

I VIRUS A TRASMISSIONE EMATICA IN DIALISI: IL PARERE DELL'INFETTIVOLOGO

G. Perboni, P. Costa, A. Scalzini

Unità Operativa Complessa Malattie Infettive, Azienda Ospedaliera "C. Poma", Mantova

Blood-borne infections in hemodialysis: facts and opinions

The epidemiological impact of blood-borne infections (HCV, HBV and HIV) in dialysis is a major concern. In the past two decades the implementation of specific recommendations for prevention has been associated with a sharp reduction of the HBV and HCV incidence in this setting. Moreover, in recent years new therapeutic agents against these viruses were introduced, resulting in a marked improvement in clinical outcomes in subjects with normal kidney function. A collaborative effort between nephrologists and infectious disease specialists should be made to extend this improvement to chronic kidney disease patients. (G Ital Nefrol 2009; 26 (Suppl. S45): S32-6)

Conflict of interest: None

KEY WORDS:

Haemodialysis,
HCV,
HBV,
HIV,
Infection's
prevention,
Blood-borne
infections

PAROLE CHIAVE:

Emodialisi,
HCV,
HBV,
HIV,
Prevenzione
infettiva,
Virus
emotrasmessi

✉ Indirizzo dell'Autore:

Dr. Giorgio Perboni
U.O.C. di Malattie Infettive
Ospedale "C. Poma"
Viale Albertoni, 1
46100 Mantova
e-mail: giorgio.perboni@poste.it
malattieinfettive@ospedalimantova.it

INTRODUZIONE

Il paziente affetto da insufficienza renale presenta un rischio infettivo aumentato per una serie di motivazioni tra cui l'immunodepressione dovuta alla malattia di base o alla terapia (steroidi, immunosoppressori, ecc.), le frequenti manovre invasive (FAV, CVC, ecc.), il frequente accesso a strutture sanitarie con utilizzo di apparecchiature sanitarie ed il contatto con altri pazienti e personale sanitario.

Nel rischio infettivo è compreso il rischio di contrarre infezioni da virus a trasmissione ematica. Tra questi i virus dell'epatite B e C (HBV e HCV) hanno il ruolo più importante in ambito dialitico, in quanto la prevalenza di infezione è maggiore rispetto alla popolazione generale e l'epatopatia virus-indotta è una causa importante di mortalità e morbilità in questi pazienti.

VIRUS DELL'EPATITE C

A. Epidemiologia

Il contagio avviene a seguito di esposizione ad HCV

per via parenterale, sessuale o parenterale inapparente; l'incubazione della malattia è di 5-12 settimane, con positivizzazione della viremia per HCV (HCV-RNA) su sangue dopo 1-2 settimane, incremento delle transaminasi dopo 3-4 settimane e comparsa di anticorpi anti-HCV dopo 2-3 mesi. A seguito dell'infezione acuta si ha cronicizzazione in circa l'80% dei casi. L'infezione cronica più spesso porta al quadro clinico di epatite cronica attiva (ECA da HCV), con ipertransaminasemia a carattere oscillante e assenza di una chiara sintomatologia. Circa il 40% dei pazienti cronicamente infetti, presenta transaminasi costantemente normali; tale condizione ha un basso rischio di evoluzione clinica peggiorativa, pur essendovi segnalazioni di riattivazioni epatitiche e di evoluzione in cirrosi anche in questi casi.

Al mondo si stimano in circa 200 milioni i soggetti con infezione da HCV; nei paesi occidentali HCV è la prima causa di cirrosi e di epatocarcinoma, e nei prossimi 10 anni è attesa la maggiore incidenza di casi di malattia terminale, tenuto conto che la maggiore diffusione del virus è avvenuta tra gli anni '50-'80 e che l'evoluzione verso le fasi terminali di malattia avviene in

30-50 anni. Esiste un gradiente sud-nord dell'endemia a livello mondiale, con alta endemia (fino al 15%) in paesi in via di sviluppo e bassa endemia nei paesi nordici (1%). Tale gradiente è presente anche in Italia, tra le regioni del sud e quelle del nord; l'endemia media è di circa il 2% (nel nostro paese vengono stimati circa 1.5-2 milioni di soggetti con infezione da HCV) (1).

