

**PROTOCOLLO PER L'UTILIZZO DI DONATORI POSITIVI PER L'ANTIGENE DI SUPERFICIE DEL VIRUS B DELL'EPATITE (HBsAg +) NEL TRAPIANTO DI CUORE E/O POLMONE E/O RENE.**

**Razionale**

Nonostante il notevole incremento del numero di donatori registrato in Italia negli ultimi 3 anni, la possibilità di soddisfare le richieste di trapianto di cuore e/o di polmone e/o di rene rimane ancora insufficiente. La popolazione di pazienti in attesa di trapianto cardiaco e/o polmonare presenta inoltre, unitamente ad una quota di candidati HBsAg positivi, quantificabile intorno al 3%, un crescente numero di soggetti che presenta immunità nei confronti del virus B (con titolo anticorpale protettivo per l'infezione stessa (HBsAg negativi, HBsAb positivi) acquisita per pregressa infezione o in seguito a vaccinazione; tale popolazione di pazienti costituisce circa il 30% dei candidati al trapianto di cuore e/o di polmone; non sono disponibili dati relativi alla prevalenza di HBsAg positività o di pregressa infezione da virus B nella popolazione italiana di candidati al trapianto renale. L'attuale disponibilità di farmaci ad attività antivirale nei confronti del virus B dell'epatite ed i buoni risultati ottenuti con i protocolli di profilassi della recidiva dell'infezione da HBV nei soggetti sottoposti a trapianto di fegato per infezione da HBV o nei riceventi di trapianto di fegato da donatore positivo per gli anticorpi anti-HBc fanno ritenere che il rischio connesso all'utilizzo di donatori HBsAg positivi possa essere considerato accettabile se si attuano le opportune misure di profilassi. Per aumentare il pool dei donatori si è ipotizzata quindi la possibilità di utilizzare donatori HBsAg positivi in riceventi HBsAg positivi o, limitatamente agli organi salvavita, in riceventi in condizioni di emergenza clinica, HBsAg negativi sprovvisti di anticorpi verso il virus B o con anticorpi anti-HBs a titolo considerato protettivo.

Obiettivo del presente programma sarà pertanto la valutazione, nel trapianto di cuore e/o polmone dell'effetto dell'utilizzo di organi da donatori HBsAg positivi in riceventi con positività dell'HBsAg o, limitatamente ad organi salvavita per pazienti in condizioni di emergenza clinica, con negatività dell'HBsAg sprovvisti di anticorpi verso il virus B o associata a positività degli anticorpi diretti contro l'antigene di superficie del virus B (HBsAb) a titolo considerato protettivo ( $\geq 10$  UI/ml), in termini di insorgenza o progressione di malattia epatica HBV-correlata e sopravvivenza di organo e paziente.

**Parte operativa**

**1. Accertamenti sul donatore**

**Deve essere sempre eseguita la determinazione dell' HDV. E' comunque vietato il trapianto di organi da donatore positivo contemporaneamente per HBsAg, HBeAg ed anti-HDV (IgG>1:100 con metodo radioimmunologico, o comunque significativo in base al test utilizzato, positività delle IgM, positività di HDV-Ag o HDV-RNA).**

*a) Valutazione infettivologica di laboratorio*

Verranno effettuati su campione di sangue del donatore:

- HBsAg
- HBsAb
- HBcAb totali
- HBeAg
- HBeAb
- HBV-DNA su sangue periferico (Il risultato di quest'ultimo test non è vincolante ai fini della procedura di prelievo e successivo trapianto).

Verranno inoltre effettuati:

- HCV Ab
- CMV IgG
- Toxoplasma IgG
- EBV VCA- IgG, EBNA

- HSV IgG
- VZV IgG

## **2. Caratteristiche del ricevente**

### **a) Ricevente HBsAg Positivo**

Possono essere inclusi nello studio pazienti maschi e femmine con le seguenti caratteristiche:

- positività per HBsAg con test eseguito al massimo da 6 mesi;
- negatività per HDV con test eseguito al massimo da 6 mesi
- Tutti i soggetti riscontrati HBsAg positivi nella fase di valutazione per inserimento in lista trapianto, è indispensabile, se non controindicato, che vengano sottoposti ad approfondimento diagnostico mediante l'effettuazione di un prelievo epatobiottico. Il riscontro di epatite cronica attiva di grado severo o di cirrosi, controindica il trapianto.

