

PROTOCOLLO PER L'UTILIZZO DI DONATORI **HBsAg+** IN PAZIENTI IN LISTA PER TRAPIANTO DI **FEGATO**

Razionale

La carenza di donatori d'organo rappresenta un serio problema in tutto il mondo. La cirrosi epatica secondaria ad infezione da HBV costituisce una non rara indicazione al trapianto di fegato nel mondo occidentale ed una quota non trascurabile di soggetti con infezione da HBV è in attesa di trapianto di fegato in Italia. La recidiva dell'infezione da HBV dopo trapianto di fegato in riceventi con cirrosi secondaria ad infezione da HBV si verificava quasi universalmente prima che venissero introdotti i protocolli di profilassi con immunoglobuline specifiche in associazione o meno alla somministrazione di lamivudina. Con l'introduzione dei suddetti protocolli la sopravvivenza a breve termine risulta comunque eccellente. Si ritiene pertanto che donatori HBsAg positivi possono essere considerati idonei per il trapianto di fegato se l'infezione da HBV 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.

Condizioni

"E' comunque vietato il trapianto di organi da donatore positivo contemporaneamente per HBsAg, HBcAb ed anti-HDV (IgG >1:100 con metodo radioimmunologico, positività delle IgM, positività di HDV-Ag o HDV-RNA)". Inoltre, l'infezione da HBV 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 ne la funzione del fegato ne 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 HBsAg+ in riceventi HBsAg+ o HBsAg-, 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 virologica

Verranno effettuati su campione di sangue del donatore:

- HBsAg
- HBsAb
- HBcAb
- HBeAg
- HBeAb
- HBV-DNA (I risultati di tale test non sono vincolanti ai fini della procedura di prelievo e successivo trapianto di fegato).
- HDV-IgG
- HDV-IgM
- HDV-Ag

Verranno inoltre effettuati:

- Anticorpi anti-HCV
- 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 o presso il centro trapianti. 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 = 0 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

Categorie	GRADING (infiammazione)	Score
A	Epatite periportale o perisetale (piecemeal necrosis)	
	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	Necrosi confluyente	
	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
C	Necrosi focale litica, apoptosi, ed infiammazione fovale	
	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	
D	Infiammazione portale	
	Nessuna	0
	Lieve, alcune o tutte le aree portali	1
	Moderata, alcune o tutte le aree portali	2
	Moderata/marcata in tutte le aree portali	3
	STAGING (fibrosi)	
	Assente	0
	estensione fibrosi alcune aree portali con o senza brevi setti fibrosi	1
	estensione fibrosi maggiore parte aree portali con o senza brevi setti fibrosi	2
	estensione fibrosi maggiore parte aree portali con bridging porto-portale occasionale	3
	Estensione fibrosi aree portali 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 HBsAg ;
- Condizioni cliniche che determinino classificazione in Status 2B;
- Età superiore ai 50 anni;
- Il trapianto da donatore HBsAg positivo a ricevente HBsAg negativo 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 ove possibile di sospendere gli steroidi entro il primo mese dopo il trapianto) ed effettueranno profilassi per la prevenzione della recidiva e/o trasmissione dell'infezione da HBV dopo trapianto di fegato, secondo i protocolli in uso presso il centro trapianti. Anche il trattamento dell'eventuale recidiva e/o trasmissione dell'infezione da HBV 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 HBV andranno comunicati al Centro Nazionale Trapianti, seguendo il percorso CRR vs. CIR.

La comunicazione dovrà avvenire utilizzando l'apposito modulo (*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 e/o trasmissione dell'infezione virale ed eventualmente progressione della malattia epatica. In caso di malattia epatica HBV-correlata il Centro Trapianto di Fegato deciderà la terapia secondo i protocolli che ha in uso. L'indicazione ad effettuare prelievo epatobiottico verrà valutata dal centro trapianti; se ne raccomanda comunque l'effettuazione al termine del periodo di follow-up (5 anni).

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 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 HBV-correlata

Parametri bioumorali 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 virologici	
Markers completi epatite B Titolazione HbsAb HBV-DNA (qualitativo e quantitativo); ricerca mutazioni del menoma di HBV in caso di riscontro di HBV-DNA positività ed in corso di eventuale trattamento Ricerca anticorpi e antigeni HDV	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 - score di Ishak su biopsia epatica ≥ 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 (**All. 2**) e trasmessi al Centro Nazionale trapianti, 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

Utilizzo di donatori HBsAg positivi in pazienti in lista per trapianto di fegato.

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 fegato rimane ancora insufficiente.

Per aumentare il numero dei donatori disponibili si è ipotizzata la possibilità di utilizzare donatori HbsAg positivi per il trapianto di fegato su pazienti HbsAg *positivi o negativi*.

La cirrosi epatica secondaria ad infezione da HBV costituisce una non rara indicazione al trapianto di fegato nel mondo occidentale ed una quota non trascurabile di soggetti con infezione da HBV è in attesa di trapianto di fegato in Italia. La recidiva dell'infezione da HBV dopo trapianto di fegato in riceventi con cirrosi secondaria ad infezione da HBV si verificava quasi universalmente prima che venissero introdotti i protocolli di profilassi con immunoglobuline specifiche in associazione o meno alla somministrazione di lamivudina. Con l'introduzione dei suddetti protocolli la sopravvivenza a breve termine risulta comunque eccellente. Si ritiene pertanto che il fegato prelevato da donatore HBsAg positivi possa essere considerato idoneo per il trapianto se l'infezione da HBV 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.

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

Dovrò sottopormi, dopo il trapianto, oltre che alla terapia immunosoppressiva, anche alla profilassi e/o terapia dell'infezione da HBV, secondo i protocolli in uso presso il Centro Trapianti e dovrò sottopormi periodicamente ad accertamenti clinici, di laboratorio e strumentali finalizzati alla valutazione della funzionalità epatica e a documentare l'eventuale ricomparsa dell'infezione virale.

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 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 mie domande.

Con la sottoscrizione di questo Consenso Informato accetto di essere trapiantato anche con un organo prelevato da donatore HbsAg positivo.

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 HBsAg positivo.

Confermo la mia disponibilità ad essere trapiantato con un organo prelevato da donatore positivo per l'antigene HBsAg e quindi di partecipare al protocollo di ricerca “ **Utilizzo di donatori HBsAg positivi in pazienti in lista per trapianto di fegato** ”.

Firma del paziente.....

Data.....

Firma del medico.....

Data.....

Allegato 2

SCHEDA FOLLOW-UP DEL TRAPIANTO CON ORGANO HBsAg+

Iniziali ricevente _____
 Data trapianto _____ / _____ / _____
 Centro Trapianti _____

Codice donatore _____
 Data compilazione _____ / _____ / _____
 CRR _____ CIR _____

	Trapianto	1° mese	3° mese	6°	12° mese
Data					
GOT (AST) U/l					
GPT (ALT) U/l					
GGT U/l					
ALP U/l					
PT %					
Bilirubina tot mg/dl					
Terapia mmunosoppressiva	1.Farmaco				
	Dosaggio				
	2.Farmaco				
	Dosaggio				
	3.Farmaco				
	Dosaggio				
	4.Farmaco				
	Dosaggio				
Altre Terapie in corso					
1.					
2.					
3.					
4.					
5.					
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; (# Riportare al tempo 0 i dati riferiti al donatore).					

SCHEDA FOLLOW-UP DEL TRAPIANTO CON ORGANO HBsAg+

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.				
5.				
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 DI FEGATO CON ORGANO DA DONATORE HBsAg+
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)
