

Infezione da HCV nel paziente dializzato: le nuove cure nei pazienti “difficili”

HCV infection and severe renal impairment or end-stage renal disease: new treatments for “difficult” patients

Barbara Menzaghi¹, Angelo Lucatello², Tiziana Quirino¹

¹ Unità Operativa Malattie Infettive, ASST Valle Olona; ² Unità Operativa Nefrologia, ASST Valle Olona

Autore per la corrispondenza:

Barbara Menzaghi
Barbara Menzaghi
Ospedale di Circolo
piazzale Solaro, 1
21052 Busto Arsizio, (Va)
barbaramenzaghi@libero.it

Keywords:

Hepatitis C virus,
end-stage renal disease,
kidney, DAAs.

JHA 2016; 1(2): 33-37

DOI: 10.19198/JHA31408

Riassunto

La prevalenza dell'infezione da HCV nei centri nefrologici e dialitici è variabile fra il 7% ed il 40%, ma l'epatopatia cronica HCV resta la causa più comune di danno epatico in pazienti con malattia renale cronica.

La mortalità generale nei pazienti dializzati HCV positivi risulta essere il 34% più elevata rispetto agli altri pazienti dializzati ed il paziente trapiantato renale con infezione da HCV, probabilmente a causa dell'immunosoppressione, tende ad evolvere più rapidamente verso cirrosi ed HCC. Finora la terapia di combinazione con PegIFN e ribavirina, con le necessarie riduzioni di dosaggio e gli stretti monitoraggi del paziente, dava un margine di guarigione da HCV di circa il 50%. La disponibilità di farmaci innovativi ad azione antivirale diretta, che hanno maggiore efficacia terapeutica e minori effetti collaterali, potrebbe rappresentare una svolta anche per il trattamento dei pazienti con avanzata patologia renale.

Abstract

The prevalence of HCV infection in nephrology and dialysis centers varies between 7% and 40%, but HCV chronic liver disease remains the most common cause of liver injury in patients with chronic kidney disease.

The overall mortality in dialysis patients infected with HCV appears to be 34% higher than other patients on dialysis; renal transplant patients with HCV infection, probably because of immunosuppression, tend to evolve more rapidly to cirrhosis and HCC. So far, the combination therapy with PegIFN and ribavirin, with the necessary dose reductions and the close patient monitoring, gave a healing HCV margin of about 50%.

The availability of innovative medicines with direct antiviral action, which have higher therapeutic efficacy and fewer side effects, could represent a turning point for the treatment of patients with advanced renal disease.

Introduzione

La prevalenza dell'infezione da HCV nelle unità dialitiche varia da paese a paese, ma anche nei centri dialisi di una stessa area geografica. Se in passato la relativamente scarsa sensibilità dei test utilizzati per la diagnosi e la minima evidenza clinica di malattia possono aver contribuito ad una sottostima dei nuovi casi, tanto da far aumentare il tasso di infezione da HCV nei pazienti sottoposti a dialisi, attualmente il maggiore fattore di rischio è rappresentato dalla trasmissione nosocomiale.

Tale via di contagio sarebbe favorita dal più lungo periodo finestra, dovuto allo stato di immuno-soppressione proprio del paziente uremico (1), che

espone più a lungo al rischio di trasmissione interpersonale. L'incidenza di infezione da HCV è più bassa nei pazienti in dialisi peritoneale (PD) che in emodialisi (0.54%/anno versus 0.86%/anno) (2).

Un'indagine condotta negli Stati Uniti su oltre 260000 pazienti di varie unità di dialisi ha riportato una prevalenza del 7.8% (3). Uno studio multicentrico europeo ha evidenziato una riduzione delle prevalenze dell'infezione da HCV in emodialisi nella maggior parte dei paesi dal 1991 al 2001 (4). Dai dati italiani si evidenziava una prevalenza del 25% nel 1991 e del 15% nel 2001 (4).

Un altro aspetto epidemiologico importante è l'incidenza dell'infezione HCV de novo. Uno studio

francese su 1323 pazienti provenienti da 25 unità emodialitiche e riferito agli anni 1997-2000 ha riportato un'incidenza dello 0.4%/anno (5), mentre uno studio multicentrico italiano su 6412 pazienti sottoposti ad emodialisi periodica in Italia ha mostrato un'incidenza di sieroconversione pari al 2%/anno (6).

