

POSSIBILITÀ TERAPEUTICHE PER PAZIENTI CON INSUFFICIENZA RENALE CRONICA ED EPATITE C

A cura del Dott. Luigi Iannone

INTRODUZIONE

L'infezione da virus dell'epatite C (HCV) è un problema di salute con implicazioni globali che riguarda approssimativamente 170 milioni di persone in tutto il mondo. L'infezione con HCV è associata con un aumento della morbilità e della mortalità secondaria a danno epatico e varie complicanze¹. L'infezione, tuttavia, può anche coinvolgere altri organi con significative manifestazioni extraepatiche; la maggior parte di questi includono l'insulino-resistenza, la vasculite crioglobulinemica, le disfunzioni neuro-cognitive, linfoma non-Hodgkin a cellule B ed un aumento degli eventi avversi (ADR) cardiovascolari. A tal proposito, anche i pazienti con infezione da HCV hanno un'augmentata incidenza di proteinuria e malattia renale cronica (CKD), spesso nel contesto della crioglobulinemia mista essenziale o glomerulonefrite membrano-proliferativa idiopatica^{2,3}.

Inoltre, è stato anche rilevato che i pazienti con malattia renale allo stadio terminale (ESRD) hanno una prevalenza ancora maggiore di infezione da HCV dovuta, tra le altre cose, ad un maggiore rischio di trasmissione da paziente a paziente durante la dialisi⁴. In questo articolo ci si focalizzerà sulle opzioni di trattamento raccomandate per l'infezione da HCV in pazienti con CKD.

GLOMERULONEFRITE CORRELATA ALL'HCV CON O SENZA CRIOGLOBULINEMIA

L'HCV ha un insolito tropismo per i linfociti B attraverso il *linkage* con la proteina dell'*envelope* virale-2 ed il CD81 sulla cellula B. L'attivazione delle cellule B può risultare nell'espansione di linee cellulari maligne o produzione di anticorpi unici di tipo IgM. Come conseguenza di questi eventi possono svilupparsi sindromi cliniche incluse la crioglobulinemia mista, disordini linfoproliferativi e le glomerulonefriti (GN) con diversa istologia compresa la GN membranosa o membrano-proliferativa. Da notare che i pazienti con co-infezione HIV/HCV hanno un aumento della mortalità ed una prognosi generale peggiore³⁻⁵. Le malattie glomerulari comunemente associate all'infezione da HCV sono una conseguenza della formazione di immunocomplessi circolanti che rimangono intrappolati nella membrana basale glomerulare; l'espressione clinica di questo processo può avvenire tramite

la crioglobulinemia mista di tipo 2 con risultante GN membranoproliferativa di tipo 1, GN proliferativa mesangiale e focale proliferativa, nefropatia IgA e poliarterite nodosa⁶⁻⁷. In genere, il paziente con HCV che sviluppa crioglobulinemia ha un'infezione cronica; questi pazienti possono presentare un'eruzione cutanea (porpora palpabile), polineuropatia, vasculite multiorgano, ipertensione e sindrome nefritica⁸. La soppressione della replicazione virale è fondamentale e necessaria per interrompere la produzione di immunocomplessi ed i successivi danni renali. Lo studio VASCUVALDIC ha descritto l'uso di sofosbuvir e ribavirina in 24 pazienti con vasculite da HCV e crioglobulinemia: i pazienti sono stati trattati con agenti antivirali ad azione diretta (DAA) per 24 settimane ed hanno raggiunto una risposta antivirale sostenuta alla 12esima settimana (SVR-12) con il 74% dei pazienti con ADR minimi⁹. La presentazione meno comune di una sindrome vasculitica attiva nel contesto della sindrome crioglobulinemica richiede una strategia di trattamento aggressiva mirata a controllare il processo infiammatorio endoteliale. Le opzioni includono alte dosi di corticosteroidi, rituximab e trasfusioni di plasma in aggiunta alla terapia appropriata con DAA per eradicare la replicazione virale⁹⁻¹⁰.

