



A.I.S.F.

ASSOCIAZIONE ITALIANA PER LO STUDIO DEL FEGATO

**INFEZIONE DA HCV
IN CORSO DI TRATTAMENTO
DIALITICO E DOPO
TRAPIANTO DI RENE**

A cura della Commissione

**“Gestione e trattamento dell’infezione cronica da HCV
nel paziente in dialisi e dopo trapianto di rene”
dell’Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (A.I.S.F.)**



Indice

Premessa	5
Aspetti epidemiologici	7
Fattori di rischio	7
Storia naturale	9
Diagnosi/algoritmo gestionale	13
Quadri istopatologici	17
Terapia durante il trattamento emodialitico	19
Terapia dopo trapianto di rene	25
Rischio di trasmissione con organi anti-HCV positivi	26
Appendice: questionario conoscitivo	28
Bibliografia	29



Premessa

La prevalenza della positività per gli anticorpi anti-HCV nei pazienti in trattamento dialitico è riportata in percentuali che vanno dal 7 al 40% nei diversi studi, ma è considerata complessivamente almeno 10 volte più elevata che nei pazienti non in trattamento dialitico. Nonostante alcuni fattori come il controllo del rischio trasfusionale legato al sangue, l'aumentato impiego di eritropoietina per il trattamento dell'anemia in sostituzione delle trasfusioni e l'adozione di apposite, specifiche procedure di controllo nelle unità di dialisi, abbiano ridotto l'incidenza dell'infezione da HCV fra i pazienti sottoposti a trattamento dialitico in tutta Europa, la prevalenza dell'infezione nelle unità di dialisi italiane pari al 28% nel 1991, si attestava ancora, nel 2002, intorno al 18% (1-4).

I dati del Registro Italiano di Dialisi e Trapianto del dicembre 2004, riportati al congresso della Società Italiana di Nefrologia nel 2006 dimostrano (5):

Pazienti in dialisi	% Prevalenza	Nuovi pazienti uremici	% Incidenza
43.986	760 pmp*	9.312	161 pmp

Pazienti trapiantati	% Prevalenza	Nuovi trapiantati
15.198	262 pmp	728

Deceduti [^]	Totale
3575	51.633

[^] mancano dati esatti riguardo i deceduti dializzati.

* per milione di persone

Pertanto, è possibile stimare che in Italia circa 8000 pazienti in trattamento dialitico o sottoposti a trapianto di rene siano attualmente anti-HCV positivi. Nei pazienti in dialisi l'incidenza dell'HCV è dell'1.4%-2% (6-7) all'anno, mentre non ci sono dati sull'incidenza dell'infezione HCV "de novo" dopo trapianto di rene. Sia nella insufficienza renale cronica allo stadio terminale (ESRD), sia nel trapianto di rene HCV positivo è stata riportata aumentata morbilità e mortalità. Tuttavia nella ESRD o dopo trapianto di rene (RT) l'epatopatia da HCV non rappresenta la prima causa di morte, dovuta, invece, a malattie cardiovascolari e ad infezioni.

Nonostante l'aspettativa futura di ridurre l'attuale rischio di contagio residuo, l'infezione da HCV nei dializzati e dopo trapianto di rene comporta attualmente problematiche gestionali e terapeutiche. A causa della lunga storia naturale dell'infezione da HCV e della difficoltà ad effettuare studi prospettici, nessuna particolare strategia gestionale è al momento supportata da una letteratura classificabile come basata su evidenze di grado elevato; in molti casi la condotta dei diversi specialisti deriva da casistiche limitate o da speculazioni.



Questo documento vuole proporre linee di comportamento, condivise da epatologi, nefrologi e specialisti del trapianto, soprattutto su quegli argomenti emersi come controversi nelle risposte ad un questionario conoscitivo (riportato in appendice) inviato a tutti i principali centri di dialisi e trapianto italiani.

A tale scopo è stata valutata la letteratura specifica sull'argomento e, con la metodologia del consenso di esperti, sono stati discussi gli aspetti critici. Il presente documento è stato poi rivisto ed edito da ciascun membro della commissione ed infine sottoposto per approvazione al Comitato Direttivo AISF in carica.



Aspetti epidemiologici

La prevalenza dell'infezione da HCV nelle unità dialitiche varia da paese a paese, ma anche nei centri dialisi di una stessa area geografica.

Se in passato la relativamente scarsa sensibilità dei test utilizzati per la diagnosi e la minima evidenza clinica di malattia possono aver contribuito a fare aumentare il tasso di infezioni da HCV nei pazienti sottoposti a dialisi, attualmente il maggior fattore di rischio è rappresentato dalla trasmissione nosocomiale. Tale via di contagio sarebbe favorita dal più lungo periodo finestra, dovuto allo stato di immuno-soppressione proprio del paziente uremico (8), che espone più a lungo al rischio di trasmissione interpersonale. L'incidenza di infezione da HCV è più bassa nei pazienti in dialisi peritoneale (PD) che in emodialisi; questo dato è stato confermato in una indagine prospettica in cui la frequenza di sierconversione per anticorpi anti-HCV era 0.54%/anno e 0.86%/anno in pazienti sottoposti a PD ed emodialisi, rispettivamente (9).

Una indagine condotta negli Stati Uniti su oltre 260.000 pazienti di varie unità di dialisi ha riportato una prevalenza del 7.8% (10). Un recente studio multicentrico europeo ha evidenziato una riduzione della prevalenza dell'infezione da HCV in emodialisi nella maggior parte dei paesi dal 1991 al 2001 (1). Dai dati italiani si evidenziava una prevalenza del 25% nel 1991 e del 15% nel 2001 (2). Un altro aspetto epidemiologico importante è l'incidenza dell'infezione HCV "de novo". Uno studio francese su 1323 pazienti provenienti da 25 unità emodialitiche e riferito agli anni 1997-2000 ha riportato un'incidenza dello 0.4%/anno (11), mentre uno studio multicentrico italiano su 6412 pazienti sottoposti ad emodialisi periodica in Italia ha mostrato una incidenza di sierconversione (anticorpi anti-HCV) pari a 2%/anno (7).

QUALI SONO I PAZIENTI AD ALTO RISCHIO DI CONTRARRE L'HCV ?

Dall'analisi dei fattori associati alla infezione da HCV nei pazienti in trattamento dialitico si evince come i soggetti a più elevato rischio di contrarre l'HCV abbiano:

- anamnesi trasfusionale positiva soprattutto se sono stati trasfusi prima del 1990, epoca di inizio dello screening del sangue per l'HCV (3)
- trattamento dialitico protratto nel tempo (7, 12)
- frequenti cambiamenti dei centri per la dialisi (13-14)
- anamnesi positiva per precedente trapianto renale (3)

Al contrario, non vi è evidenza che il turno in dialisi o il numero di pazienti per unità di dialisi siano in qualche modo associati all'infezione (15).

Alcuni autori hanno suggerito di perseguire l'uso di macchine dedicate per i pazienti HCV positivi, ma tale approccio non è applicato in molti centri in quanto considerato una cautela non necessaria. I "Centers for Disease Control and Prevention" (CDC) di Atlanta raccomandano di applicare precauzioni universali contro l'HCV e precauzioni specifiche della dialisi (16). Con tali procedure è stato possibile azzerare la possibilità di trasmissione di HCV all'interno dei Centri Dialisi (17-18). E' stato recentemente segnalato che il grado di istruzione e/o di esperienza dello staff infermieristico delle unità di dialisi ha impatto sull'incidenza dell'infezione (15).



INDICAZIONI PER LA PRATICA CLINICA

Anamnesi positiva per emotrasfusioni prima del 1990 e/o una lunga storia di dialisi devono indurre a sospettare la presenza di infezione da HCV

Per ridurre il rischio:

1) non è necessario l'uso di apparecchi dialitici dedicati

2) è necessario l'uso di

- precauzioni universali contro l'HCV
- precauzioni specifiche per la dialisi
- personale infermieristico esperto



LA STORIA NATURALE DELL'INFEZIONE DA HCV

Paziente in trattamento emodialitico

Nei pazienti con insufficienza renale cronica terminale (ESRD) la storia naturale dell'epatite da HCV è difficile da ricostruire per vari motivi:

- 1) la durata dell'infezione è lunga e c'è frequente difficoltà nell'accertare la fonte e l'epoca del contagio,
- 2) studi longitudinali atti a valutare la storia naturale dell'infezione da HCV nella popolazione in dialisi sono scarsi e con follow-up ridotti a causa dell'elevata mortalità. I pochi studi disponibili hanno tuttavia mostrato un impatto indipendente e sfavorevole dell'HCV sulla sopravvivenza della popolazione in dialisi (19-21),
- 3) nei dializzati cronici la cirrosi non è la più frequente causa di morte (1.5-2% della mortalità globale). Tuttavia, la mortalità nei pazienti con cirrosi in dialisi è significativamente più elevata rispetto a quella dei pazienti in trattamento dialitico senza cirrosi (22),
- 4) dal punto di vista biochimico la valutazione del danno epatico da HCV nei dializzati è resa più difficile dalla presenza di cofattori di morbilità e da incrementi di ALT e GGT più modesti che nei pazienti non in dialisi. Nell'uremia cronica, i livelli medi delle transaminasi sono ridotti e, pur essendo più elevati nei pazienti HCV positivi rispetto agli HCV negativi, non hanno valore predittivo di danno epatico (23),
- 5) gli studi che abbiano una documentazione istologica del danno HCV correlato nella ESRD sono di numero limitato, in quanto il più elevato rischio di sanguinamento, dovuto alle alterazioni della coagulazione associate all'uremia ha reso infrequente l'utilizzo della biopsia epatica (3) .

Nonostante tali evidenze, un recente studio multicentrico (studio DOPPS) effettuato in diversi continenti su una vasta coorte di pazienti in trattamento emodialitico ha mostrato una correlazione indipendente e significativa tra epatite C ed aumento della mortalità (24). Nella popolazione in dialisi periodica, è stata inoltre registrata una maggiore frequenza di varie neoplasie ed in particolare di epatocarcinoma (HCC) (25).

Se studi trasversali, in passato, hanno dimostrato una elevata correlazione fra positività dell'anticorpo anti-HCV e presenza di HCV RNA nei pazienti in dialisi (l'HCV RNA è evidenziabile dal 58.3% al 91.8% dei casi) (3), studi longitudinali, effettuati a partire dal momento dell'infezione acuta (26), hanno evidenziato che nel 21% dei casi la presenza di transaminasi normali si associa ad HCV RNA non determinabile. Tale risultato suggerisce che anche nei pazienti in dialisi vi sia la possibilità di una clearance spontanea del virus. In generale, nelle condizioni di immunodepressione i livelli di HCV RNA dovrebbero essere più elevati, mentre nei dializzati sono bassi. Si ritiene che questo sia dovuto a più fattori: la riduzione del virus durante la dialisi per l'assorbimento dell'HCV sulle membrane (27), la perdita del virus con l'ultrafiltrazione effettuata durante la dialisi (28) o l'aumento dell'attività dell'interferone o di altre citochine in corso di emodialisi (29-30). Se questi meccanismi possano spiegare l'evidenza di una malattia meno aggressiva rispetto a quello che succede nella popolazione di pazienti con infezione da HCV non uremici, non è ancora provato.

In conclusione, sembra assodato che l'HCV ha un effetto sfavorevole sulla sopravvivenza della popolazione in dialisi attraverso l'incremento della cirrosi e dell'epatocarcinoma (19-21). È stata suggerita anche l'esistenza di un relazione fra HCV e patologia cardiovascolare in dialisi, ma questa attualmente rimane solo un'ipotesi (31-32).

Paziente dopo trapianto renale

La prevalenza delle malattie epatiche da HCV nel paziente sottoposto a trapianto di rene varia dal 3 al 36% a seconda dei criteri usati per la diagnosi.

