

Farmaci ad azione antivirale diretta, epatite C e dialisi: un aggiornamento

In depth review

Fabrizio Fabrizi¹, Pietro Lampertico², Piergiorgio Messa³

¹Divisione Nefrologia, Ospedale Maggiore e Fondazione IRCCS, Milano, Italia

²Divisione Gastroenterologia, Ospedale Maggiore e Fondazione IRCCS, e Università degli Studi di Milano

³Divisione Nefrologia, Ospedale Maggiore e Fondazione IRCCS, e Università degli Studi di Milano, Italia



Fabrizio Fabrizi

Corrispondenza a:

Dr. Fabrizio Fabrizi, Divisione Nefrologica, Ospedale Maggiore,

Pad. Croff, Via Commenda 15, 20122, Milano, Italia

Phone: (39) 2 55034553;

Fax: (39) 2 55034550;

E-mail: fabrizi@policlinico.mi.it

ABSTRACT

L'infezione da HCV rimane frequente nei pazienti con malattia renale cronica, in particolare nei Centri Dialisi di tutto il mondo. La piena estensione della trasmissione di HCV nei pazienti in emodialisi rimane sconosciuta ma numerosi focolai epidemici sono stati riportati in tutto il mondo. L'evidenza accumulata nell'ultima decade suggerisce la presenza di manifestazioni epatiche ed extra-epatiche di HCV. Una recente revisione sistematica della letteratura ha identificato 15 studi clinici longitudinali ($n=2,299,134$ pazienti); abbiamo osservato associazione tra positività sierologica per HCV ed aumentata frequenza di CKD, la stima aggregata del rischio aggiustato di CKD nei pazienti infetti rispetto a quelli senza infezione era 1.54 (95% CI, 1.26; 1.87) ($P<0.001$). L'avvento dei farmaci ad azione antivirale diretta (direct-acting antiviral agents, DAAs) ha rivoluzionato la cura di HCV, compresa la popolazione con malattia renale cronica avanzata. Due combinazioni antivirali a base di DAAs sono state di recente approvate per questi pazienti: elbasvir/grazoprevir e glecaprevir/pibrentasvir; tali regimi terapeutici sono dotati di elevata efficacia e sicurezza, in accordo a quanto concluso negli studi clinici C-SURFER e EXPEDITION-4, rispettivamente. Il sofosbuvir (SOF), un inibitore nucleotidico della HCV NS5 polimerasi, è un importante componente di molti regimi terapeutici anti-HCV ed ha significativa escrezione renale; pertanto, non è consigliato nei pazienti con $eGFR<30$ mL/min/1.73m². In conclusione, studi recenti hanno evidenziato come esistano numerose combinazioni di DAAs per la cura di HCV nei pazienti con CKD, inclusi quelli con CKD grado 4-5. Tali farmaci hanno mostrato elevata efficacia e soddisfacente tollerabilità, indipendentemente da genotipo e grado di insufficienza renale. Si tratta ora di favorire lo screening e l'accesso alla terapia antivirale HCV in questa popolazione di pazienti.

PAROLE CHIAVE: Agenti ad azione antivirale diretta; Dialisi; Epatite C; Malattia renale cronica; Risposta virologica protratta

ABSTRACT

Hepatitis C virus infection is still common among patients with chronic kidney disease, particularly within Dialysis Units all over the world. Although the full extent of HCV transmission in dialysis units is unknown, outbreaks of HCV infection continue to occur all over the world. Evidence has been accumulated in the last decade suggesting that HCV plays consistent activity at hepatic and extra-hepatic level. A recent systematic review of the medical literature with a meta-analysis of clinical studies retrieved 15 longitudinal studies ($n=2,299,134$ patients); we found a significant relationship between anti-HCV positive serological status and higher frequency of CKD; the summary estimate for adjusted hazard risk with HCV across the surveys, 1.54 (95% CI, 1.26; 1.87) ($P<0.0001$). The advent of direct-acting antiviral agents has revolutionized the therapy of HCV, including patients with advanced chronic kidney disease. Two regimens based on DAAs have been recently approved for the antiviral therapy of HCV in patients with CKD stage 4/5: elbasvir/grazoprevir and glecaprevir/pibrentasvir. Such regimens have been provided with high efficacy and safety, according to the results given by C-SURFER and EXPEDITION-4, respectively. Sofosbuvir, a non-structural 5B polymerase inhibitor, is the backbone of many anti-HCV drug regimens, and has significant renal excretion. As a result, the use of sofosbuvir is not recommended in patients with an $eGFR <30$ mL/min/1.73m². In summary, recent studies have shown that several combinations of DAAs are currently available for CKD patients, including those with CKD stage 4/5. These drugs have reported high efficacy and satisfactory tolerability, regardless of HCV genotype or renal impairment. We need to improve the screening for HCV and the access to DAAs in patients with CKD stage 4/5.

KEYWORDS Chronic kidney disease; Dialysis; Direct-acting antiviral agents; Hepatitis C; Sustained virological response

Introduzione

L'infezione cronica da virus dell'epatite C (HCV) è un problema sanitario globale: si calcola che circa 71 milioni di persone siano infette in tutto il pianeta [1]. HCV è tuttora frequente nei pazienti nefropatici, inclusi in pazienti con malattia renale cronica in fase pre-dialitica (Tabella 1) e dialitica [2–11]. Esiste ormai una solida evidenza scientifica riguardo il ruolo deleterio svolto dall'infezione da virus HCV sulla sopravvivenza dei pazienti infetti; HCV sembra produrre danno epatico ed extraepatico. Il danno epatico è legato all'epatite cronica con le sue manifestazioni quali cirrosi epatica, carcinoma epatocellulare e scompenso. Nell'ultima decade si sono rese evidenti le manifestazioni extraepatiche di HCV: il virus favorisce, tra l'altro, l'insorgenza di diabete mellito, aumenta la mortalità cardiovascolare, e promuove lo sviluppo della malattia renale cronica [12]. HCV è considerato la causa più frequente di malattia epatica nei pazienti con malattia renale cronica. A loro volta, le epatopatie sono importante causa di aumentata mortalità e morbilità nei pazienti con CKD, specialmente nei dializzati e nei portatori di trapianto renale [12].

