

Conferenza permanente per i rapporti tra lo stato le regioni e le province autonome di Trento e Bolzano

Intesa 20 aprile 2011

Intesa, ai sensi dell'articolo 8, comma 6, della legge 5 giugno 2003, n. 131, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano sul documento recante «Progetto Trapianti di organi solidi in pazienti HIV+». (Rep. Atti n. 79/CSR del 20 aprile 2011). (11A06078)

(G.U. Serie Generale, n. 113 del 17 maggio 2011)

LA CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI TRA LO STATO, LE REGIONI E LE PROVINCE AUTONOME DI TRENTO E BOLZANO

Nell'odierna seduta del 20 aprile 2011:

Visto l'art. 8, comma 6, della legge 5 giugno 2003, n. 131, che prevede la possibilità per il Governo di promuovere, in sede di Conferenza Stato-Regioni o di Conferenza Unificata, la stipula di intese dirette a favorire l'armonizzazione delle rispettive legislazioni o il raggiungimento di posizioni unitarie o il conseguimento di obiettivi comuni;

Vista la nota pervenuta in data 11 marzo 2011, con la quale il Ministero della salute ha inviato, ai fini del perfezionamento di una apposita intesa in sede di Conferenza Stato-Regioni, un documento recante «Progetto Trapianti di organi solidi in pazienti HIV+»;

Vista la lettera in data 16 marzo 2011, con la quale il documento di cui trattasi è stato diramato alle Regioni e Province autonome di Trento e Bolzano;

Considerato che, nel corso della riunione tecnica svoltasi il 29 marzo 2011, i rappresentanti delle Amministrazioni centrali interessate e quelli delle Regioni e Province autonome hanno concordato alcune modifiche da apportare al testo dell'intesa di cui trattasi;

Vista la definitiva stesura della proposta di intesa in oggetto, che recepisce le modifiche concordate nel corso della predetta riunione tecnica, pervenuta dal Ministero della salute con nota del 30 marzo 2011 e diramata alle Regioni e Province autonome in pari data;

Acquisito, nel corso dell'odierna seduta, l'assenso del Governo e delle Regioni e Province autonome di Trento e Bolzano sulla proposta di intesa in oggetto;

Sancisce intesa

tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano nei termini di seguito riportati:

Considerati:

l'art. 1 della legge n. 135 del 5 giugno 1990 - Programma di interventi urgenti per la prevenzione e la lotta contro l'AIDS - che assegna alla Commissione Nazionale per la lotta contro l'AIDS compiti di studio, consulenza e proposta nell'ambito del piano di interventi diretto a contrastare la diffusione delle infezioni da HIV;

la legge n. 3 del 18 ottobre 2001 che, nel novellare l'art. 117 della Costituzione, annovera la «tutela della salute» tra le materie di potestà legislativa concorrente;

il decreto del Presidente della Repubblica del 7 aprile 2006, recante il Piano sanitario nazionale 2006-2008, che fissa gli obiettivi da raggiungere per attuare la garanzia costituzionale del diritto alla salute, conseguibili nel rispetto dell'Accordo sancito

in Conferenza Stato-Regioni l'8 agosto 2001 (Rep. Atti n. 1285), come integrato dalle leggi finanziarie per gli anni successivi e nei limiti e in coerenza dei programmati livelli di assistenza,

l'obiettivo 5.8 del richiamato Piano sanitario nazionale, relativo al controllo delle malattie diffuse, e in attuazione degli obiettivi adottati dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS);

la legge 1° aprile 1999, n. 91 recante «Disposizioni in materia di prelievi e di trapianti di organi e tessuti»;

che il trapianto d'organo in soggetti con infezione da HIV presenta una complessità tale che rende indispensabile il mantenimento di una stretta collaborazione tra il Centro trapianti e le strutture esterne che seguono il paziente nella fase pre- e post-trapianto, al fine di garantire la massima sicurezza sia per i pazienti che per gli operatori sanitari;

che il progetto, avviato nel 2002, ha concluso la fase sperimentale nel 2009, assumendo carattere di procedura assistenziale, il cui coordinamento è stato affidato al Centro nazionale trapianti e che sono stati, pertanto, redatti protocolli nazionali aggiornati;

che la Commissione Nazionale AIDS (CNA) e il Centro nazionale trapianti (CNT) hanno approvato il documento «Progetto trapianti di organi solidi in pazienti HIV+»;

Si conviene

sul documento recante «Progetto trapianti di organi solidi in pazienti HIV+», Allegato sub A), parte integrante del presente atto, i cui contenuti saranno periodicamente aggiornati alla luce delle conoscenze tecnico-scientifiche disponibili.

Roma, 20 aprile 2011

Il Presidente: Fitto

Il segretario: Siniscalchi

Allegato A

PROGETTO TRAPIANTI DI ORGANI SOLIDI IN PAZIENTI HIV +

Programma Nazionale

Il trapianto di rene, rene-pancreas, cuore e polmone nei soggetti con infezione da HIV

- Protocollo per la selezione, il trattamento immunosoppressivo e antiretrovirale ed il monitoraggio post-trapianto

- Criteri di idoneità dei Centri Trapianti

Protocollo definitivo - operativo dal 14 ottobre 2009

I. Caratteristiche del Programma:

Trapianto d'organo in pazienti con infezione da HIV.

A) Criteri di arruolamento in lista d'attesa

L'iscrizione di un paziente sieropositivo per HIV deve essere comunicata al CRT di appartenenza e da questi contestualmente al CNT. Ogni paziente può essere iscritto in un solo Centro Trapianto sul territorio nazionale.

B) Unità di monitoraggio Centro Nazionale Trapianti.

C) Requisiti dei Centri Trapianto autorizzati ad eseguire trapianti d'organo in soggetti con infezione da HIV

Il Centro trapianti, unitamente a quanto previsto dal punto B), comma 2 e dal punto comma I dell'accordo tra il Ministero della Salute, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano sui requisiti delle strutture idonee ad effettuare trapianti di organi e tessuti e sugli standard minimi di cui all'art. 16 della legge 91/99, deve garantire:

1. Esistenza nella stessa unita' ospedaliera e/o collaborazione con una Divisione di Malattie Infettive in ambito metropolitano dotata di reparto di degenza ordinaria e di Day Hospital, formalizzata mediante atti dei Legali Rappresentanti.