Dall'analisi dei fattori di rischio associati all'infezione da HCV nei pazienti in trattamento dialitico si evince come i soggetti a più elevato rischio di contrarre l'HCV abbiano:

- anamnesi trasfusionale positiva (soprattutto se prima del 1990) (7)
- trattamento dialitico protratto nel tempo (6,8)
- frequenti cambiamenti dei centri dialisi (9,10)
- anamnesi positiva per precedente trapianto renale (7)

I Centers for Disease Control and Prevention (CDC) di Atlanta raccomandano di applicare precauzioni universali contro l'HCV e precauzioni specifiche della dialisi (11).

Con tali procedure è stato possibile azzerare la possibilità di trasmissione di HCV all'interno dei centri dialisi (12,13); è stato segnalato che il grado di istruzione e/o di esperienza dello staff infermieristico delle unità di dialisi ha impatto sull'incidenza dell'infezione (14).

La storia naturale dell'infezione da HCV

Paziente in trattamento emodialitico

La storia naturale dell'infezione HCV nel paziente in terapia renale sostitutiva è difficile da descrivere per una serie di motivi: la lenta evoluzione, la quasi proibitiva possibilità di risalire all'epoca del contagio, la lunga asintomaticità nel tempo e le eventuali comorbidità che ne possono condizionare il percorso patologico.

Ciò che alcuni autori hanno però osservato in meta-analisi è che la mortalità generale nei pazienti dializzati HCV positivi risulta essere il 34% più elevata rispetto agli altri. A questo dato va aggiunto il fatto che la progressione della malattia epatica HCV correlata nel dializzato procede più lentamente, forse perché con il trattamento renale extracorporeo vengono rimosse citochine favorevoli al processo patologico (15-17).

Paziente dopo trapianto renale

Nonostante il miglioramento dei tassi di sopravvivenza, le malattie di fegato e rene rappresentano un'importante causa di morbilità e mortalità dopo trapianto renale; l'impatto sfavorevole dell'HCV sul-

la sopravvivenza del paziente trapiantato di rene è da attribuirsi ai seguenti fattori:

- Aumento della cirrosi e del carcinoma epatico (HCC) nei pazienti HCV positivi rispetto agli HCV negativi (18-24)
- Maggiore incidenza di diabete post trapianto nei trapiantati HCV positivi (25-27)
- Maggiore frequenza di infezione negli HCV positivi (24)

La terapia con immunosoppressori favorisce la replicazione virale dell'HCV, giustificando il decorso più aggressivo dell'epatopatia HCV correlata nei trapiantati di rene rispetto ai pazienti in dialisi ed alla popolazione con funzione renale normale.

Un'evenienza rara, ma non eccezionale, nei trapiantati renali HCV positivi, è l'epatite fibrosante colestatica (FCH), che comporta una prognosi infausta nella prima decade dopo il trapianto.

Inoltre nei pazienti HCV positivi la sopravvivenza del rene trapiantato risulta significativamente ridotta rispetto ai pazienti HCV negativi (59.8% vs 34.5%): è più frequente infatti l'insorgenza di glomerulonefriti membranose proliferative (45.5%), glomerulonefrite membranosa (18.2%) e di glomerulopatie croniche (11.5%).

La maggior parte dei farmaci immunosoppressori aumenta il rischio di neoplasia de novo dopo trapianto d'organo. I pazienti HCV positivi sottoposti a trapianto di rene sviluppano HCC in media dopo 17 anni dal trapianto prima dei pazienti HCV positivi di età uguale non trapiantati di rene (28). L'incidenza di HCC dopo trapianto di rene è più elevata che nella popolazione generale (1-4% vs 0.005-0.015%).

La terapia antivirale

Interferone e ribavirina

La necessità di migliorare la sopravvivenza dei pazienti HCV positivi con malattia renale in stadio avanzato (ESRD), e di ridurre il numero delle complicanze renali dopo il trapianto, richiede di valutare l'opportunità del trattamento antivirale dei pazienti in trattamento dialitico (29-30).

Fino al 2014 la terapia antivirale combinata interferone (IFN) peghilato e ribavirina è stata la terapia di scelta nella popolazione con funzione renale normale.

Inizialmente (2008) le linee guida KDIGO (Kidney Disease-Improving Global Outcome) raccomandavano per il paziente dializzato la terapia in monosomministrazione con solo IFN; tale terapia portava ad una percentuale di risposta virologica sostenuta del 30-40%, ma con percentuale di drop

out elevata (20%), a causa dell'accumulo dell'IFN, delle comorbidity quali cardiopatie, anemia, malnutrizione e dell'età spesso avanzata dei pazienti uremici rispetto ai non uremici.

