

CENTRO NAZIONALE TRAPIANTI - COMMISSIONE NAZIONALE AIDS

PROGRAMMA TRAPIANTO DI FEGATO DA DONATORE CADAVERE IN SOGGETTI HIV POSITIVI

PARTE I

IL TRAPIANTO EPATICO NEI SOGGETTI CON INFEZIONE DA HIV¹

Criteria di idoneità dei Centri Trapianti.

**Protocollo per la selezione, per il trattamento immunosoppressivo
e antiretrovirale ed il monitoraggio post-trapianto.**

Caratteristiche del Programma:

Programma sperimentale 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

Interazione 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

¹ Testo approvato dal Centro Nazionale Trapianti, Commissione Nazionale Aids, Consiglio Superiore di Sanità. Per la conclusione dell'iter deliberativo si attende l'approvazione dei Comitati Etici e delle Aziende Sanitarie.

Disegno del programma

Osservazionale, multicentrico, non randomizzato.

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 Trapianto.

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, non controllato, non randomizzato, 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 Lazzaro 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. Ignazio Roberto Marino: Direttore Istituto Mediterraneo Trapianti e Terapie ad Alta Specializzazione – ISMETT - Palermo
- Prof. Antonio Daniele Pinna: Direttore Unità Trapianto Multiviscerale/Fegato - Azienda Ospedaliera di Modena

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 Anti-Retroviral 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 costituire la possibilità per la ripresa di una HAART efficiente.

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. Il trapianto in soggetti con infezione da HIV deve essere pertanto ritenuto *attività sperimentale* e come tale ricadere 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 Tra-

pianto di competenze plurispecialistiche in grado di garantire una corretta gestione della terapia antirigetto e delle problematiche correlate all'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 $\geq 350/\text{mmc}$.
- Pazienti in terapia antiretrovirale con conta dei linfociti CD4+ $\geq 350/\text{mmc}$ stabile da almeno 12 mesi e con incremento di almeno il 25% dall'inizio della terapia antiretrovirale. 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 $\geq 200/\text{mmc}$ 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 (b-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 AIDS negli ultimi 2anni
- Diagnosi di Sarcoma di Kaposi viscerale
- 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 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 immunologia 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
- Intradermoreazione con 5 unità di PPD (da considerarsi positiva se di diametro ≥ 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 anti-retrovirali.
- Sierologia per la Lue. Tutti i pazienti che presentano una positività 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 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 dì 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
- Coprocultura # + 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 naturale o vaccinale)
- Vaccinazione anti epatite A (nei soggetti sprovvisti di immunità naturale 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*, *Nocardia* spp. 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 primaria sistematica in tutti i pazienti mediante l'impiego di cotrimoxazolo (160 mg di TMP) al dì 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/mm³ la profilassi andrà proseguita come raccomandato dalle linee guida (31). Tale profilassi risulta inoltre efficace anche nel prevenire la neurotoxoplasmosi e le infezioni da *Nocardia* spp.

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 va effettuata con ganciclovir (5 mg/kg b.i.d. e.v.) 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 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 di antigenemia se il paziente deve essere sottoposto a trattamento anti-rigetto.

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 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.

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

È 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). Deve essere evitato l'impiego di ATG, OKT3, rituximab e basiliximab. Si sconsiglia l'impiego protratto di 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 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.

7.3 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.

7.4 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 ddl 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.

7.5 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 > 1000 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.

7.6 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 e 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 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 e quattro pazienti HIV positivi non epatopatici senza coinfezione con virus epatitici appaiati per carica virale e numero di linfociti circolanti CD4+. Tali pazienti saranno sottoposti agli stessi controlli clinici e bioumorali previsti dal presente pro-

toocollo 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 tutte i Centri Trapianto coinvolti. L'approvazione deve essere formalizzata con atto ufficiale del Legale Rappresentante.

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. 8th 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 antiretrovi-

- ral 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;

Parte II

MODULO DI INFORMAZIONE PER IL PAZIENTE

Premessa

Le persone con infezione da HIV e contemporanea infezione da virus dell'epatite B e/o dell'epatite C presentano rischio elevato di sviluppare una malattia epatica cronica severa. Sin ad ora queste persone sono state escluse dalla procedura di trapianto, principalmente a causa della diffusa convinzione che l'immunosoppressione necessaria per la procedura del trapianto potesse peggiorare il decorso dell'infezione da HIV.

L'attuale armamentario terapeutico per l'infezione da HIV ha determinato un netto miglioramento della sopravvivenza a lungo termine e una marcata riduzione dell'incidenza di AIDS, permettendo di considerare adesso alcuni soggetti con infezione da HIV candidabili per il trapianto.

In Italia, sulla base delle primissime esperienze disponibili, ancora limitate in termini di consistenza numerica e durata del follow-up, condotte all'estero, il Centro Nazionale Trapianti e la Commissione Nazionale AIDS hanno promosso un Programma sperimentale con lo scopo di valutare sicurezza ed efficacia del trapianto di fegato da donatore cadavere nel trattamento dell'insufficienza epatica terminale in soggetti con infezione da HIV.

Mi è stato richiesto di partecipare a questo Programma poiché sono affetto/a da con malattia epatica grave che risponde ai criteri di immissione in lista per trapianto di fegato e sono portatore/portatrice di infezione da HIV.

