



## **IL TRAPIANTO DI RENE DA DONATORE CADAVERE NEI SOGGETTI CON INFEZIONE DA HIV:**

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

### **Caratteristiche del Programma:**

Programma pilota di terapia sostitutiva con trapianto da donatore cadavere dell'insufficienza renale cronica in soggetti con infezione da HIV: valutazione osservazionale di fattibilità.

### **Procedura oggetto del Programma**

Trapianto di rene in pazienti con infezione da HIV

### **End Points**

#### ***End Point primario:***

Sopravvivenza (graft e paziente) a 1-3 e 5 anni

#### ***End Point secondari:***

Percentuale di pazienti AIDS-free a 1, 2, 3, 4 e 5 anni dal trapianto

Incidenza di complicanze infettive AIDS-correlate e non

Incidenza di episodi di rigetto

Evoluzione post-trapianto di eventuali infezioni da HCV e HBV diagnosticate pre-trapianto

Interazioni farmacocinetiche

Variazioni del Viral Load di HIV e della conta dei linfociti CD4+

Variazioni del Viral Load dei virus epatitici e degli indici di funzionalità epatica nei pazienti coinfezti

### **Disegno del programma**

Osservazionale, multicentrico, non controllato.

**Patologia oggetto del programma**

Insufficienza renale cronica con indicazione al trapianto in soggetti con infezione da HIV.

**Variabili considerate**

Sopravvivenza ed evoluzione clinica, immunologica e virologica

**Popolazione oggetto del programma**

Pazienti con insufficienza renale cronica e con infezione da HIV stabile e controllata dal punto di vista clinico, immunologico e virologico, secondo i criteri di inclusione di seguito specificati.

**Numero di pazienti**

Il numero di pazienti ammissibili in lista è stimabile in 5-10 unità.

**Periodo di osservazione**

Viene raccomandata una verifica continua e una *interim analysis* dopo i primi 20 trapianti e, in ogni caso, a 2 anni. Sono previsti cinque anni di follow-up post trapianto.

**Criteri di arruolamento in lista d'attesa.**

L'iscrizione di un paziente sieropositivo per HIV deve essere comunicata al CNT. Ogni paziente può essere iscritto in un solo Centro Trapianti.

## **1. Generalità**

### **1.1 Titolo**

Il trapianto di rene in soggetti con infezione da HIV e insufficienza renale cronica.

### **1.2 Tipo di programma**

Programma pilota, osservazionale, multicentrico, non controllato, per valutare efficacia e sicurezza dell'ampliamento delle indicazioni di una procedura di comprovata efficacia.

### **1.3 Dati relativi alla procedura**

Trapianto di rene in soggetti con infezione da HIV con insufficienza renale cronica che possiedono l'indicazione al trapianto, secondo i criteri standardizzati, e che presentano un'infezione da HIV clinicamente stabile e ben controllata, rispondente a specifici criteri di seguito descritti.

### **1.4 Unità di monitoraggio**

Steering Committee c/o Centro Nazionale Trapianti

Composizione dello Steering Committee:

- Prof. Giampiero Carosi: Clinica di Malattie Infettive e Tropicali Spedali Civili – Università degli Studi di Brescia (Coordinatore).
- Dott. Alessandro Nanni Costa: Centro Nazionale Trapianti, Istituto Superiore di Sanità, Roma
- Dott. Giuseppe Ippolito: Istituto Nazionale per le Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani, Roma
- Prof. Paolo Grossi: Clinica di Malattie Infettive e Tropicali Ospedale di Circolo – Università degli studi dell'Insubria – Varese
- Prof. Adriano Lazzarin: Clinica di Malattie Infettive IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano.
- Dott. Fabio Tumietto: Unità Operativa di Malattie Infettive Dipartimento Malattie dell'Apparato Digerente, del Metabolismo e delle Malattie Infettive - Azienda Ospedaliera di Bologna Policlinico S.Orsola-Malpighi
- Prof. Vincenzo Cambi: Dipartimento di Clinica Medica, Nefrologia e Scienze della Prevenzione – Università degli Studi di Parma
- Prof. Alberto Albertazzi: U.O. di Nefrologia, Dialisi e Trapianto - Policlinico di Modena
- Prof. Roberto Esposito: U.O. di Malattie Infettive – Policlinico di Modena
- Prof. Renzo Dionigi: Rettore - Università dell'Insubria – Varese
- Dott. Donato Donati: Nefrologia Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi - Varese
- Prof. Silvio Sandrini: Dipartimento di Nefrologia, Spedali Civili, Università di Brescia

