



# STORIA NATURALE, DIAGNOSI E TERAPIA DELLE EPATITI VIRALI CRONICHE B E C NEI PAZIENTI IN TRATTAMENTO EMODIALITICO

Erica Nicolardi, Antonio Grieco, Gian Ludovico Rapaccini, Maurizio Pompili

Dipartimento di Medicina Interna, Scienze Specialistiche e Dermatologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

## Natural history, diagnosis and treatment of chronic hepatitis B and C in hemodialysis patients

*Chronic hepatitis B and C are important causes of liver disease in hemodialysis units. The most important route of transmission is the inapparent parenteral route; known risk factors are the high prevalence of HBV and HCV infections in hemodialysis units, previous blood transfusions, long-term dialysis treatment, frequent changes of hemodialysis unit, and previous renal transplants. The source, time and duration of infection are often difficult to ascertain. The studies investigating the natural history of viral hepatitis in hemodialysis patients are few and limited by a short follow-up, but they show an independent and negative impact on survival due to an increased risk of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. The treatment options include conventional or pegylated interferon (alone or in association with ribavirin) and the nucleoside/nucleotide analogs. The aim of treatment is viral eradication or persistent suppression of viral replication. The altered pharmacokinetics, the increased risk of drug-related toxicity, and the need for renal transplant complicate the management of antiviral therapy. In patients with chronic HBV infection and active replication the most common approach is persistent suppression of viral replication using nucleoside/nucleotide analogs. As regards hepatitis C, several clinical trials evaluating conventional interferon monotherapy have shown higher sustained virological response and dropout rates in dialysis patients than in patients with normal kidney function. Data about pegylated interferon as monotherapy or in association with ribavirin are promising but limited. Hemodialyzed patients obtaining a sustained virological response often maintain the response after kidney transplantation. (G Ital Nefrol 2010; 27: 262-73)*

Conflict of interest: None

### KEY WORDS:

HCV infection,  
HBV infection,  
Hemodialysis,  
Interferon,  
Renal transplant

### PAROLE CHIAVE:

Epatite C,  
Epatite B,  
Emodialisi,  
Interferone,  
Trapianto di rene

### ✉ Indirizzo degli Autori:

Prof. Maurizio Pompili  
Dipartimento di Medicina Interna  
Scienze Specialistiche e Dermatologia  
Facoltà di Medicina e Chirurgia  
Università Cattolica del Sacro Cuore  
Largo A. Gemelli, 8  
00168 Roma  
e-mail: mpompili@rm.unicatt.it

## EPIDEMIOLOGIA DELL'EPATITE B E C NEI CENTRI DI EMO-DIALISI

Le infezioni croniche da virus dell'epatite B (HBV) e C (HCV) sono tra le principali cause di malattia epatica nelle unità di emodialisi. In Europa, Stati Uniti e Giappone la prevalenza globale dell'infezione da HCV è pari a 1-3% nella popolazione generale (1) e a 13.5% in media nei pazienti in emodialisi (2). Nei paesi in via di sviluppo la percentuale di positività è ancora più elevata, superando il 50% in molte aree geografiche (3-5). In Italia nel 1999 era stata riportata una preva-

lenza di infezione da HCV nei dializzati pari a 22.5% (6). Tuttavia, tale prevalenza nelle unità di emodialisi Italiane sembra in progressiva diminuzione; ad esempio, il Registro Dialisi della regione Lazio dimostra che la prevalenza dell'infezione da HCV è passata dal 33.6% nel 1994 al 10.4% nel 2007 (7).

La prevalenza di infezione cronica da HBV nei pazienti in emodialisi è invece compresa tra lo 0 e il 7% nei paesi industrializzati e tra il 2 e il 22% nei paesi in via di sviluppo, mentre nella popolazione generale è minore del 2% in Nord America ed Europa centro-settentrionale, fra il 2 e il 7% nei paesi del Bacino del

Mediterraneo e maggiore dell'8% nei paesi in via di sviluppo [8, 9]. Nel Lazio la prevalenza di soggetti emodializzati positivi per HBsAg è progressivamente diminuita negli ultimi anni (dal 5.4% del 1994 al 2.7% del 2007); la prevalenza di positività per anticorpi anti-HBc è invece rimasta sostanzialmente invariata (33.8% nel 1994, 31.5% nel 2007) (7).

La trasmissione dell'epatite virale all'interno dei centri di dialisi ha mostrato differenze epidemiologiche a seconda del periodo storico considerato: infatti se negli anni '80 l'infezione si è diffusa principalmente per via parenterale (trasfusioni di sangue o emoderivati), negli anni '90 la modalità di trasmissione principale è stata quella parenterale-inapparente (penetrazione di virus proveniente da materiali biologici infetti attraverso microlesioni difficilmente individuabili della cute o delle mucose). Nella seconda metà degli anni '90, grazie all'entrata in vigore dell'obbligatorietà dello screening preventivo, all'introduzione della vaccinazione anti-HBV dei pazienti e del personale, all'uso dell'eritropoietina (che ha notevolmente ridotto le pratiche emotrasfusionali), all'aumento delle conoscenze sulle modalità di trasmissione dell'infezione e all'adozione delle norme di profilassi *universale* nel contesto clinico della dialisi, si è registrata un'inversione di tendenza (10).

Nonostante ciò, il fenomeno dell'infezione da HCV in dialisi non è ancora del tutto sotto controllo. Si pensa che la trasmissione nosocomiale di tipo parenterale-inapparente in dialisi riconosca come principale fattore di rischio l'elevata prevalenza di pazienti HCV positivi. Infatti, è stata dimostrata una correlazione diretta tra prevalenza ed incidenza ed una relativa omogeneità dei ceppi di HCV nei pazienti trattati presso la stessa unità (10). Questa ipotesi è inoltre confermata dal fatto che la prevalenza di positività per gli anticorpi anti-HCV negli emodializzati in ospedale è nettamente maggiore che nei pazienti in dialisi domiciliare con qualsivoglia metodica dialitica (11).

Gli altri fattori attualmente associati alla infezione da HCV nei pazienti in trattamento dialitico sono, oltre ad un'anamnesi trasfusionale positiva (soprattutto prima del 1990), il trattamento dialitico protratto nel tempo (12, 13), frequenti cambiamenti dei centri per la dialisi (14, 15), anamnesi positiva per precedente trapianto renale (6). 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 (16). È stato ipotizzato che l'utilizzo di macchine dedicate in aree dedicate ai pazienti anti-HCV positivi riduca il rischio di infezione, ma tale approccio non è applicato in molti centri in quanto considerato una cautela non necessaria (16). È stato però recentemente segnalato che il grado di istruzione e/o di esperienza dello staff infermieristico delle unità di dialisi ha un impatto sull'incidenza dell'infezione (2).

## STORIA NATURALE DELL'INFEZIONE DA HBV E HCV NEI PAZIENTI IN EMO-DIALISI E DOPO TRAPIANTO DI RENE

Nei pazienti con insufficienza renale cronica terminale (ESRD) la storia naturale dell'epatite virale è difficile da ricostruire per vari motivi. La fonte e l'epoca del contagio e la durata dell'infezione sono spesso difficili da determinare. La valutazione biochimica del danno epatico è resa più difficile dalla presenza di cofattori di morbilità e da incrementi di alanina amino transferasi (ALT) e gamma glutamil transpeptidasi (GGT) più modesti che nei pazienti non in dialisi. Infatti, nell'uremia cronica, i livelli medi delle transaminasi sono ridotti e, pur essendo più elevati nei pazienti HCV e HBV positivi rispetto ai negativi, non hanno valore predittivo di danno epatico (17). Inoltre, il teorico aumento del rischio di sanguinamento dovuto alle alterazioni della coagulazione associate all'uremia, ha reso in passato infrequente l'utilizzo della biopsia epatica come strumento di stadiazione istologica del danno virus-relato. Gli studi atti a valutare la storia naturale di queste infezioni nei pazienti in trattamento dialitico sono scarsi e con *follow-up* ridotti a causa dell'elevata mortalità di tale popolazione; essi hanno tuttavia mostrato un impatto indipendente e sfavorevole sulla sopravvivenza della popolazione in dialisi, a causa di un aumento del rischio di cirrosi (responsabile dell'1.5-2% della mortalità globale) e di epatocarcinoma (18-22). La progressione della malattia epatica può essere negativamente influenzata dall'associazione di diversi fattori di danno, come la coinfezione HBV-HCV e l'abuso di alcool.

