

# Terapia di HCV e insufficienza renale: recenti acquisizioni

F. Fabrizi<sup>1,3</sup>, G. Lunghi<sup>2</sup>, V. Dixit<sup>4</sup>, P. Martin<sup>3</sup>

*<sup>1</sup>Divisione di Nefrologia e Dialisi, <sup>2</sup>Istituto di Medicina Preventiva, Ospedale Maggiore, IRCCS, Milano, Italia; <sup>3</sup>Division of Digestive Diseases, UCLA School of Medicine, Los Angeles, CA; <sup>4</sup>Division of Liver Diseases, Mount Sinai School of Medicine, New York, USA*

## *Epidemiologia di HCV in dialisi*

**L'** infezione da HCV rimane frequente nella popolazione in dialisi, indagini recenti hanno mostrato una frequenza di dializzati anti-HCV positivi pari all'8-18% nelle nazioni industrializzate (1). In tali Paesi la frequenza di HCV si sta progressivamente riducendo grazie a una serie di misure preventive quali: screening anti-HCV sulle unità di sangue, uso estensivo di eritropoietina con conseguente riduzione del fabbisogno trasfusionale nei dializzati, e applicazione di "precauzioni universali" e altre procedure specifiche di controllo di HCV in sala dialisi. L'epidemiologia di HCV nei dializzati del mondo in via di sviluppo è meno chiara perché ci sono pochi e piccoli studi; i dati attualmente disponibili mostrano una frequenza di pazienti anti-HCV positivi pari al 10-80% (2).

## *Storia naturale di HCV in dialisi*

È difficile una valutazione accurata

della storia naturale di HCV nella popolazione in dialisi per diversi motivi; l'infezione da HCV è spesso asintomatica nei dializzati, il momento del contagio non è facilmente identificabile, la storia naturale di HCV negli individui con funzione renale normale si estende usualmente lungo decenni piuttosto che anni mentre i dializzati hanno un'aspettativa di vita più corta rispetto ai non-uremici a causa della più elevata età anagrafica e della presenza di frequenti comorbidità. Un'accurata valutazione di HCV nei dializzati è ulteriormente complicata dal fatto che i dializzati cronici hanno livelli di transaminasi ridotti rispetto ai non-uremici: i dializzati HCV positivi hanno frequentemente valori di transaminasi più elevati rispetto ai pazienti HCV negativi, ma tale incremento è spesso misconosciuto perché compreso nel range dei valori normali di laboratorio (3). I recenti progressi nella terapia antivirale supportano l'utilizzo di terapie antivirali contro HCV nella pratica clinica e questo rende difficoltosa l'osservazione protratta della storia naturale dell'infezione da HCV.

Negli ultimi anni sono state pubblicate svariate indagini atte a valutare l'impatto della presenza di HCV sulla so-

pravvivenza dei dializzati. Un importante studio multicentrico (Stati Uniti, Europa, Australia, e Nuova Zelanda) ha evidenziato come molte neoplasie abbiano una frequenza maggiore nei dializzati rispetto alla popolazione non-uremica di controllo (4). Anche HCC è risultato più frequente negli uremici cronici (standardized incidence ratio (SIR), 1.5; 95% CI, 1.3-1.7); tale dato è stato correlato a una maggiore esposizione a virus epatotropi quali HBV e HCV (4). Un'indagine su una vasta coorte di dializzati cronici in Giappone (n=206 314) ha evidenziato come la positività sierologica per gli anticorpi anti-HCV sia correlata in modo indipendente e significativo con la mortalità (5). Simili risultati sono stati trovati in un altro studio multicentrico (DOOPS; 16.720 pazienti seguiti prospetticamente per 5 anni), il rischio relativo di morte nei dializzati HCV positivi all'analisi multivariata era 1.17 (p<0.0159) (6). La mortalità è maggiore (oltre il 30%) nei dializzati cirrotici rispetto a quelli senza cirrosi, sebbene la cirrosi sia infrequente (1.5%-2.0%) nella popolazione in dialisi del mondo industrializzato (7). Il tempo necessario a sviluppare le complicanze epatiche proba-

