

# HVC e trapianto: studio osservazionale su dati del Registro Regionale Toscano

A. Rosati on behalf of

*Commissione Regionale per il Registro Toscano di Dialisi e Trapianto*

**M**olto si è scritto in questi ultimi anni sui rapporti fra HCV e trapianto renale. In particolare è stato esplorato come l'essere portatore del virus HCV influenzi la mortalità in dialisi, in trapianto e in lista di attesa per trapianto. Se e come la sopravvivenza dell'organo trapiantato sia in qualche modo condizionata dalla presenza del virus e se, per contro, la terapia immunosoppressiva influenzi la storia naturale dell'epatopatia HCV correlata (1). La risposta a queste domande è stata condizionata in gran parte dall'esiguità dei trapianti eseguiti su pazienti HCV positivi e dal fatto che gli studi disponibili sono quasi esclusivamente studi osservazionali. I grandi trial clinici sul trapianto generalmente finalizzati alla dimostrazione della efficacia immunosoppressiva di un farmaco tendono a considerare l'HCV positività come un criterio di esclusione e i candidati al trapianto HCV positivi sono troppo pochi perché si possa pensare a studi randomizzati che li riguardino se non su coorti di dimensioni nazionali. Come sappiamo gli studi osservazionali sono estremamente utili per ipotizzare delle associazioni causali ma non sono in grado di dimostrarle in maniera in-

controvertibile. Non dobbiamo mai dimenticare che questi pazienti sono quasi sempre politrasfusi e quindi potenzialmente portatori di co-infezioni più o meno misconosciute, che la maggior parte di loro ha una epatopatia cronica che può svolgere un ruolo decisivo nella farmacocinetica e quindi nell'esposizione ai farmaci immunosoppressori, che le situazioni che hanno determinato l'infezione da HCV (tossicodipendenza, gravi anemie che richiedono terapia trasfusionale ecc.) potrebbero a loro volta aver influenzato negativamente la salute del paziente. Fatte queste doverose premesse i dati che questi studi osservazionali ci forniscono concordano più o meno che l'HCV è un fattore di rischio indipendente di mortalità in dialisi, che l'HCV è un fattore di rischio indipendente di perdita dell'organo e di mortalità nei pazienti trapiantati, che esiste una significativa associazione fra HCV e diabete sia in dialisi che in trapianto, che il trattamento dell'HCV pre-trapianto potrebbe migliorare la sopravvivenza post-trapianto, che vi è una miglior sopravvivenza dei pazienti HCV trapiantati rispetto agli HCV che restano in lista di attesa (4) e infine che reni da donatori HCV probabilmente non sono un fattore di rischio aggiuntivo per riceventi HCV

positivi (2, 3).

Sarebbe logica conseguenza affermare che un altro studio osservazionale non aggiunge nulla di nuovo a quanto già sappiamo o pensiamo di sapere. Ciò sarebbe vero se questi studi attualmente disponibili non fossero stati condotti quasi esclusivamente in altri Paesi o piuttosto in altri continenti. Pochissimi dati esistono su HCV, dialisi e trapianto nel nostro Paese (5).

## MATERIALI E METODI

Il Registro Toscano di Dialisi e Trapianto è attivo dal 1996 e ha la capacità di censire il 100% dei pazienti in trattamento sostitutivo della funzione renale nell'ambito della regione. La prevalenza dell'infezione da HCV come dato storico che cioè include tutti i pazienti che sono stati censiti dal Registro è del 12.8%, la percentuale nei pazienti prevalenti in dialisi al 31 dicembre 2005 è del 10.4%, nei pazienti prevalenti in dialisi o trapianto al 31 dicembre 2005 è del 10.07% e infine la prevalenza in una coorte di pazienti che hanno fatto il loro ingresso in dialisi dal 1998 al 2005 è del 7.5%. Il nostro studio ha voluto valutare in questa coorte di 3307 pazienti quali erano le caratteristiche dell'infezione da HCV.

**TABELLA I - ANALISI MULTIVARIATA DI COX**

	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B) Lower	Upper
Età	0.000	1.046	1.041	1.051
HCV	0.129	1.161	0.957	1.408
Diabete	0.000	1.452	1.202	1.754
Cancro	0.001	1.405	1.154	1.711
Cardiaca	0.001	1.303	1.117	1.519
Epatopatia	0.022	1.626	1.073	2.466
Vascolare	0.012	1.232	1.046	1.451

## RISULTATI

La distribuzione maschi/femmine era 63.7/36.3 fra gli HCV negativi e 66/34 fra gli HCV positivi (p=NS). L'età media alla fine del follow-up era 71.2±15.1 nei pazienti HCV positivi e 71±14.2 nei pazienti HCV negativi (p=NS). L'età media all'inizio della dialisi era 65±15.7 nei pazienti HCV positivi e 65±15.6 nei pazienti HCV negativi (p=NS).