La prevalenza di infezione è maggiore in alcuni gruppi di soggetti, tra cui di particolare rilievo: gli emofilici (prevalenza 60-90%), i tossicodipendenti (prevalenza 60-90%), i soggetti con infezione da HIV (prevalenza 80-95%) e gli emodializzati (prevalenza 5-10%).

B. Storia naturale dell'ECA da HCV

Gli studi longitudinali su *coorti* di pazienti con ECA da HCV hanno documentato che nel 20-30% di questi pazienti nel giro di 10-30 anni si ha una progressione di malattia verso la cirrosi epatica; il 3-5% di questi ultimi progredisce, ogni anno, verso il carcinoma epatico (HCC) (2).

Dal punto di vista fisiopatologico questa evoluzione è determinata dalla flogosi indotta dall'infezione cronica da HCV che determina a livello epatico la formazione di setti fibrosi la cui evoluzione nel tempo porta ad un sovvertimento dell'architettura del parenchima epatico e alla formazione di noduli epatici rigenerativi, configurando il quadro istologico di cirrosi. Questo processo avviene con "velocità" diverse da paziente a paziente; tra gli elementi che possono favorire un più rapido sviluppo di cirrosi vi sono: predisposizione individuale, sesso maschile, età avanzata, consumo di alcool, sindrome metabolica, accumulo di ferro, immunodeficienza, coinfezioni (HBV, HIV), ecc.

Le alterazioni istologiche che definiscono la cirrosi sono irreversibili; allontanare la noxa (eradicando l'infezione da HCV, per esempio) rallenta comunque il processo di evoluzione cirrotica riducendo il rischio di mortalità o morbilità (3).

C. Trattamento

Dagli inizi degli anni '90 ad oggi la terapia dell'epatite cronica da HCV è evoluta in modo sostanziale. Attualmente il farmaco cardine della terapia è l'interferone-alfa ricombinante pegilato (coniugato con polietilenglicole); la pegilazione ha migliorato le caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche dell'interferone, con possibilità di somministrazione settimanale del farmaco e maggiore efficacia della terapia; all'interferone viene associata la ribavirina che ne migliora l'efficacia, specie nei casi "difficili", purché utilizzata a dosaggio adeguato (4).

Prima della terapia è di fondamentale importanza valutare il genotipo virale infettante e la viremia quantitativa di HCV. I diversi genotipi virali (in Italia il più

frequente è il genotipo 1 con circa il 60% dei casi, seguito dal 2 nel 30% e dal 3 nel 10%) hanno diverse suscettibilità alla terapia; il genotipo 2 è facilmente eradicabile (80% di guarigioni), il 3 è simile al 2 (70% di guarigioni), mentre l'1 (e il 4 più raro) sono più resistenti alla terapia (50% guarigioni). La viremia HCV correla con la risposta al trattamento nel senso che un'infezione con più alta viremia ha meno probabilità di essere eradicata. Sulla base quindi di questi due parametri virologici viene definita la durata del trattamento e il dosaggio dei farmaci.

Durante la terapia la valutazione a tempi prestabiliti (di solito 1, 3 e 6 mesi) della viremia di HCV permette di predire con buona approssimazione la risposta al trattamento (ad esempio una negativizzazione virale al primo mese di terapia in caso di genotipo 2 o 3 comporta una elevata probabilità di guarigione, anche con utilizzo di terapie "brevi" di soli 3 mesi) (5).

La terapia con PEG-interferone e ribavirina è caratterizzata da numerosi effetti indesiderati, tra questi di particolare importanza nel paziente nefropatico è l'anemizzazione, che correla direttamente con la dose del farmaco (dose che peraltro correla con l'efficacia).

