Protocollo di valutazione infettivologica pre-trapianto

Introduzione

Lo screening infettivologico pre-trapianto dei potenziali candidati è parte essenziale del trapianto di organi solidi. Obiettivi dello screening pre-trapianto sono: 1. identificazione di condizioni che controindicano il trapianto; 2. identificazione e trattamento di infezioni attive pre-trapianto; 3. definizione del livello di rischio infettivo e impostazione di strategie preventive pre- e post-trapianto. È questo il momento ideale per verificare lo stato vaccinale e per effettuare eventuali vaccinazioni necessarie; è ampiamente noto come qualunque vaccinazione risulti tanto più efficace quanto più precocemente viene somministrata e come l'efficacia sia minima se somministrata a trapianto avvenuto.

Nonostante vi sia un generale accordo sulle indagini di screening da effettuare, vi sono alcune variazioni tra i diversi centri[1-6]. Il periodo di valutazione pre-trapianto è inoltre il momento ideale per un "counseling" dettagliato del ricevente inerente il consumo di determinati cibi e altri potenziali rischi infettivi post-trapianto, ma anche per acquisire dallo stesso informazioni inerenti possibili esposizioni ambientali in occasione di viaggi o di attività ricreative. In virtù del limitato numero di donatori, è sempre più importante considerare anche candidati "marginali", inclusi quelli con infezioni. La natura di queste infezioni e la gravità del paziente rappresentano importanti elementi da prendere in considerazione per valutare l'accettabilità di un donatore "infetto". Poiché le linee guida sulla sicurezza del donatore d'organi consentono oggi l'utilizzo di organi prelevati da donatori con diversi profili di rischio infettivo, la valutazione infettivologica pre-trapianto può garantire al candidato il massimo dettaglio di informazioni specifiche che possono guidarlo verso una eventuale sottoscrizione del/i modulo/i di consenso, con il supporto di uno specialista in grado di rispondere puntualmente agli eventuali quesiti.

Nel tentativo di armonizzare lo screening infettivologico pre-trapianto, viene schematicamente riportato, alla luce dell'esperienza personale e dei dati di letteratura, lo stato dell'arte sullo screening infettivologico pre-trapianto.

Screening pre-trapianto

I candidati al trapianto rappresentano soggetti a rischio di infezioni correlate alla specifica insufficienza d'organo[8]. I pazienti candidati al trapianto di rene possono presentare infezioni degli accessi per l'emodialisi o per la dialisi peritoneale o infezioni complicate delle basse vie urinarie[4,8,9]. I pazienti candidati al trapianto epatico sono a rischio di polmoniti da aspirazione, peritoniti batteriche spontanee, infezioni delle vie urinarie e infezioni di cateteri vascolari. I pazienti candidati ad un trapianto di cuore possono presentare infezioni di accessi vascolari o dispositivi di assistenza ventricolare meccanica (VAD) utilizzati come ponte al trapianto[10]. In aggiunta i candidati al trapianto di cuore sono a rischio di polmonite nel contesto dell'insufficienza cardiaca congestizia. Lo screening dei candidati al trapianto polmonare deve includere una valutazione della colonizzazione delle vie aeree ed un'attenta revisione di pregresse infezioni polmonari. I pazienti con fibrosi cistica possono essere colonizzati con ceppi multiresistenti di *Pseudomonas* e/o *Burkholderia cepacia*. È oggetto di controversia se i pazienti con fibrosi cistica colonizzati con *Burkholderia* debbano essere esclusi dal trapianto polmonare; la tipizzazione molecolare degli isolati di *Burkholderia* è un metodo promettente che viene attualmente utilizzato per definire l'entità del rischio[11,12].