bilmente supera l'aspettativa media di vita di molti pazienti in dialisi; i dializzati HCV positivi spesso muoiono con l'infezione piuttosto che a causa dell'infezione. Nonostante ciò, è probabile che la proporzione di dializzati con complicanze epatiche aumenti in futuro a causa dell'incremento dell'aspettativa di vita conseguente al miglioramento tecnologico della dialisi. Una meta-analisi di studi clinici (4 studi clinici con un totale di 2341 pazienti arruolati) finalizzati a valutare l'impatto di HCV sulla sopravvivenza dei dializzati ha mostrato come la positività sierologica per gli anticorpi anti-HCV sia associata in modo indipendente e significativo con la mortalità (la stima aggregata di adjusted relative risk (aRR) era 1.57 (95% CI, 1.3-1.86)) (8). Come causa di morte, HCC e cirrosi epatica erano significativamente più frequenti nei dializzati anti-HCV positivi rispetto a quelli anti-HCV negativi. I risultati di questa meta-analisi sono stati confermati da un ultimo studio osservazionale che riguardava 2778 emodializzati cronici negli USA (9). Nello strato di popolazione di pazienti con età inferiore a 65 anni, il tasso di mortalità globale era 1.41 (95% CI, 1.01-1.97;  $p=0.04$ ) nei pazienti HCV positivi; la mortalità per cause cardiovascolari era 1.80 (95% CI, 1.10-2.95;  $p=0.02$ ) nei pazienti HCV positivi. Si tratta del primo studio che riporta un'associazione indipendente e significativa tra HCV e mortalità per cause cardiovascolari in dialisi; inoltre, l'analisi multivariata includeva alcuni parametri che erano surrogato di MICS (malnutrition-inflammation complex syndrome), un importante fattore confondente nei dializzati (9).

## **Terapia di HCV in dialisi**

### *Interferone standard e ribavirina*

Nei pazienti con epatite C e funzione renale normale, il trattamento antivirale attualmente raccomandato consiste nella terapia combinata peg-IFN+ribavirina (10). Fino a pochi anni fa, il trattamento antivirale veniva preso in

considerazione dal clinico con estrema riluttanza. In realtà, sono stati ultimamente pubblicati numerosi trials clinici circa la terapia antivirale di HCV in dialisi, la maggior parte essendo studi di coorte, con taglia limitata. Esistono due meta-analisi riguardo efficacia e tollerabilità della monoterapia con IFN convenzionale nell'epatite cronica C dei pazienti in dialisi (11, 12). In una di queste (11), sono stati inclusi 14 trials (269 pazienti anti-HCV positivi/HCV RNA positivi arruolati). La stima ponderata di SVR (clearance di HCV RNA che persiste per almeno 6 mesi dopo la sospensione della terapia) era 37% (95% CI; 28-48). Tale dato è più elevato rispetto a quanto osservato da Thevenot et al nella loro meta-analisi (13); la stima aggregata di SVR era 7-16% in pazienti naive con epatite cronica C e funzione renale normale. Numerosi meccanismi biologici potrebbero spiegare la migliore risposta alla terapia con IFN nei dializzati rispetto ai non-uremici; la carica virale nei dializzati HCV-positivi è piuttosto bassa, l'epatopatia HCV-correlata mostra caratteristiche istologiche spesso lievi nei dializzati, la clearance dell'interferone è ridotta nei dializzati rispetto ai non-uremici, un aumento della sintesi di IFN è stato misurato al termine della seduta dialitica. Ancora, la procedura di emodialisi non è in grado di rimuovere IFN (peso molecolare >16 000 kDa).

Al contrario, la tolleranza alla terapia antivirale sembra peggiore nei dializzati rispetto ai non-uremici. In accordo alle meta-analisi effettuate, la stima ponderata di frequenza di drop-out (pazienti che interrompono il trattamento antivirale) era 17% (95% CI, 10-28) nei dializzati e 5-9% negli individui non-uremici (14). L'alterata farmacocinetica di IFN in ED, la maggiore età anagrafica, e la più alta frequenza di comorbidità può contribuire a spiegare la ridotta tolleranza ad IFN nei dializzati. Questa nozione è supportata dal fatto che il profilo degli effetti collaterali è diverso nei dializzati rispetto ai non-uremici; le cause più frequenti di intolleranza a IFN nei dializzati e non-uremici erano disturbi

neurologici/gastrointestinali e manifestazioni simil-influenzali, rispettivamente.