2. La Clinica/Divisione di Malattie Infettive dovra' ccrtificare di sottoporre, al momento della rilevazione, a terapia antiretrovirale un numero non inferiore a 400 pazienti/anno in follow-up attivo. Tale requisito garantisce la necessaria esperienza di management clinico dei pazienti.

3. Esistenza e/o collaborazione, formalizzata mediante atti dei Legali Rappresentanti, con un servizio di Microbiologia e Virologia che, unitamente alle indagine batteriologiche, virologiche, micologiche e parassitologiche, indispensabili per una corretta gestione dei pazienti immunocompromessi, assicuri l'esecuzione di:

- Test per la determinazione della Viremia plasmatica di HIV
- Test genotipico delle mutazioni di resistenza di HIV
- Viremia quantitativa di' HCV e HBV
- Ricerca di resistenza per i farmaci anti-HBV

4. Il Centro trapianti deve inoltre provvedere all'addestramento del personale sulla scrupolosa adozione delle precauzioni universali, sulla possibilita' di introdurre in uso presidi di sicurezza nonche' garantire la disponibilita' dci farmaci necessari alla corretta applicazione della profilassi post-esposizione (PPE) per gli operatori sanitari secondo i protocolli nazionali attualmente vigenti.

Il paziente trapiantato afferira' al Centro Trapianti per tutte le problematiche cliniche pre-, peri- e post-trapianto. Il reparto di Malattie Infettive presso il Centro Trapianti, si prendera' cura della gestione delle problematiche specifiche nella fase peri-trapianto mentre per quanto riguarda il follow-up il paziente verra' riaffidato al Centro che lo ha segnalato e dal quale verra' seguito, sempre con il coordinamento del Centro Trapianti. Va sottolineato infatti che il trapianto d'organo in soggetti con infezione da HIV presenta una complessita' tale che rende indispensabile, al fine di garantire la massima sicurezza sia per i pazienti che per gli operatori sanitari, il mantenimento di una stretta collaborazione tra il Centro Trapianti e le strutture esterne che seguono il paziente nella fase pre-e post-trapianto.

D) Centri trapianto partecipanti

Tutti i Centri Trapianto autorizzati dal CNT, sulla base del possesso degli specifici requisiti previsti dal presente protocollo.

E) Selezione dei pazienti

Tutti i potenziali candidati saranno valutati presso i Centri partecipanti al programma ed i loro dati verranno inseriti in un apposito data-base, indipendentemente dalla valutazione finale. Si raccomanda che i Centri Trapianto procedano in prima istanza alla verifica preliminare della sussistenza dei criteri aggiuntivi previsti dal presente protocollo, prima della effettuazione degli

accertamenti comunque previsti dal protocollo del Centro Trapianti I pazienti con caratteristiche rispondenti ai criteri di inclusione proposti verranno inseriti nelle liste d'attesa, secondo le modalita' gia' in essere per i pazienti senza infezione da HIV.

I criteri di inclusione proposti comprendono, oltre a quelli generali per il trapianto vigenti presso i singoli centri, anche alcuni specifici, relativi all'infezione da HIV.

F) Criteri aggiuntivi di inclusione

- Infezione da HIV documentata
- Capacita' di fornire/acquisire il Consenso informato
- Pazienti mai trattati con terapia antiretrovirale con conta di linfociti CD4+ circolanti, stabilmente $\geq 200/\text{mmc}$.
- Pazienti in terapia antiretrovirale, con conta dei linfociti CD4+ $\geq 200/\text{mmc}$, stabile da almeno 6 mesi e HIV-1-RNA undetectable al momento dell'inclusione in lista

Compliance al trattamento immunosoppressivo e antiretrovirale ed alla profilassi delle infezioni opportunistiche, se indicata.

I pazienti verranno monitorati, a cura del centro che ha in carico il paziente, per CD4 e HIV-RNA con cadenza trimestrale durante la permanenza in lista d'attesa, I risultati andranno inviati tempestivamente al Centro Trapianti.

La perdita di uno o piu' criteri di inclusione determina uscita temporanea dalla lista fino al recupero di validita' di tutti i criteri di inclusione.

G) Criteri di esclusione

- 1 Mancanza dei criteri immunologici e virologici di inclusione
2. Storia di patologie opportunistiche per le quali non esistono al momento attuale opzioni terapeutiche efficaci (Criptosporidiosi, Leucoencefalopatia Multifocale Progressiva, Infezioni da Mycobacterium abscessus, etc.)
3. Diagnosi di Sarcoma di Kaposi viscerale
4. Storia di neoplasia (eccezion fatta per carcinoma baso-cellulare ed il carcinoma in situ della cervice con disease-free documentata superiore ai 5 anni; la guarigione dalla patologia neoplastica dovra' essere certificata da uno specialista oncologo)

II. Procedure del programma

A) Valutazione infettivologica pre-trapianto dei candidati

Con riferimento alla situazione immunologica nei confronti dei patogeni di seguito elencati, sarebbe auspicabile disporre di dati, raccolti nelle fasi precoci dell'infezione da HIV.

I. Marker HBV* e HCV* (se HBsAg positivi determinazione HBV-DNA serico, genotipo, ricerca resistenze verso farmaci antivirali anti-HBV, HDV-Ab e HDV-Ag; se anti-HCV positivi determinazione HCV-RNA quantitativo con genotipo)

2. Sierologia toxoplasmosi *

3. Sierologia virus erpetici: HCMV*, HSV, VZV, EBV*, HHV-6, HHV-8. Si raccomanda la determinazione della viremia con PCR, nei casi si sieropositivi vita' a HHV-6 e HHV-8