Le epatiti virali rappresentano un'importante causa di morbilità e mortalità anche dopo trapianto renale. La terapia immunosoppressiva favorisce la replicazione virale e quindi un decorso più aggressivo e un peggioramento della storia naturale dell'epatopatia. Diversi studi recenti, basati su *coorti* ampie e con periodi di osservazione adeguati (10-20 anni), hanno mostrato un effetto negativo dell'infezione da HCV sulla sopravvivenza globale e, in minor misura, dell'organo trapiantato che può attribuirsi, oltre che all'aumento di frequenza di cirrosi ed HCC, alla maggiore incidenza di diabete post-trapianto (favorito anche dai farmaci inibitori della calcineurina), di glomerulonefrite HCV-relata e di infezioni (23-25). Un'evenienza rara, ma non eccezionale nei trapiantati renali HCV positivi, è la epatite fibrosante colestatica, che si accompagna a segni clinici di colestasi, livelli di HCV-RNA molto alti, bassa eterogeneità genomica dell'HCV per l'assenza di pressione immune dell'ospite e prognosi infausta nella prima decade dopo il trapianto (26).

**TEST DI VERIFICA****1) Qual è la prevalenza di infezione da HCV registrata Nei Centri di Dialisi del Lazio nel 2007?**

- a. 80%
- b. 57%
- c. 10.4%
- d. 16.3%
- e. 3%.

**2) Quale di questi fattori è attualmente associato alla infezione da HCV nei pazienti in trattamento dialitico?**

- a. Anamnesi trasfusionale positiva (soprattutto prima del 1990)
- b. Trattamento dialitico protratto nel tempo
- c. Frequenti cambiamenti dei centri per la dialisi
- d. Anamnesi positiva per precedente trapianto renale
- e. Tutte le precedenti.

**3) Quale di queste è considerata la principale via di trasmissione dell'epatite virale all'interno dei centri di dialisi?**

- a. Trasfusioni di sangue o emoderivati
- b. Trasmissione parenterale inapparente
- c. Utilizzo di apparecchiature contaminate
- d. Tutte le precedenti
- e. Nessuna delle precedenti.

**DIAGNOSI DI INFEZIONE E STADIAZIONE DELL'EPATITE CRONICA DA HBV E HCV IN EMODIALISI**

L'antigene di superficie dell'HBV (HBsAg) è il primo *marker* virale riscontrabile nel siero in seguito ad infezione acuta. Dopo un periodo di incubazione superiore ai 140 giorni compaiono gli anticorpi "anti core" circolanti (anti-HBc), mentre l'antigene core (HBcAg) è presente esclusivamente nei nuclei degli epatociti infetti. Sebbene non siano anticorpi neutralizzanti, gli anti-HBc sono il *marker* più duraturo dell'infezione. In caso di risoluzione dell'infezione acuta, compaiono gli anticorpi anti-HBs che conferiscono immunità nei confronti del virus (Tab. I). La percentuale di sieroconversione spontanea è più bassa nei pazienti in emodialisi (10-20%) rispetto a quella riscontrata nella popolazione con normale funzione renale (22).

Se persiste la positività per l'HBsAg, la presenza dell'antigene "e" (HBeAg) e i livelli sierici di HBV-DNA (nei pazienti portatori di virus selvaggio) o solamente i livelli di sierici di HBV-DNA (nei pazienti infetti da virus mutante non in grado di produrre l'HBeAg), caratterizzano lo stato di replicazione attiva. I pazienti in emodialisi portatori cronici di HBsAg tipicamente

**TABELLA I - INTERPRETAZIONE DEI TESTS PER LA DIAGNOSI DI EPATITE B**

TEST	INTERPRETAZIONE
HBsAg (Antigene di superficie)	Infezione da HBV
IgM anti-HBc (Anticorpi IgM contro l'antigene core)	Infezione acuta o recente
IgG anti-HBc (Anticorpi IgG contro l'antigene core)	Infezione cronica o pregressa
HBsAb (Anticorpi contro l'antigene di superficie)	Immunità verso HBV (per vaccinazione o per pregressa infezione)
HBeAg (Antigene e)	Replicazione virale attiva
HBV-DNA	Replicazione virale attiva

hanno alterazioni delle transaminasi modeste o assenti e raramente sviluppano sintomi riferibili ad epatite. Le ragioni di tale fenomeno non sono chiare e vari meccanismi sono stati ipotizzati, come la compromissione dello stato nutrizionale, il deficit di vitamine del gruppo B, l'attività inibitoria delle "tossine uremiche" (27-29). Anche la carica virale tende ad essere bassa e stabile nel tempo in questi pazienti. La frequenza di sieropositività per HbsAg in assenza di livelli misurabili di HBV-DNA è compresa fra il 14 e il 58% in casistiche pubblicate (30, 31).

Recenti studi hanno inoltre evidenziato una frequenza di positività per HBeAg del 15-30% in pazienti HBsAg positivi in dialisi cronica. I livelli di HBV-DNA sono significativamente più elevati nei pazienti HBeAg positivi che negli HBeAg negativi e, complessivamente, sono più bassi che nei pazienti con epatite cronica B e normale funzione renale (30-33).

Alcuni genotipi del virus B possono essere associati a malattia epatica più severa e minore risposta alla terapia, ma la loro distribuzione nella popolazione dialitica non è stata finora riportata. I fattori responsabili di una bassa replicazione virale, nonostante lo stato di immunodeficienza causato dall'uremia cronica, non sono conosciuti con certezza, ma potrebbero comprendere la ridotta *clearance* dell'interferone (IFN) nella popolazione uremica e l'aumento della produzione di IFN e di altre citochine durante le procedure di emodialisi (34). È stato inoltre ipotizzato il passaggio del genoma virale nel liquido effluente (dialisato) sia nei pazienti in dialisi peritoneale che in emodialisi (31, 32).

Anche nei pazienti emodializzati HCV positivi 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, e non sono pertanto un parametro utilizzabile nella diagnosi di epatopatia HCV-relata. La ricerca degli anticorpi mediante

test ELISA di III generazione rappresenta la metodica più largamente utilizzata per la diagnosi di infezione; tuttavia, poiché la positività dell'anti-HCV può anche indicare un'infezione non attiva, un corretto algoritmo diagnostico prevede la ricerca dell'HCV-RNA e, in vista di una terapia antivirale, la determinazione del genotipo virale. Inoltre, l'evidenza che la viremia risulti essere intermittente o più bassa di 1-3 logaritmi rispetto ai livelli dei pazienti non uremici (35, 36), che alcune sostanze come l'eparina possano essere responsabili di falsi negativi nella valutazione della viremia e che i livelli di HCV-RNA non correlino con l'entità del danno epatico in più del 60% dei casi, è alla base della necessità di indirizzare sistematicamente questi pazienti alla biopsia epatica per una corretta stadiazione istologica della malattia (37). Tuttavia, un recente documento dell'Associazione Italiana Studio Fegato, ipotizza che la biopsia epatica possa anche essere evitata nei pazienti *naïve* con epatite cronica HCV-relata prima della terapia antivirale; ai fini di una valutazione più specifica, l'effettuazione della procedura potrebbe essere limitata ai pazienti senza evidenza clinico-strumentale di cirrosi e con mancata risposta ad un precedente ciclo di terapia antivirale (16). Inoltre, rimane ancora da valutare nel paziente uremico l'impatto clinico di tecniche non invasive come il Fibroscan nella predizione dell'entità della fibrosi.

Vi è comunque generale consenso sul fatto che i pazienti con epatite cronica HCV-positiva, lesioni istologiche minime ed assenza di fibrosi severa possano essere trapiantati anche in assenza di risposta alla terapia antivirale. Al contrario, per i pazienti con cirrosi, soprattutto se abbiano già manifestato segni di scompenso funzionale epatico, va considerata direttamente la possibilità del doppio trapianto di rene e fegato. La decisione sull'effettuabilità del trapianto di rene isolato nei pazienti con cirrosi epatica compensata è invece certamente problematica in relazione all'impatto sfavorevole della cirrosi sulla sopravvivenza post-trapianto di rene. Appare ragionevole che una decisione venga presa collegialmente caso per caso da una commissione di esperti che, in relazione all'età e alle condizioni cliniche complessive, decida se mantenere il paziente in dialisi, valuti l'opportunità e la tollerabilità della terapia antivirale o indirizzi direttamente il paziente al doppio trapianto di fegato e rene (16).

