

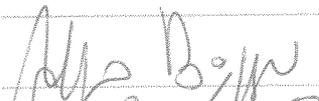
Az. Osp. – Univ. Pisana Centro Trapianti Rene e Pancreas*	PROTOCOLLO OPERATIVO TRAPIANTO DI RENE DA DONATORE CADAVERE IN RICEVENTI IPERIMMUNI	P.O. 08 Rev. 02 02/05/2014 Pag. 1 di 16
--	--	---

P.O. 08

REALIZZAZIONE DEL TRAPIANTO DI RENE DA DONATORE CADAVERE IN RICEVENTI IPERIMMUNI

REVISIONI DELLA PROCEDURA	
REV. N°	DATA
00	22/05/2011
01	24/05/2013

SINTESI DELLE MODIFICHE RISPETTO ALLA VERSIONE PRECEDENTE DEL P.O. 06 Rev. 01 del 24/05/2013				
REV. N°	PAR. N°	ALL. N°	MOTIVO	DATA
02				
La presente istruzione risulta revisionata e ristrutturata rispetto alla revisione rev.01				

FASI	NOME	FUNZIONE	DATA	FIRMA
REDATTA	<i>Dott. F. Vistoli</i>	Medico U.O. Chirurgia Generale e Trapianti nell'Uremico e nel Diabetico	02/05/2014	
APPROVATA	<i>Dott. U. Boggi</i>	Direttore Centro Trapianti Rene e Pancreas	05/05/14	
EMESSA	<i>Dott. S. Giuliani</i>	Direttore Sez. Dip. Qualità e Accreditamento	07/05/14	

**U.O. Chirurgia generale e dei trapianti, U.O. Nefrologia trapianti e dialisi, U.O. Medicina trasfusionale e biologia dei trapianti, U.O. Anestesia e rianimazione 1, SD Endocrinologia e Metabolismo dei Trapianti d'Organo e Cellulari*

Az. Osp. – Univ. Pisana Centro Trapianti Rene e Pancreas*	PROTOCOLLO OPERATIVO TRAPIANTO DI RENE DA DONATORE CADAVERE IN RICEVENTI IPERIMMUNI	P.O. 08 Rev. 02 02/05/2014 Pag. 2 di 15
--	--	---

La presente procedura è stata elaborata a cura di: (

- *Dott. Fabio Vistoli, Medico UO Chirurgia Generale e Trapianti*
- *Dott. Massimiliano Barsotti Medico UO Nefrologia, Trapianti e Dialisi*

revisionata a cura di:

- *Prof. Ugo Boggi, Direttore UO Chirurgia Generale e Trapianti*
- *Dott. Fabrizio Scatena, Direttore U.O. Medicina Trasfusionale e Biologia dei Trapianti*
- *Prof.ssa Maria Francesca Egidi, Direttore U.O. Nefrologia, Trapianti e Dialisi*
- *Dott.ssa Gabriella Amorese Medico UO Anestesia e Rianimazione 1*
- *Dott. Claudio Favre, Direttore UO Oncoematologia Pediatrica*

La Sez. Dip. Qualità e Accreditamento, in ottemperanza alla P.A. 01: “Gestione documentazione qualità”, ha provveduto ad effettuare:

- la verifica di conformità (requisiti attesi, codifica, congruità con la documentazione aziendale esistente);
- la convalida e l’emissione (responsabilità, approvazione, definizione lista di distribuzione);
- la distribuzione e la conservazione.

Az. Osp. – Univ. Pisana Centro Trapianti Rene e Pancreas*	PROTOCOLLO OPERATIVO TRAPIANTO DI RENE DA DONATORE CADAVERE IN RICEVENTI IPERIMMUNI	P.O. 08 Rev. 02 02/05/2014 Pag. 3 di 15
--	--	---

INDICE

1.	PREMESSA	pag.	4
2.	SCOPO E OBIETTIVI	pag.	4
3.	CAMPO DI APPLICAZIONE	pag.	5
4.	RESPONSABILITÀ	pag.	5
5.	DEFINIZIONI E ABBREVIAZIONI UTILIZZATE	pag.	5
6.	MODALITÀ OPERATIVE	pag.	5
	6.1 Programma per Pazienti a Specificità Accertata	pag.	5
	6.2 Programma Iperimmunizzati a Specificità non Accertabile	pag.	9
7.	MODALITÀ DI AGGIORNAMENTO E SUA PERIODICITÀ	pag.	15
8.	RIFERIMENTI NORMATIVI E BIBLIOGRAFICI	pag.	15

ALLEGATI	
MODULI DI REGISTRAZIONE: T.	
<i>T.01/P.O.08</i>	CONSENSO INFORMATO AGGIUNTIVO TRAPIANTO DI RENE DA DONATORE CADAVERE RICEVENTE IPERIMMUNE

Az. Osp. – Univ. Pisana Centro Trapianti Rene e Pancreas*	PROTOCOLLO OPERATIVO TRAPIANTO DI RENE DA DONATORE CADAVERE IN RICEVENTI IPERIMMUNI	P.O. 08 Rev. 02 02/05/2014 Pag. 4 di 15
--	--	---

