

Orientamento dei Centri Trapianto italiani in tema di HCV e trapianto renale

S. Michelassi¹, M. Lombardi¹, V. Sparacino², P. Dattolo¹, G. Ferro¹,
per i Referenti dei Centri Trapianto*

¹*U.O. Nefrologia e Dialisi Ospedale S.M. Annunziata, ASL Firenze*

²*U.O. Nefrologia e Dialisi con Trapianto, Ospedale Civico Palermo, Palermo*



S. Michelassi

L'infezione da HCV è la causa più frequente di epatite cronica in pazienti in trattamento dialitico. Vari autori hanno concluso che i pazienti dializzati HCV positivi sottoposti a trapianto renale abbiano una peggiore sopravvivenza a lungo termine rispetto ai pazienti trapiantati HCV negativi (1, 2) ma probabilmente migliore rispetto ai pazienti HCV positivi rimasti in trattamento sostitutivo (3-5). Tuttavia la sopravvivenza dei pazienti HCV positivi trapiantati rimane ancora oggi oggetto di discussione. Un'altra questione spinosa che negli ultimi anni ha acqui-

stato sempre più importanza, soprattutto a causa della cronica carenza di organi disponibili, è quella dell'eventuale utilizzo di reni provenienti da donatori HCV positivi in riceventi anch'essi HCV positivi (6, 7). Si tratta di due problemi che coinvolgono non infrequentemente i Centri Trapianto (in Italia la prevalenza di pazienti dializzati HCV positivi in lista di trapianto sembra attestarsi tuttora intorno al 10%) e per i quali non c'è ancora completo accordo in letteratura.

Scopo del nostro lavoro è stato quello di rappresentare l'attuale orientamento dei Centri Trapianto italiani nei confronti del paziente dializzato HCV positivo.

Nel gennaio 2006 è stato inviato un questionario sull'atteggiamento tenuto nei confronti dei pazienti HCV positivi ai 39 Centri Trapianto presenti sull'elenco dell'ANED e/o sul sito internet della SIN. Trentuno Centri (79.5%) hanno dato la loro adesione rinviando il

questionario compilato entro il 30 settembre 2006 (Fig. 1).

Criteri di inserimento del paziente HCV positivo in lista di trapianto renale

Il primo risultato significativo è che NESSUNO dei 31 Centri indagati esclude a priori i pazienti anti-HCV positivi dall'inserimento in lista di attesa per trapianto renale.

Il 97% dei Centri (30 su 31) esegue come primo esame la determinazione dell'HCV-RNA qualitativo. I pazienti HCV-RNA negativi sono considerati alla stessa stregua dei pazienti anti-HCV negativi mentre i pazienti HCV-RNA positivi sono indagati ulteriormente.

Poiché le modalità di valutazione nei confronti di questi pazienti non appaiono sempre omogenee, abbiamo suddiviso i Centri in quattro gruppi a se-

* Vedi Appendice

DISTRIBUZIONE GEOGRAFICA DEI CENTRI PARTECIPANTI



Fig. 1 - Distribuzione geografica dei Centri Trapianto che hanno aderito all'indagine.

BIOPSIA EPATICA IN PAZIENTI HCV -RNA POSITIVI CANDIDABILI AL TRAPIANTO RENALE

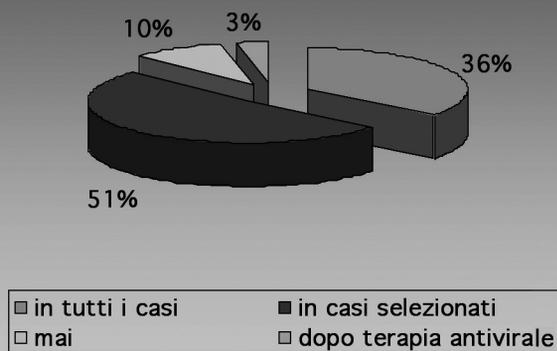


Fig. 2 - Utilizzo della biopsia epatica nei pazienti HCV positivi.

conda dell'approccio iniziale al paziente (cioè a seconda di come il paziente viene gestito inizialmente) e dell'utilizzo di biopsia epatica (Fig. 2):

- Centri che richiedono necessariamente la biopsia epatica (n = 11);

- Centri che seguono i pazienti clinicamente ed eseguono la biopsia epatica in casi selezionati (e sempre prima di decidere eventuale trattamento antivirale) (n = 16);
- Centri che valutano la possibilità di

biopsia epatica solo dopo trattamento antivirale (n = 1);

- Centri che seguono i pazienti solo clinicamente (n = 3).

Undici Centri (36%) richiedono necessariamente la biopsia epatica (tranne i casi in cui essa sia chiaramente controindicata) prima di inserire i pazienti in lista di trapianto. Dieci Centri riservano la biopsia ai soli pazienti HCV-RNA positivi. Un Centro esegue invece la biopsia epatica in tutti i pazienti anti-HCV positivi indipendentemente dallo stato viremico.

