

■ LINEE GUIDA PER LA VALUTAZIONE DI IDONEITÀ' DEL DONATORE E PROTOCOLLI SPECIFICI

(Revisione del 1 marzo 2005)

Criteria generali per la valutazione di idoneità del donatore

PREMESSA

L'esito di un trapianto da donatore cadavere dipende da molteplici fattori, legati in parte alle condizioni del ricevente ed in parte alle caratteristiche del donatore. L'insufficiente reperimento di donatori, il rapporto rischi/benefici attesi con il trapianto e i tempi di ischemia degli organi condizionano modalità e tempi della valutazione di idoneità del potenziale donatore. Nonostante questi limiti e pur considerando che nella pratica trapiantologia, anche se viene tenuto un comportamento conforme con l'applicazione delle linee guida, il rischio di trasmissione di patologie sia infettive che neoplastiche è sempre presente; qualsiasi organo prelevato a scopo di trapianto deve avere una qualità accettabile e non deve esporre il ricevente a rischi inaccettabili.

SCOPO DELLE LINEE-GUIDA:

- A. definire i livelli di rischio accettabili/non accettabili per l'utilizzo degli organi;
- B. stabilire le modalità operative del processo di valutazione del rischio.

A. Definizione dei livelli di rischio

1. Rischio inaccettabile (criteri di esclusione assoluti).

Rientrano in questo ambito i casi elencati nel successivo paragrafo B. Nei suddetti casi nessun organo può essere utilizzato a scopo di trapianto.

2. Rischio aumentato ma accettabile.

Rientrano in questo ambito i casi in cui, sebbene il processo di valutazione evidenzia la presenza di agenti patogeni o patologie trasmissibili, l'utilizzo degli organi è giustificato dalla particolare condizione clinica del/i ricevente/i, o dall'urgenza clinica del ricevente. Più specificatamente rientrano nel rischio aumentato ma accettabile quei casi in cui il rischio del non trapianto per il ricevente viene valutato sensibilmente superiore rispetto al rischio del trapianto. In questi casi il profilo specifico di rischio viene valutato comparando il rischio intrinseco del donatore, il tipo di organo o organi donati con i relativi rischi e le caratteristiche cliniche del ricevente. Al momento in cui un paziente diventa candidabile per il trapianto con un organo a rischio aumentato, occorre ottenere il suo consenso infor-

mato alla candidatura (al momento della convocazione o in un momento precedente). In tutti i casi in cui viene utilizzato per un trapianto un organo a rischio aumentato, deve essere tenuta traccia delle caratteristiche del donatore, della motivazione dettagliata dell'aumento del rischio (in particolare del grading e dello staging se la causa è di tipo neoplastico) e del tipo e della durata della terapia immunosoppressiva successiva. Appare indispensabile inoltre che siano specificate dettagliatamente le modalità del follow-up e le eventuali terapie finalizzate alla prevenzione o alla riduzione del rischio di trasmissione di malattia donatore-ricevente.

3. Rischio calcolato (criteri relativi a protocolli per trapianti elettivi).

Rientrano in questo livello i casi in cui la presenza di uno specifico agente patogeno o stato sierologico del donatore è compatibile con il trapianto in riceventi che presentino lo stesso agente o stato sierologico, a prescindere dalle condizioni del ricevente. Vengono compresi in questo ambito anche i donatori con meningite in trattamento antibiotico mirato da almeno 24 ore e quelli con batteriemia documentate in trattamento antibiotico mirato.

4. Rischio non valutabile.

Casi in cui il processo di valutazione non permette un'adeguata valutazione del rischio per mancanza di uno o più elementi di valutazione. In questi casi l'utilizzo del donatore non è precluso a priori. L'utilizzo degli organi deve essere valutato caso per caso, in funzione delle informazioni disponibili, di casi di urgenza clinica e/o delle condizioni dei riceventi. In ogni caso sarà opportuno avvalersi del parere degli esperti della second opinion del Centro Nazionale Trapianti. L'utilizzo degli organi è subordinato, ove possibile, al consenso informato dei riceventi.

5. Rischio standard.

Casi in cui dal processo di valutazione non emergono fattori di rischio per malattie trasmissibili. Qualora ci fossero dubbi possono essere interpellati gli esperti del Centro Nazionale trapianti (second opinion). Al momento in cui un paziente diventa candidabile per il trapianto con un organo a rischio aumentato, occorre ottenere il suo consenso informato alla candidatura (al momento della convocazione o in un momento precedente).

Gli esperti del Centro Nazionale Trapianti (second opinion) possono essere attivati non solo per la verifica del rischio definito standard, ma per ogni livello di rischio.

B. Modalità operative del processo di valutazione del rischio

- Ogni regione individua la struttura di coordinamento (Centro Regionale o Interregionale di Riferimento) alla quale si riferiscono tutte le rianimazioni ed i coordinatori locali nelle procedure di segnalazione del potenziale donatore;
- I Rianimatori e i Coordinatori locali devono segnalare al Centro Regionale o Interregionale ogni soggetto sottoposto ad accertamento di morte;

- Il processo che porta alla valutazione dell'idoneità del donatore di organi è un processo multifasico e multidisciplinare;
- Il Rianimatore e il Coordinatore locale valutano, congiuntamente al Centro Regionale o Interregionale, l'idoneità del donatore da avviare al prelievo di organi, seguendo la procedura presentata nelle seguenti linee guida, della quale viene conservata ed archiviata una nota scritta presso il Centro Regionale o Interregionale. Tale valutazione può essere integrata dagli esperti del Centro Nazionale Trapianti (second opinion);
- La valutazione di idoneità del donatore si deve basare, in tutti i casi, su:
 - anamnesi;
 - esame obiettivo;
 - esami strumentali e di laboratorio. Si raccomanda che gli esami di laboratorio vengano eseguiti su un campione raccolto prima di trattamenti che comportino emodiluizione;
 - esami istopatologici e/o autoptici eventualmente suggeriti dai tre precedenti livelli di valutazione.

La raccolta di questi elementi, finalizzata al miglior trattamento del paziente, andrà approfondita una volta iniziato l'accertamento della morte, per quegli elementi che ancora non sono stati raccolti fino a quel momento. Tutte le informazioni che modificano lo stato di rischio del donatore, devono essere tempestivamente comunicate ai Centri Regionali e ai Centri Interregionali coinvolti nel processo di donazione.

Le seguenti condizioni rappresentano, se in atto, criteri di esclusione di idoneità assoluti.

- sieropositività da HIV1 o 2;
- sieropositività contemporanea per HBsAg ed HDV;
- neoplasia maligna in atto ad alto potenziale metastatico;
- infezioni sistemiche sostenute da microrganismi per i quali non esistono opzioni terapeutiche praticabili;
- malattie da prioni accertate.

La causa della morte encefalica deve essere in ogni caso diagnosticata.

ANAMNESI

L'anamnesi, raccolta utilizzando criteri standardizzati, riguarderà almeno i seguenti punti: abitudini sessuali, uso di sostanze stupefacenti, malattie preesistenti quali malattie autoimmuni, infettive, neoplastiche, malattie ad eziologia completamente o parzialmente sconosciuta. L'anamnesi deve indagare la possibile presenza di malattie infettive diffuse in atto in altri membri della famiglia (es: malattie esantematiche in fratelli di donatore pediatrico). Nell'**Allegato A**

(Appendice pag.20) informazioni anamnestiche da raccogliere.

- In assenza di un familiare i dati anamnestici dovrebbero essere cercati anche presso conviventi, conoscenti, medico curante.
- Nell'impossibilità di raccogliere l'anamnesi, per poter considerare idoneo (cioè a "rischio standard") il donatore, sarà necessario eseguire esami ed indagini volti ad identificare l'eventuale esistenza di uno dei fattori di esclusione (esami infettivologici biomolecolari per le infezioni da HIV, HCV, HBV, eseguiti da laboratori provvisti di adeguate competenze specialistiche ed adeguate esperienze di settore, in modo da ridurre al massimo il "periodo finestra"; esame autoptico successivo). Se tali accertamenti risultano negativi il donatore può essere considerato a rischio standard. Se non è possibile farli, l'utilizzo del donatore deve essere valutato caso per caso in funzione delle situazioni di urgenza o di particolari condizioni dei riceventi, avvalendosi anche del parere degli esperti della second opinion. In ogni caso, ove possibile, previo consenso informato.
- In caso di evidenziazione, all'anamnesi, di situazioni a particolare rischio per infezione da HIV, sarà necessario dimostrare l'idoneità del donatore attraverso indagini biomolecolari mirate a restringere il più possibile il "periodo finestra". Se non è possibile eseguire tali indagini, il donatore può essere utilizzato solo in casi di urgenza, o di particolari patologie del ricevente, previo consenso informato.
- Nel caso della evidenziazione, all'anamnesi, di una patologia neoplastica pregressa dovranno essere raccolte, ove possibile, notizie precise direttamente dalla struttura sanitaria dove era stata fatta diagnosi. Le notizie devono riguardare: la data della diagnosi; la diagnosi istologica; le cure praticate; i successivi controlli; lo stato attuale (le notizie possono essere raccolte con l'invio tramite fax della copia dei referti o delle cartelle cliniche).

