



## **IL TRAPIANTO EPATICO NEI SOGGETTI CON INFEZIONE DA HIV:**

EMENDAMENTI INSERITI NELLA PRESENTE NUOVA VERSIONE DEL PROGRAMMA IN OGGETTO, CONCORDATI NELLE RIUNIONI DELLO STEERING COMMITTEE DEL 20.02.2004 E DEL 18.06.2004

- 1.4 Integrazioni alla Unità di Monitoraggio
- 4.1 Nuovi Criteri di Inclusione, in recepimento delle raccomandazioni della Commissione Nazionale AIDS
- 6 Indicazioni all'uso preferenziale degli inibitori calcineurina nella terapia immunosoppressiva
- 7.1 Indicazione alla ripresa precoce della terapia antiretrovirale
- 7.2 Indicazioni sul trattamento della recidiva dell'infezione HCV
- 7.3 Modifica del titolo anticorpale anti-HBsAg considerato protettivo
- 7.4 Indicazione alla determinazione mensile della viremia HIV

Inserimento di 4 nuove voci tra i riferimenti bibliografici (in relazione al trattamento della recidiva da HCV in fase pre- e post-trapianto)

## **IL TRAPIANTO EPATICO NEI SOGGETTI CON INFEZIONE DA HIV:**

- **Criteri di idoneità dei Centri Trapianti.**
- **Protocollo per la selezione, 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 epatica terminale in soggetti con infezione da HIV: valutazione osservazionale di fattibilità.

### **Procedura oggetto del Programma**

Trapianto di fegato 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

Incidenza di recidive di infezioni da HCV e HBV e loro evoluzione post 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

### **Disegno del programma**

Osservazionale, multicentrico, controllato.

### **Patologia oggetto del programma**

Insufficienza epatica terminale con indicazione al trapianto in soggetti con infezione da HIV.

**Variabili considerate**

Sopravvivenza ed evoluzione clinica, istopatologica, immunologica e virologica

**Popolazione oggetto del programma**

Pazienti con insufficienza epatica terminale 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 30-50 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 fegato in soggetti con infezione da HIV e insufficienza epatica terminale.

### **1.2 Tipo di programma**

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

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

Trapianto di fegato in soggetti con infezione da HIV con insufficienza epatica terminale 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 IRCCS “L. Spallanzani”, Roma
- Prof. Paolo Grossi: Clinica di Malattie Infettive e Tropicali Ospedale di Circolo – Università degli studi dell’Insubria – Varese.
- 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. Antonio Daniele Pinna: Unità Operativa Trapianto di Fegato e Multiviscerale – Azienda Ospedaliera di Bologna - Policlinico S.Orsola Bologna.
- Prof. Adriano Lazzarin: Clinica di Malattie Infettive, IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano.
- Prof. Giorgio Gerunda: U.O. Centro trapianti di Fegato, Policlinico di Modena
- Prof. Roberto Esposito: U.O. di Malattie Infettive – Policlinico di Modena
- Prof. Bruno Gridelli: Istituto Mediterraneo per i Trapianti e Terapie ad Alta Specializzazione, ISMETT-Palermo.

- Dott.ssa Giovanna Panarello: Istituto Mediterraneo per i Trapianti e Terapie ad Alta Specializzazione, ISMETT-Palermo
- Prof. Eugenio Santoro: IRCCS IFO Regina Elena - Roma.
- Prof. Paolo Costigliola: 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. Umberto Valente: Dipartimento di Scienze Chirurgiche Specialistiche, Anestesiologia e Trapianti - Azienda Ospedaliera San Martino – Genova
- Prof Dante Bassetti: Clinica Malattie Infettive, Azienda Ospedaliera San Martino - Genova
- Prof. Fabrizio Bresadola: Dipartimento di Chirurgia Generale e dei Trapianti, Policlinico Universitario di Udine.
- Dott. Pierluigi Viale: Clinica di Malattie Infettive, Dipartimento di Ricerche Mediche e Morfologiche, Policlinico Universitario di Udine.
- Prof Vincenzo Mazzaferro: Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori - Milano
- Dott. Enrico Regalia: Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori - Milano
- Dott. Giampiero D'Offizi: Istituto Nazionale per le Malattie Infettive IRCCS “L. Spallanzani” - Roma
- Dott Pasquale Narciso: Istituto Nazionale per le Malattie Infettive IRCCS “L. Spallanzani” - Roma