1. PREMESSA

Il 3.9% dei pazienti in attesa di trapianto renale da donatore cadavere che sono registrati nel Sistema Informativo Trapianti (SIT) al 31.10.2008 lo sono da più di 10 anni. Questa quota appare costante nel tempo (nel 2007 era 3.8%), con variazioni da regione a regione (1.6% in Abruzzo, 2.1% in Sardegna, 2.3% in Piemonte, 4.6% nel NIT, 5.0% in Sicilia, 5.2% in Puglia). La causa principale di questa lunga permanenza in lista è la condizione di immunizzazione estesa – o iperimmunizzazione (reattività anticorpale contro il pannello rappresentativo della popolazione di donatori – o PRA – >80%) dei candidati al trapianto, che ne limita la possibilità di reperire un donatore verso cui non abbiano prodotto anticorpi. Il 10% di tutte le iscrizioni registrate nel SIT nel 2008 sono relative a pazienti con PRA>80% (10.2% nel 2007), anche qui con variazioni da regione a regione (6% in Umbria, 6.4% in Piemonte, 6.6 % in Toscana, 18% in Lazio ed in Sardegna). Nei candidati al trapianto renale in lunga attesa, che non abbiano motivi clinici di sospensione, la quota di pazienti con PRA>80% diventa maggioritaria. Se ci si concentra solo sui pazienti iperimmunizzati in attesa da più di 10 anni, si nota che l'85% di essi è in attesa di ritrapianto. E' presente nella maggior parte di essi una reattività degli anticorpi contro il pannello per gli antigeni HLA di classe I (PRA MAX CLASSE I). Solo in una minima parte dei casi il PRA è inferiore ad 80%: si tratta di pazienti la cui iperimmunizzazione è rivolta verso antigeni di classe II. Per quel che riguarda la specificità anticorpale anti classe I, nel 90% dei casi si è in grado di definire il bersaglio della reattività, e quindi il set di antigeni HLA "proibiti". Anche per quel che riguarda la specificità anticorpale anti classe II, in buona parte dei casi (70%) essa è definita. Meno del 30% dei pazienti che avevano mostrato un PRA>80% per classe 1, continuano ad avere lo stesso livello di immunizzazione anche al momento attuale. Lo stesso fenomeno si riscontra anche per la reattività contro gli antigeni di classe 2, anche se in minor misura: dopo un PRA>80%, il 40% di essi mantengono ancora un reattività PRA classe 2 >80%.

2. SCOPO E OBIETTIVI

Si propone un programma nazionale per facilitare l'accesso al trapianto renale per pazienti iperimmunizzati (PRA \geq 80%) che risultino iscritti da almeno 10 anni. Nel 90% dei casi la specificità anticorpale è nota, ed è quindi possibile definire per ognuno di essi un elenco di antigeni "proibiti" che non devono essere presenti nel trapianto. Questi pazienti potrebbero avere un beneficio grazie al solo aumento del pool dei donatori, avviando un programma

Az. Osp. – Univ. Pisana Centro Trapianti Rene e Pancreas*	PROTOCOLLO OPERATIVO TRAPIANTO DI RENE DA DONATORE CADAVERE IN RICEVENTI IPERIMMUNI	P.O. 08 Rev. 02 02/05/2014 Pag. 5 di 15
--	--	---

nazionale nel quale l'assegnazione dei reni sia offerta prioritariamente ai pazienti del programma. Nel 10% dei casi i pazienti iperimmuni non mostrano anticorpi a specificità note. In questi casi l'incremento del pool di donatori non costituisce di per sé un vantaggio sostanziale. Per essi si propone un programma di desensibilizzazione. Il protocollo di desensibilizzazione (parte 6.2.2.2) del presente protocollo deve essere adottato da tutti i centri che aderiscono al programma. Al programma di desensibilizzazione possono essere inviati i pazienti con anticorpi definiti, per i quali il programma nazionale iperimmuni non abbia avuto successo dopo un anno.

I pazienti ammessi al programma, oltre alla certificazione dell'idoneità clinica, dovranno risultare studiati per la specificità degli anticorpi anti-HLA di classe I e di classe II con tecniche più recenti e sensibili (luminex o Elisa), e firmare un consenso informato ad hoc che illustri gli obiettivi del programma nazionale, nonché il protocollo in uso per facilitare il trapianto ed i potenziali rischi a cui il paziente è soggetto. Il programma nazionale si svilupperà quindi in 2 procedure differenti:

- Pazienti il cui PRA massimo può essere decifrato sulla base reattività verso antigeni HLA-A,B,C,DR e DQ (**specificità accertata**). In questo caso il programma si basa sostanzialmente sull'incremento del pool dei donatori disponibili, che dovrebbe permettere un accesso più facile al trapianto di rene privo di antigeni "proibiti", vale a dire senza antigeni HLA riconosciuti da anticorpi pre-formati.
- Pazienti per i quali lo studio degli anticorpi anti-tessuto con tecniche di ultima generazione (ELISA o Luninex) non ha permesso di definire bersagli di antigeni HLA di classe I o di classe II noti (**specificità non accertabile**). In questo caso il programma si basa sostanzialmente su un protocollo di desensibilizzazione e con l'accesso al trapianto nella finestra di desensibilizzazione. Per i pazienti che presentano ancora reattività anticorpali attuali, il protocollo di desensibilizzazione si applicherà sia prima ed eventualmente anche dopo il trapianto come dettagliato nella terapia immunosoppressiva post trapianto. Per i pazienti in cui il PRA attuale è negativo, la desensibilizzazione si applicherà solo nel post trapianto.

3. CAMPO DI APPLICAZIONE

Il presente protocollo deve essere applicato, dai professionisti sanitari delle strutture organizzative del Centro Trapianti di Rene e di Pancreas dell'AOUP interessate (U.O. Chirurgia generale e dei trapianti, U.O. Nefrologia trapianti e dialisi, U.O. Medicina trasfusionale e

Az. Osp. – Univ. Pisana Centro Trapianti Rene e Pancreas*	PROTOCOLLO OPERATIVO TRAPIANTO DI RENE DA DONATORE CADAVERE IN RICEVENTI IPERIMMUNI	P.O. 08 Rev. 02 02/05/2014 Pag. 6 di 15
--	--	---

biologia dei trapianti) in tutti i casi di trapianto di rene da donatore cadavere in favore di riceventi iperimmuni.