4. Intradermoreazione con 5 unita' di PPD (da considerarsi positiva se diametro ≥ 5 mm). In alternativa e' possibile effettuare test che misurano la produzione di interferonc gamma dopo stimolazione con antigeni specifici di /11. Tuberculosis (quantiferon-TB Gold Test e T-SPOT TB), Il riscontro di positivita' all'intradermoreazione tubercolinica o a quantiferon o T-SPOT TB, impone una accurata valutazione del paziente con indagini cliniche, strumentali nonche' microbiologiche su escreato, urine, feci e sangue mirate alla ricerca

di micobatteri. La tubercolosi attiva controindica il trapianto di qualunque organo. I pazienti per i quali venga esclusa la presenza di malattia tubercolare in atto devono essere trattati con Isoniazide (300 mg/die) in associazione a vitamina B6 per 6 mesi a partire dalla 30 giornata post-trapianto. Cio' appare nella sua reale importanza se si considera la difficoltà che pone la terapia antitubercolare nel post-trapianto a causa delle interferenze farmacologiche tra rifampicina e farmaci immunosoppressori e anti-retrovirali

5. Sierologia per la Lue, Tutti i pazienti che presentano una positività delle indagini sierologiche per la lue devono essere sottoposti a rachicentesi, se compatibile con le condizioni dell'assetto coagulativo, per la determinazione di PTA-ABS sul liquor. Pazienti che non abbiano mai ricevuto trattamento specifico o che presentino positività di FTA-ABS sul liquor devono ricevere adeguato trattamento pre-trapianto (Penicillina G 12 milioni di unità/die e.v. per 10 giorni o Ceftriaxone 1 gr/die per 14 giorni)

6. Tampone nasale e ascellare o inguinale per ricerca Staphylococcus aureus meticillino-resistente (MRSA)#. Se colonizzati a livello nasale verranno sottoposti ad un trattamento di "decolonizzazione" con un unguento a base di mupirocina 2% (2 applicazioni al dì per 5 giorni); se colonizzati a livello cutaneo verranno sottoposti a bagni quotidiani per 10 giorni con sapone a base di clorexidina; al termine della terapia verranno ripetuti tamponi di controllo

7. Esame coproparassitologico

8. Coprocoltura # + tampone rettale per ricerca enterococchi vancomicina-resistenti

9. Urinocoltura #

10. Ecotomografia addominale

11, Ortopantomografia con bonifica di eventuali foci dentari

12. Altri esami batteriologici solo su indicazione clinica

13. Visite ed esami specialistici preventivi in funzione dei dati anamnestici e della visita clinica (visita oncologica, urologica, ginecologica, etc....)

* determinazioni vanno ripetute ogni 2 mesi nei pazienti sieronegativi

da ripetere al momento del trapianto

B) Vaccinazioni

- Vaccinazione antipneumococcica
- Vaccinazione antinfluenzale
- Vaccinazione anti epatite B (nei soggetti sprovvisti di immunità naturale o vaccinale)
- Vaccinazione anti epatite A (nei soggetti sprovvisti di immunità naturale o vaccinale)

C) Profilassi antibatterica peri-operatoria

Verranno utilizzati gli scherni di profilassi antibatterica in uso presso ciascun centro.

D) Profilassi anti-infettive o protocolli di sorveglianza da attuarsi nel periodo post-operatorio

L'instaurazione di regimi profilattici anti-infettivi da protrarsi anche per lungo tempo dopo il trapianto, costituisce ormai una consuetudine in numerosi centri soprattutto statunitensi. Infatti dimostrato che la somministrazione di cotrimexazolo a basso dosaggio in grado di prevenire la polmonite da Pneumocystis jirovecii così come basse dosi di acyclovir cancellano di fatto il problema delle infezioni muco-cutanee da virus dell'herpes simplex. Il crescente problema di contenimento dei costi e la tossicità legata all'assunzione cronica di terapie multifarmacologiche impone peraltro

una rivisitazione di tale approccio.

1. HSV-1, HSV-2. In presenza di immunità da pregressa infezione nel ricevente, non si ritiene utile la profilassi delle infezioni da HSV alla luce della semplicità di trattamento (Acyclovir 400 mg b.i.d. per 10 giorni) delle manifestazioni cliniche in caso di riattivazione. Qualora il ricevente risultasse anti-HSV-1 o anti-HSV-2 negativo allo screening pre-trapianto e ricevesse un organo da donatore positivo per gli anticorpi anti-HSV 1 o 2 rispettivamente, deve essere intrapresa profilassi con acyclovir 400 mg ogni 12 ore da proseguire almeno per i primi 3 mesi post-trapianto con attento monitoraggio clinico e virologico.

2. Pneumocystis jirovecii, Toxoplasma gondii. Nonostante la bassa incidenza dell'infezione da Pneumocystis jirovecii nel trapianto di rene, l'entità dell'immunosoppressione, indotta farmacologicamente nel corso dei primi mesi post-trapianto, suggerisce di adottare una profilassi primaria sistematica in tutti i pazienti mediante l'impiego di cotrimoxazolo (160 mg di TMP) a giorni alterni in associazione ad acido folico nel corso dei primi 6 mesi post-trapianto. In pazienti che presentino al 6° mese livelli di CD4 \leq 200/mm³ la profilassi andrà seguita come raccomandato dalle linee guida. Tale profilassi risulta inoltre efficace anche nel prevenire la toxoplasmosi.