Tabella 1: Prevalenza di positività sierologica per anticorpi anti-HCV in pazienti affetti da malattia renale cronica avanzata (fase conservativa)

Autori	Prevalenza	Anno pubblicazione	Nazione
Fabrizi F, <i>et al.</i>	44/221 (20%)	1994	Italia
Lopez-Alcorocho J, <i>et al.</i>	6/35 (17%)	2001	Spagna
Espinosa M, <i>et al.</i>	19/657 (2.8%)	2004	Spagna
Bergman S, <i>et al.</i>	57/396 (14.4%)	2005	USA
Sit D, <i>et al.</i>	12/171 (7%)	2007	Turchia
Lemos L, <i>et al.</i>	41/1,041 (3.9%)	2008	Brasile
Li Cavoli G, <i>et al.</i>	24/320 (7.5%)	2011	Italia
Bah A, <i>et al.</i>	87/579 (15%)	2015	Guinea
Shafi S, <i>et al.</i>	49/180 (27.2%)	2017	Pakistan
Youssef D, <i>et al.</i>	9/50 (18%)	2017	Egitto

Scopo di questa rassegna è di riassumere le ultime innovazioni riguardo la terapia antivirale di HCV nella popolazione con malattia renale cronica. Abbiamo anche riportato epidemiologia e manifestazioni cliniche di HCV nei pazienti nefropatici.

Epidemiologia di HCV in dialisi

Le informazioni riguardo la presenza di HCV nei pazienti in dialisi nel mondo industrializzato sono abbondanti; esistono numerosi ed ampi studi (studi multicentrici). La frequenza di pazienti anti-HCV positivi rimane elevata, l'ultimo aggiornamento dello studio DOPPS ha incluso una vasta coorte di pazienti in emodialisi (n=76, 689) da 16 paesi del mondo occidentale e non. La prevalenza di pazienti anti-HCV positivi era pari a 7.5% [13].

L'epidemiologia di HCV nei pazienti in dialisi nei paesi in via di sviluppo è meno studiata; esistono meno indagini e queste riguardano soprattutto singoli Centri Dialisi. In generale, la frequenza di HCV in tali Centri sembra più elevata rispetto a quanto riportato nel mondo industrializzato; è presente una maggiore prevalenza di HCV nella popolazione generale corrispondente ed una maggiore diffusione nosocomiale di HCV nei Centri Dialisi. La più alta diffusione nosocomiale è

sicuramente legata ad un'incompleta attuazione delle procedure di controllo degli agenti infettivi a distribuzione ematogena all'interno dei Centri Dialisi [14].

I CDC (Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, USA) hanno di recente aggiornato la casistica riguardo i focolai epidemici di HBV e HCV associati all'assistenza sanitaria (>2 pazienti) accaduti negli USA (periodo 2008-2017) [15]. Sono stati riportati 37 focolai epidemici di HCV (incluso uno che riguardava HCV e HBV); di questi, 21 epidemie sono avvenute in emodialisi, con 102 casi di infezione de novo da HCV e 3,026 persone che sono state sottoposte a screening. In aggiunta, sono stati identificati singoli casi di nuova infezione da HCV nei Centri Dialisi (n=10, 2009-2017) anche se è difficoltoso attribuire questi casi alla diffusione nosocomiale di HCV. I CDC hanno sottolineato il fatto che questi numeri possano essere sottostimati; l'infezione acuta da HCV ha decorso asintomatico e lungo periodo di incubazione. Inoltre, negli USA non è richiesta la segnalazione di focolai rilevati ed indagati dai servizi sanitari statali e locali [15].

DAAs e malattia renale cronica

Prima del 2011, la terapia di HCV era quella convenzionale [interferone pegilato (peg-IFN) e ribavirina (RBV)]. L'attività di questi farmaci era complicata da una elevata frequenza di effetti collaterali e da una limitata efficacia antivirale; ciò era più accentuato nei pazienti con malattia renale cronica. Nel 2013, la FDA ha approvato i primi farmaci ad azione antivirale diretta (DAAs), boceprevir e telaprevir. La somministrazione di peg-IFN, ribavirina e boceprevir (o telaprevir) ha migliorato la risposta virologica, ma la tollerabilità è rimasta scadente. Da allora sono stati introdotti numerosi regimi terapeutici, consistenti in combinazioni di inibitori nucleotidici di NS5B, inibitori non-nucleotidici di NS5B, inibitori di NS5A, e/o inibitori proteasici di NS3/4A.

In considerazione dei rapidi e sostanziali miglioramenti nelle opzioni terapeutiche disponibili, boceprevir e telaprevir sono stati ritirati dal commercio mentre asunaprevir, un inibitore della proteasi NS3, è esclusivamente commercializzato in Cina e Giappone. Due combinazioni terapeutiche sono state di recente approvate per la cura di HCV nella popolazione con malattia renale cronica avanzata: elbasvir/grazoprevir e glecaprevir/pibrentasvir. Il sofosbuvir, farmaco fondamentale nei regimi terapeutici dei pazienti con infezione da HCV e funzione renale integra, non è consigliato nei casi di CKD stadio 4 o 5.