4. RESPONSABILITÀ –

Le responsabilità delle singole attività, indicate di volta in volta nelle modalità operative, sono a carico del personale medico delle U.O. coinvolte nel programma (U.O. Chirurgia Generale e dei Trapianti; U.O. Nefrologia Trapianti e Dialisi, U.O. Medicina trasfusionale e biologia dei trapianti)

5. DEFINIZIONI E ABBREVIAZIONI UTILIZZATE

AOUP	Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana
CRAOT	Coordinamento Regionale Allocazione Organi per Trapianto
CIR	Coordinamento Interregionale
CNT	Centro Nazionale Trapianti

6. MODALITÀ OPERATIVE

Tutti i riceventi devono firmare il consenso informato specifico del programma(T01/PO8)

6.1 Programma per Pazienti a Specificità Accertata

Entrano nel programma:

- Pazienti in lunga attesa (>10 anni) con PRA >80% di cui è stata accertata la specificità degli anticorpi anti-HLA
- Pazienti iperimmunizzati pediatrici a specificità accertata.

Si ritiene utile introdurre il concetto di indice di trapiantabilità all'iscrizione in lista, ed aprire in un secondo momento il programma nazionale anche ai pazienti con indice di trapiantabilità inferiore a 0.001 che risultino iscritti da più di 5 anni. L'indice di trapiantabilità definisce per ogni paziente la probabilità di reperire un donatore compatibile per AB0 e con un livello minimo di compatibilità tessutale (1 identità HLA-DR ed 1 identità HLA-A/B) che però non presenti antigeni HLA-A,B,DR,DQ verso cui il paziente ha prodotto anticorpi.

6.1.1 Organizzazione del protocollo di condivisione per i pazienti iperimmunizzati di tutti i donatori

Az. Osp. – Univ. Pisana Centro Trapianti Rene e Pancreas*	PROTOCOLLO OPERATIVO TRAPIANTO DI RENE DA DONATORE CADAVERE IN RICEVENTI IPERIMMUNI	P.O. 08 Rev. 02 02/05/2014 Pag. 7 di 15
--	--	---

Il SIT svilupperà un programma che permetta la gestione informativa (e relativo controllo nella sua esecuzione) del programma.

Ogni CIR/CRT inserisce i dati dei pazienti iperimmunizzati che accedono al programma:

- Il sistema deve automaticamente permettere l’inserimento di quei pazienti che risultino rispettare i criteri di inclusione (già registrati nel SIT e che sono in attesa da ≥ 10 anni e $PRA \geq 80\%$; pediatrici con $PRA \geq 80\%$ e che risultino già iscritti nel SIT)
- L’applicativo SIT deve prevedere la raccolta di una serie di informazioni aggiuntive al momento non presenti nel SIT: le specificità HLA riconosciute, il PRA più recente e la tecnica di rilevazione degli anticorpi (la specificità anticorpale deve essere definita al meglio, mediante tecnica Elisa o Luminex), il titolo degli anticorpi.
- Deve essere **obbligatoriamente** aggiornata la cartella del ricevente ogni qualvolta vi siano variazioni circa i criteri di selezione o la sua sospensione per motivi clinici dal programma, o perché il paziente ha ritirato il consenso.

Tutti i donatori del territorio nazionale, fatta eccezione i donatori pediatrici, entrano nel programma

I CIR – in occasione di ogni donazione di rene – provvedono ad inserire nel programma nazionale i dati di tipizzazione del donatore (HLA-A, B, DR e DQ). Qualora la selezione identifichi pazienti in lunga attesa idonei, gli organi saranno offerti – tramite il CIR di riferimento – al centro che ha in carico i pazienti.

L’allocazione degli organi si avvale di un programma computerizzato (a cura del SIT) che utilizza i seguenti parametri:

- Compatibilità per gruppo sanguigno AB0. Non occorre quindi identità per AB0
- Compatibilità HLA minima tra donatore e ricevente: 1 identità HLA-DR ed 1 HLA-A/B (supertipico)
- non sono previste limitazioni per fasce d’età.
- La tipizzazione del donatore non dovrà presentare antigeni HLA verso cui il paziente ha prodotto anticorpi, con le seguenti eccezioni:
 - Considerando che d’abitudine i donatori sono tipizzati per HLA-A,B e DR, e che al momento vi sono sporadiche segnalazioni in letteratura di rigetti iperacuti per anticorpi anti-HLA-C ed anti-HLA-DQ, si ritiene di non considerare come criterio di esclusione la presenza di anticorpi anti Locus C ed anti locus DQ specifici per il donatore.

Az. Osp. – Univ. Pisana Centro Trapianti Rene e Pancreas*	PROTOCOLLO OPERATIVO TRAPIANTO DI RENE DA DONATORE CADAVERE IN RICEVENTI IPERIMMUNI	P.O. 08 Rev. 02 02/05/2014 Pag. 8 di 15
--	--	---

- Anche se al momento vi è discussione in letteratura circa l'effetto deleterio di anticorpi rilevati in luminex e non in CDC, si ritiene conveniente di evitare antigeni riconosciuti da anticorpi rilevati in luminex se la reattività verso questi antigeni trova una ragione immunologica nella storia del paziente (ad esempio una incompatibilità di un pregresso trapianto).
- Il programma di selezione deve escludere quei pazienti ai quali viene riproposta, con la donazione, delle incompatibilità di pregressi trapianti, con la seguente eccezione:
 - per non limitare troppo l'accesso al trapianto dei pazienti iperimmuni, e considerando la potenza di rilevazione delle tecniche luminex, di non tener conto di eventuali pregresse incompatibilità HLA che non abbiano suscitato una reazione anticorpale.