Successivamente, vi è stata l'apertura alla ribavirina che rendeva il trattamento più efficace. Tuttavia quest'ultima doveva essere impiegata solo a basse dosi, con monitoraggio stretto dei livelli di emoglobina e la raccomandazione a potenziare i livelli di eritropoietina. I margini di guarigione da HCV con la terapia combinata risultavano circa del 50%.

Dopo trapianto di rene l'uso dell'interferone non risulta essere terapia sicura ed efficace in quanto comporta rischio di rigetto acuto e/o cronico (15-60%); l'associazione con la ribavirina comporta rischio di severa anemia e potrebbe favorire la progressione della fibrosi. La percentuale di sospensione per eventi avversi (EA) è molto elevata.

L'infezione da HCV dovrebbe pertanto essere trattata prima del trapianto.

Antivirali ad azione diretta (DAA) di prima generazione

I DAAs di prima generazione (boceprevir e telaprevir) non hanno sostanzialmente modificato la possibilità di trattare i pazienti con grave malattia renale, non tanto per nefrotossicità (eliminazione prevalentemente per via fecale e nessun aggiustamento richiesto in caso di insufficienza renale) o scarsa efficacia, ma per gli EA correlati alla terapia triplice (alta percentuale di drop out per EA).

DAAs di seconda generazione

Sofosbuvir è stato il primo farmaco ad azione antivirale diretta che abbiamo avuto a disposizione; tale farmaco è eliminato prevalentemente per via renale, tanto da rendere necessari degli studi che ne provassero la sicurezza, sia da solo che in associazione, nei pazienti con malattia renale o trapiantati di rene. Sofosbuvir 200 mg associato a ribavirina in pazienti genotipo 1 o 3, con clearance della creatinina <30 ml/min, trattati per 24 settimane, ha dimostrato un buon profilo di sicurezza e tollerabilità, senza evidenziare un peggioramento della funzionalità renale, ma solo una percentuale superiore di rischio di anemia (31).

Nello studio TARGET (32), 19 pazienti presentavano una eGFR al baseline <30 ml/min e sono stati trattati con regimi contenenti sofosbuvir+ribavirina o sofosbuvir+simeprevir con o senza ribavirina. Tali pazienti durante il trattamento hanno mostrato una frequen-

za maggiore di anemia e di eventi avversi, ma hanno avuto una percentuale di abbandono della terapia e di efficacia paragonabile a quella dei pazienti senza compromissione renale.

Anche l'associazione di sofosbuvir con ledipasvir nei pazienti con eGFR<30ml/min si è dimostrata ben tollerata ed efficace (31,33).

Anche gli studi condotti sui pazienti in dialisi hanno dimostrato un buon profilo di sicurezza di sofosbuvir ed una buona tollerabilità, nonostante le maggiori concentrazioni ematiche rilevate sia nei pazienti trattati con dose ridotta (3 volte alla settimana) sia in quelli trattati con la dose standard (34).

Lo studio Ruby-1 (35) è andato a valutare l'efficacia, la sicurezza e la farmacocinetica di ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con dasabuvir con o senza ribavirina nei pazienti con epatopatia cronica genotipo 1, non cirrotici, naive e con severa malattia renale (stadio 4-5 CKD), inclusi i pazienti in dialisi.

Tale terapia si è dimostrata sicura ed efficace nei pazienti nefropatici (eccetto una maggiore incidenza di anemia in coloro che assumevano ribavirina); lo studio Ruby-II andrà ad indagare la tollerabilità e l'efficacia di tale associazione nei pazienti con severa malattia renale e cirrotici.

La combinazione grazoprevir/elbasvir possiede un profilo farmacocinetico favorevole in quanto meno dell'1% dei due farmaci viene escreto per via renale e la loro farmacocinetica non è modificata in maniera sostanziale in soggetti con patologia renale avanzata per la quale è richiesta la dialisi, rispetto a quanto si osserva nei soggetti con normale funzione renale. Lo studio C-SURFER (36), che ha arruolato 235 pazienti con infezione da genotipo 1 ed insufficienza renale grave, di cui il 76% in dialisi ed oltre il 90% cirrotici, ha mostrato una percentuale di efficacia nel 93.4% dei casi. Il tasso di interruzione della terapia è risultato molto basso, con anemizzazione solo nel 5% dei pazienti.

Conclusioni

I pazienti con insufficienza renale cronica ed epatopatia cronica HCV relata rappresentano una categoria molto peculiare in quanto, da una parte, l'infezione da HCV può contribuire in modo più o meno esclusivo al danno renale, dall'altra un'insufficienza renale avanzata limita la possibilità di curare l'infezione stessa.