Nonostante il miglioramento dei tassi di sopravvivenza, le malattie di fegato e di rene rappresentano un'importante causa di morbilità e mortalità dopo trapianto renale come confermato da diversi studi prospettici. A differenza degli studi iniziali che valutavano i pazienti dopo un follow-up breve (33), altri studi recenti basati su coorti ampie e con periodi di osservazione adeguati (10-20 anni) hanno mostrato un effetto negativo dell'HCV sulla sopravvivenza ed, in minor misura, sull'organo trapiantato (34-39). Mathurin et al. hanno evidenziato che, seppure nei pazienti con trapianto di rene HCV positivi rispetto ai controlli HCV negativi, appaiati per caratteristiche di base dopo un follow up di 5 anni non emergesse alcuna differenza sulla durata della sopravvivenza, quando l'osservazione fosse stata prolungata a 10 anni, la sopravvivenza del paziente e dell'organo trapiantato risultava ridotta (33). Altri studi, con follow-up superiore a 10 anni, hanno dimostrato riduzione della sopravvivenza (34-39) attribuibile non solo a cause correlate al danno epatico ma anche a sepsi. È stato riportato che approssimativamente il 10% dei pazienti trapiantati di rene HCV positivi va incontro a morte o perde l'organo nel medio termine (3). Diversi autori sia nel database UNOS sia in survey su larghe coorti di pazienti hanno dimostrato soprattutto in studi recenti l'aumento dell'incidenza di diabete mellito (DM) dopo trapianto di rene (40-42). Negli anti-HCV positivi, la comparsa di diabete, favorita anche dai farmaci inibitori della calcineurina, comporta, dopo trapianto, una significativa riduzione della sopravvivenza post-trapianto (41).

L'impatto sfavorevole dell'HCV sulla sopravvivenza del paziente trapiantato di rene è pertanto da attribuirsi ai seguenti fattori:

- 1) l'aumento di frequenza di cirrosi ed HCC nei pazienti HCV positivi rispetto agli HCV negativi (33-39)
- 2) la maggiore incidenza di diabete post trapianto nei trapiantati HCV positivi (40-42)
- 3) la maggiore frequenza di infezioni negli HCV positivi rispetto ai negativi (39).

La terapia con immunosoppressori favorisce la replicazione virale dell'HCV, giustificando il decorso più aggressivo dell'epatopatia HCV-correlata nei trapiantati di rene rispetto ai pazienti in dialisi ed alla popolazione con funzione renale normale come riportato in Tabella 1.

Uno studio prospettico sulla sospensione precoce della terapia steroidea nei pazienti HCV positivi sottoposti a trapianto di rene suggerisce che tale procedura non provoca aumento dei casi di rigetto acuto. Questo studio è stato condotto con un follow-up di 12 mesi e ciò non consente di verificare se vi siano differenze di sopravvivenza dei pazienti in cui la terapia steroidea sia stata sospesa precocemente dopo il trapianto rispetto a coloro nei quali gli steroidi vengono mantenuti per sempre dopo il trapianto (43). Recenti studi hanno dimostrato come, in vitro, la ciclosporina, ma non il tacrolimus possa avere un'attività inibente sulla replicazione virale dell'HCV anche se tale evidenza necessita di ulteriori conferme in trials clinici (44-45); altre indagini riportano un'azione sfavorevole dell'azatioprina e di steroidi o anticorpi anti-CD3 (OKT3) sulla replicazione virale dopo trapianto di fegato come pure sulla progressione della fibrosi epatica (46). Dall'analisi della letteratura esistente, anche in ragione del numero dei pazienti inclusi e dell'epoca in cui gli studi siano stati



effettuati, non si evidenziano differenze significative nella sopravvivenza dei pazienti trattati con diversi regimi di immuno-soppressione (Tablella 1). E' stato suggerito che l'uso di agenti inibenti il sistema renina-angiotensina possa avere un effetto protettivo sulla progressione del danno istologico (47).

Un'evenienza rara, ma non eccezionale nei trapiantati renali HCV positivi, è la epatite fibrosante colestatica (FCH) che comporta una prognosi infausta nella prima decade dopo il trapianto. Questo quadro istologico si accompagna a segni clinici di colestasi, livelli di HCV RNA molto alti ed evidenza di bassa eterogeneità genomica dell'HCV per l'assenza di pressione immune dell'ospite (48). La necessità di impedire la rapida progressione del danno epatico e di prevenire quadri di simile gravità rende il trattamento antivirale prima del trapianto una scelta indiscutibile.

NEL TRAPIANTATO DI RENE L'INFEZIONE DA HCV INDUCE AUMENTO DELLA MORTALITÀ PER:

- 1) CIRROSI ED HCC
- 2) INFEZIONI
- 3) DIABETE MELLITO "DE NOVO" POST TRAPIANTO

Tab 1. Differenti regimi immunosoppressivi e mortalità di pazienti HCV positivi dopo trapianto di rene con follow-up superiore a 10 anni.

	Pazienti (n)	Immunosoppressori S, Aza, ALG, CyA[^]	Mortalità* (%)
<i>Gentil 1994</i>	335	<i>CyA, S, ALG, AzA</i>	<i>4 vs 13</i>
<i>Legendre 1998</i>	499	<i>S, AzA or ALG, OKT3+ S, AzA, CyA</i>	<i>5 vs 13</i>
<i>Bruchfeld 2001</i>	545	<i>CyA, S, AzA</i>	<i>33 vs 57</i>
<i>Morales 2004</i>	488	<i>MMF, CyA</i>	<i>15 vs 22</i>
<i>Lee 2004</i>	136	<i>CyA, Cs, AzA, MMF</i>	<i>17 vs 24</i>
<i>Aroldi 2005</i>	209	<i>AzA in 74; CyA in 135</i>	<i>10 vs 23</i>

* dopo follow up >10 anni in pazienti HCV pos. vs. pazienti HCV neg.

[^] **Legenda:** S= steroidi, CyA=ciclosporina, MMF= Mofetil micofenolato, Aza= azatioprina, ALG=anticorpi anti linfociti, OKT3=anticorpi anti CD3

Effetti dell' HCV sul rene trapiantato

Nei pazienti HCV positivi la sopravvivenza del rene trapiantato (Tabella 2) risulta significativamente ridotta rispetto a quanto osservato in pazienti HCV negativi (59.8% vs 34.5%) (33-38, 49-52). Hestin et al. hanno riportato una più elevata frequenza di proteinuria dopo trapianto di rene in pazienti HCV positivi rispetto ai pazienti HCV negativi (53). Dopo trapianto di rene nei pazienti HCV positivi rispetto a quanto riportato nei pazienti HCV negativi, è frequente l'insorgenza di glomerulonefriti membranoproliferative (45.5%), di glomerulonefrite membranosa (18.2%) e di glomerulopatie croniche (11.4-11.5%) (49, 54). Numerosi dati epidemiologici e sperimentali dimostrano anche l'associazione tra HCV e glomerulonefrite da immunocomplessi insorta "de novo" dopo il trapianto (54).

Secondo alcuni autori (55) l'età superiore a 40 anni si associa a ridotta sopravvivenza del rene ma tale dato non è stato confermato da altri studi (56).

Tabella 2. Rischio relativo e percentuale di sopravvivenza dell'organo dopo follow-up di durata adeguata nei pazienti HCV positivi sottoposti a trapianto di rene

Autore	anno	N.HCV+vi/ Totale	RR* e/o percentuale di sopravvivenza (5 anni)
Gentil	1999	85/320	3.0 (68%)
Bruchfeld	2004	51/545	1.96 (50%)
Morales	2004	488/3365	1.58 (85%)
Forman	2004	26/354	1.7** (87%)

*RR di rigetto; **a 2 anni

Rischio oncogenico dopo trapianto di rene

La maggior parte dei farmaci immunosoppressori aumenta il rischio di neoplasia "de novo" dopo trapianto d'organo. I pazienti anti-HCV positivi sottoposti a trapianto di rene sviluppano HCC in media dopo 17 anni dal trapianto prima dei pazienti HCV positivi di età corrispondente non trapiantati di rene (55). L'incidenza di HCC dopo trapianto di rene è più elevata che nella popolazione generale (1-4% vs. 0.005-0.015%). Le segnalazioni esistenti in letteratura sono sporadiche e non consentono di identificare associazioni con particolari farmaci immunosoppressori. Sono promettenti i dati sull'uso del sirolimus per ridurre il rischio di neoplasie "de novo" dopo trapianto renale (57). Qualche segnalazione basata su evidenze discutibili ha suggerito che azatioprina e ciclosporina possano associarsi ad aumentato rischio di HCC (58-59).

LA DIAGNOSI DI HCV: END STAGE RENAL DISEASE

Infezione HCV preesistente

E' noto che, nei pazienti in emodialisi, i livelli degli enzimi epatici sono più bassi che nei pazienti non uremici, essendo spesso normali anche in presenza di HCV RNA e di danno epatico. Le **transaminasi** non sono pertanto un parametro utilizzabile nella diagnosi di una epatopatia determinata da infezione da HCV pre-esistente nel dializzato (60-61). Come suggerito da Espinosa et al. potrebbe essere opportuno, in questa popolazione, utilizzare livelli di ALT al 95° percentile invece della soglia di normalità utilizzata per la popolazione normale (62).

Il **test ELISA di III generazione** rappresenta la metodica più largamente usata per la diagnosi di infezione da HCV. Poiché nel 20% dei casi la positività dell'anticorpo indica un'infezione non più attiva, l'algoritmo gestionale dei pazienti in dialisi richiede quindi di far seguire il test per l'anticorpo, dall' HCVRNA ed, in vista della terapia, dal **genotipo**.

L'evidenza che la **viremia** possa essere intermittente o più bassa di 1-3 logaritmi rispetto ai livelli dei pazienti non uremici (63-64), che alcune sostanze come l'eparina possano essere responsabili di falsi negativi e che i livelli di HCV RNA non correlano con la presenza di danno epatico severo in più del 60% dei casi (65), ha richiesto una corretta definizione della malattia attraverso l'istologia. Tale valutazione è necessaria in quanto i candidati al trapianto con evidenza di cirrosi vengono valutati per il trapianto combinato fegato-rene o per il trapianto sequenziale (66).

In passato, l'efficacia della terapia antivirale era insoddisfacente e la biopsia epatica veniva ritenuta indispensabile per decidere chi trattare con antivirali. I dati recentemente ottenuti nei pazienti con epatite C e funzione renale normale dimostrano la maggiore efficacia del trattamento, attualmente tale da portare alla clearance virale il 45% dei pazienti anche in presenza di fibrosi avanzata ed, in alcuni casi, di cirrosi (67-68). Tali evidenze hanno indotto gli epatologi a riconsiderare la necessità della **biopsia epatica pre-terapia**. Inoltre, la possibilità di ricorrere ad una diagnosi non invasiva di cirrosi, evitando i rischi della procedura nei pazienti dializzati, ha ulteriormente limitato l'indicazione della biopsia.

L'orientamento potrebbe essere quello di effettuare la biopsia in quei pazienti che, non avendo evidenza clinica di cirrosi, e non avendo risposto alla terapia antivirale pre-trapianto debbano essere valutati in modo specifico. La presenza di cirrosi nel post-trapianto ha infatti impatto sfavorevole sulla sopravvivenza post RT (69), ma attualmente può venir considerata una controindicazione relativa al trapianto di rene isolato. Sono stati pubblicati casi aneddotici di uremici cronici con cirrosi HCV-correlata che hanno mostrato tolleranza all'interferone ed hanno ottenuto risposta virologica (70). E' pertanto necessario che il paziente sia valutato da una commissione di esperti che, considerando l'età anagrafica e le condizioni cliniche, deciderà la strategia opportuna: far rimanere il paziente in dialisi oppure scegliere il più appropriato timing per il trapianto combinato di fegato e rene. Per i pazienti con cirrosi che invece abbiano già manifestato segni di scompenso epatico, va considerata direttamente la possibilità del doppio trapianto di rene e fegato.

I pazienti con lesioni istologiche minime ed assenza di fibrosi invece possono essere trapiantati anche in assenza di risposta alla terapia. Nell'eventualità che un paziente candidato rimanga in lista a lungo, può essere ritenuta opportuna una rivalutazione istologica a distanza di 5 anni.

Va comunque sottolineata la necessità che il prelievo bioptico fornisca per l'analisi istologica un campione adeguato tale da essere il più rappresentativo possibile dell'intero parenchima epatico (71).