Se si identificano pazienti idonei, si procede nel modo seguente

- Il centro che ha in carico il paziente riceve il rene ed il materiale biologico per il cross match dal centro che ha in carico il donatore. Il crossmatch va eseguito in un centro di immunogenetica che partecipa al controllo di qualità nazionale e che sia accreditato EFI/ASHI per le attività dicrossmatching.
- Se entrambi i reni del donatore sono idonei per pazienti del programma, vanno entrambi destinati al programma nazionale. Fa eccezione il caso in cui uno dei 2 reni sia destinato al programma locale ditrapianto combinato.
- La metodologia di crossmatch da usarsi è la metodica in uso e standardizzata in ciascun laboratorio. La reattività del crossmatch deve essere controllata sia sui linfociti T/totali sia sui linfociti B.
- La presenza di un crossmatch positivo contro i linfociti T/totali di un siero del paziente (sia pregresso che attuale) controindica il trapianto. Si suggerisce che anche la presenza di un crossmatch positivo verso i linfociti B controindichi il trapianto.
- Nel caso il candidato in lunga attesa selezionato non sia idoneo a ricevere il trapianto offerto dal programma (o per motivi clinici o immunologici – come un cross-match positivo), il rene rimarrà in carico del centro del paziente selezionato, a favore di un altro candidato selezionato localmente (riserva) secondo i criteri in uso nel centro.

Az. Osp. – Univ. Pisana Centro Trapianti Rene e Pancreas*	<p style="text-align: center;">PROTOCOLLO OPERATIVO</p> <p style="text-align: center;">TRAPIANTO DI RENE DA DONATORE CADAVERE IN RICEVENTI IPERIMMUNI</p>	<p style="text-align: right;">P.O. 08</p> <p style="text-align: right;">Rev. 02 02/05/2014</p> <p style="text-align: right;">Pag. 9 di 15</p>
--	---	--

6.1.2 Restituzione dell'organo ricevuto.

La restituzione avviene con il primo rene disponibile dello stesso gruppo sanguigno, sia che sia stato trapiantato a pazienti del programma nazionale sia che a beneficiarne sia stata una riserva. La restituzione può essere fatta da centro debitore al centro creditore. Se entro 3 mesi non è ancora avvenuta, la restituzione al centro creditore è fatta dall'area debitrice. Il centro creditore può rifiutare al massimo 3 offerte di restituzione di reni isogruppo, dopodiché decade il suo credito.

6.1.3 Follow-up del programma.

E' **obbligatorio**. Il CNT esaminerà ogni 6 mesi l'andamento del programma ed i suoi risultati. Nel caso in cui i centri che hanno usufruito di reni del programma per pazienti iperimmunizzati non compilino adeguatamente il loro follow-up, verranno esclusi dal prosieguo del programma.

6.1.4. Passaggio al programma di desensibilizzazione

Se i pazienti del programma a specificità accertata non ricevono un trapianto in un anno, si fornisce loro l'opportunità di entrare nel programma di desensibilizzazione (vedi punto successivo)

6.2. Programma Iperimmunizzati a Specificità non Accertabile

6.2.1 Criteri di inclusione dei pazienti:

Pazienti polisensibilizzati (PRA > 80%) in cui non sia possibile determinare un pattern predominante di specificità anticorpali sia contro epitopi privati che pubblici ma l'immunizzazione sia dovuta ad anticorpi contro più specificità private e pubbliche (private + CREGs) non individuabili (anticorpi multispecifici); tale pattern di immunizzazione deve essere ripetutamente presente nel corso degli screening trimestrali; la tecnica utilizzata per tale valutazione è rappresentata dalla citotossicità complemento-dipendente affiancata, per una migliore definizione e confermata da tecniche più sensibili quali ELISA o Luminex. I pazienti devono essere CMV ed EBV positivi (IgG)

6.2.2 Trattamento di desensibilizzazione

Il protocollo che si propone è già stato discusso nell'ambito di una commissione NIT, alcuni dei cui membri fanno parte della Commissione CNT. Il protocollo proposto si articola in differenti opzioni, in relazione alla risposta al trattamento

Az. Osp. – Univ. Pisana Centro Trapianti Rene e Pancreas*	<p style="text-align: center;">PROTOCOLLO OPERATIVO</p> <p style="text-align: center;">TRAPIANTO DI RENE DA DONATORE CADAVERE IN RICEVENTI IPERIMMUNI</p>	<p style="text-align: right;">P.O. 08</p> <p style="text-align: right;">Rev. 02 02/05/2014</p> <p style="text-align: right;">Pag. 10 di 15</p>
--	---	---

desensibilizzante, che può essere valutato in vitro grazie alla riduzione o meno della reattività anticorpale dopo incubazione con IG esogene: se questa avviene si procederà con il protocollo A, altrimenti con il protocollo B.

6.2.2.1 Protocollo A sec. Jordan SC. (Am J Transplant 2003, supp 5:551)

•**Protocollo standard:** Immunoglobuline e.v. (IVIG) ad alte dosi*.

