

**Studio spontaneo (no-profit) multicentrico osservazionale cross-sectional dal titolo
“PREVALENZA DELLA MALATTIA DA HCV NEL PAZIENTE CON MALATTIA RENALE CRONICA
NON DIALITICA (CKD-ND)”**

SINOSSI DEL PROTOCOLLO

Titolo	Prevalenza della malattia da HCV nel paziente con malattia renale cronica non dialitica
Background	<p>In Italia, la prevalenza della CKD-ND è di circa il 7%, corrispondente ad oltre due milioni di pazienti di cui il 40% con un filtrato glomerulare stimato (GFR) <60 mL/min/1.73m² [1]. La CKD-ND si caratterizza per l'asintomatica anche fino a gradi avanzati della malattia a causa delle ampie capacità di compenso del parenchima renale residuo.</p> <p>Numerosi studi hanno evidenziato una stretta associazione tra positività per HCV e CKD. Infatti, i pazienti HCV+ mostrano un'associazione significativa con la presenza di proteinuria e un rischio di sviluppare CKD aumentato del 43% [2]. Inoltre, uno studio americano che ha coinvolto oltre un milione di veterani (10% HCV+), ha evidenziato nei pazienti HCV+ una probabilità significativamente aumentata di rapida progressione della CKD (perdita annua >5 mL/min/1.73 m²) e un rischio doppio di mortalità o di entrata in dialisi [3]. Infine, i pazienti HCV+ hanno un'incidenza di AKI grave che richiede il trattamento dialitico di 3 volte superiore rispetto ai pazienti HCV- [4].</p> <p>Nonostante la stretta associazione tra queste due patologie, i dati sulla prevalenza della malattia da HCV nei pazienti con CKD non in dialisi sono estremamente eterogenei riportando prevalenze dal 2.8% in Spagna [5] al 27.2% in Pakistan [6]. Tali stime di prevalenza variano a seconda della regione in cui sono stati prodotte (prevalenza più elevata in Asia e minore in Europa) e sono influenzate dal periodo in cui le survey erano effettuate. Infatti, gli studi prima degli anni 2000 mostravano una prevalenza media pesata del 12.7% rispetto all'8.2% ricavata dagli studi condotti dopo il 2001.</p> <p>In Italia, la prevalenza di positività di HCV nella popolazione è stata descritta in 3 studi di cui due condotti negli anni '90 [7,8] e uno più recente su un numero limitato di pazienti [9]. Nel primo studio, la prevalenza di positività per anticorpi anti-HCV era del 20% in 221 pazienti con clearance della creatinina <60 mL/min afferenti all'ambulatorio di Nefrologia dell'Ospedale di Lecco nel 1992-1993 [7]. Un secondo studio ha mostrato una prevalenza di positività anticorpale per HCV dell'11.5% (n=47/407) in pazienti con CKD-ND arruolati tra il 1995 e il 1999 [8]; in entrambi gli studi, tuttavia, la diagnosi si basava solo sulla presenza di una positività anticorpale e ciò non consentiva di distinguere i pazienti senza replicazione virale attiva. Più recentemente, utilizzando il dosaggio dell'HCV-RNA, che consente quindi di individuare i pazienti HCV positivi senza replicazione virale, è stata riportata una prevalenza di malattia da HCV del 6.25% (n=20/320) tra pazienti afferenti nel 2009 ad un ambulatorio di Nefrologia (87% con CKD stadio 3-5) [9]. Tali studi hanno come limitazione la bassa numerosità campionaria e soprattutto il fatto che sono monocentrici i cui dati, quindi, sono influenzati dalla prevalenza di HCV nella popolazione generale dell'area interessata (più elevata nel sud Italia) [10].</p> <p>La stima della prevalenza della malattia da HCV rappresenta un'informazione essenziale per programmare il trattamento antivirale specifico mediante agenti antivirali diretti (DAA). Dato l'elevato costo di tale terapia, conoscere il numero di pazienti potenzialmente trattabili consente un'adeguata allocazione delle risorse. Il trattamento con DAA in una fase precoce della storia naturale della CKD ha</p>

