

PROTOCOLLO PER L'UTILIZZO DI DONATORI POSITIVI PER GLI ANTICORPI DIRETTI CONTRO L'ANTIGENE CORE (HBcAb-IgG) DEL VIRUS B DELL'EPATITE (HBV) NEL TRAPIANTO DI FEGATO.

Razionale

Nonostante il notevole incremento del numero di donatori e del numero di trapianti di fegato registrato in Italia negli ultimi 3 anni, la possibilità di soddisfare le richieste di trapianto di fegato rimane ancora insufficiente.

Per aumentare il pool dei donatori si è ipotizzata la possibilità di utilizzare donatori con positività degli anticorpi diretti contro l'antigene core del virus B dell'epatite (HBcAb-IgG positivi). Dai dati riportati in letteratura il rischio di trasmissione dell'infezione da HBV in riceventi HBsAg negativi si verificava in una percentuale di pazienti estremamente elevata (mediamente intorno al 50%, range 13-73%) prima che venissero introdotti i protocolli di profilassi con immunoglobuline specifiche in associazione o meno alla somministrazione di lamivudina. Gli studi sino ad oggi pubblicati documentano come la lamivudina in monoterapia o in associazione alla somministrazione di immunoglobuline iperimmuni riducano significativamente il tasso di trasmissione dell'infezione da HBV nel ricevente di trapianto di fegato prelevato da donatore anti-HBcAb-IgG positivo. La popolazione di pazienti in attesa di trapianto di fegato nel nostro Paese presenta inoltre, unitamente ad una quota di candidati HBsAg positivi, soggetti con 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. Obiettivo del presente programma sarà pertanto la valutazione, nel trapianto di fegato di organi da donatori HBcAb-IgG positivi in riceventi con positività dell'HBsAg o con negatività dell'HBsAg associata o meno a positività degli anticorpi diretti contro l'antigene di superficie del virus B (HBsAb), in termini di insorgenza o progressione di malattia epatica HBV-correlata e sopravvivenza di organo e paziente.

Parte operativa

1. Accertamenti sul donatore

a) Valutazione infettivologica di laboratorio

Verranno effettuati su campione di sangue del donatore:

- HBsAg
- HBsAb
- HBcAb IgG e IgM totali
- HBeAg
- HBeAb
- HBV-DNA (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

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;

b) Ricevente HBsAg Negativo

- positività per HBsAb con titolo ≥ 10 U.I./ml con test eseguito al massimo da 6 mesi
- negatività per 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. Si consiglia, qualora possibile, un uso limitato di corticosteroidi.

Profilassi dell'infezione da HBV nel ricevente

Il Centro Trapianti deciderà lo schema di profilassi dell'infezione da HBV secondo i protocolli che ha in uso. Tutte le terapie somministrate per la profilassi e/o la terapia dell'infezione da HBV dovranno essere comunicate al CNT, seguendo il percorso CRR vs. CIR, utilizzando il modulo allegato (*Allegato 3*).

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 (Tabella 1). 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. 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

Parametri biumorali e funzionali	La contemporanea presenza dei sottostanti valori depono per la comparsa o progressione della malattia epatica HBV-correlata
AST, ALT, γgt, ALP Bilirubinemia Elettroforesi sieroproteica tempo di protrombina/INR livelli sierici dei farmaci immunosoppressori	aumento AST/ALT (> x 2 v.n.)
Parametri virologici	
Markers completi epatite B (a 1, 3, 6, 12 mesi ed annualmente) Titolazione HbsAb HBV-DNA (qualitativo e quantitativo); ricerca mutazioni del genoma di HBV in caso di riscontro di HBV-DNA positività ed in corso di eventuale trattamento	positività HBV-DNA
Parametri morfologici	
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

PROTOCOLLO PER L'UTILIZZO DI DONATORI POSITIVI PER GLI ANTICORPI DIRETTI CONTRO L'ANTIGENE CORE (HBcAb-IgG) DEL VIRUS B DELL'EPATITE (HBV) NEL TRAPIANTO DI FEGATO.

Sono stato esaurientemente informato dal Dott. _____ su quanto segue: Nonostante il notevole incremento del numero di donatori di organi registrato in Italia negli ultimi 3 anni, la possibilità di soddisfare le richieste di trapianto di fegato rimane ancora insufficiente.

Per aumentare il numero di donatori si è ipotizzata la possibilità di utilizzare donatori con positività degli anticorpi diretti contro l'antigene core del virus B dell'epatite (HBcAb-IgG positivi). Dai dati riportati dalle ricerche scientifiche la trasmissione dell'infezione da HBV in riceventi di fegato con negatività dell'antigene di superficie del virus B (HBsAg negativi), prima che venissero introdotti i protocolli di profilassi con immunoglobuline specifiche in associazione o meno alla somministrazione di lamivudina, si verificava in una percentuale di pazienti estremamente elevata (mediamente 50%, range 13-73%).