Infezione da HCV contratta de novo

Durante il trattamento emodialitico, la possibilità di contrarre l'HCV aumenta progressivamente: il rischio di una infezione "de novo" è di circa 1%-2%/ anno (6-7, 11). E' pertanto opportuno effettuare valutazioni seriate degli enzimi epatici e ripetere la ricerca dell'anticorpo anti-HCV durante la dialisi. Il periodo finestra, necessario perchè l'anticorpo anti HCV diventi positivo dopo l'infezione con i test di III generazione, è di 66 giorni. Nei pazienti uremici, tuttavia, la capacità di ottenere una adeguata risposta anticorpale contro l'HCV potrebbe essere compromessa dallo stato di immunodepressione. Recenti studi effettuati mediante metodiche immuno-enzimatiche di terza generazione hanno mostrato una frequenza di pazienti in dialisi HCV RNA positivi/anti-HCV negativi pari a 0.23% (72) e poiché una diagnosi precoce può comportare migliori possibilità di risposta alla terapia, la **ricerca dell'HCVRNA** con tecnica molecolare di sensibilità ≥ 50 UI/ml che consenta già dopo 15 giorni di evidenziare l'avvenuto contagio è da preferirsi. Recentemente è stato introdotto un test immunoenzimatico che valuta quantitativamente la presenza dell'antigene core dell'HCV e consente la diagnosi dopo 30 giorni dal contagio. Il test non ha sensibilità elevata, ma essendo la carica virale più alta in fase acuta potrebbe trovare una promettente indicazione in questo contesto considerando anche i costi inferiori rispetto a quelli dell'HCV RNA (6). Studi prospettici e controllati che avvalorino la sua accuratezza diagnostica sono tuttavia necessari.). Poiché, come in assenza di ESRD, il genotipo è il principale predittore di risposta alla terapia, è opportuno, una volta accertata l'infezione, effettuare tale valutazione (73-75).

SCREENING DELL' INFEZIONE DA HCV "DE NOVO" NEI PAZIENTI IN TRATTAMENTO DIALITICO

ELISA di III generazione ogni mese

ALT ogni mese

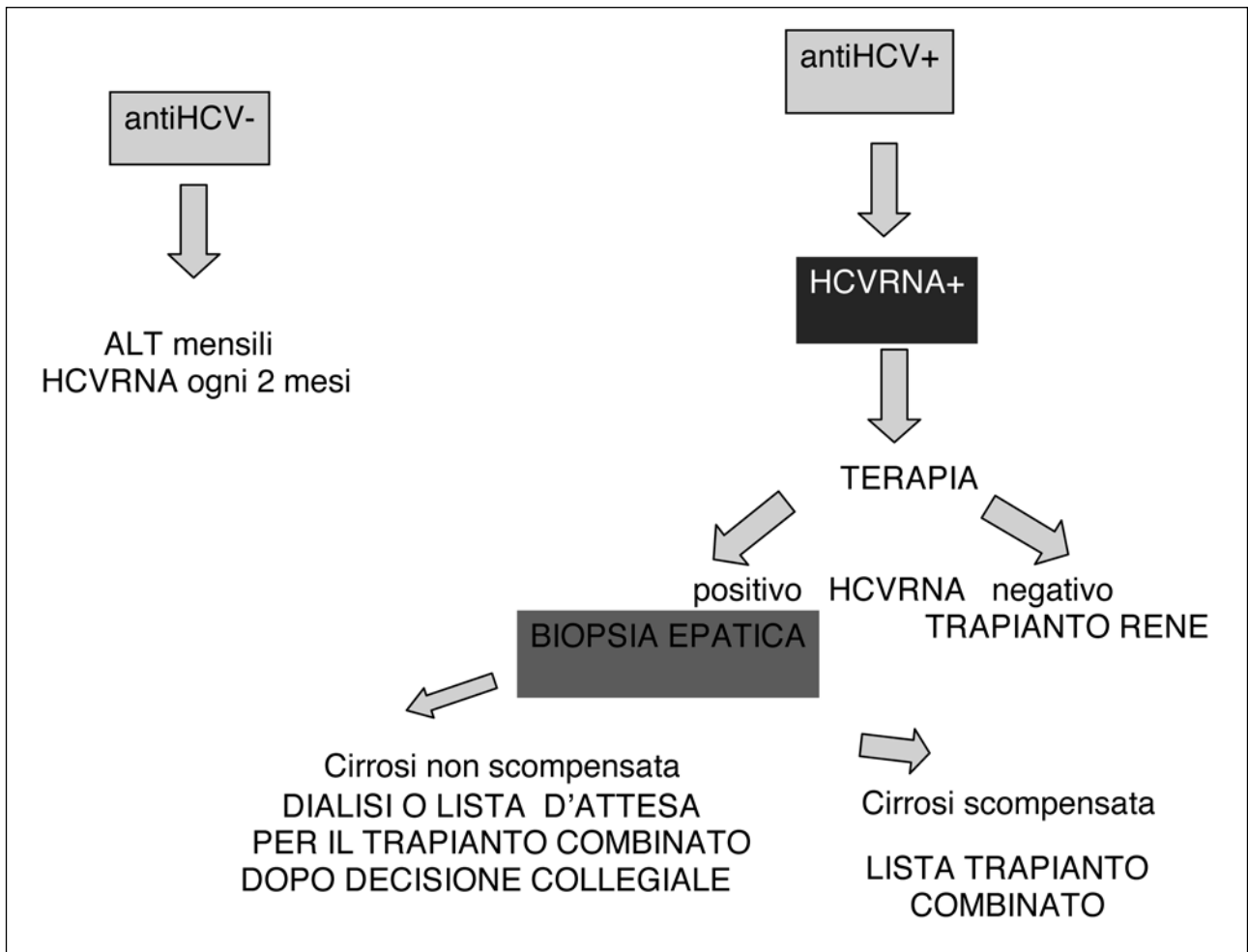
HCVRNA qualitativo in PCR ogni 2 mesi

ALGORITMO GESTIONALE IN ASSENZA DI CONTROINDICAZIONI ALLA TERAPIA

- 1) infezione e malattia già note → terapia
- 2) infezione neo diagnosticata con anti HCV, HCVRNA o ALT elevate → genotipo se non vi è evidenza clinica di cirrosi, salvo diverso parere del paziente o presenza di controindicazioni → terapia
- 3) infezione neo diagnosticata con anti HCV e HCVRNA, se evidenza clinica di cirrosi non scompensata → tentativo terapeutico



Fig. 1 Algoritmo diagnostico nel paziente con ESRD



LA DIAGNOSI DI HCV: POST-TRAPIANTO

Dopo trapianto di rene è frequente osservare nei pazienti HCV positivi un incremento delle ALT. Spesso si registra alternanza di picchi e riduzioni per cui il monitoraggio va ripetuto regolarmente nel tempo. Le ALT possono anche restare entro il limite del range di riferimento nonostante la positività dell'HCV RNA; la condizione di portatore di HCV con transaminasi persistentemente normali è stata descritta nel 10% dei trapiantati HCV positivi in presenza di lesioni istologiche minime.

Dopo il trapianto renale, i livelli di HCVRNA subiscono incrementi asintomatici, ma rilevanti, probabilmente dovuti allo stato di immunosoppressione, come è stato dimostrato sia dopo l'uso di mofetil micofenolato che dopo steroidi. Non è dimostrato se livelli di HCV RNA si associno ad accelerata progressione del danno epatico. Pertanto sarebbero auspicabili studi che valutino prospetticamente se la determinazione quantitativa dell'HCVRNA sia utile per modulare la terapia immunosoppressiva ed in particolare la scelta dell'inibitore della calcineurina.

La biopsia epatica rappresenta il gold standard per la stadiazione e la prognosi della malattia epatica (76). E' in corso di valutazione nel paziente uremico l'utilizzo di tecniche non invasive come il Fibroscan (77). La progressione istologica del danno epatico dopo il trapianto renale in rapporto ai livelli di virus e al tipo di immunosoppressione rappresenta argomento di discussione.

La maggior parte degli studi prospettici che abbiano valutato i pazienti prima e dopo il trapianto di rene, non riporta la stadiazione istologica dell'epatopatia prima del trapianto di rene. E' difficile, pertanto, stabilire la percentuale ed il grado di progressione del danno istologico durante la dialisi e dopo trapianto di rene. Sottoporre il paziente in trattamento dialitico a biopsia epatica comporta rischio di sanguinamento per cui, nella maggior parte degli studi, l'aumento delle ALT è stato impiegato come un marcatore surrogato di danno epatico dopo trapianto di rene (66). Poiché, generalmente, la malattia epatica diventa evidente diversi anni dopo il trapianto, una biopsia epatica da confrontarsi con quella pre-trapianto dovrebbe essere richiesta, con le dovute eccezioni, dopo alcuni anni di immunosoppressione sulla base dei segni clinici e delle alterazioni biochimiche individuali.

QUADRI ISTOPATOLOGICI

Nei candidati al trapianto di rene

Nei pazienti con malattia renale cronica terminale e nei soggetti che ricevono il trapianto di rene, i quadri morfologici dell'epatite C mostrano lesioni sovrapponibili a quelle che si osservano in assenza di patologia renale. La prevalenza delle lesioni caratteristiche dell'infezione HCV (follicoli portalì, steatosi, lesioni duttali e siderosi) è simile. È importante evidenziare come nessuno studio abbia documentato una correlazione tra la gravità del danno istologico, il livello delle transaminasi, il genotipo e la carica virale. Anche la durata della dialisi non sembra influenzare la gravità dei quadri istologici (78).

Ad eccezione delle forme di epatite fibrosante colestatica che è stata osservata esclusivamente in soggetti immunodepressi e che si manifesta in una piccola percentuale di casi dopo il trapianto renale, i dati disponibili concordano nel rilevare che nei soggetti con ESRD e nei trapiantati l'epatopatia HCV-correlata è spesso caratterizzata da lesioni istologiche poco severe. Nello studio di Gliklich et al. (79) su 22 casi, la maggior parte dei soggetti con ESRD aveva malattia epatica caratterizzata da basso grado di attività necro-infiammatoria e bassa prevalenza di fibrosi severa: solo un paziente presentava fibrosi di stadio 3 (4.5%) e nessuno cirrosi. Lo studio di Martin et al. ha dimostrato che, indipendentemente dai livelli delle transaminasi, tutti i soggetti presentavano un danno istologico (fibrosi nel 79% e cirrosi nel 25% dei casi); tuttavia, l'elevata percentuale di pazienti candidati al doppio trapianto di fegato e rene, in questo studio, potrebbe avere selezionato pazienti con una malattia più severa. Il danno necro-infiammatorio anche in questo studio è comunque risultato modesto (65).

Dopo il trapianto di rene

I dati istologici nei pazienti sottoposti a trapianto di rene sono limitati (80). Rao et al. hanno riportato uno studio su una ampia corte di pazienti con epatite cronica, all'epoca definita non-A non-B. In questo studio, i pazienti, valutati con biopsie seriate, dimostravano progressione del danno epatico dopo trapianto di rene (76). Su 26 casi studiati da Giordano (81) con biopsia epatica eseguita dopo 10 anni di infezione da HCV e dopo 5 anni di terapia immunosoppressiva, il danno epatico era evidente nel 73% dei casi con attività minima e nel 54% dei casi con attività lieve. Nessuno aveva attività di malattia di grado severo; in un solo soggetto è stata dimostrata cirrosi epatica ed in tutti i rimanenti fibrosi portale o periportale, ma non fibrosi settale. Anche Aroldi, valutando in maniera retrospettiva pazienti con biopsia pre- e post-trapianto di rene, ha registrato una progressione della fibrosi nel 71% dei casi (82).

Alcuni studi hanno confrontato soggetti con insufficienza renale cronica terminale e soggetti trapiantati, ma solo 2 hanno utilizzato gruppi appaiati per età, sesso, epoca e durata di infezione. Nello studio di Alric et al. (83) non è stata osservata nessuna differenza nel grado di attività e nello stadio della fibrosi tra soggetti sottoposti a trattamento dialitico e soggetti trapiantati, anche se lo score della fibrosi era maggiore nei trapiantati. Zylberberg et al (84) hanno dimostrato che in 28 pazienti trapiantati di rene la progressione della fibrosi (in 2 biopsie consecutive ottenute a distanza di 7.1 ± 4 anni) è significativamente maggiore che in un gruppo di soggetti immunocompetenti HCV positivi con funzione renale conservata appaiato per caratteristiche di base. La mortalità dovuta ad epa-

topatia è risultata più elevata nel gruppo dei trapiantati rispetto ai controlli (80).