- Dott. Roberto Maffei: Dipartimento di Chirurgia, Spedali Civili di Brescia
- Prof. Dante Bassetti: Clinica Malattie Infettive, Azienda Ospedaliera San Martino, Università di Genova
- Prof. Giacomo Deferrari: Dipartimento Medicina Interna – Università degli Studi di Genova
- Dott. Carlo Ferrari: CDR Malattie Infettive ed Epatologia - Università degli Studi di Parma
- Dott.ssa Patrizia Mazzoni: Dipartimento di Chirurgia - Università degli Studi di Parma

### **1.5 Requisiti dei Centri Trapianto autorizzati ad eseguire trapianti di rene in soggetti con infezione da HIV**

Il Centro trapianti, unitamente a quanto previsto dal punto B), comma 2 e dal punto G), comma 1 dell'accordo tra il Ministero della Salute, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano sui requisiti delle strutture idonee ad effettuare trapianti di organi e tessuti e sugli standard minimi di cui all'art. 16 della legge 91/99, deve garantire:

- a. Esistenza nella stessa unità ospedaliera e/o collaborazione con una Divisione di Malattie Infettive in ambito metropolitano dotata di reparto di degenza ordinaria e di Day Hospital, formalizzata mediante atti dei Legali Rappresentanti.
- b. La Clinica/Divisione di Malattie Infettive dovrà certificare di sottoporre, al momento della rilevazione, a terapia antiretrovirale un numero non inferiore a 400 pazienti/anno in follow-up attivo. Tale requisito garantisce la necessaria esperienza di *management* clinico dei pazienti.
- c. Esistenza e/o collaborazione, formalizzata mediante atti dei Legali Rappresentanti, con un servizio di Microbiologia e Virologia che, unitamente alle indagini batteriologiche, virologiche, micologiche e parassitologiche, indispensabili per una corretta gestione dei pazienti immunocompromessi, assicuri l'esecuzione di:
  - Test per la determinazione della viremia plasmatica di HIV
  - Test genotipico delle mutazioni di resistenza di HIV
  - Viremia quantitativa di HCV e HBV
- d. Il Centro deve inoltre provvedere all'addestramento del personale sulla scrupolosa adozione delle precauzioni universali, sulla possibilità di introdurre in uso presidi di sicurezza nonché garantire la disponibilità dei farmaci necessari alla corretta applicazione della profilassi post-esposizione (PPE) per gli operatori sanitari secondo i protocolli nazionali attualmente vigenti (La documentazione è riportata in allegato).

Il paziente trapiantato afferirà al Centro Trapianti ed eventuali gestioni presso le sedi di provenienza del paziente andranno valutate caso per caso, mantenendo un coordinamento da parte del Centro Trapianti e del Centro di Malattie Infettive di riferimento ed autorizzate sulla base di documentata garanzia di adeguatezza nella gestione del follow-up.

### **1.6 Centri trapianto partecipanti**

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

### **1.7 Durata prevista dello studio**

Cinque anni. Viene raccomandata una verifica sui primi 20 trapianti e, in ogni caso, a 2 anni.

## **2. Razionale dello studio**

Il trapianto di rene nei pazienti con insufficienza renale cronica, sulla base degli eccellenti risultati riportati, rappresenta oggi nel nostro Paese una procedura clinica consolidata con risultati, in termini di sopravvivenza, in linea con la media internazionale. Poiché il trapianto di rene risulta essere una procedura complessa e onerosa dal punto di vista assistenziale e, poiché si continua a registrare un costante aumento dei pazienti in lista d'attesa, nonostante il notevole incremento di donazioni osservato negli ultimi due anni, viene tuttora posta una particolare attenzione alla selezione dei pazienti (1).

I dispositivi di legge vigenti in Italia in materia di trapianto d'organi non vietano la possibilità di sottoporre a trapianto di rene un paziente con infezione da HIV. Di fatto però le organizzazioni interregionali per il reperimento e l'allocazione degli organi hanno sempre escluso tale possibilità in base a diverse considerazioni: i) la breve aspettativa di vita dei soggetti con AIDS e anche – in epoca pre-HAART - con infezione da HIV; ii) la presenza o il rischio elevato di contrarre patologie opportunistiche infettive e/o neoplastiche come conseguenza dell'immunodepressione da HIV; iii) infine, la considerazione che l'immunodepressione farmacologica potesse sia aggravare la recrudescenza e/o incidenza di patologie "opportunistiche" che accelerare la progressione clinica dell'infezione da HIV verso l'AIDS conclamato e verso il decesso.