Ci sono pochi dati circa la terapia antivirale combinata (IFN convenzionale + ribavirina) dell'epatite cronica C nei pazienti in dialisi. Nei pazienti con funzione renale normale, la ribavirina esalta l'azione antivirale propria di IFN; tuttavia, la ribavirina nei pazienti in dialisi è stata usata con estrema riluttanza perché è un farmaco che facilmente si accumula nell'insufficienza renale, e solo una piccola quota viene eliminata con ED. Il principale effetto collaterale della ribavirina è l'anemia emolitica che può essere pericolosa nei dializzati che sono frequentemente anemici e cardiopatici. Il migliore studio a tale proposito è quello di Bruchfeld et al (15) che hanno enfatizzato alcune misure nell'uso della ribavirina in dialisi: 1) controllo settimanale dell'ematocrito; 2) uso di piccole dosi di farmaco (200 mg/die circa mentre nei non-uremici la dose è almeno 3-5 volte maggiore); 3) uso di dosi importanti di eritropoietina (oltre 15 000 UI x 3 /settimana) durante la terapia antivirale; e 4) supplementazione endovenosa di ferro prima della terapia con ribavirina. I pochi studi disponibili non hanno chiarito con certezza se è maggiore l'efficacia dell'approccio combinato rispetto alla monoterapia con IFN nei dializzati. Il punto da chiarire è se le piccole dosi di ribavirina che si possono usare nei dializzati siano in grado di svolgere lo stesso sinergismo d'azione proprio della ribavirina nei non-uremici.

### *Interferone pegilato e ribavirina*

Nell'agosto 2001, è stata approvata negli USA la terapia combinata peg-IFN+ribavirina nella terapia dell'epatite cronica C dei pazienti non-uremici (10). Infatti HCV ha un rapido ciclo replicativo, mentre IFN convenzionale ha eliminazione veloce (24 ore circa). Il processo di pegilazione permette una clearance lenta e quindi concentrazioni di IFN nel plasma più prolungate; questo permette una più costante pressione sul virus. Esistono attual-

mente due preparazioni di peg-IFN: peg-IFN alpha2a e peg-IFN alpha2b. La farmacocinetica di entrambi non è stata dettagliata con precisione nell'uremia cronica; uno studio preliminare non ha mostrato differenze in assorbimento e distribuzione di peg-IFN alpha2a nella IRC rispetto ai pazienti con funzione renale normale (16, 17). In Tabella I, sono riportati i risultati dei trials clinici riguardanti efficacia e tollerabilità di peg-IFN (da solo o in combinazione con ribavirina) nella IRC (18-24). A tale proposito, non esistono studi controllati che dimostrino una migliore efficacia e tollerabilità di peg-IFN rispetto a IFN convenzionale nei pazienti in dialisi. I dati attualmente disponibili non supportano l'uso di peg-IFN nei pazienti con epatite C ed IRC. Peg-IFN è meno maneggevole rispetto ad IFN a causa della lunga emivita, e questo contribuisce a spiegare la ridotta tollerabilità che ha finora mostrato nei pazienti uremici, indipendentemente da dose e/o tipo.

### Storia naturale di HCV e RT

Le informazioni riguardo la storia naturale di HCV post-RT sono più abbondanti rispetto a quanto pubblicato

sui dializzati. È verosimile che il condizionamento immunologico effettuato dopo il trapianto favorisca la replicazione del virus; ciò promuove il peggioramento dell'epatopatia da HCV dopo RT. L'epatopatia da HCV dopo RT è spesso progressiva, come è stato osservato in studi effettuati tramite biopsie epatiche seriate (25). HCV sembra avere significativo impatto sulla sopravvivenza del paziente e dell'organo trapiantato. Questo è stato visto solo tramite trials osservazionali effettuati su ampie casistiche e lunghi periodi di osservazione (almeno 10 anni) (26, 27). L'impatto sfavorevole promosso da HCV sembra riconoscere varie cause; un'aumentata frequenza di complicanze epatiche (cirrosi epatica e carcinoma epatocellulare), glomerulonefriti (*de novo* o ricorrenti) (28), diabete mellito (*de novo*) (29), e setticemie nei pazienti HCV positivi rispetto ai pazienti -HCV negativi post-RT.

### Terapia di HCV post-RT

Non esistono attualmente presidi terapeutici efficaci per l'epatite C dopo trapianto renale. La terapia di HCV si basa sull'uso di IFN ma IFN è controindi-

cato post-RT; infatti, la maggior parte degli studi finora pubblicati (quasi tutti trials prospettici e di coorte; solo uno aveva il gruppo di controllo) ha mostrato un'alta frequenza di effetti collaterali durante terapia con IFN: in particolare, il rigetto del rene trapiantato che spesso è cortico-resistente ed irreversibile (30). Si sospetta che le caratteristiche immunomodulanti di IFN possano essere la causa di tale rigetti. È stata calcolata una frequenza di pazienti HCV positivi che interrompono la terapia antivirale (IFN) pari al 30-60% dei pazienti trattati (intention-to-treat analysis).