Nello studio di Perez, i soggetti trapiantati dimostravano maggiore prevalenza di fibrosi settale e necrosi confluyente a confronto dei pazienti con ESRD (85). La necrosi confluyente non era generalmente osservata in contesti diversi dal trapianto e poteva riconoscere una eziologia tossica piuttosto che virale. Indipendentemente dalla eziopatogenesi, questa lesione può contribuire alla più rapida progressione verso la cirrosi come avviene anche nei soggetti trapiantati di fegato (86).

In complesso, i risultati ottenuti dalla valutazione istologica del paziente trapiantato suggeriscono che, sia i differenti protocolli di immunosoppressione che l'entità del danno epatico pre-esistente, potrebbero avere un ruolo nella progressione del danno istologico dopo trapianto di rene.

Nella Tabella 3 sono riportati i principali studi nei pazienti con infezione da HCV sottoposti a trapianto di rene in cui sia stata effettuata una valutazione istologica puntiforme e/o seriata.

Tabella 3. Danno epatico istologicamente accertato in una o più biopsie epatiche nei pazienti HCV positivi trapiantati di rene

Autore	Pazienti HCV positivi	Fibrosi severa o Cirrosi (%) I biopsia	Fibrosi severa o Cirrosi (%) II biopsia
<i>Pol 1990</i>	31	17	50
<i>Rao 1993</i>	72	21	60
<i>Rostaing 1995</i>	78	5	-
<i>Gicklich 1999</i>	174	6.7	-
<i>Lee 2001</i>	136	6.6	-
<i>Alric 2002</i>	30	20	30
<i>Zylberberg 2002</i>	28	0	21
<i>Giordano 2003</i>	45	3	-
<i>Aroldi 2005</i>	209	14	44
<i>Perez 2006</i>	38	21	-

In definitiva, nel paziente con ESRD, la severità della malattia epatica dipende dall'epoca del contagio e le lesioni istologiche possono non essere severe.

Dopo trapianto di rene molti studi evidenziano un maggior rischio di progressione del danno epatico. Tale progressione è influenzata dalla presenza dell'immunosoppressione e dal tipo di farmaci usati. Mancano studi in cui siano state effettuate biopsie pre- e post-trapianto di rene.

LA TERAPIA ANTIVIRALE

a) END STAGE RENAL DISEASE

La necessità di migliorare la sopravvivenza dei pazienti HCV positivi con ESRD e di ridurre il numero delle complicanze renali dopo il trapianto richiede di valutare l'opportunità del trattamento antivirale dei pazienti in trattamento dialitico (87-88).

Tuttavia, la terapia antivirale, in questi pazienti, è ancora un problema aperto. La farmacocinetica dell'IFN nei pazienti sottoposti ad emodialisi indica che la clearance dell'IFN è sostanzialmente ridotta e la concentrazione di IFN considerevolmente aumentata rispetto a quella dei pazienti con normale funzione renale. La dose di 3 MU per tre volte a settimana comporta un'area sotto la curva (AUC) di 756 ± 223 IU/h/ml che è superiore a quella di 324 ± 223 IU/h/ml ottenuta nei pazienti non uremici con dosaggio di IFN doppio, pari a 6 MU per tre volte a settimana e l'emivita plasmatica del farmaco è risultata di 10 ± 2.4 h, rispetto a 6 ± 1.6 h osservata nei non uremici (89).

La monoterapia con interferone

Sono stati pubblicati diversi piccoli trials clinici riguardanti la terapia dell'epatite cronica da HCV nei pazienti in dialisi. Due meta-analisi (74-75) hanno dimostrato che la risposta virologica sostenuta dopo interferone in monoterapia nel dializzato è del 30-40%, tuttavia la percentuale di drop out risulta più elevata (20%) a causa dell'accumulo dell'IFN, di co-morbilità quali cardiopatie, anemia, malnutrizione e dell'età spesso avanzata rispetto a quella dei non uremici (Tabella 4). È stato suggerito che anche nei pazienti dializzati la Early Virological Response (EVR) cioè la negativizzazione dell'HCV RNA entro le prime 8-12 settimane di terapia ed il genotipo non 1 si associno ad una risposta sostenuta (SVR) (90-91). La monoterapia con interferone convenzionale rimane l'approccio più collaudato (92-94)

Tabella 4 Studi clinici sulla monoterapia con interferone

Autore	Numero Pazienti	Tipo Studio	IFN MU	IFN mesi	FU Mesi	Drop Out%	SVR
<i>Koenig (1994)</i>	37	Coorte	5	4	9	38	30% (11/37)
<i>Pol (1995)</i>	15	Pilota	3	6	18	5	20% (3/15)
<i>Raptopoulou (1995)</i>	19	Coorte	3	6	14	31	68% (3/19)
<i>Fernandez (1997)</i>	14	RCT	1.5-3	6	12	53	21%(3/14)
<i>Izopet (1997)</i>	23	Coorte	3	6-12	19	5	52% (12/23)
<i>Chan (1997)</i>	11	Coorte	3	6	18	0	27% (3/11)
<i>Uchihara (1998)</i>	9	Coorte	3-6	6	6	33	33% (3/9)
<i>Benci (1998)</i>	10	Coorte	1	12	6	21	20% (2/10)
<i>Huraib (1999)</i>	17	Coorte	3	12	6	0	71% (12/17)
<i>Campistol (1999)</i>	19	RCT	3	6	21	51	42% (8/19)
<i>Espinosa (2001)</i>	13	Coorte	3	12	60	23	46% (6/13)
<i>Casanovas (2001)</i>	29	Coorte	3-1.5	12	6	30	62% (18/29)
<i>Hanrotel (2001)</i>	12	Coorte	3	12	6	16	33% (4/12)
<i>Degos (2001)</i>	37	Coorte	3-1.5	12	6	51	19% (7/37)
<i>Buargub (2006)</i>	35	Coorte	3	12	6	34.2	25.7% (9/35)
<i>Rocha (2006)</i>	46	Coorte	3	12	6	24	22% (10/46)
<i>Yildirim (2006)</i>	37	Coorte	3	6	15	2.7	54% (20/37)

La terapia antivirale combinata

Attualmente, il trattamento dei pazienti con infezione cronica da HCV si basa sull'associazione di interferone e ribavirina. La ribavirina ha comportato un incremento nella percentuale di risposte sostenute rispetto alla monoterapia con solo interferone, ma è associata in maniera dose-dipendente ad anemia emolitica grave tale da renderla, in alcuni casi, addirittura pericolosa per la vita. Tale anemia dipende dai livelli di ribavirina e poiché il farmaco viene eliminato per via renale, studi di farmacocinetica in pazienti con livelli di insufficienza renale di diversa gravità, hanno dimostrato che la concentrazione di ribavirina aumenta per il ridotto volume di distribuzione e la ridotta clearance. Una sostanziale riduzione nell'eliminazione della ribavirina si osserva nei pazienti con creatinina >2 mg/dl o con clearance <50 ml/min; durante la dialisi viene rimosso solo il 4% del farmaco (95). Quando la ribavirina raggiunge livelli sierici elevati, l'emolisi diventa significativa (96). Tali premesse teoriche hanno indotto ad impiegare la ribavirina in dialisi con molta caute-



la. Tuttavia i dati preliminari ottenuti in vivo sono risultati incoraggianti:

1) Tan et al. hanno trattato 5 pazienti con interferone $\alpha 2b$ 3 MU per 3 volte a settimana associando ribavirina con dosi variabili a partire da 200 mg al giorno, modulate successivamente sulla base dei livelli di emoglobina. La risposta virologica durante il trattamento è stata soddisfacente (4 pazienti hanno ottenuto la negativizzazione dell'HCVRNA), ma in tutti i casi si è sviluppata anemia importante che ha reso necessarie emotrasfusioni (97).

2) Bruchfeld et al. hanno effettuato uno studio pilota su pazienti in emodialisi in 5 casi di epatite cronica da HCV di genotipo 1 e uno di genotipo 4. Un paziente in dialisi peritoneale è stato trattato con interferone $\alpha 2b$ 3 MU per 3 volte a settimana e basse dosi giornaliere (200-400 mg) di ribavirina per un periodo totale di 24 settimane. La concentrazione di ribavirina veniva monitorata con HPLC per consentire una concentrazione target di 10-15 micromoli/l ritenuta ottimale per l'efficacia terapeutica sulla base di valutazioni su una popolazione di pazienti di riferimento senza insufficienza renale. Tali dosi venivano raggiunte con somministrazioni che variavano da 200 a 400 mg al giorno in tre somministrazioni a settimana ottenendo allo steady state un dosaggio medio di ribavirina di 171-297 mg. Nonostante 5 pazienti fossero risultati negativi alla fine della terapia di combinazione, solo uno ha avuto una risposta sostenuta (98).

3) Mousa et al, utilizzando sempre la ribavirina in combinazione con l'interferone standard, hanno cercato di stabilire, in uno studio pilota, la durata ottimale della terapia. Ha usato in associazione interferone $\alpha 3$ MU per 3 volte a settimana e ribavirina 200 mg per 3 giorni a settimana in 2 gruppi di pazienti trattati per 24 (9 pazienti) o 48 settimane (11 pazienti). Le risposte virologiche sostenute sono risultate rispettivamente del 66% e del 55% (99).

In nessuno di questi studi è stato investigato il ruolo del genotipo come fattore predittivo.

Va sottolineato che gli studi sulla terapia di combinazione con ribavirina sono preliminari e non vi sono dati sufficienti a sostenere l'uso indiscriminato della terapia antivirale di combinazione nei pazienti con insufficienza renale. L'utilizzo della ribavirina nei pazienti con insufficienza renale cronica dipende comunque da alcune procedure: 1)il controllo settimanale dell'ematocrito, 2)la riduzione della dose di ribavirina, 3)l'uso di alte dosi di eritropoietina per correggere l'anemia 4) l'uso di ferro endovenoso associato all'eritropoietina prima dell'inizio della terapia al fine di favorire l'azione dell'eritropoietina in questi pazienti. Pertanto, vi è la necessità di studi prospettici e controllati che stabiliscano come ottimizzare i dosaggi e la frequenza delle somministrazioni nella terapia di combinazione.

Interferoni peghilati

L'avvento degli interferoni peghilati ha costituito una nuova possibilità terapeutica anche per i pazienti in dialisi (100). Risultati preliminari sono stati riportati su piccole casistiche (Tabella 5). Lo studio più recente è stato condotto negli USA da Russo: 16 pazienti sono stati randomizzati al trattamento con PEG-Interferone $\alpha 2b$, 1.0 mcg/Kg/settimana (9 pazienti) oppure 0.5 mcg/Kg/settimana (7 pazienti) per 48 settimane. Ad una bassa percentuale di SVR, in questo studio si aggiungeva una elevata percentuale di intolleranza. Anche se età avanzata, razza afro americana e grado avanzato di epatopatia possono aver ridotto le percentuali di risposta, gli Autori concludevano che l'uso dell'interferone peghilato non aveva fornito risultati migliori dell'interferone tradizionale (101). Lo studio controllato di Kokoglu et al. su un piccolo gruppo di pazienti trattati con PEG-Interferone $\alpha 2a$ a 135 mcg/settimana ha raggiunto conclusioni opposte (102). Lo studio pilota di Sporea et al. su 10 casi ha dimostrato SVR del 30% dopo PEG-Interferone $\alpha 2a$ 180mcg poi ridotti a 135 in 2 casi, ma la percentuale di drop out è stata del 40% (103). Annichiarico e Siciliano hanno ottenuto una risposta virologica sostenuta in 2 dei 6 pazienti trattati per 48 mesi con PEG-interferone $\alpha 2b$ (104). Teta con PEG-Interferone $\alpha 2a$ a dosi variabili da 180 a 90 mcg ha dimostrato SVR in 2 su 3 pazienti trattati per 48 mesi (105). Kamal et al, utilizzando PEG-Interferone $\alpha 2b$ anche alla dose di 0,5 mcg/Kg in pazienti che avessero contratto un'epatite acuta da HCV seguiti per un anno, ha dimostrato elevate percentuali di SVR (106).

Sulla combinazione di PEG-Interferone e ribavirina esistono pochissimi dati: Bruchfeld et al. in uno studio pilota hanno trattato 6 pazienti emodializzati cronici con ribavirina e Peg-Interferone $\alpha 2a$ alla dose di 135 mcg (n=4) o con PEG-Interferone $\alpha 2b$ (n=2) alla dose di 50 mcg/Kg dimostrando una percentuale di risposta del 50%, senza elevate percentuali di sospensioni della terapia. La dose di ribavirina utilizzata era stata opportunamente ridotta a 170-300 mg/die (107).