Durante il trattamento emodialitico, il rischio di contrarre l'infezione da HCV *de novo* è di circa 1-2%/anno (15, 38, 39); è pertanto opportuno effettuare valutazioni mensili degli enzimi epatici e degli anticorpi anti-HCV e ricerca dell'HCV-RNA qualitativo in PCR ogni 2 mesi (16).

#### TEST DI VERIFICA

##### 4) L'antigene di superficie dell'HBV (HBsAg):

- È il primo *marker* virale riscontrabile nel siero in seguito ad infezione acuta
- È un anticorpo neutralizzante
- È presente solo nel nucleo degli epatociti infetti
- È il *marker* più duraturo di infezione
- È indice di infezione cronica o pregressa.

##### 5) Nei pazienti con epatite virale cronica in trattamento emodialitico i livelli degli enzimi epatici tipicamente:

- Sono più alti che nei pazienti non uremici a causa di una maggiore severità del danno epatico
- Sono più alti che nei pazienti non uremici a causa della mancata eliminazione renale
- Sono analoghi a quelli dei pazienti non uremici
- Sono modestamente o per niente alterati
- Tutte le precedenti.

##### 6) Qual è il rischio di contrarre l'infezione da HCV *de novo* durante il trattamento emodialitico?

- 0.1-0.2% per anno
- 1-2% per anno
- 10-12% per anno
- 20% per anno
- Nessuno.

#### TERAPIA DELL'EPATITE CRONICA B NEI PAZIENTI IN EMO-DIALISI

L'obiettivo ideale della terapia antivirale è quello di ottenere la *clearance* dell'HBsAg e la comparsa degli anticorpi anti-HBs, ma ciò si realizza in una minoranza dei pazienti immunocompetenti ed ancora meno frequentemente in quelli immunocompromessi. Un obiettivo più realistico è quello di una persistente soppressione della replicazione virale per ridurre l'infiammazione epatica ed impedire lo sviluppo della cirrosi e delle sue complicanze. Le opzioni di trattamento dell'epatopatia cronica HBV-relata comprendono l'interferone (IFN) *standard* e peghilato e gli analoghi nucleosidici/nucleotidici (lamivudina, adefovir-dipivoxil, entecavir, telbivudina, tenofovir). L'IFN, a differenza di questi ultimi, oltre che un'attività antivirale, possiede effetti regolatori sulla risposta immunitaria.

Esistono pochi studi non controllati relativi all'utilità del trattamento con IFN-alfa nei pazienti dializzati HBV positivi (40-43). Duarte et al. (40) hanno trattato con IFN-alfa (2.5-3 MUI tre volte/settimana per 3 mesi) 2 pazienti HBsAg e HBeAg positivi con valori

elevati di transaminasi. Entrambi i pazienti hanno sviluppato anticorpi anti-HBe con normalizzazione delle transaminasi. Giorgianni et al. (41) hanno trattato un paziente HBsAg e anti-HCV positivo con IFN-alfa (3 MUI tre volte/settimana per 12 mesi), ottenendo una rapida riduzione delle transaminasi durante la terapia e una recidiva alla fine della terapia. Nello studio di Zwoliriska et al. (43), 10 bambini in trattamento emodialitico con infezione cronica da HBV (5 con coinfezione HBC-HCV) sono stati sottoposti a terapia antivirale mediante IFN-alfa in 9 casi e lamivudina in un caso. L'efficacia della terapia con IFN è risultata paragonabile a quella della popolazione pediatrica non uremica (33.3% vs 50% di sierconversione ad anti-HBe). La maggior parte dei pazienti ha tollerato la terapia e solo in un caso l'IFN è stato sospeso a causa degli effetti collaterali.

L'indicazione all'utilizzo dell'IFN nei pazienti dializzati con infezione HBV e attiva replicazione virale appare quindi molto limitata. L'approccio oggi più comune in questi pazienti, soprattutto se affetti da epatite cronica HBV-relata istologicamente documentata, è quello di sopprimere persistentemente la replicazione virale mediante gli analoghi nucleosidici/nucleotidici utilizzando dosaggi ridotti e somministrazioni solitamente settimanali. La scelta del farmaco, l'inizio e la durata del trattamento dipendono da una serie di fattori tra cui l'età del paziente, la stadiazione istologica della malattia epatica, la candidabilità del paziente al trapianto di rene e la cosiddetta barriera genetica del farmaco antivirale ossia la possibilità che nel corso degli anni emergano mutanti di HBV resistenti al farmaco prescelto; tale barriera è bassa per la lamivudina, intermedia per adefovir e telbivudina, alta per entecavir e tenofovir. Non va, infatti, dimenticato che nei pazienti HBsAg positivi, con o senza attiva replicazione virale, sottoposti a trapianto di rene, la terapia antivirale con analoghi nucleosidici/nucleotidici è obbligatoria e necessaria per tutta la vita a meno che non si verifichi una sierconversione ad anti-HBs (44).

## TERAPIA DELL'EPATITE CRONICA C NEI PAZIENTI IN EMO-DIALISI

L'interferone peghilato (PEG-IFN) alfa-2a o alfa-2b in associazione alla ribavirina, rappresenta la terapia *standard* nei pazienti con epatite cronica C e normale funzione renale. L'obiettivo della terapia antivirale è eradicare l'infezione da HCV, ottenendo un miglioramento del quadro istologico epatico e in definitiva un aumento della sopravvivenza del paziente. Nei pazienti con epatite C in trattamento emodialitico (in stadio CKD 5 secondo le Linee Guida KDOQI), il risultato della terapia antivirale può essere ancora più rilevante

perché l'infezione cronica da HCV ha dimostrato un impatto negativo sulla sopravvivenza dei pazienti in emodialisi e di quelli sottoposti a trapianto di rene. Inoltre, nei pazienti con epatite C sono stati osservati diversi quadri di glomerulonefrite: la glomerulonefrite membranoproliferativa con crioglobulinemia di tipo II è la forma predominante, ma sono state descritte anche glomerulonefriti membranoproliferative senza crioglobulinemia e glomerulonefriti membranose (45). Gli immunocomplessi formati da particelle virali, anticorpi anti-HCV ed autoanticorpi come il fattore reumatoide possono depositarsi nei glomeruli e contribuire alla patogenesi della glomerulonefrite HCV-relata; i meccanismi sottostanti questo processo non sono del tutto noti e non è chiaro perché solo una parte dei pazienti sviluppi lesioni renali (45).

Tutti i pazienti in emodialisi con replicazione virale attiva dovrebbero essere quindi considerati come candidati ad una terapia antivirale con IFN, allo scopo di migliorare la sopravvivenza e ridurre il numero delle complicanze renali dopo il trapianto (46, 47). Tuttavia, le alterazioni della farmacocinetica, l'aumentata suscettibilità alla tossicità farmaco-relata e la prospettiva del trapianto renale, rendono particolarmente problematica la gestione della terapia antivirale in questo ambito e la maggior parte delle evidenze cliniche deriva da studi osservazionali di numerosità limitata.

Il rene è la principale sede di degradazione dell'IFN; di conseguenza, nei pazienti in emodialisi, l'emivita dell'IFN convenzionale alfa-2b è significativamente più lunga (10 ore anziché 6,  $p < 0.05$ ) e l'area sotto la curva concentrazione plasmatica-tempo (AUC) è significativamente maggiore (756 anziché 324 IU/ora/mL,  $p < 0.05$ ) che nei pazienti non uremici, anche quando la dose somministrata è pari al 50% rispetto a quella somministrata ai controlli sani (48). Osservazioni analoghe sono state riportate circa l'impatto della disfunzione renale sul PEG-IFN alfa-2b. Nei pazienti con creatinina *clearance* (CrCl) minore di 30 mL/min il picco di concentrazione plasmatica e l'AUC aumentano del 90%, mentre l'emivita aumenta del 40% rispetto ai pazienti con normale funzione renale. Tale effetto non è modificato dall'emodialisi; infatti, non c'è differenza significativa tra le concentrazioni plasmatiche arteriosa e venosa nei pazienti che si sottopongono a dialisi (49). Nei pazienti con moderata disfunzione renale (CrCl 30-50 mL/min) il dosaggio del PEG-IFN alfa-2b dovrebbe quindi essere ridotto del 25%. Nei pazienti con disfunzione renale severa (CrCl 10-30 mL/min), compresi quelli in emodialisi, il dosaggio dovrebbe essere ridotto del 50%. In caso di ulteriore peggioramento della funzione renale durante il trattamento, questo dovrebbe essere interrotto (50). La riduzione di dose raccomandata per il PEG-IFN alfa-2a nei pazienti emodializzati comporta l'utilizzo di un dosaggio pari a 135 µg/settimana a

fronte dei 180 µg/settimana utilizzati nei pazienti con normale funzione renale (51).