ESAME OBIETTIVO

L'esame obiettivo esterno ha lo scopo di evidenziare segni riferibili a malattie trasmissibili, di tipo infettivo o neoplastico. L' esame obiettivo esterno deve riguardare quantomeno i punti elencati di seguito:

- cicatrici cutanee
 - lesioni pigmentate cutanee o mucose
 - Ittero
 - tatuaggi, per possibile rischio di infezione
 - esantemi (in particolare in età pediatrica)
 - segni palesi di uso di stupefacenti
 - palpazione della tiroide, della mammella, dei testicoli, di stazioni linfonodali superficiali atte ad evidenziare eventuali modificazioni di forma (masse, noduli, etc.) o di dimensioni
 - esplorazione rettale, se il donatore ha superato l'età di 50 anni .
- Se l'anamnesi o l'esame obiettivo esterno fanno porre il sospetto di qualche danno

rilevante agli effetti dell'idoneità del donatore, è necessario approfondire l'indagine con adeguati esami di laboratorio o strumentali. Gli esperti del centro nazionale trapianti (second opinion) possono essere contattati ogni qualvolta l'applicazione delle linee guida non consenta una adeguata valutazione del livello di rischio o per i casi nei quali le linee guida non possono essere adeguatamente applicate.

ESAMI DI LABORATORIO - Allegato B- (Appendice pag.21/22)

Il CRR o CIR deve garantire la conservazione a lungo termine di un campione di siero e di cellule mononucleate del donatore (che possono anche essere rianalizzate come cellule).

Per verificare il livello "standard" di sicurezza del donatore è necessario eseguire i seguenti esami di base:

- esame emocromocitometrico con formula leucocitaria;
- anticorpi anti-HIV1 e HIV2
- hBsAg
- anticorpi anti-HCV
- anticorpi anti-HBc
- la determinazione di un test treponemico (usualmente TPHA)
- nota sulla sierodiagnosi luetica. Se il test TPHA (o altro treponemico) risulta positivo è necessario eseguire anche un test non treponemico (usualmente VDRL). La positività del test treponemico esprime la memoria immunologica di un pregresso contatto con l'agente eziologico della sifilide ma non fornisce indicazioni riguardo al periodo in cui il contatto è avvenuto. La contemporanea positività del test treponemico e del test VDRL potrebbe invece indicare un'infezione recente in atto. Questo non condiziona l'idoneità del donatore, ma potrebbe indicare la necessità di un trattamento profilattico nei riceventi, nonché un'esposizione a malattie trasmissibili e come tale segnalare l'opportunità di un approfondimento anamnestico e/o di eseguire esami più approfonditi per altre infezioni virali.
- Determinazione della gonadotropina corionica nei casi in cui non sia definibile la causa o l'origine dell'emorragia cerebrale.
- Anticorpi anti-CMV e anti-EBV, nel caso si prospetti di utilizzare gli organi per un ricevente pediatrico.

ESAMI STRUMENTALI - Allegato B- (Appendice pag.21/22)

- rx torace;
- ecografia addominale superiore e inferiore,
- ecografia transrettale (su indicazione clinica dell'urologo)

VALUTAZIONE DEL RISCHIO AL TAVOLO OPERATORIO

- Accertamento di tutti i sospetti, o elevati rischi, di malattie trasmissibili rilevati nelle fasi precedenti.
- Ispezione e palpazione degli organi toracici (compresa l'esplorazione e la palpazione delle principali stazioni linfonodali profonde).
- Ispezione e palpazione degli organi addominali (compresa quella dei reni, previa apertura e rimozione della capsula del Gerota e del grasso pararenale, ed ispezione della superficie convessa del rene sino al grasso ilare).
- Accertamento di tutti i sospetti di malattie trasmissibili rilevati nel corso delle ispezioni e palpazioni menzionate sopra.

Valutazione dell'idoneità del donatore in relazione a patologie neoplastiche in atto

Se al momento del decesso il possibile donatore è portatore di un tumore maligno, può essere donatore di organi, e viene considerato a rischio standard, nel caso si tratti di uno dei tumori seguenti:

- Carcinoma in situ di qualsiasi organo
- Basalioma
- Carcinoma spinocellulare cutaneo senza metastasi
- Carcinoma papillifero dell'epitelio uroteliale (T1a secondo la classificazione TNM);
- Carcinomi con potenziale metastatico particolarmente basso tanto da essere considerato trascurabile (carcinoma prostatico confinato alla ghiandola prostatica con score di Gleason totale combinato \leq a 6 o parzialmente prevalente \leq a 3 [vedi " donatore positivo per PSA"]
- Carcinoma follicolare minimamente invasivo della tiroide e carcinoma papillifero capsulato della tiroide.

Per altri tumori, per i quali le indagini epidemiologiche indichino che il rischio di trasmissione del tumore è molto inferiore al potenziale beneficio del trapianto, il centro di trapianto può decidere di utilizzare l'organo previo consenso informato (donatore a rischio aumentato ma accettabile). In generale, il profilo specifico di rischio metastatico fa comunque e sempre riferimento al comportamento biologico dello specifico tumore nei pazienti convenzionali e dai dati della letteratura che riguardino specificatamente eventuali casi di trasmissione in soggetti trapiantati. Per ogni organo di donatore con neoplasia utilizzato è raccomandata infine la conservazione a lungo termine di un campione della neoplasia, elemento di confronto utile per la biosorveglianza posttrapianto. (in linea con quanto già previsto dalle linee-guida nazionale sul "bioconservatorio" per la gestione dei campioni biologici dei donatori di organi e tessuti). Analoga raccomandazione riguarda la conservazione di campioni biologici prelevati dai riceventi che abbiano sviluppato una neoplasia nel corso del follow-up post trapianto.

Valutazione dell' idoneità del donatore in relazione a patologie neoplastiche identificate nell' anamnesi

Se nell' anamnesi del possibile donatore figura in passato una neoplasia potenzialmente trasmissibile con il trapianto, definita guarita, gli organi non sono in nessun caso utilizzabili per trapianto (donatore a rischio inaccettabile) nei seguenti casi:

1. siano trascorsi meno di 10 anni dalla diagnosi di guarigione a meno che non si tratti di neoplasie che anche quando in atto permettono di considerare il donatore a rischio aumentato ma accettabile. L' utilizzo degli organi segue le norme proprie della categoria "rischio aumentato ma accettabile".
2. Carcinoma mammario; Melanoma; Leucemie; Linfomi.

Valutazione dell' idoneità del donatore con neoplasie del sistema nervoso centrale

Facendo riferimento alla classificazione WHO (OMS2000) ed ai più recenti dati della letteratura il rischio di trasmissione donatore/ricevente per le neoplasie del sistema nervoso centrale (SNC) può essere in tal modo suddiviso:

1. Rischio standard (portatori di neoplasia cerebrale giudicati idonei per la donazione di organi)

- neoplasie cerebrali benigne
- neoplasie cerebrali a basso grado di malignità (grado I WHO)

2. Rischio aumentato ma accettabile previo consenso informato (in assenza di fattori di rischio clinici*)

- neoplasie cerebrali maligne grado 2, 3 e 4 WHO ad eccezione dei tumori maligni a più elevato rischio metastatico (tumori embrionari, glioblastoma e gliosarcoma).

3. Rischio aumentato ma accettabile previo consenso informato solo in emergenza (in assenza di fattori di rischio clinici*)

- tumori embrionari
- glioblastoma
- gliosarcoma

4. Rischio inaccettabile

neoplasie cerebrali maligne grado 4 WHO a maggior rischio di trasmissibilità tumorale in presenza di almeno uno dei fattori di rischio clinici* tumori embrionari

- glioblastoma
- gliosarcoma

***Fattori di rischio clinici:** lunga durata della malattia, precedenti interventi chirurgici, craniotomia, (shunt ventricolari) e/o i trattamenti radioterapici intensivi.

NB: i melanomi ed i linfomi maligni del SNC rappresentano una condizione assoluta di rischio inaccettabile anche in assenza di fattori di rischio clinici.

Viene riportata in **Allegato C** (Appendice pag.23) la classificazione WHO (OMS 2000) dei tumori del SNC che suddivide le neoplasie cerebrali in base al tipo istologico di appartenenza ed al grado di differenziazione tumorale (grado 1, 2, 3, 4 WHO).