Sedici Centri (51%) seguono i pazienti nella maggior parte dei casi clinicamente e riservano la valutazione istologica a casi selezionati, generalmente a pazienti con dati clinici (transaminasi, reperti ecografici) suggestivi di attività della malattia epatica, e comunque sempre prima di decidere un eventuale trattamento antivirale.

In questi casi (Fig. 3):

- una attività clinica di malattia assente o minima pone generalmente l'idoneità all'inserimento in lista di attesa;
- una diagnosi clinica certa di cirrosi costituisce controindicazione al trapianto;
- i pazienti con diagnosi clinica di epatite cronica moderata/severa in alcuni casi sono scartati direttamente dalle liste di attesa mentre in altri sono sottoposti a biopsia epatica.

Un Centro (3%) decide se eseguire o meno la biopsia epatica solo dopo ciclo di terapia antivirale che è riservato a tutti i pazienti viremici in predicato di essere inseriti in lista di trapianto. I pazienti che ottengono una risposta virologica con il trattamento sono inseriti in lista, quelli che non rispondono vengono sottoposti a biopsia epatica. Se il quadro istologico risulta normale o minimamente alterato, i pazienti sono considerati idonei al trapianto; se invece sono presenti epatite cronica moderata/severa o cirrosi, essi sono esclusi dall'inserimento in lista.

Nei restanti 3 Centri (10%) la valutazione è sempre ed esclusivamente clinica e la biopsia epatica non è mai presa in considerazione. Un Centro prevede un ciclo di trattamento antivirale in tutti i pazienti viremici e la successiva valutazione di idoneità dipende in gran parte dalla risposta virologica al trattamento. Gli altri 2 Centri si comportano nel modo seguente (Fig. 4):

- una attività clinica di malattia assente o minima pone generalmente l'idoneità all'inserimento in lista di attesa;
- la diagnosi clinica di cirrosi costituisce controindicazione al trapianto;
- la diagnosi clinica di epatite cronica moderata/severa è considerata controindicazione al trapianto in alcuni casi mentre in altri no. I pazienti possono essere o meno sottoposti a terapia antivirale.

I pazienti che sono sottoposti alla biopsia epatica senza esse stati prima trattati con terapia antivirale (ciò riguarda complessivamente 27 Centri, corrispondenti all'87%) possono andare incontro a un triplice destino (Fig. 5):

- Quelli con evidenza istologica di **cirrosi** sono generalmente scartati dalla lista di trapianto. Solo in alcuni Centri questi pazienti sono valutati per un possibile doppio trapianto fegato-rene.
- Quelli con **istologia normale e/o alterazioni istologiche minime** nella maggior parte dei casi sono considerati idonei a essere inseriti in lista di trapianto. Tuttavia il 26% di questi Centri sottopone a terapia antivirale i pazienti con alterazioni istologiche minime e il 15% anche quelli con istologia normale.
- Il comportamento appare ancora meno omogeneo per i casi di **epatite cronica moderata/severa** accertata istologicamente. I pazienti con epatite cronica moderata possono essere trapiantati, avviati a trattamento antivirale oppure scartati dalla lista di attesa; quelli con epatite cronica severa possono essere trattati con terapia antivirale oppure esclusi definitivamente dal trapianto.

Terapia antivirale

Il 7% dei Centri contattati (n=2) non



Fig. 3 - Valutazione dei pazienti HCV positivi nei Centri che utilizzano la biopsia epatica in casi selezionati.

