

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 CUORE E/O POLMONE E 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 rene, cuore e polmone 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 è estremamente bassa. La popolazione di pazienti in trattamento dialitico o in attesa di trapianto cardiaco e/o polmonare presenta, unitamente ad una quota di candidati HBsAg positivi, 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, più frequentemente, in seguito a vaccinazione. Obiettivo del presente programma sarà pertanto la valutazione, nel trapianto di cuore, polmone e rene dell'effetto dell'utilizzo di organi da donatori HBcAb-IgG positivi in riceventi con positività dell'HBsAg o con negatività dell'HBsAg associata a positività degli anticorpi diretti contro l'antigene di superficie del virus B (HBsAb) a titolo considerato protettivo (> 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

a) Valutazione infettivologica di laboratorio

Verranno effettuati su campione di sangue del donatore:

- HBsAg
- HBsAb
- HbcAb IgG e IgM
- 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). E' auspicabile, se disponibile, l'ottenimento del risultato della ricerca di HBV-DNA sul fegato del donatore.

Verranno inoltre effettuati:

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

Il risultato di questi test non è vincolante ai fini della procedura di prelievo e successivo trapianto

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;
- 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 > 10 U.I.

- positività per HBsAb con titolo > 10 U.I./ml con test eseguito al massimo da 6 mesi

c) Ricevente HBsAg Negativo/HBsAb negativo

In caso di documentata negatività o di indisponibilità dei risultati della ricerca di anticorpi anti-HBs si raccomanda la determinazione dei marcatori dell'epatite B prima del trapianto. Il risultato di quest'ultimo test non è vincolante ai fini della procedura di trapianto ma è necessario ai fini della corretta interpretazione dei dati di follow-up.

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

Trattamento immunosoppressivo

Il Centro Trapianti deciderà la terapia secondo i protocolli che ha in uso. Si consiglia, qualora possibile, un uso limitato di corticosteroidi.

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.

Tab.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 infettivologici	
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 Markers completi epatite B (a 1, 3, 6, 12 mesi ed annualmente)	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 DI STUDIO 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 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 rene, cuore e polmone 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). Le ricerche effettuate nel Mondo su questo argomento hanno mostrato che il rischio di trasmissione dell'infezione da HBV in pazienti sottoposti a trapianto di cuore, polmone e rene con negatività dell'antigene di superficie del virus B (HBsAg negativi) è estremamente bassa se non assente.

Questo programma di trapianto ha l'obiettivo di valutare, nel trapianto di cuore, polmone e rene l'effetto dell'utilizzo di organi da donatori HBcAb-IgG positivi in riceventi con negatività di HBsAg e HBsAb. Gli effetti saranno valutati in termini di insorgenza o progressione di malattia epatica correlata al virus dell'epatite B e di sopravvivenza dell'organo trapiantato e/o del paziente.

Dovrò quindi sottopormi, dopo il trapianto, oltre alla terapia immunosoppressiva, anche ad accertamenti clinici e strumentali di valutazione del fegato, secondo protocolli decisi dal Centro di Trapianto, tesi a sorvegliare 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 tale programma di trapianto è del tutto volontaria e non implica alcuno svantaggio nell'assegnazione degli organi.

So che potrò ritirare la mia disponibilità al 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 mio domande. Con la sottoscrizione di questo Consenso Informato accetto di essere trapiantato anche con un organo di un donatore HBcAb-IgG positivo (positivo per gli anticorpi diretti contro l'antigene core del virus B).

Si dichiara di aver letto e compreso quanto sopra indicato.

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 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 organo prelevato da donatore positivo per gli anticorpi anti-core dell'epatite B e quindi di partecipare al programma di trapianto "**Utilizzo di donatori positivi per gli anticorpi diretti contro l'antigene core (HBcAb-IgG) del virus dell'epatite (HBV) nel trapianto di cuore e/o polmone e rene**".

Firma del paziente.....

Data.....

Firma del medico.....

Data.....

Allegato 2

FOLLOW-UP DEL TRAPIANTO DA DONATORE ANTI-HBcAb+

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 4.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 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 3

**FOLLOW-UP DEL TRAPIANTO DA DONATORE ANTI-HBcAb+
SCHEDA 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)
