

LA GESTIONE DEL PAZIENTE HBsAg POSITIVO, HCV POSITIVO E HIV POSITIVO IN DIALISI

Fabrizio Fabrizi, Piergiorgio Messa

Divisione di Nefrologia e Dialisi, Ospedale Maggiore Policlinico, Fondazione IRCCS, Milano

The management of dialysis patients seropositive for HBsAg, anti-HCV, or anti-HIV antibodies

Infections by hepatitis B or hepatitis C virus are still common among patients on maintenance dialysis in Western countries. The natural history of HBV and HCV in the dialysis population remains unclear; however, there is good evidence showing an adverse impact of an anti-HCV seropositive status on survival in dialysis patients. A recent meta-analysis of observational studies (n=7, 11,589 unique patients) reported that anti-HCV-positive patients on dialysis had a higher mortality rate than those who were anti-HCV negative (adjusted hazard ratio=1.35, 95% confidence interval, 1.13; 1.59, p<0.001). This was in part attributed to a higher frequency of chronic hepatitis C and its attending complications (cirrhosis and hepatocellular carcinoma). In addition, HCV appeared to have a negative influence on quality of life. Recent clinical guidelines by the KDIGO Study Group have not suggested the isolation of anti-HCV-positive patients on maintenance dialysis. Standard precautions and specific procedures against the transmission of blood-borne agents have been recommended to control HCV infection within dialysis units. Isolation by dialysis machines, staff and rooms has been strongly recommended to control HBV. Vaccination is an important tool against transmission of HBV infection among patients on maintenance dialysis; however, the immune response towards the hepatitis B vaccine in uremic patients remains unsatisfactory. Monotherapy with lamivudine is currently used for dialysis patients with hepatitis B whereas combination antiviral therapy (pegylated interferon plus ribavirin) is the standard of care for hepatitis C in the dialysis population, even if various side effects have been observed.

Conflict of interest: None

Financial support: This study has been partially financed by a "Project Glomerulonephritis" grant in memory of Pippo Neglia.

KEY WORDS:

Dialysis,
Hepatitis B,
Hepatitis C,
Lamivudine,
Ribavirin,
Interferon

PAROLE CHIAVE:

Dialisi,
Epatite B,
Epatite C,
Lamivudine,
Ribavirin,
Terapia antivirale

Indirizzo degli Autori:

Dr. Fabrizio Fabrizi
Divisione Nefrologica
Ospedale Maggiore, Pad. Croff
Via Commenda 15
20122 Milano
e-mail: fabrizi@policlinico.mi.it

EPIDEMIOLOGIA

Le infezioni da virus epatotropi quali HBV e/o HCV sono ancora frequenti nei Centri Dialisi del mondo industrializzato. Le informazioni riguardo all'epidemiologia di HBV e/o HCV nel mondo industrializzato sono numerose e basate su studi multicentrici. La frequenza dei portatori cronici di HBsAg è pari a circa l'1%-5% nei dializzati cronici del mondo occidentale (1), mentre la prevalenza dei pazienti anti-

HCV positivi varia tra il 4% e il 17% (2, 3) (Tab. I).

Al contrario, abbiamo pochi dati, basati prevalentemente su casistiche piccole, riguardo all'epidemiologia di tali infezioni nei Centri Dialisi del mondo in via di sviluppo. La diffusione di HBV e/o HCV sembra essere più elevata; Johnson et al. (4) hanno osservato una prevalenza di portatori cronici di HBsAg e di pazienti anti-HCV positivi pari al 3%-15% e all'1%-18%, rispettivamente (regioni asiatiche e dell'Oceano Pacifico).

STORIA NATURALE DI HBV E/O HCV IN DIALISI

L'evoluzione dell'infezione da virus HBV e/o HCV nella popolazione in dialisi non è chiara. Le informazioni presenti in letteratura riguardo alla storia naturale di HBV e/o HCV nei dializzati non sono molto numerose e questo dipende da svariati motivi: 1) non è facile capire come tali infezioni evolvano nel tempo poiché si tratta di infezioni a lento decorso la cui attività si misura nell'arco di decenni piuttosto che di mesi o anni; 2) non è facile individuare il momento di acquisizione del virus; 3) sono infezioni che spesso non danno segni clinici apprezzabili (cioè sono asintomatiche); 4) diversi fattori possono avere un impatto sul decorso dell'infezione quali la co-infezione con il virus dell'immunodeficienza acquisita (HIV) o con il virus delta (HDV) e l'abuso di alcool oppure di farmaci epatotossici.