### **1.5 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 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
  - Ricerca di resistenza per i farmaci anti-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 il Centro di Malattie Infettive di riferimento ed autorizzate sulla base di documentata garanzia di adeguatezza nella gestione di 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 fegato nei pazienti con grave insufficienza epatica, sulla base degli eccellenti risultati riportati, rappresenta oggi nel nostro Paese una procedura clinica consolidata con risultati, in termini di sopravvivenza, superiori alla media internazionale. Poiché il trapianto di fegato risulta essere una procedura estremamente complessa e onerosa dal punto di vista assistenziale e, poiché si continua a registrare un'elevata letalità 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 fegato 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 aa, 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.

Le malattie epatiche da HCV e da HBV hanno una storia naturale di difficile valutazione, data la lunga fase di decorso silente prima che compaiano i segni di una epatopatia avanzata. In soggetti adulti non immunocompromessi è comunque assai raro che una epatopatia virale porti a complicanze o morte prima che siano trascorsi almeno 20 anni dalla infezione primaria. Cofattori come il consumo di alcool possono accelerare significativamente il tempo di progressione in fibrosi. Numerosi studi mostrano, in pazienti con coinfezione HIV/HCV, una velocità di progressione in cirrosi che in media è assai più elevata rispetto ai soggetti non coinfeziti (6-8). Ciò si traduce in una elevata morbosità e mortalità per cirrosi nei soggetti HIV+ (9-13). Di fatto attualmente in Italia oltre il 30% delle morti in pazienti HIV positivi è riconducibile a causa epatica (cirrosi, epatocarcinoma, epatite cronica riacutizzata) (14). Vanno sottolineati anche i problemi relativi alla epatotossicità della HAART in presenza di una epatopatia cronica (15-18). Mentre la HAART non ha alcun effetto sui livelli di replicazione di HCV, e solo alcuni farmaci anti-HIV su quelli di HBV, la

presenza di una malattia epatica avanzata rappresenta sempre più spesso una controindicazione all'uso dei farmaci antiretrovirali e all'adozione di regimi HAART. Per converso, la tossicità legata a questi farmaci può costituire un ulteriore cofattore di progressione della malattia da HCV o HBV. Il trapianto epatico nel paziente HIV con cirrosi avanzata da HCV o HBV potrebbe quindi consentire la reintroduzione di una HAART efficace.

Le premesse di cui sopra hanno indotto alcuni centri europei e statunitensi a riconsiderare la possibilità del trapianto di fegato nei soggetti con infezione da HIV. Ad oggi sono stati eseguiti complessivamente, in epoca HAART, più di 50 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 (19-30). Sulla base della esperienza clinica sino ad ora limitata, il trapianto di fegato in soggetti con infezione da HIV deve essere peraltro ritenuto attività sperimentale e quindi ricompresa nelle norme di buona pratica clinica. La metodologia della buona pratica clinica è strumento di 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.