Si è recentemente accumulata evidenza che mostra come la risposta alla terapia antivirale effettuata al momento dell'inserimento in lista per RT sia durevole nel tempo protrandosi post-RT. Questo è stato descritto anche in pazienti che erano stati sottoposti a intenso e aggressivo condizionamento immunologico per il trattamento di crisi di rigetto post-RT (31). La frequenza di recidiva (viremia HCV nuovamente dosabile nel siero dopo SVR) è stata valutata su un totale di 58 trapiantati renali che avevano ricevuto IFN pre-RT, con un range pari a 0-33%. Questo risultato chiaramente incoraggia l'effettuazione della terapia antivirale pre-RT.

**TABELLA I - INTERFERONE-PEGILATO NELLA INSUFFICIENZA RENALE CRONICA: TRIALS CLINICI (INTENTION-TO-TREAT ANALYSIS)**

Autori	SVR	Drop-Out	Agente antivirale
Annichiarico B.E., et al.	2/6 (33.3%)	4/6 (66.6%)	Peg-IFN- 2b
Russo M.W., et al.	2/16 (12.5%)	9/16 (56%)	Peg-IFN- 2b
Sporea I., et al.	3/10 (30%)	4/10 (40%)	Peg-IFN- 2a
Mukherjee S., et al.**	2/9 (22.2%)	8/9 (88.8%)	Peg-IFN- 2b
Teta D., et al.	2/3 (66.6%)	1/3 (33.3%)	Peg-IFN- 2a
Kokoglu O.F., et al.	9/12 (75%)	0/12 (0%)	Peg-IFN- 2a
Bruchfeld A., et al.	3/6 (50%)	2/6 (33.3%)	Peg-IFN- 2a (n=2)+R* Peg-IFN- 2b (n=4)+R*

\*È l'unico trial che non riguarda pazienti in dialisi (bensì pazienti trapiantati di fegato con IRC)

Abbreviazioni

HCV=Virus dell'epatite C; IFN=Interferone; Peg-IFN= Interferone pegilato; SVR=Sustained virological response; IRC=Insufficienza renale cronica; ED=Emodialisi; RT=Trapianto renale; IFN-NAIVE=Paziente mai trattato con IFN;

HCC=Carcinoma epatocellulare; R=Ribavirina

## CONCLUSIONI

L'approccio terapeutico attualmente più collaudato per i dializzati con epatite cronica C rimane un ciclo di 6 mesi di monoterapia con IFN convenzionale per via sottocutanea (3 000 000 UI x<sup>3</sup>/settimana). Recenti dati supportano la fattibilità riguardo l'uso di ribavirina nella IRC in condizioni cliniche strettamente controllate. Sono in corso trials clinici atti a valutare l'efficacia della terapia combinata (ribavirina + IFN) versus monoterapia con IFN nella IRC. IFN dopo RT non è ben tollerato. I dati finora disponibili non incoraggiano l'uso di peg-IFN nella IRC.