Per quanto attiene le problematiche relative alle infezioni da virus B e C dell'epatite nei diversi tipi di trapianto si rimanda a pubblicazioni specifiche che affrontano in dettaglio i diversi aspetti[13-15]. È tuttavia opportuno sottolineare l'elevata prevalenza di infezione da HCV nei pazienti emodializzati (dal 15 al 30% secondo diversi studi) ed il maggior tasso di mortalità nei pazienti anti-HCV positivi, se comparati con gli anti-HCV negativi. In conseguenza dei rischi potenziali correlati all'infezione

da HCV nei pazienti trapiantati di rene l'attuale raccomandazione è di somministrare la terapia antivirale prima del trapianto con l'obiettivo di eradicare l'infezione. Studi recenti hanno documentato infatti che il mantenimento di una risposta virologica sostenuta è in grado di prevenire l'insorgenza di glomerulonefrite *de novo* e il diabete dopo trapianto. I risultati relativi a una piccola serie di pazienti dializzati trattati con interferone peghilato in combinazione con ribavirina mostrano che tale associazione è fattibile e sicura a patto che si impieghino dosi ridotte di ribavirina, si effettui un monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche di ribavirina e si tratti aggressivamente l'anemia. L'esiguità numerica della casistica considerata non consente di trarre co clusioni definitive e si attendono pertanto i risultati di studi clinici, integrati da dati di farmacocinetica, prima di poter fornire raccomandazioni[16].

Deve infine essere noto che, sebbene non esistano oggi test sierologici standardizzati in grado di garantire una diagnostica adeguata nei ristretti tempi della donazione, in alcune regioni italiane l'infezione da HHV8 presenta elevati tassi di sieroprevalenza. Si rende pertanto necessario sviluppare strategie in grado di individuare l'eventuale positività del donatore e/o del ricevente al fine di poter trattare precocemente le sindromi cliniche ad elevata letalità legate all'infezione primaria in particolare nei soggetti trapiantati di fegato (dati personali non pubblicati) e/o la comparsa delle patologie HHV8 correlate già descritte nella letteratura scientifica (Sarcoma di Kaposi, Linfoma Primitivo delle Sierose, Malattia di Castleman).

Tutti i pazienti per i quali si ritiene indicato l'inserimento in lista di attesa per trapianto di qualunque organo devono essere pertanto sottoposti a valutazione infettivologica.

In occasione della prima visita infettivologica vengono programmate indagini microbiologiche volte ad evidenziare:

- l'eventuale presenza di patologie infettive in atto,
- l'eventuale colonizzazione da microrganismi resistenti,
- lo status immunitario nei confronti dei più comuni agenti infettivi in grado di sostenere la malattia nel post-trapianto in seguito a riattivazione di infezione latente o a trasmissione mediante l'organo trapiantato.

In tabella I vengono elencate:

- le indagini di screening cui vengono sottoposti tutti i pazienti in valutazione per inserimento in lista di attesa per trapianto ed i soggetti in valutazione per eventuale donazione da vivente,
- gli eventuali provvedimenti da intraprendere in relazione all'esito di ciascun indagine.

Ab anti HCV – PCR per HCV-RNA qualitativa	Se positivi	HCV-RNA quantitativo e genotipo; stadiazione con eventuale biopsia epatica se non controindicata
HBsAg, HBsAb, HbcAb, HbeAg, HbeAb	Se HBsAg positivo	PCR per HBV-DNA; stadiazione con eventuale biopsia epatica se non controindicata
	Se HBsAb negativo	VACCINAZIONE per HBV nel candidato
	Se vaccinato	Valutazione del titolo di HBsAb ogni 6 mesi; se necessario effettuare richiamo
Ab anti HAV	Se negativi	Vaccinazione su indicazione infettivologica
Ab anti HSV 1-2 IgG, IgM e VZV IgG, IgM	Se negativi	Controllo ogni 6 mesi
Anti-EBV VCA IgG e IgM, EA IgG, Anti-EBNA	Se negativi	Controllo ogni 6 mesi; Per pazienti sieronegativi, allestimento di linea cellulare di CTL autologhi EBV-specifici;
Ab anti HHV8	Se positivi	PCR qualitativa per HHV8-DNA su sangue intero; se positiva PCR quantitativa e valutazione/consulenza infettivologica.