3. Infezione da citomegalovirus umano (HCMV). Del tutto contrastanti sono i risultati di studi clinici randomizzati tesi a valutare il ruolo della somministrazione profilattica di acyclovir, ganciclovir, foscarnet o di immunoglobuline "iperimmuni" anti-HCMV. Non si ritiene pertanto di raccomandare alcun regime profilattico ma di effettuare una sorveglianza virologica nel corso dei primi 3 mesi post-trapianto sulla base della quale impostare la terapia pre-sintomatica. Va aggiunto che in tal modo è inoltre possibile prevenire l'emergenza di ceppi di HCMV resistenti al ganciclovir e/o al foscarnet, che classicamente si accompagna a trattamenti antivirali protratti nel tempo. È infatti noto che le attuali strategie profilattiche dell'infezione da HCMV in molti centri di trapianto prevedono la somministrazione di ganciclovir per via venosa o valganciclovir per via orale per tempi che si protraggono per 100-200 giorni dopo il trapianto. Si raccomanda pertanto il controllo settimanale di antigenemia pp65 o preferibilmente di HCMV-DNA nel sangue periferico nel corso delle prime 12 settimane post-trapianto. Successivamente controlli mensili o su indicazione clinica. La terapia pre-sintomatica anti-citomegalovirus andrà effettuata con ganciclovir (5 mg/kg b.i.d. e.v.) o valganciclovir 900 mg per os ogni 12 ore (posologia da correggere in caso di insufficienza renale) per almeno 14 giorni o sino alla negativizzazione dell'antigenemia o della DNAemia utilizzando valori soglia da concordare in base alla tipologia e performance dei test erogati dai singoli laboratori (il CNT è a disposizione per fornire specifica consulenza per individuare la migliore strategia da seguire nei singoli centri). La terapia con ganciclovir o valganciclovir andrà somministrata alle medesime dosi in presenza di infezione sintomatica. In caso di persistenza di livelli elevati di antigenemia o di DNAemia o di incremento dell'antigenemia in associazione a positività della viremia va fortemente sospettata la presenza di infezione sostenuta da ceppi di HCMV resistenti al ganciclovir ed è quindi opportuno, effettuare le indagini virologiche per l'individuazione di eventuali mutanti resistenti e provvedere all'instaurazione di terapia con foscarnet (90 mg/kg b.i.d.). Per la frequente coesistenza di resistenza sia a ganciclovir che a cidofovir, tale farmaco andrà impiegato solo dopo che ne sia stata documentata la sensibilità. Cidofovir andrà somministrato insieme a probenecid, seguendo lo schema convenzionale di somministrazione (2 somministrazioni da 5 mg/kg a distanza di una settimana, seguite da 5 mg/kg ogni due settimane), sino a negativizzazione del parametro virologico

monitorizzato.

4. EBV. I pazienti verranno sottoposti, con cadenza trimestrale, a prelievo ematico per la determinazione quantitativa con metodica PCR del DNA di EBV.

5. HHV-6. I pazienti verranno sottoposti, con cadenza settimanale per i primi 3 mesi post-trapianto, a prelievo ematico per la determinazione qualitativa con metodica PCR del DNA di HHV-6.

6. HHV-8, I pazienti verranno controllati dopo il trapianto con cadenza mensile per la ricerca di lesioni compatibili con sarcomi di Kaposi. In tale occasione a tutti i pazienti verra' effettuato un prelievo ematico per la determinazione con metodica PCR del DNA di HHV-8: ai pazienti che presentino lesioni verra' effettuata inoltre una biopsia cutanea per indagini istopatologiche e per la ricerca di HHV-8 su tessuto.

7. Micosi profonde. Non si consiglia alcun regime profilattico. Si raccomanda il monitoraggio settimanale del galattomannano di Aspergillus e l'individuazione dei pazienti a rischio aumentato di micosi invasiva da trattare con approccio pre-sintomatico. Si raccomanda la sorveglianza delle infezioni da Candida, con particolare riguardo all'esofagite.

E) Trattamento immunosoppressivo e del rigetto acuto e cronico

E' noto che la replicazione del virus HIV risulta preferenziale in cellule attivate. Agendo come inibitori dell'attivazione mediata da IL-2, Ciclosporina, Tacrolimus (FK506 o TAC) e Micofenolato Mofetil (MMF) risultano esercitare anche indirettamente una azione anti-HIV.

La terapia immunosoppressiva vertera' sull'utilizzo di farmaci immunosoppressori regolarmente utilizzati nei protocolli terapeutici (ciclosporina, tacrolimus, micofenolato mofetil, rapamicina, everolimus, steroidi). Si sconsiglia, se possibile, l'impiego protratto di steroidi.

Il dosaggio degli immunosoppressori verra' adeguato sulla base delle interazioni con la terapia antiretrovirale proposta. Va infatti segnalato che esistono interazioni farmacologiche che condizionano livelli subterapeutici degli antiretrovirali o degli immunosoppressori. Anche il paziente HIV+ dovra' quindi sottoporsi a determinazioni plasmatiche di Ciclosporina A, Tacrolimus, Rapamicina, etc. ed ai relativi aggiustamenti posologici. I livelli ematici dei farmaci verranno monitorati quotidianamente dopo l'inizio della HAART. Cambiamenti nella terapia antiretrovirale dovranno comportare una revisione dei dosaggi dei farmaci immunosoppressori. Le esperienze preliminari documentano che con l'impiego degli inibitori delle proteasi (PI) si osserva una significativa interferenza con il tacrolimus che e' stato somministrato alla dose di 1 mg/settimana. Alla luce della gia' complessa interazione tra PI e tacrolimus, l'uso di azoli antifungini e di rapamicina viene scoraggiato. Meno pronunciate sono le interferenze tra tacrolimus ed inibitori non nucleosidici della transcriptasi inversa (NNRTI) anche se le concentrazioni plasmatiche di tacrolimus vengono negativamente influenzate dalla concomitante somministrazione di efavirenz, Il trattamento degli episodi di rigetto verra' effettuato secondo gli schemi convenzionali.

F) Trattamento antiretrovirale

I regimi da utilizzare e le indicazioni sul comportamento in caso di tossicita' o inefficacia sono quelli consigliati dalle linee guida internazionali.

La terapia antiretrovirale sara' sospesa per il tempo necessario alle procedure chirurgiche, ma deve essere ripresa il piu' precocemente possibile, se possibile in 7 giornata post-trapianto.

G) Terapia di infezioni da virus epatitici (HBV e HCV)

Per cio' che attiene la gestione di eventuali co-infezioni da virus epatitici valgono le raccomandazioni diagnostico-terapeutiche previste per i soggetti anti-HIV negativi.

H) Controlli post operatori

- Controllo delle sottopopolazioni ocitarie: determinazioni quindicinali nel primo mese post trapianto, in seguito determinazioni mensili
- Controllo HIV RNA: determinazioni mensili
- I restanti controlli, incluse le determinazioni dei livelli ematici dei farmaci immunosoppressori si svolgeranno secondo gli schemi in uso presso i centri trapianto

I) Follow up e valutazione della risposta

Il follow up sara' quello previsto per ogni paziente trapiantato, completato dalle determinazioni della carica virale e delle sottopopolazioni linfocitarie. Tutte le complicanze infettive, neoplastiche, rigetti, etc. che il paziente presenta nel corso del follow-up andranno registrate.