Lo scopo della terapia antivirale contro HCV è il raggiungimento di SVR12. SVR12 viene definito come l'assenza di virus HCV (HCV RNA) dal siero che persiste almeno 12 settimane dopo il completamento della terapia anti-virale. SVR12 è considerato attualmente un indice affidabile di cura dell'infezione di HCV e si è rivelato durevole attraverso lunghi periodi di osservazione. I pazienti che hanno ottenuto SVR dopo terapia anti-virale di HCV hanno ancora la presenza degli anticorpi anti- HCV ma non hanno più presenza di virus HCV nel siero. Anche quando è somministrata una terapia immunosoppressiva importante, il rischio di recidiva dell'infezione è estremamente basso. I regimi terapeutici anti- HCV a base di interferone avevano come obiettivo la SVR24 (clearance di HCV che persiste almeno 24 settimane dopo il completamento della terapia anti-virale), gli odierni trattamenti anti- HCV a base di DAAs hanno come obiettivo la SVR12 [16].

'Regime 3D' e malattia renale cronica

Il regime terapeutico ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir con/senza ribavirina ('regime 3D') è stato approvato da FDA per il trattamento di HCV nei pazienti con CKD stadio 4-5. Lo studio RUBY-I è stato lo studio clinico di registrazione che ne ha investigato efficacia e tollerabilità. Sono stati inclusi pazienti con CKD stadio 4 (n=6) e stadio 5 (n=14). I pazienti con infezione da HCV

genotipo 1a (n=13) avevano ricevuto OBV/PTV/r +DSV+RBV, i pazienti con infezione da HCV genotipo 1b (n=7) erano stati trattati con OBV/PTV/r +DSV. La frequenza di SVR12 è stata del 90% (18/20); nessun paziente aveva interrotto anticipatamente la terapia antivirale per severi eventi avversi. L'evento avverso più comune era l'anemia (n=9) ed è stato osservato in coloro che avevano ricevuto OBV/PTV/r +DSV+RBV; in tutti è stata sospesa la RBV, e nessuno è stato trasfuso [17].

L'efficacia e sicurezza di OBV/PTV/r + DSV + RBV è stata indagata successivamente in studi clinici 'real life' dove sono stati complessivamente trattati circa 200 pazienti (Tabella 2, Tabella 3). La frequenza di SVR12 è risultata compresa tra 90%-100%; il numero totale di drop-outs è stato molto basso (n=4), e le interruzioni della terapia non sono state attribuite ai farmaci anti-HCV [18–21].

Tabella 2: Studi che hanno incluso pazienti con CKD (stage 4/5) in terapia con 'regime 3D': efficacia SVR12 : Sustained virological response (risposta virologica che persiste almeno per 12 settimane dopo completamento terapia antivirale, in accordo ad analisi ITT) ND=non disponibile

	Pockros P, <i>et al.</i>	Munoz-Gomez R, <i>et al.</i>	Abad S, <i>et al.</i>	Sperl J, <i>et al.</i>	Sanai F, <i>et al.</i>
Anno	2016	2016	2017	2018	2018
Nazione	USA	Spagna	Spagna	Repubblica Ceca	Arabia Saudita
Pazienti, n	20	46	35	23	67
Età anagrafica, anni	60 (49-69)	56.1±9.5	53.3±8.9	53.7 (22-69)	45.7±12.7
Cirrosi, n	0	17 (36.9%)	7 (20.6%)	6 (26%)	22 (33%)
Genotipo HCV	1a (n=13) 1b (n=7)	1a (n=9) 1b (n=32) 4 (n=3) Mixed (n=2)	1a (n=9) 1b (n=22) 4 (n=4)	1a (n=2) 1b (n=21)	1a (n=25) 1b (n=9) 4 (n=32) 1 (n=1)
Terapia antivirale precedente, n	0	9 (19.6%)	ND	9 (39%)	24 (35.8%)
Diabete mellito, n	11 (55%)	7 (15.2%)	8 (23%)	8 (35%)	ND
Ipertensione arteriosa, n	ND	33 (71.7%)	27 (77%)	16 (69.6%)	ND
Pazienti CKD in dialisi, n	14 (70%)	34 (74.9%)	35 (100%)	19 (82.6%)	65 (97%)
SVR12	90% (18/20)	95.7% (44/46)	35 (100%)	23 (100%)	65 (97.1%)
Terapia antivirale	OBV/PTV/r+DSV (n=7) OBV/PTV/r+DSV+ RBV (n=13)	OBV/PTV/r+DSV (n=25) OBV/PTV/r+DSV+RBV (n=18) OBV/PTV/r+RBV (n=3)	OBV/PTV/r+ DSV (n=22) OBV/PTV/r+ DSV+RBV (n=9) OBV/PTV/r+ RBV (n=4)	OBV/PTV/r+ DSV (n=16) OBV/PTV/r+ DSV+RBV (n=7)	OBV/PTV/r+ DSV +RBV (n=35) OBV/PTV/r± RBV (n=32)

Tabella 3: Studi che hanno incluso pazienti con CKD (stage 4/5) in terapia con 'regime 3D': sicurezza ND=non disponibile