D. HCV e dialisi

La prevalenza di HCV-Ab positività nella popolazione dializzata, notoriamente superiore a quella della popolazione generale, è progressivamente calata dall'inizio degli anni '90 ad oggi, passando (a seconda delle diverse realtà territoriali) da circa 50% a circa il 10% dei pazienti (ad esempio nella realtà Mantovana nel 2007 la prevalenza era del 9.2%). Il rischio di sieroconversione si è pure ridotto, essendo ora inferiore al 2%/anno (6, 7). Questa riduzione dei casi di HCV in dialisi è da riferire a più fattori tra i quali il calo delle sieroconversioni grazie all'adozione delle misure di profilassi, il calo dei casi incidenti (HCV-Ab positività nei nuovi pazienti arruolati alla dialisi) forse per un fisiologico calo della curva epidemica dell'HCV, in questa popolazione e non da ultimo per una maggiore mortalità dei pazienti dializzati affetti da HCV. L'infezione da HCV oltre a essere in alcuni casi la causa della malattia renale può comunque influenzarla negativamente, accelerandone l'evoluzione, specie per i pazienti con GFR inferiore a 30 mL/min (8) ma soprattutto minacciando la riuscita di un trapianto renale; d'altro canto la presenza di un'infezione da HCV nei pazienti nefropatici si associa ad un significativo aumento della mortalità indotto dalle complicanze della malattia epatica (cirrosi ed epatocarcinoma) (9), benché spesso in questi pazienti i controlli seriativi delle transaminasi non documentino evidenti fasi di attività epatitica, tanto da alimentare l'opinione diffusa che il rischio evolutivo dell'ECA da HCV in questi pazienti

sia clinicamente irrilevante. In ragione di questa reciproca influenza negativa è strategico individuare ed eventualmente trattare precocemente i pazienti nefropatici che risultino affetti da infezione da HCV, prima che anemia da insufficienza renale, peggioramento della funzione renale o terapia immunosoppressiva post-trapianto rendano molto difficoltosa e meno efficace la terapia (10). La biopsia epatica può essere estremamente utile nella corretta individuazione dei candidati alla terapia e andrebbe rivalutata in questo contesto, sia nei pazienti candidati al trapianto renale che in chi non lo è.

VIRUS DELL'EPATITE B

A. Epidemiologia

Il virus dell'epatite B viene trasmesso tramite esposizione parenterale, sessuale o transmurale a sangue o liquidi biologici contenenti sangue di paziente infetto (HBsAg+); la positività per HBeAg e l'alta viremia (che può raggiungere il valore di 1 miliardo di virioni per mL di sangue) comportano una maggiore infettività, comunque di gran lunga maggiore rispetto agli altri virus a trasmissione parenterale (HCV, HIV). Il virus B è stato riscontrato in concentrazioni elevate anche su superfici contaminate in cui non è visibile macroscopicamente il sangue, inoltre questo virus è molto resistente all'esterno, persistendo vitale fino a 7 giorni su superfici e arredi contaminati.

La prevalenza di portatori di HBV al mondo è dell'1-2%; si calcolano in 500 milioni i soggetti infetti da HBV, con maggiore prevalenza nei paesi orientali e nei paesi in via di sviluppo (11).

La prevalenza dell'infezione nel nostro paese e in genere nei paesi industrializzati è in calo progressivo dagli inizi degli anni '80, quando è stata introdotta la vaccinazione anti-HBV. Ad oggi la prevalenza in Italia è dell'1-2% con incidenza di 1.6 casi su 100000 abitanti/anno. I flussi migratori stanno contribuendo ad aumentare il numero di casi di epatite B, trattandosi spesso di soggetti provenienti da paesi ad alta endemia (si calcola che dei circa 3 milioni di immigrati da paesi extraUE presenti in Italia circa 250000 siano HBsAg positivi).