Ab anti HHV6	Se negativi	Controllo ogni 6 mesi
Ab anti HIV	Se negativi	Controllo ogni 6 mesi
	Se positivi	Valutazione infettivologica per eventuale inserimento in protocollo specifico
Ab anti CMV IgG, IgM	Se negativi	Controllo ogni 6 mesi
Ab anti Toxoplasma IgG, IgM	Se negativi	Controllo ogni 6 mesi
Ab anti Parvovirus B19	Se negativi	Controllo ogni 6 mesi
TPHA, VDRL, (FTA-Abs)	Se positive	Valutazione infettivologica e terapia con ceftriaxone per 2 settimane
Esame parassitologico delle feci	Se positivo	Valutazione infettivologica e trattamento specifico
Intradermoreazione alla tubercolina	Se positiva	Esame microscopico (Ziehl Neelsen) e (PPD) /Quantiferon o T-spot TB colturale per micobatteri su sangue, escreato, urine; PCR per micobatteri su escreato, urine (vedasi protocollo specifico)
Esame urine ed urinocoltura	Se positiva	Valutazione infettivologica
Tampone nasale e ascellare per MRSA	Se positivi	Trattamento topico con mupirocina/clorexidina e controllo ogni 3 mesi
Tampone rettale per VRE	Se positivo	Isolamento da contatto
Altre indagini su indicazione clinica		

Tabella I. Screening pre-trapianto.

La checklist dello screening pre-trapianto è riportata nell'allegato 1.

Allegato 1. CHECKLIST PER LO SCREENING INFETTIVOLOGICO PER INSERIMENTO LISTA D'ATTESA

Nome e Cognome……..Nato il……..

Indagine	**Data richiesta**	**Medico richiedente**
□ HCV-Ab, HCV-RNA qualitativo……		
□ HBsAg, HBsAb titolato, HBcAb, HBeAg, HBeAb…….....		
□ HDV-Ab IgG e IgM, HDV-Ag (se HBsAg positivo)……		
□ HAV-Ab IgG, IgM……		
□ HSV 1-Ab IgG, IgM……		
□ HSV 2-Ab IgG, IgM……		
□ VZV-Ab IgG, IgM……		
□ EBV VCA IgG, IgM, EA IgG; EBNA Ab. …….....		
□ HHV8-Ab. …….....		
□ HHV6-Ab. …….....		
□ CMV-Ab IgG, IgM…….....		
□ HIV Ab. …….....		
□ Toxoplasma-Ab IgG, IgM……..…….....		
□ Parvovirus-Ab …….....		
□ TPHA, VDRL…….....		
□ Quantiferon/T-SPOT TB…….....		
□ Intradermoreazione alla tubercolina sec. Mantoux 5 U (PPD 5 U) …….....		
□ Esame urine ed urinocoltura …….....		
□ Tampone nasale e ascellare per MRSA…….....		
□ Esame parassitologico delle feci (3 campioni). ……..…….....		
□ Tampone rettale per VRE……..…….....		
□ Altre indagini su indicazione clinica. …….....		
□ Ortopantomografia + visita odontoiatrica……..…….....		
□ Ecotomografia addominale……..…….....		
□ …….....		
□ …….....		
□ …….....		

Valutazione infettivologica effettuata da……il……

Vaccinazioni consigliate

Vaccinazione per HBV

I canditati a trapianto Anti-HBs negativi o con titolo _10 U.I. devono effettuare, salvo controindicazioni specifiche, vaccinazione con vaccino ricombinante dell'epatite B adsorbito, 40 µg (dose doppia) per via intramuscolare alle seguenti cadenze:

- _giorno 0
- _dopo 1 mese
- _dopo 2 mesi
- _dopo 6 mesi.

Ad 1 mese dalla 3ª e dalla 4ª somministrazione va effettuato il controllo del titolo anticorpale.

I soggetti non responders potranno essere sottoposti a nuovo ciclo vaccinale su indicazione infettivologica.

Vaccinazione per HAV

I canditati a trapianto che non presentino immunità nei confronti di HAV devono effettuare, su indicazione infettivologica e salvo controindicazioni specifiche, vaccinazione con vaccino inattivato dell'epatite A per via intramuscolare (deltoide) alle seguenti cadenze:

- _giorno 0
- _dopo 12 mesi.

