

Linee guida KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) per la prevenzione, diagnosi, valutazione e trattamento dell'epatite C nella nefropatia cronica



10 Ottobre, 2007



Componenti del Gruppo di Lavoro

Coordinatori del Gruppo di Lavoro

Michel Jadoul, MD

Cliniques Universitaires St. Luc, Université Catholique de Louvain, Brussels, Belgium

David Roth, MD

University of Miami, Miami, FL

Gruppo di Lavoro

Charles Edward Alpers, MD	K. Rajender Reddy, MD
Roy D. Bloom, MD	Lionel Rostaing, MD, PhD
Fabrizio Fabrizi, MD	Lai Wei, MD, PhD
Jacques Izopet, MD	<u>Liaisons:</u> Miriam Alter, PhD
Elizabeth Lindley, PhD	Daniel Lavanchy, MD
Paul Martin, MD	Catherine Meyers, MD
Josè M. Morales, MD	Leonard B. Seeff, MD
Svetlozar Natov, MD	
Stanislas Pol, MD, PhD	



Evidence Review Team

Dal National Kidney Foundation Center per lo Sviluppo e Formulazione delle Linee Guida presso il Tufts-New England Medical Center, Boston, MA

Ethan Balk, MD, Project Director, Associate Program Director, Evidence Based Medicine

Craig Gordon, MD, MS, Assistant Project Director

Amy Earley, BS

Jonathan Craig, MBChB, FRACP, PhD, University of Sydney, Australia

John Ioannidis, MD, University of Ioannina, Greece

In aggiunta, supporto e supervisione sono stati forniti da:

Katrin Uhlig, MD, MS, Program Director, Nephrology

Joseph Lau, MD, Program Director, Evidence Based Medicine

Andrew S. Levey, MD, Center Director



MEMBRI DEL KDIGO BOARD

Garabed Eknoyan, MD
 Coordinatore KDIGO

Norbert Lameire, MD
 Coordinatore KDIGO

Mona AL Rukhaimi, MD, FRCP	Philip KTLi, MD
Sharon P Andreoli, MD	
Mustafa Arici, MD	
Kamal F. Badr, MD	
Rashad S. Barsoum, MD	
Gavin J Becker, MD, FRACP	
Ezequiel Bellorin-Font, MD	
Fred Brown, MBA, FACHE	
Emmanuel A Burdmann, MD	
Jorge Cannata-Andia, MD	
Fernando Carrera, MD	
Jeremy R Chapman, MD	
Bruce Culleton, MD	
Jean-Yves DeVos, RN	
Nathan Levin, MD	Carmine Zoccali, MD

Staff NKF-KDIGO per lo sviluppo delle Linee Guida

Kerry Willis, PhD, Senior Vice-President for Scientific Activities

Donna Fingerhut, Managing Director for Scientific Activities

Michael Cheung, Guideline Development Director

Dekeya Slaughter-Larkem, Guideline Development Program Manager

Sean Slifer, Scientific Activities Manager



ABBREVIAZIONI E ACRONIMI

AASLD	Associazione Americana per lo Studio delle Epatopatie
ACEI	Inibitori dell'enzima che converte l'angiotensina
ADA	Associazione Americana per il Diabete
ALT	Alanina aminotransferasi
ARB	Farmaci bloccanti i recettori dell'angiotensina
AST	Aspartato aminotransferasi
AUC	Area sotto la curva
CARI	Caring for Australians with Renal Impairment
CDC	Centri per il Controllo e la Prevenzione delle Malattie
CKD	Nefropatia Cronica
CSN	Società Canadese di Nefrologia
DOPPS	Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study
EBPG	Linee Europee per la Migliore Pratica Clinica
EIA	Test immuno-enzimatico
GFR	Tasso di Filtrazione Glomerulare
GN	Glomerulonefrite
GRADE	Gradi di Raccomandazione, Stima, Sviluppo, e Valutazione
HBV	Virus dell'epatite B
HCV	Virus dell'epatite C
HIV	Virus dell'immunodeficienza acquisita
INR	Tasso internazionale normalizzato

KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KDOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
MGN	Glomerulopatia membranosa
MPGN	Glomerulonefrite membranoproliferativa
NAT	Tests basati sulla determinazione degli acidi nucleici
NHANES III	Terza Indagine sulla Salute e Nutrizione
NIH	Istituto Nazionale di Sanità
NODM	Diabete mellito di nuova insorgenza
PCR	Reazione a catena dell'enzima polimerasi
PTDM	Diabete mellito ad insorgenza post-trapianto
RCT	Studio controllato randomizzato
ROC	Receiving Operator Characteristics
RR	Rischio relativo
SVR	Risposta virologica protratta
SQ	Per via sottocutanea
TLR-3	Recettore 3 TOLL-simile
TMA	Amplificazione mediata dalla Trascrizione
UK-RA	Associazione Renale del Regno Unito
USRDS	United States Renal Data Systems
WHO	Organizzazione Mondiale della Sanità

STADI DELLA NEFROPATIA CRONICA

Stadio	Descrizione	GFR (mL/min/1.73m²)
1	Nefropatia con GFR normale o aumentato	>90
2	Nefropatia con lieve riduzione di GFR	60-89
3	Moderata riduzione di GFR	30-59
4	Severa riduzione di GFR	15-29
5	Insufficienza renale	<15 (o dialisi)

Abbreviazioni: CKD, nefropatia cronica; GFR, tasso di filtrazione glomerulare

FATTORI DI CONVERSIONE DA UNITA` METRICHE A UNITA` STANDARD INTERNAZIONALI

	Unita` Metrica	Fattore di Conversione	Unità Standard Internazionali
Creatinina	mg/dL	88.4	μmol/L
Glucosio	mg/dL	0.0555	mmol/L

Nota: Unità Metriche x Fattore di Conversione= Unità SI

LIVELLI DI INTENSITA` DELLE RACCOMANDAZIONI

Intensità della raccomandazione	Raccomandazione	Motivo della Intensità della Raccomandazione
Forte	Un intervento ‘dovrebbe’ essere fatto	Evidenza di ‘Elevata’ qualità e/o altre considerazioni che supportano una forte Linea-Guida
Moderata	Un intervento ‘dovrebbe essere considerato’	Evidenza di ‘Moderata’ qualità e/o altre considerazioni che supportano una linea guida moderata
Debole	Un intervento ‘è suggerito’	Evidenza di qualità ‘Bassa’ o ‘Molto Bassa’; prevalentemente basata su valutazioni di esperienza clinica

Vedere Appendice 2, Metodi: Attribuzione della Intensità della Raccomandazione

La tavola sopra riportata riassume l’interpretazione dei tre livelli di raccomandazione. A ciascun livello di raccomandazione corrisponde una specifica raccomandazione ed una spiegazione dell’intensità della raccomandazione. Per chiarezza ulteriore, nella lista delle affermazioni le affermazioni Forti sono in grassetto inserite in un box, le affermazioni Moderate sono in grassetto, quelle Deboli sono scritte con caratteri normali.

LINEA GUIDA 1: OSSERVAZIONE E VALUTAZIONE DI HCV NEI PAZIENTI CON NEFROPATIA CRONICA (CKD)

1.1 Determinare quali pazienti con CKD dovrebbero essere testati per HCV:

1.1.1 Si suggerisce che i pazienti con CKD siano testati per HCV. (Debole)

1.1.2 Il test per HCV dovrebbe essere eseguito nei pazienti in emodialisi periodica (CKD Stadio 5D) e nei candidati al trapianto di rene. (Forte)

1.2 Il test per HCV nei pazienti in emodialisi periodica:

1.2.1 I pazienti in emodialisi dovrebbero essere testati quando iniziano l'emodialisi o quando si trasferiscono da un centro di dialisi ad un altro. (Forte)

- ❖ **Nei centri di emodialisi con bassa prevalenza di HCV, bisognerebbe prendere in considerazione un iniziale test tramite EIA (se positivo, seguito da NAT) (vedi Algoritmo 1). (Moderata)**
- ❖ **Nei centri di emodialisi con elevata frequenza di HCV, bisognerebbe prendere in considerazione un test iniziale tramite NAT (vedi Algoritmo 1). (Moderata)**