PROCEDURE

Se aderirò al programma e firmerò questo Consenso Informato, sarò sottoposto/a alle seguenti procedure:

Screening: In aggiunta alle indagini, immunologiche, strumentali e bioumorali necessarie per l'inserimento in lista per trapianto di fegato, sarò sottoposto/a ad esami e procedure per determinare la mia idoneità a partecipare al programma. Sarà attentamente valutata la mia anamnesi remota e recente e ogni terapia anti-HIV che ho assunto e/o che sto assumendo. Sarò sottoposto/a ad un esame fisico completo e ad una radiografia del torace. Saranno raccolti campioni di urine, espettorato e circa 25 ml del mio sangue per esami di

laboratorio, che includono i test per la sifilide, l'epatite B e C e altri patogeni opportunisti, esami biochimici, tossicologici, la conta dei linfociti CD4+, la carica virale (HIV-RNA; quantità di HIV nel mio sangue), e test immunologici (test per valutare il mio sistema immunitario). Sulla base dei risultati della sierologia per la sifilide, potrebbe essere necessario prelevare un campione del mio liquido cerebrospinale (il fluido che circonda il mio cervello e il mio midollo spinale). Per questa procedura, mi sarà chiesto di stendermi su un lettino in decubito laterale, con le gambe raccolte al mio torace e ambedue le braccia raccolte attorno alle ginocchia. Una leggera anestesia locale verrà applicata nella zona dove il fluido verrà prelevato. Un ago sottile viene inserito tra due vertebre, in zona lombare. Una volta che l'ago verrà posizionato, verranno prelevati circa 5 ml di fluido. L'esecuzione di questa procedura richiede circa trenta minuti.

Se sono donna in età fertile una parte del sangue raccolto sarà utilizzata per il test di gravidanza. Se sarò gravida, non mi sarà possibile partecipare a questo Programma. Non dovrò rimanere gravida o pianificare una gravidanza durante questo studio. Sarò sottoposta a Pap-test per raccogliere cellule della mia cervice uterina. Per questa procedura, sarò sottoposta a visita ginecologica e uno strumento chiamato "speculum" sarà usato per esaminare la mia cervice. Con una minuscola spazzola e una spatola saranno raccolte le cellule per un'analisi al microscopio.

Sarà rivalutato il mio status vaccinale. Se il mio stato di immunizzazione non risulterà adeguato o i miei test per le epatiti risulteranno negativi, mi verranno praticate iniezioni nel muscolo del braccio per ogni singolo vaccino contro la polmonite, l'epatite A e l'epatite B. Sarò sottoposto/a ad un test cutaneo per la tubercolosi (PPD) che mi sarà somministrato mediante un'iniezione di liquido contenente la sostanza per l'esecuzione del test, per via intradermica sulla superficie del mio braccio. Dovrò rimanere presso la struttura ospedaliera per almeno 20 minuti dopo l'iniezione per valutare ogni possibile reazione. Mi sarà richiesto di ritornare dopo 48 ore per valutare l'esito del test cutaneo praticato. In caso di positività dell'intradermoreazione verranno effettuati ulteriori accertamenti e verrò sottoposto a trattamento preventivo con farmaci antitubercolari.

Se i medici lo riterranno opportuno per il completamento della mia valutazione neurologica o delle condizioni mentali, verrò sottoposto/a a Risonanza Magnetica cerebrale per escludere alcune infezioni. Per questa procedura, sarò disteso in un letto molto stretto che sarà posto in un tunnel stretto aperto alle estremità. Giacerò in questo modo per circa un'ora e durante questo periodo sentirò un rumore di fondo.

Sulla base dei risultati della Risonanza Magnetica, potrebbe essere necessario prelevare un campione del mio liquido cerebrospinale (il fluido che circonda il mio cervello e il mio midollo spinale), secondo le modalità descritte in precedenza.

Idoneità al trapianto: se questi test ed esami stabiliranno la mia idoneità a partecipare e io sarò d'accordo a continuare la mia partecipazione, verrò posto/a in una lista e preparato/a a ricevere un trapianto di fegato da donatore cadavere, appena un organo idoneo si renderà disponibile. L'attesa di un organo potrà richiedere un periodo variabile da alcuni mesi ad alcuni anni. L'assegnazione dell'organo avverrà secondo le norme esistenti che regolamentano questa attività. La partecipazione a questo Programma non mi fornirà la garanzia che un organo idoneo diventi disponibile. Nell'attesa di ricevere un fegato per il trapianto, mi sarà richiesto di avere una conta dei linfociti CD4+ e una viremia plasmatica HIV, effettuati a cadenza bimestrale presso il mio centro di riferimento e dovrò inviare l'esito via FAX ai Responsabili di questo Programma. La mia idoneità sarà determinata sulla base della più recente determinazione dei CD4+ e della carica virale, effettuati non oltre le otto settimane prima del trapianto.

Ricovero: Durante il ricovero per le procedure per il trapianto sarò visitato quotidianamente per un esame fisico, sarò sottoposto ad esami bioumorali ed immunologici, alla valutazione delle terapie e all'attento studio dei miei sintomi.

Terapie: Sarò sottoposto/a a terapie immunosoppressive che consistono in ciclosporina, tacrolimus prednisone (cortisone), e/o micofenolato mofetil. La terapia antiretrovirale consisterà in combinazioni di farmaci approvati per il trattamento dell'infezione da HIV, in accordo con il mio Centro di provenienza.