Rendina et al hanno dimostrato, in uno studio esplorativo su 25 pazienti di cui il 54% infettato con genotipo 2a, una SVR del 97% dopo trattamento con interferone peghilato $\alpha 2a$ al dosaggio di 135 μ g e ribavirina al dosaggio di 200 mg al giorno o a giorni alterni a seconda della tollerabilità (108).

Tabella 5. Studi clinici effettuati con gli interferoni peghilati

Autore	N. pazienti	HCV 1	PEG IFN	Dosi	Durata	Drop-outs	Pazienti responder/totale
<i>Teta 2005</i>	3	2/3	α -2a	180-90 μ g	48	0	2/3
<i>Kokoglu 2006</i>	12	uk	α -2a	135 μ g	48	0	9/12
<i>Annichiarico 2006</i>	6	6/6	α -2b	0.6-1.1 μ g/Kg	24	2	2/6
<i>Sporea 2006</i>	10	uk	α -2a	180 μ g	48	4	3/6
<i>Russo 2006</i>	9	8	α -2b	1 μ g/Kg	48	5	2/9
<i>Kamal 2006</i>	25	uk	α -2b	0.5	12	1	16/25
	24			1 μ g/Kg		4	17/24



Le evidenze disponibili al momento sul trattamento sono piuttosto consolidate riguardo la monoterapia con interferone standard, mentre sono ancora limitate sia per quanto riguarda l'uso dei peghilati che per quanto riguarda i dosaggi di ribavirina da utilizzarsi nella terapia di combinazione. E' consigliabile, come nei pazienti non uremici, un ciclo di terapia antivirale di durata variabile a seconda del genotipo: 48 settimane per i genotipi 1 e 4, e 24 settimane nei pazienti con genotipo 2 o 3. E' raccomandabile, al fine di evitare eventuali crisi di rigetto post RT da accumulo di IFN, un periodo di wash-out di 4 o 8 settimane dopo la fine del ciclo di terapia antivirale (IFN convenzionale e Peg-IFN, rispettivamente) prima dell'inserimento in lista per trapianto di rene.

PAZIENTI CON ESRD IN TRATTAMENTO DIALITICO: QUALE TERAPIA?

Esistono evidenze solide sulla sicurezza della monoterapia con IFN standard ricombinante o naturale

L'utilizzo della combinazione di interferone standard e ribavirina dipende dall'adozione di specifiche precauzioni.

Sono necessarie maggiori evidenze su quali siano le dosi e la frequenza di somministrazione più appropriate per ottenere una maggiore efficacia con la combinazione di interferone e ribavirina rispetto alla monoterapia, pertanto l'impiego di ribavirina dovrà essere confermato da ulteriori trials clinici

La revisione critica della letteratura incoraggia trials clinici controllati attraverso cui valutare efficacia e tollerabilità degli interferoni peghilati α -2a o 2b.

b) CANDIDATI AL TRAPIANTO DI RENE

Sono stati pubblicati alcuni studi sulla terapia antivirale nell'epatopatia HCV correlata nei pazienti candidati al trapianto di rene (109-110). In queste sperimentazioni cliniche, l'interferone è stato in grado di eradicare l'HCV prima del trapianto e la risposta alla terapia antivirale si è protratta per un consistente periodo di tempo dopo il trapianto. Lo studio di Kamar et al., che ha incluso 55 pazienti anti-HCV positivi/HCV RNA positivi trattati con interferone standard 9 MU/settimana per 6-12 mesi, 16 dei quali successivamente sottoposti a trapianto, ha dimostrato SVR persistente nei trapiantati dopo un periodo medio di osservazione di 22.5 mesi, nel 38% dei casi (111). Pertanto, una volta raggiunta, la risposta persiste anche dopo terapia immunosoppressiva.

Cruzado ha documentato, nei casi trattati con Interferone prima del trapianto di rene riduzione dell'insorgenza della glomerulonefrite membrano-proliferativa HCV-associata insorta "de novo" dopo trapianto. Su 15 riceventi HCV positivi, solo il 6.7% ha sviluppato la glomerulonefrite rispetto al 19% dei riceventi HCV positivi non sottoposti ad interferone prima del trapianto di rene ($P < 0.001$) (112).



LA TERAPIA NEI PAZIENTI TRAPIANTATI

Dopo trapianto di rene, non si dispone al momento di terapia antivirale dell'epatopatia HCV correlata che sia efficace e tollerata. Negli anni '90 sono stati pubblicati alcuni studi sull'uso dell'interferone. Si tratta quasi sempre di studi non controllati e su un numero limitato di pazienti (113).

L'interferone, per le sue proprietà immunomodulanti, è stato associato alla comparsa di rigetto sia acuto che cronico nel 15-60% dei casi. Pertanto, il suo utilizzo anche in combinazione con la ribavirina è stato accettato solo in caso di diagnosi di epatite fibrosante colestatica.

L'unico studio prospettico e controllato è quello di Rostaing et al che ha dimostrato rigetto acuto resistente ai corticosteroidi nel 36% dei casi dopo follow-up di un anno dal trapianto di rene ma nessuna risposta virologica sostenuta (114). Uno studio non controllato con dosi di IFN di 1 MU per 3 volte a settimana e di ribavirina di 600 mg al giorno per 48 settimane ha invece documentato una risposta sostenuta nel 36% dei casi (115). Tang et hanno dimostrato SVR in 3 dei 4 pazienti trapiantati con infezione acuta da HCV "de novo" trattati con la combinazione per 48 settimane (116). Anche nella terapia di combinazione dopo trapianto, le interruzioni per l'insorgenza di rigetto acuto sono risultate elevate.

PROBLEMI APERTI IN TERAPIA

Al momento dopo trapianto renale non esiste terapia sicura ed efficace: l'interferone comporta rischio di rigetto acuto e/o cronico di rene.

L'infezione da HCV deve pertanto essere trattata prima del trapianto, considerando anche che le possibilità di risposta sono più elevate nei pazienti con infezione recente.

L'associazione con ribavirina comporta rischio di severa anemia e potrebbe favorire la progressione della fibrosi. Dovrebbe essere riservata solo per quei pazienti che abbiano sviluppato epatite fibrosante colestatica.

La percentuale di sospensione della terapia antivirale è molto elevata.

Terapie alternative all'interferone

Gli studi che hanno valutato ribavirina ed amantadina in monoterapia sono studi pilota, non hanno ottenuto o non riportano risposte virologiche sufficienti. Il loro uso in monoterapia non può essere raccomandato (117).

RISCHIO DI TRASMISSIONE NEL TRAPIANTO

Trapianto di rene da donatore anti-HCV positivo in ricevente anti-HCV negativo

Con l'utilizzo di test ELISA di III generazione che garantiscono sensibilità del 100% e valore predittivo negativo del 100%, il rischio di trasmissione dell'HCV da un donatore anti-HCV negativo è improbabile. Lo screening attraverso la ricerca dell'anticorpo anti-HCV che porti al solo uso di reni da donatori HCV negativi è ritenuta una strategia sicura. Al contrario, l'utilizzo di reni da donatori anti-HCV positivi in riceventi anti HCV negativi è proibito in Italia ed in molti Paesi per la elevata frequenza di trasmissione dell'HCV. Attualmente, il trapianto di rene da portatore HCV positivo a ricevente anti-HCV negativo può venire effettuato previa consenso informato solo in caso di urgenza clinica comprovata (116). Dati recenti suggeriscono che l'infezione da HCV acquisita in condizioni di massima immunosoppressione (al momento del trapianto di rene o subito dopo), possa essere particolarmente aggressiva (118).

Trapianto da donatore anti-HCV positivo in riceventi anti-HCV positivi

In considerazione delle lunghe liste d'attesa per trapianto di rene, in molti Paesi è stata valutata l'opportunità di espandere il pool dei donatori includendo donatori anti-HCV positivi (119-120).

Morale et al. hanno dimostrato, come non vi fossero differenze nella sopravvivenza del paziente, dell'organo trapiantato o nel tipo di epatopatia tra riceventi anti-HCV positivi che avevano ricevuto reni da donatori anti-HCV positivi rispetto a riceventi anti-HCV positivi trapiantati con reni di donatori anti-HCV negativi. Tuttavia, il periodo di osservazione di questo studio è piuttosto breve (121). Altri studi non hanno dimostrato differenze di sopravvivenza né del paziente, né del rene trapiantato tra riceventi anti-HCV positivi che ricevono reni da donatori anti-HCV positivi e riceventi anti-HCV positivi che ricevono reni da donatori anti-HCV negativi (122-124). Tutti gli autori sottolineano come un simile utilizzo degli organi possa portare alla riduzione delle liste d'attesa e alla riduzione della mortalità correlata al periodo d'attesa (125).

Tuttavia, vi sono alcuni studi che hanno condotto a conclusioni differenti: Abbott et al, in uno studio retrospettivo, hanno dimostrato che il trapianto di reni da donatori anti-HCV positivi correlava in modo significativo ed indipendente con ridotta sopravvivenza nei riceventi di trapianto di rene da cadavere. Questo dato è stato riportato sia per i riceventi anti-HCV positivi, sia per quelli anti-HCV negativi, dopo almeno 2 anni di follow-up (126). Lo studio di Abbott et al. ha alcune limitazioni: negli USA lo screening dei dializzati non viene effettuato periodicamente per cui non è possibile escludere casi di sieroconversione pre-trapianto; inoltre la mancanza di dati istologici e di informazioni sulla terapia potrebbero indurre ad ipotizzare l'esistenza di un rischio dipendente da fattori del ricevente più che del donatore (127). In definitiva, un potenziale rischio connesso all'uso di reni da donatori anti HCV positivi non può attualmente essere escluso.



Trapianto da donatore anti HCV positivo in ricevente anti-HCV positivo/HCV RNA positivo

Una scelta alternativa potrebbe essere quella di trapiantare i reni di donatori anti-HCV positivi in riceventi anti-HCV positivi con replicazione virale accertata (HCV RNA positivi). Attualmente nel nostro Paese è in corso una sperimentazione clinica che prevede l'uso di reni da donatori HCV positivi in pazienti riceventi anti-HCV positivi/HCV RNA positivi dopo appropriato consenso informato (127). Viceversa, l'uso di reni da donatori anti-HCV positivi in riceventi anti-HCV positivi, ma HCV RNA negativi non è raccomandato perchè potrebbe esporre al rischio di riattivazione dell'infezione post-RT. Morales et al hanno evidenziato come non vi fossero differenze sia nell'entità del danno epatico che nella sopravvivenza del paziente tra riceventi HCV RNA positivi di reni di donatori anti-HCV positivi rispetto a riceventi anti-HCV positivi in cui sia stato trapiantato un rene di un donatore anti HCV negativo (128).

Al contrario, sono stati riportati casi di reinfezione dopo un trapianto da donatore positivo a ricevente anti HCV positivo, ma HCV RNA negativo. Come dimostrano studi sugli scimpanzé, infatti, una prima infezione da HCV non induce una risposta immunitaria protettiva rispetto a successive infezioni con diverso genotipo (129). La comparsa di nuova replicazione per trasmissione "de novo" in soggetti virologicamente quiescenti, rappresenta, pertanto, un rischio considerato anche che le manifestazioni cliniche della superinfezione da HCV nei trapiantati di rene non sono definite. Uno studio multicentrico (130) non ha mostrato alcun impatto dell'infezione con singolo o con multipli genotipi sulla sopravvivenza del paziente trapiantato, anche se sono stati segnalati casi di epatopatia importante dopo sovrainfezione da parte di un genotipo differente dopo trapianto di rene in un soggetto già infettato con un determinato genotipo (131-132).

Attualmente le metodiche molecolari per rivelare la presenza dell'HCVRNA nel donatore richiedono procedure tali da non poter assicurare una risposta in tempo reale, tuttavia è possibile che in futuro si disponga di metodiche ed organizzazione che permettano l'attuarsi della strategia più sicura: quella di trapiantare donatori anti-HCV positivi/HCVRNA positivi in riceventi HCV RNA positivi con uguale genotipo.