I successi ottenuti dai recenti protocolli di terapia antiretrovirale (Highly Active AntiRetroviral Therapy – HAART) hanno condizionato una riduzione della mortalità per AIDS (fino al 200% nelle casistiche USA) ed un aumento della sopravvivenza dei casi di AIDS conclamata, dal 20% a 24 mesi prima del 1990, all'80% a 24 mesi dei casi diagnosticati nel 1997 (2). L'incidenza di AIDS nei soggetti in trattamento antiretrovirale di associazione si è ridotta dal 19,6/100 persone/anno del 1991 al 2,6/100 persone/anno del 1996 (3), e la sopravvivenza dei soggetti con infezione da HIV "AIDS-free" con HAART efficace è documentata essere del 90% a 4 anni (4).

I dati di coorte italiane di sieroconvertiti mostrano un allungamento del tempo di sopravvivenza mediano di circa 10 anni, equivalente all'effetto di popolazione dell'HAART (5).

I limiti principali delle attuali terapie antiretrovirali sono oggi rappresentati dagli effetti collaterali e dallo sviluppo di resistenze virali. I grandi studi di coorte americani documentano che non più del 50-60% dei pazienti mantiene infatti una completa soppressione della carica virale dopo 48 settimane di HAART.

In Italia l'insufficienza renale cronica nel soggetto con infezione da HIV non costituisce una reale emergenza, poiché è bassa l'incidenza e prevalenza dell'HIVAN (*HIV Associated Nephropathy*) (6), che colpisce in modo pressoché esclusivo i soggetti di etnia Africana, tanto da costituire nelle grandi metropoli statunitensi la prima causa di trattamento dialitico nei soggetti di età compresa tra i 20 e i 40 anni. Considerando però l'aumentata aspettativa di vita dei soggetti HIV+, questa potrebbe tradursi in un aumento rilevante di comorbidità legate anche al fattore età, quali il diabete e le vasculopatie, che costituiscono elemento scatenante o favorente l'insorgenza di classiche nefropatie ad esse associate.

Tale scenario potrebbe determinare già da solo un aumento dei casi di uremia terminale in corso di infezione da HIV.

Il drammatico miglioramento dell'aspettativa di vita dei soggetti sottoposti a trattamento antiretrovirale efficace spesso determina, in quei soggetti che devono essere sottoposti a terapia sostitutiva dialitica, un paradossale quanto significativo peggioramento della qualità di vita, dovuto alla sommatoria degli inevitabili effetti collaterali associati alla tecnica di depurazione (emodialisi o dialisi peritoneale) e delle conseguenti difficoltà nella corretta gestione della terapia antiretrovirale. Usualmente, i soggetti in tali condizioni cliniche sono giovani, e vedono preclusa a priori la possibilità di avvalersi di trattamenti quali il trapianto (7, 8); nello stesso tempo il miglioramento delle terapie antiretrovirali (9-11) condiziona un aumento del tempo di permanenza in dialisi, con oggettive limitazioni nella qualità di vita e nel potenziale produttivo. Infine, la somministrazione della terapia antiretrovirale, nel soggetto in dialisi comporta frequentemente il raggiungimento di valori plasmatici sub-ottimali dei farmaci stessi, con le ovvie conseguenze in termini di efficacia virologica e di potenziale selezione di mutanti farmaco-resistenti.

Le premesse di cui sopra hanno indotto alcuni centri europei e statunitensi a riconsiderare la possibilità del trapianto di rene nei soggetti con infezione da HIV.