In conclusione, le limitate esperienze di trapianto di fegato in soggetti con malattia epatica terminale ed infezione da HIV, evidenziano un tasso di sopravvivenza ad un anno dal trapianto sostanzialmente sovrapponibile a quello dei soggetti senza infezione da HIV (73,3% vs 79%). Il limite principale delle casistiche sino ad oggi riportate è rappresentato dalla brevità del periodo di osservazione (*follow-up*) post-trapianto che risulta essere mediamente di 10,7 mesi. Va peraltro sottolineato che la letalità per cirrosi nei pazienti con infezione da HIV risulta essere oggi nel nostro Paese pari ad oltre il 30% e che la mortalità ad un anno dei pazienti senza infezione da HIV inseriti in lista di attesa per trapianto di fegato risulta essere di oltre il 50%. Risulta pertanto evidente che, sulla base dei risultati sino ad oggi conseguiti e della breve attesa di vita dei soggetti con cirrosi ed infezione da HIV, il trapianto di fegato si pone come una concreta possibilità di sopravvivenza per soggetti altrimenti gravati da una prognosi infausta a breve termine. Il presente programma, che si propone di allungare sino a cinque anni il tempo di osservazione, consentirà inoltre di stabilire, sulla



base dei risultati conseguiti, la reale opportunità di proseguire con il trapianto di fegato nei soggetti con infezione da HIV.

### 3. Disegno del programma

Osservazionale, multicentrico, non randomizzato

### 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. 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.

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.

#### 4.1 Criteri aggiuntivi di inclusione

- Infezione da HIV documentata
- Capacità di fornire/acquisire 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 e HIV-1- RNA *undetectable* al momento dell'inclusione in lista
- Pazienti con malattia epatica scompensata e, per tale motivo, intolleranti a precedente terapia antiretrovirale, con conta dei linfociti CD4  $\geq 100/\text{mmc}$  e documentata risposta alla terapia antiretrovirale nell'ultimo ciclo terapeutico.
- *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)

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

***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.***

#### **4.2 Criteri di 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 30-50 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 una 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) in associazione a vitamina B6 per 6 mesi a partire dalla 30° giornata post-trapianto. 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 antiretrovirali.

- 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 #
- 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. È infatti dimostrato che la somministrazione di cotrimoxazolo a basso dosaggio è 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 fegato, 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) a giorni alterni in associazione ad acido folico nel corso dei primi 6 mesi post-trapianto. In pazienti che presentano al 6° mese livelli di CD4  $\leq$  200/mm<sup>3</sup> la profilassi andrà proseguita come raccomandato dalle linee guida (31). 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 va effettuata con ganciclovir (5 mg/kg b.i.d. e.v.) o valganciclovir (900 mg b.i.d. per os) per almeno 14 giorni o sino alla negativizzazione dell'antigenemia secondo le seguenti modalità:

1. alla prima positivizzazione della antigenemia o della DNAemia se il ricevente e' 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 e' sieropositivo per HCMV;
3. ad ogni livello di antigenemia e/o DNAemia se il paziente deve essere sottoposto a trattamento antirigetto.

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

In caso di persistenza di livelli elevati di antigenemia o di DNAemia o di incremento dell'antigenemia in associazione a positività della viremia va fortemente sospettata la presenza di 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 di 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. Si raccomanda la sorveglianza dell'infezione da *Candida*, con particolare riguardo all'esofagite.

## **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 (32-33).

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

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 tacrolimus ed inibitori non nucleosidici della transcriptasi inversa (NNRTI) anche se le concentrazioni plasmatiche di tacrolimus, somministrato alla dose di 0.1 mg/kg/die, sono risultate significativamente più elevate.

Il trattamento degli episodi di rigetto verrà effettuato secondo gli schemi convenzionali evitando l'impiego di ATG o anticorpi monoclonali, se non strettamente necessario.

### **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, ma deve essere ripresa il più precocemente possibile.

### **7.2 Recidiva dell'epatite cronica da HCV**

La profilassi della recidiva dell'infezione da HCV verrà effettuata mediante trattamento con interferone pegilato associato a ribavirina. Nei pazienti che assumono ddI quest'ultimo andrà 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.