Conclusioni

La strategia di usare reni di donatori anti-HCV positivi selezionati, in riceventi anti-HCV positivi è sostenuta dal fatto che una permanenza prolungata nella lista di attesa per trapianto di reni è di per se associata a rischio di morte più elevato rispetto alla strategia di ricevere organi da donatore anti-HCV positivo (133). Attualmente, pertanto, il trapianto di rene da donatori anti-HCV positivi in riceventi anti-HCV negativi viene considerato a rischio aumentato ma accettabile. E' auspicabile che in attesa dei risultati del protocollo nazionale, il trapianto da anti-HCV positivo sia offerto a riceventi anti-HCV positivi/HCV RNA positivi, attraverso consenso informato secondo le direttive del Centro Nazionale Trapianti (CNT).



Questionario inviato ai principali centri di trattamento dialitico e/o trapianto in Italia

- 1) Lei è un nefrologo, un chirurgo dei trapianti (rene/fegato/entrambi) od un epatologo?
- 2) Quanti trapianti di rene vengono effettuati presso la sua istituzione?
- 3) Si effettuano anche trapianti di fegato?
- 4) Come viene posta diagnosi di HCV positività?
- 5) Si effettuano biopsie nei pazienti in dialisi? Si effettuano biopsie nelle fasi pre trapianto renale o alla diagnosi di HCV?
- 6) Le biopsie epatiche vengono ripetute nel tempo?
- 7) Sono biopsie epatiche per cutanee o transgiugulari?
- 8) I pazienti con insufficienza renale/uremia vengono trattati con interferone?
- 9) Quali sono le indicazioni all'uso dell'interferone?
- 10) Quale tipo di interferone viene usato?
- 11) Viene impiegata la ribavirina?
- 12) A quale dosaggio?
- 13) Chi dà l'indicazione alla terapia antivirale?
- 14) Il paziente anti-HCV positivo riceve organi HCV positivi?
- 15) I pazienti con anti-HCV positività vengono sottoposti a terapia con interferone dopo il trapianto di rene?



Bibliografia

- 1) M. Jadoul, J.L. Poignet, C. Geddes, F. Locatelli, C. Medin, M. Krajewska, G. Barril, E. Scheuermann, S. Sonkodi, P. Goubau and the HCV Collaborative Group. The changing epidemiology of hepatitis C virus (HCV) infection in haemodialysis: European multicentre study. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 904-909.
- 2) N. Petrosillo, P. Gilli, D. Serraino, P. Dentico, A. Mele, P. Ragni, V. Puro, C. Casalino, G. Ippolito. Prevalence of infected patients and understaffing have a role in hepatitis C virus transmission in dialysis. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 1004-1010.
- 3) F.Fabrizi, F.F. Poordad, P. Martin. Hepatitis C Infection and the Patient With End-Stage Renal Disease. *Hepatology* 2002; 36: 3-10.
- 4) A. Zampieron, H. Javaseken, M. Elseviers, E. Lindley, J.Y. De Vos, R. Visser, M. Harrington. European study on epidemiology and management of hepatitis C virus infection in the haemodialysis population. Part 3 : prevalence and incidence. *EDTNA ERCA J* 2006; 32: 42-44.
- 5) F. Conte. Registro Italiano Dialisi e Trapianto (RIDT). Report 2004. Congresso Nazionale Società Italiana Nefrologia. Roma, 24-27 Maggio 2006.
- 6) F. Fabrizi, A. De Vecchi, G. Lunghi, P. Martin. *De novo* HCV infection among dialysis patients: a prospective study by HCV core antigen assay. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 861-869.
- 7) A. Di Napoli, P. Pezzotti, D. Di Lallo, N. Petrosillo, C. Trivelloni, S. Di Giulio, The Lazio Dialysis Registry. Epidemiology of hepatitis C virus among long-term dialysis patients: a 9-year study in an Italian Region. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 629-637.
- 8) V. Sypsa, M. Psychogiou, A. Katsoulidou, G. Skoutelis, S. Moutafis, V. Hadjiconstantinou, J. Kakavas, V. Kakapothaki, J. Boletis, A. Hatzakis. Incidence and patterns of hepatitis C virus seroconversion in a cohort of hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 334-343.
- 9) M. Lombardi, T. Cerrai, S. Geatti, S. Negroni, L. Pertusini, M. Pegoraro, G. Di Lullo. Results of a national epidemiological investigation on HCV infection among dialysis patients (Survey by the Italian Branch of EDTNA/ERCA). *J Nephrol* 1999; 12: 322-327.
- 10) L. Finelli L, J.T. Miller, J.I. Tokars, M.J. Alter, M.J. Arduino. National surveillance of dialysis-associated diseases in the United States, 2002. *Semin Dial* 2005; 18: 52-61.
- 11) J. Izopet, K. Sandres-Saune, N. Kamar, G. Salama, M. Dubois, C. Pasquier, L. Rostaing. Incidence of HCV infection in French hemodialysis units: a prospective study. *J Med Virol* 2005; 77: 70-76.
- 12) D.S. Batty, S.W. J. Swanson, A.D. Kirk, C.W. Ko, L.Y. Agodoa, K.C. Abbott. Hepatitis C virus seropositivity at the time of renal transplantation in the United States: associated factors and patient survival. *Am J Transplant* 2001; 1: 179-184.
- 13) S.M.G. Ghamdi, A.S. Al-Harbi. Hepatitis C virus sero-status in hemodialysis patients returning from holidays: another risk factor for HCV transmission. *Saudi J Kidney Dis Transplant* 2001; 12: 14-20.
- 14) A. Kashem, I. Nusairat, M. Mohamad. Hepatitis C virus among HD patients in Najran: prevalence is more among multicenters visitors. *Saudi J Kidney Dis Transplant* 2003; 14: 206-211.
- 15) R.B. Fissell, J.L. Bragg-Gresham, J.D. Woods, M. Jadoul, B. Gillespie, S.A. Hedderwick, H.C. Rayner, R.N. Greenwood, T. Akiba, E.W. Yung. Patterns of hepatitis C prevalence and seroconversion in hemodialysis units from three continents: The DOPPS. *Kidney Int* 2004; 65: 2335-2342.
- 16) CDC. Recommendations for preventing transmission of infections among chronic hemodialysis patients. *MMWR* 2001; 50 RR-5: 1-41.
- 17) M. Jadoul, C. Cornu, C. van Ypersele de Strihou. Universal precautions prevent hepatitis C virus transmission: a 54 month follow-up of the Belgian Multicenter Study. The Universitaires Cliniques St-Luc (UCL) Collaborative Group. *Kidney Int* 1998; 53: 1022-1025.
- 18) P. Gilli, S. Soffritti, E. De Paoli Vitali, P.L. Bedani. Prevention of hepatitis C virus in dialysis units. *Nephron* 1995; 70: 301-306.

- 19) E. Nakayama, T. Akiba, F. Marumo, C. Sato. Prognosis of anti-hepatitis C virus antibody-positive patients on regular hemodialysis therapy. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1896-1902.
- 20) C. Stehman-Breen, S. Emerson, D. Gretch, R.J. Johnson. Risk of death among chronic dialysis patients infected with HCV. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 629-634.
- 21) M. Espinosa, A. Martin-Malo, M.A. Alvarez de Lara, P. Alijama. Risk of death and liver cirrhosis in anti-HCV positive long-term haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1669-1674.
- 22) D. Marcelli, D. Stanhard, F. Conte, P.J. Held, F. Locatelli, F.K. Port. ESRD patient mortality with adjustment for comorbid conditions in Lombardy (Italy) versus the United States. *Kidney Int* 1996; 50: 1013-1018.
- 23) S. Saab, P. Martin, M. Brezina, G. Gitnick, H.F. Yee. Serum Alanine Aminotransferase in hepatitis C screening of patients on Hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 308-315.
- 24) D.A. Godkin, J.L. Bragg-Gresham, K.G. Koenig, R.A. Wolfe, T. Akiba, V.E. Andreucci, A. Saito, H.C. Rayner, K. Kurokawa, F.K. Port, P.J. Held, E.W. Young. Association of comorbid conditions and mortality in hemodialysis patients in Europe, Japan, and the United States: the dialysis outcomes and practice patterns study (DOOPS). *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 3270-3277.
- 25) P. Maisonneuve, L. Agodoa, R. Gellert, J.H. Stewart, G. Bucciante, A.B. Lowenfels, R.A. Wolfe, E. Jones, A.P. Disney, D. Briggs, M. McCredie, P. Boyle. Cancer in patients on dialysis for end-stage renal disease: an international collaborative study. *Lancet* 1999; 354: 93-99.
- 26) M. Espinosa, A. Martin-Malo, M.A. Alvarez de Lara, R. Gonzalez, M. Rodriguez, P. Aljama. Natural history of acute HCV infection in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2002; 58: 143-150.
- 27) M. Mizuno, T. Higuchi, M. Yanai, K. Kanmatsuse, M. Esumi. Dialysis-membrane-dependent reduction and adsorption of circulating hepatitis C virus during hemodialysis. *Nephron* 2002; 91: 235-242.
- 28) S. Badalamenti, A. Catania, G. Lunghi, G. Covini, E. Bredi, D. Brancaccio, M. Salvadori, G. Como, C. Ponticelli, G. Graziani. Changes in viremia and circulating interferon-alpha during hemodialysis in hepatitis C virus-positive patients: only coincidental phenomena ? *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 143-150.
- 29) H. Ishida, K. Tanabe, T. Tokumoto, T. Shimizu, H. Shimmura, T. Yoshioka, H. Toma. Hepatitis C virus decreases in patients with maintenance hemofiltration therapy. *Artif Organs* 2004; 28: 316-318.
- 30) M. Angelico, M. Morosetti, S. Passalacqua, M.G. Chiappini, S. Botta, D. Ombres, G. Splendiani, C.U. Casciani. Low levels of hepatitis C virus RNA in blood of infected patients under maintenance haemodialysis with high-bio-compatibility, high permeability filters. *Dig Liver Dis* 2000; 32: 724-728.
- 31) K. Kalantar-Zadeh, C. J. McAllister, L.G. Miller. Clinical characteristics and mortality in hepatitis C-positive haemodialysis patients: a population based study. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1662-1669.
- 32) F. Fabrizi, P. Martin, V. Dixit, S. Bunnapradist, G. Dulai. Meta-analysis: effect of hepatitis C virus infection on mortality in dialysis *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 1271-1277.
- 33) P. Mathurin, C. Mouquet, T. Poynard, C. Sylla, H. Benalia, C. Fretz, V. Thibault. Impact of hepatitis B and C virus on kidney transplantation outcome. *Hepatology* 1999; 29: 257-263.
- 34) T. Hanafusa, Y. Ichikawa, H. Kishikawa, M. Kyo, T. Fukunishi, Y. Yokado, A. Okyama. Retrospective study on the impact of hepatitis C virus infection on kidney transplant patients over 20 years. *Transplantation* 1998; 66: 471-476.
- 35) C. Legendre, V. Garrigue, C. Le Bihan, M.F. Mamzer-Bruneel, M.L. Chaix, P. Landais, H. Kreis, S. Pol. Harmful long term impact of hepatitis C virus infection in kidney transplant recipient. *Transplantation* 1998; 65: 667-670.
- 36) A. Bruchfeld, H. Wilczek, C.G. Elinder. Hepatitis C infection, time in renal-replacement therapy, and outcome after kidney transplantation. *Transplantation* 2004; 78: 745-750.
- 37) S. Pedrosa, L. Martins, I. Fonseca, L. Dias, A.C. Henriques, A.M. Sarmiento, A. Cabrita. Impact of hepatitis C virus on renal transplantation: association with poor survival. *Transplant Proc* 2006; 38: 1890-1894.
- 38) H.U. Mejer-Kriesche, A.O. Ojo, J.A. Hanson, B. Kaplan. Hepatitis C antibody status and outcomes in renal transplant recipients. *Transplantation* 2001; 72: 241-244.