Vaccinazione antipneumococcica

I candidati a trapianto devono effettuare, salvo controindicazioni specifiche, vaccinazione con vaccino polisaccaridico (23 Ag capsulari purificati di *S.Pneumoniae*) somministrato per via sottocutanea o intramuscolare alle seguenti cadenze:

- _giorno 0 (dose unica)
- _ogni 3 anni.

Vaccinazione antitetanica

I canditati a trapianto che non abbiano effettuato negli ultimi 5 anni alcun richiamo della vaccinazione antitetanica devono effettuare, salvo controindicazioni specifiche, vaccinazione con vaccino tossoide tetanico purificato e inattivato per via intramuscolare alle seguenti cadenze:

- _giorno 0
- _dopo 1 mese
- _dopo 6 mesi.

Vaccinazione antinfluenzale

La vaccinazione antinfluenzale, da effettuarsi annualmente, è consigliata nei canditati a trapianto e ai familiari conviventi.

La checklist delle vaccinazioni proposte/effettuate da conservare in cartella clinica è riportata nell'allegato 2.

Protocollo tubercolosi

Tutti i pazienti candidati al trapianto e donatori viventi devono essere sottoposti a PPD-Mantoux screening utilizzando intradermoreazione tubercolinica con 5 U di PPD. In alternativa è possibile

effettuare test che misurano la quantità di interferone gamma dopo stimolazione con antigeni specifici di M. Tubercolosis (quantiferon-TB Gold Test e T-SPOT TB).

La profilassi o la terapia pre-trapianto per la tubercolosi devono essere considerate nei candidati al trapianto di organo solido nelle seguenti condizioni:

1. Reattività alla tubercolina pre-trapianto 5 mm.
2. Storia di una reattività alla tubercolina in assenza di un trattamento adeguato.
3. Recente positivizzazione della cutireazione alla tubercolina.
4. Evidenza radiografica di pregressa tubercolosi (TB) in assenza di profilassi. In questi pazienti è raccomandata l'esecuzione di TC del torace per la ricerca di malattia disseminata e come esame di riferimento per il follow-up.
5. Storia di TB non adeguatamente trattata.
6. Contatto stretto con soggetti con TB polmonare attiva.
7. Trapianto da donatore con storia di TB non trattata.

Prima dell'inizio della profilassi occorre escludere una TB in atto verificando la negatività delle seguenti indagini:

- _ Esame microscopico (Ziehl Neelsen), colturale e PCR per micobatteri su escreato indotto o aspirato tracheale e urine (3 campioni in 3 giorni consecutivi).
- _ Esame colturale e PCR per micobatteri su sangue.

La profilassi antitubercolare in atto non rappresenta un criterio di esclusione per il trapianto di organi ma andrà completata dopo il trapianto.

Regime di profilassi. Isoniazide 300 mg po ogni 24 ore + Piridossina 30 mg po ogni 24 ore per 6 mesi

Proposta protocolli nazionali per donatore a rischio infettivo all'inserimento in lista

In occasione della prima visita infettivologica viene illustrata al paziente la possibilità di sottoscrivere al momento dell'inserimento in lista di attesa il consenso alla partecipazione ai protocolli nazionali in caso di donatori d'organo a rischio infettivo noto o non valutabile.

Allegato 2.

CHECKLIST VACCINAZIONI PER CANDIDATI AL TRAPIANTO DI RENE O RENE-PANCREAS

Nome e Cognome ……..Nato il……

Vaccinazione	Dose n° (mese)	Data	Firma	Titolo Ab	Data
□ Anti HBV	□ 1 (0)	……			
	□ 2 (1)	……			
	□ 3 (2)	……			
	□ 4 (6)	……			
□ Anti HAV	□ 1 (0)	……			
	□ 2 (12)	……			
□ Antipneumococcica	□ 1 (0)	……			
	□ 1 ogni 3 anni	……			
□ Antitetanica	□ 1 (0)	……			
	□ 2 (1-2)	……			
	□ 3 (6-12)	……			
□ Antiinfluenzale	□ 1 ogni anno	……			

Tale possibilità:

- _viene offerta in relazione allo specifico agente patogeno o stato sierologico del candidato ed a particolari condizioni cliniche elettive (ad esempio iperimmunizzazione), tenendo comunque sempre in considerazione l'estrazione socio-culturale del paziente stesso;
- _verrà preventivamente concordata in équipe multidisciplinare dai vari specialisti che seguono/gestiscono il paziente.