	Drop-outs, <i>n</i>	Drop-outs, causa	Eventi avversi minori, <i>n</i>	Eventi avversi severi, <i>n</i>	Commenti
Pockros P, et al.	1	Exitus dovuto ad arresto cardiaco	Anemia (<i>n</i> =9) Affaticabilità (<i>n</i> =7) Nausea (<i>n</i> =5) Diarrea (<i>n</i> =5) Cefalea (<i>n</i> =3) Edemi periferici (<i>n</i> =3)	Discite (<i>n</i> =1), Perdita di coscienza (<i>n</i> =1), Dolore precordiale (<i>n</i> =1)	Decesso ed eventi severi avversi non correlati ai DAAs
Munoz-Gomez R, et al.	2	Fibrillazione atriale (<i>n</i> =1), Insufficienza cardiaca (<i>n</i> =1)	Anemia (<i>n</i> =22) Astenia (<i>n</i> =12) Prurito (<i>n</i> =9), Nausea (<i>n</i> =5), Diarrea (<i>n</i> =6) Crampi muscolari (<i>n</i> =5)	Infezione vie urinarie (<i>n</i> =1) Insufficienza respiratoria (<i>n</i> =1) Insufficienza cardiaca severa (<i>n</i> =2) Artrite (<i>n</i> =1), Fibrillazione atriale (<i>n</i> =1)	Tre pazienti trasfusi RBV sospesa in due pazienti
Abad S, et al.	0		Astenia (<i>n</i> =19), Prurito (<i>n</i> =12), Insonnia (<i>n</i> =9), Crampi muscolari (<i>n</i> =21) Nausea/vomito (<i>n</i> =5) Ipotensione/ Ipertensione (<i>n</i> =6)	0	Nessun paziente trasfuso
Sperl J, et al.	0		Nausea (<i>n</i> =5) Diarrea (<i>n</i> =3) Infezioni (<i>n</i> =2) Ipotensione (<i>n</i> =2) Iperpotassiemia (<i>n</i> =2)	Tumore gastrico (<i>n</i> =1) Rigetto trapianto renale (<i>n</i> =1) Sepsi (<i>n</i> =1) Cisti renale infetta (<i>n</i> =1) Inizio emodialisi (<i>n</i> =1)	Eventi avversi severi non correlati ai DAAs
Sanai F, et al.	2	Exitus dovuto a sepsi (<i>n</i> =1) e infarto miocardico (<i>n</i> =1)	Prurito (<i>n</i> =21) Rash cutaneo (<i>n</i> =3) Cefalea (<i>n</i> =10) Nausea (<i>n</i> =21)	Anemia (<i>n</i> =3)	Tre pazienti trasfusi Decessi non correlati ai DAAs

Elbasvir and grazoprevir

La combinazione farmacologica di grazoprevir (farmaco inibitore di NS3/4A) ed elbasvir (inibitore NS5A) è stata approvata per la cura di HCV nei pazienti con malattia renale cronica avanzata dall'agenzia FDA (Gennaio 2016). L'efficacia e la sicurezza di questo approccio antivirale è stata valutata nello studio di registrazione C-SURFER (Hepatitis C: Study to Understand Renal Failure's Effect on Responses) che è uno studio multicentrico in fase 3 randomizzato di tollerabilità e osservazionale di efficacia. 224 pazienti sono stati randomizzati nel gruppo con trattamento immediato (*n*=111) o placebo (trattamento differito) (*n*=113) [22]. Nel gruppo di studio ed in quello di monitoraggio farmacologico, la SVR12 era 94.3% (115/122). Questi pazienti hanno ricevuto grazoprevir (100 mg/die) ed elbasvir (50 mg/die) per 12 settimane. In tale gruppo vi erano pazienti con CKD in fase pre-dialitica (*n*=30) ed in dialisi (*n*=92); alcuni avevano infezione HCV genotipo 1a (*n*=63) ed altri 1b (*n*=59). La frequenza di eventi avversi era simile tra pazienti nel gruppo di studio e placebo (76% vs. 84%, NS). La natura dei più comuni eventi avversi (cefalea, nausea, ed astenia) era comparabile tra i due gruppi [22].

L'efficacia e la sicurezza della combinazione farmacologica GZR+EBR nei pazienti con malattia renale cronica avanzata è stata valutata anche in uno studio 'real life' (studio multicentrico osservazionale francese) che ha riguardato 93 pazienti. C'erano pazienti con CKD stadio 4 (*n*=23) e stadio 5 (*n*=70); il genotipo HCV era 1a (*n*=20), 1b (*n*=51), 1 non tipizzato (*n*=4), 4 (*n*=17), e 6 (*n*=1). La SVR12 è stata osservata in 87 su 93 pazienti (93%) in accordo ad un'analisi ITT. La frequenza di eventi avversi severi era 6.5% (6/93), tre erano decessi durante la terapia antivirale e non sono stati attribuiti alla terapia antivirale. In conclusione, la combinazione farmacologica GZR+EBR ha dimostrato elevata sicurezza e tollerabilità nei pazienti con insufficienza renale cronica avanzata e genotipo 1 e 4 [23].

Glecaprevir / Pibrentasvir e malattia renale cronica

Qualche mese fa sono stati pubblicati i risultati dello studio di registrazione EXPEDITION-4 che ha valutato un regime terapeutico di DAAs senza ribavirina: la combinazione di glecaprevir (inibitore di NS3/4A) e pibrentasvir (inibitore NS5A) somministrati per 12 settimane a pazienti con malattia renale cronica di grado 4 (n=14) e 5 (n=90); 85 erano in emodialisi [24]. I pazienti avevano genotipo 1 (n=54), 2 (n=17), 3 (n=11), 4 (n=20), 5 (n=1) e 6 (n=1). Lo studio EXPEDITION-4 è uno studio multicentrico, prospettico, singolo braccio dove i pazienti ricevevano ogni giorno glecaprevir (300 mg) e pibrentasvir (120 mg). La frequenza di SVR12 è stata pari a 98% (102/104) (95% CI, 95; 100). Almeno il 10% dei pazienti ha lamentato eventi avversi: prurito (n=21, 20%), nausea (n=12, 12%), ed astenia (n=15, 14%). Il 24% (25/104) dei pazienti ha presentato eventi avversi severi- nessuno è stato attribuito ai farmaci antivirali. 4 pazienti hanno interrotto il trattamento a causa di eventi avversi, tre hanno ottenuto SVR12 [24].

