

## **PROTOCOLLO PER L'UTILIZZO DI DONATORI **anti-HCV** + IN PAZIENTI **anti-HCV positivi** o **anti-HCV negativi** IN LISTA PER TRAPIANTO **DI FEGATO****

### **Principi generali**

#### Razionale

La carenza di donatori d'organo rappresenta un serio problema in tutto il mondo. La cirrosi epatica secondaria ad infezione da HCV rappresenta la principale indicazione al trapianto di fegato nel mondo occidentale e anche in Italia il numero di soggetti con infezione da HCV in attesa di trapianto di fegato è considerevole.

La recidiva dell'infezione da HCV dopo trapianto di fegato si verifica quasi universalmente. La sopravvivenza a breve termine risulta comunque eccellente. Gli studi sino ad oggi pubblicati riportano un follow-up fino a 5 anni dal trapianto di fegato. Studi hanno dimostrato che donatori anti-HCV positivi possono essere considerati idonei per il trapianto di fegato se l'infezione da HCV nel donatore non ha provocato danno istologico epatico irreversibile, quale la fibrosi; la presenza di infiammazione lieve non sembra infatti compromettere la funzione del fegato e l'evoluzione della malattia epatica dopo trapianto di fegato. Uno studio recente ha inoltre evidenziato che se il genotipo di HCV del donatore prevale su quello del ricevente, l'evoluzione dell'epatite dopo trapianto di fegato sembra avere un andamento più favorevole.

#### Condizioni

L'infezione da HCV non deve aver determinato a carico del fegato del donatore danno istologico irreversibile quale la fibrosi, mentre la presenza di infiammazione lieve non sembra compromettere né la funzione del fegato né l'evoluzione della infezione in malattia epatica dopo il trapianto.

La valutazione di idoneità dell'organo si baserà sull'esame istologico della biopsia epatica, eseguita sul donatore prima o contestualmente al prelievo dell'organo.

Verrà valutato nel trapianto di fegato l'effetto dell'utilizzo di donatori anti-HCV positivi in riceventi anti-HCV positivi, in termini di funzione dell'organo, recidiva di infezione virale ed eventuale progressione della malattia epatica, nonché sopravvivenza di organo e paziente.

### **Parte operativa**

#### **1. Accertamenti sul donatore**

##### *a) 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 di fegato).

Verranno inoltre effettuati:

- HBsAg
- HBsAb
- HBcAb
- HBeAg
- HBeAb
- CMV IgG
- Toxoplasma IgG,
- EBV\_VCA IgG,
- EBNA

- HSV IgG,
- VZV IgG,

*b) Biopsia epatica*

Presso l'Ospedale sede di prelievo d'organo dal donatore, verrà effettuata biopsia epatica con ago Menghini 16G, o alternativamente un prelievo di cuneo bioptico in sede di prelievo.

La biopsia epatica verrà preparata al congelatore ed il preparato istologico valutato secondo lo score di "grading" (infiammazione) e "staging" (fibrosi) descritto da Ishak. (Tab.1). Verrà considerato idoneo l'organo per cui lo score di "staging" sia non superiore a 1 e lo score di "grading" compreso tra 0 e 4, con nessuna delle 4 categorie che abbia score superiore a 2. (In caso di impossibilità ottenere la lettura del preparato in sede di prelievo, prima di effettuare il trapianto, il prelievo bioptico andrà valutato dal centro dove si effettua il trapianto)

Un secondo preparato istologico verrà consegnato al Centro di Trapianto coinvolto, che lo conserverà per successiva rivalutazione.

**Tab.1 Valutazione istologica secondo Ishak**

<b>Categorie</b>	<b>GRADING (infiammazione)</b>	<b>Score</b>
<b>A</b>	<b>Epatite periportale o perisetale (piecemeal necrosis)</b>	
	Assente	0
	lieve (focale,alcuni spazi portali)	1
	lieve/moderata (focale, la maggior parte degli spazi portali)	2
	moderata (continua intorno a < 50% dei tratti o setti)	3
	severa (continua intorno a > 50% dei tratti o setti)	4
<b>B</b>	<b>Necrosi confluyente</b>	
	Assente	0
	confluyente focale	1
	necrosi zona 3 in alcune aree	2
	necrosi zona 3 nella maggior parte delle aree	3
	necrosi zona 3 con bridging porto-centrale occasionale	4
	necrosi zona 3 con bridging porto-centrale multipli	5
necrosi panacinare o multiacinare	6	
<b>C</b>	<b>Necrosi focale litica, apoptosi, ed infiammazione focale</b>	
	Assente	0
	Un focus o meno per 10 x obiettivo	1
	Da due a quattro foci per 10 x obiettivo	2
	Da cinque a dieci foci per 10 x obiettivo	3
Più di dieci foci per 10 x obiettivo	4	
<b>D</b>	<b>Infiammazione portale</b>	
	nessuna	0
	Lieve, alcune o tutte le aree portali	1

	Moderata, alcune o tutte le aree portalì	2
	Moderata/marcata in tutte le aree portalì	3

	<b>STAGING (fibrosi)</b>	
	assente	0
	estensione fibrosi alcune aree portalì con o senza brevi setti fibrosi	1
	estensione fibrosi maggiore parte aree portalì con o senza brevi setti fibrosi	2
	estensione fibrosi maggiore parte aree portalì con bridging porto-portale occasionale	3
	Estensione fibrosi aree portalì con marcato bridging porto-portale e porto-centrale	4
	Marcato bridging porto-portale con noduli occasionali (cirrosi incompleta)	5
	Cirrosi probabile o certa	6

