVR_{>3m} Dosaggi

PS: TAC-MONO_{>3r}

0,03-0,075 mg/kg/die Tacrolimus Everolimus 1 mg x2/die Livelli ematici target Tacrolimus 10-12 ng/ml Everolimus, in base

PAZIENTE

AD ALTO RISCHIO

IMMUNOLOGICO

0,03-0,075 mg/kg/die

0.03-0.075 mg/kg/die

MMF 500-1000 ma

Livelli ematici target

Livelli ematici target

TAC-MONO_{0-3m}

Tacrolimus

Tacrolimus

10-12 ng/ml

TAC-MMF_{0-3m}

Tacrolimus

x2/die

Tacrolimus

TAC-EVR_{0-3m}

Tacrolimus

Dosaggi

0-12 ng/ml

Dosaggi

PAZIENTE AD EZIOLOGIA

0,03-0,075 mg/kg/die **PS: CsA-EVR_{0-3m}**

Tacrolimus 3-5 ng/ml
 Everolimus 1

PS: TAC-MONO_{0-3m}

Livelli ematici target

PS: TAC-MMF_{0-3m}

MMF 500-1000 ma

MMF (ove disponibile)

0,03-0,075 mg/kg/die

Livelli ematici target

PS: TAC-EVR_{0-3m}

Everolimus 1 mg

Livelli ematici target

Tacrolimus 3-5 ng/ml

Everolimus, in base

alle caratteristiche

Tacrolimus

0,03-0,075 mg/kg/die

Tacrolimus

Tacrolimus

Dosaggi

Tacrolimus

5-10 ng/ml

SPECIFICA (PES)

PS: CsA-MMF_{0-3m}

ogni 12 ore

Ciclosporina

150 ng/ml

x2/die

Ciclosporina

150 ng/ml

del paziente,

x2/die

Ciclosporina 5 mg/kg

MMF 500-1000 mg

Livelli ematici target

MMF (ove disponibile)

Ciclosporina 5 mg/kg

Livelli ematici target

Everolimus, in base

alle caratteristiche

(introduzione

5-8 ng/ml

MMF 500-1000 mg

Livelli ematici target

Mesi 1-2: 5-10 ng/ml

Mesi 2-3: 5-8 ng/ml

PS: CNI-free_{0-3n}

x2/die

Everolimus

>7 giorni <1 mese</p>

■ >1 mese <3 mesi:

precoce): 5-10 ng/ml

alle caratteristiche del paziente, >7 giorni <1 mese (introduzione precoce): 5-10 ng/ml >1 mese <3 mesis 5-8 ng/ml

 MMF (ove disponibile) Ciclosporina 5 mg/kg

PS: CsA-MMF_{>3m}

- MMF (ove disponibile)
 Everolimus
- >12 mesi: 3-6 ng/ml 0,03-0,075 mg/kg/die **PS**: CNI-free_{>3m} Everolimus 1 mg Everolimus 1 mg Livelli ematici target Tacrolimus 2-3 ng/ml MMF 500-1000 mg

x2/die

- Everolimus >3 mesi <12 mesi: 5-8 ng/ml Everolimus >12 mesi: 3-6 ng/ml >12 mesi: 3-6 ng/ml
- Tacrolimus 0,03-0,075 mg/kg/die MMF 500-1000 mg Livelli ematici target Tacrolimus 2-3 ng/ml
- >3 mesi <12 mesi: **PC**: TAC-EVR_{>3m} Tacrolimus 0,03-0,075 mg/kg/die Everolimus 1 mg x2/die
- **PC**: CNI-free_{>3m} Livelli ematici target Tacrolimus 2-3 ng/ml Everolimus 1 mg Everolimus >3 mesi <12 mesi: Livelli ematici target >12 mesi: 3-6 ng/ml >3 mesi <12 mesi: 5-8 ng/ml
 - x2/die MMF 500-1000 m x2/die Livelli ematici target Everolimus >3 mesi <12 mesi: 5-8 ng/ml >12 mesi: 3-6 ng/ml IMPORTANTI CONSIDERAZIONI PER

• **DSA:** monitorare regolarmente al M1, M6, M12,

terapia (steroide + mTORi o antimetabolita),

Se i DSA persistono: valutare la presenza di fibrosi

• CNI: evitare la minimizzazione e le oscillazioni ematiche

nei primi 3-6 mesi. Preferire TAC (10-12 ng/ml) in triplice

o in monosomministrazione in caso di scarsa compliance.

monitorare anche al G7 e G21.

eseguendo biopsia o elastografia.

Se in CsA considerare lo shift a TAC.