Ancora, indagini mirate a capire la storia naturale di HBV e/o HCV nella popolazione in dialisi saranno in futuro ancora più limitate: 1) i trattamenti antivirali tendono a essere sempre più efficaci e diffusi; 2) la forma di epatite post-trasfusionale (quella nella quale il momento di acquisizione dell'infezione è chiaro, ovvero l'emotrasfusione) è ormai un evento eccezionale. I clinici che hanno cercato di analizzare la storia naturale di HBV e/o HCV in dialisi hanno incontrato difficoltà aggiuntive rispetto a quanto succede per i pazienti con funzione renale normale, e questo a causa delle diverse caratteristiche cliniche della popolazione studiata: 1) c'è riluttanza a effettuare biopsie epatiche nei pazienti in dialisi a causa della disfunzione piastriatica che è frequente nell'uremia; 2) i livelli di transaminasi negli uremici sono più bassi rispetto a quanto riportato nei pazienti con funzione renale normale; 3) l'ostacolo più importante è rappresentato dal fatto che i pazienti uremici hanno un'aspettativa di vita più corta rispetto ai pazienti con funzione renale conservata e questo ostacola la realizzazione di studi che necessitano di periodi di osservazione molto protratti nel tempo. A semplificare parzialmente le cose, c'è la possibilità di fare riferimento agli indici di mortalità, che possono essere considerati come affidabili end-point all'interno della storia naturale dell'infezione da HBV e/o HCV.

L'impatto dell'infezione da HCV sulla mortalità in dialisi è stato analizzato in diversi studi. Alcuni di questi hanno calcolato il tasso di mortalità tramite analisi multivariata, ovvero il rischio di morte era corretto per una serie di parametri in grado di condizionarne il valore (parametri demografici, e/o clinici quali età anagrafica, durata del trattamento dialitico, sesso, ecc.). È stata pubblicata di recente una meta-analisi di studi osservazionali (sette studi clinici per un totale di 11589 pazienti dializzati arruolati) (5). Il principale risultato di tale meta-analisi è che la stima ponderata del rischio relativo aggiustato di morte per qualsiasi causa

nei pazienti anti-HCV positivi era pari a 1.34 (95% CI, 1.13; 1.59), $P < 0.001$. In altre parole, la mortalità nei pazienti anti-HCV positivi in dialisi è circa il 34% più elevata rispetto ai pazienti anti-HCV negativi, e questo sembra essere dovuto all'attività di HCV per sé. Nei pazienti HCV positivi in dialisi c'è una più elevata mortalità da epatopatia (per cirrosi o HCC); è stato anche riportato un impatto sfavorevole di HCV sulla QOL dei dializzati (6). Alcuni Autori hanno suggerito un'aumentata mortalità legata a cause cardiovascolari o a setticemie (7, 8).

Al contrario, le informazioni riguardo ai rapporti tra HBV e mortalità in dialisi sono meno equivocate. Jha et al. (9) hanno valutato retrospettivamente una coorte di 53 (11 HBsAg positivi) pazienti in emodialisi cronica in Lucknow, India. La mortalità era più elevata nei pazienti HBsAg positivi rispetto a quelli HBsAg negativi, 72.7% (8/11) vs 21.4% (9/42), $P < 0.01$. L'insufficienza epatica era più frequente nei pazienti HBsAg positivi rispetto a quelli HBsAg negativi, 50% (4/11) vs 0% (0/42), $P < 0.01$. Lezaic et al. (10) hanno valutato in modo retrospettivo una coorte di 787 pazienti con insufficienza renale cronica avanzata (403 in emodialisi, 384 trapiantati renali) che erano seguiti presso l'Università di Belgrado. L'analisi multivariata ha evidenziato che i pazienti HBsAg positivi in emodialisi avevano la peggiore sopravvivenza (il rischio di morte, aHR, 1.90, 95% CI, 1.39; 2.61). Tuttavia, il rischio di morte non era significativamente diverso nei pazienti in emodialisi senza epatite, aHR, 1.81 (95% CI, 1.35; 2.44).

MISURE DI PREVENZIONE CONTRO LA DIFFUSIONE DI HBV E/O HCV NEI CENTRI DIALISI

Qualche anno fa, i Centri di Controllo (CDC, Atlanta, Georgia, USA) hanno pubblicato un aggiornamento delle raccomandazioni per la prevenzione della trasmissione di infezione tra i pazienti sottoposti a emodialisi periodica (11). Questo al fine di migliorare la prevenzione della trasmissione di virus trasmessi per via ematica (inclusi HBV e/o HCV) e di agenti batterici multiresistenti. Le procedure contro la diffusione di agenti che si trasmettono per via ematica includono le precauzioni universali (chiamate anche precauzioni standard) che sono valide per altri contesti clinici diversi dalla sala dialisi. Le precauzioni standard sono delle precauzioni di barriera perché includono il lavaggio delle mani dopo il contatto con il sangue o con materiali potenzialmente infettanti e l'uso di guanti, mascherine e occhiali ogni volta che viene anticipata l'esposizione a sangue o ad altri materiali potenzialmente infettanti.