Per altre neoplasie riportate nella classificazione WHO:

- non comprese nell'elenco allegato alle presenti linee guida (allegato C)
- per le quali non è possibile stabilire un grading
- che non possono essere comprese fra quelle di sicura derivazione gliale o neuronale (es. alcuni tipi di sarcomi, tumori a cellule germinali, etc...)
- che sono comprese nelle sindromi familiari (es. Li-Fraumeni, von Hippel-Lindau, Neurofibromatosi, etc..).

la valutazione del profilo specifico di rischio non può essere ricondotta allo schema classificativo precedente. In questi casi la valutazione segue le norme generali delle "modalità operative del processo di valutazione del rischio".

Valutazione della idoneità degli organi

- L'anamnesi, l'esame obiettivo e la diagnostica strumentale devono esplorare la funzionalità dei singoli organi ed evidenziare l'eventuale presenza di patologie d'organo in atto.
- La valutazione dell'idoneità dei singoli organi è fatta sui dati raccolti nella rianimazione (anamnesi, esame obiettivo, diagnostica strumentale, di laboratorio, ed eventualmente istopatologica).
- La valutazione dell'idoneità (o della non idoneità) dell'organo, effettuata da ogni centro trapianti, non è assoluta, ma si riferisce esclusivamente ai pazienti in lista in quel centro.
- Se il donatore rientra nei casi particolari indicati nei punti successivi la donazione di un organo può essere effettuata secondo quanto indicato;

Definizione di situazioni urgenti o di particolari condizioni cliniche del ricevente

- Si intendono come situazioni cliniche urgenti o particolari, 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 o di particolari condizioni cliniche del ricevente certificate dal centro 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.

Casi particolari

Donatore con infezione da HCV

- Il trapianto da donatore positivo per gli anticorpi anti-HCV a ricevente negativo per gli anticorpi anti-HCV (rischio aumentato ma accettabile) può venire effettuato, previo consenso informato, solo in situazione di urgenza clinica comprovata.

- Il trapianto da donatore positivo per gli anticorpi anti-HCV a ricevente positivo per gli anticorpi anti-HCV (rischio calcolato) è consentito, previo consenso informato, purché l'esecuzione del trapianto sia controllata e seguita nel tempo, sulla base di un protocollo nazionale comune definito a cura del Centro Nazionale Trapianti. I dati devono essere raccolti in un registro nazionale.

Donatore positivo per il virus B (HBsAg+)

L'accertata presenza di infezione HBV nel donatore richiede i seguenti comportamenti:

- In un ricevente HBsAg+ il trapianto è consentito, previo consenso informato, purché:

a) il donatore non sia positivo anche per l'antigene HDV, per le IgM anti-HDV o le IgG anti-HDV con titolo >1:100 o comunque significativo in base al test utilizzato, o per HDVRNA; la sola presenza delle IgM anti-HDV non esclude l'infezione cronica da virus delta.

b) il ricevente di fegato non presenti co-infezione da virus delta.

c) l'andamento del trapianto sia seguito nel tempo, sulla base di un protocollo nazionale comune definito a cura del Centro Nazionale Trapianti. I dati devono essere raccolti in un registro nazionale.

- In un ricevente HBsAg- sprovvisto di anticorpi verso il virus B o con anticorpi anti-HBs a titolo considerato protettivo (uguale o superiore a 10 mIU/mL): il trapianto può essere eseguito, previo consenso informato, purché

a) il donatore non sia positivo anche per l'antigene HDV, o le IgG anti-HDV con titolo >1:100 o comunque significativo in base al test utilizzato, o per HDV-RNA; la sola presenza delle IgM anti-HDV non esclude l'infezione cronica da virus delta.

b) solo per organi salvavita, in pazienti in condizioni di emergenza. L'andamento del trapianto deve essere seguito nel tempo, sulla base di un protocollo nazionale comune definito a cura del Centro Nazionale Trapianti. I dati devono essere rac-

colti in un registro nazionale.

Donatore con anticorpi IgG anti-core del virus B (HBcAb)

Il fegato di questi donatori ha un rischio elevato (mediamente intorno al 50%) di trasmissione di epatite B al ricevente. Pertanto il riscontro di tale positività in un donatore prevede che il trapianto venga eseguito previo consenso informato e che il ricevente sia controllato e seguito nel tempo, secondo un protocollo nazionale comune definito a cura del Centro Nazionale Trapianti.

a) Il trapianto di rene, cuore, polmone da donatore HBsAg negativo e positivo per l'anticorpo anticore del virus B, è consentito comunque a favore di pazienti HBsAg positivi o HBsAg negativi nel caso in cui questi ultimi siano stati vaccinati per l'infezione da virus B. In entrambi i casi il consenso informato non è necessario; ma il follow-up post trapianto va ugualmente effettuato.

b) Il trapianto di rene, cuore e polmone da donatori HBcAb positivi in soggetti HBsAg e HBsAb negativi vaccinati con documentata assenza di risposta "non responder", presenta un rischio particolarmente basso di trasmissione di epatite B al ricevente, ma tale rischio non è assente. In questi casi è necessario chiedere il consenso informato ed effettuare il follow-up post trapianto. Va sottolineata l'opportunità di sottoporre a vaccinazione tutti i pazienti in attesa di trapianto.

Donatore positivo per PSA

E' raccomandata la determinazione del PSA totale e del rapporto PSA libero/PSA totale in maschi di oltre 50 anni di età. L'esame dovrebbe essere eseguito sul campione di siero prelevato all'ingresso in ospedale, o possibilmente prima del cateterismo vescicale in area critica. Per soggetti di età superiore ai 50 anni, senza anamnesi positiva per patologia neoplastica prostatica si assume il seguente comportamento:

- valori di PSA totale al di sotto di 4ng/ml consentono il prelievo di organi a scopo di trapianto.

- valori di PSA totale inferiori a 10 ng/ml associati ad un valore del rapporto PSA libero/PSA totale maggiore di 25% consentono il prelievo di organi a scopo di trapianto.

Valori superiori vanno valutati all'interno di un contesto più ampio, considerando che il valore del PSA può essere alterato per cause anche non correlate alla presenza di una neoplasia, così come la determinazione di PSA superiore a 10ng/ml, rappresenta un valore indicativo. Nel caso di riscontro di valori patologici sono necessari una visita urologica, ove possibile un'ecografia transrettale, ed un eventuale accertamento biptico se sono stati rilevati noduli sospetti in senso neoplastico. In caso di difficoltà di interpretazione del quadro clinico è opportuno attivare gli esperti del Centro Nazionale Trapianti (second opinion).

Qualora pur in presenza di un adenocarcinoma confinato all'interno della ghiandola prostatica ed esteso ad uno o ad entrambi i lobi, lo score di Gleason non presenti nessun campione esaminato con prevalente grado 4, il donatore può **essere considerato a rischio standard**. È necessario invece il consenso informato quando uno o più campioni presentano un prevalente grado 4 di Gleason e/o segni clinici, strumentali o istopatologici di estensione locale della neoplasia fuori della ghiandola prostatica. In questo caso si applicano le procedure del **"rischio aumentato ma accettabile"**. Rientrano nel **"rischio inaccettabile"** solo i casi di accertate metastasi linfonodali o a distanza. Nell'impossibilità di controlli istopatologici può essere utilizzata la metodica del PSA density determinato dividendo i valori di PSA sierici per il peso della prostata. Il peso della prostata può essere determinato dalle misure volumetriche ottenute con ecografia transrettale utilizzando la seguente formula:

$$\text{lunghezza} \times \text{larghezza} \times \text{altezza} \times (\text{P}/6)$$

Se il PSA density è $\leq 0,01$ ng/ml/g il donatore può essere considerato a **rischio standard**; per valori superiori in mancanza di qualsiasi supporto utile per una definizione e stratificazione del profilo specifico di rischio di diffusione metastatica (esame al congelatore della ghiandola prostatica o esame di frammenti agobiottici prelevati a sestante) in presenza di valori di PSA patologici il Centro Nazionale Trapianti può autorizzare l'utilizzo di organi per riceventi urgenti previo consenso informato, tenendo conto del tipo di organi donati nonché delle caratteristiche cliniche del ricevente.