Nei pazienti non dializzati con epatite cronica HCV-relata, l'associazione all'IFN della ribavirina comporta un incremento nella percentuale di risposte sostenute rispetto a quella ottenuta utilizzando la monoterapia con il solo IFN, ma è associata in maniera dose-dipendente ad anemia emolitica. 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 e durante la dialisi viene rimosso solo il 4% del farmaco (52). Quando la ribavirina raggiunge livelli sierici elevati, l'emolisi diventa significativa (53) e di conseguenza l'impiego di tale farmaco nei pazienti in dialisi cronica deve avvenire con molta cautela.

### Monoterapia con interferone alfa

La monoterapia con IFN alfa è l'approccio più sperimentato nei pazienti emodializzati con infezione da HCV ed è stata oggetto di numerosi studi (54-66). La maggior parte dei dati pubblicati è riassunta in due meta-analisi (54, 55): la prima include 14 studi con 269 pazienti, la seconda include 11 studi con 213 pazienti. Si tratta di studi di piccole dimensioni, nove dei quali sono comuni ad entrambe le meta-analisi. L'IFN alfa è stato generalmente somministrato alla dose di 3 milioni di unità (MU) per tre volte alla settimana per 6 o 12 mesi (con dosaggi variabili tra 1 e 6 MU), determinando tassi di risposta virologica sostenuta (SVR: negatività della viremia a 6 mesi dalla sospensione della terapia antivirale) del 30-40%. In una delle meta-analisi il 26% dei pazienti ha interrotto la terapia a causa di un evento avverso e la risposta biochimica (intesa come normalizzazione delle transaminasi) alla fine del trattamento è stata ottenuta nel 50-100% dei pazienti trattati (55). Dopo 6 mesi di *follow-up*, alcuni degli studi riportano un rapido declino dei tassi di risposta biochimica, mentre altri mostrano una persistenza della risposta nella maggior parte dei pazienti. I risultati di queste meta-analisi sono stati sostanzialmente confermati da un recente *trial* clinico che ha incluso 46 pazienti con epatite C e insufficienza renale cronica terminale trattati per 12 mesi con IFN alfa alla dose di 3 MU alla settimana (56). Complessivamente il 22% dei pazienti ha ottenuto una SVR, mentre il 24% dei pazienti ha interrotto la terapia a causa di importanti effetti collaterali. I risultati dei più importanti studi concernenti l'uso dell'IFN alfa nei pazienti dializzati

sono riportati nella Tabella II.

In definitiva, i tassi di SVR nei pazienti con epatite cronica C e insufficienza renale sono maggiori (54, 55) rispetto ai pazienti con epatite cronica C e funzione renale normale (57, 58) e ciò è probabilmente dovuto ad un aumento della biodisponibilità del farmaco legata alla ridotta eliminazione renale. Anche la percentuale di *dropout* risulta però più elevata, a causa dell'accumulo dell'IFN, della presenza di comorbidità quali cardiopatie, anemia, malnutrizione e dell'età spesso più avanzata rispetto a quella dei pazienti non uremici.

### Monoterapia con interferone alfa peghilato

La monoterapia con PEG-IFN alfa per l'epatite cronica C nei pazienti con ESRD è stata oggetto di diversi studi (67-75). La maggior parte di essi sono di piccole dimensioni, e solo quattro includono più di 10 pazienti (67-70). Sono stati osservati tassi di SVR del 14-75%, generalmente minori negli studi con casistiche più numerose, e un profilo di tollerabilità sfavorevole. Nello studio di Covic et al. (67) su 78 pazienti in dialisi trattati con PEG-IFN alfa-2a (135 µg/settimana) per 48 settimane, solo 21 (27%) hanno completato le 48 settimane di terapia, mentre l'83% ha riportato eventi avversi, i più comuni dei quali sono stati sintomi simil-influenzali e astenia; 25 pazienti (32%) hanno interrotto la terapia per multipli effetti collaterali minori e 7 pazienti per effetti collaterali maggiori. In 15 pazienti (19%) l'HCV-RNA è risultato negativo alla fine della terapia; di questi, 11 hanno ottenuto una SVR. Lo studio di Tan et al. (68) è stato condotto su 34 pazienti dializzati HCV positivi trattati con una dose iniziale di PEG-IFN alfa-2b di 0.5 µg/kg/settimana con incrementi di 0.25 µg/kg/settimana ogni 4 settimane fino ad un massimo di 1.0 µg/kg/settimana per 48 settimane (nei pazienti con genotipo 1) e per 24 settimane (nei pazienti con genotipo 2 e 3). Sebbene il 97% dei pazienti abbia raggiunto la dose prevista, il 21% non è stato in grado di mantenerla, e complessivamente nel 32% dei pazienti è stato necessario interrompere la terapia per effetti avversi, di cui il più frequentemente riportato è l'anemia. Russo et al. (69) hanno verificato efficacia e sicurezza di PEG-IFN alfa-2b somministrato a due dosaggi differenti (1.0 µg/kg/settimana e 0.5 µg/kg/settimana) per 48 settimane: una SVR è stata ottenuta in 2 dei 9 pazienti trattati con dosaggio maggiore e in nessuno dei 7 pazienti trattati con dosaggio minore, suggerendo che una dose di PEG-IFN alfa-2b di 0.5 µg/kg/settimana può essere inadeguata al raggiungimento di tassi di SVR significativi. Il 44% dei pazienti non ha completato il regime di terapia stabilito a causa degli effetti collaterali. KoKoglu et al. (70) hanno trattato con PEG-IFN alfa-2a (135 µg/settimana per 48 settimane) 12 pazienti emodializzati, ottenendo una SVR in 9 pazienti (75%); in nessuno dei

**TABELLA II - PRINCIPALI STUDI CLINICI DI MONOTERAPIA CON INTERFERONE (IFN)-ALFA IN PAZIENTI CON EPATITE CRONICA HCV-RELATA IN TRATTAMENTO EMODIALITICO**

Studio	Numero Pazienti	Trattamento	Trattamenti completati	Risposta alla fine del trattamento	Risposta* virologica sostenuta	Eventi avversi che hanno richiesto la sospensione del trattamento
Rocha et al. (56)	46	IFN-alfa 3MUx3/sett per 12 mesi	29/46 63% (6 pz persi al follow-up)	19/46 41%	10/46 22%	Anemia (4 pz), diarrea (2 pz), stroke emorragico (1 pz), amnesia (1 pz), dolori ossei (1 pz.), polmonite (1 pz), encefalopatia epatica (1 pz)
Degos et al. (59)	37	IFN-alfa 3MUx3/sett per 48 settimane	18/37 49%	12/37 32.4%	7/37 19%	Astenia (9 pz), scompenso cardiaco (4 pz), disturbi gastroenterici (3 pz), sintomi neuropsichiatrici (2 pz), rigetto acuto di rene trapiantato (1 pz)
Rivera et al. (60)	27	IFN-alfa 3 MUx2-3/sett per 6-12 mesi (20 pz) o PEG-IFN alfa-2a (135 µg/sett) per 12 mesi (7 pz)	Non riportato	13/27 48.1%, di cui 10/20 IFN-alfa, 3/7 PEG-IFN-alfa	11/27 40.7%	Pancitopenia/rigetto di trapianto renale (3 pz)
Ozdemir et al. (61)	20	IFN-alfa 6 MU 3/sett per 6 mesi (10 pz) o IFN-alfa 3 MUx 3/sett per 12 mesi (10 pz)	Non riportato	15/20 75%	8/20 40%	Non riportato
Mahmoud et al. (62)	18	IFN-alfa 3 MUx3/sett per 6 mesi	16/18 88.9%	Non riportato	8/18 44.4%	Leucopenia (2 paz)
Grgurevic et al. (63)	15	IFN-alfa 3 MUx3/sett per 6 mesi o 5MUx 3/sett per 3 mesi, poi 5 MU/sett per 3 mesi	13/15 86.7%	9/15 60%	6/15 40%	Attacco ischemico transitorio (1 pz), leucopenia grave (1 pz)
Espinosa et al. (64)	13	IFN-alfa 3 MU per 12 mesi	10/13 76.9%	8/13 61.5%	6/13 46.2%	Sindrome simil-influenzale, leucopenia, trombocitopenia, convulsioni
Chan et al. (65)	11	IFN-alfa 1.5 MU x3/sett per 2 settimane, poi 3 MUx3/sett per 24 settimane	11/11 100%	11/11 100%	3/11 27%	Non riportato
Uchinara et al. (66)	9	IFN-alfa(3-6 MU/die per 2 sett, poi 3 MUx3/sett per 24 settimane	6/9 66.6%	Non riportato	3/9 33.3%	Depressione, perdita di coscienza, febbre elevata persistente