III. Aspetti organizzativi e di monitoraggio del programma

La non esecuzione o il mancato rispetto delle scadenze previste dal presente protocollo nel pre e post operatorio, possono rappresentare, per il centro trapianti, motivo di sospensione dal programma stesso. Il Board Trapianti in HIV e la Commissione Tecnico Scientifica Trapianti in HIV operanti presso il CNT si fanno carico dell'organizzazione di riunioni periodiche nel corso delle quali si verifichera' lo stato di avanzamento del programma e della raccolta dati. Sono previste "audit" a cura del CNT presso i Centri per valutare l'efficacia e la sicurezza della procedura.

IV. Analisi dei dati

La data base dei pazienti inclusi in lista e di quelli trapiantati sara' centralizzato presso il CNT. Sulla casistica potranno essere condotti studi proposti sia dal CNT che dai centri partecipanti, inclusi i centri di coordinamento (CRT/CIR), previa approvazione da parte del Board Trapianti in HIV.

V. Attivazione locale del Programma

Tutti i centri di trapianto che presentano i requisiti previsti e che desiderano intraprendere tale attivita', devono ottenere l'autorizzazione dal proprio assessorato, previo parere dei direttori generali delle aziende coinvolte e del Centro Nazionale Trapianti che svolge funzione di coordinatore del programma e si occupa della sorveglianza, della registrazione e dell'analisi centralizzata delle informazioni
orate dal programma nelle sue varie fasi.

Allegato B

Programma Nazionale

Il trapianto epatico nei soggetti con infezione da HIV

- Protocollo per la selezione, il trattamento immunosoppressivo e antiretrovirale ed il monitoraggio post-trapianto.
- Criteri di idoneita' dei Centri Trapianti.

Protocollo definitivo - operativo dal 14 ottobre 2009

I. Caratteristiche del Programma:

Trapianto di fegato in pazienti con infezione da HIV.

A) Criteri di arruolamento in lista d'attesa

L'iscrizione di un paziente sieropositivo per HIV deve essere comunicata al CRT di afferenza e da questi consensualmente al CNT. Ogni paziente puo' essere iscritto in un solo Centro Trapianto sul territorio nazionale.

B) Unita' di monitoraggio

Centro Nazionale Trapianti.

C) Requisiti dei Centri Trapianto autorizzati ad eseguire trapianti di fegato in soggetti con infezione da HIV

Il Centro trapianti, unitamente a quanto previsto dal punto B), comma 2 e dal punto comma I dell'accordo tra il Ministero della Salute, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano sui requisiti delle strutture idonee ad effettuare trapianti di organi e tessuti e sugli standard minimi di cui all'art. 16 della legge 91/99, deve garantire:

1. Esistenza nella stessa unita' ospedaliera e/o collaborazione con una Divisione di Malattie Infettive in ambito metropolitano dotata di reparto di degenza ordinaria e di Day Hospital, formalizzata mediante atti dei Legali Rappresentanti.

2. La Clinica/Divisione di Malattie Infettive dovra' certificare di sottoporre, al momento della rilevazione, a terapia antiretrovirale un numero non inferiore a 400 pazienti/anno in follow-up attivo. Tale requisito garantisce la necessaria esperienza di management clinico dei pazienti.

3. Esistenza do collaborazione, formalizzata mediante atti dei Legali Rappresentanti, con un servizio di Microbiologia e Virologia che, unitamente alle indagine batteriologiche, virologiche, micologiche e parassitologiche, indispensabili per una corretta gestione dei pazienti immunocompromessi, assicuri l'esecuzione di:

- Test per la determinazione della Viremia plasmatica di HIV
- Test genotipico delle mutazioni di resistenza di HIV
- Viremia quantitativa di HCV e HBV
- Ricerca di resistenza per i farmaci anti-HBV

4. Il Centro trapianti deve inoltre provvedere all'addestramento del personale sulla scrupolosa adozione delle precauzioni universali, sulla possibilita' di introdurre in uso presidi di sicurezza nonche' garantire la disponibilita' dei farmaci necessari alla corretta applicazione della profilassi post-esposizione (PPE) per gli operatori sanitari secondo i protocolli nazionali attualmente vigenti.

Il paziente trapiantato afferira' al Centro Trapianti per tutte le problematiche cliniche pre-, peri- e post-trapianto. Il reparto di Malattie Infettive presso il Centro Trapianti, si prendera' cura della gestione delle problematiche specifiche nella fase peri-trapianto mentre per quanto riguarda il follow-up il paziente verra' riaffidato al Centro che lo ha segnalato e dal quale verra' seguito, sempre con il coordinamento del Centro Trapianti, Va sottolineato infatti che il trapianto d'organo in soggetti con infezione da EIIV presenta una complessita' tale che rende indispensabile, al fine di garantire la massima sicurezza sia per i

pazienti che per gli operatori sanitari, il mantenimento di una stretta collaborazione tra il Centro Trapianti e le strutture esterne che seguono il paziente nella fase pre- e post-trapianto.

D) Centri trapianto partecipanti

Tutti i Centri Trapianto autorizzati dal CNT, sulla base del possesso degli specifici requisiti previsti dal presente protocollo.

E) Selezione dei pazienti

Tutti i potenziali candidati saranno valutati presso i Centri partecipanti al programma ed i loro dati verranno inseriti in un apposito data-base, indipendentemente dalla valutazione finale. Si raccomanda che i Centri Trapianto procedano in prima istanza alla verifica preliminare della sussistenza dei criteri aggiuntivi previsti dal presente protocollo prima della effettuazione degli accertamenti comunque previsti dal protocollo del Centro Trapianti. I pazienti con caratteristiche rispondenti ai criteri di inclusione proposti verranno inseriti nelle liste d'attesa, secondo le modalità in essere per i pazienti senza infezione da HIV.

I criteri di inclusione proposti comprendono, oltre a quelli generali per il trapianto vigenti presso i singoli centri, anche alcuni specifici, relativi all'infezione da HIV.