In aggiunta alle precauzioni universali, esistono altre precauzioni che sono specifiche della sala emodialisi: evitare la condivisione tra pazienti di strumenti che non sono monouso e che sono correntemente usati in

sala emodialisi (p. es., premi- fistola, pinze chirurgiche, forbici) o farmaci (p. es., eparina). Viene raccomandata la separazione all'interno dei Centri Dialisi delle aree pulite (dove vengono trattati e conservati i farmaci prima dell'uso) da quelle potenzialmente contaminate (ove viene trattato il materiale di dialisi dopo l'uso o vengono maneggiati i campioni di sangue). Ancora, si raccomandano il lavaggio e la disinfezione di tutti gli strumenti che non sono monouso, delle superfici ambientali e delle macchine per dialisi. Viene inoltre raccomandato lo screening periodico dei pazienti in emodialisi per la ricerca degli anticorpi anti-HCV. Nel caso di Centri Dialisi con elevata diffusione di HCV, nonostante l'applicazione delle misure sopra riportate, può essere considerata una strategia locale di isolamento; i pazienti anti-HCV positivi dovrebbero essere dializzati in un'area o in una sala o in un turno dialisi dedicati (12). Non c'è, invece, alcuna evidenza convincente riguardo all'uso di macchine dedicate per i pazienti anti-HCV positivi (12).

Per il controllo dell'infezione da HBV all'interno dei Centri Dialisi, ci sono delle raccomandazioni addizionali. I CDC suggeriscono la vaccinazione anti-epatite B di tutti i pazienti in dialisi suscettibili per l'epatite B (pazienti HBsAg negativi e anti-HBs negativi) e l'adozione di misure di isolamento che non sono necessarie per HCV. Le misure di isolamento prevedono l'uso di sale contumaciali, macchine per dialisi e strumentazioni dedicate per i pazienti HBsAg positivi. È raccomandato anche lo screening periodico per l'antigene di superficie di HBV (HBsAg).

LINEE GUIDA KDIGO PER LA GESTIONE DELL'INFEZIONE DA HCV NEI PAZIENTI CON CKD

Nel 2008 sono state emanate le Linee Guida per la gestione dei pazienti con malattia renale cronica e infezione da HCV (12). Una sezione specifica è stata dedicata al controllo della diffusione di HCV nei Centri Dialisi. L'epatite C post-trasfusionale è stata quasi completamente eliminata all'interno dei Centri Dialisi grazie allo screening sul sangue per gli anticorpi anti-HCV; al contrario, la diffusione nosocomiale di HCV è stata suggerita da dati epidemiologici e confermata da studi basati sulla biologia molecolare. Il gruppo di studio ha effettuato una revisione sistematica della letteratura scientifica che ha affrontato tale argomento. Sono stati identificati 20 studi, nei quali veniva fatta diagnosi di infezione de novo HCV, in una quantità variabile tra 1 e 22 pazienti in ciascuno studio. In questi 20 studi (12), la diffusione nosocomiale di HCV in sala dialisi veniva confermata dall'analisi filogenetica che identificava gruppi di pazienti che erano stati infettati con ceppi di virus altamente omogenei. Infatti, alcune porzioni del genoma HCV (specialmente la regione ipervariabile HCV 1) hanno elevata eterogeneità e,

quindi, si prestano a essere analizzate per identificare sequenze di acido nucleico molto omogenee tra loro.

L'evidenza che veniva generata da questa revisione sistematica suggeriva che la contaminazione dei circuiti interni delle macchine di dialisi non contribuiva in modo significativo alla propagazione dell'infezione da HCV nei Centri Dialisi. Non c'era alcuna ragione per credere che tale conclusione fosse dovuta a un bias di pubblicazione.

In assenza di studi controllati e randomizzati, l'impatto dell'isolamento dei pazienti anti-HCV positivi sul rischio di diffusione di HCV nei Centri Dialisi è stato valutato mediante studi osservazionali. Molti Autori hanno riportato una riduzione (ma non una completa prevenzione) della diffusione di HCV dopo l'adozione di una politica di isolamento, tramite macchine per dialisi oppure sale dialisi dedicate. Tutti questi studi, alcuni prospettici altri retrospettivi, non avevano gruppi di controllo (12-14). In essi, l'efficacia dell'isolamento dei pazienti HCV positivi veniva valutata confrontando l'incidenza di HCV nel periodo in cui veniva realizzato l'isolamento con il periodo in cui l'isolamento non era attuato. Così, non era chiaro se il miglioramento era dovuto all'adozione di una politica di isolamento o al rinforzo delle procedure di controllo contro gli agenti a distribuzione ematogena. La migliore evidenza riguardo all'impatto dell'isolamento dei pazienti anti-HCV positivi sulla diffusione nosocomiale di HCV all'interno dei Centri Dialisi viene da due grandi studi osservazionali (DOPPS e studio Italiano) (2, 15). In entrambi è stata fatta un'analisi multivariata che ha mostrato come l'isolamento non è protettivo contro la diffusione di HCV in sala dialisi. Sono stati pubblicati due studi che hanno mostrato l'azzeramento dell'incidenza di HCV nei Centri Dialisi attraverso la completa applicazione delle misure di prevenzione sopra riportate, senza alcuna misura di isolamento (16, 17). Ci sono altri validi motivi a sfavore della politica di isolamento dei pazienti HCV positivi; la segregazione dei pazienti HCV positivi avviene attraverso lo screening per gli anticorpi anti-HCV ma il "periodo finestra" (ovvero il tempo tra la comparsa della positività per HCV RNA e gli anticorpi anti-HCV) può essere molto lungo nei pazienti uremici (oltre 1 anno). Inoltre, non si possono escludere casi di infezione mista da HCV (infezione con diversi genotipi HCV) attraverso l'uso di macchine dedicate (12).

