

Allegato B

Programma Nazionale

Il trapianto epatico nei soggetti con infezione da HIV

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

Protocollo definitivo - operativo dal 14 ottobre 2009

I. Caratteristiche del Programma:

Trapianto di fegato in pazienti con infezione da HIV.

A) Criteri di arruolamento in lista d'attesa

L'iscrizione di un paziente sieropositivo per HIV deve essere comunicata al CRT di afferenza e da questi consensualmente al CNT. Ogni paziente puo' essere iscritto in un solo Centro Trapianto sul territorio nazionale.

B) Unita' di monitoraggio

Centro Nazionale Trapianti.

C) Requisiti dei Centri Trapianto autorizzati ad eseguire trapianti di fegato in soggetti con infezione da HIV

Il Centro trapianti, unitamente a quanto previsto dal punto B), comma 2 e dal punto comma I 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:

1. Esistenza nella stessa unita' 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.
2. La Clinica/Divisione di Malattie Infettive dovra' 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.
3. Esistenza do collaborazione, formalizzata mediante atti dei Legali Rappresentanti, con un servizio di Microbiologia e Virologia che, unitamente alle indagine 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
- Ricerca di resistenza per i farmaci anti-HBV

4. Il Centro trapianti deve inoltre provvedere all'addestramento del personale sulla scrupolosa adozione delle precauzioni universali, sulla possibilita' di introdurre in uso presidi di sicurezza nonche' garantire la disponibilita' dei farmaci necessari alla corretta applicazione della profilassi post-esposizione (PPE) per gli

operatori sanitari secondo i protocolli nazionali attualmente vigenti.

Il paziente trapiantato afferirà al Centro Trapianti per tutte le problematiche cliniche pre-, peri- e post-trapianto. Il reparto di Malattie Infettive presso il Centro Trapianti, si prenderà cura della gestione delle problematiche specifiche nella fase peri-trapianto mentre per quanto riguarda il follow-up il paziente verrà riaffidato al Centro che lo ha segnalato e dal quale verrà seguito, sempre con il coordinamento del Centro Trapianti, Va sottolineato infatti che il trapianto d'organo in soggetti con infezione da EIIV presenta una complessità tale che rende indispensabile, al fine di garantire la massima sicurezza sia per i pazienti che per gli operatori sanitari, il mantenimento di una stretta collaborazione tra il Centro Trapianti e le strutture esterne che seguono il paziente nella fase pre- e post-trapianto.

#### D) Centri trapianto partecipanti

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

#### E) Selezione dei pazienti

Tutti i potenziali candidati saranno valutati presso i Centri partecipanti al programma ed i loro dati verranno inseriti in un apposito data-base, indipendentemente dalla valutazione finale. Si raccomanda che i Centri Trapianti procedano in prima istanza alla verifica preliminare della sussistenza dei criteri aggiuntivi previsti dal presente protocollo 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 in essere per i pazienti senza infezione da HIV.

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

#### F) Criteri aggiuntivi di inclusione

1. Infezione da HIV documentata
2. Capacità di fornire/acquisire il Consenso informato
3. Pazienti mai trattati con terapia antiretrovirale con conta di linfociti CD4-, circolanti, stabilmente  $\geq 100/\text{mmc}$ .
4. Pazienti in terapia antiretrovirale, senza precedenti infezioni opportunistiche "AIDS defining" con conta dei linfociti CD4+  $\geq 100/\text{mmc}$ , stabile da almeno 6 mesi. HIV-1- RNA undetectable al momento dell'inclusione in lista; è ammessa la presenza di attiva replicazione virale di HIV in pazienti con malattia epatica scompensata e, per tale motivo, intolleranti alla terapia antiretrovirale purché presentino una documentata risposta alla terapia antiretrovirale nell'ultimo ciclo terapeutico.
5. Pazienti con storia di una o più patologie opportunistiche "AIDS defining" devono avere conta dei linfociti CD4  $\geq 200/\text{mmc}$ , stabile da almeno 6 mesi e HIV-RNA undetectable, se in trattamento, o documentata risposta alla terapia antiretrovirale nell'ultimo ciclo terapeutico
6. Compliance al trattamento immunosoppressivo e antiretrovirale ed alla profilassi delle infezioni opportunistiche, se indicata. I pazienti verranno monitorati, a cura del centro che ha in carico il paziente, per CD4 e HIV-RNA con cadenza trimestrale durante la permanenza in lista d'attesa. La perdita di uno o più criteri di inclusione determina uscita temporanea dalla lista fino al recupero di validità di tutti i

criteri di inclusione.