	ulteriori ricadute cliniche in quanto può associarsi ad un rallentamento della progressione della malattia renale, e quindi ridurre i nuovi ingressi in dialisi. Inoltre, consente di ridurre al minimo (o evitare) l'ingresso di pazienti HCV positivi nei centri di dialisi, limitando quindi il rischio biologico per pazienti e operatori sanitari. Infine, consente di avviare al trapianto renale pazienti senza malattia attiva in cui la sopravvivenza globale e del rene trapiantato è significativamente superiore rispetto ai pazienti con infezione attiva [11].
Scopo dello studio.	Stimare la prevalenza di pazienti con infezione da HCV negli ambulatori di nefrologia Italiani dedicati alla cura del paziente nefropatico in trattamento conservativo.
Disegno dello studio.	Studio spontaneo (no-profit) multicentrico osservazionale cross-sectional
Setting	Ambulatori di Nefrologia dedicati alla cura del paziente nefropatico non in trattamento sostitutivo
Centro coordinatore	<ul style="list-style-type: none"> U.O.C. Nefrologia e dialisi Università della Campania L. Vanvitelli (Prof. Roberto Minutolo)
Sponsor	Studio spontaneo
Endpoint primario	<ul style="list-style-type: none"> Valutare la prevalenza di malattia da HCV attiva nei pazienti con CKD-ND seguiti negli ambulatori di nefrologia italiani.
Endpoint secondari	<ul style="list-style-type: none"> Valutare le caratteristiche clinico-demografiche associate alla malattia da HCV Valutare prevalenza e caratteristiche clinico-demografiche associate all'assenza di viremia nei pazienti HCV positivi
Criteri di selezione.	<p>Criteri di inclusione.</p> <ul style="list-style-type: none"> Età >18 anni CKD non-dialitica in stadio 1-5 Capacità di comprendere le finalità dello studio e disponibilità a firmare il consenso informato <p>Criteri di esclusione.</p> <ul style="list-style-type: none"> Terapia sostitutiva (portatori di trapianto renale, emodialisi o dialisi peritoneale)
Misurazioni.	<p>I pazienti saranno sottoposti al dosaggio degli anticorpi anti-HCV e, nei pazienti risultati positivi, si procederà alla determinazione della conta virale mediante HCV-RNA, secondo quanto previsto dalle correnti linee guida [12,13]. Qualora le informazioni necessarie alla stima della prevalenza (anticorpi anti-HCV e determinazione della conta virale mediante HCV-RNA) siano già state effettuate dal paziente e disponibili nella cartella clinica, esse potranno essere utilizzate e non sarà necessario effettuare una nuova prescrizione diagnostica. Lo sperimentatore locale compilerà la scheda raccolta dati in formato elettronico (fornita dal centro coordinatore) e la invierà al Centro Coordinatore.</p> <p>La raccolta dati avverrà in forma anonima con un codice paziente assegnato dallo sperimentatore nel singolo centro. La scheda raccolta dati in formato Excel prevede tre fogli (in parentesi sono indicati i parametri contenuti nei singoli fogli di lavoro):</p> <ul style="list-style-type: none"> Clinico-demografica (età, sesso, peso, altezza, diabete, eventi CV pregressi, diagnosi di malattia renale, fumo, pressione arteriosa Biopsia renale, Ulcere cutanee, Necrosi cutanea, Artralgie, Polineuropatia) Ematochimica (Creatinina, eGFR, Urea, Glucosio, profili lipidico, elettroliti sierici, enzimi epatici, Bilirubina, protidogramma, Emocromo completo, Sideremia, Transferrina, Ferritina, INR, Albuminuria 24h, Proteinuria 24h, Albumina/Creatinina (ACR), esame urine a fresco del mattino) Valutazione ulteriore per i pazienti HCV positivi (HCV-RNA, Genotipo virale, ecografia epatica, Fibroscan, EGDS, Precedenti trattamenti antivirali, presenza di ascite, Crioglobuline, Criocrito, C3, C4.