Visite di valutazione post-trapianto: dopo il ricovero verrò sottoposto/a a numerose visite cliniche (almeno 14 nel primo anno successivo al trapianto; almeno ogni 12 settimane nel corso del secondo e terzo anno; ogni sei mesi nel quarto e quinto anno). Ad ogni visita verrà effettuata una valutazione fisica, laboratoristica, un RX del torace. Il PPD verrà ripetuto ogni 6 mesi se sarò risultato negativo in occasione dello screening pre-trapianto.

Dovrò effettuare delle biopsie epatiche con cadenza annuale nel corso dei primi cinque anni post-trapianto. Biopsie epatiche per individuare le cause di alterazioni della funzionalità epatica (reazioni di rigetto, epatiti infettive, etc.) verranno effettuate in base alle necessità cliniche a discrezione dei medici del Centro Trapianti.

Per motivi di sicurezza, dovrò mantenere costantemente informato lo Staff medico dei nuovi farmaci che assumerò per qualunque ragione, o sarò intenzionato/a ad assumere. Per tale motivo, potrò essere sottoposto/a a test di laboratorio, strumentali aggiuntivi, allo scopo di monitorare le mie condizioni generali.

Determinazioni dei livelli ematici di farmaci: Una parte del sangue raccolto in occasione di ogni visita verrà utilizzato per la determinazione plasmatica del livello dei farmaci antire-

trovirali e immunosoppressori. Inoltre, durante il periodo della durata del presente programma, campioni di sangue saranno raccolti ad intervalli orari determinati, nell'arco di 24 ore, come segue: durante il ricovero per le procedure e ogni qualvolta verranno modificati i farmaci della terapia anti-retrovirale o di quella immunosoppressiva, o in occasione degli episodi di rigetto. In caso di fondato sospetto clinico verrà sottoposto/a a controllo tossicologico urinario.

Congelamento di campioni di sangue: Una parte del sangue raccolto durante le visite di controllo alle quali sarò sottoposto/a, verrà congelato per studi futuri. I campioni verranno congelati e conservati in forma anonima ed identificabili solo con codice, presso l'Istituto Nazionale delle Malattie Infettive – L.Spallanzani – con sede a Roma. Solo personale di ricerca avrà accesso a questo materiale. Io sarò informato/a circa gli esiti di tali future ricerche ritenuti rilevanti per il mio stato di salute. Posso acconsentire o rifiutare, esplicitandolo nell'ultima pagina di questo documento di Consenso Informato.

Contracezione: Devo praticare un efficace sistema di prevenzione della gravidanza nel corso di questo programma, poiché la gravidanza non è ritenuta compatibile con le pratiche di trapianto e le successive terapie previste.

Esclusione dal programma: Posso essere escluso/a dal programma senza il mio consenso per le seguenti ragioni:

- Gravidanza o allattamento;
- Perdita dei criteri di idoneità;
- Incapacità di rispettare gli appuntamenti o di seguire con precisione le istruzioni previste dal programma;
- Sviluppo di effetti collaterali gravi determinati dai farmaci previsti dal programma;
- Cancellazione o sospensione del programma.

RISCHI/DISAGI

Procedura di trapianto: Il trapianto di fegato nei soggetti con infezione da HIV è una pratica sperimentale, per tanto alcuni rischi aggiuntivi sono sconosciuti.

Periodo di attesa: Poiché potrei aspettare a lungo prima che sia reperito un fegato compatibile, potrei non mantenere i criteri di idoneità previsti dal presente programma.

Le terapie immunosoppressive necessarie al trapianto includono la ciclosporina, il tacrolimus, il micofenolato mofetil, e gli steroidi (cortisonici) e la loro assunzione potrebbe peggiorare l'infezione da HIV, con il risultato di una progressione verso l'AIDS conclamata, con

aumento delle infezioni opportunistiche e conseguente possibile morte. Questi farmaci potrebbero anche determinare una più rapida progressione delle infezioni che interessano il fegato, quali il virus dell'epatite B e dell'epatite C.

Ciclosporina e Tacrolimus riducono la funzionalità del sistema immunitario, determinando una maggiore suscettibilità alle infezioni. In uno studio di pazienti con infezione avanzata (AIDS), ciò ha determinato un rischio aumentato di infezioni correlate ad AIDS. Gli effetti collaterali osservati nei pazienti che assumono ciclosporina o tacrolimus consistono in cefalea, diarrea, nausea, vomito, agitazione ed intorpidimento. È possibile un peggioramento della funzionalità renale (tossicità renale) o un aumento della glicemia, rare dopo una singola dose. Il trattamento cronico con ciclosporina o tacrolimus comprende tossicità renale, aumento della glicemia, aumento della pressione arteriosa, e aumentato rischio di infezioni e neoplasie causate dalla soppressione del sistema immunitario.

È noto che la ciclosporina o il tacrolimus possono determinare effetti collaterali al feto e non devono essere assunte dalle donne gravide o che allattano.

Ciclosporina o tacrolimus in combinazione con anti-retrovirali: non è ancora completamente noto come interagiscano fra loro gli immunosoppressori ed i farmaci anti-retrovirali. I trattamenti di combinazione fra queste due classi di farmaci potrebbero causare l'incremento degli effetti collaterali. Esiste anche la possibilità che questi farmaci determinino l'aumento o la diminuzione dei livelli plasmatici dei farmaci anti-retrovirali, con la conseguente ridotta soppressione della replicazione del virus HIV e una progressione dell'infezione data la diminuita/assente efficacia dei farmaci che assumo. Livelli ridotti ed inefficaci di farmaci anti-retrovirali possono essere la causa del peggioramento dell'infezione e determinare una maggiore suscettibilità allo sviluppo di infezioni opportunistiche.