La profilassi va iniziata, non appena le condizioni cliniche del paziente lo consentano, auspicabilmente nelle prime 2-4 settimane post trapianto o, in casi selezionati di candidati in classe A secondo Child con HCC, in fase pretrapianto, al fine di ridurre la viremia di HCV e la probabilità di reinfezione. Si raccomanda uno stretto monitoraggio di HCV-RNA quantitativo su sangue periferico (ai giorni 0,7,14,28 e quindi mensilmente), indipendentemente dall'inizio di profilassi o terapia antivirale specifica, così come nei pazienti con viremia da HCV stabilmente non rilevabile pre-trapianto, al fine di documentare l'eventuale recidiva ed iniziare tempestivamente il trattamento antivirale. Allo scopo di stabilire l'entità del danno epatico correlato alla reinfezione ed escludere altre cause di danno epatico, si raccomanda, prima di iniziare il trattamento antivirale, l'esecuzione di una biopsia epatica. Successive biopsie potranno essere effettuate, su indicazione del Centro Trapianti e dell'U.O. di Malattie Infettive, per il monitoraggio della risposta alla terapia o per documentare altre cause di danno epatico. Il trattamento antivirale andrà effettuato con Interferone pegilato + Ribavirina ovvero Interferone ricombinante + Ribavirina secondo i protocolli in uso presso le strutture deputate alla gestione del follow-up.

Durata della terapia: si consiglia di proseguire il trattamento per un anno nel post-trapianto e fino al trapianto se la terapia viene iniziata nel pre-trapianto.

Farmaci concomitanti: sarà consentito l'uso di fattori di crescita per prevenire e/o superare le citopenie secondarie alla terapia. L'uso contemporaneo alla Ribavirina di ddI e/o d4T e/o AZT e/o Micofenolato e/o Azatioprina andrebbe possibilmente evitato.

### **7.3 Epatite B : prevenzione e trattamento della recidiva**

La profilassi della recidiva dell'infezione da HBV verrà effettuata mediante somministrazione a tempo indefinito di immunoglobuline anti-HBs titolate per mantenere i livelli plasmatici > 100 UI/ml e lamivudina (100 mg/die se non specificamente prevista dal protocollo HAART, altrimenti 300 mg/die). Nei pazienti con mutazioni nel genoma di HBV associate a resistenza alla lamivudina, verrà aggiunto adefovir o tenofovir.

### **7.4 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. A 12, 24, 36 e 60 mesi a tutti i pazienti verrà inoltre eseguita una biopsia epatica.

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

Verranno considerati effetti collaterali ed 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 di 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 candidati a trapianto negli stessi centri osservati consecutivamente e con caratteristiche demografiche ed eziologia dell’epatopatia comparabili a quelle dei pazienti HIV+.

A tal fine ogni centro infettivologico che propone l’immissione in lista di un candidato al trapianto dovrà fornire, per ogni candidato, due pazienti con infezione da HIV ed insufficienza epatica



potenzialmente trattabile con trapianto ma non ammissibile per mancanza dei criteri. Tali pazienti saranno sottoposti agli stessi controlli clinici e bioumorali previsti dal presente protocollo ed al congelamento dei materiali biologici. Per tale attività dovrà essere richiesto specifico Consenso Informato.

### **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 tutti 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. Eyster ME, Diamondstone LS, Lien JM, Ehmann WC, Quan S, Goedert JJ. Natural history of hepatitis C virus infection in multitransfused hemophiliacs: effect of coinfection with human immunodeficiency virus. The Multicenter Hemophilia Cohort Study. J Acquir Immune Defic Syndr. 1993 Jun;6(6):602-10;
7. Martin P, Di Bisceglie AM, Kassianides C, Lisker-Melman M, Hoofnagle JH. Rapidly progressive non-A, non-B hepatitis in patients with human immunodeficiency virus infection. Gastroenterology. 1989 Dec;97(6):1559-61.;
8. Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, Charlotte F, Azria F, Coutellier A, Vidaud M, Bricaire F, Opolon P, Katlama C, Poynard T. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. The Multivirc Group. Hepatology. 1999 Oct;30(4):1054-8).
9. Puoti M, Bonacini M, Spinetti A, et al. Liver fibrosis progression is related to CD4 cell depletion in patients coinfecting with hepatitis C virus and HIV. J Infect Dis 2001; 183: 134-7.;