■ APPENDICE

ALLEGATO (a)

Lista di controllo delle informazioni anamnestiche da raccogliere sui possibili donatori di organi

Notizie anamnestiche disponibili	N.N. <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>	SI _____
Rischio per HIV/epatite	N.N. <input type="checkbox"/>	Sembra di NO <input type="checkbox"/>	SI _____
Malattie infettive pregresse	N.N. <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>	SI _____
Uso di sostanze stupefacenti	N.N. <input type="checkbox"/>	Sembra di NO <input type="checkbox"/>	SI _____
Neoplasie	N.N. <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>	SI _____
Familiarità per neoplasie	N.N. <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>	SI _____

Esecuzione recente di PSA

Se il donatore ha più di 50 anni N.N. NO SI _____

Motivi di eventuali progressi

Interventi chirurgici	N.N. <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>	SI _____
Irregolarità mestruali	N.N. <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>	SI _____
Gravidanza in atto	N.N. <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>	SI _____
Aborto recente	N.N. <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>	SI _____
Cardiopatìa	N.N. <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>	SI _____
Pneumopatìa	N.N. <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>	SI _____
Epatopatìa	N.N. <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>	SI _____
Nefropatìa	N.N. <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>	SI _____
Diabete	N.N. <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>	SI _____
Altre malattie autoimmuni	N.N. <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>	SI _____
Ipertensione	N.N. <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>	SI _____
Uso cronico di farmaci	N.N. <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>	SI _____
Dislipidemie	N.N. <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>	SI _____
Etilismo	N.N. <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>	SI _____
Tabagismo	N.N. <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>	SI _____
Malattie ad eziologia non nota	N.N. <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>	SI _____

Donatore pediatrico

Esantemi N.N. NO SI _____

Quali? _____ Quando? _____

Quali? _____ Quando? _____

Quali? _____ Quando? _____

ALLEGATO (b)

Valutazione di idoneità del donatore

Valutazione sierologica:

- HIV (anticorpi)
- HCV (anticorpi)
- HBV (antigeni, anticorpi, anti-core su prelievo di sangue possibilmente pre-trasfusione)
- HDV (indispensabile nei pazienti già HBsAg positivi)
- TPHA o altro test treponemico di screening (VDRL o RPR se positivo il test di screening)
- CMV (anticorpi IgG e e IgM (NB: si può eseguire anche dopo il trapianto)
- HSV-1 e 2 (anticorpi IgG (NB: si può eseguire anche dopo il trapianto)
- EBV (anticorpi VCA-IgG e EBNA (NB: si può eseguire anche dopo il trapianto)
- VZV (anticorpi IgG (NB: si può eseguire anche dopo il trapianto)
- Toxoplasma (anticorpi- NB: si può eseguire anche dopo il trapianto)

Valutazione biochimica:

Standard (da eseguire sempre) Da eseguire su richiesta

- Emocromo con formula
- Piastrine
- Creatininemia Azotemia
- Elettroliti sierici
- Protidemia totale
- Albuminemia
- Amilasi in donatori di età
- CPK – CPK-MB inferiore a 65 aa
- Troponina
- Glicemia
- LDH GOT GPT
- Bilirubina totale e diretta
- Fosfatasi alcalina
- GammaGT
- PT PTT fibrinogeno
- Es. urine completo
- Emogasanalisi di base
- Trigliceridi
- Ac. Urico
- Colesterolo
- Lipasi
- AT III FDP
- D-Dimero
- Emogasanalisi al 100% di ossigeno nei potenziale donatore di polmone
- PSA (total/free) nei maschi di età > 50 anni

- HBetaHCG (ogni volta che la causa di una emorragia cerebrale spontanea non è certa)
- Esame tossicologico su sangue e urine
- Esami colturali: sangue, urine, escreato (refertabili dopo il trapianto se il donatore non ha evidenti segni di infezione in atto).

Valutazioni strumentali:

- ECG
- RX Torace
- Ecocardiografia nei potenziali donatori di cuore
- Ecografia completa addominale e pelvica
- Indagini aggiuntive quali: visita urologia, ecografia prostatica transrettale sono indicate nei donatori > 50 anni, mentre ecografia tiroide, mammella, testicolo; TC toraco-addominale e visita senologica su indicazione clinica.
- Indagini biomolecolari supplementari da effettuare a donatori per i quali l'anamnesi, l'esame obiettivo o i risultati di esami di laboratorio facciano emergere dubbi:
 - HIV-RNA e/o
 - HCV-RNA e/o
 - HBV-DNA

ALLEGATO (c)

“CLASSIFICAZIONE WHO 2000 DEI TUMORI DEL SISTEMA NERVOSO” TUMORI DEL TESSUTO NEUROEPITELIALE

Tumori astrocitari

Astrocitoma pilocitico (grado I WHO)
Xantoastrocitoma pleomorfo grado 2 WHO)
Astrocitoma subependimale a grandi cellule (grado 1 WHO)
Astrocitoma diffuso (grado 2 WHO)
Astrocitoma Anaplastico (grado 3 WHO)
Glioblastoma multiforme (grado 4 WHO)
Gliosarcoma (grado 4 WHO)

Tumori oligodendrogliali e gliomi misti

Oligodendroglioma (grado 2 WHO)
Oligodendroglioma anaplastico (grado 3 WHO)
Oligoastrocitoma (grado 2 WHO)
Oligoastrocitoma anaplastico (grado 3 WHO)

Tumori ependimali

Ependimoma (grado II WHO)
Ependimoma anaplastico (grado 3 WHO)
Ependimoma mixopapillare (grado I WHO)
Subependimoma (grado 1 WHO)

Tumori dei plessi choroidei

Papilloma dei plessi choroidei (grado 1 WHO)
Carcinoma dei plessi choroidei (grado 3 WHO)

Tumori neuronali e tumori misti neuronali-gliali

Gangliocitoma e Ganglioglioma (grado 1 e grado 1 o 2 WHO rispettivamente)
Tumore neuroepiteliale disembrionistico (grado I WHO)
Neurocitoma centrale (grado 2 WHO)
Liponeurocitoma cerebellare (grado 1 o 2 WHO)
Paraganglioma (grado I WHO)

Tumori del parenchima pineale

Pineocitoma (grado 2 WHO)
Pineoblastoma (grado 4 WHO)

Tumori embrionali

Ependimoblastoma (grado 4 WHO)
Medulloblastoma (grado 4 WHO)
Medulloepitelioma (grado 4 WHO)
PNET (grado 4 WHO)
Tumore rabdoide/teratoide atipico (grado 4 WHO)
Neuroblastoma

Ganglioneuroblastoma

TUMORI DEI NERVI PERIFERICI E TUMORI NEUROBLASTICI

Neuroblastoma olfattorio

Neuroblastoma del sistema nervoso simpatico

Schwannoma (grado I WHO)

Neurofibroma (grado I WHO)

Perineurioma (tumore benigno)

Tumore maligno dei nervi periferici (grado 3 o 4 WHO)

TUMORI MENINGOTELIALI DELLE MENINGI

Meningioma (grado 1 WHO)

Meningioma atipico (grado 2 WHO)

Meningioma anaplastico (maligno) (grado 3 WHO)

TUMORI MESENCHIMALI NON MENINGOTELIALI

Neoplasie mesenchimali benigne (grado 1 WHO)

Emangiopericitoma (grado 2 o 3 WHO)

Sarcomi ad alto grado di malignità (grado 3,4 WHO)

TUMORI MELANOCITARI

Melanocitoma (neoplasia a basso grado di malignità)

Melanocitosis / melanosis diffusa (neoplasia a basso grado di malignità)

Melanoma maligno (neoplasia ad alto grado di malignità)

TUMORI DI INCERTA ORIGINE

Astroblastoma (grado WHO da stabilire)

Glioma chordoide del III ventricolo

(provvisoriamente assegnato grado 2 WHO)

Gliomatosis cerebri (grado II WHO)

Emangioblastoma (grado I WHO)

TUMORI A CELLULE GERMINALI

Germinoma

Carcinoma embrionario

Tumore del sacco vitellino

Choriocarcinoma

Teratoma (maturo, immaturo, con trasformazione maligna)

Tumore misto a cellule germinali

TUMORI DELLA REGIONE SELLARE

Craniofaringioma (grado 1 WHO)

Tumore a cellule granulose della neuroipofisi (grado 1 WHO)

LINFOMI

TUMORI METASTATICI

■ PROTOCOLLO PER L'UTILIZZO DI DONATORI POSITIVI PER L'ANTIGENE DI SUPERFICIE DEL VIRUS B DELL'EPATITE (HBsAg+) NEL TRAPIANTO DI CUORE E/O POLMONE E/O RENE

(Revisione del 1 marzo 2005)

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 cuore e/o di polmone e/o di rene rimane ancora insufficiente. La popolazione di pazienti in attesa di trapianto cardiaco e/o polmonare presenta inoltre, unitamente ad una quota di candidati HBsAg positivi, quantificabile intorno al 3%, 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 in seguito a vaccinazione; tale popolazione di pazienti costituisce circa il 30% dei candidati al trapianto di cuore e/o di polmone; non sono disponibili dati relativi alla prevalenza di HBsAg positività o di pregressa infezione da virus B nella popolazione italiana di candidati al trapianto renale. L'attuale disponibilità di farmaci ad attività antivirale nei confronti del virus B dell'epatite ed i buoni risultati ottenuti con i protocolli di profilassi della recidiva dell'infezione da HBV nei soggetti sottoposti a trapianto di fegato per infezione da HBV o nei riceventi di trapianto di fegato da donatore positivo per gli anticorpi anti-HBc fanno ritenere che il rischio connesso all'utilizzo di donatori HBsAg positivi possa essere considerato accettabile se si attuano le opportune misure di profilassi. Per aumentare il pool dei donatori si è ipotizzata quindi la possibilità di utilizzare donatori HBsAg positivi in riceventi HBsAg positivi o, limitatamente agli organi salvavita, in riceventi in condizioni di emergenza clinica, HBsAg negativi sprovvisti di anticorpi verso il virus B o con anticorpi anti-HBs a titolo considerato protettivo.

