

## PROTOCOLLO PER L'UTILIZZO DI DONATORI **anti-HCV** + IN PAZIENTI **anti-HCV** + NEL TRAPIANTO DI **RENE**

### **Principi generali**

#### Razionale

La carenza di donatori d'organo rappresenta un serio problema in tutto il mondo.

L'infezione da HCV è estremamente diffusa nei pazienti con insufficienza renale terminale. Negli Stati Uniti la prevalenza dell'infezione da HCV nei pazienti dializzati è variabile dallo 0 al 50% con una prevalenza media del 22%. Anche in Italia il numero di soggetti con infezione da HCV in attesa di trapianto di rene non è trascurabile. Nonostante i soggetti dializzati con infezione da HCV sottoposti a trapianto di rene presentino con maggiore frequenza malattie epatiche, complicanze settiche e perdita dell'organo trapiantato, il trapianto di rene risulta la terapia di elezione per i pazienti dializzati con infezione da HCV, quando quest'ultima non ha condizionato una malattia epatica severa. Le patologie cardiovascolari rimangono infatti la più frequente causa di morte nei soggetti dializzati con infezione da HCV e togliere questi soggetti dal trattamento dialitico risulta essere l'obiettivo primario. Gli studi sino ad oggi pubblicati hanno dimostrato che donatori anti-HCV positivi possono essere considerati idonei per il trapianto di rene in soggetti con infezione da HCV e che i risultati a breve termine non risultano differenti se comparati con quelli ottenuti in trapiantati di rene con donatori senza infezione da HCV, in termini di complicanze, funzionalità dell'organo trapiantato e sopravvivenza. Gli studi pubblicati documentano inoltre una significativa maggiore brevità della permanenza in lista per i soggetti con infezione da HCV che ricevono il rene da donatore con infezione da HCV.

Obiettivo del presente protocollo è quello di valutare l'impatto esercitato, in termini di funzionalità epatica ed eventuale progressione della malattia epatica, nonché sulla sopravvivenza di organo trapiantato e paziente, dal trapianto di rene da donatori con infezione da virus dell'epatite C (HCV) in riceventi con infezione da HCV.

### **Parte operativa**

#### **1. Accertamenti sul donatore**

##### *a) Valutazione infettivologica di laboratorio*

Verranno effettuati su campione di sangue del donatore:

- HCV-RNA qualitativo e quantitativo;
  - Genotipo;
  - Conservare un campione di plasma per eventuale indagine successiva "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 (possono non essere effettuati se il donatore è sprovvisto di anti-HBc).
- CMV IgG
- Toxoplasma IgG,
- EBV\_VCA IgG,
- EBNA
- HSV IgG
- VZV IgG

#### *b) Biopsia renale*

E' consigliabile l'effettuazione della biopsia renale secondo i protocolli in uso presso il centro trapianti per escludere la presenza di nefropatie HCV-correlate. Tale indagine non è indispensabile ai fini del prelievo e trapianto, ma utile per la validità etico-scientifica del protocollo.

### **2. Caratteristiche del ricevente**

Possono essere inclusi nello studio pazienti maschi e femmine rispondenti ai criteri di inserimento in lista, con le seguenti caratteristiche:

- positività per HCV-RNA di qualunque genotipo;
- Tutti i soggetti riscontrati anti-HCV e HCV-RNA positivi nella fase di valutazione per inserimento in lista trapianto, nei quali è consigliabile, se non controindicato, effettuare approfondimenti diagnostici mediante l'esecuzione di un prelievo epatobiottico.
- **Il trapianto di rene da donatore positivo per gli anticorpi anti-HCV a ricevente negativo per gli anticorpi anti-HCV non può venire effettuato.**

### **3. Consenso informato**

Ad ogni paziente candidato al trapianto che presenti le caratteristiche cliniche di cui al punto 2, viene sottoposto il modulo di consenso informato (*All. 1*) che deve essere firmato in calce dal ricevente e dal medico proponente. Il consenso informato deve essere sottoscritto al momento dell'inserimento in lista per trapianto, o successivamente per i pazienti già in lista d'attesa, e confermato al momento dell'esecuzione del trapianto.