F) Criteri aggiuntivi di inclusione

1. Infezione da HIV documentata
 2. Capacità di fornire/acquisire il Consenso informato
 3. Pazienti mai trattati con terapia antiretrovirale con conta di linfociti CD4-, circolanti, stabilmente $\geq 100/\text{mmc}$.
 4. Pazienti in terapia antiretrovirale, senza precedenti infezioni opportunistiche "AIDS defining" con conta dei linfociti CD4+ $\geq 100/\text{mmc}$, stabile da almeno 6 mesi. HIV-1- RNA undetectable al momento dell'inclusione in lista; è ammessa la presenza di attiva replicazione virale di HIV in pazienti con malattia epatica scompensata e, per tale motivo, intolleranti alla terapia antiretrovirale purché presentino una documentata risposta alla terapia antiretrovirale nell'ultimo ciclo terapeutico.
 5. Pazienti con storia di una o più patologie opportunistiche "AIDS defining" devono avere conta dei linfociti CD4 $\geq 200/\text{mmc}$, stabile da almeno 6 mesi e HIV-RNA undetectable, se in trattamento, o documentata risposta alla terapia antiretrovirale nell'ultimo ciclo terapeutico
 6. Compliance al trattamento immunosoppressivo e antiretrovirale ed alla profilassi delle infezioni opportunistiche, se indicata.
- I pazienti verranno monitorati, a cura del centro che ha in carico il paziente, per CD4 e HIV-RNA con cadenza trimestrale durante la permanenza in lista d'attesa.
- La perdita di uno o più criteri di inclusione determina uscita temporanea dalla lista fino al recupero di validità di tutti i criteri di inclusione.

G) Criteri di esclusione

1. Mancanza dei criteri immunologici e virologici di inclusione
2. Storia di patologie opportunistiche per le quali non esistono al momento attuali opzioni terapeutiche efficaci (Criptosporidiosi, Leucoencefalopatia Multifocale Progressiva, Infezioni da Mycobacterium abscessus. etc.)
3. Diagnosi di Sarcoma di Kaposi viscerale
4. Storia di neoplasia (eccezion fatta per carcinoma baso-cellulare ed il carcinoma in situ della cervice con disease-free documentata

superiore ai 5 anni; la guarigione dalla patologia neoplastica dovrà essere certificata da uno specialista oncologo)

II. Procedure del programma

A) Valutazione infettivologica pre-trapianto dei candidati

Con riferimento alla situazione immunologica nei confronti dei patogeni di seguito elencati, sarebbe auspicabile disporre di dati, raccolti nelle fasi precoci dell'infezione da HIV

1. Marker HBV* e HCV* (se HBsAg positivi determinazione HBV-DNA serico, genotipo, ricerca resistenze verso farmaci antivirali anti-HBV, HDV-Ab e HDV-Ag; se anti-HCV positivi determinazione HCV-RNA quantitativo con genotipo)

2. Sierologia toxoplasmosi* *

3. Sierologia virus erpetici: HCMV*, HSV, VZV, EBV*, HHV-6, HHV-8. Si raccomanda la determinazione della viremia con PCR, nei casi si sieropositività a HHV-6 e HHV-8

4. Intradermoreazione con 5 unità di PPD (da considerarsi positiva se diametro \geq 5 mm). In alternativa è possibile effettuare test che misurano la produzione di interferone gamma dopo stimolazione con antigeni specifici di M. Tuberculosis (quantiferon-TB Gold Test e T-SPOT TB). Il riscontro di positività all'intradermoreazione tubercolinica o a quantiferon o T-SPOT TB, impone una accurata valutazione del paziente con indagini cliniche, strumentali nonché microbiologiche su escreato, urine, feci e sangue mirate alla ricerca di micobatteri. La tubercolosi attiva controindica il trapianto di qualunque organo. I pazienti per i quali venga esclusa la presenza di malattia tubercolare in atto devono essere trattati con Isoniazide (300 mg/die) in associazione a vitamina B6 per 6 mesi a partire dalla 30ª giornata post-trapianto. Ciò appare nella sua reale importanza se si considera la difficoltà che pone la terapia antitubercolare nel post-trapianto a causa delle interferenze farmacologiche tra rifampicina e farmaci immunosoppressori e anti-retrovirali

5. Sierologia per la Lue. Tutti i pazienti che presentano una positività delle indagini sierologiche per la lue devono essere sottoposti a rachicentesi, se compatibile con le condizioni dell'assetto coagulativo, per la determinazione di FTA-ABS sul liquor. Pazienti che non abbiano mai ricevuto trattamento specifico o che presentino positività di FTA-ABS sul liquor devono ricevere adeguato trattamento pre-trapianto (Penicillina G 12 milioni di unità/die e.v. per 10 giorni o Ceftriaxone 1 gr/die per 14 giorni)

6. Tampone nasale e ascellare o inguinale per ricerca Staphylococcus aureus meticillinoresistente (MRSA)#. Se colonizzati a livello nasale verranno sottoposti ad un trattamento di "decolonizzazione" con un unguento a base di mupirocina 2% (2 applicazioni al dì per 5 giorni); se colonizzati a livello cutaneo verranno sottoposti a bagni quotidiani per 10 giorni con sapone a base di clorexidina; al termine della terapia verranno ripetuti tamponi di controllo

7. Esame coproparassitologico

8. Coprocultura # + tampone rettale per ricerca enterococchi vancomicino-resistenti

9. Urinocoltura #

10. Ecotomografia addominale

11. Ortopantomografia con bonifica di eventuali foci dentari

12. Altri esami batteriologici solo su indicazione clinica

13. Visite ed esami specialistici preventivi in funzione dei dati anamnestici e della visita clinica (visita oncologica, urologica, ginecologica, etc....)

* tali determinazioni vanno ripetute ogni 2 mesi nei pazienti sieronegativi

da ripetere al momento del trapianto

B) Vaccinazioni

1. Vaccinazione antipneumococcica
2. Vaccinazione antinfluenzale
3. Vaccinazione anti epatite B (nei soggetti sprovvisti di 'immunita' naturale o vaccinale)
4. Vaccinazione anti epatite A (nei soggetti sprovvisti di 'immunita' naturale o vaccinale)

C) Profilassi antibatterica peri-operatoria

Verranno utilizzati gli schemi di profilassi antibatterica in uso presso ciascun centro.