Attualmente il 90% dei casi di epatite B in Italia è causato dal ceppo virale mutato denominato variante anti-e (variante e-minus), che non esprime l'antigene e (mentre è presente il relativo anticorpo HBeAb).

B. Storia naturale dell'infezione cronica da HBV

A seguito del contagio con HBV la possibilità di cronicizzazione è progressivamente minore all'aumentare dell'età: un'infezione perinatale cronicizza in più del

90% dei casi, in età adolescenziale nel 30% dei casi mentre nell'età adulta il rischio di cronicizzazione è di circa l'1%.

La biologia del virus HBV è molto complessa e una sua descrizione dettagliata esula da questo lavoro; dal punto di vista immunopatologico nel decorso di una infezione cronicizzata vengono distinte quattro fasi successive: inizialmente si ha una fase di immunotolleranza, con viremie HBV elevate ma transaminasi normali, a seguire una fase di clearance immune con aumento delle transaminasi, oscillazioni della viremia ed esito in sierconversione e/anti e; a seguire si ha una fase di inattività (portatore inattivo di HBV) con transaminasi normali e viremia HBV negativa o a livelli molto bassi; da ultimo vi può essere una fase di riattivazione con ripresa dell'attività epatica e con viremie elevate. Ogni paziente può attraversare queste fasi con tempi propri, potendosi fermare lungamente in una di queste senza ulteriore progressione. Uno dei risvolti pratici di quanto detto è che pazienti etichettati come portatori inattivi possono nel tempo sviluppare una malattia attiva e pertanto vanno monitorati attentamente (12).

Con un meccanismo patogenetico analogo a quello dell'epatite C l'infezione cronica da HBV può portare a cirrosi epatica, con un'incidenza di 9.7 casi/100 pazienti/anno nei soggetti Europei HBeAb positivi (a 5 anni incidenza cumulativa del 38%). Per quanto riguarda lo sviluppo di epatocarcinoma correlato all'infezione da HBV, la sua incidenza cumulativa a 5 anni è del 10% nei pazienti con cirrosi, dell'1% nei pazienti senza cirrosi e dello 0.1% nei portatori cronici inattivi (nelle popolazioni orientali tali incidenze sono più alte). Di norma l'epatocarcinoma si sviluppa su fegato cirrotico ma, specie per HBV e più di rado per HCV, a volte anche su fegato non cirrotico.

C. Trattamento

Per il trattamento dell'epatite B disponiamo di due "strategie" terapeutiche, la prima prevede l'utilizzo di interferone pegilato ed ha lo scopo di ottenere una remissione completa della malattia ("guarigione"), la seconda prevede l'utilizzo di analoghi nucleosidici/nucleotidici (NA) con lo scopo di ottenere una soppressione virale mantenuta nel tempo con possibile "guarigione" a distanza. In ambedue le situazioni il termine "guarigione" si traduce in assenza di viremia, transaminasi normali e sierconversione HBsAg/HBeAb. La differenza sostanziale tra queste due strategie è che nella prima il trattamento ha un termine (6 o 12-18 mesi a seconda se HBeAg o HBeAb), oltre il quale, se non si è ottenuta la "guarigione", la terapia non deve essere proseguita, mentre nel caso degli NA la terapia deve essere mantenuta nel tempo indefinitamente.

vamente; il maggior problema della terapia soppressiva cronica con NA è lo sviluppo di resistenze virali, che ne possono pregiudicare l'efficacia. Per l'uso di questi farmaci, di introduzione recente, è di fondamentale importanza una corretta scelta iniziale ed un attento monitoraggio dell'efficacia in corso di terapia (12).

D. HBV e dialisi

La prevalenza di positività per HBV nei pazienti dializzati si è drammaticamente ridotta dagli anni '80 ad oggi grazie all'adozione delle procedure universali e della vaccinazione per HBV. Negli USA l'incidenza di infezione da HBV nei pazienti dializzati è passata dai 6 casi/100 pazienti anno nel 1974 agli 0.06 del 1999. Stante l'elevata infettività di HBV i pazienti con tale infezione vanno dializzati con macchine, in ambienti e possibilmente con operatori dedicati (13, 14).