- I pazienti da avviare a tale protocollo andranno valutati con test in vitro di inibizione del test dicitotossicità come test predittivo di risposta. Il test verrà effettuato come descritto in Tyan et al. (Transplantation 1994;57:553). In tale test i sieri dei riceventi vengono incubati con IVIG esogene e poi sottoposti a XM in CDC contro i linfociti del potenziale donatore (nel caso di trapianto da vivente, o del panel (nel caso di trapianto da cadavere) verso cui avevano mostrato una precedente positività. Negli individui responders è possibile osservare una modifica della reattività (diminuzione del titolo) fino alla negativizzazione del test di crossmatch contro linfociti targets rilevanti.
- Nel caso di negatività del test in vitro (vale a dire l'assenza di inibizione della citotossicità) predittivo di una non risposta in vivo, i pazienti potranno essere avviati al protocollo B sotto specificato.
- Nel caso di positività del test di inibizione in vitro i pazienti verranno trattati con IVIG 2 g/kg mensilmente per 3- 4 mesi fino alla desensibilizzazione. Il goal della desensibilizzazione è rappresentato da una riduzione > 50% in CDC (eventualmente confermata anche in ELISA o Luminex) del PRA in grado di far predire la possibilità di un cross-match negativo contro potenziali donatori.
- Le Ig ad alte dosi possono essere infuse durante una sessione di emodialisi ma nel caso di un pericoloso potenziale overload di fluidi (es. per un peso di 70 Kg sono necessari 28 flaconi da 100 ml di Pentaglobin* , pari a 2,8 L di liquidi) possono essere infuse anche in più giorni (fino 4 dosi ripetute).
- Raggiunta la finestra di desensibilizzazione i pazienti dovranno essere trapiantati nel più breve tempo possibile dando una priorità assoluta a tali pazienti nell'assegnazione di un rene da donatori con caratteristiche definite (vedi dopo al punto attribuzione del trapianto: requisiti minimi), monitorando in tale attesa la presenza di alloanticorpi.
- I pazienti dovranno essere trapiantati con un crossmatch negativo in CDC contro le cellule T (nel caso di un'immunizzazione per anticorpi diretti verso antigeni di

Az. Osp. – Univ. Pisana Centro Trapianti Rene e Pancreas*	<p style="text-align: center;">PROTOCOLLO OPERATIVO</p> <p style="text-align: center;">TRAPIANTO DI RENE DA DONATORE CADAVERE IN RICEVENTI IPERIMMUNI</p>	<p style="text-align: right;">P.O. 08</p> <p style="text-align: right;">Rev. 02 02/05/2014</p> <p style="text-align: right;">Pag. 11 di 15</p>
--	---	---

classe II sarà necessario avere un crossmatch in CDC negativo anche contro le cellule B).

- Sarà preferibile in tali pazienti (questo nel caso che si possa avere un unico laboratorio centralizzato in grado di effettuare un crossmatch in citofluorimetria in maniera prospettica) che il test di crossmatch in citofluorimetria laddove non risultasse negativo presenti ai fini della trapiantabilità uno shift dei canali di fluorescenza rispetto al controllo negativo < 250.
- In tali pazienti immediatamente prima del trapianto e 4 giorni dopo verranno ancora somministrate immunoglobuline ev 1 gr/kg. I pazienti trapiantati potranno inoltre ricevere dal 2° al 5° mese un'infusione mensile di IVIG 1g/kg.
- Se i pazienti avviati a tale trattamento con completamento del protocollo non dovessero essere trapiantati, riceveranno una nuova infusione di IVIG (2g/kg) a 24 mesi.
- Nei pazienti in cui non si ottiene alcuna desensibilizzazione nonostante la positività del test in vitro potrà essere effettuato un ciclo di Rituximab (375 mg/m² alla settimana per 2 settimane) con successiva verifica dei livelli di sensibilizzazione.
- Nel caso di non risposta anche a quest'ultimo trattamento i pazienti potranno uscire dallo studio od essere avviati al protocollo B , a giudizio del clinico curante.

• **Protocollo rapido**

- Premessa. Più recentemente lo stesso gruppo di Jordan (Vo AA et al. N Engl J Med. 2008 Jul 17;359(3):242-51.) usando un regime accelerato di IVIGHD al giorno 0 e 30 e Rituximab (1gr indipendentemente dal peso) o nei bambini (375mg/m² di superficie corporea) al 7 e 22 giorno, ha potuto effettuare il trapianto in 16/20 pazienti (80%). Il grado di immunizzazione era misurato mediante PRA in CDC. Nei pazienti il livello di immunizzazione veniva abbassato con un decremento medio di PRA dal 77% al 40%. La sopravvivenza dei pazienti e dei trapianti ad un anno è stata del 100 e del 94% (con la perdita di un solo trapianto su 16) e la creatininemia media ad un anno è stata di 1.3 mg/dL. Il tempo medio di attesa prima del trattamento di desensibilizzazione dei pazienti entrati nello studio era di 12 anni mentre il tempo medio successivo di attesa è stato di soli 5 mesi. Si è avuta un 'alta incidenza di rigetto (50%, e quella del rigetto mediato da anticorpi è stata del 31%). Molti rigetti si sono verificati

Az. Osp. – Univ. Pisana Centro Trapianti Rene e Pancreas*	PROTOCOLLO OPERATIVO TRAPIANTO DI RENE DA DONATORE CADAVERE IN RICEVENTI IPERIMMUNI	P.O. 08 Rev. 02 02/05/2014 Pag. 12 di 15
--	--	--

precocemente e sono stati trattati con successo. Anche il profilo infettivo è risultato sovrapponibile a quello osservabile nella maggioranza dei pazienti con trapianto renale; inoltre non si è verificata alcun episodio di infezione da CMV, EBV, parvo o polyomavirus BK, che possono causare serie patologie nel post trapianto. Nonostante le limitazioni dello studio rappresentato dal piccolo numero di pazienti, dal periodo breve di osservazione e da un'alta incidenza di rigetti precoci, le implicazioni sono importanti.