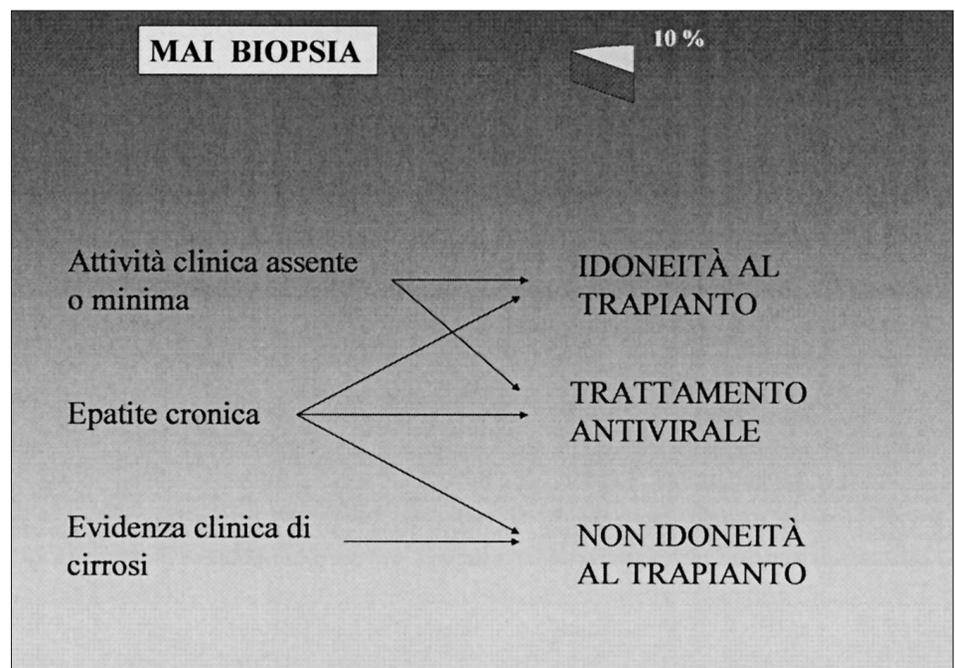


Fig. 4 - Valutazione dei pazienti HCV positivi nei Centri che non utilizzano la biopsia epatica.

prevede mai terapia antivirale nei pazienti HCV positivi in previsione di un eventuale inserimento in lista di trapianto. Nel 93% dei Centri (n=29) è invece valutata l'opportunità di un trattamento farmacologico specifico anti-HCV.

Centri che eseguono (necessariamente o in casi selezionati) la biopsia epatica (90%)

Il 97% di questi Centri (cioè 27 su 28) propone la terapia antivirale generalmente solo sulla base del risultato dell'indagine istologica (**biopsia → tera-**

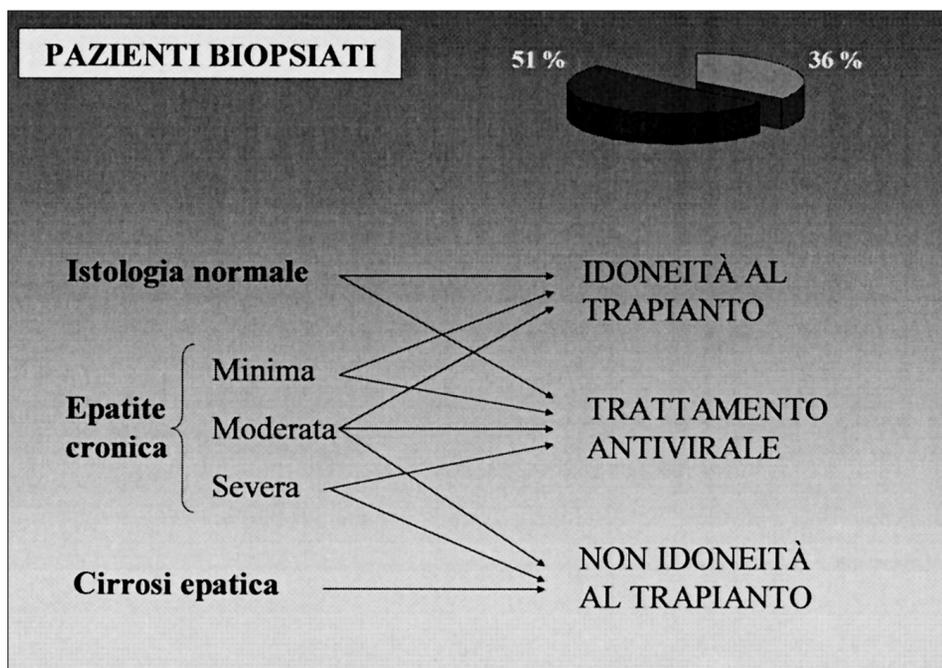


Fig. 5 - Possibili destini dei pazienti biopsiati.