Sulla base dei risultati di due studi condotti negli Stati Uniti e uno in Francia (12), che hanno globalmente descritto 34 trapianti di rene in soggetti HIV+, i ricercatori sono giunti alla medesima conclusione sulla fattibilità di tale opzione terapeutica per questa tipologia di pazienti, considerando che ad oltre un anno di follow-up, l'outcome dei pazienti e del graft è risultato sovrapponibile a

quello dei soggetti senza infezione da HIV, e che i farmaci per l'immunosoppressione utilizzati per il controllo del rigetto sembrano confermare un certo effetto di controllo della progressione di HIV (è il caso di Ciclosporina, Tacrolimus e Micofenolato). Ad oggi sono stati eseguiti complessivamente, in epoca HAART, più di 40 trapianti di rene (e circa 60 trapianti di fegato) in soggetti con infezione da HIV. Tale consistenza numerica e la relativa brevità del *follow-up* dei casi riportati, nonostante i risultati sin qui conseguiti risultino incoraggianti, non consentono tuttavia di fare ritenere il trapianto d'organo nei soggetti con infezione da HIV una pratica clinica consolidata (13-24). Sulla base dell'esperienza clinica sino ad ora limitata, il trapianto di rene in soggetti con infezione da HIV deve essere peraltro ritenuto attività sperimentale e quindi compreso nelle norme di buona pratica clinica. La metodologia della buona pratica clinica è strumento d'equità e trasparenza ed ha come obiettivo primario la tutela della salute dei pazienti, in questo caso delle persone con infezione da HIV.

Va infine sottolineato che il trapianto d'organo in soggetti con infezione da HIV presenta una complessità tale che rende indispensabile, al fine di garantire la massima sicurezza sia per i pazienti che per gli operatori sanitari, la coesistenza presso i Centri Trapianto di competenze plurispecialistiche in grado di garantire una corretta gestione della terapia antirigetto e delle problematiche correlate all'infezione da HIV. Il presente Programma, potrà quindi confermare l'opportunità del trapianto, nel caso sia confermato un significativo aumento della sopravvivenza dei soggetti che verranno sottoposti a tale procedura, e della loro qualità di vita.

### **3. Disegno del programma**

Osservazionale, multicentrico, non controllato.

### **4. Selezione dei pazienti**

Tutti i potenziali candidati saranno valutati presso i Centri partecipanti allo studio ed i loro dati verranno inseriti in un apposito data-base, indipendentemente dalla valutazione finale di idoneità al trapianto. Si raccomanda che i Centri Trapianto procedano in prima istanza alla verifica preliminare della sussistenza dei criteri aggiuntivi esplicitati al punto 4.1 prima della effettuazione degli accertamenti comunque previsti dal protocollo del Centro Trapianti. I pazienti con caratteristiche rispondenti ai criteri di inclusione proposti verranno inseriti nelle liste d'attesa, secondo le modalità già in essere per i pazienti senza infezione da HIV.

Si auspica che i pazienti affetti da nefropatia diabetica, qualora rispondenti ai criteri generali previsti, siano considerati per il trapianto combinato rene-pancreas.

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

#### 4.1 Criteri aggiuntivi d'inclusione

- Infezione da HIV documentata
- Capacità di fornire il Consenso informato
- Pazienti mai trattati con terapia antiretrovirale con conta di linfociti CD4+ circolanti, stabilmente  $\geq 200/\text{mmc}$
- Pazienti in terapia antiretrovirale con conta dei linfociti CD4+  $\geq 200/\text{mmc}$  stabile da almeno 12 mesi. HIV-1- RNA *undetectable* al momento dell'inclusione in lista
- *Compliance* al trattamento antiretrovirale ed alla profilassi delle infezioni opportunistiche, se indicata
- Volontà nel proseguire la terapia antiretrovirale e le profilassi delle infezioni opportunistiche, se indicate
- Se femmina, test di gravidanza ( $\beta$ -HCG) negativo (controllo mensile)
- Nel caso il paziente sia affetto da coinfezione da HBV e/o HCV, dovrà essere sottoposto a stadiazione della malattia epatica ed al suo monitoraggio. La valutazione pre-trapianto consisterà nell'effettuazione dei test di funzionalità epatica, nella determinazione della viremia HBV e/o HCV, determinazione del genotipo HCV o dell'eventuale mutazione YMDD di HBV, ecotomografia addominale con indagine ecocolor Doppler del circolo portale ed effettuazione di biopsia epatica. Nei soggetti HBsAg positivi andrà accertata la presenza di infezione da HDV. Potranno essere considerati per il trapianto i soggetti che non mostrino quadri istologici compatibili con epatopatia cronica avanzata (Staging  $> 3$  secondo Ishak). Nel caso l'istologia documentasse quadro meritevole di trattamento con interferone, tale trattamento dovrà essere completato prima dell'inserimento in lista d'attesa

I pazienti verranno monitorati per CD4 e HIV-RNA con cadenza trimestrale.