## BIBLIOGRAFIA

1. Finelli L, Miller JT, Tokars JI, Alter MJ, Arduino MJ. National surveillance of dialysis-associated diseases in the United States, 2002. *Semin Dial* 2005; 18: 52-61.
2. Jaiswal SK, Chitnis DS, Salgia P, Sepaha A, Pandit CS. Prevalence of hepatitis viruses among chronic renal failure patients on hemodialysis in Central India. *Dial Transplant* 2002; 31: 234-40.
3. Guh JY, Lai VH, Yang CY, et al. Impact of decreased serum transaminase levels on the evaluation of viral hepatitis in hemodialysis patients. *Nephron* 1995; 69: 459-65.
4. Maisonneuve P, Agodoa L, Geller R, et al. Cancer in patients on dialysis for end-stage renal disease: An international collaborative study. *Lancet* 1999; 354: 93-9.
5. Anonymous. The current state of chronic dialysis treatment in Japan (as of December 31, 2000). *Therap Apher Dial* 2003; 7: 3-35.
6. Goodkin DA, Bragg-Gresham JL, Koenig KG, et al. Association of comorbid conditions and mortality in hemodialysis patients in Europe, Japan, and the United States: The dialysis outcomes and practice patterns study (DOPPS). *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 3270-7.
7. Marcelli D, Stanhard D, Conte F, Held PJ, Locatelli F, Port FK. ESRD patient mortality with adjustment for comorbid conditions in Lombardy (Italy) versus the United States. *Kidney Int* 1996; 50: 1013-8.
8. Fabrizi F, Martin P, Dixit V, Bunnapradist S, Dulai G. Meta-analysis: Effect of hepatitis C virus infection on mortality in dialysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 1271-7.
9. Kalantar-Zadeh K, McAllister C, Miller LG. Clinical characteristics and mortality in hepatitis C-positive haemodialysis patients: a population based study. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1662-9.
10. Oh S, Afdhal NH. Antiviral therapy for treatment naive patients with hepatitis C virus. *Gastroenterol Clin N Am* 2004; 33: 497-511.
11. Russo MW, Goldsberg C, Jacobson IM, Brown RS. Interferon monotherapy for dialysis patients with chronic hepatitis C: An analysis of the literature on efficacy and safety. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1610-5.
12. Fabrizi F, Dulai G, Dixit V, Bunnapradist S, Martin P. Meta-analysis: Interferon for the treatment of chronic hepatitis C in dialysis patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 1071-81.
13. Thevenot T, Regimbeau C, Ratzou V, Leroy V, Opolon P, Poynard T. Meta-analysis of interferon randomized trials in the treatment of viral hepatitis C in naive patients. *J Viral Hepat* 2001; 8: 48-62.
14. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998; 339: 1485-92.
15. Bruchfeld A, Stahle L, Andersson J, Schvarcz R. Ribavirin treatment in dialysis patients with chronic hepatitis C virus infection- a pilot study. *J Viral Hepat* 2001; 8: 287-92.
16. Gupta SK, Glue P, Jacobs S, Belle D, Affrime M. Single-dose pharmacokinetics and tolerability of pegylated interferon-alpha2b in young and elderly healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 56: 131-4.
17. Martin P, Mitra S, Farrington K, et al. Pegylated (40KDA) interferon alfa-2A (Pegasys) is unaffected by renal impairment. *Hepatology* 2000; 32: 842 [Abstract].
18. Annichiarico BE, Siciliano M. Pegylated interferon-alpha2b monotherapy for haemodialysis patients with chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 123-7.

19. Teta D, Luscher BL, Gonvers JJ, Francioli P, Phan O, Burnier M. Pegylated interferon for the treatment of hepatitis C virus in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 991-3.
20. Russo MW, Ghalib R, Sigal S, Joshi V. Randomized trial of pegylated interferon alpha-2b monotherapy in haemodialysis patients with chronic hepatitis C. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 437-43.
21. Sporea I, Popescu A, Sirli R, Golea O, Totolici C, Danila M, Vernic C. Pegylated-interferon alpha 2a treatment for chronic hepatitis C in patients on chronic haemodialysis. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 4191-4.
22. Kokoglu O, Ucmak H, Hosoglu S, et al. Efficacy and tolerability of pegylated-interferon alpha-2a in hemodialysis patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 575-80.
23. Mukherjee S, Gilroy RK, McCashland TM, Schafer DF. Pegylated interferon for recurrent hepatitis C in liver transplant recipients with renal failure: A prospective cohort study. *Transplant Proc* 2003; 35: 1478-9.
24. Bruchfeld A, Lindahl K, Reichard O, Carlsson T, Schvarcz R. Pegylated interferon and ribavirin treatment for hepatitis C in haemodialysis patients. *J Viral Hepat* 2006; 13: 316-21.
25. Zylberberg H, Nalpas B, Carnot F, et al. Severe evolution of chronic hepatitis C in renal transplantation: a case control study. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 129-33.
26. Hanafusa 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.
27. Mathurin P, Mouquet C, Poynard T, et al. Impact of hepatitis B and C virus on kidney transplantation outcome. *Hepatology* 1999; 29: 257-61.
28. Cruzado JM, Gil-Vernet S, Erquilla G, et al. Hepatitis C virus associated membranoproliferative glomerulonephritis in renal allografts. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 2469-75.
29. Bloom RD, Rao V, Weng F, Grossman RA, Cohen D, Mange KC. Association of hepatitis C with posttransplant diabetes in renal transplant patients on tacrolimus. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1374-80.
30. Rostaing L, Izopet J, Baron E, et al. Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alpha in kidney transplant recipients. *Transplantation* 1995; 59: 1426-31.
31. Kamar N, Toupance O, Buchler M, et al. Evidence that clearance of hepatitis C virus RNA after alpha-interferon therapy in dialysis is sustained after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2092-8.