1.2.2 Nei pazienti in emodialisi che risultano negativi per HCV, una ripetizione del test EIA ogni 6-12 mesi dovrebbe essere presa in considerazione. (Moderata)

1.2.3 Il test per HCV tramite NAT dovrebbe essere eseguito nei pazienti in emodialisi che mostrano elevazione dei livelli di transaminasi in assenza di alcuna motivazione. (Forte)

1.2.4 Nel caso di un nuova infezione di sospetta natura nosocomiale in un centro di emodialisi, il test con NAT dovrebbe essere eseguito in tutti i pazienti che possono essere stati esposti. (Forte)

❖ La ripetizione del test con NAT è suggerita nei pazienti inizialmente NAT-negativi entro 2 o 12 settimane. (Debole)

LINEA GUIDA 2: TRATTAMENTO DELLA INFEZIONE DA HCV NEI PAZIENTI CON CKD

Linea Guida 2.1: Valutazione dei pazienti infetti da HCV per la terapia antivirale

2.1.1 Si suggerisce che i pazienti con CKD ed infezione da HCV siano valutati per la terapia antivirale. (Debole)

2.1.2 Si suggerisce che la decisione riguardo il trattamento sia basata sui potenziali benefici e rischi della terapia, incluso l' aspettativa di vita, la candidatura al trapianto di rene, e le comorbilità. (Debole)

2.1.3 Si suggerisce che nei pazienti con CKD- eccetto i trapiantati di rene- che sviluppano una infezione acuta da HCV, non è giustificato un periodo di attesa di oltre 12 settimane al fine di osservare (tramite NAT) una eliminazione spontanea del virus, ed il trattamento antivirale dovrebbe essere iniziato. (Debole)

2.1.4 Si suggerisce che i pazienti infetti da HCV accettati per il trapianto di rene siano trattati (vedi Linea Guida 4). (Debole)

2.1.5 Si suggerisce che il trattamento dei pazienti portatori di trapianto renale infetti da HCV debba essere considerato solo quando i benefici del trattamento superano il rischio del rigetto dell'organo dovuto alla terapia a base di interferone (ad esempio, epatite colestatica fibrosante). (Debole)

2.1.6 Si suggerisce di prendere in considerazione la terapia antivirale nei pazienti con glomerulonefrite HCV-associata (vedi Linea Guida 5.3). (Debole)

Linea Guida 2.2: Modulazione della terapia antivirale in base allo stadio di CKD

2.2.1 Per i pazienti con CKD (Stadio 1 e 2) ed infezione da HCV, si suggerisce una terapia antivirale combinata (interferone pegilato e ribavirina), come nella popolazione generale. (Debole)

- ❖ Si suggerisce di regolare la posologia della ribavirina in accordo alla tolleranza del paziente. (Debole)

2.2.2 Per i pazienti con CKD (Stadio 3, 4 e 5 non ancora in dialisi) ed infezione da HCV, si suggerisce una monoterapia con interferone pegilato e posologia regolata in accordo al livello di funzione renale. (Debole)

2.2.3 Per i pazienti con CKD 5D in emodialisi di mantenimento ed infezione da HCV, si suggerisce una monoterapia con interferone standard e posologia regolata in accordo ad un GFR $<15 \text{ mL/min/1.73 m}^2$. (Debole)

2.2.4 Per i pazienti trapiantati di rene con infezione da HCV nei quali i benefici della terapia antivirale superano i rischi (vedi Linea Guida 2.1.5), si suggerisce una monoterapia con interferone standard. (Debole)

Linea Guida 2.3: Monitoraggio della risposta al trattamento antivirale nei pazienti con CKD

2.3.1 Si suggerisce l'utilizzo della SVR, definita come eliminazione della viremia HCV (HCV RNA) che persiste 6 mesi dopo la sospensione della terapia antivirale, per la valutazione della risposta alla terapia antivirale. (Debole)

2.3.2 Nel caso venga ottenuta SVR, si suggerisce una ripetizione del test NAT annualmente al fine di essere sicuri che il paziente rimanga senza viremia HCV. (Debole)

❖ Per i pazienti in emodialisi cronica, si suggerisce di ripetere il test NAT ogni 6 mesi. (Debole)