Micofenolato mofetil è un potente farmaco immunosoppressore che ha dimostrato una alta efficacia nella prevenzione del rigetto. Gli effetti collaterali più frequenti sono la diarrea, la nausea, il vomito, il dolore addominale, la stipsi, la perdita dell'appetito e la difficoltà nella digestione. Sono state inoltre osservate anemia, piastrinopenia, e leucopenia.

Prednisone è un potente immunosoppressore che è usato per il mantenimento per contribuire al mantenimento della funzione del fegato trapiantato e per il trattamento degli episodi di rigetto acuto. Gli effetti immunosoppressori di questo farmaco possono contribuire ad aumentare la suscettibilità alle infezioni.

I comuni effetti collaterali osservati nei soggetti che assumono cronicamente il prednisone sono cambiamenti del comportamento, aumento dell'appetito, ulcerazioni gastro-duo-

denali, modificazioni della massa muscolare e grassa, assottigliamento della cute, aumento della glicemia, aumento del rischio di soppressione corticosurrenalica e di suscettibilità alle infezioni virali, batteriche e fungine.

Vaccinazione anti-pneumococcica (Pneumovax“23): Sono comuni il dolore, la sensazione di calore, l'arrossamento e la tensione nel punto dove è avvenuta l'iniezione, che usualmente si può protrarre per meno di 48 ore. Occasionalmente si può osservare una reazione febbrile della durata di meno di 24 ore, successive la vaccinazione. Può raramente seguire anche una sintomatologia di tipo influenzale. Raramente sono state descritte severe reazioni allergiche, eruzioni cutanee estese, artriti, dolori articolari e ingrossamento dei linfonodi. Pazienti con alcune malattie del sangue, possono sviluppare piastrinopenia o anemia.

Le reazioni locali (limitate al punto di iniezione) sono più frequenti tra quei soggetti già sottoposti a questo tipo di vaccinazione.

Vaccinazione anti-epatite A (HAVRIX): Molti degli effetti sono lievi e durano meno di 24 ore. Il più frequente è il dolore nel punto dell'iniezione (fino al 56%). La cefalea è segnalata dal 14% degli adulti. Altri effetti collaterali sono la sensazione di calore, l'arrossamento e la tensione nel punto dove è avvenuta l'iniezione, la spossatezza, la febbre, la sensazione di malessere, la perdita dell'appetito o la nausea.

Meno dell'1% delle iniezioni è associato eruzioni cutanee estese, secchezza delle fauci, dolore allo stomaco, diarrea, modificazioni del gusto, vomito, dolore articolare e muscolare, ingrossamento dei linfonodi o problemi neurologici. La vaccinazione per l'epatite A è raccomandata per le persone a rischio aumentato di infezione. La vaccinazione di una persona che è già immune per l'epatite A non aumenta il rischio di effetti collaterali.

Biopsia epatica: Un'agobiopsia epatica può determinare sanguinamento nella cavità peritoneale in circa 1 caso su 1000. Il sanguinamento grave può richiedere l'intervento chirurgico urgente. Il rischio di morte riconducibile a complicanze di una biopsia epatica è stimato in 1 caso su 10 000 biopsie epatiche. In casi rari la biopsia può determinare un danno a carico di altri organi addominali o toracici. Circa 1 soggetto ogni 50 riferisce dolore significativo dopo biopsia epatica.

Test cutaneo per la TBC (PPD): Le reazioni nel sito di inoculo possono comprendere sensazione di tensione, prurito, e formazione di vescica.

Risonanza Magnetica: Dato che la macchina agisce come un grande magnete essa può determinare il movimento di oggetti metallici. Se ho materiale metallico o schegge nel mio corpo (frammenti negli occhi, clip, impianti acustici, stimolatori nervosi pace maker) non potrò

sottopormi a questo esame. Potrò essere inoltre colto/a da crisi di claustrofobia, o di disturbo determinato dal rumore di fondo. Al momento dell'esecuzione dell'esame, potrebbe essere richiesto di trattenere il respiro per un certo periodo di tempo e questo potrebbe risultare disagiata. Posso avvertire un aumento della mia temperatura corporea durante l'esame. Inoltre, sono possibili reazioni allergiche al mezzo di contrasto che verrà utilizzato

Il rischio per il feto derivante dalla Risonanza Magnetica è ignoto.

Puntura Lombare può causare disturbo locale, dolore ipotensione arteriosa e molto raramente infezione del sito di iniezione. Il più diffuso effetto collaterale è la cefalea causata dal prelievo di liquido cefalorachidiano. In alcuni casi la cefalea può essere severa e può durare alcuni giorni fino ad una settimana. La cefalea può essere trattata con antidolorifici.

Radiazioni: Partecipando a questo programma riceverò una dose significativa di radiazioni, maggiore di quella derivante dalla naturale esposizione, e può condurre ad un rischio teorico. Se sono particolarmente interessato alle esposizioni a radiazioni, potrò discuterne con gli sperimentatori.

Prelievo di sangue può determinare modesto disagio, dolore, sanguinamento o bruciore nel punto di iniezione e raramente infezione.

Pap Test: Questa procedura può essere disagiata per la posizione e l'utilizzo dello speculum. Può seguire un modesto sanguinamento.

Posizionamento di catetere può determinare modesto disagio, dolore, sanguinamento o bruciore nel punto di inserzione e complicarsi con una infezione.