\*Risposta virologica sostenuta= HCV-RNA negativo a 6 mesi dalla sospensione della terapia]

casi è stato necessario sospendere la terapia per eventi avversi. Nella Tabella III sono riportati in dettaglio i risultati degli studi più rilevanti relativi all'impiego del PEG-IFN.

In conclusione, il profilo di tollerabilità sfavorevole è il punto critico della terapia con PEG-IFN alfa e un miglioramento dei trattamenti di supporto sarebbe necessario per promuovere una maggior aderenza alla terapia.

### Terapia di combinazione

Diversi piccoli studi o *case reports* hanno analizzato l'uso della ribavirina in combinazione con IFN nei pazienti con epatite cronica C e insufficienza renale (76-84). Nonostante l'uso di dosaggi molto inferiori a quelli raccomandati nei pazienti con normale funzione renale (da 200 mg/settimana a 400 mg/die contro 800-1200 mg/die) e la somministrazione di eritropoietina, la riduzione significativa dei valori di emoglobina è costante in questi studi mentre i tassi di SVR sono molto variabili negli studi disponibili. I risultati migliori sono stati ottenuti da Bruchfeld et al. (77) (SVR in 3 dei 6 pazienti trattati con PEG-IFN alfa più ribavirina 200-400 mg/die), Mousa et al. (78) (SVR in 11 dei 20 pazienti trattati con IFN alfa e ribavirina 200 mg tre volte/settimana), van Leusen et al. (83) (SVR in 5 dei 7 pazienti trattati con PEG-IFN alfa-2a più ribavirina 200 mg ogni 2 giorni). Più recentemente, Carriero et al. (84) hanno riportato tassi di SVR del 28.6% in pa-

zienti in lista d'attesa per trapianto di rene trattati con PEG-IFN alfa-2a e ribavirina (200 mg/die).

Sebbene le dosi di ribavirina utilizzate siano basse in tutti gli studi, sono state riportate concentrazioni plasmatiche di 2517 ng/mL in pazienti in emodialisi in terapia con 200 mg al giorno di ribavirina (livelli paragonabili a quelli riportati in pazienti con normale funzione renale trattati con 1200 mg al giorno di ribavirina) (80, 85). Riscontri di questo genere hanno portato allo sviluppo di un approccio individualizzato nella somministrazione di ribavirina, allo scopo di mantenere una concentrazione plasmatica compresa nella finestra terapeutica desiderata. Bruchfeld et al. (77) hanno evidenziato che una concentrazione plasmatica di 9-15  $\mu\text{mol/L}$  può essere raggiunta con dosi di ribavirina pari a 200 mg 4 volte/settimana, 200 mg/die o 400 mg 3 volte/settimana. In questo studio la concentrazione plasmatica *target* di ribavirina è stata stabilita sulla base di quella riscontrata in una popolazione di riferimento con epatite cronica C e normale funzione renale. Recentemente, Rendina et al. (86) hanno pubblicato una casistica di 35 pazienti sottoposti a terapia di combinazione con PEG-IFN alfa-2a (135  $\mu\text{g}$ /settimana) più ribavirina (200 mg/die) per 24 (genotipo non-1, 19 pazienti) o 48 settimane (genotipo 1, 16 pazienti). In questo studio, le dosi di ribavirina sono state adattate in base alle concentrazioni plasmatiche (10-15  $\mu\text{mol/L}$ ) e ai valori di emoglobina (almeno 8.5 g/dL, con l'ausilio di eri-

**TABELLA III - PRINCIPALI STUDI CLINICI DI MONOTERAPIA CON INTERFERONE PEGHILATO (PEG-IFN) IN PAZIENTI CON EPATITE CRONICA HCV-RELATA IN TRATTAMENTO EMODIALITICO**

Studio	Numero Pazienti	Trattamento	Risposta virologica precoce*	Risposta alla fine del trattamento	Risposta virologica sostenuta <sup>o</sup>	Sospensione per eventi avversi
Covic et al. (67)	78	PEG-IFN alfa-2a 135 $\mu\text{g}$ /sett per 48 settimane	48/78 61.5%	15/78 19.2%	11/78 14.1%	32/78 41%
Tan et al. (68)	34	PEG-IFN alfa-2b 0.5 $\mu\text{g}$ /kg/sett con successivo aumento fino a 1.0 $\mu\text{g}$ /kg/sett se tollerato	23/34 67.5%	18/34 52.9%	17/34 50%	11/34 32.3%
Russo et al. (69)	16	PEG-IFN alfa-2b 0.5 $\mu\text{g}$ /kg/sett (7 pz) o 1.0 $\mu\text{g}$ /kg/sett (9 pz) per 48 settimane	Non riportato	Non riportato	2/16 16.6% (entrambi trattati al dosaggio di 1.0 $\mu\text{g}$ / kg/sett)	7/16 44%
Kokoglu et al. (70)	12	PEG-IFN alfa-2 <sup>o</sup> 135 $\mu\text{g}$ /sett per 48 settimane	9/12 75%	10/12 83.4%	9/12 75%	Nessuno

\*Risposta virologica precoce = HCV-RNA negativo alla 12<sup>a</sup> settimana di terapia

<sup>o</sup>Risposta virologica sostenuta = HCV-RNA negativo a 6 mesi dalla sospensione della terapia



tropoietina. Un paziente con genotipo 1 ha interrotto il trattamento per assenza di risposta, 4 pazienti con genotipo non-1 hanno interrotto per trapianto renale (2 casi), anemia (1 caso) e dermatite (1 caso). Quindici dei 16 pazienti con genotipo 1 hanno completato le 48 settimane di terapia e tutti risultavano responder alla fine del *follow-up*. I 19 pazienti con genotipo non-1 (anche quelli che non hanno completato le 24 settimane di terapia) sono risultati HCV-RNA negativi alla fine della terapia e dopo 24 settimane di *follow-up*. In totale, 34 dei 35 pazienti trattati (97%) hanno ottenuto una SVR. Questi risultati sono nettamente migliori di quelli in precedenza riportati in letteratura e necessitano di conferma su più ampia casistica.

Complessivamente, i dati preliminari sulla terapia antivirale di combinazione nei pazienti con insufficienza renale sono incoraggianti, ma non sono sufficienti a sostenerne l'uso indiscriminato. L'utilizzo della ribavirina nei pazienti con insufficienza renale cronica è utile, ma richiede una serie di accorgimenti, come il controllo settimanale dell'ematocrito, l'individualizzazione delle dosi del farmaco, l'uso di alte dosi di eritropoietina e di terapia marziale endovenosa per correggere l'anemia. 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 (16).

### **Terapia antivirale nei pazienti candidati al trapianto di rene**

Il trattamento con IFN è controindicato dopo trapianto di rene a causa dell'elevata probabilità di induzione di rigetto dell'organo trapiantato (87). Pertanto l'infezione da HCV deve essere trattata precocemente prima del trapianto, considerando anche che le possibilità di risposta sembrano essere più elevate nei pazienti con infezione recente (16).