L'uso di macchine per dialisi dedicate per i pazienti HCV positivi non veniva raccomandato nelle Linee Guida KDIGO; la possibilità che il virus HCV passi attraverso il filtro per contagiare il circuito del dialisato e per poi andare a infettare il paziente della dialisi successiva sembra essere un evento raro. L'impermeabilità delle membrane dei dializzatori al virus e la necessità della back-filtration nella seconda seduta di emodialisi rendono ancora meno probabile questa modalità di trasmissione del virus (12).

VACCINAZIONE ANTI-EPATITE B NEI DIALIZZATI

A differenza di quanto succede per l'epatite C, abbiamo a disposizione un vaccino contro l'epatite B. Il vaccino attualmente raccomandato dai CDC è un vaccino ricombinante che si somministra per via intramuscolare (m. deltoide) (11). La risposta dei pazienti in dialisi al vaccino anti-epatite B è però mediocre, poiché il numero dei pazienti responder è più basso rispetto a quanto riportato per i pazienti con funzione renale intatta (50% vs 95%). I pazienti responder sono coloro che sviluppano dopo la vaccinazione gli anticorpi contro l'antigene di superficie di HBV (HBsAg) in concentrazione protettiva (≥ 10 IU/mL). Inoltre, i pazienti in dialisi che sono responder mostrano anticorpi anti-HBs in concentrazione più bassa e con velocità di decadimento più rapida rispetto a quanto descritto per i soggetti con funzione renale normale. La ridotta immunogenicità del vaccino ricombinante anti-HBV nei pazienti in dialisi rispetto ai pazienti con funzione renale normale è innanzitutto da attribuire a una disfunzione del sistema immunitario propria dell'uremia. Altri fattori, comunque, concorrono a tale fenomeno: i pazienti in dialisi hanno un'età anagrafica elevata (18), spesso hanno delle condizioni nutrizionali non ottimali (19) e il diabete mellito è più frequente nella popolazione in dialisi rispetto a quanto osservato nella popolazione generale. Anche una depurazione dialitica non ottimale può favorire una mediocre risposta immune al vaccino HBV.

Per ovviare alla ridotta immunogenicità del vaccino anti-epatite B in dialisi, sono stati proposti svariati protocolli di vaccinazione. I CDC raccomandano 4 somministrazioni di vaccino ricombinante con doppia dose (Engerix-B, 20 mcg x 2 ogni dose) ai mesi 0, 1, 2 e 6 (11). Viene inoltre raccomandato di monitorare periodicamente gli anticorpi anti-HBs dopo il completamento del ciclo vaccinale; si consiglia una dose di richiamo ogni volta che il titolo degli anticorpi anti-HBs è inferiore alla concentrazione protettiva (<10 mU/mL).

Alcuni Autori hanno cercato di migliorare l'immunogenicità del vaccino anti-epatite B con protocolli vaccinali basati su multiple dosi di vaccino; altri han-

no usato schemi di vaccinazione che prevedono l'uso di immunostimolanti oppure immunomodulanti (timo-pentina, levamisolo, interleukina-2, ecc.). Si tratta di sostanze spesso costose; inoltre i risultati sull'immunogenicità sono stati spesso insoddisfacenti. Negli ultimi anni, è stato proposto un protocollo di vaccinazione anti-epatite B che prevedeva la somministrazione intradermica di vaccino anti-epatite B; la frequenza dei responder è più elevata dopo la somministrazione intradermica di vaccino, ma gli anticorpi anti-HBs decadono più rapidamente rispetto alla somministrazione intramuscolo (20). In definitiva, la risposta immune al vaccino anti-epatite B nei pazienti in dialisi continua tuttora a non essere ottimale.