D) Profilassi anti-infettive o protocolli di sorveglianza da attuarsi nel periodo post-operatorio

L'instaurazione di regimi profilattici anti-infettivi da protrarsi anche per lungo tempo dopo il trapianto, costituisce ormai una consuetudine in numerosi centri soprattutto statunitensi. E' infatti dimostrato che la somministrazione di cotrimoxazolo a basso dosaggio e' in grado di prevenire la polmonite da *Pneumocystis jirovecii* cosi' come basse dosi di acyclovir cancellano di fatto il problema delle infezioni muco-cutanee da virus dell'herpes simplex. Il crescente problema di contenimento dei costi e la tossicita' legata all'assunzione cronica di terapie multifarmacologiche impone peraltro una rivisitazione di tale approccio.

1. HSV-1, HSV-2. In presenza di immunita' da pregressa infezione nel ricevente, non si ritiene utile la profilassi delle infezioni da HSV alla luce della semplicita' di trattamento (Acyclovir 400 mg b.i.d. per 10 giorni) delle manifestazioni cliniche in caso di riattivazione. Qualora il ricevente risultasse anti-HSV-1 o anti-HSV-2 negativo allo screening pre-trapianto e ricevesse un organo da donatore positivo per gli anticorpi anti-HSV 1 o 2 rispettivamente, deve essere intrapresa profilassi con acyclovir 400 mg ogni 12 ore da proseguire almeno per i primi 3 mesi post-trapianto con attento monitoraggio clinico e virologico.

Pneumocystis jirovecii, *Toxoplasma gondii*. Nonostante la bassa incidenza dell'infezione da *Pneumocystis jirovecii* nel trapianto di fegato, l'entita' dell'immunosoppressione, indotta farmacologicamente nel corso dei primi mesi post-trapianto, suggerisce di adottare una profilassi primaria sistematica in tutti i pazienti mediante l'impiego di cotrimoxazolo (160 mg di TMP) a giorni alterni in associazione ad acido folico nel corso dei primi 6 mesi post-trapianto. In pazienti che presentino al 6° mese livelli di CD4 \leq 200/mm³ la profilassi andra' proseguita come raccomandato dalle linee guida. Tale profilassi risulta inoltre efficace anche nel prevenire la toxoplasmosi.

3. Infezione da citomegalovirus umano (HCMV). Del tutto contrastanti sono i risultati di studi clinici randomizzati tesi a valutare il ruolo della somministrazione profilattica di acyclovir, ganciclovir, foscarnet o di immunoglobuline "iperimmuni" anti-HCMV. Non si ritiene pertanto di raccomandare alcun regime profilattico ma di effettuare una sorveglianza virologica nel corso dei primi 3 mesi post-trapianto sulla base della quale impostare la terapia pre-sintomatica. Va aggiunto che in tal modo e' inoltre possibile prevenire l'emergenza di ceppi di HCMV resistenti al ganciclovir e/o al foscarnet, che classicamente si accompagna a trattamenti antivirali protratti nel tempo. E' infatti noto che le attuali strategie profilattiche dell'infezione da HCMV in molti centri di trapianto prevedono la somministrazione di ganciclovir per via venosa o valganciclovir per via orale per tempi che si protraggono per 100-2(X) giorni dopo il trapianto. Si raccomanda pertanto il controllo settimanale di antigenemia pp65 o preferibilmente di HCMV-DNA nel sangue periferico

nel corso delle prime 12 settimane post-trapianto. Successivamente controlli mensili o su indicazione clinica. La terapia pre-sintomatica anti-citomegalovirus andra' effettuata con ganciclovir (5 mg/kg b.i.d. c.v.) o valganciclovir 900 mg per os ogni 12 ore (posologia da correggere in caso di insufficienza renale) per almeno 14 giorni o sino alla negativizzazione dell'antigenemia o della DNAemia utilizzando valori soglia da concordare in base alla tipologia e performance dei test erogati dai singoli laboratori (il CNT e' a disposizione per fornire specifica consulenza per individuare la migliore strategia da seguire nei singoli centri). La terapia con ganciclovir o valganciclovir andra' somministrata alle medesime dosi in presenza di infezione sintomatica. In caso di persistenza di livelli elevati di antigenemia o di DNAemia o di incremento dell'antigenemia in associazione a positivita' della virmia va fortemente sospettata la presenza di infezione sostenuta da ceppi di HCMV resistenti al ganciclovir ed e' quindi opportuno, effettuare le indagini virologiche per l'individuazione di eventuali mutanti resistenti e provvedere all'instaurazione di terapia con foscarnet (90 mg/kg b.i.d.). Per la frequente coesistenza di resistenza sia a ganciclovir che a cidofovir, tale farmaco andra' impiegato solo dopo che ne sia stata documentata la sensibilita'. Cidofovir andra' somministrato insieme a probenecid, seguendo lo schema convenzionale di somministrazione (2 somministrazioni da 5 mg/kg a distanza di una settimana, seguite da 5 mg/kg ogni due settimane), sino a negativizzazione del parametro virologico monitorizzato.

4. EBV. I pazienti verranno sottoposti, con cadenza trimestrale, a prelievo ematico per la determinazione quantitativa con metodica PCR del DNA di EBV.

5. HHV-6. I pazienti verranno sottoposti, con cadenza settimanale per i primi 3 mesi post-trapianto, a prelievo ematico per la determinazione qualitativa con metodica PCR del DNA di HHV-6.

6. HHV-8. I pazienti verranno controllati dopo il trapianto con cadenza mensile per la ricerca di lesioni compatibili con sarcoma di Kaposi. In tale occasione a tutti i pazienti verra' effettuato un prelievo ematico per la determinazione con metodica PCR del DNA di HHV-8; ai pazienti che presentino lesioni verra' effettuata inoltre una biopsia cutanea per indagini istopatologiche e per la ricerca di HHV-8 su tessuto.

7. Micosi profonde. Non si consiglia alcun regime profilattico. Si raccomanda il monitoraggio settimanale del galattomannano di Aspergillus e l'individuazione dei pazienti a rischio aumentato di micosi invasiva da trattare con approccio pre-sintomatico. Si raccomanda la sorveglianza delle infezioni da Candida, con particolare riguardo all'esofagite.