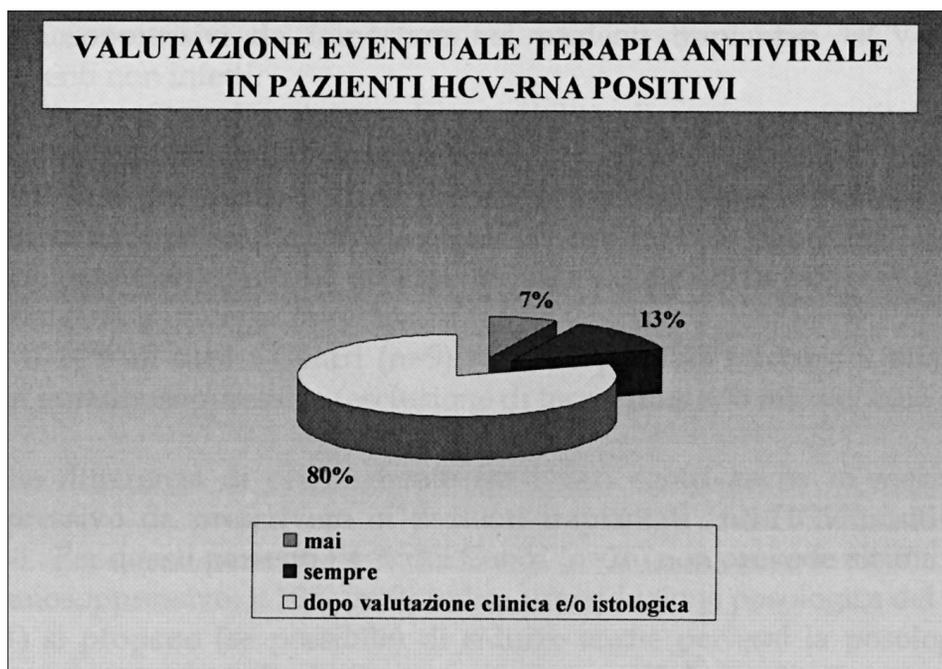


Fig. 6 - Trattamento antivirale nei pazienti HCV positivi.

pia). I pazienti destinati alla terapia antivirale dopo la biopsia sono rivalutati clinicamente al termine del ciclo terapeutico per l'inserimento o meno in lista di attesa. Il rimanente 3% (1 Centro

su 28) esegue precocemente il trattamento antivirale, in tutti i pazienti viremici suscettibili di inserimento in lista di trapianto renale. I pazienti che presentano risposta virologica sono consi-

derati idonei al trapianto mentre quelli che non rispondono sono sottoposti a biopsia renale (terapia → biopsia).

Centri che seguono i pazienti solo clinicamente (10%)

Anche se pochi (n=3), questi Centri non condividono modalità univoche nella scelta dei pazienti viremici da trattare. Un Centro tratta tutti i pazienti viremici, un altro solo quelli con elevata carica virale (>10⁵ copie), il terzo demanda totalmente al gastroenterologo/epatologo.

Complessivamente, solo il 13% (4 Centri su 31) esegue un ciclo di trattamento antivirale in tutti i pazienti HCV-RNA positivi (con esclusione di quelli con chiara evidenza clinica o istologica di cirrosi) (Fig. 6). Un Centro prende in considerazione l'opportunità di trattare anche pazienti selezionati con quadri iniziali di cirrosi.

Nella maggior parte dei casi, anche se questo aspetto non è stato indagato in modo capillare, la mera persistenza dell'HCV-RNA dopo trattamento antivirale, in assenza di attività clinica della malattia, non è considerata controindicazione al trapianto. Tuttavia una piccola percentuale di Centri scarta dall'inserimento in lista i pazienti che non hanno mostrato una risposta virologica completa.

Valutazione della carica virale

Il 77% dei Centri (n=24) dosa la carica virale (HCV-RNA quantitativo) nei pazienti dializzati anti-HCV positivi in previsione di inserimento in lista di trapianto. La determinazione del carico virale avviene generalmente subito dopo l'accertamento della viremia ed eventualmente dopo terapia antivirale.

- Nel 39% di tutti i Centri (n=12) l'entità della carica virale non influenza la valutazione di idoneità al trapianto;
- nel 23% (n=7) essa può influenzare la decisione di sottoporre o meno il paziente a terapia antivirale;
- nel 3% (n=1) può influenzare la decisione di sottoporre il paziente a biopsia epatica;
- nel 13% (n=4) può influenzare l'indi-

cazione al trapianto. In quest'ultimo caso la carica virale è generalmente determinata dopo trattamento antivirale.

I risultati sono schematizzati in Figura 7.

Gestione dei reni provenienti da donatori HCV positivi

Tutti i 31 Centri effettuano test ELISA sul donatore per la ricerca di ATC anti-HCV. Il 29% (n=9) esegue anche un test RIBA ma il risultato dell'esame non interferisce sulle successive valutazioni. Solo il 35.5% dei Centri (n=11) ha dichiarato di eseguire la PCR per la ricerca dell'HCV-RNA sul donatore cadavere; comunque il risultato dell'esame difficilmente perviene entro i limiti di tempo necessari per la donazione e pertanto vale generalmente la consuetudine di considerare viremici tutti i donatori anti-HCV positivi fino a prova contraria.

Il 74% dei Centri (n=23) utilizza i reni di donatori anti-HCV positivi in riceventi HCV-RNA positivi (previo consenso informato) mentre il 26% (n=8) non ne prevede l'utilizzo nel proprio Centro (tranne l'eventuale uso per trapianti salva-vita) (Fig. 8).

Terapia immunosoppressiva nei pazienti trapiantati HCV positivi

Il 45% dei Centri indagati (n=14) non prevede alcuna modifica quali-quantitativa dei regimi immunosoppressivi da impostare nei pazienti trapiantati HCV-RNA positivi rispetto ai pazienti non infetti.