Combinazioni di DAAs con sofosbuvir in dialisi

Il sofosbuvir è un profarmaco nucleotidico. E' un agente inibitore della polimerasi NS5B di HCV ed è farmaco fondamentale della maggior parte delle combinazioni antivirali di DAAs anti-HCV attuali. SOF possiede elevata resistenza genetica, buona tollerabilità, e limitato potenziale per le interazioni farmaco-farmaco. Dopo la somministrazione orale, SOF è ben assorbito, metabolizzato estensivamente nel fegato, e trasformato dagli epatociti nell'analogo uridinico trifosfato (SOF-007TP) (farmacologicamente attivo). Mediante defosforilazione si ottiene la produzione del metabolita nucleosidico GS-331007 che non possiede alcuna attività anti-HCV in vitro. Dopo una singola dose orale da 400 mg di sofosbuvir, circa il 80% e 14% è recuperato nelle urine e nelle feci, rispettivamente. La maggior parte della dose di sofosbuvir recuperata nelle urine è costituita da GS-331007 (78%), mentre il 3,5% è stato recuperato sotto forma di sofosbuvir. La clearance renale è la via di eliminazione principale di GS-331007 ed una percentuale elevata è secreta attivamente. In confronto ai soggetti con funzione renale normale (eGFR >80 mL/min/1,73 m²), l'AUC_{0-inf} di sofosbuvir è stata superiore del 61%, 107% e 171%, rispettivamente in caso di compromissione renale lieve, moderata e grave, mentre l'AUC_{0-inf} di GS-331007 è stata superiore del 55%, 88% e 451% [25]. Tutti i farmaci DAAs attualmente raccomandati nei pazienti con insufficienza renale cronica avanzata hanno minima escrezione renale. In accordo alla scheda tecnica del farmaco, non si consiglia la somministrazione di SOF a pazienti con GFR <30 mL/min/1.73m² [26].

Sofosbuvir sembra essere farmaco efficace con effetti collaterali infrequenti nei pazienti con funzione renale integra. Tuttavia, l'interazione sofosbuvir ed amiodarone ha dimostrato cardiotossicità [27, 28]. In aggiunta, un altro farmaco inibitore di HCV NS5B (BMS-986094) ha dimostrato cardiotossicità e questo ha impedito la realizzazione di studi clinici in fase 3. E' stato osservato consistente peggioramento della funzione renale nei pazienti nefropatici trattati con SOF [29].

Abbiamo identificato 13 studi clinici 'real life' ove pazienti con CKD stadio 4 o 5 sono stati trattati con combinazioni di DAAs contenenti SOF. Sono stati inclusi in totale 380 pazienti (Tabella 4, Tabella 5) (abbiamo inserito solo gli studi che avevano incluso più di 10 pazienti) [30–42]. La frequenza della risposta virale sostenuta era compresa tra 58% e 100%, in accordo ad un'analisi ITT (Tabella 6). La dose di sofosbuvir variava tra 400 mg/die e 400 mg x3/settimana, ad uso orale. I drop-outs erano occorsi solo in una minoranza di studi (n=4), con un'incidenza pari a 3.4% (13/380). La maggior parte delle interruzioni precoci della terapia antivirale non è stata attribuita ai DAAs (Tabella 7). La frequenza di SAEs era 9% (35/380).

Tabella 4: Studi che hanno incluso pazienti con CKD (stage 4/5) in terapia con combinazioni farmacologiche basate su sofosbuvir

	Anno	Nazione	Pazienti, n	Età anagrafica, anni	Cirrosi, n	Genotipo HCV, n
Bhamidimarri K, et al.	2015	USA	15	59.7 \pm 7.2	9 (60%)	1a (n=10) 1b (n=5)
Desnoyer A, Et al.	2016	France	12	52 (42-62)	10 (83%)	1a (n=3) 1b (n=5) 1 (n=3) 2 (n=1)
Nazario H, et al.	2016	USA	17	57 (46-69)	8 (47%)	1a (n=13)
Saab S, et al.	2017	USA	12	62.2 \pm 6.0	1 (8.3%)	1a (n=5) 1b (n=3) 1 (n=2) 2 (n=2)
Surendra M, et al.	2017	India	21	44 (19-77)	ND	1a (n=12) 1b (n=7)
Aggarwal A, et al.	2017	USA	14	61 \pm 4.9	3 (21.4%)	1 (n=9) 2 (n=1) 3 (n=3) 4 (n=2)
Cox-North P, et al.	2017	USA	29	ND	13 (45%)	1 (n=1) 1a (n=14) 1b (n=6) 2 (n=2) 3 (n=5) 6 (n=1)
Dumortier J, et al.	2017	France	50	60.5 \pm 7.5	27 (54%)	1a (n=7) 1b (n=21) 2 (n=6) 3 (n=5) 4 (n=9) 5 (n=2)
Saxena V, et al.	2017	USA	18	ND	12 (64%)	1a/1b (n=14)
Goel A, et al.	2018	India	41	48 (19-75)	5 (12%)	1 (n=17) 3 (n=22) 4 (n=2)
Akhil M, Et al.	2018	India	22	49.7 (32-68)	ND	1 (n=14) 2 (n=6) 3 (n=2)
Taneja S, et al.	2018	India	65	42.9 \pm 13	21 (32%)	1 (n=42) 2 (n=1) 3 (n=22)
Sharma M, Et al.	2018	India	64	42 (22-80)	17 (26%)	1 (n=40) 3 (n=24)

Tabella 5: Studi che hanno incluso pazienti con CKD (stage 4/5) in terapia con combinazioni farmacologiche basate su sofosbuvir: disegno dello studio e DAAs