***La perdita di uno o più criteri d'inclusione determina uscita temporanea dalla lista fino al recupero di tutti i criteri d'Inclusione.***

#### 4.2 Criteri d'esclusione

- Diagnosi di patologie opportunistiche definenti l'AIDS negli ultimi due anni.
- Positività di HHV8-DNA su sangue periferico.
- Storia di neoplasia o malattia linfoproliferativa (eccezion fatta per carcinoma baso-cellulare ed il carcinoma in situ della cervice con disease-free documentata superiore ai 5 anni; la guarigione dalla patologia neoplastica dovrà essere certificata da uno specialista oncologo).
- Allattamento in atto

#### 4.3 Numero di soggetti previsto

Il numero di pazienti ammissibili in lista è stimabile in 5-10 unità.

## **5. Procedure dello studio**

### **5.1 Valutazione infettivologica pre-trapianto dei candidati**

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

- Marker HBV\* e HCV\* (se HBsAg positivi determinazione HBV-DNA serico, ricerca resistenze verso farmaci antivirali anti-HBV, HDV-Ab e HDV-Ag; se anti-HCV positivi determinazione HCV-RNA quantitativo con genotipo).
- Sierologia toxoplasmosi \*
- Sierologia virus erpetici: HCMV\*, HSV, VZV, EBV\*, HHV-6, HHV-8. Determinazione di HCMV-DNA, EBV-DNA, HHV8-DNA su sangue periferico.
- Intradermoreazione con 5 unità di PPD (da considerarsi positiva se diametro dell'infiltrato  $\geq 5$  mm). Il riscontro di positività all'intradermoreazione tubercolinica impone un'accurata valutazione del paziente con indagini cliniche, strumentali nonché microbiologiche su escreato, urine, feci e sangue mirate alla ricerca di micobatteri. La tubercolosi attiva controindica il trapianto di qualunque organo. I pazienti per i quali venga esclusa la presenza di malattia tubercolare in atto devono essere trattati con Isoniazide (300 mg/die, da assumere dopo la seduta di emodialisi) in associazione a vitamina B6 per 9 mesi a partire dal riscontro della cutipositività e completando il trattamento possibilmente prima del trapianto; il non completamento del ciclo di terapia preventiva non pregiudica l'assegnazione dell'organo ma prevede che la terapia venga proseguita anche dopo il trapianto sino al completamento del 9° mese di terapia. Ciò appare nella sua reale importanza se si considera la difficoltà che pone la terapia antitubercolare nel post-trapianto a causa delle interferenze farmacologiche tra rifampicina e farmaci immunosoppressori e anti-retrovirali.
- Sierologia per la Lue. Tutti i pazienti che presentano una positività delle indagini sierologiche per la lue (RPR o VDRL, TPHA), devono essere sottoposti a rachicentesi, se compatibile con le condizioni dell'assetto coagulativo, per la determinazione di FTA-ABS sul liquor. Pazienti che non abbiano mai ricevuto trattamento specifico o che presentino positività di FTA-ABS sul liquor devono ricevere adeguato trattamento pre-trapianto (Penicillina G 12 milioni di unità/die e.v. per 10 giorni o Ceftriaxone 1 gr/die per 14 giorni).
- Tampone nasale e ascellare o inguinale per ricerca *Staphylococcus aureus meticillino-resistente (MRSA)#*. Se colonizzati a livello nasale verranno sottoposti ad un trattamento di "decolonizzazione" con un unguento a base di mupirocina 2% (2 applicazioni al di per 5 giorni);

se colonizzati a livello cutaneo verranno sottoposti a bagni quotidiani per 10 giorni con sapone a base di clorexidina; al termine della terapia verranno ripetuti tamponi di controllo.

- Esame coproparassitologico
- Coprocoltura # + tampone rettale per ricerca enterococchi vancomicina-resistenti.
- Urinocoltura (nel caso di diuresi residua presente)#
- Ecotomografia addominale
- Ortopantomografia con bonifica di eventuali foci dentari
- Altri esami batteriologici solo su indicazione clinica
- Visite ed esami specialistici preventivi in funzione dei dati anamnestici e della visita clinica (visita oncologica, urologica, ginecologica, etc....)