Il vaccino anti-epatite B è sicuramente utilizzato in modo insufficiente nella popolazione in dialisi. La ridotta immunogenicità del vaccino anti-epatite B è una delle cause del ridotto uso nei pazienti in dialisi. Per tale motivo, infatti, i pazienti sono riluttanti a sottoporsi alla vaccinazione e i clinici non lo raccomandano a sufficienza. Esistono (almeno negli USA) delle perplessità riguardo al costo del ciclo vaccinale. In passato ci sono state sicuramente delle incertezze legate alla sua sicurezza. In realtà il vaccino ricombinante anti-epatite B è sicuro e in Italia viene offerto gratuitamente ai pazienti in dialisi.

TERAPIA ANTIVIRALE DELL'EPATITE B IN DIALISI/LINEE GUIDA AISF

I progressi recenti nella diagnostica dell'epatite B e la commercializzazione di numerose molecole, gli analoghi nucleos/tidici=analoghi nucleosidici e/o nucleotidici, hanno incoraggiato l'AISF (Associazione Italiana per lo Studio del Fegato) a organizzare una consensus conference riguardo alla profilassi e alla terapia dell'epatite B nei pazienti immunocompromessi, inclusi i pazienti in dialisi (21). I più importanti analoghi nucleosidici attualmente in commercio sono lamivudina ed entecavir; i più importanti analoghi nucleotidici sono adefovir e tenofovir. Sono farmaci dotati di ottima attività antivirale e di facile somministrazione (a uso orale); questo è particolarmente importante per i

TABELLA I - PREVALENZA DI PAZIENTI HBsAg POSITIVI O ANTI-HCV POSITIVI IN DIALISI: MONDO INDUSTRIALIZZATO

	USA	Francia	Italia	UK	Giappone
HBsAg	1%	5%	6.6%	0%	11.2%
Anticorpi anti-HCV	9%	10%	12%	5%	10%
Pazienti, n	164845		8615		1214

pazienti in dialisi periodica che hanno una ridotta tolleranza all'interferone (convenzionale o peghilato). Le segnalazioni riguardo all'uso di interferone per la terapia dell'epatite B in dialisi sono praticamente inesistenti. Gli unici studi riguardo alla terapia antivirale dell'epatite B in dialisi riguardano la monoterapia con lamivudina. Questo probabilmente perché è stato il primo di questi farmaci a essere commercializzato; in Italia è stata introdotta verso la fine degli anni '90. In Tabella I, sono riportati i principali studi clinici apparsi in letteratura (22-26). La lamivudina sembra essere molto efficace, la clearance di HBV DNA avviene in una frequenza tra il 56% e il 100% dei pazienti trattati (Tab. II). Le Linee Guida sopra riportate raccomandano la lamivudina in monoterapia come prima scelta per l'epatite attiva B-correlata nei pazienti in dialisi; ne è stato raccomandato l'uso in dialisi a dosi ridotte (100 mg a giorni alterni oppure 50 mg/die) (21).

Un importante problema che compromette lo sviluppo di Linee Guida, sia in generale che in particolare in nefrologia, è il limitato numero di studi clinici randomizzati controllati (RCT). Nei pazienti in dialisi periodica del mondo industrializzato la frequenza dei pazienti portatori cronici di HBsAg è molto bassa; ciò ostacola la realizzazione di RCT atti a valutare efficacia e sicurezza della terapia antivirale per l'epatite B nella popolazione in dialisi.

TERAPIA ANTIVIRALE DELL'EPATITE C IN DIALISI/LINEE GUIDA KDIGO

La terapia antivirale combinata, interferone peghilato (per via sottocutanea in regime monosettimanale) e ribavirina (a uso orale), è attualmente la terapia di scelta per HCV nei pazienti con funzione renale normale. Questa raccomandazione è basata sui risultati di tre grandi studi multicentrici e randomizzati che sono stati completati in pazienti con funzione renale normale. La durata della terapia antivirale è in funzione del genotipo HCV: le infezioni con i genotipi HCV 1 o 4, poco sensibili alla terapia antivirale, richiedono 48 settimane di trattamento; le infezioni con i genotipi HCV 2 o 3 sono più sensibili alla terapia antivirale e richiedono 24 settimane di terapia.

Il gruppo di studio KDIGO nel 2008 ha raccomandato una monoterapia antivirale con interferone (12). Esistono pochi dati riguardo l'uso di terapia antivirale combinata nei pazienti in dialisi periodica. Nel 2004 è stato raccomandato (AASLD) di non usare la ribavirina nei pazienti nefropatici con filtrato glomerulare <50 mL/min per 1.73 m². Tale raccomandazione era basata su alcune considerazioni: la ribavirina ha una buona escrezione renale e si accumula negli uremici, non ha clearance dialitica e si accumula anche nei dializzati; l'accumulo di ribavirina genera invariabilmente anemia emolitica che può essere particolarmente pericolosa nei dializzati per via delle loro molteplici comorbidity. Pertanto, vi è stata notevole riluttanza a effettuare tale terapia nei pazienti in dialisi.