Nuovi rischi potenziali ed ignoti: Possono esistere rischi che sono al momento ignoti. Io sarò puntualmente informato circa ogni novità che emergerà durante il programma che possa condizionare la mia decisione di continuare la partecipazione.

Privacy: La partecipazione al programma sottintende la tutela della mia privacy secondo le normative in vigore in Italia. Sarò sottoposto a screening tossicologici. Le cartelle cliniche e ambulatoriali saranno esaminate da personale medico autorizzato dal Centro Nazionale Trapianti. Firmando questo Consenso Informato, lo acconsento che le mie cartelle cliniche possano essere valutate e studiate per la buona conduzione del Programma. In nessun report o pubblicazione saranno utilizzate le identità personali. Se accetto di partecipare a questo Programma, sarà creata una mia cartella clinica presso il Centro Trapianti dove verrò inserito in lista d'attesa e i miei dati saranno trasmessi al Centro Nazionale Trapianti.

Trattamento ed eventuali compensi per complicanze o effetti indesiderati correlati alle procedure previste dal programma.

Se svilupperò complicanze quale conseguenza di essere parte di questo studio, riceverò tutti i trattamenti necessari per la loro risoluzione. I costi di trattamento verranno coperti dal Servizio Sanitario Nazionale, secondo le procedure già esistenti. Non è previsto alcun risarcimento per il paziente che sviluppi complicanze correlate alla procedura di trapianto o che manifesti progressione dell'infezione da HIV.

Benefit

Non sono previsti premi né compensi in denaro o in ogni altra forma. Avrò però attivamente contribuito alla comprensione degli aspetti scientifici del trapianto di fegato nei soggetti con infezione da HIV.

COSTI

Nessun costo diretto o indiretto aggiuntivo derivante dall'adesione a questo programma mi potrà mai essere addebitato.

Questo programma mi è stato spiegato dal Dr./Prof. _____
 _____ e le mie domande hanno ricevuto una risposta chiara ed esauriente. Io ho compreso i contenuti del Programma che mi è stato proposto.
 Se dovessi avere altre domande, potrò contattare il Dr./Prof. _____
 _____ al numero telefonico _____ o presso _____.

Firmando questo modulo di consenso, dichiaro di aver compreso tutte le affermazioni e spiegazioni in esso contenute.

CONSENSO

Mi sono state fornite copie datate e firmate del modulo di consenso.

LA PARTICIPAZIONE AL PROGRAMMA È VOLONTARIA. Io ho il diritto di declinare la partecipazione o cancellarmi in ogni momento senza pregiudizio o condizionamento delle cure mediche. Se parteciperò, devo sottoscrivere questo Consenso Informato.

 Nome e Cognome del paziente (stampatello)

 Firma del paziente

 Data

La persona considerata per il Programma non è capace di esprimere consenso perché minorenne. Mi è stato chiesto di acconsentire ad includere in questo Programma mio figlio/a o il bambino/a a me affidato come Tutore.

 Firma del Parente o del Tutore

 Data

 Firma della persona che ottiene il consenso

 Data

Acconsento al prelievo e alla raccolta del mio sangue per futuri test o studi.

Sì No

 iniziali del paziente

PARTE III

PROCEDURE

1. DEFINIZIONI

CMC: Comitato Medico Chirurgico

CRT: Centro di Riferimento Regionale Trapianti

U.O.: Unità Operativa

UNOS: United Network Organ Sharing

C.N.T.: Centro Nazionale Trapianti

2. CONTENUTO

3.1. Premessa

Questo documento ha la finalità di indicare:

1. i criteri e i metodi di valutazione clinico-strumentale del paziente valutabile ai fini dell'inserimento in lista per trapianto di fegato
2. i criteri e i metodi di valutazione clinico-strumentale necessari al follow up dei pazienti già inseriti in lista d'attesa
3. Le modalità di gestione del paziente in presenza di complicanze
4. Le indagini aggiuntive OBBLIGATORIE alle quali sottoporre il paziente HIV positivo.

3.2. Controlli clinico-strumentali sul paziente candidato al trapianto di fegato

Anamnesi, esame obiettivo, peso, altezza, pressione, polso

Esami di Laboratorio

• Biochimici Siero

Glucosio
Colesterolo totale
Trigliceridi
Azoto Ureico
Creatininemia
Acido urico
Proteine Totali
Elettroforesi Proteine
Bilirubina Frazionata
Colinesterasi

	Fosfatasi Alcalina Gamma GT GOT - GPT LDH Sodio Potassio Calcio Fosforo Magnesio Ferro Trasferrina Ferritina (gene HFE se elevata)
• Biochimici Urina (solo in caso di Insuff. Ren)	Urea urine Clearance creatinina Sodio Urina Potassio Urina
• Ematologia	Emocromo con formula Piastrine VES
• Urina	Esame completo urine
• Immunologia	Immunoglobuline dos. Crioglobuline e Criocrito (solo HBV e HCV) Autoanticorpi non-organo specifici
• Test Reumatici	Proteina C reattiva
• Markers tumorali	Alfa-Fetoproteina Ca 19-9 CEA CA 125 (nelle donne) CA15-3 (nelle donne) PSA (nei maschi)
• Ormoni TSH, FT3 - FT4	

Esami della funzionalità coagulativa

Attività protrombinica (INR)
Hepatoquick

Fibrinogeno
D-Dimero
Antitrombina III

Indagini sierologiche per malattie da virus

Sierologia per HIV
Sierologia per Cytomegalovirus
Sierologia per Epstein-Barr
Sierologia per Herpes Simplex
Sierologia per VZV
Sierologia per HHV-6
Sierologia per HHV-8
Sierologia per Toxoplasma
Sierologia per Lue (FTA Abs)
Sierologia per Parvovirus B19
NB: ripetere in occasione del controllo
trimestrale gli esami negativi