EPATITE C E CKD

L'infezione da HCV è molto diffusa nei pazienti con insufficienza renale cronica e l'infezione stessa aumenta il rischio di sviluppare CKD e proteinuria. Inoltre, i dati suggeriscono che il tasso di progressione della CKD a ESRD sia maggiore rispetto ai pazienti non infetti. In questo contesto, i pazienti con infezione da HCV con CKD al primo stadio (GFR > 90 mL/min per 1.73 m²), secondo (GFR 60-89 mL/min per 1.73 m²) e terzo A (GFR 45-59 mL/min per 1.73 m²) dovrebbero essere considerati per la terapia con DAA con l'obiettivo di rallentare la progressione della CKD^{11,12}. Pazienti con HCV ma con CKD al terzo stadio B (GFR 30-44 mL/min per 1.73 m²), al quarto (GFR 15-29 mL/min per 1.73 m²) ed al quinto (GFR <15 mL/min per 1.73 m²) richiederanno un approccio più individualizzato a seconda delle opzioni terapeutiche renali considerate. Il punto principale di decisione in questo contesto è se il trattamento dovrebbe essere raccomandato prima o dopo il trapianto renale^{11,13}. I pazienti che ricevono il rene da donatore vivente dovrebbero essere trattati per raggiungere una SVR prima del trapianto, invece per il paziente che sta per ricevere un rene da donatore deceduto, le opzioni includono anche ritardare il trattamento antivirale per ricevere un rene da un donatore anti-HCV positivo con l'inizio del trattamento con DAA solo post-trapianto. In alternativa, il paziente potrebbe essere trattato prima dell'operazione e poi trapiantato con un rene da un donatore anti-

HCV negativo. Dal momento che non tutti i centri accettano reni da donatori anti-HCV positivi, questa opzione non è disponibile per tutti i pazienti. Report iniziali hanno dimostrato che i pazienti che accettano un rene da un donatore anti-HCV positivo hanno tempi di attesa sostanzialmente ridotti. Studi recenti hanno dimostrato la sicurezza e l'efficacia dei DAA nel trapianto di rene, con tassi di SVR uguali a quelli ottenuti nella popolazione generale con ADR minimi¹⁴⁻¹⁷.

Si stima che il 5-10% dei pazienti in dialisi negli Stati Uniti sia infetta da HCV. In un recente aggiornamento del *Dialysis Options and Practice Patterns Study data*, si è concluso che l'infezione da HCV in pazienti con ESRD sia associata ad aumento del rischio di morte e ospedalizzazione, anemia e peggiore punteggio nei test di qualità della vita per la funzione fisica, il dolore, la vitalità e la salute mentale. In una meta-analisi su pazienti ESRD, gli autori hanno scoperto che essere HCV positivi era associato ad un rischio relativo di mortalità di 1.35 (IC al 95%: 1.25-1.47)^{18,19}. Rilevante per qualsiasi discussione sui rischi associati all'infezione da HCV è sapere se un trattamento di successo ha un impatto positivo sugli outcome. In questo contesto, uno studio ha riportato che la terapia basata su IFN ha aumentato la sopravvivenza in pazienti ESRD con HCV. In un altro studio, i pazienti ESRD in trattamento con IFN più ribavirina hanno ottenuto un miglioramento dei parametri renali e cardiovascolari comparati con i pazienti non trattati^{20,21}.