Inoltre, per i pazienti in lista d'attesa per trapianto

di rene, la presenza di infezione attiva da HCV può costituire un limite all'accesso al trapianto, in quanto le modalità di selezione per questo intervento non sono uniformi ed in alcuni centri trapiantologici l'eradiazione virale costituisce un pre-requisito indispensabile per la collocazione in lista.

Si tratta dunque di una popolazione caratterizzata da una gestione del trattamento antivirale molto delicata, nella quale la farmacocinetica e la sicurezza del regime terapeutico impiegato sono fondamentali. I nuovi antivirali diretti in questo contesto clinico

presentano un ottimo rapporto costo/beneficio sia in considerazione degli scarsi effetti collaterali che dell'ottima efficacia clinica e potrebbero essere considerati come il punto di svolta per il trattamento di questa categoria di pazienti, che per molti anni è stata penalizzata ed esclusa dalla possibilità di cura. Sulla base di queste considerazioni diventa indispensabile una stretta collaborazione tra nefrologi ed infettivologi/epatologi per l'individuazione ed il trattamento dei pazienti nefropatici con infezione da HCV. ■

BIBLIOGRAFIA

1. Sypsa V, Psychogiou M, Katsoulidou A et al. *Incidence and patterns of hepatitis C virus seroconversion in a cohort of hemodialysis patients*. *AM J Kidney Dis* 2005; 45: 334-43.
2. Lombardi M, Cerrai T, Geatti S, et al. *Results of a national epidemiological investigation on HCV infection among dialysis patients (Survey by the Italian Branch of EDTNA/ERCA)*. *J Nephrol* 1999; 12: 322-7.
3. Finelli L, Miller JT, Tokars JL, et al. *National surveillance of dialysis-associated diseases in the United States, 2002*. *Semin Dial* 2005; 18: 52-61.
4. Petrosillo N, Gilli P, Serraino D, et al. *Prevalence of infected patients and understaffing have a role in hepatitis C virus transmission in dialysis*. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 1004-10.
5. Izopet J, Sandres-Saune K, Kamar N, et al. *Incidence of HCV infection in French hemodialysis units: a prospective study*. *J Med Virol* 2005; 77: 70-6.
6. Di Napoli A, Pezzotti P, Di Lallo D, et al; The Lazio Dialysis Registry. *Epidemiology of hepatitis C virus among long-term dialysis patients: a 9-year study in an Italian Region*. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 629-37.
7. Fabrizi F, Poordad FF, Martin P. *Hepatitis C Infection and the Patient with end-stage renal disease*. *Hepatology* 2002; 36: 3-10.
8. Batty DS, Swanson SWJ, Kirk AD, et al. *Hepatitis C virus seropositivity at the time of renal transplantation in the United States: associated factors and patient survival*. *Am J Transplant* 2001; 1: 179-84.
9. Ghamdi SMG, Al-Harbi AS. *Hepatitis C virus sero-status in hemodialysis patients returning from holidays: another risk factor for HCV transmission*. *Saudi J Kidney Dis Transplant* 2001; 12: 14-20.
10. Kashem A, Nusairat I, Mohamad M. *Hepatitis C virus among HD patients in Najran: prevalence is more among multicenters visitors*. *Saudi J Kidney Dis Transplant* 2003; 14: 206-11.
11. CDC. *Recommendations for preventing transmission of infections among chronic hemodialysis patients*. *MMWR* 2001; 50 RR-5: 1-41.
12. Jadoul M, Cornu C, van Ypersele de Strohou C. *Universal precautions prevent hepatitis C virus transmission: a 54 month follow-up of the Belgian Multicenter Study*. The Universitaires Cliniques St-Luc (UCL) Collaborative Group. *Kidney Int* 1998; 53: 1022-5.
13. Gilli P, Soffritti S, De Paoli Vitali E, et al. *Prevention of hepatitis C virus in dialysis units*. *Nephron* 1995; 70: 301-6.
14. Fissell RB, Bragg-Gresham JL, Woods JD, et al. *Patterns of hepatitis C prevalence and seroconversion in hemodialysis units from three continents: the DOPPS*. *Kidney Int* 2004; 65: 2335-42.
15. Nakayama E, Akiba E, Marumo F, et al. *Prognosis of anti-hepatitis C virus antibody-positive patients on regular hemodialysis therapy*. *J Am Soc Nephrol* 2000, 11: 1896-1902.
16. Stehman-Breen C, Emerson S, Gretch D, et al. *Risk of death among chronic dialysis patients infected with HCV*. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 629-34.
17. Espinosa M, Martin-Malo A, Alvarez de Lara MA, et al. *Risk of death and liver cirrhosis in anti-HCV positive long-term haemodialysis patients*. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1669-74.
18. Mathurin P, Mouquet C, Poynard T, et al. *Impact of hepatitis B and C virus on kidney transplantation outcome*. *Hepatology* 1999; 29: 257-63.
19. Hanfusa T, Ichikawa Y, Kishikawa H, et al. *Retrospective study on the impact of hepatitis C virus infection on kidney transplant patients over 20 years*. *Transplantation* 1998; 66: 471-6.
20. Legendre C, Garrigue V, Le Bihan C, et al. *Harmful long term impact of hepatitis C virus infection in kidney transplant recipient*. *Transplantation* 1998; 65: 667-70.