• **Markers Epatite**

Markers HBV (in caso di negatività vaccinare)
HBV-DNA (PCR)
Anti delta IgG e IgM
Anti HAV (in caso di negatività vaccinare)
Anti HCV (se positivo)
HCV-RNA quantitativo e Genotipo se Anti
HCV positività

• **Esami colturali per batteri e miceti**

Tampone nasale per MRSA
Coprocultura
Esame parassitologico delle feci (3 campioni)
Urinocoltura
Tampone faringeo
Esame colturale dell'espettorato
Tampone vaginale
Tutti questi esami da ripetere ogni 3 mesi

Esecuzione intradermoreazione PPD (Mantoux): 5UI da ripetere ogni 6 mesi se cutinegatività

Tipizzazione e gruppo sanguigno

Esami strumentali

Ecografia addominale completa (compresi vescica e prostata negli uomini) con studio Doppler epato-portale con quesito specifico di:

- pervietà vena porta;
- presenza di shunt spontanei spleno-renali

Rx torace in 2 proiezioni

Rachide lombare in 2 proiezioni

Ortopantomografia dentaria

PAP test ed eco pelvica, Mammografia se eseguita da più di un anno.

TC spirale dell'addome

Angiografia epatica (nei casi di sospetta trombosi portale)

Esofago-Gastro-Duodenoscopia con valutazione delle varici e gastropatia ipertensiva

Colonscopia (dopo i 50 anni)

Fundus oculi (solo nei pazienti diabetici)

Biopsia epatica (necessaria solo nei casi di epatopatia criptogenetica, eventualmente da eseguire per via transgiugulare se vi sono controindicazioni a quella percutanea)

ERCP e/o RM colangio nelle malattie colestatiche croniche non CBP

RM cerebrale negli etilisti

Consulenze specialistiche

Consulenza Psichiatrica

Cardiologica con Ecocardiogramma ed Elettrocardiogramma

Pneumologica e prove di funzionalità respiratoria

Neurologica ed EEG

Ginecologica con PAP-test se eseguiti da più di un anno

Chirurgica

Anestesiologica

Infettivologica

Le valutazioni anestesologiche e chirurgiche vanno eseguite al termine del protocollo

Esami aggiuntivi nel protocollo di screening

• Donne ed epatopatie colestatiche	calciuria, fosfaturia, paratormone, calcitonina, idrossiprolinuria, Densitometria Ossea
• Epatopatie criptogenetiche	ANCA, AGA, anti-Transglutaminasi, Ceruloplasmina, alfa-1-antitripsina, Cupruria,
• Pazienti di età superiore a 60 anni	TC polmonare e Visita ORL nei fumatori Eco tiroide TC cerebrale o RM encefalo Doppler CV e arti inferiori Eventuale scintigrafia miocardica a giudizio del cardiologo

Terminata la valutazione, la documentazione clinica del paziente candidato al trapianto di fegato il medico referente dell'U.O. compila l'apposita "Scheda presentazione paziente" e la presenta al CMC per la richiesta di inserimento in lista d'attesa.

I pazienti inseriti in lista d'attesa sono sottoposti ai seguenti trattamenti profilattici:

Profilassi nel paziente messo in lista

1. Vaccinazione antipneumococcica
 2. Vaccinazione antinfluenzale
 3. Vaccinazione anti epatite B (se non anticorpi)
 4. Vaccinazione anti epatite A (se non anticorpi)
 5. I pazienti colonizzati da *MRSA* a livello nasale verranno sottoposti ad un trattamento di "decolonizzazione" con un unguento a base di mupirocina 2% (2 applicazioni al dì 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.
 6. Se PPD+ o anamnesi di infezione tubercolare-> consulenza infettivologica
-

3.3. Classificazione dei pazienti in lista d'attesa e loro gestione

I PAZIENTI SONO ELENCATI ENTRO LA LISTA SUDDIVISI:

- in 4 gruppi sanguigni
- in ordine di status
- all'interno dello status in ordine di score CTP (vedi tabella "Score Child-Turcot-Pugh")
- a parità di score, per anzianità di permanenza nello specifico status
 - I pazienti in lista attiva sono classificati secondo stato UNOS: 7, 3, 2B, 2A, 1..

3.3.1. Pazienti in stadio UNOS 7

Pazienti temporaneamente inattivi. Pazienti che hanno perso i requisiti minimi per la permanenza in lista o hanno acquisito controindicazioni temporanee.

La **sospensione per complicanze intercorrenti** non interrompe l'anzianità di lista. La **sospensione per perdita temporanea dei requisiti minimi o per mancanza del periodico aggiornamento** interrompe l'anzianità di lista. **Dopo un anno di sospensione** per persistente mancanza di requisiti minimi il paziente esce dalla lista. La successiva ricomparsa dei requisiti comporta la necessità di ristudiare il paziente che se riammesso in lista, acquisisce anzianità dal momento del reinserimento.