### **4. Terapia post trapianto**

I riceventi assumeranno la terapia immunosoppressiva (si raccomanda di sospendere o di ridurre gli steroidi entro il primo mese dopo il trapianto ed è consigliabile non utilizzare il micofenolato mofetil) secondo i protocolli in uso presso il centro trapianti. Anche il trattamento dell'infezione da HCV dopo trapianto, se ritenuto necessario, verrà effettuata 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 (*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 progressione della malattia epatica. 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). 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 del trapianto, a 1, 3, 6, 12 mesi e quindi a cadenza annuale fino ai 5 anni dal trapianto, verranno monitorate le condizioni del ricevente secondo i parametri riportati nella tabella 1.

**Tab. 1 Parametri di monitoraggio sulla evoluzione infezione/malattia epatica HCV-correlata**

<b>Parametri biumorali e funzionali</b>	<b>La contemporanea presenza dei sottostanti valori depone per una evoluzione infezione/malattia epatica HCV-correlata</b>
AST, ALT, γgt, proteine totali e frazionate, tempo di protrombina, livelli sierici del farmaco immunosoppressore	aumento AST/ALT (> x 2 v.n.)
<b>Parametri infettivologici</b>	
HCV-RNA (qualitativo e quantitativo) Genotipo, quasi-specie	positività HCV-RNA
<b>Parametri morfologici</b>	
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
<b>Complicanze</b>	
insufficienza renale proteinuria 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 (*Allegato 2*) e trasmessi al Centro Nazionale Trapianti seguendo il percorso CRR vs. CIR con la seguente cadenza:

- tempo 0 (al trapianto)
- 1 mese dal trapianto
- 3 mesi dal trapianto
- 6 mesi dal trapianto
- 12 mesi dal trapianto
- annualmente per i successivi 5 anni

***Modulo di Consenso Informato Scritto***

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

Sono stato esaurientemente informato dal Dott. .... su quanto segue:

L'infezione da HCV (epatite C) è estremamente diffusa nei pazienti con insufficienza renale terminale. Negli Stati Uniti la prevalenza dell'infezione da HCV nei pazienti dializzati è variabile dallo 0 al 50% con una prevalenza media del 22% e anche in Italia il numero di soggetti con infezione da HCV in attesa di trapianto di rene non è trascurabile. Le persone sottoposte a dialisi con infezione da HCV, una volta sottoposte a trapianto di rene, presentano, con maggiore frequenza rispetto ai pazienti sieronegativi per HCV, malattie del fegato, complicanze infettive fino alla perdita dell'organo trapiantato (con relativo ritorno alla dialisi). Ciononostante il trapianto di rene risulta la terapia migliore per i pazienti dializzati con infezione da HCV, quando quest'ultima non ha ancora causato una grave malattia del fegato. Per verificare l'entità del danno che il virus C dell'epatite ha provocato al suo fegato, Lei potrebbe essere sottoposto nella fase di valutazione pre trapianto a biopsia epatica. La biopsia epatica consiste nel prelevare un frammento di fegato per le relative analisi. Tale procedura viene effettuata con il paziente sdraiato e prevede dopo una anestesia locale il prelievo di un piccolo frammento di fegato, mediante un ago che viene introdotto in addome sotto guida ecografia. Secondo la maggior parte delle statistiche, le malattie cardiovascolari rimangono le più frequenti cause di morte nei soggetti dializzati con infezione da HCV, per questi pazienti la cura migliore risulta essere il trapianto quando quest'ultimo non è controindicato per la malattia epatica. Le ricerche scientifiche pubblicate fino ad oggi in tutto il mondo hanno dimostrato che i risultati, a breve termine, dei trapianti effettuati con reni provenienti da donatori HCV positivi non sono inferiori (in termini di sopravvivenza del paziente, del funzionamento dell'organo e insorgenza di complicanze) a quelli da donatori senza infezione HCV. In compenso le persone HCV positive che hanno ricevuto un rene da un donatore HCV positivo sono state in lista d'attesa per un tempo significativamente più breve rispetto agli altri pazienti. Non sono tuttavia ad oggi disponibili ricerche che confermino questi risultati a lungo termine.

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, tesi a sorvegliare i parametri del funzionamento del fegato 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 sieronegativo avrò infatti le stesse probabilità di assegnazione degli altri pazienti in lista.

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 partecipare a questa ricerca e di essere trapiantato anche con un rene 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 rene da donatore HCV positivo e che vi è la possibilità del trapianto.