Viene riportato in tabella II un estratto delle linee guida nazionali per la valutazione del donatore d'organo, attualmente in uso (versione del 9 giugno 2008).

Rischio calcolato (criteri relativi a protocolli per trapianti elettivi)
Rientrano in questo livello i casi in cui la presenza di uno specifico agente patogeno o stato sierologico del donatore è compatibile con il trapianto in riceventi che presentino lo stesso agente o stato sierologico, a prescindere dalle condizioni del ricevente. Vengono compresi in questo ambito anche i donatori con meningite in trattamento antibiotico mirato da almeno 24 ore e quelli con batteriemia documentate in trattamento antibiotico mirato.
Rischio non valutabile e/o rischio potenzialmente elevato per patologie infettive
Casi in cui il processo di valutazione non permette un'adeguata classificazione del rischio per mancanza di uno o più elementi di valutazione e casi in cui il donatore ha tenuto nelle due settimane precedenti la donazione documentati comportamenti ad elevato rischio di acquisizione di patologie infettive la cui eventuale presenza non è rilevabile anche con l'utilizzo delle più sensibili metodiche di biologia molecolare. Tali comportamenti sono: a) uso di droghe per via parenterale; b) rapporti sessuali mercenari o promiscui (omo o eterosessuali); c) rapporti sessuali (omo o eterosessuali) con soggetti con documentata infezione da HIV; d) esposizione a sangue di soggetto con sospetta infezione da HIV sia mediante inoculo che per contaminazione di ferite cutanee o mucose e) detenzione in ambiente carcerario. In questi casi l'utilizzo del donatore non è precluso a priori. L'utilizzo degli organi deve essere valutato caso per caso, in funzione delle informazioni disponibili e/o delle particolari condizioni dei riceventi. Tali condizioni sono: **Condizioni salvavita** • soggetti candidati al trapianto che si trovino in condizioni di urgenza clinica comprovata e per i quali, a giudizio del clinico trapiantatore, il beneficio atteso risulti superiore al rischio di contrarre l'infezione da HIV o altre patologie infettive non documentabili al momento della donazione; • a candidati che abbiano già una infezione da HIV. **Condizioni elettive** • soggetti con documentata infezione da HIV al momento dell'inserimento in lista o a soggetti che non presentino l'infezione da HIV ma per i quali, a giudizio del clinico trapiantatore, il beneficio atteso risulti superiore al rischio di contrarre l'infezione da HIV o altre patologie infettive non documentabili al momento della donazione. Per il **trapianto di rene** tale condizione si identifica nella presenza di almeno uno tra i seguenti requisiti: • completa assenza di accessi vascolari e impossibilità di praticare terapia sostitutiva; • presenza in lista superiore a 10 anni; • condizione di iperimmunizzazione superiore all'80% per un periodo superiore a 5 anni; • altri casi particolari concordati con il Centro Nazionale Trapianti (CNT). In ogni caso è raccomandato avvalersi del parere degli esperti della Second Opinion del CNT. Gli organi di questi donatori, a prescindere dalle condizioni e/o tipologia del ricevente, vanno offerti a candidati che abbiano sottoscritto al momento dell'iscrizione in lista di attesa, o comunque prima che si renda disponibile un organo da donatore con queste caratteristiche, l'allegato modulo di sottoscrizione di adeguata informazione la cui copia deve essere a disposizione del CNT e del centro regionale e interregionale di riferimento.

Tabella II. Protocolli nazionali per donatore a rischio infettivo.

La checklist dei protocolli illustrati ed eventualmente sottoscritti da conservare in cartella clinica è riportata nell'allegato 3.

Allegato 3. CHECKLIST PROTOCOLLI NAZIONALI PER DONATORE A RISCHIO INFETTIVO

Nome e Cognome…….Nato il…….