Sono stati pubblicati alcuni studi relativi all'utilità della terapia antivirale dell'epatopatia HCV-relata nei pazienti candidati al trapianto di rene sottoposti alla procedura (60, 62, 88-90). Nei pazienti con SVR ottenuta prima del trapianto la risposta alla terapia antivirale sembra generalmente mantenersi dopo il trapianto e l'inizio della terapia immunosoppressiva anti-rigetto. Lo studio di Kamar et al. (89) ha incluso 55 pazienti HCV-RNA positivi trattati con interferone *standard* per 6-12 mesi; in 21 pazienti (38%) è stata ottenuta una SVR. Di questi, 16 (76%) sono stati successivamente sottoposti a trapianto; la viremia è rimasta negativa dopo un periodo medio di osservazione di 22.5 mesi dal trapianto nella totalità dei casi. Nello studio di Rivera et al. (60), 11 dei 27 pazienti trattati con IFN alfa-2b o PEG-IFN alfa-2a hanno mostrato una SVR; 7 di questi sono stati sottoposti a trapianto, mantenendo

la SVR dopo il trapianto. Nello studio di Mahmoud et al. (62), dei 10 pazienti trattati con IFN alfa-2b con negativizzazione dell'HCV-RNA, solo 2 hanno avuto una recidiva nel periodo di *follow-up* post-trapianto (durata media 41.5 mesi). Bunnapradist et al. (88) hanno descritto un caso di SVR dopo terapia con IFN-alfa pre-trapianto mantenuta per un periodo di *follow-up* di sei anni dopo il trapianto di rene. Inoltre, Cruzado et al. (90) hanno documentato una riduzione dell'insorgenza di glomerulonefrite membranoproliferativa HCV-associata dopo il trapianto nei pazienti precedentemente trattati con IFN: su 15 riceventi HCV positivi, solo il 6.7% ha sviluppato la glomerulonefrite rispetto al 19% dei riceventi HCV positivi non sottoposti ad IFN prima del trapianto di rene ( $P < 0.001$ ).

È consigliabile, come nei pazienti non uremici, che il ciclo di terapia antivirale abbia durata variabile a seconda del genotipo: 48 settimane per i genotipi 1 e 4, 24 settimane nei pazienti con genotipo 2 o 3. Infine è raccomandabile, allo scopo di evitare eventuali crisi di rigetto post-trapianto da accumulo di IFN, un periodo di *washout* di 4 o 8 settimane dopo la fine del ciclo di terapia antivirale (IFN convenzionale e Peg-IFN, rispettivamente) prima dell'effettuazione del trapianto di rene (16).

## **CONCLUSIONI**

Le epatiti croniche correlate ad infezione da HBV e/o HCV nei pazienti con insufficienza renale terminale in trattamento emodialitico rimangono fattori prognostici negativi per la morbilità e la sopravvivenza. Tuttavia, è ragionevolmente ipotizzabile che il loro impatto negativo possa ridursi in un prossimo futuro in relazione alla vaccinazione di massa per HBV, alla riduzione della circolazione di HCV favorita dalla riduzione dell'endemia nella popolazione generale e dalla rigorosa applicazione di adeguate norme igienico-profilattiche nelle unità di emodialisi, e alla disponibilità di trattamenti antivirali efficaci seppure non privi di significativi effetti collaterali.

### **TEST DI VERIFICA**

**7) Quale di queste rappresenta un'opzione di trattamento dell'epatopatia cronica HBV-relata nei pazienti con insufficienza renale in trattamento dialitico?**

- a. Interferone *standard* e peghilato
- b. Lamivudina
- c. Adefovir-dipivoxil
- d. Entecavir
- e. Tutte le precedenti.

**8) Qual è il quadro di glomerulonefrite più frequente nei pazienti con epatite cronica HCV-relata?**

- Glomerulonefrite membrano-proliferativa con crioglobulinemia
- Glomerulonefrite membrano-proliferativa senza crioglobulinemia
- Glomerulonefrite membranosa
- Glomerulonefrite a lesioni minime
- Nessuna delle precedenti.

**9) Qual è l'effetto indesiderato più temibile della terapia con ribavirina nei pazienti con insufficienza renale grave, anche se in trattamento dialitico?**

- Piastrinopenia
- Amnesia
- Anemia emolitica
- Scompenso cardiaco
- Leucopenia.

## RIASSUNTO

*Le epatiti croniche da HBV e HCV sono importanti cause di malattia epatica nelle unità di emodialisi. La principale modalità di trasmissione è quella parenterale inapparente; fattori di rischio noti sono l'elevata prevalenza di tali infezioni nei centri di dialisi, anamnesi trasfusionale positiva, trattamento dialitico protratto nel tempo, frequenti cambiamenti dei centri per la dialisi, precedenti*

*te trapianto renale. Fonte, epoca del contagio e durata dell'infezione sono spesso difficili da determinare. Gli studi atti a valutare la storia naturale delle epatiti virali nei pazienti emodializzati sono scarsi e con follow-up ridotti, ma hanno dimostrato un impatto indipendente e sfavorevole sulla sopravvivenza, legato ad un aumento del rischio di cirrosi ed epatocarcinoma. Le opzioni di trattamento comprendono l'interferone standard o peghilato (in monoterapia o in associazione alla ribavirina) e gli analoghi nucleosidici/nucleotidici. L'obiettivo terapeutico è l'eradicazione dell'infezione o la persistente soppressione della replicazione virale. Le alterazioni della farmacocinetica, l'aumentata suscettibilità alla tossicità farmaco-relata e la prospettiva del trapianto rendono problematica la gestione della terapia antivirale. Nei pazienti con infezione HBV l'approccio più comune è la soppressione persistente della replicazione virale mediante gli analoghi nucleosidici/nucleotidici. Nel caso dell'epatite C, diversi trials clinici sulla monoterapia con interferone standard mostrano tassi di risposta virologica sostenuta e di interruzione della terapia più elevati che nei pazienti non dializzati. I dati disponibili sull'interferone peghilato da solo o associato alla ribavirina sono promettenti ma limitati. I pazienti dializzati che raggiungono una risposta virologica sostenuta tendono a mantenerla dopo il trapianto di rene.*

## DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

## BIBLIOGRAFIA

- Hepatitis C--global prevalence (update). *Wkly Epidemiol Rec* 1999; 74 (49): 425-7.
- Fissell RB, Bragg-Gresham JL, Woods JD, et al. Patterns of hepatitis C prevalence and seroconversion in hemodialysis units from three continents: the DOPPS. *Kidney Int* 2004; 65: 2335-42.
- Huraib S, al-Rashed R, Aldrees A, Aljefry M, Arif M, al-Faleh FA. High prevalence of and risk factors for hepatitis C in haemodialysis patients in Saudi Arabia: a need for new dialysis strategies. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 470-4.
- Covic A, Iancu L, Apetrei C, et al. Hepatitis virus infection in haemodialysis patients from Moldavia. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 40-5.
- Hassan AA, Khalil R. Hepatitis C in dialysis patients in Egypt: relationship to dialysis duration, blood transfusion, and liver disease. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2000; 11: 72-3.
- Fabrizi F, Poordad FF, Martin P. Hepatitis C infection and the patient with end-stage renal disease. *Hepatology* 2002; 36: 3-10.
- Registro Dialisi del Lazio, Rapporto anno 2007. Disponibile su: [http://www.asplazio.it/asp\\_online/tut\\_soggetti\\_deb/disabilita\\_riabilitazione/dialisi/dialisi.php?menu=s31](http://www.asplazio.it/asp_online/tut_soggetti_deb/disabilita_riabilitazione/dialisi/dialisi.php?menu=s31).
- Burdick RA, Bragg-Gresham JL, Woods JD, et al. Patterns of hepatitis B prevalence and seroconversion in hemodialysis units from three continents: the DOPPS. *Kidney Int* 2003; 63: 2222-9.
- World Health Organization. introduction of hepatitis B vaccine into childhood immunization services. Geneva: WHO; 2001 (unpublished document WHO/V&B/01.31 available on request from Department of Vaccines and Biologicals, World Health Organization, 1211 Geneva 27, Switzerland).
- Morelli C, Mosconi G. Infezioni HCV e dialisi. In: *Epatiti Virali in Nefrologia e Dialisi*. Science Adv Ed. Milano 1998; 52-9.
- Sampietro M, Badalamenti S, Graziani G. Nosocomial hepatitis C in dialysis units. *Nephron* 1996; 74: 251-60.
- Al-Ghamdi SM, Al-Harbi AS. Hepatitis C virus sero-status in hemodialysis patients returning from holidays: another risk factor for HCV transmission. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2001; 12: 14-20.
- Batty DS, Swanson SJ, Kirk AD, Ko CW, Agodoa LY, Abbot KC. Hepatitis C virus seropositivity at the time of renal transplantation in the United States: associated factors and