#### G) Criteri di esclusione

1. Mancanza dei criteri immunologici e virologici di inclusione
2. Storia di patologie opportunistiche per le quali non esistono al momento attuale opzioni terapeutiche efficaci (Criptosporidiosi, Leucoencefalopatia Multifocale Progressiva, Infezioni da Mycobacterium abscessus. etc.)
3. Diagnosi di Sarcoma di Kaposi viscerale
4. Storia di neoplasia (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 dovra' essere certificata da uno specialista oncologo)

#### II. Procedure del programma

##### A) 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

1. Marker HBV\* e HCV\* (se HBsAg positivi determinazione HBV-DNA serico, genotipo, ricerca resistenze verso farmaci antivirali anti-HBV, HDV-Ab e HDV-Ag; se anti-HCV positivi determinazione HCV-RNA quantitativo con genotipo)
2. Sierologia toxoplasmosi' \*
3. Sierologia virus erpetici: HCMV\*, HSV, VZV, EBV\*, HHV-6, HHV-8. Si raccomanda la determinazione della viremia con PCR, nei casi si sieropositivita' a HHV-6 e HHV-8
4. Intradermoreazione con 5 unita' di PPD (da considerarsi positiva se diametro  $\geq$  5 mm). In alternativa e' possibile effettuare test che misurano la produzione di interferone gamma dopo stimolazione con antigeni specifici di M. Tuberculosis (quantiferon-TB Gold Test e T-SPOT TB). Il riscontro di positivita' all'intradermoreazione tubercotinica o a quantiferon o T-SPOT TB, impone una accurata valutazione del paziente con indagini cliniche, strumentali nonche' 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) in associazione a vitamina B6 per 6 mesi a partire dalla 30° giornata post-trapianto. Cio' appare nella sua reale importanza se si considera la difficulta' che pone la terapia antitubercolare nel post-trapianto a causa delle interferenze farmacologiche tra rifampicina e farmaci immunosoppressori e anti-retrovirali
5. Sierologia per la Lue. Tutti i pazienti che presentano una positivita' delle indagini sierologiche per la lue 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 positivita' di FTA-ABS sul liquor devono ricevere adeguato trattamento pre-trapianto (Penicillina G 12 milioni di unita'/die e.v. per 10 giorni o Ceftriaxone 1 gr/die per 14 giorni)
6. Tampone nasale e ascellare o inguinale per ricerca Staphylococcus aureus meticillinoresistente (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
7. Esame coproparassitologico
8. Coprocultura # + tampone rettale per ricerca enterococchi' vancomicino-resistenti

9. Urinocoltura #
  10. Ecotomografia addominale
  11. Ortopantomografia con bonifica di eventuali foci dentari
  12. Altri esami batteriologici solo su indicazione clinica
  13. 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

#### B) Vaccinazioni

1. Vaccinazione antipneumococcica
2. Vaccinazione antinfluenzale
3. Vaccinazione anti epatite B (nei soggetti sprovvisti di 'immunita' naturale o vaccinale)
4. Vaccinazione anti epatite A (nei soggetti sprovvisti di 'immunita' naturale o vaccinale)

#### C) Profilassi antibatterica peri-operatoria

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

#### D) 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. E' infatti dimostrato che la somministrazione di cotrimoxazolo a basso dosaggio e' in grado di prevenire la polmonite da Pneumocystis jiroveci cosi' 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 tossicita' legata all'assunzione cronica di terapie multifarmacologiche impone peraltro una rivisitazione di tale approccio.