TABELLA II - TERAPIA ANTIVIRALE PER L'EPATITE B NEI PAZIENTI IN DIALISI: MONOTERAPIA CON LAMIVUDINA

Autori	Pazienti, n	HBV DNA clearance	Anno di Pubblicazione	Paese
Fontaine H, et al.	5	5 (100%)	2000	Francia
Ben Ari Z, et al.	6	5 (83%)	2000	Israele
Boyacioglu S, et al.	7	7 (100%)	2002	Turchia
Schmilovitz-Weiss H, et al.	4	4 (100%)	2003	Israele
Lapinski T, et al.	16	9 (56%)	2005	Polonia

TABELLA III - TERAPIA ANTIVIRALE PER L'EPATITE C NEI PAZIENTI IN DIALISI: TERAPIA COMBINATA (PEG-INTERFERON + RIBAVIRINA)

Autori	Pazienti, n	SVR	Anno di pubblicazione	Paese
Bruchfeld A, et al.	6	50%	2006	Svezia
Rendina M, et al.	35	97%	2007	Italia
Carriero D, et al.	14	29%	2008	USA
Van Leusen T, et al.	7	71%	2008	Belgio
Hakim W, et al.	15	7%	2009	USA
Liu CH, et al.	35	60%	2009	Taiwan
Deltenre P, et al.	32	50%	2011	Francia

si. In realtà, sono stati pubblicati ultimamente svariati studi che documentano l'efficacia e la tollerabilità della ribavirina nella popolazione in dialisi. Le Linee Guida KDIGO raccomandano la ribavirina nella popolazione in dialisi con appropriate precauzioni: 1) basse dosi di ribavirina (200-400 mg x3/settimana); 2) monitoraggio settimanale dei livelli di emoglobina; 3) elevate dosi di eritropoietina per correggere l'anemia indotta dalla ribavirina. Una recente meta-analisi sembra suggerire una maggiore efficacia della terapia antivirale di combinazione (peg-IFN e ribavirina) nei dializzati rispetto ad altri schemi di terapia antivirale (27).

Sono in corso numerosi studi al fine di ottenere terapie antivirali più efficaci e meglio tollerate. Sono state di recente commercializzati il boceprevir e il telaprevir, farmaci inibitori della proteasi HCV, che sono stati usati in aggiunta a interferone e ribavirina (triplice terapia) (28, 29). Non ci sono informazioni al momento riguardo alla triplice terapia anti-HCV nei pazienti in dialisi. Alcuni dei più importanti studi riguardo alla terapia antivirale dell'epatite C sono rappresentati in Tabella III (30-36). In tale Tabella sono riportate le frequenze di SVR per ogni studio. L'efficacia della terapia antivirale viene valutata tramite la presenza della risposta virologica protratta (SVR); la SVR rimane il gold standard per valutare l'efficacia della terapia nei pazienti affetti da epatite C con funzione renale alterata. La SVR è la clearance della viremia che persiste per almeno sei mesi dopo il completamento della terapia antivirale.

INFEZIONE DA VIRUS HIV IN DIALISI: LINEE GUIDA CDC

I dati epidemiologici più importanti riguardo all'infezione da HIV nella popolazione in dialisi sono stati pubblicati dai CDC (37). Nel 2002, la prevalenza di pazienti dializzati con infezione da HIV era dell'1.5% (4019/263820) negli Stati Uniti; la frequenza di pazienti in dialisi con malattia conclamata era dello 0.4% (range, 0.4-0.8%). Le più importanti raccomandazioni per il controllo dell'infezione da HIV nei dializzati sono state elaborate dai CDC (2001) (11): i pazienti HIV positivi non necessitano di una sala contumaciale o di macchine dedicate e possono partecipare al ri-uso dei filtri per dialisi. In Europa è raccomandato lo screening periodico dei pazienti in dialisi al fine di documentare la presenza di anticorpi anti-HIV nei pazienti infetti. La trasmissione di HIV in sala dialisi non è stata riportata frequentemente; i pochi casi di trasmissione di HIV in sala dialisi riportati non sono avvenuti negli USA. In almeno un Centro Dialisi tale trasmissione è stata attribuita alla condivisione di aghi per incannulamento oppure a un'insufficiente disinfezione del materiale per dialisi (38). Grazie all'uso delle terapie anti-retrovirali, la sopravvivenza dei pazienti con HIV in dialisi è incrementata significativamente negli ultimi anni.