- o b. Vantaggi del protocollo rapido. Il protocollo di desensibilizzazione ha un tempo breve, ed è associato ad un'alta percentuale di pazienti trapiantati. Più del 50% dei pazienti che hanno ricevuto un trapianto avevano un crossmatch che non era completamente negativo: FC crossmatch positivo in 69% dei pazienti ed il 19% aveva anche un CDC cross match positivo. Tali risultati devono essere confermati su un numero più alto di pazienti trapiantati in altri centri con follow-up più lunghi. Comunque tale studio rappresenta un reale avanzamento nel trattamento dei pazienti immunizzati in attesa di trapianto e può avere un notevole potenziale nello sviluppo ulteriore dei protocolli di desensibilizzazione. Questo protocollo riduce il periodo di trattamento desensibilizzante da 16 settimane a 4-5 settimane.
- o c. Dettagli del protocollo rapido. IVIG(2 gr./kg/peso corporeo al giorno 0 e 30 e Rituximab (1 gr indipendentemente dal peso negli adulti) o nei bambini (375mg/m² di superficie corporea) al 7 e 22 giorno.
- o d. Valutazione dell'efficacia e finalità come nel protocollo standard.

6.2.2.2. Protocollo B

- I. Si utilizza in alternativa al protocollo A per i pazienti che in vitro non rispondano al test di inibizione della citotossicità con Ig): Immunoassorbimento (IA)extracorporeo con colonne di proteina A -Sepharosio (vedi sistema Therasorb - Munich Germany; Excorim Lund Sweden) seguito o meno da infusione IV Ig a basse dosi.
- II. Le colonne di Proteina A sono state usate nella riduzione pretrapianto di anticorpi anti-HLA in pazienti immunizzati. La proteina A è efficace nel legare tutte le sottoclassi di IgG con l'eccezione delle IgG3 che si legano in maniera molto scarsa. Due colonne vengono usate in maniera alternata, deviando il flusso extracorporeo del plasma tra le colonne; ciò rende possibile la rigenerazione della colonna non in uso mediante eluzione acida degli anticorpi legati. L'IA presenta il vantaggio rispetto alla plasmaferesi (PP) di non richiede il rimpiazzo delle proteine perse durante la PP e permette la

Az. Osp. – Univ. Pisana Centro Trapianti Rene e Pancreas*	<p style="text-align: center;">PROTOCOLLO OPERATIVO</p> <p style="text-align: center;">TRAPIANTO DI RENE DA DONATORE CADAVERE IN RICEVENTI IPERIMMUNI</p>	<p style="text-align: center;">P.O. 08</p> <p style="text-align: center;">Rev. 02 02/05/2014</p> <p style="text-align: center;">Pag. 13 di 15</p>
--	---	--

processazione di più alti volumi plasmatici quando le colonne di Proteina A vengono rigenerate. Si stima che una colonna di Proteina A sia capace di assorbire il 50% delle IgG da un volume plasmatico e che passaggi multipli possano risultare in un deplezione del 90% dei livelli di IgG.

- III. Possono essere trattati fino a 500mg/kg di plasma con la Proteina A in una singola sessione prima del trapianto.
- IV. Possono essere effettuati più trattamenti sia nel periodo pre che post trapianto (in letteratura sono riportati fino a 24 trattamenti (Lorenz M.et .al Transplantation 2005;79.696 701) con l'uso di ATG od ALS in profilassi nel periodo post-trapianto.

6.2.2.3. Attribuzione del trapianto

Requisiti minimi necessari per il donatore selezionato nella finestra di desensibilizzazione

- Evitare mismatches classe I e II con eventuali precedenti trapianti.
- cross match negativo in CDC e possibilmente anche in citofluorimetria sui sieri post trattamento come specificato al punto 5b.
- numero minimo di identità: 1 per HLA-DR ed 1 per HLA-A/B.

6.2.2.4. Immunosoppressione post-trapianto

- Protocollo A standard.
 - Induzione con Simulect o Daclizumab (al dosaggio standard di due somministrazioni) od Alemtuzumab (Mab Campath) 30 mg sottocute immediatamente dopo il trapianto.
 - Mantenimento: Prednisone (2 mg/kg ridotto rapidamente entro la seconda settimana a 20 mg /die al raggiungimento di concentrazioni ematiche di FK506 comprese tra 10-15 ng /ml. MMF (1gr x2), + Tacrolimus (0.1 mg/kg/die in due dosi divise).
 - Livelli target di FK506: 7-9 ng/ml primi 3 mesi;6-8 dal mese 3 al mese 6; 5-7 dopo il 6°mese.
 - Come già ricordato in tali pazienti immediatamente prima del trapianto e 4 giorni dopo verranno ancora somministrate immunoglobuline ev 1 gr/kg. I pazienti trapiantati potranno inoltre ricevere dal 2°al 5° mese un'infusione mensile di IVIG 1g/kg.
- Protocollo A rapido

Az. Osp. – Univ. Pisana Centro Trapianti Rene e Pancreas*	<p style="text-align: center;">PROTOCOLLO OPERATIVO</p> <p style="text-align: center;">TRAPIANTO DI RENE DA DONATORE CADAVERE IN RICEVENTI IPERIMMUNI</p>	<p style="text-align: right;">P.O. 08</p> <p style="text-align: right;">Rev. 02 02/05/2014</p> <p style="text-align: right;">Pag. 14 di 15</p>
--	---	---

- Terapia immunosoppressiva di mantenimento. Il lavoro originale di Vo prevede Alemtuzumab (MabCampath) (30 mg sottocute). Poiché solo pochi Centri hanno esperienza con tale Mab ,è da valutare l'eventuale uso di altro trattamento induttivo (es. anti CD25 Mabs).
- Prednisone (2 mg/kg ridotto rapidamente entro la seconda settimana a 20 mg /die al raggiungimento di concentrazioni ematiche di FK506 comprese tra 10-15 ng /ml.
- MMF (1gr x2/die ; 500mgx2/die se i pazienti hanno ricevuto alemtuzumab), + Tacrolimus (0.1 mg/kg/die in due dosi divise).
- Livelli target di FK506: 7-9 ng/ml primi 3 mesi; 6-8 dal mese 3 al mese 6; 5-7 dopo il 6°mese.