1. HSV-1, HSV-2. In presenza di immunita' da pregressa infezione nel ricevente, non si ritiene utile la profilassi delle infezioni da HSV alla luce della semplicita' di trattamento (Acyclovir 400 mg b.i.d. per 10 giorni) delle manifestazioni cliniche in caso di riattivazione. Qualora il ricevente risultasse anti-HSV-1 o anti-HSV-2 negativo allo screening pre-trapianto e ricevesse un organo da donatore positivo per gli anticorpi anti-HSV 1 o 2 rispettivamente, deve essere intrapresa profilassi con acyclovir 400 mg ogni 12 ore da proseguire almeno per i primi 3 mesi post-trapianto con attento monitoraggio clinico e virologico.

Pneumocystis jiroveci, Toxoplasma gondii. Nonostante la bassa incidenza dell'infezione da Pneumocystis jiroveci nel trapianto di fegato, l'entita' dell'immunosoppressione, indotta farmacologicamente nel corso dei primi mesi post-trapianto, suggerisce di adottare una profilassi primaria sistematica in tutti i pazienti mediante l'impiego di cotrimoxazolo (160 mg di TMP) a giorni alterni 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/mm<sup>3</sup> la profilassi andra' proseguita come raccomandato dalle linee guida. Tale profilassi risulta inoltre efficace anche nel prevenire la toxoplasmosi.

3. 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 e' 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. E' 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 valganciclovir per via orale per tempi che si protraggono per 100-2(X) giorni dopo il trapianto. Si raccomanda pertanto il controllo settimanale di antigenemia pp65 o preferibilmente 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 andra' effettuata con ganciclovir (5 mg/kg b.i.d. c.v.) o valganciclovir 900 mg per os ogni 12 ore (posologia da correggere in caso di insufficienza renale) per almeno 14 giorni o sino alla negativizzazione dell'antigenemia o della DNAemia utilizzando valori soglia da concordare in base alla tipologia e performance dei test erogati dai singoli laboratori (il CNT e' a disposizione per fornire specifica consulenza per individuare la migliore strategia da seguire nei singoli centri). La terapia con ganciclovir o valganciclovir andra' somministrata alle medesime dosi in presenza di infezione sintomatica. In caso di persistenza di livelli elevati di antigenemia o di DNACmia o di incremento dell'antigenemia in associazione a positivita' della vircmia va Fortemente sospettata la presenza di infezione sostenuta da ceppi di HCMV resistenti al ganciclovir ed e' 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.). Per la frequente coesistenza di resistenza sia a ganciclovir che a cidofovir, tale farmaco andra' impiegato solo dopo che ne sia stata documentata la sensibilita'. Cidofovir andra' somministrato insieme a probenecid, 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.

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

5. 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.

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 verra' effettuato un prelievo ematico per la determinazione con metodica PCR del DNA di HHV-8; ai pazienti che presentino lesioni verra' effettuata inoltre una biopsia cutanea per indagini istopatologiche e per la ricerca di HHV-8 su tessuto.

7. 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. Si raccomanda la sorveglianza delle infezioni da Candida, con particolare riguardo all'esofagite.

E) 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. La terapia immunosoppressiva vcrtera' sull'utilizzo di farmaci immunosoppressori regolarmente utilizzati nei protocolli terapeutici (ciclosporina, tacrolimus, micofenolato mofetil, lapamicina, everolimus, steroidi). Si sconsiglia, se possibile, l'impiego protratto di steroidi.

Il dosaggio degli immunosoppressori verra' 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+ dovra' quindi sottoporsi a determinazioni plasmatiche di Ciclosporina A, Tacrolimus, Rapamicina, etc. cd 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 e' stato somministrato alla dose di 1 mg/settimana. Alla luce della gia' complessa interazione tra PI e tacrolimus, l'uso di azoli antifungini e di rapamicina viene scoraggiato. Meno pronunciate sono le interferenze tra tacrolimus ed inibitori non nucleosidici della transcriptasi inversa (NNRTI) anche se le concentrazioni plasmatiche di tacrolimus, vengono negativamente influenzate dalla concomitante somministrazione di efavirenz. Il trattamento degli episodi di rigetto verra' effettuato secondo gli schemi convenzionali.