### **b) Ricevente HBsAg Negativo/HBsAb positivo con titolo $\geq 10$ U.I. (solo per organi salvavita in pazienti in condizioni di emergenza clinica).**

- Negatività di HBsAg e positività per HBsAb con titolo  $\geq 10$  U.I./ml con test eseguito al massimo da 6 mesi

### **c) Ricevente HBsAg Negativo/HBsAb Negativo. (solo per organi salvavita in pazienti in condizioni di emergenza clinica)**

- Negatività di HBsAg e HBsAb con test eseguito al massimo da 6 mesi

## **3. Consenso informato**

Ad ogni paziente candidato al trapianto che presenti le caratteristiche cliniche di cui al punto 2, viene sottoposto il modulo di consenso informato (*All. 1*) che deve essere firmato in calce dal ricevente e dal medico proponente. Il consenso informato deve essere sottoscritto al momento dell'inserimento in lista per trapianto, o successivamente per i pazienti già in lista di attesa, e confermato al momento dell'esecuzione del trapianto.

## **4. Terapia post trapianto**

*Trattamento immunosoppressivo*

Il Centro Trapianti deciderà la terapia secondo i protocolli che ha in uso. Sarebbe opportuno che lo steroide fosse impiegato per un periodo estremamente breve.

## **5. Sorveglianza post-trapianto**

Tutti i pazienti ai tempi 0, 1, 2, 3, 6, 12 mesi e quindi annualmente per 5 anni dopo il trapianto, saranno sottoposti a determinazione dei marcatori di replicazione virale di HBV e ad accertamenti di funzionalità epatica tesi ad evidenziare l'eventuale comparsa o progressione della malattia epatica. L'indicazione ad effettuare prelievo/i epatobiottico/i verrà valutata dal centro trapianti; se ne raccomanda comunque l'effettuazione al termine del periodo di follow-up (5 anni) (Tabella 1). Tutti i dati generati dal follow-up andranno trasmessi al Centro Nazionale Trapianti, tramite l'apposito modulo (*Allegato 2*) seguendo il percorso CRR vs. CIR. Se ritenuto necessario il Centro Trapianti deciderà la terapia antivirale secondo i protocolli che ha in uso. Tutte le terapie somministrate per l'infezione da HBV dovranno essere comunicate al CNT tramite il modulo allegato (*Allegato 3*) e seguendo il percorso sopra indicato.

**Tabella 1: Indagini da effettuare nel corso del follow-up post-trapianto**

<b>Parametri bioumorali e funzionali</b>	<b>La contemporanea presenza dei sottostanti valori depone per la comparsa o progressione della malattia epatica HBV-correlata</b>
AST, ALT, γgt, ALP Bilirubinemia Elettroforesi sieroproteica tempo di protrombina/INR livelli sierici dei farmaci immunosoppressori	aumento AST/ALT (> x 2 v.n.)
<b>Parametri virologici</b>	
HBV-DNA (qualitativo e quantitativo); ricerca mutazioni del genoma di HBV in caso di riscontro di HBV-DNA positività in corso di eventuale trattamento Markers completi epatite B con titolazione di HBsAb (a 1, 3, 6, 12 mesi ed annualmente) Ricerca anticorpi e antigeni HDV in caso di comparsa di HBsAg positività;	positività HBV-DNA
<b>Parametri morfologici</b>	
Biopsia epatica secondo i protocolli in uso presso il centro trapianti	- esame istologico su biopsia epatica compatibile con danno HBV-correlato

### ***Modulo di Consenso Informato Scritto***

#### **UTILIZZO DI DONATORI POSITIVI PER L'ANTIGENE DI SUPERFICIE DEL VIRUS B DELL'EPATITE (HBsAg +) NEL TRAPIANTO DI CUORE E/O POLMONE E RENE**

Sono stato esaurientemente informato dal Dott. \_\_\_\_\_ su quanto segue: Nonostante il notevole incremento del numero di donatori registrato in Italia negli ultimi 3 anni, la possibilità di soddisfare le richieste di trapianto di cuore e/o di polmone e/o di rene rimane ancora insufficiente. Per aumentare il numero dei donatori di cuore e di polmone si è ipotizzata quindi la possibilità di utilizzare donatori HBsAg positivi in riceventi HBsAg positivi o, **in condizioni di emergenza clinica**, in riceventi HBsAg negativi sprovvisti di anticorpi verso il virus B o con anticorpi anti-HBs a titolo considerato protettivo.