Analogamente a quanto detto per l'epatite C anche per questi pazienti è di importanza fondamentale una presa in carico infettivologica o epatologica per un eventuale trattamento o comunque per un corretto monitoraggio, specie nei pazienti candidati al trapianto renale.

La vaccinazione per HBV nei pazienti nefropatici non immuni è meno efficace rispetto alla popolazione generale, per cui va adottata una schedula vaccinale più aggressiva (dosaggi doppi, somministrazioni aggiuntive, iniezione di richiamo in caso di caduta del titolo anticorpale) (15). La vaccinazione è inoltre obbligatoria anche per il personale di assistenza.

VIRUS HIV

A. Epidemiologia

Il contagio con HIV può avvenire per via parenterale o sessuale. Il virus è fragile e molto sensibile agli agenti fisici e chimici, infatti l'essiccamento riduce la concentrazione del virus attivo del 90-99% dopo 1-2 ore e l'esposizione del virus a 56 °C lo inattiva in 30 minuti. Ne deriva una infettività non molto elevata, inferiore a quella di HCV e soprattutto di HBV.

Al mondo il numero di soggetti HIV positivi viene stimato in 35 milioni, in Italia si stima che i soggetti con infezione da HIV siano 130000 (prevalenza di 0.1-0.2%). Le classiche categorie a rischio sono i tossicodipendenti per via iniettiva e gli omosessuali, a cui si aggiungono, specie negli ultimi anni, eterosessuali con rapporti a rischio o promiscui.

B. HIV storia naturale

L'infezione da HIV causa un progressivo danno al sistema immune con quadro di immunodeficienza con-

clamata in media dopo 12 anni dal contagio. Attualmente la terapia antiretrovirale altamente attiva (HAART), bloccando la replicazione virale e il conseguente danno al sistema immunitario, permette nella maggior parte dei pazienti un completo recupero delle difese immunitarie e un arresto nell'evoluzione di malattia.

C. HIV e dialisi

I pazienti dializzati che presentano l'infezione da HIV sono numericamente rari. Di conseguenza anche i casi di trasmissione di HIV in ambiente dialitico (tra pazienti o tra personale e pazienti o viceversa) descritti in letteratura sono rarissimi. Per il basso rischio di infettività in caso di sieropositività per HIV in paziente dializzato non sono indicate procedure speciali né macchine dedicate, tranne il caso in cui a tale infezione si associno patologie trasmissibili, in particolare la tubercolosi (13, 14).

CONCLUSIONI E RACCOMANDAZIONI

Riguardo al problema dei virus a trasmissione ematica in dialisi è opportuno ricordare alcuni concetti chiave:

- l'adozione delle precauzioni universali e delle raccomandazioni specifiche relative all'ambiente dialitico è stata efficace nel prevenire la trasmissione di HBV e HCV in tale ambiente, per cui è fondamentale che queste procedure, ben codificate e note agli operatori, continuino ad essere routinariamente applicate, anche se i casi di soggetti con infezione da HBV, HCV o HIV dovessero ulteriormente ridursi; a tale riguardo va considerato che i flussi migratori da paesi extraeuropei ad endemie elevate potrebbero in parte modificare l'epidemiologia locale nei prossimi anni;
- solo nel caso di infezione da HBV vanno utilizzate macchine per dialisi dedicate nonché ambiente (e personale) dedicato; in caso di infezione da HCV o HIV queste misure non sono routinariamente necessarie;
- la gestione di un paziente nefropatico con infezione da HBV o HCV o HIV è molto complessa; il decorso clinico, le complicanze, la prognosi e l'approccio terapeutico di tali infezioni sono spesso diversi rispetto al paziente con funzione renale normale, per cui è consigliabile che il nefrologo sia coadiuvato da specialisti con una solida esperienza nel settore;
- nel paziente nefropatico con infezione da HCV un tentativo terapeutico per eradicare tale infezione andrebbe fatto più precocemente possibile al fine