Confermo la mia disponibilità ad essere trapiantato con un rene 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 rene*".

Firma del paziente.....

Data.....

Firma del medico.....

Data.....

Allegato 2

FOLLOW-UP DEL TRAPIANTO DI RENE CON ORGANO ANTI HCV+  
 SCHEDA DI RILEVAZIONE DATI

Iniziali ricevente \_\_\_\_\_ Codice donatore \_\_\_\_\_

Data trapianto \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Data compilazione \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Centro Trapianti \_\_\_\_\_ CRR \_\_\_\_\_ CIR \_\_\_\_\_

	Trapianto	3° mese	6° mese	12° mese
<b>Data</b>				
<b>GOT (AST) U/l</b>				
<b>GPT (ALT) U/l</b>				
<b>GGT U/l</b>				
<b>ALP U/l</b>				
<b>PT %</b>				
<b>Bilirubina tot mg/dl</b>				

<b>Terapia immunosoppressiva</b>	1.Farmaco				
	Dosaggio				
	2.Farmaco				
	Dosaggio				
	3.Farmaco				
	Dosaggio				
	4.Farmaco				
	Dosaggio				

<b>Altre Terapie in corso</b>				
1.				
2.				
3.				
4.				
5.				

<b>HCV- RNA</b>	+/- quantitativo			
-----------------	---------------------	--	--	--

<b>Genotipo</b>				
-----------------	--	--	--	--

<b>Quasi-specie</b>				
---------------------	--	--	--	--

<b>Biopsia*;</b> #	INFIAMMAZIONE			
	FIBROSI			
	<b>SCORE Totale</b>			

\* Score di valutazione istologica di infiammazione e di fibrosi secondo Ishak;  
 # Riportare al tempo 0 i dati riferiti al ricevente nella fase di valutazione pre-trapianto.

**FOLLOW-UP DEL TRAPIANTO DI RENE CON ORGANO ANTI HCV+  
 SCHEDA DI RILEVAZIONE DATI**

**Iniziali ricevente** \_\_\_\_\_ **Codice donatore** \_\_\_\_\_

**Data trapianto** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ **Data compilazione** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**Centro Trapianti** \_\_\_\_\_ **CRR** \_\_\_\_\_ **CIR** \_\_\_\_

	2° anno	3° anno	4° anno	5° anno
<b>Data</b>				
<b>GOT (AST) U/l</b>				
<b>GPT (ALT) U/l</b>				
<b>GGT U/l</b>				
<b>ALP U/l</b>				
<b>PT %</b>				
<b>Bilirubina tot mg/dl</b>				

<b>Terapia immunosoppressiva</b>	1.Farmaco				
	Dosaggio				
	2.Farmaco				
	Dosaggio				
	3.Farmaco				
	Dosaggio				
	4.Farmaco				
	Dosaggio				

<b>Altre Terapie in corso</b>				
1.				
2.				
3.				
4.				
5.				

<b>HCV- RNA</b>	+/- quantitativo			
-----------------	---------------------	--	--	--

<b>Genotipo</b>				
-----------------	--	--	--	--

<b>Quasi-specie</b>				
---------------------	--	--	--	--

<b>Biopsia*:</b>	INFIAMMAZIONE			
	FIBROSI			
	<b>SCORE Totale</b>			

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

*Allegato 3*

**FOLLOW-UP DEL TRAPIANTO DI RENE CON ORGANO ANTI HCV+  
SCHEDA DI MONITORAGGIO DEL TRATTAMENTO ANTIVIRALE**

**Iniziali ricevente** \_\_\_\_\_ **Codice donatore** \_\_\_\_\_

**Data trapianto** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ **Data compilazione** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**Centro Trapianti** \_\_\_\_\_ **CRR** \_\_\_\_\_ **CIR** \_\_\_\_\_

	<b>Data inizio</b>	<b>Data/e variazione posologica</b>	<b>Data interruzione</b>
1.Farmaco Dosaggio			
2.Farmaco Dosaggio			
3.Farmaco Dosaggio			
4.Farmaco Dosaggio			

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

---

---

---

---

---

---

---

---

N.B. i dati riferiti all'esito dell'esame istologico che ha condizionato l'inizio del trattamento antivirale vanno riportati nell'apposita casella dell'allegato 2, che andrà inviata congiuntamente al presente modulo.