2.3.3 Tutti i pazienti con infezione da HCV, indipendentemente o meno dal trattamento o dalla risposta al trattamento, dovrebbero essere seguiti al fine di valutare le comorbilità associate ad HCV. (Forte)

❖ I pazienti che hanno evidenza clinica o istologica di cirrosi dovrebbero essere valutati ogni 6 mesi. (Forte)

❖ Nei pazienti senza cirrosi si suggerisce una valutazione ogni anno. (Debole)

LINEA GUIDA 3: PREVENZIONE DELLA TRASMISSIONE DI HCV NEI CENTRI DIALISI

3.1 I centri di emodialisi dovrebbero assicurare la realizzazione delle procedure di controllo designate alla prevenzione degli agenti infettivi ad origine ematogena, incluso HCV. Una piena adesione a tali procedure dovrebbe essere assicurata. (Forte)

- ❖ L'isolamento dei pazienti con infezione da HCV non è raccomandato in alternativa alle procedure di controllo per la prevenzione degli agenti infettivi ad origine ematogena. (Debole)
- ❖ **L'uso di macchine di dialisi dedicate per i pazienti infetti da HCV non è raccomandato. (Moderata)**
- ❖ Laddove sia inevitabile il riutilizzo dei filtri per dialisi, si suggerisce che i filtri possano essere riutilizzati a patto che sia garantita la realizzazione delle procedure di controllo per la prevenzione degli agenti infettivi ad origine ematogena. Una completa adesione a tali procedure dovrebbe essere garantita. (Debole)

3.2 Le procedure di controllo delle infezioni dovrebbero includere norme di carattere igienico (Tabella 18 e 19) che effettivamente prevengono il trasferimento di sangue- o fluidi contaminati da sangue- tra pazienti, sia direttamente o indirettamente (tramite superfici od equipaggiamento contaminato). (Forte)

- ❖ In occasione delle periodiche rassegne riguardanti gli adempimenti da ottemperare all'interno dei centri dialisi, si suggerisce una integrazione con periodiche verifiche delle procedure di controllo delle infezioni. (Debole)

LINEA GUIDA 4: GESTIONE DEI PAZIENTI CON INFEZIONE DA HCV PRIMA E DOPO IL TRAPIANTO DI RENE

Linea Guida 4.1: Valutazione e gestione dei pazienti candidati al trapianto di rene riguardo l'infezione da HCV

4.1.1 Tutti i pazienti candidati al trapianto dovrebbero essere valutati per l'infezione da HCV (vedi Algoritmo 2). (Forte)

- ❖ **In un contesto di bassa prevalenza di HCV, un test iniziale con EIA e la successiva valutazione dei casi positivi tramite NAT dovrebbero essere presi in considerazione. (Moderata)**
- ❖ **In un contesto di alta prevalenza di HCV, un test iniziale tramite NAT dovrebbe essere preso in considerazione. (Moderata)**

4.1.2 L'infezione da HCV non dovrebbe essere considerata una controindicazione al trapianto di rene. (Moderata)

4.1.3 Si suggerisce che i pazienti candidati al trapianto di rene con infezione da HCV vengano sottoposti a biopsia epatica prima del trapianto. (Debole)

4.1.4 Si suggerisce che i pazienti con infezione da HCV e cirrosi documentata alla biopsia epatica, ma con epatopatia clinicamente compensata, siano presi in considerazione per il trapianto di rene solo nell'ambito di un protocollo di ricerca. (Debole)

4.1.5 Si suggerisce che i pazienti candidati al trapianto di rene con infezione da HCV siano presi in considerazione per un trattamento antivirale a base di interferone convenzionale prima del trapianto (vedi Algoritmo 2). (Debole)

4.1.6 Si suggerisce che i pazienti in lista di attesa di un trapianto di rene siano valutati per infezione da HCV (vedi Algoritmo 3). (Debole)

- ❖ **Per quei pazienti che non sono mai stati testati per HCV, si suggerisce l'uso di un test EIA in caso di bassa prevalenza di HCV (con valutazione successiva dei risultati positivi)**

tramite NAT); nel caso di alta frequenza di HCV si suggerisce l'uso di NAT (vedi Linea Guida 1.1.1). (Debole)