	Sofosbuvir, dose	Disegno dello studio	Terapia antivirale, DAAs	Terapia antivirale, durata
Bhamidimarri K, <i>et al.</i>	200 mg / die 400 mg / gg alterni	Retrospettivo, coorte	SOF+SMV	12 settimane
Desnoyer A, <i>et al.</i>	400 mg/die o 400 mg x3/ sett	Prospettivo, coorte	SOF+SMV (n=2) SOF+DCV (n=8) SOF+LDV (n=1) SOF+RBV (n=1)	12-24 settimane
Nazario H, <i>et al.</i>	400 mg/die	Retrospettivo, coorte	SOF+SMV	12 settimane
Saab S, <i>et al.</i>	400 mg/die	Retrospettivo, coorte	SOF+RBV (n=9) LDV+SOF+RBV (n=1) LDV+SOF (n=2)	12-48 settimane
Surendra M, <i>et al.</i>	400 mg/gg alterni	Prospettivo, coorte	SOF+LDV	12 settimane
Aggarwal A, <i>et al.</i>	200 mg/die	Retrospettivo, coorte	SOF+SMV (n=6) SOF+RBV (n=2) SOF+LDV+RBV (n=5) SOF+RBV+pegIFN (n=1) SOF+DCV (n=1)	12-24 settimane
Cox-North P, <i>et al.</i>	400 mg/die	Retrospettivo, coorte	SOF+LDV+RBV (n=20) SOF+DCV+RBV (n=7)	8-24 settimane 12-24 settimane
Dumortier J, <i>et al.</i>	400 mg x3/ sett o 400 mg/ gg alterni	Retrospettivo, coorte	SOF+RBV+pegIFN (n=9) SOF+DCV+RBV (n=30) SOF+SMV+RBV (n=11)	12-24 settimane
Saxena V, <i>et al.</i>	400 mg/die	Retrospettivo, coorte	SOF+RBV+pegIFN (n=4) SOF+SMV+RBV (n=11)	
Goel A, <i>et al.</i>	200 mg/ die	Retrospettivo, coorte	SOF+DCV	12-24 settimane
Akhil M, <i>et al.</i>	400 mg/ die	Retrospettivo, coorte	SOF+RBV	12 settimane
Taneja S, <i>et al.</i>	200 mg/ die	Prospettivo	SOF+DCV	12-24 settimane
Sharma M, <i>et al.</i>	400 mg /die	Prospettivo	SOF+RBV (n=23) SOF+LDV (n=25) SOF+DCV (n=16)	12 settimane

Tabella 6: Studi che hanno incluso pazienti con CKD (stage 4/5) in terapia con combinazioni farmacologiche basate su sofosbuvir: efficacia SVR12 : sustained virological response (risposta virologica che persiste almeno per 12 settimane dopo completamento terapia antivirale, in accordo ad analisi ITT), ND=non disponibile

	Terapia antivirale precedente, n	Diabete mellito, n	Iperensione arteriosa, n	Pazienti in dialisi, n	SVR 12
Bhamidimarri K, <i>et al.</i>	9 (60%)	ND	ND	12 (80%)	87% (13/15)
Desnoyer A, <i>et al.</i>	7 (58%)	6 (50%)	10 (83%)	12 (100%)	83% (10/12)
Nazario H, <i>et al.</i>	3 (18%)	ND	ND	15 (88%)	100% (17/ 17)
Saab S, <i>et al.</i>	ND	ND	ND	12 (100%)	58% (7/12)
Surendra M, <i>et al.</i>	0	ND	ND	21 (100%)	90% (19/21)
Aggarwal A, <i>et al.</i>	8 (57%)	3 (21%)	2 (14%)	14 (100%)	93% (13/14)
Cox-North P, <i>et al.</i>	12/29 (41%)	7 (24%)	ND	20 (69%)	97% (28/29)
Dumortier J, <i>et al.</i>	36 (72%)	18 (36%)	ND	35 (70%)	86% (43/50)
Saxena V, <i>et al.</i>	ND	ND	ND	5 (28%)	83% (15/18)
Goel A, <i>et al.</i>	ND	10 (24%)	ND	29 (71%)	90% (37/41)
Akhil M, <i>et al.</i>	13 (59%)	7 (32%)	ND	22 (100%)	73% (16/22)
Taneja S, <i>et al.</i>	10 (15%)	26 (40%)	ND	54 (83%)	100% (65/65)
Sharma M, <i>et al.</i>	ND	15 (23%)	ND	11 (17%)	100% (64/64)

Tabella 7: Studi che hanno incluso pazienti con CKD (stadio 4/5) in terapia con combinazioni farmacologiche con sofosbuvir: sicurezza

	Drop-outs, <i>n</i>	Drop-outs, causa	Eventi avversi minori, <i>n</i>	Eventi avversi severi, <i>n</i>	Commenti
Bhamidimarri K, <i>et al.</i>	0		Astenia (<i>n</i> =3) Diarrea (<i>n</i> =1) Esantema (<i>n</i> =2) Anemia (<i>n</i> =2)	0	
Desnoyer A, <i>et al.</i>	0		Cefalea (<i>n</i> =2) Prurito (<i>n</i> =1) Astenia (<i>n</i> =2) Tosse (<i>n</i> =1) Ansietà (<i>n</i> =1) Anemia (<i>n</i> =3)	0	
Nazario H, <i>et al.</i>	0		Insomnia (<i>n</i> =2), Cefalea (<i>n</i> =1), Nausea (<i>n</i> =1)	Anemia (<i>n</i> =1)	Anemia trattata con trasfusioni ed EPO
Saab S, <i>et al.</i>	0		ND	0	
Surendra M, <i>et al.</i>	0		Cefalea (<i>n</i> =1) Vertigini (<i>n</i> =1)	0	
Aggarwal A, <i>et al.</i>	2	Sepsi ed eventi cerebrovascolari	Cefalea (<i>n</i> =1), Astenia (<i>n</i> =3), Reflusso GI (<i>n</i> =1), Anemia (<i>n</i> =2)	0	Anemia trattata con trasfusioni ed EPO Drop-outs non attribuiti a DAAs
Cox-North P, <i>et al.</i>	1	Exitus dovuto ad infarto miocardico	Anemia (<i>n</i> =4)		Anemia trattata con EPO
Dumortier J, <i>et al.</i>	0		Cefalea (<i>n</i> =16) Astenia (<i>n</i> =14) Dispepsia (<i>n</i> =10) Insomnia (<i>n</i> =8)	Anemia (<i>n</i> =4)	Anemia trattata con trasfusioni ed EPO
Saxena V, <i>et al.</i>	5	ND	Astenia (<i>n</i> =22) Cefalea (<i>n</i> =10) Nausea (<i>n</i> =11)	Aumento creatininemia (<i>n</i> =11) Anemia (<i>n</i> =7)	I risultati riguardano pazienti con eGFR<45 mL/min Anemia trattata con trasfusioni ed EPO
Goel A, <i>et al.</i>	5	Pancreatite (<i>n</i> =1) Ascite (<i>n</i> =1) Exitus (<i>n</i> =3)	0	Sepsi (<i>n</i> =2) Sovraccarico idrosalino (<i>n</i> =1)	Decessi non attribuiti a DAAs
Akhil M, <i>et al.</i>	0		0	Anemia (<i>n</i> =9)	Anemia trattata con EPO
Taneja S, <i>et al.</i>	0		Nausea (<i>n</i> =5) Insomnia (<i>n</i> =4) Cefalea (<i>n</i> =4) Prurito (<i>n</i> =1)	0	
Sharma M, <i>et al.</i>	0		Astenia (<i>n</i> =32) Cefalea (<i>n</i> =16) Insomnia (<i>n</i> =11) Nausea (<i>n</i> =13) Diarrea (<i>n</i> =15) Anemia (<i>n</i> =21)	0	Anemia trattata con trasfusioni ed EPO