•Protocollo B

- Ciclosporina od FK506, MMF e steroidi come negli altri protocolli.
- I cicli di immunoassorbimento vengono continuati nel post-trapianto ogni 2-3 giorni fino a stabilizzazione della funzione del trapianto . Come induzione nei lavori del gruppo di Vienna sonostati usati in una gran parte di pazienti ATG od ALS per 10 -14 gg, ma questo rende il monitoraggio post-trapianto dei DSA in CDC non possibile.

6.2.2.5. Terapie nel Follow-up del trapianto

- L'uso di agente induttivi come gli anticorpi anti CD25 (Simulect, Daclizumab) ha permesso di monitorare i livelli di anticorpi anti-donatore specifici (DSA) nel periodo post-Tx (a differenza dell'interferenza per tale test esercitata da IVIG HD e da Rituxmab). Nel caso dell'uso di tali agenti induttivi sarà possibile monitorare i livelli di DSA a partire dal 3 giorno poi in 7.ma e 15.ma giornata e poi una volta al mese per i primi 6 mesi.
- Biopsia in caso di sospetto rigetto con immunoistochimica con anti C4d.
- Anche in assenza di anticorpi, il rigetto potrà essere considerato di tipo umorale sulla base di un'istologia fortemente significativa
- Trattamento del rigetto C4d positivo
 - In aggiunta al trattamento immunosoppressivo standard (10 mg /kg/day metilprednisolone e.v. per 3 gg.), nel caso di rigetto ab mediato (AMR) di grado I o II sec. Banff trattamento con Ig e.v (2gr./kg) e Rituximab (375 mg/m2 si superficie corporea).
 - Nel caso di AMR di tipo severo, plasmaferesi giornaliera da 3 a 6 sedute (1 volume) seguite da Ig e.v (2gr./kg) e Rituximab (375 mg/m2 si superficie corporea). e. Trattamento del rigetto C4d negativo.

Az. Osp. – Univ. Pisana Centro Trapianti Rene e Pancreas*	PROTOCOLLO OPERATIVO TRAPIANTO DI RENE DA DONATORE CADAVERE IN RICEVENTI IPERIMMUNI	P.O. 08 Rev. 02 02/05/2014 Pag. 15 di 15
--	--	--

- Boli steroidei (10mg /kg/day(x3 e.v.)
- in caso di non risposta ATG e/o trattamento come rigetto C4d positivo

Note al protocollo:

*Pentaglobin contiene 50 g/l di Ig (38 g/l IgG, 6 g/l IgM, and 6 g/l IgA). Un paziente in dialisi, soprattutto se in peritoneale, potrebbe non sopportare questa espansione di volume per i rischi legati a problemi da sovraccarico. Costo di Pentaglobin Biotest (372,68 E + IVA (10%) per 100 ml).

** Nel caso del protocollo rapido con IVIG ad alte dosi e Rituximab gli autori non hanno effettuato il test in vitro di risposta all'inibizione con IVIG prima di sottoporre i pazienti a tale trattamento

6.2.2.6. Considerazioni

- il protocollo di desensibilizzazione può permettere il reperimento di organi in ambito regionale o interregionale. Solo nei casi in cui si dimostri un periodo finestra molto limitato, che richiede un ulteriore ciclo di desensibilizzazione, allora il reperimento dell'organo nel secondo periodo finestra potrà avvalersi del programma nazionale.
- Poiché il livello di compatibilità minima è analogo al programma per gli iperimmunizzati a specificità nota, sarà sufficiente inserirli nello stesso programma informatico. Le modalità operative saranno le stesse.
- Occorra approntare un consenso informato unico a livello nazionale
- E' obbligatorio il follow-up specifico di questo programma e la valutazione semestrale dei risultati.

7. MODALITÀ DI AGGIORNAMENTO E SUA PERIODICITÀ

L'aggiornamento della presente procedura è consequenziale al mutamento delle norme nazionali, regionali o etico-professionali o in occasione di mutamenti di indirizzo proposti da norme, regolamenti ed indicazioni tecniche degli organismi scientifici nazionali ed internazionali o in occasione di mutamenti delle strategie, delle politiche complessive e delle esigenze organizzative aziendali. Si precisa che, ad ogni modo, la revisione va effettuata almeno ogni 3 anni.

8. RIFERIMENTI NORMATIVI E BIBLIOGRAFICI

- Protocollo Nazionale Iperimmuni Centro Nazionale Trapianti 2011

Az. Osp. – Univ. Pisana Centro Trapianti di Rene e di Pancreas	CONSENSO INFORMATO AGGIUNTIVO TRAPIANTO DI RENE DA DONATORE CADAVERE IN RICEVENTE IPERIMMUNE	T.01/P.O. 08 Rev. 2 del 02/05/2014 Pag. 1 di 3
---	---	---



Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana
Coordinamento Trapianti di Pancreas e Rene
 via Paradisa 2 – 56124 Pisa
 Tel. 050.996731 / fax 050.996893

UO Chirurgia Generale e Trapianti

via Paradisa, 2 – 56124 Pisa
 tel. 050.995342 / fax 050.995343

SD Endocrinologia e Metabolismo

dei Trapianti d'Organo e Cellulari
 via Paradisa, 2 – 56124 Pisa
 tel. 050.995110 / fax 050.541521