Il restante 55% (n=17) indica invece la possibilità di variare quantitativamente e/o qualitativamente la terapia immunosoppressiva:

- Il 42% di tutti i Centri (n=13) effettua una riduzione quantitativa dell'immunosoppressione provvedendo a un rapido "tapering" dello steroide (quando possibile) e nel 10% dei casi (n=3) è valutata anche l'opportunità di ridurre gli altri agenti immunosoppressivi.
- Il 29% di tutti i Centri (n=9) riferisce

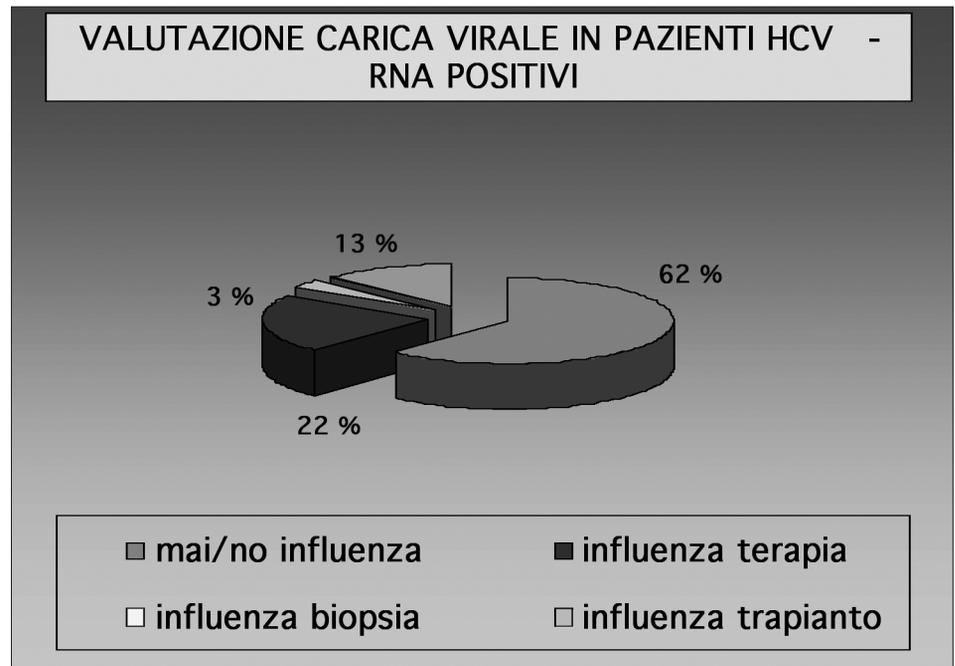


Fig. 7 - Determinazione e significato della carica virale (HCV-RNA quantitativo) nei Centri Trapianto.

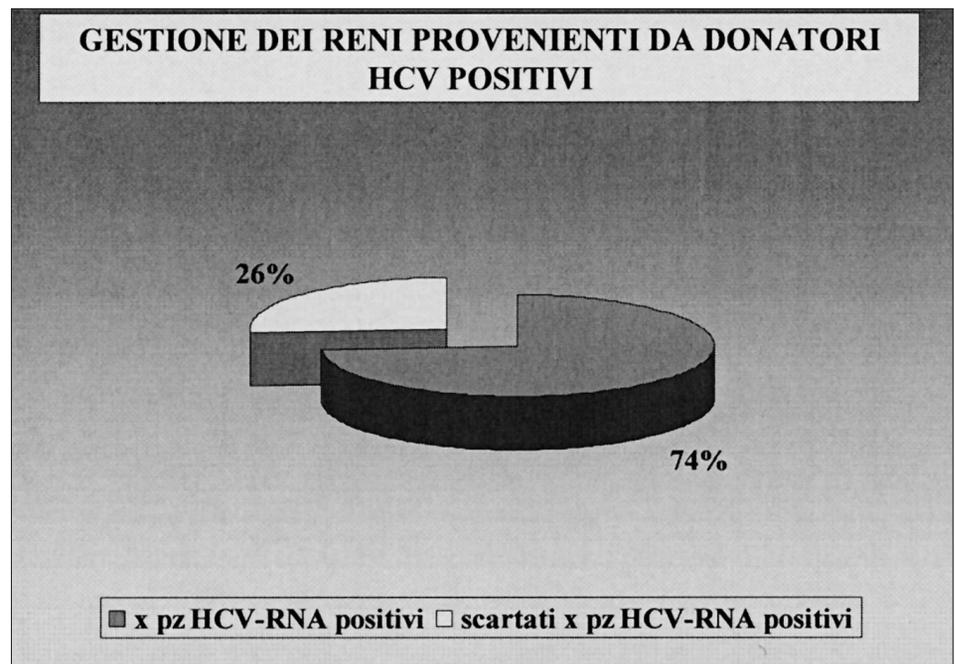


Fig. 8 - Utilizzo di reni da donatori anti-HCV positivi in riceventi HCV-RNA positivi.