HCV in dialisi: manifestazioni cliniche e storia naturale

L'epatite cronica C è frequentemente asintomatica ed ha decorso apparentemente indolente nella popolazione in dialisi. I pazienti in dialisi cronica ed infezione da HCV presentano modesti incrementi dei livelli di transaminasi e gamma-glutamyl transpeptidasi [43]; ittero o cirrosi sono infrequenti. Alcuni sintomi clinici tipici dell'epatite C quali astenia, facile stancabilità, e compromissione delle facoltà cognitive sono comuni nella popolazione in terapia dialitica anche nei pazienti HCV negativi. Una compromissione della qualità della vita è stata osservata nei pazienti in dialisi con infezione da HCV, in analogia a quanto osservato nella popolazione generale [44]. L'accertamento biochimico di HCV nei dializzati è ostacolato dal fatto che i livelli di transaminasi negli uremici cronici sono ridotti rispetto a quanto descritto nei pazienti con funzione renale integra.

La storia naturale di HCV rimane di difficile comprensione sia negli individui con funzione renale integra che nei pazienti uremici. Nei pazienti con funzione renale normale, la definizione della storia naturale di HCV è ostacolata da svariati motivi- l'infezione da HCV può avere lunga durata nel tempo, ed il momento di acquisizione del virus non è facilmente individuabile. Numerosi fattori sono in grado di modificare il corso dell'infezione da HCV quali uso di alcool, e co-infezione con HBV o HIV. La commercializzazione dei DAAs sta ostacolando la conduzione di studi clinici longitudinali atti a valutare le conseguenze a lungo termine di HCV, innanzitutto per motivi etici.

Nella popolazione uremica, la situazione è più complessa per una serie di ulteriori motivi: la storia naturale di HCV evolve lungo decenni piuttosto che anni mentre l'aspettativa di vita nell'uremia cronica è accorciata rispetto alla popolazione non-uremica. Infatti gli uremici cronici hanno età anagrafica elevata e numerose patologie associate (diabete mellito, ipertensione arteriosa, ecc). I clinici sono riluttanti ad eseguire biopsie epatiche nei pazienti uremici a causa delle alterazioni nella coagulazione proprie della uremia cronica. La cirrosi è una patologia infrequente nella popolazione in dialisi; è stata calcolata una frequenza di cirrosi nella popolazione in dialisi pari a 1.5%-2% [45].

Numerosi autori hanno calcolato la mortalità per valutare l'andamento nel tempo dell'infezione da HCV nella popolazione uremica. Una recente revisione sistematica della letteratura ha identificato 24 studi clinici osservazionali. La stima ponderata del rischio di morte (mortalità globale) aggiustato nei pazienti HCV positivi con malattia renale cronica rispetto ai pazienti senza infezione era 1.31 (95% CI, 1.22; 1.41) ($P < 0.0001$) [46, 47]. È stata osservata significativa eterogeneità, valore di Q (mediante chi-square test) 86.77 ($P < 0.0001$). In altre parole, l'infezione da HCV era per se parametro che aveva impatto sfavorevole sulla sopravvivenza della popolazione con malattia renale cronica. La maggior parte (95.8%) degli studi riguardava pazienti in dialisi periodica.

Nell'ultima decade si sono accumulate solide evidenze riguardo le manifestazioni extra-epatiche di HCV, tra le quali è da menzionare la nefrotossicità. Abbiamo effettuato una revisione sistematica della letteratura ed abbiamo incluso 15 studi clinici longitudinali ($n=2,299,134$ pazienti); HCV era risultato parametro che incide in modo sfavorevole sull'incidenza e la progressione di CKD nella popolazione generale. Abbiamo notato associazione tra positività sierologica per HCV ed aumentata incidenza di CKD, la stima aggregata del rischio aggiustato di CKD nei pazienti infetti rispetto a quelli senza infezione era 1.54 (95% CI, 1.26; 1.87) ($P < 0.001$) [48]. C'era comunque eterogeneità: valore di Q (mediante test chi-square) 500.3, $P < 0.0001$. HCV è una causa importante di crioglobulinemia e glomerulonefrite; inoltre, HCV sembra produrre danno sull'endotelio vascolare sia tramite azione diretta che tramite aterosclerosi accelerata.

La terapia antivirale di HCV nei pazienti con malattia renale cronica: raccomandazioni attuali

L'ultimo aggiornamento delle linee guida riguardo la terapia antivirale di HCV nei pazienti con compromissione renale è stato pubblicato qualche mese fa in un documento congiunto delle società scientifiche AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) e IDSA (Infectious Diseases Society of America) [16].