La frequenza di diabete nella popolazione degli HCV positivi era più elevata (16.7 vs 13.7) ma non raggiungeva la significatività statistica (p=NS).

Quando siamo andati ad analizzare la sopravvivenza in trattamento sostitutivo nei due gruppi, questa risultava significativamente più bassa nel gruppo HCV (p=0.035). Tuttavia all'analisi multivariata di Cox tale differenza perdeva di significatività quando andavamo a correggere il modello per le principali comorbidity. Lo stato di HCV positività non influenzava direttamente e significativamente la sopravvivenza mentre significativamente era l'influenza di neoplasie, diabete, cardiopatia ed epatopatia cronica (Tab. I).

La sopravvivenza dei pazienti HCV positivi risultava essere significativamente migliore in trapianto che non in dialisi (p<0.05 – exp(B) 2.147 – 95% IC 1.21-6.01).

La sopravvivenza a 5 anni dei pazienti trapiantati HCV positivi era di 11 punti inferiore a quella dei pazienti HCV negativi (81% vs 92%) ma stranamente

tale differenza non era statisticamente significativa. Analizzando più a fondo i dati, tale fenomeno era legato alla esiguità del numero di pazienti HCV positivi trapiantati. Di conseguenza abbiamo valutato quale fosse la percentuale di pazienti HCV positivi che venivano inseriti in lista di attesa per trapianto renale. Su 118 pazienti HCV positivi in dialisi, di età <65 anni solo 9 (7.6%) risultavano in lista trapianto contro il 20.04 dei pazienti HCV negativi (p<0.005). Dei 9 pazienti in lista di attesa 7 erano retrapianti (78%) 4 dei quali con percentuali variabili di anticorpi. Fra gli HCV negativi solo il 27.4% sono retrapianti (p<0.001). Dei 2 pazienti al primo trapianto uno è iperimmune. Degli altri 40 pazienti HCV positivi che sono transitati nella lista di attesa toscana 20 sono deceduti, 14 sono portatori di un trapianto funzionante e 6 sono usciti di lista per motivi vari.

## CONCLUSIONI

Il quadro che emerge da questa analisi di registro conferma per alcuni versi dati osservazionali ampiamente diffusi in letteratura ma evidenzia anche come le differenze geografiche possono essere rilevanti. La maggior percentuale di diabete nel gruppo HCV non raggiunge la significatività statistica. L'analisi globale di sopravvivenza nei due gruppi ci mostra che la maggior mortalità nel gruppo HCV è sostenuta

dal maggior peso, qualitativo piuttosto che quantitativo, di alcune comorbidity in particolare epatopatia cronica, diabete, cardiopatia e neoplasie. Si conferma che la sopravvivenza in trapianto per questo gruppo di pazienti è migliore che in dialisi. Il dato che appare più sconcertante è quello della bassissima frequenza con cui questi pazienti vengono inseriti in lista di attesa e la percentuale di retrapianti e iperimmuni. Dobbiamo ipotizzare che l'atteggiamento dei nefrologi e/o dei Centri Trapianto verso l'inserimento in lista di questi pazienti sia eccessivamente prudente, o piuttosto che questi pazienti sviluppino con la dialisi comorbidity tali che il loro inserimento in lista diventa problematico. Considerato che la peggior sopravvivenza dell'organo trapiantato è molto spesso da ascrivere alla recidiva di glomerulopatie HCV correlate crediamo che l'approccio più corretto per questa popolazione ad alto rischio sia la precoce individuazione negli ambulatori nefrologici e l'avvio, già per livelli di insufficienza renale moderata, a un percorso caratterizzato da un trattamento il più aggressivo possibile dell'infezione da HCV e, anche in caso di risposta parziale, da un rapido inserimento in lista per trapianto preemptive.

## BIBLIOGRAFIA

1. Bloom RD, Sayer G, Fa K, Constantinescu S, Abt P, Reddy KR. Outcome of hepatitis C virus-infected kidney transplant candidates who remain on the waiting list. *Am J Transplant* 2005; 5(1): 139-44.
2. Abbott KC, Lentine KL, Bucci JR, Agodoa LY, Peters TG, Schnitzler MA. The impact of transplantation with deceased donor hepatitis c-positive kidneys on survival in wait-listed long-term dialysis patients. *Am J Transplant* 2004; 4(12): 2032-7.
3. Fabrizi F, Bunnapradist S, Lunghi G, Martin P. Transplantation of kidneys from HCV-positive donors: a safe strategy? *Nephrol* 2003; 16(5): 617-25.
4. Kamar N, Ribes D, Izopet J, Rostaing L. Treatment of hepatitis C virus infection (HCV) after renal transplantation: implications for HCV-positive dialysis patients awaiting a kidney transplant. *Transplantation* 2006; 82(7): 853-6.
5. Di Napoli A, Pezzotti P, Di Lallo D, Petrosillo N, Trivelloni C, Di Giulio S; 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(4): 629-37.