Obiettivo del presente programma sarà pertanto la valutazione, nel trapianto di rene, cuore e/o polmone dell'effetto dell'utilizzo di organi da donatori HBsAg positivi in riceventi con positività dell'HBsAg o, limitatamente ad organi salvavita per pazienti in condizioni di emergenza clinica, con negatività dell'HBsAg sprovvisti di anticorpi verso il virus B o 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

Deve essere sempre eseguita la determinazione dell'HDV. E' comunque vietato il trapianto di organi da donatore positivo contemporaneamente per HBsAg, HBeAg ed anti-HDV (IgG>1:100 con metodo radioimmunologico, o comunque significativo in base al test utilizzato, positività delle IgM, positività di HDV-Ag o HDV-RNA).

a) Valutazione infettivologica di laboratorio

Verranno effettuati su campione di sangue del donatore:

- HBsAg
- HBsAb
- HBcAb totali
- 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).

Verranno inoltre effettuati:

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

2. 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
- negatività per HDV 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 (solo per organi salvavita in pazienti in condizioni di emergenza clinica).

- Negatività di HBsAg e positività per HBsAb con titolo ≥ 10 U.I./ml con test eseguito al massimo da 6 mesi

c) Ricevente HBsAg Negativo/HBsAb Negativo. (solo per organi salvavita in pazienti in condizioni di emergenza clinica)

- Negatività di HBsAg e 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 (Appendice pag. 29 Allegato 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. Sarebbe opportuno che lo steroide fosse impiegato per un periodo estremamente breve.

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. L'indicazione ad effettuare prelievo/i epatobioptico/i verrà valutata dal centro trapianti; se ne raccomanda comunque l'effettuazione al termine del periodo di follow-up (5 anni) (Tabella 1). Tutti i dati generati dal follow-up andranno trasmessi al Centro Nazionale Trapianti, tramite l'apposito modulo (Appendice pag.31 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 (Appendice pag.33 Allegato 3) e seguendo il percorso sopra indicato.

TABELLA 1: Indagini da effettuare nel corso del follow-up post-trapianto

<p>Parametri bioumorali e funzionali</p>	<p>La contemporanea presenza dei sottostanti valori depone per la comparsa o progressione della malattia epatica HBV correlata</p>
<p>AST, ALT, γgt, ALP Bilirubinemia Elettroforesi sieroproteica tempo di protrombina/INR livelli sierici dei farmaci immunosoppressori</p>	<p>aumento AST/ALT (> x 2 v.n.)</p>
<p>Parametri virologici</p>	
<p>HBV-DNA (qualitativo e quantitativo); ricerca mutazioni del genoma di HBV in caso di riscontro di HBV-DNA positività in corso di eventuale trattamento Markers completi epatite B con titolazione di HBsAb (a 1, 3, 6, 12 mesi ed annualmente) Ricerca anticorpi e antigeni HDV in caso di comparsa di HBsAg positività;</p>	<p>positività HBV-DNA</p>
<p>Parametri morfologici</p>	
<p>Biopsia epatica secondo i protocolli in uso presso il centro trapianti</p>	<p>esame istologico su biopsia epatica compatibile con danno HBV-correlato</p>

■ APPENDICE

Allegato 1

Centro Trapianti _____ CRR _____ CIR _____

Modulo di Consenso Informato Scritto

UTILIZZO DI DONATORI POSITIVI PER L'ANTIGENE DI SUPERFICIE DEL VIRUS B DELL'EPATITE (HBsAg +) 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 cuore e/o di polmone e/o di rene rimane ancora insufficiente. Per aumentare il numero dei donatori di cuore e di polmone si è ipotizzata quindi la possibilità di utilizzare donatori HBsAg positivi in riceventi HBsAg positivi o, in condizioni di emergenza clinica, in riceventi HBsAg negativi sprovvisti di anticorpi verso il virus B o con anticorpi anti-HBs a titolo considerato protettivo.

Tra tutti i pazienti in attesa di trapianto di cuore e/o di polmone e/o rene, oltre ad una quota che risulta già HBsAg positivi, vi è un crescente numero di persone che presenta immunità nei confronti del virus e cioè che hanno una quantità elevata di anticorpi diretti verso il virus B, considerata "protettiva" per l'infezione stessa (HBsAg negativi, HBsAb positivi); questa condizione protettiva può essere acquisita o per una vecchia infezione o in seguito a vaccinazione; tale popolazione di pazienti costituisce circa il 30% dei candidati al trapianto di cuore e/o polmone.

L'attuale disponibilità di farmaci ad attività antivirale nei confronti del virus B dell'epatite ed i buoni risultati ottenuti con i protocolli di profilassi della recidiva dell'infezione da HBV nei soggetti sottoposti a trapianto di fegato per infezione da HBV o nei riceventi di trapianto di fegato da donatore positivo per gli anticorpi anti-HBc fanno ritenere che il rischio connesso all'utilizzo di donatori HBsAg positivi possa essere considerato accettabile se si attuano le opportune misure di profilassi.

Obiettivo del presente programma sarà pertanto la valutazione, nel trapianto di cuore e/o polmone e/o rene dell'effetto dell'utilizzo di organi da donatori HBsAg positivi in riceventi con positività dell'HBsAg o, limitatamente a pazienti in condizioni di emergenza clinica, con negatività dell'HBsAg sprovvisti di anticorpi verso il virus B o associata a positività degli anticorpi diretti contro l'antigene di superficie del virus B (HBsAb) a titolo considerato protettivo (10 UI/ml).

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

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 comparsa 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 tale programma di trapianto è del tutto volontaria e non implica alcuno svantaggio nell'assegnazione degli organi. 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 mio domande. Con la sottoscrizione di questo Consenso Informato accetto di essere trapiantato anche con un organo prelevato da donatore HBsAg positivo.

Si dichiara di aver letto e compreso quanto sopra riportato

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 HBsAg positivo e che vi è la possibilità del trapianto.

Confermo la mia disponibilità ad essere trapiantato con un organo prelevato da donatore HBsAg positivo e quindi di partecipare al programma di trapianto ***“Utilizzo di donatori positivi per l'antigene di superficie del virus B dell'epatite (HBsAg +) nel trapianto di cuore e/o di polmone e di rene”.***

Firma del paziente..... Data.....

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

Allegato 2

ORGANO _____

FOLLOW-UP DEL TRAPIANTO DA DONATORE HBsAg+

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/I						
GPT (ALT) U/I						
GGT U/I						
ALP U/I						
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 (U/ml)						
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 i dati al tempo 0 i dati riferiti alla biopsia pre-trapianto)

Allegato 2

ORGANO _____

FOLLOW-UP DEL TRAPIANTO DA DONATORE 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.					
HBsAg					
HBsAb (U/ml)					
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

■ **PROTOCOLLO PER L'UTILIZZO DI DONATORI HBSAG + IN PAZIENTI IN LISTA PER TRAPIANTO DI FEGATO**
(Versione aggiornata al 1 marzo 2005)

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 e per l'antigene HDV o per le IgG anti-HDV con titolo >1:100, o comunque significativo in base al test utilizzato, o per HDV-RNA; la sola negatività delle IgM anti-HDV non esclude l'infezione cronica da virus delta".

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 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 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-Ag
- HDV-RNA e HDV-IgM qualora effettuabile

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 bridgin porto-portale e porto-centrale	4
	Marcato bridging porto-portale con moduli 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
- Assenza di coinfezione da virus delta
- 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 (Appendice pag. 40 Allegato 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 (Appendice pag. 44 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 epatobiopsico 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 HBV-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 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, parassitose

b. Sopravvivenza di organo e paziente

I dati di follow-up vanno raccolti sull'apposito modulo (Appendice pag.42 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

■ APPENDICE

Allegato 1

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.....