TRAPIANTO DI RENE ED HCV

Il trapianto renale è associato ad un aumento nella sopravvivenza a lungo termine nei pazienti con ESRD ed infezione da HCV. Questo è stato chiaramente dimostrato in uno studio di coorte in cui vi era un ridotto rischio di morte post-trapianto renale per i pazienti destinatari con HCV rispetto a quelli rimasti nella lista di attesa; questo vantaggio in termini di sopravvivenza era in gran parte dovuto ad una diminuzione degli eventi cardiovascolari nel primo anno post-trapianto^{22,23}. L'infezione da HCV è stata collegata a diverse manifestazioni extraepatiche che si combinano per aumentare la morbilità e la mortalità post-trapianto. È stato ben stabilito che l'HCV sia la causa principale di malattia epatica in pazienti allo-trapiantati e che questi esprimano un aumentato rischio di insulino-resistenza e diabete mellito. I riceventi di trapianto infetti da HCV hanno una probabilità più alta di sviluppare glomerulopatia e ricorrenti GN membrano-proliferative secondarie a danno da immunocomplessi²².

OPZIONI DI TRATTAMENTO CON DAA IN PAZIENTI CON CKD E POST-TRAPIANTO

La disponibilità di DAA con alti tassi di SVR ed un favorevole profilo di ADR ha consentito lo studio di questi farmaci in pazienti con patologia renale, un gruppo che era stato escluso da tutti i trial *pivotal*. I dati stanno dimostrando un buon profilo di sicurezza ed efficacia in questa popolazione di pazienti²⁴. L'HCV-TARGET è uno studio *real world* che raccoglie dati sull'uso di regimi a base di sofosbuvir in pazienti affetti da HCV; un totale di 73 pazienti con un GFR ≤ 45 ml/min per 1.73 m^2 (n = 18 con GFR ≤ 30 ml/min per $1,73 \text{ m}^2$ e n = 5 in emodialisi) sono stati inclusi nello studio. Il tasso di SVR era dell'83% nei pazienti con GFR ≤ 45 ml/min per 1.73 m^2 anche se questi pazienti avevano tassi più alti di anemia, peggioramento della funzionalità renale ed aumento degli ADR indipendentemente dall'uso di ribavirina²⁵. Due studi con trattamento in *open* con simeprevir e sofosbuvir hanno dimostrato alti tassi di SVR con bassa incidenza di ADR in pazienti con avanzata CKD o ESRD²⁶.

Il trial RUBY-I ha valutato il regime 3D [ombitasvir (OBV)/paritaprevir (PTV)/ritonavir(r) più dasabuvir (DSV)] in pazienti con CKD avanzata (stadi 4/5) ed in dialisi. I tassi SVR erano del 90% per i pazienti con HCV genotipo 1 (GT-1) con minimi ADR tranne che per i pazienti con genotipo 1a che hanno ricevuto ribavirina come parte del protocollo. Questo gruppo ha avuto più frequentemente anemia che ha richiesto eritropoietina ed aggiustamenti della dose. Sono stati studiati grazoprevir ed elbasvir in pazienti affetti da HCV GT-1 con CKD avanzata e ESRD nello studio C-SURFER. Una risposta virale sostenuta con percentuali del 99% è stata riportata con un profilo di ADR minimo. Lo studio RUBY-I ha incluso pazienti con fibrosi allo stadio F4 ed HCV GT-1a che erano trattati per 24 settimane con il regime 3D più ribavirina. I tassi di SVR24 dell'89% sono stati segnalati per questa coorte con ADR minimi^{23,27}.

Lo studio RUBY-II ha valutato l'uso del regime 3D in pazienti con CKD 4 e 5 con HCV GT-1a (n = 13) senza aggiunta di ribavirina. I pazienti con genotipo 4 hanno ricevuto OBV/PTV/r senza DSV (n = 5). Nell'analisi *intention to treat modificata* (mITT) il tasso di SVR-12 del 100% è stato ottenuto in entrambi i gruppi. Infine, un report recente descriveva l'uso di glecaprevir (inibitore NS3/4A) e pibrentasvir (inibitore NS5A) in pazienti con malattia renale avanzata ed infezione HCV genotipi 1-6 (n = 104). In questo studio, i pazienti con un GFR <30 ml/min per 1.73 m^2 (n = 13 con GFR 15-29 ml/min per 1.73 m^2 , n = 6 con stadio 5 CKD e n = 85 in emodialisi) hanno ottenuto nell'ITT un SVR-12 al 98% senza gravi ADR e nessuna ricaduta virale²⁸. I protocolli basati su IFN non sono raccomandati dopo trapianto renale a causa di un livello inaccettabile di rigetti. Al contrario, DAA

