

PROTOCOLLO PER L'UTILIZZO DI DONATORI **anti-HCV** + IN PAZIENTI anti-HCV + o anti-HCV - IN LISTA PER TRAPIANTO DI **CUORE** E/O **POLMONE**

Principi generali

La carenza di donatori d'organo rappresenta un serio problema in tutto il mondo e, nonostante la tendenza ad utilizzare donatori di età sempre più avanzata abbia consentito negli ultimi anni di incrementare il numero di trapianti di fegato e rene, il trapianto di cuore e di polmone presenta un costante decremento. Nell'ambito della popolazione di candidati a trapianto di cuore e di polmone la percentuale di soggetti con infezione da virus C dell'epatite (HCV) risulta pari al 9% e al 2% rispettivamente (Dati raccolti presso il Centro Trapianti di Organi Toracici di Pavia su 355 trapiantati di cuore e 167 trapiantati di polmone). L'infezione da HCV preesistente al trapianto cardiaco si accompagna allo sviluppo di alterazioni della funzione epatica nel 35% dei pazienti ad una media di 565 (range 162-1672) giorni dal trapianto senza peraltro esercitare un effetto negativo sulla sopravvivenza post-trapianto. Al fine di incrementare il numero di donatori disponibili, si ritiene pertanto di poter offrire cuori e polmoni di donatori con infezione da HCV a riceventi che presentino l'infezione da HCV. Per quanto riguarda il trapianto di cuore e di polmone da donatori con infezione da HCV in riceventi che non presentino l'infezione pre-trapianto tale procedura riaccompagna alla trasmissione dell'infezione da HCV in un'elevata percentuale di pazienti quantizzabile nella misura del 60 %. Esperienze preliminari su piccoli numeri documentano peraltro una eterogenea progressione dell'infezione da HCV dopo il trapianto. Si possono infatti osservare quadri di totale assenza di progressione o di rapida evoluzione verso forme più severe di epatopatia cronica. Il trapianto di cuore e di polmone da donatori anti-HCV positivi a riceventi anti-HCV negativi va pertanto riservato a pazienti con situazioni di urgenza clinica comprovata. Obiettivo del presente protocollo è quindi quello di valutare nel trapianto di cuore e/o di polmone l'effetto dell'utilizzo di donatori anti-HCV positivi in riceventi anti-HCV positivi o anti-HCV negativi, in termini di incidenza di infezione virale ed eventuale sviluppo o progressione di malattia epatica, nonché sopravvivenza di organo e paziente.

Parte operativa

1. Accertamenti sul donatore

Valutazione infettivologica di laboratorio

Verranno effettuati su campione di sangue del donatore:

- Test di conferma (ELISA III)
- HCV-RNA qualitativo e quantitativo
- Genotipo
- Quasi-specie

(I risultati di tali test non sono vincolanti ai fini della procedura di prelievo e successivo trapianto).

Verranno inoltre effettuati:

- HBsAg
- HBsAb
- HBcAb
- HBeAg
- HBeAb
- CMV IgG
- Toxoplasma IgG
- EBV_VCA IgG
- EBNA
- HSV IgG
- VZV IgG

2. Caratteristiche del ricevente

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

- positività degli anticorpi anti-HCV
- positività per HCV-RNA di qualunque genotipo
- Tutti i soggetti riscontrati anti-HCV e/o HCV-RNA positivi nella fase di valutazione per inserimento in lista trapianto, è indispensabile, se non controindicato, 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.
- **Il trapianto da donatore positivo per gli anticorpi anti-HCV a ricevente negativo per gli anticorpi anti-HCV può venire effettuato, previo consenso informato, solo in situazioni di urgenza clinica comprovata**

Definizione di situazioni urgenti.

- Si intendono come situazioni cliniche urgenti quelle per cui il centro trapianti ha segnalato la necessità di trapianto urgente, per salvare la vita di un paziente, sulla base di criteri di urgenza definiti dal Centro Nazionale Trapianti.
- La segnalazione deve prevedere l'espressione di consenso informato, salvo i casi nei quali il soggetto si trovi in condizioni di incapacità di intendere e di volere.