3.3.2. Pazienti in stadio UNOS 3

I pazienti in stadio UNOS 3 verranno valutati di routine ogni 3 mesi presso gli ambulatori di epatologia e day hospital delle singole U.O. che provvederanno a:

- valutazione status paziente con eventuale effettuazione di esami laboratoristici e strumentali
- verifica e conferma delle indicazioni al trapianto
- riscontro di eventuali controindicazioni temporanee e sospensione temporanea dalla lista e trattamento delle condizioni morbose (comunicazione immediata della segreteria ed immediata operatività del provvedimento)
- riscontro di eventuali controindicazioni assolute e irreversibili al trapianto con esclusione dalla lista (comunicazione immediata della segreteria ed immediata operatività del provvedimento)
- emissione del referto riassuntivo per il curante
- aggiornamento periodico con invio ogni 3 mesi della scheda riepilogativa (score CTP, episodi di scompenso ed eventuali dimensioni dell' HCC) alla segreteria del Programma Trapianto di Fegato, e al Comitato di Controllo istituito presso il Centro Nazionale Trapianti.

3.3.3. Pazienti in stadio UNOS 2B

I pazienti in stadio UNOS 2B (CTP ≥ 10 o CTP ≥ 7 con episodi di emorragia digestiva, ascite resistente alla terapia diuretica, sindrome epato-renale, encefalopatia severa, epato-carcinoma) verranno ricoverati presso le unità operative di afferenza.

Modalità di ricovero: attraverso il Pronto Soccorso dell'ospedale di riferimento (soprattutto per i non residenti e per garantire, soprattutto nelle condizioni di emergenza, un primo soccorso intensivo), dove dopo gli eventuali provvedimenti terapeutici urgenti, il medico provvederà all'invio al reparto dell'unità operative di riferimento.

Modalità di trattamento

Le condizioni che hanno determinato lo status UNOS 2B (emorragia digestiva, ascite/idrotorace intrattabile, sindrome epatorenale, peritonite batterica spontanea, encefalopatia severa, comparsa di epatocarcinoma) vengono trattate nelle U.O. di afferenza mediante protocolli comuni concordati in ambito aziendale dalle U.O. afferenti al programma trapianto. Quando la condizione che ha determinato il passaggio a status 2B viene risolta il paziente viene listato in status 3. Quando la condizione che ha determinato il passaggio a stato 2B si aggrava ed il paziente necessita di terapia intensiva e ricovero permanente passa a stato 2A.

Anche per il paziente in stato 2B si applica:

- il riscontro di eventuali controindicazioni temporanee o permanenti al trapianto con esclusione dalla lista
- aggiornamento ogni 3 mesi o quando il medico referente lo ritenga opportuno.

3.3.4 Pazienti in stadio UNOS 2A

Sono pazienti ricoverati permanente e trattati intensivamente.

Vengono rivalutati ogni 7 giorni per confermare lo stato o variarlo.

3.4. Controlli clinico-strumentali sul paziente inserito in lista per il trapianto di fegato

Ogni U.O. di riferimento procede alla programmazione dei controlli clinico-laboratoristici e strumentali dei pazienti in lista che **vengono controllati ogni tre mesi** ed ogni qualvolta il medico referente lo ritenga opportuno.

Follow up da eseguire almeno con cadenza trimestrale

Visita medica con anamnesi infettivologica

- | | |
|--------------------------------|---|
| • Esami di Laboratori o | Azotemia, Creatinina, Sodio, Potassio, Esame delle urine, Glicemia, Emocromo, Piastrine, Albuminemia, Tempo di Quick, Colinesterasi, Bilirubina, GOT, GPT, gammaGT, Fosfatasi Alcalina, Alfafetoproteine, |
| • Esami Colturali | Tampone nasale per S.aureus
Coprocultura
Esame parassitologico delle feci (3 campioni)
Urinocoltura
Tampone faringeo
Esame colturale dell'espettorato
Tampone vaginale |
-

Follow up da eseguire almeno con cadenza trimestrale (continua)

- | | |
|---------------------------|---|
| • Esami Virologici | Markers Epatite B ed HBV-DNA (sia quantitativo che qualitativo) sia nei pazienti HBsAg-positivi sia in quelli con persistente risposta anticorpale (HbeAb e/o HbsAb positivi)
Esami sierologici risultati negativi al momento dell'inserimento |
|---------------------------|---|
-

Controlli immunologici e virologici con cadenza BIMESTRALE (continua) DELL'INFEZIONE DA HIV

- | | |
|-------------------------------|--|
| • Esami Virologici | Viremia plasmatica |
| • Esami Immunologici | Conta linfociti CD4+ (n° assoluto e percentuale) |
| • Ecografia Addominale | con valutazione doppler |
-

Esami follow up da eseguire almeno una volta all'anno

- Visita chirurgica ed anestesiologicala**
-

L'avvenuto controllo trimestrale deve essere comunicato alla Segreteria del programma Trapianto di fegato e al Comitato di Controllo istituito presso il Centro Nazionale Trapianti tramite l'apposita "Scheda aggiornamento dati trimestrale".

REQUISITI DEL CENTRO

Disponibilità ad effettuare idonea criopreservazione con N₂ liquido di cellule mononucleate, e di liquote di siero e plasma a -80°.

È previsto il congelamento di:

Materiale biologico del ricevente, alle scadenze previste dalla Flow chart:

- 4 vials da 15x10⁶ cellule
- 8 vials da 1 ml di siero
- 8 vials da 1 ml di plasma
- 2 cunei del fegato nativo

Materiale biologico del donatore:

- milza
- 4 vials da 15x10⁶ cellule
- 8 vials da 1 ml di siero
- 8 vials da 1 ml di plasma

Il materiale verrà stoccato presso l'Istituto Nazionale di Malattie Infettive (L.Spallanzani - Roma) per successivi studi, la cui effettuazione sarà subordinata all'approvazione di specifici protocolli approvati dal CNT.