E) Trattamento immunosoppressivo e del rigetto acuto e cronico

E' noto che la replicazione del virus HIV risulta preferenziale in cellule attivate. Agendo come inibitori dell'attivazione mediata da IL-2, Ciclosporina, Tacrolimus (FK506 o TAC) e Micofenolato Mofetil (MMF) risultano esercitare anche indirettamente una azione anti-HIV. La terapia immunosoppressiva verra' sull'utilizzo di farmaci immunosoppressori regolarmente utilizzati nei protocolli terapeutici (ciclosporina, tacrolimus, micofenolato mofetil, lapamicina, everolimus, steroidi). Si sconsiglia, se possibile, l'impiego protratto di steroidi.

Il dosaggio degli immunosoppressori verra' adeguato sulla base delle interazioni con la terapia antiretrovirale proposta. Va infatti segnalato che esistono interazioni farmacologiche che condizionano livelli subterapeutici degli antiretrovirali o degli immunosoppressori. Anche il paziente HIV+ dovra' quindi sottoporsi a determinazioni plasmatiche di Ciclosporina A, Tacrolimus, Rapamicina,

etc. cd ai relativi aggiustamenti posologici. I livelli ematici dei farmaci verranno monitorati quotidianamente dopo l'inizio della HAART. Cambiamenti nella terapia antiretrovirale dovranno comportare una revisione dei dosaggi dei farmaci immunosoppressori. Le esperienze preliminari documentano che con l'impiego degli inibitori delle proteasi (PI) si osserva una significativa interferenza con il tacrolimus che e' stato somministrato alla dose di 1 mg/settimana. Alla luce della gia' complessa interazione tra PI e tacrolimus, l'uso di azoli antifungini e di rapamicina viene scoraggiato. Meno pronunciate sono le interferenze tra tacrolimus ed inibitori non nucleosidici della transcriptasi inversa (NNRTI) anche se le concentrazioni plasmatiche di tacrolimus, vengono negativamente influenzate dalla concomitante somministrazione di efavirenz. Il trattamento degli episodi di rigetto verra' effettuato secondo gli schemi convenzionali.

F) Trattamento antiretrovirale

I regimi da utilizzare e le indicazioni sul comportamento in caso di tossicita' o inefficacia quelli consigliati dalle linee guida internazionali.

La terapia antiretrovirale sara' sospesa per il tempo necessario alle procedure chirurgiche, ma deve essere ripresa il piu' precocemente possibile, se possibile in 7 giornata post-trapianto.

G) Recidiva dell'epatite cronica da HCV

La profilassi della recidiva dell'infezione da HCV verra' effettuata mediante trattamento con interferone pegilato associato a ribavirina. Nei pazienti che assumono dell quest'ultimo andra' sostituito. In tutti i pazienti verranno controllati mensilmente i livelli di' acido lattico venoso, i dati antropometrici e ricercati i possibili danni d'organo associati a danno mitocondriale. Si suggerisce che il paziente in lista d'attesa con infezione attiva da HCV, venga sottoposto a trattamento in modo che possa giungere al trapianto con l'eradicazione dell'infezione da HCV o con la piu' bassa viremia di HCV possibile. Si raccomanda cautela nel trattamento delle cirrosi Child B e C, per un maggior rischio di mielosoppressione e di infezioni ad essa correlate. Per le specifiche raccomandazioni di trattamento si rimanda al documento recentemente pubblicato sul sito dell'AISF (www.webaisf.org). E' comunque indicato, a prescindere dall'instaurazione o meno del trattamento antivirale, che il monitoraggio della viremia HCV venga effettuato con cadenza mensile.

H) Epatite B: prevenzione e trattamento della recidiva

La profilassi della recidiva dell'infezione da HBV verra' effettuata, in accordo alle linee guida internazionali, mediante somministrazione a tempo indefinito di immunoglobuline anti-HBs titolate per mantenere i livelli plasmatici $\geq 100 - 150$ UI/ml in combinazione con antivirali. Lamivudina, entecavir e tenofovir hanno attivita' sia nei confronti di HIV che di HBV ed il loro impiego e' controindicato come agenti singoli, al di fuori del trattamento HAART.

I) Controlli post operatori

- Controllo delle sottopopolazioni linfocitarie: determinazioni quindicinali nel primo mese post trapianto, in seguito determinazioni mensili,
- Controllo HIV RNA: determinazioni mensili.
- I restanti controlli, incluse le determinazioni dei livelli ematici dei farmaci immunosoppressori si svolgeranno secondo gli schemi in uso presso i centri trapianto

L) Follow up e valutazione della risposta

Il follow up sara' quello previsto per ogni paziente trapiantato, completato dalle determinazioni della carica virale e delle sottopopolazioni linfocitarie. Tutte le complicanze infettive, neoplastiche, rigetti, etc. che il paziente presenta nel corso del follow-up andranno registrate. A 12, 24, 36 e 60 mesi, qualora non controindicato, viene suggerita l'esecuzione di una biopsia epatica.

III. Aspetti organizzativi e di monitoraggio del programma

La non esecuzione o il mancato rispetto delle scadenze previste dal presente protocollo nel pre e post operatorio, possono rappresentare, per il centro trapianti, motivo di sospensione d programma stesso. Il Board Trapianti in HIV e la Commissione Tecnico Scientifica Trapianti in HIV operanti presso il CNT si fa carico dell'organizzazione di riunioni periodiche nel corso delle quali si verifichera' lo stato di avanzamento del programma e della raccolta dati. Sono previste "audit" a cura del CNT presso i Centri per valutare l'efficacia e la sicurezza della procedura.

IV. Analisi dei dati

Il data base dei pazienti inclusi in lista e di quelli trapiantati sara' centralizzato presso il CNT. Sulla casistica potranno essere condotti studi proposti sia dal CNT che dai centri partecipanti, inclusi i centri di coordinamento (CRT/CIR), previa approvazione da parte del Board Trapianti in HIV.

V. Attivazione locale del Programma

Tutti i centri di trapianto che presentano i requisiti previsti e che desiderano intraprendere tale attivita', devono ottenere l'autorizzazione dal proprio assessorato, previo parere dei direttori generali delle aziende coinvolte e del Centro Nazionale Trapianti che svolge funzione di coordinatore del programma e si occupa della sorveglianza, della registrazione e dell'analisi centralizzata delle informazioni generate dal programma nelle sue varie fasi.