## **2. Caratteristiche del ricevente**

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

- positività per HCV-RNA di qualunque genotipo
- Condizioni cliniche che determinino classificazione in Status 2B
- Età superiore ai 50 anni
  - 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 (*Alegato 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) ed effettueranno profilassi per il rischio di recidiva virale dopo trapianto di fegato, secondo i protocolli in uso presso il centro trapianti. Anche il trattamento della recidiva dell'infezione da HCV dopo trapianto di fegato 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 della recidiva 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, 3, 6, 12 mesi e quindi annualmente per 5 anni dopo il trapianto, saranno sottoposti ad accertamenti di funzionalità epatica, valutazione della recidiva dell'infezione virale ed

eventualmente progressione della malattia epatica. In caso di recidiva, il Centro Trapianto di Fegato deciderà la terapia secondo i protocolli che ha in uso. L'indicazione ad effettuare prelievo epatobiopsico 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

*a. Valutazione del ricevente*

Al momento 0 (prima dell'inizio del trattamento), e a 3, 6,12 mesi, quindi a cadenza annuale fino ai 5 anni dal trapianto di fegato, 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**

<b>Parametri biumorali e funzionali</b>	<b>La contemporanea presenza dei sottostanti valori depone per una evoluzione infezione/malattia epatica HCV-correlata</b>
AST, ALT, γgt, proteine totali e frazionate, tempo di protrombina, livelli sierici del farmaco immunosoppressore	aumento AST/ALT (> x 2 v.n.)
<b>Parametri infettivologici</b>	
HCV-RNA (qualitativo e quantitativo) Genotipo, quasi-specie	positività HCV-RNA
<b>Parametri morfologici</b>	
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
<b>Complicanze</b>	
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 (*Allegato 2*) e trasmessi al Centro Nazionale Trapianti seguendo il percorso CRR vs. CIR, con la seguente cadenza:

- tempo 0 (al 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***

**Utilizzo di donatori anti-HCV positivi in pazienti con infezione da HCV in lista per trapianto di fegato.**

Sono stato esaurientemente informato dal dott. .... su quanto segue:  
La cirrosi epatica secondaria ad infezione da HCV rappresenta la principale indicazione al trapianto di fegato nel mondo occidentale e anche in Italia il numero di soggetti con infezione da HCV in attesa di trapianto di fegato è considerevole.

La recidiva dell'infezione da HCV dopo il trapianto di fegato si verifica quasi sempre, ciononostante la sopravvivenza a breve termine (5 anni) risulta comunque eccellente.

Alcune ricerche hanno dimostrato che organi provenienti da donatori HCV positivi possono essere considerati idonei per il trapianto di fegato se l'infezione da HCV nel donatore non ha provocato un danno epatico irreversibile, quale la fibrosi; la presenza di una infiammazione lieve non sembra infatti compromettere la funzione del fegato e l'evoluzione della malattia epatica dopo trapianto di fegato.

Uno studio recente ha inoltre evidenziato che se il genotipo di HCV (i virus dell'epatite C possono differire tra loro per capacità di indurre malattia del fegato e di rispondere ai trattamenti antivirali specifici) del donatore prevale su quello del ricevente, l'evoluzione dell'epatite dopo trapianto di fegato sembra avere addirittura un andamento più favorevole.

Si è quindi ipotizzato di utilizzare gli organi di donatori HCV positivi per riceventi HCV positivi per aumentare il numero di donatori disponibili e diminuire quindi il tempo di attesa in lista a tutti i pazienti. La valutazione di idoneità dell'organo si baserà sull'esame istologico della biopsia epatica eseguita sul donatore prima o contestualmente al prelievo dell'organo.

Dopo il trapianto dovrò sottopormi, come gli altri pazienti trapiantati, alla terapia immunosoppressiva ed eventualmente al trattamento dell'infezione da virus HCV secondo i protocolli in uso nel Centro Trapianti.

Dovrò sottopormi periodicamente ad accertamenti clinici e strumentali di valutazione della funzionalità epatica, al 3°, 6°, 12° mese e quindi annualmente per 5 anni dopo il trapianto, tesi a sorvegliare i parametri del funzionamento del fegato, la ricomparsa dell'infezione e l'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 questo programma 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 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 partecipare a questo programma e di essere trapiantato anche con un fegato prelevato da donatore anti-HCV positivo.

Firma del paziente.....

Data.....

Firma del medico.....	Data.....
-----------------------	-----------

<b>Consenso informato al momento della disponibilità dell'organo e del trapianto:</b>	
Sono stato informato dal dott. .... che è oggi disponibile un fegato da donatore HCV positivo e che vi è la possibilità del trapianto.	
Confermo la mia disponibilità ad essere trapiantato con un fegato prelevato da donatore HCV positivo e quindi di partecipare al protocollo di ricerca <b>“Utilizzo di donatori anti-HCV positivi in pazienti con infezione da HCV in lista per trapianto di fegato”</b> .	
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 \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Data compilazione \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

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

	Trapianto	3° mese	6° mese	12° mese
<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>				
<b>1.</b>				
<b>2.</b>				
<b>3.</b>				
<b>4.</b>				
<b>5.</b>				
<b>HCV- RNA</b>	+/- quantitativo			
<b>Genotipo</b>				
<b>Quasi-specie</b>				
<b>Biopsia*<sup>#</sup>; INFIAMMAZIONE</b>				
	<b>FIBROSI SCORE Totale</b>			
* 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 DI FEGATO CON ORGANO ANTI HCV+  
SCHEDA 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)**

---

---

---

---

---

---

---

---