Misure di outcome.	<p>Endpoint primario</p> <ul style="list-style-type: none"> • Percentuale di pazienti con positività di anticorpi anti-HCV. <p>Endpoint secondari</p> <ul style="list-style-type: none"> • Caratteristiche demografiche e numero di fattori di rischio non controllati nella popolazione con positività di anticorpi anti-HCV rispetto ai pazienti HCV negativi • Caratteristiche demografiche e numero di fattori di rischio non controllati nella popolazione con positività di anticorpi anti-HCV ma in assenza di replicazione virale rispetto ai pazienti con replicazione dell'HCV.
Analisi statistica	<p>Le variabili continue saranno riportate come media e deviazione standard (SD) o mediana e range interquartile (IQR), in base alla loro distribuzione. Differenze fra gruppi saranno valutate mediante Student's t-test per dati non appaiati o test di Mann-Whitney. Le variabili categoriche saranno riportate come percentuali e analizzate con test del chi-quadrato. Un valore di $P < 0.05$ (a due code) sarà considerato significativo. I dati saranno analizzati utilizzando il software SAS versione 9.2 (SAS Inc., Cary, NC).</p>
Dimensione campionaria	<p>La dimensione campionaria è stata scelta per includere un campione di pazienti con CKD in fase conservativa pari allo 0.1% della popolazione stimata in Italia (circa 2.180.000 pazienti) [1]. Considerando una prevalenza minima di HCV del 3.6% con un intervallo di confidenza di 1.2% [9], dovranno essere arruolati 651 pazienti per ottenere una stima attendibile con livello di confidenza al 95%.</p>
Eventuali costi aggiuntivi derivanti dallo studio	<p>Lo studio è di natura spontanea e non comporta alcun costo aggiuntivo per il paziente e per il Sistema Sanitario Nazionale in quanto la lista delle informazioni da raccogliere, riportata nella scheda raccolta dati, comprende esami di laboratorio e parametri clinici che sono da considerare procedure corrispondenti alla buona pratica clinica e previste dalle attuali linee guida nazionali ed internazionali [12].</p>
Bibliografia	<ol style="list-style-type: none"> 1. De Nicola L, et al. Prevalence and cardiovascular risk profile of chronic kidney disease in Italy: results of the 2008-12 National Health Examination Survey. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 2015;30:806-14 2. Fabrizi F, et al. Hepatitis C virus infection increases the risk of developing chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. <i>Dig Dis Sci</i> 2015;60:3801-3813 3. Molnar MZ, et al. Association of hepatitis c viral infection with incidence and progression of chronic kidney disease in a large cohort of US veterans. <i>Hepatology</i> 2015; 61:1495-1502 4. Nadkarni GN, et al. Dialysis-requiring acute kidney injury among hospitalized adults with documented hepatitis C Virus infection: a nationwide inpatient sample analysis. <i>J Viral Hepat</i> 2016;23:32-38 5. Espinosa M, et al. Marked reduction in the prevalence of hepatitis C virus infection in hemodialysis patients: causes and consequences. <i>Am J Kidney Dis</i>. 2004;43:685-9. 6. Shafi ST, et al. Frequency of Hepatitis C in hospitalized patients with chronic kidney disease. <i>Pak J Med Sci</i>. 2017;33:18-21 7. Fabrizi F, et al. Antibodies to hepatitis C virus (HCV) in chronic renal failure (CRF) patients on conservative therapy: prevalence, risk factors and relationship to liver disease. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 1994; 9:780-784. 8. Fabrizi F, et al. Decreased serum aminotransferase activity in patients with chronic renal failure: impact on the detection of viral hepatitis. <i>Am J Kidney Dis</i> 2001; 38: 1009-1015. 9. Li Cavoli G, et al. Incidence of hepatitis C virus infection in patients with chronic kidney disease on conservative therapy. <i>Int J Infect Dis</i> 2011;15:e514-e516 10. Petruzzello A, et al. Hepatitis C virus (HCV) genotypes distribution: an epidemiological up-date in Europe. <i>Infect Agent Cancer</i> 2016;11:53 11. Heo NY, et al. Long-term Patient and Graft Survival of Kidney Transplant Recipients with Hepatitis C Virus Infection in the United States. <i>Transplantation</i>. 2018;102:454-460 12. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Hepatitis C Work Group KDIGO 2018 clinical practice guideline for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of hepatitis C in chronic kidney disease. <i>Kidney Int Suppl</i> 2018;8:91-165.