2 Volume - Linee Guida e Protocolli

Allegato 2

SCHEDA FOLLOW-UP DEL TRAPIANTO DI FEGATO CON ORGANO HBsAg+

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
 (# Riportare i dati al tempo 0 i dati riferiti alla biopsia pre-trapianto)

Allegato 2

SCHEDA FOLLOW-UP DEL TRAPIANTO DI FEGATO 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.					
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

■ PROTOCOLLO PER L'UTILIZZO DI DONATORI ANTI-HCV POSITIVO IN PAZIENTI ANTI-HCV POSITIVO O ANTI-HCV NEGATIVO IN LISTA TRAPIANTO DI CUORE E/O POLMONE

(Versione aggiornata al 1 marzo 2005)

PRINCIPI GENERALI

La carenza di donatori d'organo rappresenta un serio problema in tutto il mondo e, nonostante la tendenza ad utilizzare donatori di età sempre più avanzata abbia consentito negli ultimi anni di incrementare il numero di trapianti di fegato e rene, il trapianto di cuore e di polmone presenta un costante decremento. Nell'ambito della popolazione di candidati a trapianto di cuore e di polmone la percentuale di soggetti con infezione da virus C dell'epatite (HCV) risulta pari al 9% e al 2% rispettivamente (Dati raccolti presso il Centro Trapianti di Organi Toracici di Pavia su 355 trapiantati di cuore e 167 trapiantati di polmone). L'infezione da HCV preesistente al trapianto cardiaco si accompagna allo sviluppo di alterazioni della funzione epatica nel 35% dei pazienti ad una media di 565 (range 162-1672) giorni dal trapianto senza peraltro esercitare un effetto negativo sulla sopravvivenza post-trapianto. Al fine di incrementare il numero di donatori disponibili, si ritiene pertanto di poter offrire cuori e polmoni di donatori con infezione da HCV a riceventi che presentino l'infezione da HCV. Per quanto riguarda il trapianto di cuore e di polmone da donatori con infezione da HCV in riceventi che non presentino l'infezione pre-trapianto tale procedura riaccompagna alla trasmissione dell'infezione da HCV in un'elevata percentuale di pazienti quantizzabile nella misura del 60 %. Esperienze preliminari su piccoli numeri documentano peraltro una eterogenea progressione dell'infezione da HCV dopo il trapianto. Si possono infatti osservare quadri di totale assenza di progressione o di rapida evoluzione verso forme più severe di epatopatia cronica. Il trapianto di cuore e di polmone da donatori anti-HCV positivi a riceventi anti-HCV negativi va pertanto riservato a pazienti con situazioni di urgenza clinica comprovata. Obiettivo del presente protocollo è quindi quello di valutare nel trapianto di cuore e/o di polmone l'effetto dell'utilizzo di donatori anti-HCV positivi in riceventi anti-HCV positivi o anti-HCV negativi, in termini di incidenza di infezione virale ed eventuale sviluppo o progressione di 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).

Verranno inoltre effettuati:

- HBsAg
- HBsAb
- HBcAb
- HBeAg
- HBeAb
- CMV IgG
- Toxoplasma IgG
- EBV_VCA IgG
- EBNA
- HSV IgG
- VZV IgG

2. Caratteristiche del ricevente

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

- positività degli anticorpi anti-HCV
- positività per HCV-RNA di qualunque genotipo
- Tutti i soggetti riscontrati anti-HCV e/o HCV-RNA positivi nella fase di valutazione per inserimento in lista trapianto, è indispensabile, se non controindicato, vengano sottoposti ad approfondimento diagnostico mediante l'effettuazione di un prelievo epatobiopsico. Il riscontro di epatite cronica attiva di grado severo o di cirrosi, controindica il trapianto.
- **Il trapianto da donatore positivo per gli anticorpi antiHCV a ricevente negativo per gli anticorpi antiHCV 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 (Appendice pag. 49 Allegato 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 e di non utilizzare micofenolato mofetil) secondo i protocolli in uso presso il centro trapianti. Anche il trattamento dell'infezione da HCV dopo trapianto 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 dell'infezione da HCV andranno comunicati al Centro Nazionale Trapianti, seguendo il percorso CRR vs. CIR utilizzando il modulo allegato (Appendice pag.53 Allegato 3)

5. Sorveglianza post-trapianto

Tutti i pazienti ai tempi 0, 1, 3, 6, 12 mesi e quindi annualmente per 5 anni dopo il trapianto, saranno sottoposti ad accertamenti di funzionalità epatica al fine di evidenziare l'eventuale sviluppo o progressione di malattia epatica. L'indicazione ad effettuare prelievo/i epatobioptico/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 (Appendice pag.51 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.

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, 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

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 infettivologici	
HCV-RNA (qualitativo e quantitativo) Genotipo, quasi-specie	positività HCV-RNA
Parametri morfologici	
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 = 0 > 8
Complicanze	
insufficienza renale cefalea ipertensione arte- complicanze neuro- riosa logiche diabete osteoporosi dismetabolismo infezioni batteriche, obesità/dimagra- virali, fungine, mento parassitosi irsutismo tremori	

b. Sopravvivenza di organo e paziente

I dati di follow-up vanno raccolti sull'apposito modulo (Appendice pag. Allegato 2) e trasmessi al CNT, 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

■ APPENDICE

Allegato 1

Centro Trapianti _____ CRR _____ CIR _____

MODULO DI CONSENSO INFORMATO SCRITTO

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 cuore e/o di polmone rimane ancora insufficiente.

Per aumentare il numero di donatori di cuore e polmone si è ipotizzata quindi la possibilità di utilizzare donatori anti-HCV positivi.

Nell'ambito della popolazione di candidati a trapianto di cuore e di polmone è presente in una percentuale di casi di soggetti con infezione da virus C dell'epatite (HCV). L'infezione da HCV pre-esistente al trapianto cardiaco si accompagna allo sviluppo di alterazioni della funzione epatica nel 35% dei pazienti ad una media di 565 (range 162 - 1672) giorni dal trapianto senza peraltro esercitare un effetto negativo sulla sopravvivenza post-trapianto; i dati sul trapianto di polmone sono estremamente limitati e non consentono valutazioni accurate ma si ritiene che non debbano essere significativamente diversi da quelli osservati nel trapianto di cuore.

Per quanto riguarda il trapianto di cuore e di polmone da donatori con infezione da HCV in riceventi che non presentino la medesima infezione pre-trapianto tale procedura si accompagna alla trasmissione dell'infezione da HCV in circa il 60% dei pazienti. Esperienze preliminari su piccoli numeri documentano peraltro una eterogenea progressione dell'infezione da HCV dopo il trapianto. Si possono infatti osservare quadri di totale assenza di progressione o di rapida evoluzione verso forme più severe di epatopatia cronica. Il trapianto di cuore e di polmone da donatori anti-HCV positivi a riceventi anti-HCV negativi va pertanto riservato a pazienti con situazioni di urgenza clinica comprovata.

Obiettivo del presente programma è quello di valutare nel trapianto di cuore e/o di polmone l'effetto dell'utilizzo di donatori anti-HCV positivi in riceventi anti-HCV positivi o anti-HCV negativi.

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

Dovrò sottopormi, dopo il trapianto, alla terapia immunosoppressiva ed eventualmente al trattamento dell'infezione da virus HCV secondo i protocolli in uso al Centro Trapianti.

Dovrò inoltre sottopormi periodicamente ad accertamenti clinici e strumentali tesi a sorvegliare la funzionalità dell'organo trapiantato, la ricomparsa dell'infezione o alla eventuale progressione dell'epatite da virus HCV.

Accetto che i dati relativi alla mia partecipazione a questo programma siano uti-

lizzati, in forma anonima, per pubblicazioni scientifiche.

La partecipazione a questa ricerca 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 a questo 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.

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 anti-HCV positivo e che vi è la possibilità del trapianto.

Confermo la mia disponibilità ad essere trapiantato con un organo prelevato da donatore anti-HCV positivo e quindi di partecipare al protocollo di ricerca ***“Utilizzo di donatori anti-HCV positivi in pazienti anti-HCV positivi o anti-HCV negativi in lista per trapianto di cuore e/o polmone”.***

Firma del paziente..... Data.....

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

Allegato 2

ORGANO _____

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
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.					
HCV-RNA	+/- quantitativo				
Genotipo					
Quasi specie					
Biopsia * #:	INFIAMMAZIONE				
	FIBROSI				
	SCORE Totale				

*Score di valutazione istologica di infiammazione e di fibrosi secondo Ishak;
Riportate al tempo 0 i dati di riferimento.

Allegato 2

ORGANO _____

FOLLOW-UP DEL TRAPIANTO CON ORGANO ANTI HCV+

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.					
HCV-RNA	+/- quantitativo				
Genotipo					
Quasi specie					
Biopsia * #:	INFIAMMAZIONE				
	FIBROSI				
	SCORE Totale				

*Score di valutazione istologica di infiammazione e di fibrosi secondo Ishak;

■ PROTOCOLLO PER L'UTILIZZO DI DONATORI ANTI-HCV POSITIVI IN PAZIENTI ANTI-HCV POSITIVI O ANTI-HCV NEGATIVI IN LISTA PER IL TRAPIANTO DI FEGATO

(Versione aggiornata al 1 marzo 2005)

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 biptico 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 biptico 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 focale	
	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 bridgin porto-portale e porto-centrale	4
	Marcato bridging porto-portale con moduli 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 antiHCV a ricevente negativo per gli anticorpi antiHCV 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 (Appendice pag. 60 Allegato 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 (Appendice pag.62 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 secon-

do 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). Tutti i dati generati dal follow-up andranno trasmessi al Centro Nazionale Trapianti, tramite l'apposito modulo (Appendice pag. 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

Parametri biumorali 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 infettivologici	
HCV-RNA (qualitativo e quantitativo) Genotipo, quasi-specie	positività HCV-RNA
Parametri morfologici	
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 = 0 > 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 (Appendice pag.64 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

■ APPENDICE

Allegato 1

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.....