- ❖ Si suggerisce che i pazienti con infezione da HCV non conosciuti in precedenza come viremici siano posti in sospenso al fine di ottenere una completa valutazione della severità della epatopatia. (Debole)
- ❖ Si suggerisce che i pazienti che avevano ricevuto terapia antivirale prima di essere posti in lista e che avevano ottenuto SVR siano testati mediante NAT almeno ogni anno (vedi Linea Guida 2.3.2) (Debole); se NAT diventa positivo, si suggerisce di mantenere i pazienti in sospenso al fine di effettuare una completa valutazione della epatopatia. (Debole)
- ❖ Si suggerisce che i pazienti con infezione da HCV e che avevano avuto una precedente valutazione tramite biopsia epatica, ma che hanno rifiutato il trattamento oppure sono stati trattati senza successo, siano sottoposti di nuovo a biopsia epatica ogni 3-5 anni mentre sono in lista di attesa, a seconda dell'entità delle lesioni istologiche epatiche. (Debole)

Linea Guida 4.2: Uso di reni da donatori con infezione da HCV

4.2.1 Tutti i donatori di rene dovrebbero essere testati per l'infezione da HCV. (Forte)

- ❖ Si suggerisce un test tramite EIA e NAT (se NAT è disponibile). (Debole)

4.2.2 Si suggerisce che il trapianto di rene da donatori HCV positivi sia riservato ai riceventi NAT positivi. (Debole)

Linea Guida 4.3: Uso di farmaci immunosoppressori in fase di mantenimento

4.3 Tutti i regimi terapeutici immunosoppressivi convenzionali della fase di mantenimento possono essere presi in considerazione nei pazienti trapiantati di rene con infezione da HCV. (Debole)

Linea Guida 4.4: Gestione delle complicazioni da HCV nei pazienti trapiantati renali



4.4.1 Si suggerisce che i pazienti trapiantati di rene con infezione da HCV, trapiantati da più di 6 mesi, abbiano una valutazione della epatopatia almeno ogni anno. (Debole)

4.4.2 Nei pazienti trapiantati di rene con infezione da HCV nei quali i benefici associati alla terapia antivirale superano i rischi (vedi Linea Guida 2.1.5 o 2.2.4), è suggerita una monoterapia con interferone convenzionale. (Debole)

4.4.3 Si suggerisce che i pazienti trapiantati di rene con infezione da HCV siano testati per un eventuale sviluppo di iperglicemia dopo trapianto. (Debole)

4.4.4 Si suggerisce che i pazienti trapiantati di rene con infezione da HCV siano valutati almeno ogni 3-6 mesi riguardo la proteinuria. (Debole)

- ❖ Si suggerisce che i pazienti che sviluppano una proteinuria di recente insorgenza (proteinuria/creatininuria > 1 oppure una proteinuria 24 ore maggiore di 1 grammo in due o più occasioni) abbiano una biopsia renale con valutazione all'immunofluorescenza o alla microscopia elettronica. (Debole)
- ❖ A causa dei rischi legati al rigetto, si suggerisce che i pazienti trapiantati di rene con una glomerulopatia HCV-associata non vengano trattati con interferone, a meno che sia stato accertato che i benefici della terapia superino i rischi legati al trattamento. (Debole)

LINEA GUIDA 5: DIAGNOSI E GESTIONE DELLE NEFROPATIE ASSOCIATE A INFEZIONE DA HCV

5.1 Si suggerisce che i pazienti con infezione da HCV siano testati annualmente per proteinuria, ematuria e calcolo di GFR al fine di osservare la presenza di una possibile nefropatia HCV-associata. (Debole)

5.2 Si suggerisce l' esecuzione di una biopsia renale nei pazienti con infezione da HCV che hanno evidenza clinica di glomerulonefrite. (Debole)

5.3 Per i pazienti con glomerulonefrite HCV-associata, in particolare quelli con MPGN, si suggerisce che la terapia antivirale venga presa in considerazione in accordo alla Linea Guida 2.2. (Debole)

- ❖ Si suggerisce l'uso di farmaci immunosoppressori per i pazienti con nefropatia crioglobulinemica. (Debole)