\* tali determinazioni vanno ripetute ogni 2 mesi nei pazienti sieronegativi

# da ripetere al momento del trapianto

## **5.2 Vaccinazioni**

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

## **5.3 Profilassi antibatterica peri-operatoria**

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

## **5.4 Profilassi anti-infettive o protocolli di sorveglianza da attuarsi nel periodo post-operatorio**

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

*HSV-1, HSV-2.* Non si ritiene utile la profilassi delle infezioni da HSV alla luce della semplicità di trattamento (Acyclovir 400 mg b.i.d. per 10 giorni) delle manifestazioni cliniche in caso di riattivazione.

*Pneumocystis carinii, Toxoplasma gondii.* Nonostante la bassa incidenza dell'infezione da *Pneumocystis carinii* nel trapianto di rene, l'entità dell'immunosoppressione, indotta farmacologicamente nel corso dei primi mesi post-trapianto, suggerisce di adottare una profilassi

sistematica in tutti i pazienti mediante l'impiego di cotrimoxazolo (160 mg di TMP) 3 volte alla settimana in associazione ad acido folico nel corso dei primi 6 mesi post-trapianto. In pazienti che presentino al 6° mese livelli di CD4  $\leq$  200/mmc la profilassi andrà proseguita come raccomandato dalle linee guida (25). Tale profilassi risulta inoltre efficace anche nel prevenire la neurotoxoplasmosi.

#### *Infezione da citomegalovirus umano (HCMV).*

Del tutto contrastanti sono i risultati di studi clinici randomizzati tesi a valutare il ruolo della somministrazione profilattica di acyclovir, ganciclovir, foscarnet o di immunoglobuline "iperimmuni" anti-HCMV. Non si ritiene pertanto di raccomandare alcun regime profilattico ma di effettuare una sorveglianza virologica nel corso dei primi 3 mesi post-trapianto sulla base della quale impostare la terapia pre-sintomatica. Va aggiunto che in tal modo è inoltre possibile prevenire l'emergenza di ceppi di HCMV resistenti al ganciclovir e/o al foscarnet che classicamente si accompagna a trattamenti antivirali protratti nel tempo. È infatti noto che le attuali strategie profilattiche dell'infezione da HCMV in molti centri di trapianto prevedono la somministrazione di ganciclovir per via venosa o per via orale per tempi che si protraggono per 90-120 giorni dopo il trapianto.

Si raccomanda pertanto il controllo settimanale di antigenemia pp65 o di HCMV-DNA nel sangue periferico nel corso delle prime 12 settimane post-trapianto. Successivamente controlli mensili o su indicazione clinica. La terapia pre-sintomatica anti-citomegalovirus andrà effettuata con ganciclovir (5 mg/kg b.i.d. e.v.) o valganciclovir (900 mg b.i.d. per os) sino alla negativizzazione dell'antigenemia secondo le seguenti modalità:

1. alla prima positivizzazione dell'antigenemia o della DNAemia se il ricevente è sieronegativo per HCMV.
2. quando il livello dell'antigenemia pp65 è  $\geq$  100/200.000 leucociti o di DNAemia  $\geq$  1000 GEq/200.000 leucociti se il paziente è sieropositivo per HCMV;
3. ad ogni livello d'antigenemia e/o DNAemia, se il paziente deve essere sottoposto a trattamento antirigetto.

La terapia con ganciclovir va somministrata alle medesime dosi in presenza d'infezione sintomatica.

In caso di persistenza di livelli elevati d'antigenemia o di DNAemia o d'incremento dell'antigenemia in associazione a positività della viremia va fortemente sospettata la presenza d'infezione sostenuta da ceppi di HCMV resistenti al ganciclovir ed è quindi opportuno, effettuare le indagini virologiche per l'individuazione di eventuali mutanti resistenti e provvedere all'instaurazione di terapia con foscarnet (90 mg/kg b.i.d.) o, qualora i test di

resistenza ne documentino l'attività, Cidofovir, seguendo lo schema convenzionale di somministrazione (2 somministrazioni da 5 mg/kg a distanza di una settimana, seguite da 5 mg/kg ogni due settimane), sino a negativizzazione del parametro virologico monitorizzato.

Poiché i livelli soglia di antigenemia e DNAemia potrebbero non essere ugualmente predittivi nei diversi centri, è indispensabile effettuare una verifica delle metodologie diagnostiche disponibili presso i singoli centri per concordare la strategia d'approccio pre-emptive.