5-8 ng/ml 3-6 ng/ml >12 mesi: 3-6 ng/ml **PS**: TAC-MMF. CsA-EVR_{>3m} Tacrolimus 0,03-0,075 mg/kg/die Ciclosporina 5 mg/kg MMF 500-1000 mg ogni 12 ore Everolimus 1 mg x2/die Livelli ematici target

TAC-EVR_{>3m}

Tacrolimus

Everolimus

0,03-0,075 mg/kg/die

Everolimus 1 mg x2/die

Livelli ematici target

Tacrolimus 2-3 ng/ml

>3 mesi <12 mesi

Dosaggi

- Ciclosporina 100 ng/ml Everolimus >3 mesi <12 mesi: 5-8 ng/ml >12 mesi: 3-6 ng/ml
- CNI-free_{>3m} EVR MONO Everolimus 1 mg x2/die Livelli ematici target Everolimus
- >3 mesi <12 mesi 5-8 ng/ml >12 mesi: 3-6 ng/ml
- LA GESTIONE DEL RIGETTO CRONICO (RC) e successivamente ogni anno; in caso di DSA preesistenti:
- x2/die Livelli ematici target Tacrolimus 2-3 ng/ml
 Ciclosporina MMF (ove disponibile) **PS**: TAC-EVR_{>3m} Dosaggi Tacrolimus 0,03-0,075 mg/kg/die Everolimus 1 mg
 - Livelli ematici target Tacrolimus 2-3 ng/ml Everolimus >3 mesi <12 mesi: 5-8 ng/ml
 - x2/die >12 mesi: Livelli ematici target 3-6 ng/ml Everolimus >3 mesi <12 mesi: 5-8 ng/ml

PAZIENTE AD EZIOLOGIA

SPECIFICA (PES)

PS: CsA-MMF_{>3n}

500-1000 mg x 2/die

MMF (ove disponibile)

Livelli ematici target

Ciclosporina

100 ng/ml

PS: CsA-EVR_{>3m}

ogni 12 ore

100 ng/ml

Everolimus

5-8 ng/ml

>12 mesi:

3-6 ng/ml

Everolimus 1 mg

Livelli ematici target

>3 mesi <12 mes

Ciclosporina 5 mg/kg

Ciclosporina

PS: TAC-MONO_{>3m}

Livelli ematici target

>3 mesi <12 mesi:

0,03-0,075 mg/kg/die

Tacrolimus

Tacrolimus

5-8 ng/ml

>12 mesi:

- >12 mesi: Everolimus 1 mg 3-6 ng/ml x2/die Livelli ematici target PS: CNI-free_{>3m} Tacrolimus 10-12 ng/ml Everolimus 1 mg Everolimus >3 mesi <12 mesi: MMF 500-1000 mg 5-8 ng/ml >12 mesi:
 - **MICOFENOLATO MOFETILE (MMF** Criteri di inserimento Assenza di pancitopenia • HCT >26%

(IND-TACd/IND-CsAd);

Dosaggi

STEROIDI

(AILD, RC, ABOi)

al rischio immunologico.

Criteri per l'inserimento

Dopo il primo mese se:

Proteinuria <1 g/die

NO polmonite Interstiziale

Nel primo mese se:

EVEROLIMUS (EVR)

Se steroidi:

la minimizzazione precoce del CNI, ad eccezione

del PARI-paziente ad alto rischio immunologico.

Anti-IL2R (Basiliximab) 20 mg a G₀ (entro 6 h

del PARI-paziente ad alto rischio immunologico

Dosaggio: bolo e.v. intraoperatorio 500-1000 mg

Tapering e interruzione, idealmente entro 1 mese

eccetto paziente PARI, in cui si mantiene in base

PLT >50.000 e proteinuria <1 g/die

lpertrigliceridemia <250 mg/dl;

PLT >50.000; leucociti >2500; Hb ≥8 e/o

NO ascite persistente; NO infezioni della ferita;

Assenza di rigetti nelle 2 settimane pre-terapia

ipercolesterolemia <250 mg/dl e/o

dalla riperfusione) + 20 mg a G_4 (p.o.)

Orientamento steroid-free ad eccezione

PAZIENTE

AD ALTO RISCHIO

IMMUNOLOGICO

0,03-0,075 mg/kg/die

0,03-0,075 mg/kg/die

MMF 500-1000 mg

Livelli ematici target

10-12 ng/ml

MMF (ove disponibile)

0,03-0,075 mg/kg/die

Livelli ematici target

10-12 ng/ml

TAC-MONO_{>3m}

Tacrolimus

Tacrolimus

TAC-MMF_{>3m}

Tacrolimus

x2/die

Tacrolimus

TAC-EVR_{>3m}

Tacrolimus

3-6 ng/ml

Dosaggi

Dosaggi

Dosaggi



BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

• PLT >50.000 (+ 10.000)