usati nei destinatari del trapianto ha dimostrato di essere sicuri ed efficaci con ADR minimi. Bisogna prestare attenzione ad evitare interazioni farmaco-farmaco correlate²⁹. La disponibilità di agenti DAA ha radicalmente cambiato il modo in cui i pazienti con infezione da HCV con CKD e ESRD possono essere trattati. Pur fornendo ottimi risultati, questi sollevano nuove domande su quali pazienti devono essere trattati e quando sia il momento migliore per iniziare la terapia. Ulteriori studi saranno necessari in futuro per rispondere a queste domande.

PUNTI CHIAVE

- *L'infezione da virus dell'epatite C (HCV) è un problema di salute con notevoli implicazioni che riguarda 170 milioni di pazienti.*
- *I pazienti con HCV hanno un'augmentata incidenza di proteinuria e malattia renale cronica (CKD), spesso nel contesto della crioglobulinemia mista essenziale o glomerulonefrite membranoso-proliferativa idiopatica.*
- *L'infezione da HCV è molto diffusa nei pazienti con insufficienza renale cronica e l'infezione stessa aumenta il rischio di sviluppare CKD e proteinuria.*
- *La disponibilità di agenti DAA ha radicalmente cambiato il modo in cui i pazienti con HCV e CKD e ESRD possono essere trattati.*

BIBLIOGRAFIA

1. Bunchorntavakul, C. Management of patients with hepatitis C infection and renal disease. *World J. Hepatol.* **7**, 213 (2014).
2. Cacoub, P., Gragnani, L., Comarmond, C. & Zignego, A. L. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *Dig. Liver Dis.* **46**, S165–S173 (2014).
3. Jang, J. Y. & Chung, R. T. Chronic Hepatitis C. *Gut Liver* **5**, 117–132 (2011).
4. Martin, P. & Fabrizi, F. Hepatitis C virus and kidney disease. *J. Hepatol.* **49**, 613–624 (2008).
5. Morales, J. M., Kamar, N. & Rostaing, L. in 10–23 (2012). doi:10.1159/000333772
6. Johnson, R. J. *et al.* Membranoproliferative Glomerulonephritis Associated with Hepatitis C Virus Infection. *N. Engl. J. Med.* **328**, 465–470 (1993).
7. Fabrizi, F., Dixit, V., Martin, P. & Messa, P. The evidence-based epidemiology of HCV-associated kidney disease. *Int. J. Artif. Organs* 0–0 (2012). doi:10.5301/IJAO.2012.9448
8. Cacoub, P., Desbois, A. C., Isnard-Bagnis, C., Rocatello, D. & Ferri, C. Hepatitis C virus infection and chronic kidney disease: Time for reappraisal. *J. Hepatol.* **65**, S82–S94 (2016).
9. Saadoun, D. *et al.* Sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C virus-associated cryoglobulinaemia vasculitis: VASCUVALDIC study. *Ann. Rheum. Dis.* **75**, 1777–1782 (2016).
10. Cacoub, P., Delluc, A., Saadoun, D., Landau, D. A. & Sene, D. Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) treatment for cryoglobulinemic vasculitis: where do we stand? *Ann. Rheum. Dis.* **67**, 283–287 (2007).
11. Chen, Y.-C., Chiou, W.-Y., Hung, S.-K., Su, Y.-C. & Hwang, S.-J. Hepatitis C virus itself is a causal risk factor for chronic kidney disease beyond traditional risk factors: a 6-year nationwide cohort study across Taiwan. *BMC Nephrol.* **14**, 187 (2013).
12. Lee, J.-J. *et al.* Hepatitis C Virus Infection Increases Risk of Developing End-Stage Renal Disease Using Competing Risk Analysis. *PLoS One* **9**, e100790 (2014).
13. Fabrizi, F., Messa, P. & Martin, P. Recent Advances on Hepatitis C Virus in Dialysis Population. *Kidney Blood Press. Res.* **39**, 260–271 (2014).
14. Reese, P. P., Abt, P. L., Blumberg, E. A. & Goldberg, D. S. Transplanting Hepatitis C–Positive Kidneys. *N. Engl. J. Med.* **373**, 303–305 (2015).
15. Kucirka, L. M. *et al.* Underutilization of Hepatitis C-Positive Kidneys for Hepatitis C-Positive Recipients. *Am. J. Transplant.* **10**, 1238–1246 (2010).
16. Lubetzky, M. *et al.* Safety and Efficacy of Treatment of Hepatitis C in Kidney Transplant Recipients With Directly Acting Antiviral Agents. *Transplantation* **101**, 1704–1710 (2017).
17. Sawinski, D. *et al.* Successful Treatment of Hepatitis C in Renal Transplant Recipients With Direct-Acting Antiviral Agents. *Am. J. Transplant.* **16**, 1588–1595 (2016).
18. Fabrizi, F. *et al.* The impact of hepatitis C virus infection on survival in dialysis patients: meta-analysis of observational studies. *J. Viral Hepat.* **0**, 070501060544002–??? (2007).
19. Fabrizi, F., Ganeshan, S. V., Lunghi, G., Messa, P. & Martin, P. Antiviral therapy of hepatitis C in chronic kidney diseases: meta-analysis of controlled clinical trials. *J. Viral Hepat.* **15**, 600–606 (2008).
20. Goodkin, D. A. *et al.* Mortality, Hospitalization, and Quality of Life among Patients with Hepatitis C Infection on Hemodialysis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **12**, 287–297 (2017).