- patient survival. *Am J Transplant* 2001; 1: 179-84.
14. Kashem I, Nusairat M, Mohamad M, et al. Hepatitis C virus among hemodialysis patients in Najran: prevalence is more among multi-center visitors. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2003; 14: 206-11.
  15. Di Napoli A, Pezzotti P, Di Lallo D, Petrosillo N, Trivelloni C, Di Giulio S. 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: 629-37.
  16. Commissione AISF 2007 "Gestione e trattamento dell'infezione cronica da HCV nel paziente in dialisi e dopo trapianto di rene". Disponibile su [http://www.webaisf.org/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_download&gid=46&Itemid=72&lang=it](http://www.webaisf.org/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=46&Itemid=72&lang=it).
  17. Saab S, Martin P, Brezina M, Gitnick G, Yee HF Jr. Serum alanine aminotransferase in hepatitis C screening of patients on hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 308-15.
  18. Maisonneuve P, Agodoa L, Gellert R, et al. Cancer in patients on dialysis for end-stage renal disease: an international and collaborative study. *Lancet* 1999; 354: 93-9.
  19. Nakayama E, Akiba T, Marumo F, Sato C. Prognosis of anti-hepatitis C virus antibody-positive patients on regular hemodialysis therapy. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1896-902.
  20. Stehman-Breen C, Emerson S, Gretch D, Johnson RJ. Risk of death among chronic dialysis patients infected with hepatitis C virus. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 629-34.
  21. Espinosa M, Martin-Malo A, Alvarez de Lara MA, Alijama P. Risk of death and liver cirrhosis in anti-HCV-positive long-term haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1669-74.
  22. Breitenfeldt MK, Rasenack J, Berthold H, et al. Impact of hepatitis B and C on graft loss and mortality of patients after kidney transplantation. *Clin Transplant* 2002; 16: 130-6.
  23. Bruchfeld A, Wilczek H, Elinder CG. Hepatitis C infection, time in renal-replacement therapy, and outcome after kidney transplantation. *Transplantation* 2004; 78: 745-50.
  24. Pedroso S, Martins L, Fonseca I, et al. Impact of hepatitis C virus on renal transplantation: association with poor survival. *Transplant Proc* 2006; 38: 1890-4.
  25. Mejer-Kriesche HU, Ojo AO, Hanson JA, Kaplan B. Hepatitis C antibody status and outcomes in renal transplant recipients. *Transplantation* 2001; 72: 241-4.
  26. Toth CM, Pascual M, Chung RT, et al. Hepatitis C virus-associated fibrosing cholestatic hepatitis after renal transplantation: response to interferon-alpha therapy. *Transplantation* 1998; 66: 1254-8.
  27. Yasuda K, Okuda K, Endo N, et al. Hypoaminotransferasemia in patients undergoing long-term hemodialysis: clinical and biochemical appraisal. *Gastroenterology* 1995; 109: 1295-300.
  28. Guh JY, Lai YH, Yang CY, et al. Impact of decreased serum transaminase levels on the evaluation of viral hepatitis in hemodialysis patients. *Nephron* 1995; 69: 459-65.
  29. Fabrizi F, Lunghi G, Finazzi S, et al. Decreased serum aminotransferase activity in patients with chronic renal failure: impact of the evaluation of viral hepatitis. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 1009-15.
  30. Fabrizi F, Lunghi G, Alongi G, et al. Biological dynamics of hepatitis B virus load in dialysis population. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 1278-85.
  31. Moutinho RS, Perez RM, Median-Pestana JO, et al. Low HBV-DNA levels in end-stage renal disease patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *J Med Virol* 2006; 78: 1284-8.
  32. Fabrizi F, Mangano S, Alongi G, et al. Influence of hepatitis B virus viremia upon serum aminotransferase activity in dialysis population. *Int J Artif Organs* 2003; 26: 1048-55.
  33. Fabrizi F, De Vecchi AF, Qureshi AR, et al. Gamma glutamyltranspeptidase activity and viral hepatitis in dialysis population. *Int J Artif Organs* 2007; 30: 6-15.
  34. Badalamenti S, Catania A, Lunghi G, et al. Changes in viremia and circulating interferon-alpha during hemodialysis in hepatitis C virus-positive patients: only coincidental phenomena? *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 143-50.
  35. Sterling R, Sanyal A, Luketic VA, et al. 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: 3576-82.
  36. Fabrizi F, Bunnapradist S, Lunghi G, Martin P. Kinetics of hepatitis C virus load during hemodialysis: novel perspectives. *J Nephrol* 2003; 18: 467-75.
  37. Martin P, Carter D, Fabrizi F, et al. Histopathological features of hepatitis C in renal transplant candidates (see comment). *Transplantation* 2000; 69: 1479-84.
  38. Fabrizi F, De Vecchi AF, Como G, Lunghi G, Martin P. De novo HCV infection among dialysis patients: a prospective study by HCV core antigen ELISA assay. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 861-9.
  39. Izopet J, Sandres-Sauné K, Kamar N, et al. Incidence of HCV infection in French hemodialysis units: a prospective study. *J Med Virol* 2005; 77: 70-6.
  40. Duarte R, Huraib S, Said R, et al. Interferon-alpha facilitates renal transplantation in hemodialysis patients with chronic viral hepatitis. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 40-5.
  41. Giorgianni V, Gattarello G, Cannata L. Trattamento con interferone alfa in pazienti emodializzati cronici con epatite cronica. *G Ital Nefrol* 1992; 9: 221-2.
  42. Tillmann HL, Wedemeyer H, Manns MP. Treatment of hepatitis B in special patient groups: hemodialysis, heart and renal transplant, fulminant hepatitis, hepatitis B virus reactivation. *J Hepatol* 2003; 39 (Suppl. 1): S206-11.
  43. Zwolińska D, Ingot M, Makulska I, et al. Epidemiology of HBV infections and possibilities for therapeutic actions in children and adolescents with end-stage renal failure treated with dialysis. *Pol Merkur Lekarski* 2001; 10 (58): 267-70.
  44. Marzano A, Angelucci E, Andreone P, et al. Italian Association for the Study of the Liver. Prophylaxis and treatment of hepatitis B in immunocompromised patients. *Dig Liver Dis* 2007; 39 (5): 397-408.
  45. Kamar N, Izopet J, Alric L, Guilbeaud-Frugier C, Rostaing L. Hepatitis C virus-related kidney disease: an overview. *Clin Nephrol* 2008; 69: 149-60.
  46. Poordad FF, Fabrizi F, Martin P. Hepatitis C infection associated with renal disease and chronic renal failure. *Semin Liver Dis* 2004; 24 (Suppl. 2): 69-77.
  47. Martin P, Fabrizi F. Treatment of chronic hepatitis C infection in patients with renal failure. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3 (10 Suppl. 2): S113-7.
  48. Uchinara M, Izumi N, Sakai Y, et al. Interferon therapy for chronic hepatitis C in hemodialysis patients: increased serum levels of interferon. *Nephron* 1998; 80: 51-6.
  49. Gupta SK, Pittenger AL, Swan SK, et al. Single-dose pharmacokinetics and safety of pegylated interferon-alpha 2b in patients with chronic renal dysfunction. *J Clin Pharmacol* 2002; 42: 1109-15.
  50. PEG-intron® (peginterferon alfa-2b) powder for injection. Kenilworth, NJ: Schering Corporation; 2004.
  51. Pegasys® (peginterferon alfa-2a). Nutley, NJ: Hoffmann-La Roche Inc.; 2004.
  52. Glue P. The clinical pharmacology of ribavirin. *Semin Liver Dis* 1999; 19 (Suppl. 1): 17-24.
  53. Lindahl K, Stahle L, Bruchfeld A, Schvarcz R. High-dose ribavirin in combination with standard dose peginterferon for treatment of patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005; 41: 275-9.
  54. Russo MW, Goldsweig CD, Jacobson IM, Brown RS Jr. Interferon monotherapy for dialysis patients with chronic hepatitis C: an analysis of the literature on efficacy and safety. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1610-5.
  55. Fabrizi F, Dulai G, Dixit V, Bunnapradist S, Martin P. Meta-analysis: interferon for the treatment of chronic hepatitis C in dialysis patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 1071-81.