RIASSUNTO

Le infezioni da virus epatotropi quali HBV e HCV sono tuttora frequenti nei pazienti in dialisi periodica del mondo industrializzato. La storia naturale di HBV e/o HCV nella popolazione in dialisi non è completamente chiara; comunque, esistono dati convincenti che dimostrano un impatto sfavorevole di HCV sulla mortalità dei pazienti in dialisi. In accordo con una recente meta-analisi di studi clinici osservazionali (n=7, 11589 pazienti arruolati), la mortalità era più elevata nei pazienti anti-HCV positivi, aHR 1.34 (95% CI, 1.13; 1.59), P<0.001. Nei pazienti anti-HCV positivi in dialisi c'è una più elevata mortalità da epatopatia (cirrosi e HCC) e c'è anche un impatto sfavorevole di HCV sulla qualità della vita in dialisi. A differenza di quanto raccomandato per i pazienti portatori cronici di HBsAg, le recenti Linee Guida KDIGO non suggeriscono l'isolamento dei pazienti anti-HCV positivi in dialisi. Per il controllo dell'infezione da HCV in dialisi, sono raccomandate le precauzioni standard e altre procedure di controllo delle infezioni a distribuzione ematogena specifiche per la sala dialisi. La vaccinazione anti-epatite B è un utile presidio per il controllo di HBV nei Centri Dialisi, anche se la risposta immune al vaccino ricombinante è tuttora insoddisfacente negli uremici. La terapia antivirale più efficace per l'epatite C è attualmente quella di combinazione (peg-IFN e ribavirina) anche se, nei dializzati, è gravata da molti effetti collaterali. La lamivudina in monoterapia è il farmaco più comunemente utilizzato nei pazienti HBsAg positivi sottoposti a dialisi cronica.

Abbreviazioni

aHR: adjusted hazard risk (rischio relativo aggiustato);
 AIFS: Associazione Italiana per lo Studio del Fegato;
 CIs: confidence intervals (intervalli di confidenza);
 CKD: chronic kidney disease (malattia renale cronica);
 HBV: hepatitis B virus (virus dell'epatite B);
 HCC: hepatocellular carcinoma (carcinoma epatocellulare);
 HCV: hepatitis C virus (virus dell'epatite C);
 HD: haemodialysis (emodialisi);
 HIV: human immunodeficiency virus (virus dell'immunodeficienza umana);
 QOL: quality of life (qualità della vita);
 SVR: sustained virological response (risposta virologica protratta).

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

CONTRIBUTI ECONOMICI AGLI AUTORI

Questo studio è stato finanziato in parte con il grant "Project Glomerulonephritis"; in memoria di Pippo Neglia.