Esami/indagini obbligatorie

Anni:	Anno 0	Anno 1												Anni 2 & 3 (ogni 3 mesi)	Anni 4 & 5 (ogni 6 mesi)					
		Settimane:	Giorno 0 ³	Giorno 1 ⁴	Giorno 2 ¹	4	6	8	10	12	16	20	28			36	44	52		
Settimane:	Screen																	53-156	157-260	
CLINICA																				
Esame fisico	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X ¹	X	
Valutazione sintomi	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X ¹	X	
Valutazione terapie in atto	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X ¹	X	
Valutazione vaccinale (Pneumovax, Influenza, Epatite A e B)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
PPD _{6,9}	X	X	X															X		
Verifica necessità Profilassi TB/MAC	X			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Pap-test ₉	X																	X		
RADIOLOGIA																				
RM encefalo ₅	X	X																X ²	X	
RX torace	X	X						X										X ²		
LABORATORIO																				
Livello immunosoppressore					X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X ¹	X	
Funz Renale/Elettroliti	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X ¹	X	
Funz Epatica	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X ¹	X	
Amilasi	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X ¹	X	
Lipasi	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X ¹	X	
Emocromocitometrico (form leucocitaria)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X ¹	X	
Esame Urine	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X ¹	X	
PT/PTT	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X ²	X	
HIV																				
Conta CD4+/CD8+	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X ¹	X	
HIV-1 RNA (bDNA o PCR)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X ¹	X	

segue →

segue

Anni:	Anno 0	Anno 1												Anni 2 & 3 (ogni 3 mesi)	Anni 4 & 5 (ogni 6 mesi)					
		Screen	Giorno 0 ³	Giorno Q ⁴	Settim. 1	2	4	6	8	10	12	16	20			28	36	44	52	
Settimane:	Screen																	53-156	157-260	
HBV																				
HepBSAg ⁶	X	X																X ²	X	
HepBSAb ⁶	X	X										X						X ²	X	
HepB core Ab ⁶	X	X										X						X ²	X	
HepB DNA ⁷	X	X										X						X ²	X	
HCV																				
HCV Ab ⁶	X	X										X						X ²	X	
HCV RNA (Pazienti Epa C) ⁸	X	X							X			X						X ²	X	
ALTRO																				
CMV Ab ⁶	X	X																X ²	X	
CMV pp65/CMV DNA-emia																		X ¹	X ¹	
• Ogni settimana per i primi 3 mesi																				
• Ogni mese per i primi 6 mesi																				
• Ogni 3 mesi per la durata del follow-up																				
HHV-6 DNA	X	X																X ¹	X ¹	
• Ogni settimana per i primi 3 mesi																				
• Ogni mese per i primi 6 mesi																				
• Ogni 3 mesi per la durata del follow-up																				
EBV PCR	X	X																X ²	X ²	
MAC-sangue (mensile quando CD4 <75)																				
MAC-espettor. (mensile quando CD4 <75)																				
RPR/VDRL ⁶	X	X																X ²	X	
Sierologia Toxoplasmosi ⁶	X	X																X ²	X	
G6PD	X	X																		
LDH	X	X																X ¹	X	
Profilo Lipidico a digiuno	X	X																X ²	X	
LCR JC virus ⁵	X	X																X ²	X	

segue →

segue

Anni:	Anno 0	Anno 1												Anni 2 & 3 (ogni 3 mesi)	Anni 4 & 5 (ogni 6 mesi)			
		Settim. 1	2	4	6	8	10	12	16	20	28	36	44			52		
Settimane:	Screen	Giorno 0 ³	Giorno Q ⁴	Settim. 1	2	4	6	8	10	12	16	20	28	36	44	52	53-156	157-260
STOCCAGGIO																		
Plasma	X				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Cells	X				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
HCV																		
Genotipo HCV ⁶	X																	
Biopsia epatica	X											X						
Milza/sangue DONATORE (locale)			X															
FARMACOLOGIA																		
PI/NNRTI/CSA Pk	X				X								X	X	X	X	Anno 2	Anno 5
Tossicologico Urine	X			X	X								X	X	X	X	X ¹	X ¹
HHV8																		
HHV8 Ab	X				X								X				X ²	X ²
HHV8 Viral Load (cell-associated)	X				X								X				X ²	X ²
HHV8 Viral Load (plasma)	X			X	X			X					X	X			X ²	X ²
HHV8 Cellular Immunology	X				X								X				X ²	X ²
HHV8 Saliva	X				X								X				X ²	X ²

LEGENDA:

1. X¹ = ogni 12 settimane
2. X² = ogni 6 mesi
3. Solo il giorno del ricovero; se completato nei precedenti 2 mesi per screening, non è necessario ripetere.
4. Ogni giorno di ricovero
5. La RM sarà effettuata se necessaria per valutazione ulteriore di esami neurologici anormali o cambiamenti dello stato mentale; LCR JC virus se indicato da rilievi clinici o RM. Terapia sostitutiva con fattori della coagulazione sarà richiesta per individui con patologie emorragiche.
6. Studi ripetuti solo se indicati per diagnosticare nuova infezione, non in pazienti con evidenza di infezione pregressa
7. Studio effettuato solo se HBsAg positivo
8. Studio effettuato solo se HCV Ab positivo.
9. Il PPD deve essere effettuato ogni 6 mesi.