Tra tutti i pazienti in attesa di trapianto di cuore e/o di polmone e/o rene, oltre ad una quota che risulta già HBsAg positivi, vi è un crescente numero di persone che presenta immunità nei confronti del virus e cioè che hanno una quantità elevata di anticorpi diretti verso il virus B, considerata "protettiva" per l'infezione stessa (HBsAg negativi, HBsAb positivi); questa condizione protettiva può essere acquisita o per una vecchia infezione o in seguito a vaccinazione; tale popolazione di pazienti costituisce circa il 30% dei candidati al trapianto di cuore e/o polmone.

L'attuale disponibilità di farmaci ad attività antivirale nei confronti del virus B dell'epatite ed i buoni risultati ottenuti con i protocolli di profilassi della recidiva dell'infezione da HBV nei soggetti sottoposti a trapianto di fegato per infezione da HBV o nei riceventi di trapianto di fegato da donatore positivo per gli anticorpi anti-HBc fanno ritenere che il rischio connesso all'utilizzo di donatori HBsAg positivi possa essere considerato accettabile se si attuano le opportune misure di profilassi.

Obiettivo del presente programma sarà pertanto la valutazione, nel trapianto di cuore e/o polmone e/o rene dell'effetto dell'utilizzo di organi da donatori HBsAg positivi in riceventi con positività dell'HBsAg o, **limitatamente a pazienti in condizioni di emergenza clinica**, con negatività dell'HBsAg sprovvisti di anticorpi verso il virus B o associata a positività degli anticorpi diretti contro l'antigene di superficie del virus B (HBsAb) a titolo considerato protettivo ( $\geq 10$  UI/ml). Gli effetti saranno valutati in termini di insorgenza o progressione di epatite B e di sopravvivenza dell'organo trapiantato e del paziente.

Dovrò sottopormi, dopo il trapianto, oltre che alla terapia immunosoppressiva, anche alla profilassi e/o terapia dell'infezione da HBV, secondo i protocolli in uso presso il Centro Trapianti e dovrò sottopormi periodicamente ad accertamenti clinici, di laboratorio e strumentali finalizzati alla valutazione della funzionalità epatica e a documentare l'eventuale comparsa dell'infezione virale.

Accetto che i dati relativi alla mia partecipazione a questo programma siano utilizzati, in forma anonima, per pubblicazioni scientifiche. La partecipazione a tale programma di trapianto è del tutto volontaria e non implica alcuno svantaggio nell'assegnazione degli organi. So che potrò ritirare la mia disponibilità in ogni momento senza che questo possa pregiudicare il proseguimento delle cure mediche o la eventuale assegnazione di un organo.

Ho compreso i contenuti del programma che mi è stato sottoposto e ho avuto risposte chiare ed esaurienti alle mie domande. Con la sottoscrizione di questo Consenso Informato accetto di essere trapiantato anche con un organo prelevato da donatore HBsAg positivo.

Si dichiara di aver letto e compreso quanto sopra riportato

Firma del paziente.....

Data.....

Firma del medico.....

Data.....

**Consenso informato al momento della disponibilità dell'organo e del trapianto:**

Sono stato informato dal dott. .... che è oggi disponibile un organo da donatore HBsAg positivo e che vi è la possibilità del trapianto.

Confermo la mia disponibilità ad essere trapiantato con un organo prelevato da donatore HBsAg positivo e quindi di partecipare al programma di trapianto **“Utilizzo di donatori positivi per l'antigene di superficie del virus B dell'epatite (HBsAg +) nel trapianto di cuore e/o di polmone e di rene.**

Firma del paziente.....

Data.....

Firma del medico.....