- di anticipare la progressione della malattia renale ed epatica;
- per l'HBV si ribadisce l'indicazione alla vaccinazione sia per i pazienti nefropatici che per il personale di assistenza; inoltre è fondamentale un corretto inquadramento diagnostico del paziente per definire il monitoraggio clinico-laboratoristico adeguato e per una eventuale terapia specie nei pazienti candidati al trapianto renale.

RIASSUNTO

La diffusione dei virus a trasmissione ematica (HCV/HBV/HIV) in dialisi è stata oggetto negli ultimi due decenni di studi accurati che hanno portato a solide conoscenze epidemiologiche e alla successiva codifica di pro-

cedure di prevenzione che, ove correttamente applicate, hanno permesso un controllo ottimale di tale rischio. A questo aspetto epidemiologico si affianca quello della gestione clinica del paziente con insufficienza renale associata a tali infezioni. Negli ultimi anni numerose novità terapeutiche e nuove conoscenze fisio-patologiche hanno radicalmente cambiato lo scenario clinico di tali malattie nei soggetti con funzione renale normale; affinché tali acquisizioni possano portare il beneficio atteso anche ai pazienti nefropatici è opportuna una stretta collaborazione tra nefrologi e specialisti del settore (infettivologi e/o epatologi) per la definizione di nuovi approcci di trattamento.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi

BIBLIOGRAFIA

1. Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis* 2005; 5 (9): 558-67.
2. Alberti A, Chemello L, Benvegnù L. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol* 1999; 31 (Suppl. 1): 17-24.
3. Bruno S, Stroffolini T, Colombo M, et al.; Italian Association of the Study of the Liver Disease (AISF). Sustained virological response to interferon-alpha is associated with improved outcome in HCV-related cirrhosis: a retrospective study. *Hepatology* 2007; 45: 579-87.
4. Dusheiko G, Nelson D, Reddy KR. Ribavirin considerations in treatment optimization. *Antivir Ther* 2008; 13 (Suppl. 1): 23-30.
5. Andriulli A, Mangia A, Iacobellis A, Ippolito A, Leandro G, Zeuzem S. Meta-analysis: the outcome of anti-viral therapy in HCV genotype 2 and genotype 3 infected patients with chronic hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 397-404. Epub 2008 Jun 11.
6. Recommendations for preventing transmission of infections among chronic hemodialysis patients. *MMWR Recomm Rep* 2001; 50 (RR-5): 1-43.
7. Cherubini C, Barbera G, Petrosillo N, Di Giulio S. Epidemiology and prevention in dialysis. *G Ital Nefrol* 2003; 20 (Suppl. 22): S38-42.
8. Tsui JI, Vittinghoff E, Shlipak MG, et al. Association of hepatitis C seropositivity with increased risk for developing end-stage renal disease. *Arch Intern Med* 2007; 167 (12): 1271-6.
9. Nakayama E, Akiba T, Marumo F, Sato C. Prognosis of anti-hepatitis C virus antibody-positive patients on regular hemodialysis therapy. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1896-902.
10. Guideline 2: treatment of HCV infection in patients with CKD. *Kidney Int* 2008; 73 (Suppl. 109): S20-45.11. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJ, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol* 2006; 45 (4): 529-38. Epub 2006 Jun 23.
12. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45: 507-39.
13. Wreghitt TG. Bloodborne virus infections in dialysis units: a mini-review. *Commun Dis Public Health* 2004; 7 (2): 92-3.
14. Good practice guidelines for renal dialysis/transplantation units prevention and control of blood-borne virus infection. Department of Health, UK, 2002.
15. ACIP Guidelines for vaccinating kidney dialysis patients and patients with chronic kidney disease. Centers for Disease Control and Prevention. June 2006.