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

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

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

#### *Micosi profonde*

Non si consiglia alcun regime profilattico. Si raccomanda il monitoraggio settimanale del galattomannano di *Aspergillus* e l'individuazione dei pazienti a rischio aumentato di micosi invasiva da trattare con approccio pre-sintomatico.

### **6 Trattamento immunosoppressivo e del rigetto acuto e cronico**

E' noto che la replicazione del virus HIV risulta preferenziale in cellule attivate. Agendo come inibitori dell'attivazione mediata da IL-2, Ciclosporina, Tacrolimus (FK506 o TAC) e Micofenolato Mofetil (MMF) risultano esercitare anche indirettamente una azione anti-HIV (26,27).

La terapia immunosoppressiva verterà sull'utilizzo di farmaci immunosoppressori regolarmente utilizzati nei protocolli terapeutici (ciclosporina, tacrolimus, micofenolato mofetil, rapamicina, steroidi).

Il dosaggio degli immunosoppressori verrà adeguato sulla base delle interazioni con la terapia antiretrovirale proposta. Va infatti segnalato che esistono interazioni farmacologiche che condizionano livelli subterapeutici degli antiretrovirali o degli immunosoppressori. Anche il paziente HIV+ dovrà quindi sottoporsi a determinazioni plasmatiche di Ciclosporina A o Tacrolimus ed ai relativi aggiustamenti posologici. I livelli ematici dei farmaci verranno monitorati quotidianamente dopo l'inizio della HAART. Cambiamenti nella terapia antiretrovirale dovranno comportare una revisione dei dosaggi dei farmaci immunosoppressori. Le esperienze preliminari

documentano che con l'impiego degli inibitori delle proteasi (PI) si osserva una significativa interferenza con il tacrolimus che è stato somministrato alla dose di 1 mg/settimana. Alla luce della già complessa interazione tra PI e tacrolimus, l'uso di azoli antifungini e di rapamicina viene scoraggiato. Meno pronunciate sono le interferenze tra inibitori della calcineurina ed inibitori non nucleosidici della transcriptasi inversa (NNRTI) anche se sono state riportate sia riduzioni della ciclosporinemia che incrementi delle concentrazioni plasmatiche di tacrolimus. Il trattamento degli episodi di rigetto verrà effettuato secondo gli schemi convenzionali.

### **7.1 Trattamento antiretrovirale**

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

La terapia antiretrovirale sarà sospesa per il tempo necessario alle procedure chirurgiche ed andrà ripristinata appena possibile.

### **7.2 Controlli post operatori**

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

### **8. Follow up e valutazione della risposta**

Il follow up sarà quello previsto per ogni paziente trapiantato, completato dalle determinazioni della carica virale e delle sottopopolazioni linfocitarie.

### **9. Effetti collaterali ed eventi avversi**

Verranno considerati effetti collaterali e eventi avversi tutti quelli registrati nella storia clinica del paziente, dipendenti o meno dal trapianto. Per la valutazione degli eventi avversi ci si atterrà alle scale WHO. La registrazione degli effetti collaterali terrà conto della intensità, della durata e della eventuale relazione con il trapianto.

Gli effetti collaterali gravi dovranno essere comunicati entro 72 ore al CNT, e 24 ore in caso di decesso.

### **10. Aspetti etici**

Lo studio verrà svolto secondo le norme internazionali di GCP. Verrà rispettata la vigente legislazione in tema di riservatezza. I dati di ogni singolo paziente saranno accessibili solo ai curanti, al monitor dello studio e alle autorità sanitarie che li richiedano.

### **11. Aspetti organizzativi**

Si terranno riunioni organizzative periodiche nel corso delle quali si verificherà lo stato d'avanzamento dello studio e della raccolta dati. Sono previste "audit" presso i Centri per valutare l'efficacia e la sicurezza della procedura.

## **12. Analisi dei dati**

La sicurezza verrà valutata in base alla percentuale degli effetti collaterali e delle alterazioni degli esami di laboratorio. Il data base dei pazienti inclusi in lista e di quelli trapiantati sarà centralizzato presso il CNT. Sulla casistica potranno essere condotti eventuali studi nested proposti dai centri partecipanti e condotti secondo le norme di cui sopra

L'analisi di sopravvivenza verrà eseguita secondo il metodo di Kaplan-Meyer e l'analisi multivariata verrà condotta secondo il modello di Cox. I dati verranno confrontati con quelli di una coorte parallela di pazienti senza infezione da HIV, con caratteristiche demografiche ed eziologia della nefropatia comparabili a quelle dei pazienti HIV+, candidati a trapianto negli stessi centri e osservati consecutivamente.