possibili variazioni qualitative della terapia immunosoppressiva (esclusione di tacrolimus e/o micofenolato). Esiste qualche differenza di orientamento fra i vari Centri anche in merito

al regime immunosoppressivo da prescrivere in pazienti trapiantati anti-HCV positivi ma HCV-RNA negativi. Per questi pazienti l'84% dei Centri (n=26) non prevede alcuna modifica del regime

VALUTAZIONE PAZIENTE DIALIZZATO ANTI-HCV POSITIVO PER EVENTUALE INSERIMENTO IN LISTA DI TRAPIANTO RENALE

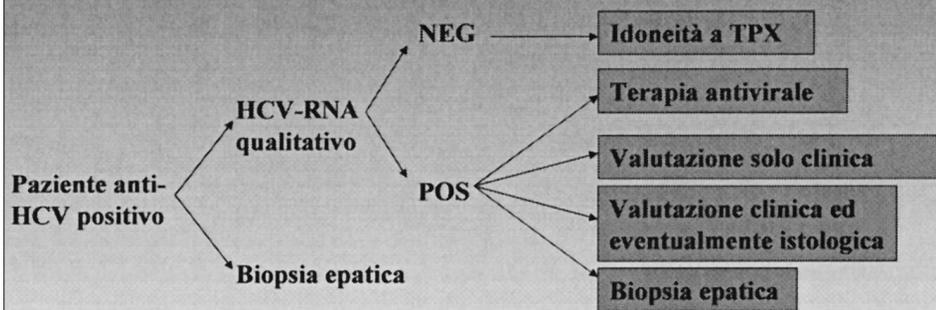


Fig. 9 - Possibili destini del paziente anti-HCV positivo nei vari Centri Trapianto.

immunosoppressivo, il 10% (n=3) indica una riduzione posologica del solo steroide e il 3% (n=1) si propone (se possibile) di ridurre anche per essi la posologia di tutti i farmaci immunosoppressori. Pochi Centri indicano modifiche qualitative.

DISCUSSIONE

L'epatite cronica da HCV è tuttora una patologia non infrequente sia fra i pazienti in trattamento dialitico cronico sia fra i pazienti dializzati inseriti in lista di trapianto. Nonostante diverse linee guida siano state prodotte da autori e Società Nefrologiche (6, 8), non c'è a tutt'oggi completo accordo su come i Centri Trapianto debbano valutare l'idoneità al trapianto dei pazienti HCV positivi né sull'utilizzo di reni provenienti da donatori HCV positivi.

Con questa indagine noi abbiamo cercato di fare una fotografia della situazione attuale in Italia. Con tutti i limiti dei questionari (e anche considerando che alcune risposte possano riflettere più l'atteggiamento personale dei singoli che il reale orientamento del Cen-

tro), riteniamo comunque che il nostro lavoro abbia una certa forza per vari motivi. Primo, l'elevata percentuale di adesione dato che quasi l'80% dei Centri ha risposto al questionario. Secondo, una soddisfacente distribuzione geografica. L'indagine riflette l'orientamento di Centri situati su tutto il territorio nazionale e quindi sembra abbastanza indipendente da eventuali differenze di atteggiamento "regionali". Terzo, per ridurre la possibilità di equivoci nelle risposte, quasi tutti i Centri sono stati ricontattati telefonicamente per confermare i dati comunicati e per eventuali precisazioni.

Dall'analisi dei dati si possono trarre alcune conclusioni. La prima è che nessun Centro esclude *a priori* i pazienti HCV positivi dalla possibilità di essere trapiantati. Va detto comunque che questa indagine ha coinvolto i Centri Trapianto e cioè le ultime strutture che seguono questi pazienti. Sarebbe importante sapere in che misura questa "apertura" al trapianto nei confronti dei pazienti HCV positivi sia condivisa dai Centri Dialisi, che sono in definitiva quelli che iniziano il procedimento di inserimento in lista indicando i pazienti al Centro Trapianto. La seconda con-

clusione è che il paziente HCV positivo indirizzato al Centro Trapianti può andare incontro a percorsi diagnostici e terapeutici anche profondamente diversi a seconda del Centro considerato. Ad esempio lo stesso paziente, in Centri diversi, può essere sottoposto immediatamente a biopsia renale, seguito solo clinicamente, valutato clinicamente e quindi in seguito biopsiato, oppure subito trattato con terapia antivirale (Fig. 9). Il lavoro ha anche confermato un comportamento non omogeneo fra i vari Centri nei confronti dei reni di donatori anti-HCV positivi. Nonostante la maggioranza di essi si riservi la possibilità di trapiantarli in riceventi anch'essi HCV positivi, una proporzione considerevole di Centri li scarta completamente per i loro pazienti. Infine, anche se non era questo l'obiettivo principale, sono emerse possibili differenze di comportamento anche in merito alla scelta del trattamento immunosoppressivo adottato per i pazienti trapiantati HCV positivi.