56. Rocha CM, Perez RM, Ferreira AP, et al. Efficacy and tolerance of interferon-alpha in the treatment of chronic hepatitis C in end-stage renal disease patients on hemodialysis. *Liver Int* 2006; 26: 305-10.
57. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, et al. Interferon alpha-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis C Interventional Therapy Group. *N Engl J Med* 1998; 339: 1485-92.
58. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, et al. Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International hepatitis C Interventional Therapy Group (IHIT). *Lancet* 1998; 352: 1426-32.
59. Degos F, Pol S, Chaix ML, et al. The tolerance and efficacy of interferon-alpha in haemodialysis patients with HCV infection: a multicentre, prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1017-23.
60. Rivera M, Gentil MA, Sayago M, et al. Treatment of hepatitis C virus with interferon in hemodialysis patients awaiting kidney transplant. *Transplant Proc* 2005; 37: 1424-5.
61. Ozdemir FN, Akcay A, Sezer S, et al. A six-year follow-up after interferon-alpha monotherapy for chronic hepatitis C infection in hemodialysis patients. *Ren Fail* 2004; 26: 583-8.
62. Mahmoud IM, Sobh MA, El-Habashi AF, et al. Interferon therapy in hemodialysis patients with chronic hepatitis C: study of tolerance, efficacy and post-transplantation course. *Nephron Clin Pract* 2005; 100: c133-9.
63. Grgurević I, Vince A, Buljevac M, et al. Efficacy of interferon-alpha in the treatment of chronic hepatitis C in dialysis patients: two therapeutic protocols compared. *Nephron Clin Pract* 2006; 103: c8-11.
64. Espinosa M, Rodriguez M, Martin-Malo A, et al. Interferon therapy in hemodialysis patients with chronic hepatitis C virus infection induces a high rate of long-term sustained virological and biochemical response. *Clin Nephrol* 2001; 55: 220-6.
65. Chan TM, Wu PC, Lau JY, Lok ASF, Lai CL, Cheng IK. Interferon treatment for hepatitis C virus infection in patients on haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 1414-9.
66. Uchiyama M, Izumi N, Sakai Y, et al. Interferon therapy for chronic hepatitis C in hemodialysis patients: increased serum levels of interferon. *Nephron* 1998; 80: 51-6.
67. Covic A, Mattei ID, Mardare NG, et al. Analysis of safety and efficacy of pegylated-interferon alpha-2a in hepatitis C virus positive hemodialysis patients: results from a large, multicenter audit. *J Nephrol* 2006; 19: 794-801.
68. Tan SS, Abu Hassan MR, Abdullah A, et al. Treatment of hemodialysis (HD) patients with chronic hepatitis C (CHC) using an escalating dose regimen of pegylated interferon (PEGIFN) alpha-2b [Abstract]. *Hepatology* 2007; 46 (Suppl.): A363-4.
69. Russo MW, Ghalib R, Sigal S, Joshi V. Randomized trial of pegylated interferon alpha-2b monotherapy in haemodialysis patient with chronic hepatitis C. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 437-43.
70. Kokoglu OF, Uçmak H, Hosoglu S, et al. Efficacy and tolerability of pegylated-interferon alpha-2a in hemodialysis patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 575-80.
71. Chan TM, Ho SK, Tang CS, et al. Pilot study of pegylated interferon-alpha 2a in dialysis patients with chronic hepatitis C virus infection. *Nephrology (Carlton)* 2007; 12: 11-7.
72. Sporea I, Popescu A, Sirlu R, et al. Pegylated-interferon alpha 2a treatment for chronic hepatitis C in patients on chronic haemodialysis. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 4191-4.
73. Annicchiarico BE, Siciliano M. Pegylated interferon-alpha 2b monotherapy for haemodialysis patients with chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 123-4. Author reply 124.
74. Amarapurkar DN, Patel ND, Kirpalani AL. Monotherapy with peginterferon alpha-2b {12 kDa} for chronic hepatitis C infection in patients undergoing haemodialysis. *Trop Gastroenterol* 2007; 28: 16-8.
75. Casanovas-Taltavull T, Baliellas C, Llobet M, et al. Preliminary results of treatment with pegylated interferon alpha 2A for chronic hepatitis C virus in kidney transplant candidates on hemodialysis. *Transplant Proc* 2007; 39: 2125-7.
76. Bruchfeld A, Stähle L, Andersson J, Schvarcs R. Ribavirin treatment in dialysis patients with chronic hepatitis C virus infection--a pilot study. *J Viral Hepat* 2001; 8: 287-92.
77. Bruchfeld A, Lindahl K, Reichard O, Carlsson T, Schvarcz R. Pegylated interferon and ribavirin treatment for hepatitis C in haemodialysis patients. *J Viral Hepat* 2006; 13: 316-21.
78. Mousa DH, Abdalla AH, Al-Shoail G, Al-Sulaiman MH, Al-Hawas FA, Al-Khader AA. Alpha-interferon with ribavirin in the treatment of hemodialysis patients with hepatitis C. *Transplant Proc* 2004; 36: 1831-4.
79. Deltenre P, Canval V, Provo F, Glowacki F, Dharancy S, Ali HBI. Pegylated interferon and ribavirin in haemodialyzed patients with chronic hepatitis C: a prospective study [Poster]. *Hepatology* 2006; 44 (Suppl.): 100A.
80. Tan AC, Brouwer JT, Glue P, et al. Safety of interferon and ribavirin therapy in haemodialysis patients with chronic hepatitis C: results of a pilot study. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 193-5.
81. Luxon BA, Muir AJ, Heneghan MA. Safety and tolerability of pegylated interferon with or without low dose ribavirin for treatment of hepatitis C in hemodialysis [Abstract]. *Hepatology* 2005; 42 (Suppl.): A703-4.
82. Hakim W, Sheikh S, Inayat I, et al. HCV response in patients with end stage renal disease treated with combination pegylated interferon alfa-2a and ribavirin. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43: 477-81.
83. van Leusen R, Adang RP, de Vries RA, et al. Pegylated interferon alfa-2a (40 kD) and ribavirin in haemodialysis patients with chronic hepatitis C. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 721-5.
84. Carriero D, Fabrizi F, Uriel AJ, Park J, Martin P, Dieterich DT. Treatment of dialysis patients with chronic hepatitis C using pegylated interferon and low-dose ribavirin. *Int J Artif Organs* 2008; 31: 295-302.
85. Khakoo S, Glue P, Grellier L, et al. Ribavirin and interferon alpha-2b in chronic hepatitis C: assessment of possible pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 46: 563-70.
86. Rendina M, Schena A, Castellana NM, et al. The treatment of chronic hepatitis C with peginterferon alfa-2a (40 kDa) plus ribavirin in haemodialysed patients awaiting renal transplant. *J Hepatol* 2007; 46: 768-74.
87. Rostaing L, Izopet J, Baron E, Duffaut M, Puel J, Durand D. Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alpha in kidney transplant recipients. *Transplantation* 1995; 59: 1426-31.
88. Bunnapradist S, Fabrizi F, Vierling J, et al. Hepatitis C therapy with long term remission after renal transplantation. *Int J Artif Organs* 2002; 25: 1189-93.
89. Kamar N, Toupance O, Buchler M, et al. Evidence that clearance of hepatitis C virus RNA after alpha-interferon therapy in dialysis patients is sustained after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2092-8.
90. Cruzado JM, Casanovas-Taltavull T, Torras J, Baliellas C, Gil-Vernet S, Grinyó JM. Pretransplant interferon prevents hepatitis C virus-associated glomerulonephritis in renal allografts by HCV-RNA clearance. *Am J Transplant* 2003; 3: 357-60.