BIBLIOGRAFIA

1. Burdick R, Bragg-Gresham J, Woods J, et al. Patterns of hepatitis B prevalence and seroconversion in haemodialysis units from three continents: the DOPPS. *Kidney Int* 2003; 63: 2222-9.
2. Fissell R, Bragg-Gresham J, Woods J, et al. Patterns of hepatitis C prevalence and seroconversion in haemodialysis units from three continents: the DOPPS. *Kidney Int* 2004; 65: 2335-42.
3. Ohsawa M, Kato K, Tanno K, et al. Seropositivity for anti-HCV core antigen is independently associated with increased all-cause, cardiovascular, and liver-disease related mortality in haemodialysis patients. *J Epidemiol* 2011; 21: 49-499.
4. Johnson D, Dent H, Yao Q, et al. Frequencies of hepatitis B and C infections among haemodialysis and peritoneal dialysis patients in Asia-Pacific countries: analysis of registry data. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 1598-603.
5. Fabrizi F, Takkouche B, Lunghi G, Dixit V, Messa P, Martin P. The impact of hepatitis C virus infection on survival in dialysis patients: meta-analysis of observational studies. *J Viral Hepat* 2007; 14: 697-703.
6. Afsar B, Elsurer R, Sezer S, Ozdemir NF. Quality of life in haemodialysis patients: hepatitis C virus makes sense. *Int Urol Nephrol* 2009; 41: 1011-9.
7. Kalantar-Zadeh K, Kilpatrick R, McAllister C, et al. Hepatitis C virus and death risk in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1584-93.
8. Scott DR, Wong J, Spicer T, et al. Adverse impact of hepatitis C virus infection on renal replacement therapy and renal transplant patients in Australia and New Zealand. *Transplantation* 2010; 90: 1165-71.
9. Jha R, Kher B, Naik S, Elhance R, Gupta A, Sharma RK. Hepatitis B-associated liver disease in dialysis patients: role of vaccination. *J Nephrol* 1993; 6: 98-103.
10. Lezaic V, Stosovic M, Marinkovic J, Rangelov V, Djukanovic L. Hepatitis B and hepatitis C virus infection and outcome of haemodialysis and kidney transplant patients. *Ren Fail* 2008; 30: 81-7.
11. CDC. Recommendations for preventing transmission of infections among chronic haemodialysis patients. *MMWR* 2001; 50 (RR05): 1-43.
12. Kidney Disease Improving Global Outcomes. KDIGO clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation and treatment of hepatitis C in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008; 73: S1-99.
13. Blumberg A, Zehnder C, Burckhardt J. Prevention of hepatitis C infection in haemodialysis units. A prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 230-3.
14. Taskapan H, Oymak O, Dogukan A, Utas C. Patient to patient transmission of hepatitis C in haemodialysis units. *Clin Nephrol* 2001; 55: 477-81.
15. Petrosillo N, Gilli P, Serraino D, et al. Prevalence of infected patients and understaffing have a role in hepatitis C transmission in dialysis. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 1004-10.
16. Jadoul M, Cornu C, van Ypersele de Strihou C. Universal precautions prevent hepatitis C 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.
17. Gilli P, Soffritti S, De Paoli Vitali E, Bedani PL. Prevention of hepatitis C virus in dialysis units. *Nephron* 1995; 70: 301-6.
18. Fabrizi F, Martin P, Dixit V, Bunnapradist S, Dulai G. Meta-analysis: The effect of age on immunological response to hepatitis B vaccine in end-stage renal disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 1053-62.
19. Fabrizi F, Dixit V, Martin P, Jadoul M, Messa P. Meta-analysis: The impact of nutritional status on the immune response to hepatitis B virus vaccine in chronic kidney disease. *Dig Dis Sci* 2012; 57 (5): 1366-72.
20. Fabrizi F, Dixit V, Messa P, Martin P. Intradermal versus intramuscular vaccine against hepatitis B infection in dialysis patients: A meta-analysis of randomized trials. *J Viral Hep* 2011; 18: 730-7.
21. Marzano A, Angelucci E, Andreone P, et al. Prophylaxis and treatment of hepatitis B in immunocompromised patients. *Dig Liver Dis* 2007; 39: 397-408.
22. Fontaine H, Thiers V, Chretien Y, et al. HBV genotypic resistance to lamivudine in kidney recipients and haemodialyzed patients. *Transplantation* 2000; 69: 2090-4.
23. Boyacioglu S, Gur G, Gursoy M, Ozdemir N. Lamivudine in renal transplant candidates with chronic hepatitis B infection. *Transplant Proc* 2002; 34: 2131-2.
24. Schmilovitz-Weiss H, Melzer E, Tur-Kaspa R, Ben-Ari Z. Excellent outcome of lamivudine treatment in patients with chronic renal failure and hepatitis B virus infection. *J Clin Gastroenterol* 2003; 37: 64-7.
25. Ben-Ari Z, Broida E, Kittai Y, Chagnac A, Tur-Kaspa R. An open-label study of lamivudine for chronic hepatitis B in six patients with chronic renal failure before and after kidney transplantation. *Am J Gastroenterol* 2000; 95 (12): 3579-83.
26. Lapinski T, Flisiak R, Jaroszewicz J, Michalewicz M, Kowalczyk O. Efficiency and safety of lamivudine therapy in patients with chronic HBV infection, dialysis or after kidney transplantation. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 400-2.
27. Fabrizi F, Dixit V, Martin P, Messa P. Combined antiviral therapy of hepatitis C virus in dialysis patients: Meta-analysis of clinical trials. *J Viral Hep* 2011; 18: 263-9.
28. McHutchison JG, Manns MP, Muir A, et al. Telaprevir for previously treated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2010; 362: 1292-303.
29. Poordaf F, McCone J, Bacon B, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 1195-206.
30. 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.
31. Rendina M, Schena A, Castellana N, et al. The treatment of chronic hepatitis C with peginterferon alfa-2a (40 kDa) plus ribavirin in haemodialysed patients awaiting renal transplant. *J Hepatol* 2007; 46: 768-74.
32. van Leusen R, Adang RP, de Vries RA, et al. Pegylated interferon alfa-2a (40 kD) and ribavirin in haemodialysis patients with chronic hepatitis C. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 721-5.
33. Carriero D, Fabrizi F, Uriel AJ, Park J, Martin P, Dieterich DT. Treatment of dialysis patients with chronic hepatitis C using pegylated interferon and low-dose ribavirin. *Int J Artif Organs* 2008; 31: 295-302.
34. Hakim W, Sheikh S, Inayat I, et al. HCV response in patients with end stage renal disease treated with combination pegylated interferon alpha-2a and ribavirin. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43: 477-81.
35. Liu CH, Liang CC, Liu CJ. Pegylated interferon alpha-2a plus low-dose ribavirin for the retreatment of dialysis chronic hepatitis C patients who relapsed from prior interferon monotherapy. *Gut* 2009; 58: 314-6.
36. Deltenre P, Moreno C, Tran A, et al. Antiviral therapy in haemodialysis patients: efficacy, tolerance and treatment strategy. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 454-61.
37. Finelli L, Miller J, Tokars J, Alter M, Arduino M. National surveillance of dialysis-associated diseases in the United States, 2002. *Semin Dial* 2005; 18: 52-61.
38. Velandia M, Fridkin S, Cardenas V, et al. Transmission of HIV in dialysis centre. *Lancet* 1995; 345: 1417-22.