In questo panorama appare spontaneo che il nefrologo sia assalito da molti dubbi:

- 1) Quali devono essere i criteri di idoneità al trapianto dei pazienti HCV positivi? Beninteso che almeno clinicamente la malattia epatica si debba presentare spenta o minimamente attiva, quando deve essere indicata la biopsia epatica? Qual è la possibilità che possa venire almeno in parte sostituita da indagini meno aggressive (ad esempio, l'elastometria epatica)? E quale deve essere il comportamento da tenere a seconda del risultato istologico?
- 2) Il trattamento antivirale deve essere eseguito *a priori* in tutti i pazienti HCV-RNA positivi in predico di inserimento in lista o mirato ad alcuni tipi di pazienti? E in quest'ultimo caso, nella scelta dei pazienti da trattare, devono prevalere le alterazioni istologiche, le condizioni cliniche o il carico virale? E dopo il trattamento, i pazienti che non hanno mostrato risposta virologica possono essere lo stesso indirizzati al trapianto o no?
- 3) I donatori HCV positivi devono essere utilizzati o no per i pazienti

HCV positivi?

4) Poiché sembra ormai certo che l'HCV determina di per sé un certo grado di immunosoppressione, c'è spazio per modifiche quali- e/o quantitative della terapia immunosoppressiva nei pazienti trapiantati HCV positivi?

Le risposte a questi quesiti non sono semplici, anche perché l'"unicità" dei pazienti in questione (dializzati, trapiantati) non rende possibile una mera applicazione dei comportamenti consigliati per la popolazione "generale". Ad esempio, in letteratura (9, 10) esistono dubbi sulla necessità di trattare (e quindi biopsiare) pazienti HCV-RNA positivi con transaminasi normali o con quadro istologico "mild" (Fig. 10) poiché nella maggioranza dei casi essi mostrano un decorso clinico stabile nel tempo e la semplice osservazione clinica può consentire di iniziare il trattamento qualora si colgano i segni di una riaccensione della malattia. Non è detto però che lo stesso atteggiamento sia valido nei confronti del paziente dializzato che potrebbe entrare in lista di trapianto. Perché se il paziente dializzato HCV-RNA positivo viene solo osservato (e non trattato) fino al momento del trapianto, dopo l'intervento non esisteranno più possibilità di una terapia efficace e sicura, proprio quando per l'immunosoppressione si troverà più esposto al rischio di una riacutizzazione dell'infezione.

Questo lavoro non ha la pretesa di indicare quali siano le decisioni migliori da prendere nei vari casi. Noi abbiamo solo voluto portare alla superficie le difficoltà affrontate abitualmente dai nefrologi quando si trovano di fronte a un paziente HCV positivo da valutare per l'inserimento in lista di trapianto renale. Difficoltà che possono dipendere dalla mancanza di certezza sul loro reale andamento clinico, da "semplici" questioni pratico-organizzative (diverse da Centro a Centro), da problemi etico/morali e così via. Crediamo che sia auspicabile un confronto fra gli esponenti dei vari Centri per fare maggiore chiarezza su questo argomento e stilare linee di comportamento che possano costituire un utile riferimento per tutti.