- 39) B.J.G. Pereira, S. N. Natov, B.A. Bouthot, B.V.R. Murthy, R. Ruthazer, C.H. Schmid, A.S. Levey, The New England Organ Bank Hepatitis C Study Group. Effect of hepatitis C infection and renal transplantation on survival in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1998; 53: 1374-1381.
- 40) K.C. Abbott, K.L. Lentine, J.R. Bucci, L.Y. Agodoa, J.M. Koff, K.C. Holtzmuller, M.A. Schnitzler. Impact of diabetes and hepatitis after kidney transplantation on patients who are affected by hepatitis C virus. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 3166-3174.
- 41) R.D. Bloom, V. Rao, F. Weng, R.A. Grossman, D. Cohen, K.C. Mange. Association of hepatitis C with posttransplant diabetes in renal transplant patients on tacrolimus. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1370-1380.
- 42) S. Gourishankar, G.S. Jhangri, M. Tonelli, L.H. Wales, S.M. Cockfield. Development of diabetes mellitus following kidney transplantation: a Canadian experience. *Am J Transplant* 2004; 4: 1876-1882.
- 43) E. Akalin, B. Murphy, V. Segal, S. Ames, L. Daly, J.S. Bromberg. Rapid steroid withdrawal in hepatitis C virus-positive kidney transplant recipient. *Clin Transplant* 2004; 18: 384-398.
- 44) N. Kamar. Does cyclosporine have a beneficial effect on the course of chronic hepatitis C infection after renal transplantation ? *Transplant Proc* 2006; 38: 1329-1332.
- 45) F. Fabrizi, J. Bromberg, A. Elli, V. Dixit, P. Martin. Review article: hepatitis C virus and calcineurin inhibition after renal transplantation. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 657-666.
- 46) J. Collier, J. Heathcote. Hepatitis C viral infection in the immunosuppressed patient. *Hepatology* 1998; 27: 2-6.
- 47) A. Rimola, M.C. Londono, G. Guevara, M. Bruguera, M. Navasa M, X. Forns, M. Garcia-Retortillo, J.C. Garcia-Valdecasas, J. Rodes. Beneficial effects of angiotensin-blocking agents on graft fibrosis in hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Transplantation* 2004; 78: 686-692.
- 48) C.M. Toth, M.Pascual, R.T. Chung, F. Graeme-Cook, J.L. Dienstag, A.K. Bhan, A.B. Cosimi. Hepatitis C virus-associated fibrosing cholestatic hepatitis after renal transplantation: response to interferon-alpha therapy. *Transplantation* 1998; 66: 1254-1258.
- 49) I.M. Mahmoud, A.F. Elhabashi, E. Elsayy, A.A. El-Husseini, G.E. Sheha, M.A. Sobh. The impact of hepatitis C virus on renal graft and patient survival: A 9-year prospective study. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 131-139.
- 50) J.M. Morales, B. Dominguez-Gil, D. Sanz-Gujardo, J. Fernandez, E.F. Esquin. The influence of hepatitis B and hepatitis C virus infection in recipient on late renal allograft failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 72-76.
- 51) J.P. Forman, N. Tolkoff-Rubin, M. Pascual, J. Lin. Hepatitis C acute humoral rejection and renal allograft survival. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 3249-3255.
- 52) M.A. Gentil, J.L. Rocha, G. Rodriguez-Algarra, P. Pereira, R. Lopez, G. Bernal, J. Munoz, M. Narajo, J. Mateos. Impaired kidney transplant survival in patients with antibodies to hepatitis C virus. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 14: 2455-2460.
- 53) D. Hestin, F. Guillemin, N. Castin, A. Le Faou, J. Champigneulle, M. Kessler. Pretransplant hepatitis C virus infection. A predictor of proteinuria after renal transplantation. *Transplantation* 1998; 65: 741-744.
- 54) J.M. Cruzado, M. Carrera, J. Torras, J. M.Grinyo. Hepatitis C virus infection and *de novo* glomerular lesions in renal allografts. *Am J Transplant* 2001; 1: 171-178.
- 55) A. Aroldi, P. Lampertico, G. Montagnino, G. Lunghi, P.Passerini, M. Villa, M. Campise, B.M. Cesana, C. Ponticelli. Natural history of hepatitis C virus infection in adult renal graft recipients. *Transplant Proc* 2005; 37: 940-941.
- 56) F. Fabrizi, P. Martin, V. Dixit, S. Bunnapradist, G. Dulai. Hepatitis C virus antibody status and survival after renal transplantation: meta-analysis of observational studies. *Am J Transplant* 2005; 5: 1452-1461.
- 57) G. Stallone, A. Schena, B. Infante, S. Di Palo, A. Love, G. Maggio, E. Ranieri, L. Gesualdo, F.P. Schena, G. Grandaliano. Sirolimus for Kaposi's Sarcoma in renal-transplant recipients. *N Engl Med J* 2005; 352: 1317-1323.
- 58) J.F.Buell, T.G. Gross, E.S. Woodle. Malignancy after transplantation *Transplantation* 2003; 80: S254-S264.
- 59) E. Ridruejo, O.G. Mandò, M. Davalos, C. Diaz, A. Viches. Hepatocellular carcinoma development in renal allograft recipients. *Transplant Proc* 2005; 37: 2086-2088.

- 60) K. Yasuda, K. Okuda, N. Endo. Hypoaminotransferasemia in patients undergoing long term hemodialysis clinical and biochemical appraisal. *Gastroenterology* 1995; 109: 1295-1299.
- 61) J. Guh, Y. Lai, C.Y. Yang, S.C. Chen, W.L. Chuang, T.C. Hsu, H.C. Chen, W.Y. Chang, J.H. Tsai. Impact of decreased serum transaminase levels on the evaluation of viral hepatitis in hemodialysis patients. *Nephron* 1995; 99: 1969-1974.
- 62) M. Espinosa, A. Martin-Malo, M.A. Alvarez de Lara, S. Soriano, P. Alijama. High ALT levels predict viremia in anti-HCV positive HD patients if a modified normal range of ALT is applied. *Clin Nephrol* 2000; 54: 151-156.
- 63) R. Sterling, A. Sanyal, V. Luketic, R. Stravitz, A. King, A. Post, A. Mills, M. Contos, M. Shiffman. Chronic hepatitis C infection in patients with end stage renal disease: characterization of liver histology and viral load in patients awaiting liver transplantation. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 3576-3581.
- 64) F. Fabrizi, S. Bunnapradist, G. Lunghi, P. Martin. Kinetics of hepatitis C virus load during hemodialysis: novel prospectives. *J Nephrol* 2003; 18: 467-475.
- 65) P. Martin, D. Carter, F. Fabrizi, V. Dixit, A.J. Conrad, L. Artinian, V. Peacock, S. Han, A. Wilkinson, C.R. Lassman, G. Danovitch. Histopathological features of hepatitis C in renal transplant candidates. *Transplantation* 2000; 69: 1479-1483.
- 66) E. Gane, H. Pilmore. Management of chronic viral hepatitis before and after renal transplantation. *Transplantation* 2002; 74: 427-437.
- 67) M.W. Fried, M.L. Shiffman, K.R. Reddy, C. Smidh, G. Marinos, F.L. Goncales Jr, D. Haussinger, M. Diago, G. Carosi, D. Dhumeaux, A. Craxi, A. Lin, J. Hoffman, J. Yu. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 975-982.
- 68) M.P. Manns, J.G. McHutchison, S.C. Gordon, V. Rustgi, M. Shiffmann, R. Reindollar, Z.D. Goodman, K. Konry, M. Ling, J.K. Albrecht. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 958-965.
- 69) C. Mouquet, P. Mathurin, C. Sylla, H. Benalia, P. Opolon, P. Coriat, M.O. Bitker. Hepatic cirrhosis and kidney transplantation outcome. *Transplant Proc* 1997; 29: 2406.
- 70) G. Colloredo, M. Guido, A. Sonzogni, G. Leandro. Impact of liver biopsy size on histological evaluation of chronic viral hepatitis: the smaller the sample, the milder the disease. *J Hepatol* 2003; 39: 239-244.
- 71) S. Pol, F. Carnot, B. Nalpas, J.L. Lagneau, H. Fontaine, J. Serpaggi, L. Serfaty, P. Bedossa, C. Brechot. Reversibility of hepatitis C virus-related cirrhosis. *Hum Pathol* 2004; 35: 107-112.
- 72) P.M. Schneeberger, I. Keur, W. van der Vliet, K. van Hoek, H. Boswijk, A.M. van Loon, W.L. van Dijk, R.H. Kauffmann, W. Quint, L.J. van Doorn. Hepatitis C virus infection in dialysis centers in the Netherlands: a national survey by serological and molecular methods. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 1711-1715.
- 73) R.M. Perez, M.L. Ferraz, M.S. Figueiredo, D. Contado, S. Koide, A.P. Ferreira, M. Cendoroglo Neto, J.O. Medina Pestana, A.E. Silva. Unexpected distribution of hepatitis C virus genotypes in patients on hemodialysis and kidney transplant recipients. *J Med Virol* 2003; 69: 489-494.
- 74) M.W. Russo, C.D. Goldsweig, I.M. Jacobson, R.S. Brown. Interferon monotherapy for dialysis patients with chronic hepatitis C: an analysis of the literature on efficacy and safety. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1610-1615.
- 75) F. Fabrizi, G. Dulai, V. Dixit, S. Bunnapradist, P. Martin. Meta-analysis: Interferon for the treatment of chronic hepatitis C in dialysis patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 1071-1081.
- 76) K.V. Rao, R.W. Anderson, B.L. Kasiske, D.C. Dahl. Value of liver biopsy in the evaluation and management of chronic liver disease in renal transplant recipients. *Am J Med* 1993; 94: 241-250.
- 77) A. Varaut, H. Fontaine, J. Serpaggi, V. Verkarre, A. Vallet-Pichard, B. Nalpas, F. Imbertbismuth, P. Lebray, S. Pol. Diagnostic accuracy of the fibrotest in hemodialysis and renal transplant patients with chronic hepatitis C virus. *Transplantation* 2005; 80: 1550-1555.
- 78) D. Hestin. Hepatitis C after renal transplantation: histopathological correlations. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11 Suppl. 4: 52-53.
- 79) D. Glicklich, S.N. Thung, T. Kapoian, V. Tellis, J.F. Reinus. Comparison of clinical features and liver histology in hepatitis C positive patients and renal transplant recipient. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 159-163.