21. Bruchfeld A, Wilczek H, Elinde CG. *Hepatitis C infection, time in renal-replacement therapy, and outcome after kidney transplantation*. *Transplantation* 2004; 78: 745-50.
22. Pedrosa S, Martins L, Fonseca I, et al. *Impact of hepatitis C virus on renal transplantation: association with poor survival*. *Transplant Proc* 2006, 38: 1890-4.
23. Mejer-Kriesche HU, Ojo AO, Hanson JA, et al. *Hepatitis C antibody status and outcomes in renal transplant recipients*. *Transplantation* 2001; 72: 241-4.
24. Pereira BJG, Natov SN, Bouthot BA, et al. *The New England organ bank hepatitis C Study Group. Effect of hepatitis C infection and renal transplantation on survival in end-stage renal disease*. *Kidney Int* 1998; 53: 1374-81.
25. Abbott KC, Lentine KL, Bucci JR, et al. *Impact of diabetes and hepatitis after kidney transplantation on patients who are affected by hepatitis C virus*. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 3166-74.
26. Bloom RD, Rao V, Weng F, et al. *Mange. Association of hepatitis C with posttransplant diabetes in renal transplant patients on tacrolimus*. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1370-80.
27. Gourishankar S, Jhangri GS, Tonelli M, et al. *Development of diabetes mellitus following kidney transplantation: a Canadian experience*. *Am J Transplant* 2004; 4: 1876-82.
28. Aroldi A, Lampertico P, Montagnino G, et al. *Natural History of hepatitis C virus infection in adult renal graft recipients*. *Transplant Proc* 2005; 37: 940-1.
29. Poordad FF, Fabrizi F, Martin P. *Hepatitis C infection associated with renal disease and chronic renal failure*. *Sem Liver Diseases* 2004; 24: 69-77.
30. Martin P, Fabrizi F. *Treatment of chronic hepatitis C infection in patients with renal failure*. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: S113-S117.
31. Gane EJ, Robson RA, Bonacini M, et al.: *Safety, Anti-Viral Efficacy and Pharmacokinetics (PK) of Sofosbuvir (SOF) in Patients with Severe Renal Impairment*. 65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver diseases, November 7-11, 2014, Boston, USA; abstract 966
32. Jensen DM, O'Leary J, Pockros P, et al.: *Safety and Efficacy of Sofosbuvir-Containing Regimens for Hepatitis C: Real-World Experience in a Diverse, Longitudinal Observational Cohort HCV-TARGET*. 65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver diseases, November 7-11, 2014, Boston, USA; abstract 45
33. Alkhoury N, Guirguis J, Anthony S, et al. *Sofosbuvir-Based treatment is safe and effective in patients With chronic Hepatitis c infection and end-stage Renal Disease*. ACG's 2015 Annual Scientific Meeting.
34. Desnoyer A, Pospar D, Le MP, et al. *Sofosbuvir in haemodialysis: 400 mg daily or only the day of haemodialysis?* *Rev in Antiv Therapy Inf Dis* 2015; Abstract Book 16th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV & Hepatitis Therapy, abstract 19: 21.
35. Pockros PJ, Reddy R, Mantry PS, et al. *Safety of ombitasvir/paritaprevir/Ritonavir plus dasabuvir for treating HCV GT1 infection in patients with severe renal impairment or end-stage renal disease: the RIBY-1 study*. EASL - The International Liver Congress 2015 50th annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver, Vienna. Oral 51
36. Roth D, Nelson D, Bruchfeld A, et al. *C-SURFER: grazoprevir plus elbasvir in treatment-naïve and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and chronic kidney disease*. EASL - The International Liver Congress 2015 50th annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver, Vienna. Oral 10