10. García-Samaniego J, Soriano V, Castilla J, et al. Influence of hepatitis C virus genotypes and HIV infection on histological severity of chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1130-4;
11. Soto B, Sánchez-Quijano A, Rodrigo L, et al. HIV infection modifies the natural history of chronic parenterally-acquired hepatitis C with an unusually rapid progression to cirrhosis. *J Hepatol* 1997; 26: 1-5.;
12. Lesens O, Deschenes M, Steben M, Belanger G, Tsoukas C. Hepatitis C virus is related to progressive liver disease in HIV-positive hemophiliacs and should be treated as an opportunistic infection. *J Infect Dis* 1999;179:1254-8 ;
13. Di Martino V, Ezenfis J, Tainturier M, et al. Impact of HIV coinfection on the long-term outcome of HCV cirrhosis. 8<sup>th</sup> CROI, Chicago, Feb 2001 [Abstract 567]).
14. S.Conti, et al. *JAIDS* 2002;29:105-107.
15. Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection. *JAMA*. 2000 Jan 5;283(1):74-80;
16. Montaner J, Reiss P, Cooper D, et al. A randomized double blind trial comparing combinations of nevirapine, didanosine, and zidovudine for HIV-infected patients: the INCAS trial. Italy, Netherlands, Canada and Australia Study. *JAMA* 1998; 279: 930-7;
17. Martinez E, Blanco JL, Arnaiz JA, Perez-Cuevas JB, Mocroft A, Cruceta A, Marcos MA, Milinkovic A, Garcia-Viejo MA, Mallolas J, Carne X, Phillips A, Gatell JM. Hepatotoxicity in HIV-1-infected patients receiving nevirapine-containing antiretroviral therapy. *AIDS*. 2001 Jul 6;15(10):1261-8;
18. Torriani F. Soriano V. Chronic hepatitis C in HIV- infected individuals. *AIDS Reviews* 2000; 2: 168-77.
19. Spital A. Should all human immunodeficiency virus-infected patients with end-stage renal disease be excluded from transplantation? *Transplantation* 1998; 65:1187-1191.
20. Sheikt AM. et al: Concomitant human immunodeficiency virus protease inhibitor therapy markedly reduces tacrolimus metabolism and increase blood levels *Transplantation* 1999, 68:307-309.
21. Ragni M, Dodson SF, Hunt S et al..Liver Transplantation in a Hemophilia Patient With Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Blood* 1999;93:1113-5.
22. 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.

23. Keay S., Oldach D., Redfield R. et al. Organ transplantation in the HIV-infected patient. *Current Opinion in Organ Transplantation* 2000, 5:217-223.
24. Gow J., Mutimer D.. Liver transplantation for an HIV-positive patient in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2001;15:291-292.
25. Prachalias A, Pozniak A, Taylor C. Liver transplantation in adults coinfectd with HIV. *Transplantation* 2001; 72:1684-1688.
26. Gow J., Pillay D., Mutimer D. Solid organ transplantation in patients with HIV infection. *Transplantation* 2001, 72; 177-181.
27. Stock P., Roland M., Carlson L. Solid organ transplantation in HIV-positive patients. *Transplantation Proceedings* 2001, 33; 3646-3648.
28. Abstract CROI 2002
29. Abstract ATC 2002
30. 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.
31. Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-infected persons – 2002. *MMWR* 2002;51:1-51.
32. Karpas A et al, *PNAS* 1992;
33. Thali et al, *Mol Med Today* 1995.
34. Brinkman K et al, *Ann Intern Med* 1998