UO Nefrologia Trapianti e Dialisi

via Paradisa, 2 – 56124 Pisa
 tel. 050.995611 / fax 050.995612

UO Medicina Trasfusionale e Biologia dei Trapianti

via Paradisa, 2 – 56124 Pisa
 tel. 050.996703 / fax 050.995283

Centro Trapianti _____ **CRR** _____ **CIR** _____

Modulo di Consenso Informato Scritto per il candidato ricevente

ADESIONE AL PROGRAMMA NAZIONALE DI TRAPIANTO DI RENE DA DONATORE CADAVERE PER CANDIDATI IPERIMMUNI

Io sottoscritto/a _____ nato/a il ____/____/____ a _____

Sono stato esaurientemente informato dal Dott. _____ su quanto segue: L'attesa media di un trapianto di rene da donatore cadavere è in Italia di poco più di 3 anni, con variazioni da Regione a Regione. Tra le cause che aumentano il rischio di una lunga permanenza in lista di attesa (e che diminuiscono la probabilità di reperire un donatore idoneo) vi è una pregressa immunizzazione estesa verso gli antigeni tissutali (o HLA), vale a dire la presenza - nel 10% circa dei candidati al trapianto di rene - di anticorpi preformati contro antigeni HLA frequentemente presenti nella popolazione dei donatori.

Questo limita la possibilità di poter trovare un donatore compatibile, vale a dire che presenti un livello minimo di somiglianza genetica tissutale (1 antigene DR in comune, ed 1 antigene A o B) e che non presenti caratteristiche HLA riconosciute dagli anticorpi prodotti.

<p>Az. Osp. – Univ. Pisana</p> <p>Centro Trapianti di Rene e di Pancreas</p>	<p>CONSENSO INFORMATO AGGIUNTIVO TRAPIANTO DI RENE DA DONATORE CADAVERE IN RICEVENTE IPERIMMUNE</p>	<p>T.01/P.O. 08</p> <p>Rev. 2 del 02/05/2014</p> <p>Pag. 2 di 3</p>
--	--	--

Nel mio caso, questa condizione di immunizzazione, è la ragione principale di permanenza in lista per un periodo superiore a 10 anni. Mi è stato illustrato che è stato avviato un programma nazionale per facilitare l'accesso al trapianto renale per pazienti iperimmunizzati che risultino iscritti da almeno 10 anni. Nel 90% dei casi la specificità anticorpale è nota, ed è quindi possibile definire per ognuno di essi un elenco di antigeni "proibiti" che non devono essere presenti nel trapianto. Questi pazienti potrebbero avere un beneficio grazie

al solo aumento del pool dei donatori, avviando un programma nazionale nel quale l'assegnazione dei reni sia offerta prioritariamente ai pazienti del programma. Nel 10% dei casi, i pazienti iperimmuni non mostrano anticorpi a specificità note. In questi casi l'incremento del pool di donatori non costituisce di per sé un vantaggio sostanziale. Per essi si propone un programma di desensibilizzazione, vale a dire di rimozione degli anticorpi prodotti tramite procedure opportune simili alla dialisi. Al programma di desensibilizzazione possono essere inviati i pazienti con anticorpi definiti, per i quali il programma nazionale non abbia avuto successo dopo un anno.

Mi è stato spiegato che la probabilità di successo del trapianto nei pazienti iperimmunizzati è solo di poco inferiore a quella di un paziente non immunizzato. Sono stato informato che il trapianto renale viene eseguito tecnicamente come il trapianto in soggetto iperimmune, posizionando l'organo nella fossa iliaca (destra o sinistra) in sede extraperitoneale realizzando le anastomosi vascolari mediante sutura dell'arteria renale del donatore all'arteria iliaca esterna del ricevente e allo stesso modo la vena renale del donatore alla vena iliaca esterna del ricevente. Al termine delle anastomosi vascolari l'uretere del rene trapiantato viene suturato alla mia vescica. Ho compreso che il trapianto può essere complicato da mancata ripresa funzionale del rene trapiantato e che potrei presentare complicanze quali: rigetto; infezioni; complicanze vascolari; leakage urinario; linfocele; necrosi tubulare; tossicità da farmaci. Mi è stato spiegato che l'intervento chirurgico richiede il posizionamento di uno o più drenaggi esterni per il controllo della diuresi e di eventuali perdite ematiche e che in caso di complicanze emorragiche è possibile che siano necessarie trasfusioni di sangue e/o emoderivati o il reintervento.

So che i miei dati anagrafici, clinici e immunologici saranno inseriti in un registro unico nazionale curato dal Centro Nazionale Trapianti a cui confluiranno anche i dati di follow-up post trapianto e che il registro sarà gestito in conformità alle norme che regolano la tutela dei dati personali.

Ho compreso che dopo il trapianto dovrò sottopormi alla terapia immunosoppressiva, secondo i protocolli in uso presso il Centro Trapianti e accetto che i dati relativi alla mia partecipazione a questo programma siano utilizzati, in forma anonima, per eventuali pubblicazioni scientifiche.

Az. Osp. – Univ. Pisana Centro Trapianti di Rene e di Pancreas	CONSENSO INFORMATO AGGIUNTIVO TRAPIANTO DI RENE DA DONATORE CADAVERE IN RICEVENTE IPERIMMUNE	T.01/P.O. 08 Rev. 2 del 02/05/2014 Pag. 3 di 3
---	---	---

Mi è stato inoltre spiegato che la partecipazione al programma nazionale iperimmuni è del tutto volontaria, e il non rilascio (o il ritiro) del mio consenso dal programma nazionale non avrà alcuna conseguenza sul programma locale a cui sono iscritto.

Ho compreso i contenuti del programma che mi è stato sottoposto e ho avuto risposte chiare ed esaurienti alle mie domande. Con la sottoscrizione di questo Consenso Informato accetto di essere trapiantato secondo il protocollo nazionale per i pazienti in lunga attesa.

Dichiaro di aver letto e compreso quanto sopra riportato.

Firma del paziente ricevente _____ Data ____/____/____

Firma del medico _____ Data ____/____/____

Luogo _____