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 d'attesa, e confermato al momento dell'esecuzione del trapianto.

4. Terapia post trapianto

I riceventi assumeranno la terapia immunosoppressiva (si raccomanda di sospendere gli steroidi entro il primo mese dopo il trapianto e di non utilizzare micofenolato mofetil) secondo i protocolli in uso presso il centro trapianti. Anche il trattamento dell'infezione da HCV dopo trapianto verrà effettuato secondo i protocolli in uso presso il centro trapianti. La data di inizio ed i farmaci impiegati per la profilassi e/o trattamento dell'infezione da HCV andranno comunicati al Centro Nazionale Trapianti, seguendo il percorso CRR vs. CIR utilizzando il modulo allegato (*allegato 3*).

5. Sorveglianza post-trapianto

Tutti i pazienti ai tempi 0, 1, 3, 6, 12 mesi e quindi annualmente per 5 anni dopo il trapianto, saranno sottoposti ad accertamenti di funzionalità epatica al fine di evidenziare l'eventuale sviluppo o progressione di 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). 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.

a. Valutazione del ricevente

Al momento 0 (prima dell'inizio del trattamento), e a 1, 3, 6, 12 mesi, quindi a cadenza annuale fino ai 5 anni dal trapianto, verranno monitorate le condizioni del ricevente secondo i parametri riportati nella tabella 2.

Tab.2 Parametri di monitoraggio sulla evoluzione infezione/malattia epatica HCV-correlata

Parametri biumorali e funzionali	La contemporanea presenza dei sottostanti valori depone per una evoluzione infezione/malattia epatica HCV-correlata
AST, ALT, γgt, proteine totali e frazionate, tempo di protrombina, livelli sierici del farmaco immunosoppressore	aumento AST/ALT (> x 2 v.n.)
Parametri infettivologici	
HCV-RNA (qualitativo e quantitativo) Genotipo, quasi-specie	positività HCV-RNA
Parametri morfologici	
Biopsia epatica secondo i protocolli in uso presso il centro trapianti	- esame istologico su biopsia epatica compatibile con danno HCV-correlato - score di Ishak su biopsia epatica = o > 8
Complicanze	
insufficienza renale ipertensione arteriosa diabete dismetabolismo obesità/dimagrimento irsutismo tremori cefalea complicanze neurologiche osteoporosi infezioni batteriche, virali, fungine, parassitosi	

b. Sopravvivenza di organo e paziente

I dati di follow-up vanno raccolti sull'apposito modulo (**Al. 2**) e trasmessi al CNT, seguendo il percorso CRR vs. CIR., con la seguente cadenza:

- tempo 0 (al trapianto)
- 1 mese dal trapianto
- 3 mesi dal trapianto
- 6 mesi dal trapianto
- 12 mesi dal trapianto
- annualmente per i successivi 5 anni

Centro Trapianti _____ CRR _____ CIR _____

Modulo di Consenso Informato Scritto

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 rimane ancora insufficiente. Per aumentare il numero di donatori di cuore e polmone si è ipotizzata quindi la possibilità di utilizzare donatori anti-HCV positivi.

Nell'ambito della popolazione di candidati a trapianto di cuore e di polmone è presente in una percentuale di casi di soggetti con infezione da virus C dell'epatite (HCV). L'infezione da HCV pre-esistente al trapianto cardiaco si accompagna allo sviluppo di alterazioni della funzione epatica nel 35% dei pazienti ad una media di 565 (range 162 - 1672) giorni dal trapianto senza peraltro esercitare un effetto negativo sulla sopravvivenza post-trapianto; i dati sul trapianto di polmone sono estremamente limitati e non consentono valutazioni accurate ma si ritiene che non debbano essere significativamente diversi da quelli osservati nel trapianto di cuore.