CONSENSO INFORMATO AL MOMENTO DELLA DISPONIBILITÀ DELL'ORGANO E DEL TRAPIANTO:

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

Firma del paziente..... Data.....

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

Allegato 2

ORGANO _____

FOLLOW-UP DEL TRAPIANTO DI FEGATO CON ORGANO ANTI HCV+

Iniziali ricevente _____ Codice donatore _____

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

Centro Trapianti _____ CRR _____ CIR _____

		Trapianto	3° mese	6° mese	12° mese
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.					
HCV-RNA	+/- quantitativo				
Genotipo					
Quasi specie					
Biopsia * #: _____	INFIAMMAZIONE				
	FIBROSI				
	SCORE Totale				

*Score di valutazione istologica di infiammazione e di fibrosi secondo Ishak;
Riportate al tempo 0 i dati di riferimento.

Allegato 2

ORGANO _____

FOLLOW-UP DEL TRAPIANTO DI FEGATO CON ORGANO ANTI HCV+

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.					
HCV-RNA	+/- quantitativo				
Genotipo					
Quasi specie					
Biopsia * #:	INFIAMMAZIONE				
	FIBROSI				
	SCORE Totale				

*Score di valutazione istologica di infiammazione e di fibrosi secondo Ishak;

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

(Versione aggiornata al 1 marzo 2005)

PRINCIPI GENERALI

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

2. Accertamenti sul donatore

a) Valutazione infettivologica di laboratorio

Verranno effettuati su campione di sangue del donatore:

- HBsAg
- HBsAb
- HBcAb IgG e IgM totali

2 Volume - Linee Guida e Protocolli

- 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 (Appendice pag. 68 Allegato 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 (Appendice pag.72 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 (Appendice pag.70 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 (Appendice pag.72 Allegato 3) e seguendo il percorso sopra indicato.

Tab.1 Indagini da effettuare nel corso del follow-up post-trapianto

Parametri bioumorali e funzionali	La contemporanea presenza dei sottostanti valori depone 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 menoma di HBV in caso di riscontro di HBV-DNA positività ed in corso di eventuale trattamento	positività HCV-RNA
Parametri morfologici	
Biopsia epatica secondo i protocolli in uso presso il centro trapianti	- esame istologico su biopsia epatica compatibile con danno HBV-correlato

■ APPENDICE

Allegato 1

Centro Trapianti _____ **CRR** _____ **CIR** _____

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 DI FEGATO 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					
	4. Farmaco					
	Dosaggio					
Altre Terapie in corso						
1.						
2.						
3.						
4.						
HBsAg						
HBsAb						
HBcAb-IgG						
HBcAb-IgM						
HBeAg						
HBeAb						
HBV-DNA						
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 DI FEGATO 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

■ **PROTOCOLLO PER L'UTILIZZO DI DONATORI AFFETTI DA MENINGITE BATTERICA, BATTERIEMIE O ALTRE INFEZIONI SISTEMICHE**
(Versione aggiornata al 1 marzo 2005)

La carenza di donatori d'organo rappresenta un serio problema in tutto il mondo. L'utilizzo di organi da donatori con meningite od altre infezioni batteriche sistemiche si ritiene possa essere associato ad un elevato rischio di trasmissione dell'infezione del donatore. Gli studi clinici riportati in letteratura ed esperienze condotte anche in Italia documentano come tale rischio possa essere ridotto ai minimi termini qualora si adottino alcune precauzioni. In particolare possono essere considerati come donatori solo quei soggetti per i quali:

Sia disponibile l'identificazione del microrganismo responsabile. La disponibilità dell'antibiogramma è auspicabile ma non pregiudica la donazione.

Siano in trattamento antibiotico mirato o empirico ragionato da almeno 24 ore dall'esordio sintomatologico.

Il Ricevente riceva nell'ambito della profilassi farmacologia peri-operatoria farmaci attivi nei confronti del patogeno riscontrato nel donatore.

L'idoneità dei singoli organi venga valutata dal chirurgo prelevatore in sede di prelievo.

Il ricevente venga opportunamente informato e sottoscriva il modulo di consenso informato scritto (Appendice pag.74 Allegato 1)

Sorveglianza post-trapianto

Tutti i riceventi di organi da donatori con meningite e/o batteriemia dovranno essere monitorizzati per l'eventuale sviluppo di infezioni sostenute dal microrganismo responsabile dell'infezione nel donatore. Tutti i riceventi degli organi di cui sopra dovranno effettuare emocolture seriate (3 set per aerobi, anaerobi e miceti, prelevati da vena periferica a distanza di almeno trenta minuti uno dall'altro, a 3, 7 e 14 giorni dal trapianto. L'eventuale comparsa di eventi infettivi, registrati nel corso del primo mese post-trapianto e potenzialmente correlabili all'infezione del donatore dovranno essere trasmessi al Centro Nazionale Trapianti, seguendo il percorso CRR vs. CIR utilizzando il modulo allegato (Appendice pag.76 Allegato 2).

■ APPENDICE

Allegato 1

Centro Trapianti _____ CRR _____ CIR _____

MODULO DI CONSENSO INFORMATO SCRITTO

**UTILIZZO DI DONATORI AFFETTI DA MENINGITE BATTERICA, BATTERIEMIE
O ALTRE INFEZIONI BATTERICHE SISTEMICHE**

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 rimane insufficiente.

Per aumentare il numero di donatori si è ipotizzata la possibilità di utilizzare organi da donatori con con meningite od altre infezioni batteriche sistemiche. L'utilizzo di questi donatori presenta un elevato rischio di trasmissione dell'infezione del donatore, ma studi clinici riportati in letteratura, ed esperienze condotte anche in Italia, documentano come tale rischio possa essere ridotto ai minimi termini qualora si adottino alcune precauzioni.

Sono stato esaurientemente informato che è oggi possibile l'identificazione del microrganismo responsabile di queste infezioni e che le stesse possono essere affrontate con un trattamento antibiotico adeguato. Tale trattamento viene praticato anche al ricevente nella fase peri-operatoria nell'ambito della profilassi farmacologica con farmaci attivi nei confronti del patogeno riscontrato nel donatore.

Accettando di partecipare a questo programma so che dovrò sottopormi, dopo il trapianto, a controlli clinici, strumentali e di laboratorio tesi a valutare in termini di insorgenza o progressione dell'infezione secondo protocolli decisi dal Centro Trapianti.

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 esente da malattie infettive avrò infatti le stesse probabilità di assegnazione degli altri pazienti in lista.

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

Accetto che i dati relativi alla mia partecipazione a questo programma siano utilizzati, in forma anonima, per pubblicazioni scientifiche.

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 con un organo prelevato da donatore con infezione batterica sistemica documentata.

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 la seguente infezione batterica..... e la possibilità del trapianto.

Sono stato inoltre informato che il microrganismo responsabile di tale infezione nel donatore è stato identificato con certezza e che lo stesso ha ricevuto un trattamento antibiotico adeguato per l'infezione riscontrata. Mi è stato anche detto che io stesso riceverò nell'ambito della profilassi farmacologia peri-operatoria farmaci attivi nei confronti del patogeno riscontrato nel donatore.

Con la sottoscrizione di questo modulo confermo la mia disponibilità ad essere trapiantato con un organo prelevato da donatore con infezione e quindi di partecipare al programma ***“Utilizzo di donatori affetti da meningite batterica, batteriemie o altre infezioni batteriche sistemiche”***.

Firma del paziente..... Data.....

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

Allegato 2

ORGANO _____

TRAPIANTO D'ORGANO DA DONATORE CON BATTERIEMIA/MENINGITE

Iniziali ricevente _____ Codice donatore _____

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

Centro Trapianti _____ CRR _____ CIR _____

	Trapianto	3 giorni	7 giorni	14 giorni	30 giorni
Data					
Emocoltura (specificare se pos. o neg. e microrganismo; allegare referto laboratorio con microrganismo isolato e antibiogramma)					
Coltura altri campioni biologici (specificare campione, pos o neg e microrganismo; allegare referto laboratorio con microrganismo isolato e antibiogramma)					
Coltura altri campioni biologici (specificare campione, pos. o neg. e microrganismo; allegare referto laboratorio con microrganismo isolato e antibiogramma)					
Profilassi/Terapia antibiotica effettuata al ricevente (specificare farmaco, dosi e durata)					
1.					
2.					
3.					
4.					
Terapia immunosoppressiva	1. Farmaco				
	Dosaggio				
	2. Farmaco				
	Dosaggio				
	3. Farmaco				
Dosaggio					
4. Farmaco					
Dosaggio					

Note

* Inserire i dati relativi all'isolato dal donatore ed allegare referto laboratorio con microrganismo isolato e antibiogramma.