- 80) S. Pol, A. Debure, C. Degott, F. Carnot, C. Legendre, C. Brechot, H. Kreis. Chronic hepatitis in kidney allograft recipients. *Lancet* 1990; 25: 1450-1453.
- 81) H.M. Giordano, F.V.C. Alex, C.A.F. Escanhoela, N.F. Nishimura, R.L.S. Santos, K. L.S. Quadros, M. Mazzali, G. Alves-Filo, E.C. Soares. Chronic liver disease in kidney recipient in hepatitis C virus infection. *Clin Transplant* 2003; 17: 195-199.
- 82) A. Aroldi, P. Lampertico, G. Montagnino, P. Passerini, M. Villa, M.R. Campise, G. Lunghi, A. Tarantino, B.M. Cesana, P. Messa, C. Ponticelli. Natural history of hepatitis B and C in renal allograft recipients. *Transplantation* 2005; 79: 1132-1136.
- 83) L. Alric, V. Di-Martino, J. Selves, P. Cacoub, F. Charlotte, D. Reynaud, J.C. Piette, J.M. Pèron, J.P. Vinel, D. Durand, J. Izopet, T. Poynard, M. Duffaut, L. Rostaing. Long-term impact of renal transplantation on liver fibrosis during hepatitis C virus infection. *Gastroenterology* 2002; 123: 1494-1499.
- 84) H. Zylberberg, B. Nalpas, F. Carnot, H. Skhiri, H. Fontaine, C. Legendre, H. Kreis, C. Brechot, S. Pol. Severe evolution of chronic hepatitis C in renal transplantation: a case control study. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 129-133.
- 85) R. M. Perez, A S. P. Ferreira, J O. Medina-Pestana, M Cendoroglo-Neto, V.P. Lanzoni, A.E B. Silva, M.L.G. Ferraz. Is Hepatitis C More Aggressive in Renal Transplant Patients Than in Patients With End-Stage Renal Disease? *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 444-448.
- 86) M. Guido, S. Fagioli, G. Tessari, P. Burra, G. Leandro, P. Boccagni, U. Cillo, R. Naccarato, M. Rugge. Histology predicts cirrhotic evolution of post transplant hepatitis C. *Gut* 2002; 50: 697-700.
- 87) F.F. Poordad, F. Fabrizi, P. Martin. Hepatitis C infection associated with renal disease and chronic renal failure. *Sem Liver Diseases* 2004; 24: 69-77.
- 88) P.Martin, F.Fabrizi. Treatment of chronic hepatitis C infection in patients with renal failure. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: S113-S117.
- 89) M. Uchihara, N. Izumi, Y. Sakai, T. Yauchi, S. Miyake, T. Sakai, T. Akiba, F. Marumo. Interferon therapy for chronic hepatitis C in hemodialysis patients: increased serum levels of interferon. *Nephron* 1998; 80: 51-56.
- 90) F. Degos, S. Pol, M.L. Chaix, V. Laffitte, C. Buffet, P.H. Bernard, C. Degott, F. Carnot, P. Chaumet, S. Chevret. The tolerance and efficacy of interferon- α in Haemodialysis patients with HCV infection: a multicentre, prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1017-1023.
- 91) S. Pol, V. Thiers, F. Carnot, B. Zins, R. Romeo, P. Berthelot, C. Brèchot. Efficacy and tolerance of α 2b interferon therapy on HCV infection of hemodialyzed patients. *Kidney Int* 1995; 47: 1412-1418.
- 92) C.M. Rocha, R.M. Perez, A.P. Ferreira, R.J. Carvalho-Filho, F.H. pace, I.S. Silva, J.O.M. Pestana, V.P. Lanzoni, A.E. Silva, M.L.G. Ferraz. Efficacy and tolerance of interferon-alpha in the treatment of chronic hepatitis C in end-stage renal disease patients on hemodialysis. *Liver International* 2006; 26: 305-310.
- 93) B. Yildirim, H. Durak, R. Ozaras, B. Canbakan, P. Ozkan, G. Ozbay, H. Senturk. Liver steatosis in hepatitis C positive hemodialysis patients and factors affecting IFN-2a treatment. *Scand J Gastroenterol* 2006; 41: 1235-1241.
- 94) M. Buargub, S. El Huni, M. Tagdi. Tolerance and efficacy of interferon-alpha in hemodialysis patients in Tripoli. *Saudi J Kidney Dis Transplant* 2006; 17: 338-343.
- 95) P. Glue. The clinical pharmacology of ribavirin. *Sem Liver Dis* 1999; 19: 17-24.
- 96) K. Lindahl, L. Stahle, A. Bruchfeld, R. Schvarcz. High-dose ribavirin in combination with standard dose peginterferon for treatment of patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005; 41: 275-279.
- 97) A.C. Tan, J.T. Brouwer, P. Glue, R. van Leusen, R.H. Kauffmann, S.W. Schalm, R.A. de Vries, B.Vroom. Safety of interferon and ribavirin therapy in haemodialysis patients with chronic hepatitis C: results of a pilot study. *Nephrol Dial Transpl* 2001; 16: 193-195.
- 98) A. Bruchfeld, L. Stahle, J. Andersson, R. Schvarcz. Ribavirin treatment in dialysis patients with chronic hepatitis C virus infection – a pilot study. *J Viral Hep* 2001; 8: 287-292.

- 99) D.H. Mousa, A.H. Abdalla, A. Al-Shoail, H. Al-Sulaiman, F.A. Al-Hawas, A. Al-Khader. Alpha interferon with ribavirin in the treatment of hemodialysis patients with hepatitis C
Transplant Proc 2004; 36: 1831-1834.
- 100) P. Martin, S. Mitra, K. Farrington, N.E. Martin, M.W. Modi. Pegylated (40KDA) interferon alfa-2a (Pegasys™) is unaffected by renal impairment. *Hepatology* 2000; 32: 842 A.
- 101) M.W. Russo, R. Ghalib, S. Sigal, V. Joshi. Randomized trial of pegylated interferon alpha-2b monotherapy in haemodialysis patients with chronic hepatitis C. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 437-443.
- 102) O.F. Kokoglu, H. Ucmak, S. Hosoglu, A. Cetinkaya, B. Kantacerken, M.A. Buyukbese, I.O. Isik. Efficacy and tolerability of pegylated –interferon alpha-2a in haemodialysis patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 575-580.
- 103) I. Sporea, A. Popescu, R. Sirli, O. Golea, C. Totolici, M. Danila, C. Vernic. Pegylated interferon alpha 2a treatment for chronic hepatitis C in patients on chronic haemodialysis. *World J Gastroenterol* 2006; 14: 4191-4194.
- 104) B.E. Annicchiarico, M. Siciliano. Pegylated interferon alpha 2b monotherapy for HD patients with chronic HCV. *Aliment Pharm Ther* 2004; 20: 123-127.
- 105) D. Teta, B. Landtwing Luscher, J. Gonvers, P. Francioli, O. Phan, M. Burnier. Pegylated interferon for the treatment of hepatitis C virus in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 991-993.
- 106) S. Kamal, J. Rasenak, A. Hafez, *et al.* Natural history and outcome of acute hepatitis C in patients with end stage renal disease. *J Hepatol* 2006; vol 44 (suppl) S3 A.
- 107) A. Bruchfeld, K. Lindahl, O. Reichard, T. Carlsson, R. Schvarcz. Pegylated interferon and ribavirin treatment for hepatitis C in haemodialysis patients. *J Viral Hep* 2006; 13: 316-321.
- 108) M. Rendina, N.M. Castellaneta, A. Castellaneta, F.Losito, A. Schena, G. Stallone, F.P. Schena, A. Francavilla. A study on the treatment of chronic HCV hepatitis with pegylated interferon alpha-2a and ribavirin in haemodialyzed patients waiting for renal transplant. *Hepatology* 2005, 42 A 852
- 109) S. Bunnapradist, F. Fabrizi, J. Vierling, P. Martin, A. Moudgil, E. Kamil, S. Jordan. Hepatitis C therapy with long term remission after renal transplantation. *Int J Artif Organs* 2002; 25: 1189-1903.
- 110) N. Kamar, O. Toupance, M. Buchler, K. Sandres-Saune, J. Izopet, D. Durand, L. Rostaing. Evidence that clearance of hepatitis C virus RNA after interferon therapy in dialysis patients is sustained after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2092-2098.
- 111) J.M. Cruzado, T. Casanovas-Taltavull, J. Torras, C. Baliellas, S. Gil-Vernet, J.M. Grinyo. Pretransplant interferon prevents hepatitis C virus-associated glomerulonephritis in renal allografts by HCV-RNA clearance. *Am J Transplant* 2003; 3: 357-360.
- 112) F. Fabrizi, G. Lunghi, V. Dixit, P. Martin. Meta-analysis: antiviral therapy of hepatitis C virus-related liver disease in renal transplant patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 1413-1422.
- 113) L. Rostaing, J. Izopet, E. Baron, M. Duffaut, J. Puel, D. Durand. Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alpha in kidney transplant recipients. *Transplantation* 1995; 59: 1426-1431.
- 114) K.H. Shu, J.L. Lan, M.J. Wu, C.H. Cheng, C.H. Chen, W.C. Lee, H.R. Chang, J.D. Lian. Ultralow-dose alpha-interferon plus ribavirin for the treatment of active hepatitis C in renal transplant recipients. *Transplantation* 2004; 77: 1894-1905.
- 115) S. Tang, I.K. Cheng, V.K. Leung, U.I. Kuok, A.W. Tang, Y. Ho, L.K. Leung, T. Mao Chan. Successful treatment of hepatitis C after kidney transplantation with combined interferon alpha 2b and ribavirin. *J Hepatol* 2003; 39: 875-878.
- 116) H. Fontaine, A. Vallet-Pichard, C. Equi-Andrade, B. Nalpas, V. Verkarre, M.L. Chaix, P. Lebray, R. Sobesky, J. Serpaggi, H. Kreis, S. Pol. Histopathologic efficacy of ribavirin monotherapy in kidney allograft recipients with chronic hepatitis C. *Transplantation* 2004; 78: 853-857.
- 117) Protocollo CNT per l'utilizzo di donatori HCV+ in riceventi trapianto di rene HCV+. CNT, 1 Agosto 2003, sito www.cnt.org



- 118) I. Dalladetsima, M. Psychogiou, V. Sypsa, E. Psimenou, A. Kostakis, A. Hatzakis, J.N.Boletis. The course of hepatitis C virus infection in pretransplantation anti-hepatitis C virus-negative renal transplant recipients: a retrospective follow up study. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 309-316.
- 119) F. Fabrizi, S. Bunnapradist, G. Lunghi, P. Martin. Transplantation of kidneys from HCV-positive donors: a safe strategy? *J Nephrol* 2003; 5: 617-628.
- 120) S.N. Natov. Transmission of viral hepatitis by kidney transplantation: donor evaluation and transplant policies. *Transpl Infect Dis* 2002; 4: 124-131.
- 121) J.M. Morales, M. Campistol, G. Castellano, A. Andres, F. Colina, A. Fuertes, G. Ercilla, M. Bruguera, J. Andreu, P. Carretero. Transplantation of kidneys from donors with hepatitis C antibody into recipients with pre-transplantation anti-HCV. *Kidney Int* 1995; 47: 236-240.
- 122) K.J. Woodside, K. Ishihara, J.E. Theisen, M.G. Early, L.G. Covert, G.C. Hunter, K.K. Gugliuzza, J.A. Daller. Use of kidneys from hepatitis C seropositive donors shortens waitlist time but does not alter one-year outcome. *Clin Transplant* 2003; 17: 433-437.
- 123) A.K. Mandal, E.S. Kraus, M. Samaniego, R. Rai, S.L. Humphreys, L.E. Ratner, W.R. Maley, J.F. Burdick. Shorter waiting times for hepatitis C virus seropositive recipients of cadaveric renal allografts from hepatitis C virus seropositive donors. *Clin Transplant* 2000; 14: 391-396.
- 124) P. Veroux, M. Veroux, V. Sparacino, G. Giuffrida, C. Puliatti, M. Macarone, P. Fiammingo, D. Cappello, M. Gagliano, M. Spataro, M. Di Mare, M.A. Cannizzaro, V. Severino. Kidney transplantation from donors with viral B and C hepatitis. *Transplant Proc* 2006; 38: 996-998.
- 125) H.U. Meier-Kriesche, J.D. Schold, R.S. Gaston, J. Waldstrom, B. Kaplan. Kidneys from deceased donors: maximizing the value of a scarce resource. *Am J Transplant* 2005; 5: 1725-1730.
- 126) K.C. Abbott, Y.R. Bucci, C.S. Matsumoto, S.J. Swanson, L.Y. Agodoa, K.C. Holtzmuller, D.F. Cruess, T.G. Peters. Hepatitis C and renal transplantation in the era of modern immunosuppression. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2908-2918.
- 127) Criteri generali per la valutazione della idoneità del donatore. CNT, 1 Marzo 2005, sito www.cnt.org
- 128) J.M. Morales, J.M. Campistol, A. Andres, B. Dominguez-Gil, N. Esforzado, F. Oppenheimer, J.L. Rodicio. Use of kidney from anti-HCV positive donors. *Transplant Proc* 2001; 33: 1776-1777.
- 129) P. Farci, H.J. Alter, S. Govindarajan, D.C.Wong, R. Engle, R.R. Lesniewski, I.K. Mushahwar, S.M. Desai, R.H. Miller, N. Ogata. Lack of protective immunity against reinfection with hepatitis C virus. *Science* 1992; 258: 135-140.
- 130) S.N. Natov, J.Y.Lau, B.A. Bouthot, B.V. Murthy, R. Ruthazer, C.H. Schmid, A.S. Levey, B.J. Pereira. Serologic and virologic profiles of hepatitis C infection in renal transplant candidates. New England Organ Bank Hepatitis C Study Group.

Il documento è stato redatto dai membri della Commissione AISF:
Alessandra Mangia (*coordinatore*), Patrizia Burra, Alessia Ciancio, Stefano Faggioli,
Maria Guido, Antonio Picciotto, e Fabrizio Fabrizi

Il documento è stato realizzato con il contributo del “Gruppo di Cooperazione A.I.S.F.-Industrie”
Astellas Pharma S.p.A., Bristol Myers-Squibb S.r.l., Gilead Sciences S.r.l., GlaxoSmithKline S.p.A., Hardis S.p.A.,
I.B.I. - Istituto Biochimico Italiano Giovanni Lorenzini S.p.A., Novartis Farma S.p.A., Roche S.p.A.,
Schering-Plough S.p.A., Siemens Medical Solutions Diagnostics S.r.l., Therabel GiEnne Pharma S.p.A.