Per quanto riguarda il trapianto di cuore e di polmone da donatori con infezione da HCV in riceventi che non presentino la medesima infezione pre-trapianto tale procedura si accompagna alla trasmissione dell'infezione da HCV in circa il 60% dei pazienti. Esperienze preliminari su piccoli numeri documentano peraltro una eterogenea progressione dell'infezione da HCV dopo il trapianto. Si possono infatti osservare quadri di totale assenza di progressione o di rapida evoluzione verso forme più severe di epatopatia cronica. Il trapianto di cuore e di polmone da donatori anti-HCV positivi a riceventi anti-HCV negativi va pertanto riservato a pazienti con situazioni di urgenza clinica comprovata.

Obiettivo del presente programma è quello di valutare nel trapianto di cuore e/o di polmone l'effetto dell'utilizzo di donatori anti-HCV positivi in riceventi anti-HCV *positivi* o anti-HCV *negativi*.

Gli effetti saranno valutati in termini di insorgenza o progressione dell'epatite C e di sopravvivenza dell'organo trapiantato e del paziente.

Dovrò sottopormi, dopo il trapianto, alla terapia immunosoppressiva ed eventualmente al trattamento dell'infezione da virus HCV secondo i protocolli in uso al Centro Trapianti.

Dovrò inoltre sottopormi periodicamente ad accertamenti clinici e strumentali tesi a sorvegliare la funzionalità dell'organo trapiantato, la ricomparsa dell'infezione o alla eventuale progressione dell'epatite da virus HCV.

Accetto che i dati relativi alla mia partecipazione a questo programma siano utilizzati, in forma anonima, per pubblicazioni scientifiche.

La partecipazione a questa ricerca è del tutto volontaria e non implica alcuno svantaggio nell'assegnazione degli organi: in caso di compatibilità con un donatore HCV negativo avrò infatti le stesse probabilità di assegnazione degli altri pazienti in lista.

So che potrò ritirare la mia disponibilità a questo programma 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.

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 anti-HCV positivo e che vi è la possibilità del trapianto.

Confermo la mia disponibilità ad essere trapiantato con un organo prelevato da donatore anti-HCV positivo e quindi di partecipare al protocollo di ricerca **“Utilizzo di donatori anti-HCV positivi in pazienti anti-HCV *positivi* o anti-HCV *negativi* in lista per trapianto di cuore e/o polmone”**.

Firma del paziente.....

Data.....

Firma del medico.....

Data.....

Allegato 2

SCHEDA FOLLOW-UP DEL TRAPIANTO CON ORGANO ANTI HCV+

Iniziali ricevente _____ Codice donatore _____

Data trapianto __/__/____ Tipo di trapianto _____ Data compilazione __/__/____

Centro Trapianti _____ CRR _____ CIR _____

	Trapianto	3° mese	6° mese	12° mese
Data				
GOT (AST) U/l				
GPT (ALT) U/l				
GGT U/l				
ALP U/l				
PT %				
Bilirubina tot mg/dl				
Terapia immunosoppressiva	1. Farmaco			
	Dosaggio			
	2. Farmaco			
	Dosaggio			
	3. Farmaco			
	Dosaggio			
	4. Farmaco			
	Dosaggio			
Altre Terapie in corso				
1.				
2.				
3.				
4.				
5.				
HCV- RNA	+/- quantitativo			
Genotipo				
Quasi-specie				
Biopsia*; # INFIAMMAZIONE				
	FIBROSI SCORE Totale			
* Score di valutazione istologica di infiammazione e di fibrosi secondo Ishak; # Riportare al tempo 0 i dati riferiti al donatore.				

Allegato 3

**FOLLOW-UP DEL TRAPIANTO CON ORGANO ANTI HCV+
SCHEDE DI MONITORAGGIO DEL TRATTAMENTO ANTIVIRALE**

Iniziali ricevente _____ Codice donatore _____

Data trapianto ____/____/____ Data compilazione ____/____/____

Centro Trapianti _____ CRR _____ CIR _____

	Data inizio	Data/e variazione posologica	Data interruzione
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)