■ **PROTOCOLLO PER L'UTILIZZO DI DONATORI POSITIVI PER L'ANTIGENE DI DONATORI POSITIVI PER L'ANTIGENE DI SUPERFICIE DEL VIRUS B DELL'EPATITE (HBsAg+) NEL TRAPIANTO DI CUORE E/O POLMONE**
(Versione aggiornata al 1 marzo 2005)

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 cuore e/o di polmone e/o di rene rimane ancora insufficiente. La popolazione di pazienti in attesa di trapianto cardiaco e/o polmonare presenta inoltre, unitamente ad una quota di candidati HBsAg positivi, quantificabile intorno al 3%, 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 in seguito a vaccinazione; tale popolazione di pazienti costituisce circa il 30% dei candidati al trapianto di cuore e/o di polmone; non sono disponibili dati relativi alla prevalenza di HBsAg positività o di pregressa infezione da virus B nella popolazione italiana di candidati al trapianto renale. L'attuale disponibilità di farmaci ad attività antivirale nei confronti del virus B dell'epatite ed i buoni risultati ottenuti con i protocolli di profilassi della recidiva dell'infezione da HBV nei soggetti sottoposti a trapianto di fegato per infezione da HBV o nei riceventi di trapianto di fegato da donatore positivo per gli anticorpi anti-HBc fanno ritenere che il rischio connesso all'utilizzo di donatori HBsAg positivi possa essere considerato accettabile se si attuano le opportune misure di profilassi. Per aumentare il pool dei donatori si è ipotizzata quindi la possibilità di utilizzare donatori HBsAg positivi in riceventi HBsAg positivi o, limitatamente agli organi salvavita, in riceventi in condizioni di emergenza clinica, HBsAg negativi sprovvisti di anticorpi verso il virus B o con anticorpi anti-HBs a titolo considerato protettivo.

Obiettivo del presente programma sarà pertanto la valutazione, nel trapianto di rene, cuore e/o polmone dell'effetto dell'utilizzo di organi da donatori HBsAg positivi in riceventi con positività dell'HBsAg o, limitatamente ad organi salvavita per pazienti in condizioni di emergenza clinica, con negatività dell'HBsAg sprovvisti di anticorpi verso il virus B o 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

Deve essere sempre eseguita la determinazione dell' HDV. E' comunque vietato il trapianto di organi da donatore positivo contemporaneamente per HBsAg, HBeAg ed anti-HDV (IgG>1:100 con metodo radioimmunologico, o comunque significativo in base al test utilizzato, positività delle IgM, positività di HDV-Ag o HDV-RNA).

a) Valutazione infettivologica di laboratorio

Verranno effettuati su campione di sangue del donatore:

- HBsAg
- HBsAb
- HBcAb totali
- 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).

Verranno inoltre effettuati:

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

2. 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;

negatività per HDV 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 (solo per organi salvavita in pazienti in condizioni di emergenza clinica).

Negatività di HBsAg e positività per HBsAb con titolo ≥ 10 U.I./ml con test eseguito al massimo da 6 mesi

c) Ricevente HBsAg Negativo/HBsAb Negativo. (solo per organi salvavita in pazienti in condizioni di emergenza clinica)

Negatività di HBsAg e 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 (Appendice pag. 81 Allegato 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. Sarebbe opportuno che lo steroide fosse impiegato per un periodo estremamente breve.

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. L'indicazione ad effettuare prelievo/i epatobioptico/i verrà valutata dal centro trapianti; se ne raccomanda comunque l'effettuazione al termine del periodo di follow-up (5 anni) (Tabella 1). Tutti i dati generati dal follow-up andranno trasmessi al Centro Nazionale Trapianti, tramite l'apposito modulo (Appendice pag.83 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 (Appendice pag. Allegato 3) e seguendo il percorso sopra indicato.

TABELLA 1: Indagini da effettuare nel corso del follow-up post-trapianto

<p>Parametri bioumorali e funzionali</p>	<p>La contemporanea presenza dei sottostanti valori depone per la comparsa o progressione della malattia epatica HBVcorrelata</p>
<p>AST, ALT, γgt, ALP Bilirubinemia Elettroforesi sieroproteica tempo di protrombina/INR livelli sierici dei farmaci immunosoppressori</p>	<p>aumento AST/ALT (> x 2 v.n.)</p>
<p>Parametri virologici</p>	
<p>HBV-DNA (qualitativo e quantitativo); ricerca mutazioni del genoma di HBV in caso di riscontro di HBV-DNA positività in corso di eventuale trattamento Markers completi epatite B con titolazione di HBsAb (a 1, 3, 6, 12 mesi ed annualmente) Ricerca anticorpi e antigeni HDV in caso di comparsa di HBsAg positività;</p>	<p>positività HBV-DNA</p>
<p>Parametri morfologici</p>	
<p>Biopsia epatica secondo i protocolli in uso presso il centro trapianti</p>	<p>esame istologico su biopsia epatica compatibile con danno HBV-correlato</p>

■ APPENDICE

Allegato 1

Centro Trapianti _____ CRR _____ CIR _____

MODULO DI CONSENSO INFORMATO SCRITTO

UTILIZZO DI DONATORI POSITIVI PER L'ANTIGENE DI SUPERFICIE DEL VIRUS B DELL'EPATITE (HBsAg +) 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 cuore e/o di polmone e/o di rene rimane ancora insufficiente. Per aumentare il numero dei donatori di cuore e di polmone si è ipotizzata quindi la possibilità di utilizzare donatori HBsAg positivi in riceventi HBsAg positivi o, in condizioni di emergenza clinica, in riceventi HBsAg negativi sprovvisti di anticorpi verso il virus B o con anticorpi anti-HBs a titolo considerato protettivo.

Tra tutti i pazienti in attesa di trapianto di cuore e/o di polmone e/o rene, oltre ad una quota che risulta già HBsAg positivi, vi è un crescente numero di persone che presenta immunità nei confronti del virus e cioè che hanno una quantità elevata di anticorpi diretti verso il virus B, considerata "protettiva" per l'infezione stessa (HBsAg negativi, HBsAb positivi); questa condizione protettiva può essere acquisita o per una vecchia infezione o in seguito a vaccinazione; tale popolazione di pazienti costituisce circa il 30% dei candidati al trapianto di cuore e/o polmone.

L'attuale disponibilità di farmaci ad attività antivirale nei confronti del virus B dell'epatite ed i buoni risultati ottenuti con i protocolli di profilassi della recidiva dell'infezione da HBV nei soggetti sottoposti a trapianto di fegato per infezione da HBV o nei riceventi di trapianto di fegato da donatore positivo per gli anticorpi anti-HBc fanno ritenere che il rischio connesso all'utilizzo di donatori HBsAg positivi possa essere considerato accettabile se si attuano le opportune misure di profilassi.

Obiettivo del presente programma sarà pertanto la valutazione, nel trapianto di cuore e/o polmone e/o rene dell'effetto dell'utilizzo di organi da donatori HBsAg positivi in riceventi con positività dell'HBsAg o, limitatamente a pazienti in condizioni di emergenza clinica, con negatività dell'HBsAg sprovvisti di anticorpi verso il virus B o associata a positività degli anticorpi diretti contro l'antigene di superficie del virus B (HBsAb) a titolo considerato protettivo (≥ 10 UI/ml). Gli

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

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 comparsa 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 tale programma di trapianto è del tutto volontaria e non implica alcuno svantaggio nell'assegnazione degli organi. 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 mio domande. Con la sottoscrizione di questo Consenso Informato accetto di essere trapiantato anche con un organo prelevato da donatore HBsAg positivo.

Si dichiara di aver letto e compreso quanto sopra riportato

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 HBsAg positivo e che vi è la possibilità del trapianto.

Confermo la mia disponibilità ad essere trapiantato con un organo prelevato da donatore HBsAg positivo e quindi di partecipare al programma di trapianto ***“Utilizzo di donatori positivi per l'antigene di superficie del virus B dell'epatite (HBsAg +) nel trapianto di cuore e/o di polmone e di rene”.***

Firma del paziente..... Data.....

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

Allegato 2

ORGANO _____

FOLLOW-UP DEL TRAPIANTO DA DONATORE HBsAg+

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 (UI/ml)					
HBcAb-IgG					
HBcAb-IgM					
HBeAg					
HBeAb					
HBV-DNA	+/- quantitativo				
Mutazioni genoma HBV					
HDV: IgG / IgM / Ag	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /
Biopsia *#: INFIAMMAZIONE					
	FIBROSI				
	SCORE Totale				

Allegato 2

ORGANO _____

FOLLOW-UP DEL TRAPIANTO DA DONATORE 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.					

HBsAg					
HBsAb (UI/ml)					
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