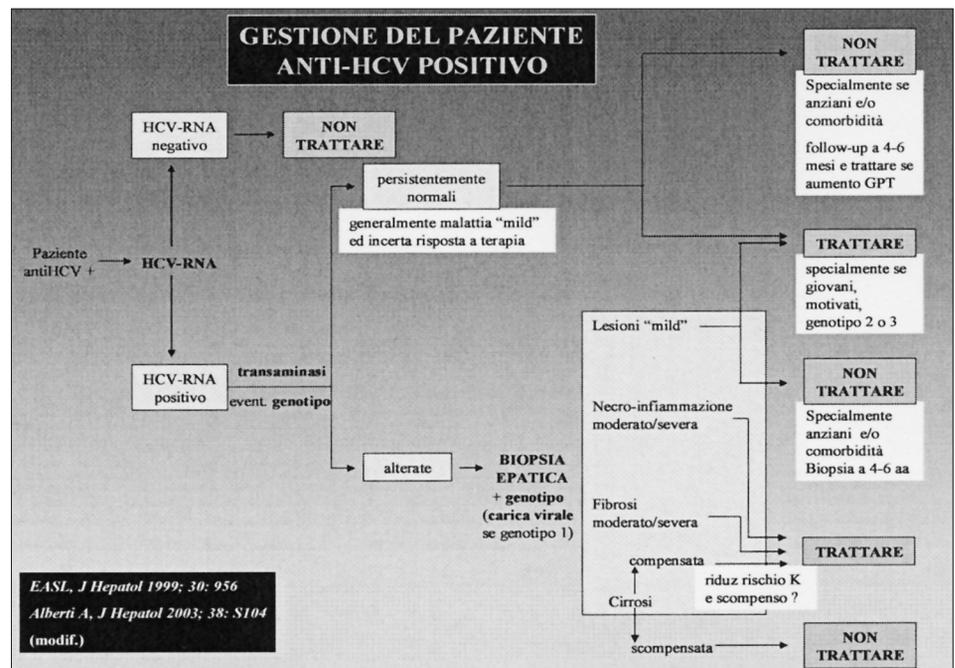


Fig. 10 - Gestione del paziente anti-HCV positivo.

* Appendice

Referenti Centri Trapianto: Artero Mary (ISMETT, Palermo); Bernini Marco (Azienda Ospedaliera Senese - Policlinico "Le Scotte"); Bignardi Lucia (Azienda Ospedaliera "Parma", Parma); Boschiero Luigi (Ospedale "Maggiore", Azienda Ospedaliera Verona); Brunetto Maurizia Rossana (Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana); Caldara Rossana (Istituto Scientifico "S. Raffaele", Milano); Burra Patricia (Azienda Ospedaliera "Padova", Padova); Cherubini Chiara (Azienda Ospedaliera "S. Camillo Forlanini", Roma); Cossu Maria (Ospedale "SS. Annunziata", Sassari); Cozzari Massimo (Ospedale "Silvestrini", Perugia); Dello Strologo Luca (Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù", Roma); Grimaldi Alessandro (Azienda Ospedaliera "S. Salvatore", L'Aquila); Donati Donato (Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi", Varese); Enia Giuseppe (Azienda Ospedaliera, Reggio Calabria); Federico Stefano (AUO Università di Napoli "Federico II", Napoli);

Fogazzi Giovanni Battista (Ospedale "Maggiore", Milano); Gotti Eliana (Ospedali Riuniti, Bergamo); Libetta Carmelo (Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo e Università di Pavia); Brunello Anna (Nefrologia, Dialisi e Trapianto ASL 9, Treviso); Messina Maria (Azienda Ospedaliera "S. Giovanni Battista", Torino); Montanaro Domenico (Ospedale "S.M. Misericordia", Udine); Mosconi Giovanni (Policlinico Universitario "S. Orsola-Malpighi", Bologna); Bossini Nicola (Divisione di Nefrologia, Spedali Civili, Brescia); Pappalia Teresa (Azienda Ospedaliera Cosenza, Ospedale "Annunziata"); Piredda Gian Benedetto (Azienda Ospedaliera "G. Brotzu", Cagliari); Rosati Alberto (Azienda Ospedaliera "Careggi", Firenze); Rubbiani Elisabetta (Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico, Modena); Schena Antonio (Azienda Ospedaliera "Ospedale Policlinico Consorziale", Bari); Caputo Flavia, (Ospedale "Civico" Palermo); Stratta Piero (Azienda Ospedaliera "Maggiore della Carità", Novara); Veroux Pierfrancesco (Centro Trapianti del Policlinico di Catania, Catania).



BIBLIOGRAFIA

1. Mathurin P, et al. Impact of hepatitis B and C on kidney transplantation outcome. *Hepatology* 1999; 29: 257-63.
2. Hanafusa T, et al. Retrospective study on the impact of hepatitis C virus infection on kidney transplant patients over 20 years. *Transplantation* 1998; 66 (4): 471-6.
3. Pereira BJG, et al. Effect of hepatitis C infection and renal transplantation on survival in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1998; 53: 1374-81.
4. Sezer S, et al. Renal transplantation offers a better survival in HCV-infected ESRD patients. *Clin Transplant* 2004; 18: 619-23.
5. Bloom RD, et al. Outcome of hepatitis C virus-infected kidney transplant candidates who remain on the waiting list. *Am J Transplant* 2005; 5: 139-44.
6. Morales JM, et al. Transplantation in the patient with hepatitis C. *JASN* 2000; 11: 1343-53.
7. Protocollo per l'utilizzo di donatori anti-HCV + in pazienti anti-HCV + nel trapianto di rene. <http://www.airt.it/pdf/HCVrene.pdf>.
8. Linee guida per la valutazione del candidato al trapianto di rene. www.Sin-italy.org/protocol/trapiant.htm.
9. EASL International Consensus Conference on hepatitis C "Consensus Statement". *J Hepatol* 1999; 30: 956-61.
10. Alberti A, Benvegnù L. Management of hepatitis C. *J Hepatol* 2003; 38(Suppl): S104-18.