#### F) Trattamento antiretrovirale

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

La terapia antiretrovirale sara' sospesa per il tempo necessario alle procedure chirurgiche, ma deve essere ripresa il piu' precocemente possibile, se possibile in 7 giornata post-trapianto.

#### G) Recidiva dell'epatite cronica da HCV

La profilassi della recidiva dell'infezione da HCV verra' effettuata mediante trattamento con interferone pegilato associato a ribavirina. Nei pazienti che assumono dell' quest'ultimo andra' sostituito. In tutti i pazienti verranno controllati mensilmente i livelli di' acido lattico venoso, i dati antropometrici e ricercati i possibili danni d'organo associati a danno mitocondriale. Si suggerisce che il paziente in lista d'attesa con infezione attiva da HCV, venga sottoposto a trattamento in modo che possa giungere al trapianto con l'eradicazione dell'infezione da HCV o con la piu' bassa viremia di HCV possibile. Si raccomanda cautela nel trattamento delle cirrosi Child B e C, per un maggior rischio di mielosoppressione e di infezioni ad essa correlate. Per le specifiche raccomandazioni di trattamento si rimanda al documento recentemente pubblicato sul sito dell' AISF ([www.webaisf.org](http://www.webaisf.org)). E' comunque indicato, a prescindere dall'instaurazione o meno del trattamento antivirale, che il monitoraggio della viremia HCV venga effettuato con cadenza mensile.

#### H) Epatite B: prevenzione e trattamento della recidiva

La profilassi della recidiva dell'infezione da HBV verra' effettuata, in accordo alle linee guida internazionali, mediante somministrazione a tempo indefinito di immunoglobuline anti-HBs titolate per mantenere i livelli plasmatici  $\geq 100 - 150$  UI/ml in combinazione con antivirali. Lamivudina, entecavir e tenofovir hanno attivita' sia nei confronti di HIV che di HBV ed il loro impiego e' controindicato come

agenti singoli, al di fuori del trattamento HAART.

#### I) 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

#### L) 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. Tutte le complicanze infettive, neoplastiche, rigetti, etc. che il paziente presenta nel corso del follow-up andranno registrate. A 12, 24, 36 e 60 mesi, qualora non controindicato, viene suggerita l'esecuzione di una biopsia epatica.

#### III. Aspetti organizzativi e di monitoraggio del programma

La non esecuzione o il mancato rispetto delle scadenze previste dal presente protocollo nel pre e post operatorio, possono rappresentare, per il centro trapianti, motivo di sospensione del programma stesso. Il Board Trapianti in HIV e la Commissione Tecnico Scientifica Trapianti in HIV operanti presso il CNT si fa carico dell'organizzazione di riunioni periodiche nel corso delle quali si verificherà lo stato di avanzamento del programma e della raccolta dati. Sono previste "audit" a cura del CNT presso i Centri per valutare l'efficacia e la sicurezza della procedura.

#### IV. Analisi dei dati

Il data base dei pazienti inclusi in lista e di quelli trapiantati sarà centralizzato presso il CNT. Sulla casistica potranno essere condotti studi proposti sia dal CNT che dai centri partecipanti, inclusi i centri di coordinamento (CRT/CIR), previa approvazione da parte del Board Trapianti in HIV.

#### V. Attivazione locale del Programma

Tutti i centri di trapianto che presentano i requisiti previsti e che desiderano intraprendere tale attività, devono ottenere l'autorizzazione dal proprio assessore, previo parere dei direttori generali delle aziende coinvolte e del Centro Nazionale Trapianti che svolge funzione di coordinatore del programma e si occupa della sorveglianza, della registrazione e dell'analisi centralizzata delle informazioni generate dal programma nelle sue varie fasi.