Gli studi sino ad oggi pubblicati documentano invece che la Lamivudina da sola o associata alle immunoglobuline iperimmuni riducano significativamente il tasso di trasmissione dell'infezione da HBV nel ricevente di trapianto di fegato prelevato da donatore anti-HBcAb-IgG positivo.

D'altra parte tra tutti i pazienti in attesa di trapianto di fegato, una parte sono HbsAg positivi, mentre un crescente numero di questi pazienti presenta immunità nei confronti del virus B e cioè hanno un titolo anticorpale protettivo per l'infezione stessa (HBsAg negativi, HBsAb positivi) acquisita per pregressa infezione o in seguito vaccinazione.

Nell'ambito di questo programma di trapianto vi è la necessità di valutare l'effetto dell'utilizzo di fegati da donatori HBcAb-IgG positivi in riceventi con positività dell'HBsAg o con negatività dell'HBsAg associata o meno a positività degli anticorpi diretti contro l'antigene di superficie del virus B (HBsAb).

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

Dovrò quindi sottopormi, dopo il trapianto, oltre che alla terapia Immunosoppressiva, anche alla profilassi dell'infezione da HBV secondo protocolli decisi dal Centro di Trapianto e ad accertamenti clinici e strumentali di valutazione della funzionalità del fegato, tesi a sorvegliare i parametri di funzionamento del fegato e l'eventuale comparsa o progressione dell'infezione da HBV. 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. So che potrò ritirare la mia disponibilità allo studio 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 mio domande. Con la sottoscrizione di questo Consenso Informato accetto di essere inserito in questo programma e di essere trapiantato anche con un fegato di un donatore HBcAb-IgG positivo (positivo per gli anticorpi diretti contro l'antigene core del virus B).

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 fegato da donatore con positività degli anticorpi diretti contro l'antigene "core del virus B dell'epatite (HBcAb-IgG positivo, e che vi è la possibilità del trapianto

Confermo la mia disponibilità ad essere trapiantato con un fegato prelevato da donatore positivo per gli anticorpi anti-core dell'epatite B e quindi a partecipare al programma **"Utilizzo di donatori positivi per gli anticorpi diretti contro l'antigene core (HBcAb-IgG) del virus B dell'epatite (HBV) nel trapianto di fegato"**.

Firma del paziente.....

Data.....

Firma del medico.....

Data.....

Allegato 2

FOLLOW-UP DEL TRAPIANTO DA DONATORE ANTI-HBcAb-IgG+

Iniziali ricevente _____ Codice donatore _____

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

Centro Trapianti _____ CRR _____ CIR _____

	Trapianto	1 mese	3 mesi	6 mesi	12 mesi
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				
Altre Terapie in corso					
1.					
2.					
3.					
4.					
HBsAg					
HBsAb					
HBcAb-IgG					
HBcAb-IgM					
HBeAg					
HBeAb					
HBV-DNA +/- Quantitativo					
Mutazioni genoma HBV					
HDV: IgG / IgM / Ag	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /
Biopsia*: INFIAMMAZIONE					
	FIBROSI				
	SCORE Totale				
* Score di valutazione istologica di infiammazione e di fibrosi secondo Ishak					

Allegato 2

FOLLOW-UP DEL TRAPIANTO DA DONATORE ANTI-HBcAb+

Iniziali ricevente _____ Codice donatore _____

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

Centro Trapianti _____ CRR _____ CIR _____

	2° anno	3° anno	4° anno	5° anno
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				
Altre Terapie in corso				
1.				
2.				
3.				
4.				
HBsAg				
HBsAb				
HBcAb-IgG				
HBcAb-IgM				
HBeAg				
HBeAb				
HBV-DNA +/- Quantitativo				
Mutazioni genoma HBV				
HDV: IgG / IgM / Ag	/ /	/ /	/ /	/ /
Biopsia*: INFIAMMAZIONE				
FIBROSI				
SCORE Totale				
* Score di valutazione istologica di infiammazione e di fibrosi secondo Ishak				

Allegato 3

**FOLLOW-UP DEL TRAPIANTO DA DONATORE ANTI-HBcAb+
SCHEDA DI MONITORAGGIO DELLA PROFILASSI E 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 <i>Dosaggio</i>			
2.Farmaco <i>Dosaggio</i>			
3.Farmaco <i>Dosaggio</i>			
4.Farmaco <i>Dosaggio</i>			

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