□ **Rischio calcolato**

- □ Donatori a rischio calcolato per meningite/batteriemia
- □ Donatore HCV-Ab sieropositivo per ricevente positivo
- □ Donatore HBsAg positivo per ricevente positivo
- □ Donatore HBcAb per ricevente vaccinato/pregressa infezione/naive

□ **Rischio non valutabile e/o rischio potenzialmente elevato per patologie infettive**

Firma e Timbro del medico che ha illustrato i contenuti dei protocolli ……..Data ……..

Conclusioni

Lo screening infettivologico pre-trapianto dei candidati è parte integrante del trapianto e consente di valutare le condizioni del candidato, di rilevare e trattare eventuali patologie infettive in atto, di verificarne lo stato immunitario nei confronti dei principali patogeni e di pianificare quindi eventuali regimi profilattici o di sorveglianza post-trapianto in funzione dello stato sierologico del donatore. È fondamentale che anche il processo di valutazione infettivologica avvenga all'interno di un percorso gestito da un team multidisciplinare in grado di affrontare e risolvere prima del trapianto le problematiche che dovessero eventualmente emergere.

Bibliografia

1. Schaffner A. Pretransplant evaluation for infections in donors and recipients of solid organs. *Clin Infect Dis 2001; 33 (Suppl. 1): S9-S14.*

2. Avery RK, Ljungman P. Prophylactic measures in the solid-organ recipient before transplantation. *Clin Infect Dis 2001; 33 (Suppl. 1): S15-S21.*

3. Avery RK. Recipient screening prior to solid-organ transplantation. *Clin Infect Dis 2002; 35: 1513-9.*

4. Kasiske BL, Cangro CB, Hariharan S, et al. for the American Society of Transplantation. The evaluation of renal transplant candidates: clinical practice guidelines. *Am J Transplant 2002; 2 (Suppl. 1): 5-95.*

5. Kasiske BL, Ravenscraft M, Ramos EL, Gaston RS, Bia MJ, Danovitch GM. The evaluation of living renal transplant donors: clinical practice guidelines. Ad Hoc Clinical Practice Guidelines Subcommittee of the Patient Care and Education Committee of the American Society of Transplant Physicians. *J Am Soc Nephrol 1996; 7: 2288-313.*

6. Screening of donor and recipient prior to solid organ transplantation. *Am J Transplant 2004; 4 (Suppl. 10): 10-20.*

7. Grossi P. Le infezioni nel paziente sottoposto a trapianto d'organo solido. *Trapianti 2001; 5: 109-26.*

8. Rubin J, Ray R, Barnes T, et al. Peritonitis in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis 1983; 2: 602-9.*

9. Tolkoff-Rubin NE, Rubin RH. New approaches to the treatment of urinary tract infection. *Am J Med 1987; 82: 270-7.*

10. Grossi P, Dalla Gasperina D, Pagani F, Marone P, Viganò M, Minoli L. Infectious complications in patients with left ventricular assist system (LVAS) novacor. *Transplant Proc 2001; 33: 1969-71.*

11. LiPuma JJ. Burkholderia cepacia complex: a contraindication to lung transplantation in cystic fibrosis? *Transpl Infect Dis 2001; 3: 149-60.*

12. Gordon SM, Avery RK. Aspergillosis in lung transplantation: incidence, risk factors, and prophylactic strategies. *Transpl Infect Dis 2001; 3: 161-7.*

13. Marzano A, Angelucci E, Andreone P, et al.; for the Italian Association for the Study of the Liver (A.I.S.F.). Prophylaxis and treatment of hepatitis B in immunocompromised patients. *Dig Liver Dis 2007; 39: 397-408.*

14. Hot topics In hepatitis C virus treatment: recommendations from an AISF/SIMIT/SIMAST Expert Opinion Meeting. *Available on line at: www.webaisf.org*

15. Mangia A, Burra P, Ciancio A, et al. Hepatitis C infection in patients with chronic kidney disease. *Intern J Artificial Organs 2008; 31: 15-33.*

16. Grossi PA, Nanni Costa A. La terapia dell'infezione da virus dell'epatite C in soggetti candidati o sottoposti a trapianto di rene. *Giornale di Tecniche Nefrologiche & Dialitiche Anno XVIII n° 3 Wichtig Editore 2006.*