Data.....

Allegato 2

FOLLOW-UP DEL TRAPIANTO DA DONATORE HBsAg+

Iniziali ricevente \_\_\_\_\_ Codice donatore \_\_\_\_\_

Data trapianto \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Data compilazione \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Centro Trapianti \_\_\_\_\_ CRR \_\_\_\_\_ CIR \_\_\_\_\_

	Trapianto	1 mese	3 mesi	6 mesi	12 mesi
<b>Data</b>					
<b>GOT (AST) U/l</b>					
<b>GPT (ALT) U/l</b>					
<b>GGT U/l</b>					
<b>ALP U/l</b>					
<b>PT %</b>					
<b>Bilirubina tot mg/dl</b>					
<b>Terapia immunosoppressiva</b> 1.Farmaco Dosaggio 2.Farmaco Dosaggio 3.Farmaco Dosaggio 4.Farmaco Dosaggio					
<b>Altre Terapie in corso</b>					
1.					
2.					
3.					
4.					
<b>HBsAg</b>					
<b>HBsAb (UI/ml)</b>					
<b>HBcAb-IgG</b>					
<b>HBcAb-IgM</b>					
<b>HBeAg</b>					
<b>HBeAb</b>					
<b>HBV-DNA</b> +/- quantitativo					
<b>Mutazioni genoma HBV</b>					
<b>HDV: IgG / IgM / Ag</b>	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /
<b>Biopsia*#:</b> INFIAMMAZIONE FIBROSI SCORE Totale					
* Score di valutazione istologica di infiammazione e di fibrosi secondo Ishak (# Riportare al tempo 0 i dati riferiti alla biopsia pre-trapianto)					

FOLLOW-UP DEL TRAPIANTO DA DONATORE HBsAg+

Iniziali ricevente \_\_\_\_\_ Codice donatore \_\_\_\_\_

Data trapianto \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Data compilazione \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Centro Trapianti \_\_\_\_\_ CRR \_\_\_\_\_ CIR \_\_\_\_\_

	2° anno	3° anno	4° anno	5° anno
<b>Data</b>				
<b>GOT (AST) U/l</b>				
<b>GPT (ALT) U/l</b>				
<b>GGT U/l</b>				
<b>ALP U/l</b>				
<b>PT %</b>				
<b>Bilirubina tot mg/dl</b>				
<b>Terapia immunosoppressiva</b>				
1.Farmaco Dosaggio				
2.Farmaco Dosaggio				
3.Farmaco Dosaggio				
4.Farmaco Dosaggio				
<b>Altre Terapie in corso</b>				
1.				
2.				
3.				
4.				
<b>HBsAg</b>				
<b>HBsAb</b>				
<b>HBcAb-IgG</b>				
<b>HBcAb-IgM</b>				
<b>HBeAg</b>				
<b>HBeAb</b>				
<b>HBV-DNA</b> +/- quantitativo				
<b>Mutazioni genoma HBV</b>				
<b>HDV: IgG / IgM / Ag</b>	/ /	/ /	/ /	/ /
<b>Biopsia*:</b> INFIAMMAZIONE				
FIBROSI				
<b>SCORE Totale</b>				
* Score di valutazione istologica di infiammazione e di fibrosi secondo Ishak				

*Allegato 3*

**FOLLOW-UP DEL TRAPIANTO DA DONATORE HBsAg+  
SCHEDE DI MONITORAGGIO DEL TRATTAMENTO ANTIVIRALE**

**Iniziali ricevente** \_\_\_\_\_ **Codice donatore** \_\_\_\_\_  
**Data trapianto** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ **Data compilazione** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
**Centro Trapianti** \_\_\_\_\_ **CRR** \_\_\_\_\_ **CIR** \_\_\_\_\_

	<b>Data inizio</b>	<b>Data/e variazione posologica</b>	<b>Data interruzione</b>
1.Farmaco			
Dosaggio			
2.Farmaco			
Dosaggio			
3.Farmaco			
Dosaggio			
4.Farmaco			
Dosaggio			

**Eventi avversi correlati alla terapia antivirale (Data di comparsa e descrizione dell'evento)**

---

---

---

---

---

---

---

---