## **Attivazione locale del Programma.**

Il protocollo deve essere approvato dal CE del Centro Coordinatore (CNT) e ai sensi della normativa vigente dai CE indipendenti di tutte i Centri Trapianto coinvolti. L'approvazione deve essere formalizzata con atto ufficiale del Legale Rappresentante. Il Centro Nazionale Trapianti svolge funzione di coordinatore dello studio e si occupa della sorveglianza, della registrazione e dell'analisi centralizzata delle informazioni generate dal programma nelle sue varie fasi. Gli oneri legati alle procedure di valutazione pre-trapianto, dell'intervento di trapianto e del follow-up post-trapianto sono interamente a carico delle Aziende Ospedaliere partecipanti al programma.

## **Riferimenti bibliografici**

1. <http://www.sanita.it/trapianti>
2. Lee LM et al, *JAMA* 2001
3. Vittinghoff E *J Infect Dis* 1999
4. Chen R. 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2001
5. Pezzotti P et al Italian seroconversion study, XIV International AIDS Conference July 7-12, 2002, Barcelona, Spain.
6. Barbiano di Belgiojoso G et al. HIV infection in dialysis centers in Italy: a nationwide multicenter study. *J Nephrol* 1998;11:249-54
7. K Hocegger, GJ Mayer, A R Rosenkranz. Is HIV infection a contraindication for kidney transplantation? *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:217

8. Tumietto F, Costigliola P, Chiodo F. The need for transplantation of HIV-positive subjects in Italy: preliminary results of the HOST project. *Transplantation Proceedings* 2003; 35:1003-1004
9. TS Ahuja, WA.O'Brien, Special Issues in the Management of Patients With ESRD and HIV Infection *Am J Kidney Dis* 2003; 41:279-291
10. H Izzedine, V Launay-Vacher, A Baumelou, G Deray. An appraisal of antiretroviral drugs in hemodialysis. *Kidney International* 2001; 60:821-830
11. TS Ahuja, M Borucki, J Grady, Highly Active Antiretroviral Therapy Improves Survival of HIV-Infected Hemodialysis Patients. *A J Kidney Dis* 2000, 36: 574-580
12. Abstract XIX Intern. Congress Transplantation Society 2002
13. Spital A. Should all human immunodeficiency virus-infected patients with end-stage renal disease be excluded from transplantation? *Transplantation* 1998; 65:1187-1191.
14. Sheikt AM. et al: Concomitant human immunodeficiency virus protease inhibitor therapy markedly reduces tacrolimus metabolism and increase blood levels *Transplantation* 1999, 68:307-309.
15. Ragni M, Dodson SF, Hunt S et al..Liver Transplantation in a Hemophilia Patient With Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Blood* 1999;93:1113-5.
16. Schwarz R., Rudbeck G., Soderdahl G. et al. Interaction Between Nelfinavir and Tacrolimus after Orthoptic Liver Transplantation in a Patient Coinfected with HIV and Hepatitis C Virus (HCV). *Transplantation* 2000;69;2194-2195.
17. Keay S., Oldach D., Redfield R. et al. Organ transplantation in the HIV-infected patient. *Current Opinion in Organ Transplantation* 2000, 5:217-223.
18. Gow J., Mutimer D.. Liver transplantation for an HIV-positive patient in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2001;15;291-292.
19. Prachalias A, Pozniak A, Taylor C. Liver transplantation in adults coinfectd with HIV. *Transplantation* 2001; 72:1684-1688.
20. Gow J., Pillay D., Mutimer D. Solid organ transplantation in patients with HIV infection. *Transplantation* 2001, 72; 177-181.
21. Stock P., Roland M., Carlson L. Solid organ transplantation in HIV-positive patients. *Transplantation Proceedings* 2001, 33; 3646-3648.
22. Abstract CROI 2002
23. Abstract ATC 2002
24. Roland ME, et al. Solid Organ Transplantation in HIV-infected recipients : forty-seven cases in the HAART-era. Abstract MoOr-B1060, XIV International AIDS Conference July 7-12, 2002, Barcelona, Spain.

25. Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-infected persons – 2002. *MMWR* 2002;51:1-51.
26. Karpas A et al, *PNAS* 1992
27. Thali et al, *Mol Med Today* 1995.