21. Hsu, Y.-H. *et al.* Interferon-Based Treatment of Hepatitis C Virus Infection Reduces All-Cause Mortality in Patients With End-Stage Renal Disease. *Medicine (Baltimore)*. **94**, e2113 (2015).
22. Baid-Agrawal, S., Pascual, M., Moradpour, D., Frei, U. & Tolkoff-Rubin, N. Hepatitis C virus infection in haemodialysis and kidney transplant patients. *Rev. Med. Virol.* **18**, 97–115 (2008).
23. Baid-Agrawal, S., Pascual, M., Moradpour, D., Somasundaram, R. & Muche, M. Hepatitis C Virus Infection and Kidney Transplantation in 2014: What's New? *Am. J. Transplant.* **14**, 2206–2220 (2014).
24. Ladino, M., Pedraza, F. & Roth, D. Opportunities for treatment of the hepatitis C virus-infected patient with chronic kidney disease. *World J. Hepatol.* **9**, 833–839 (2017).
25. Fabrizi, F. *et al.* Post-Transplant Diabetes Mellitus and HCV Seropositive Status After Renal Transplantation: Meta-Analysis of Clinical Studies. *Am. J. Transplant.* **5**, 2433–2440 (2005).
26. Kalyan Ram, B. *et al.* Safety, efficacy and tolerability of half-dose sofosbuvir plus simeprevir in treatment of Hepatitis C in patients with end stage renal disease. *J. Hepatol.* **63**, 763–765 (2015).
27. Saxena, V. *et al.* Safety and efficacy of sofosbuvir-containing regimens in hepatitis C-infected patients with impaired renal function. *Liver Int.* **36**, 807–816 (2016).
28. Roth, D. *et al.* Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naive and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4–5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): a combination phase 3 study. *Lancet* **386**, 1537–1545 (2015).
29. Pockros, P. J. *et al.* Efficacy of Direct-Acting Antiviral Combination for Patients With Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection and Severe Renal Impairment or End-Stage Renal Disease. *Gastroenterology* **150**, 1590–1598 (2016).