Per i pazienti con CKD stadio 1,2 e 3 sono disponibili varie combinazioni antivirali con DAAs senza necessità di aggiustamenti nel dosaggio:

daclatasvir (60 mg)

combinazione giornaliera in dose fissa di elbasvir (50 mg)/grazoprevir (100 mg)

combinazione giornaliera in dose fissa di glecaprevir (300 mg)/pibrentasvir (120 mg)

combinazione di dose fissa ledipasvir (90 mg)/ sofosbuvir (400 mg)

combinazione di dose fissa sofosbuvir (400 mg)/ velpatasvir (100 mg)

simeprevir (150 mg)

combinazione di dose fissa di sofosbuvir (400 mg)/velpatasvir (100mg)/voxilaprevir (100 mg)

sofosbuvir (400 mg)

Per i pazienti con CKD stadio 4 o 5 (eGFR < 30 mL/min/1.73m², inclusi i pazienti con CKD terminale)

sono raccomandati i seguenti regimi di terapia:

combinazione giornaliera in dose fissa di elbasvir (50 mg)/grazoprevir (100 mg) (genotipo 1a, 1b, 4) (durata della terapia, 12 settimane);

combinazione giornaliera in dose fissa di glecaprevir (300 mg)/pibrentasvir (120 mg) (genotipo 1, 2, 3, 4, 5, 6) (durata della terapia, 8-16 settimane).

Conclusioni

I farmaci ad azione antivirale diretta sono stati introdotti nel 2011 ed hanno rivoluzionato la gestione dei pazienti con infezione da virus dell'epatite C. I pazienti con HCV e malattia renale cronica avanzata (CKD stadio 4-5) sono stati storicamente considerati una 'popolazione speciale' (ovvero un gruppo di pazienti difficile da trattare) insieme ad altri gruppi quali i pazienti con co-infezione HCV/HIV oppure HCV/HBV. Sono state di recente commercializzate due combinazioni di farmaci per la cura di HCV nella popolazione con CKD stadio 4-5: elbasvir/grazoprevir e glecaprevir/pibrentasvir. Esiste solida evidenza scientifica riguardo l'elevata sicurezza ed efficacia di tali combinazioni antivirali per la cura di HCV nella popolazione con CKD stadio 4-5. In definitiva, i DAAs ci permettono di abolire la nozione di 'popolazione speciale' riguardo i pazienti con CKD dato che la stragrande maggioranza di tali pazienti è in grado di ottenere una risposta virologica protratta con uso di DAAs e soddisfacente sicurezza. Sono in corso ulteriori studi atti a valutare efficacia e sicurezza di altre combinazioni farmacologiche di DAAs (ad es. quelle basate su sofosbuvir) nei pazienti con CKD grado 4/5.

ABBREVIAZIONI

AEs, adverse events; AH, arterial hypertension (ipertensione arteriosa); CKD, chronic kidney disease (nefropatia cronica); DAAs, direct-acting antiviral agents (farmaci ad azione antivirale diretta); DM, diabetes mellitus (diabete mellito); ESRD, end-stage renal disease (insufficienza renale cronica terminale); GFR, glomerular filtration rate (filtrato glomerulare); HCV, hepatitis C virus (virus epatite C); HD, haemodialysis (emodialisi); ITT, intention-to-treat analysis; ND, non disponibile; OLT, orthotopic liver transplant; SAEs, serious adverse events (eventi avversi severi); SVR, sustained virological response (risposta virologica protratta)

ABBREVIAZIONI (AGENTI ANTIVIRALI)

DCV, daclatasvir; DSV, dasabuvir; EBR, elbasvir; IFN, interferon; GZR, grazoprevir; LDV, ledipasvir; OBV, ombitasvir; pegIFN, interferone pegilato; PTV, paritaprevir; r, ritonavir; RBV, ribavirin; SMV, simeprevir; SOF, sofosbuvir

BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organization (WHO) (2017) Hepatitis C Fact Sheet. Available at: <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>. Updated: October 2
2. Fabrizi F, Marcelli D, Bacchini G, Guarnori I, Erba G, Locatelli F. Antibodies to hepatitis C virus in chronic renal failure patients on conservative therapy: prevalence, risk factors and relationship to liver disease. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 780-784
3. Lopez-Alcorocho J, Barril G, Ortiz-Movilla N, Traver J, Bartolomé J, Sanz P, Selgas R, Carreno V. Prevalence of hepatitis B, hepatitis C, GB virus C/hepatitis G and TT viruses in predialysis and haemodialysis patients. *J Med Virol* 2001; 63: 103-107
4. Espinosa M, Martin-Malo A, Ojeda R, Santamanea R, Soriano S, Aguera M, Aljama P. Marked reduction in the prevalence of hepatitis C virus infection in haemodialysis patients: causes and consequences. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 685-689
5. Bergman S, Accortt N, Turner A, Glaze J. Hepatitis C infection is acquired pre-ESRD. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 684-689
6. Sit D, Kadiroglu A, Kayabasi H, Yilmaz M, Goral V. Seroprevalence of hepatitis B and C viruses in patients with chronic kidney disease in the predialysis stage at a university hospital in Turkey. *Intervirology* 2007; 50: 133-137
7. Lemos L, Perez R, Lemos M, Draibe S, Silva I, Silva A, Ferraz M. Hepatitis C among predialysis patients: prevalence and characteristics in a large cohort of patients. *Nephron Clin Pract* 2008; 108: c135-c140
8. Li Cavoli G, Ferrantelli A, Bono L, Tortorici C, Giammarresi C, Zagarrigo C, Schillaci O, Tralongo A, Soresi M, Rotolo U. Incidence of hepatitis C virus infection in patients with chronic kidney disease on conservative therapy. *Int J Infect Dis* 2011; 15: e514-e516
9. Bah A, Lamine C, Balde M, Bah M, Rostaing L. Epidemiology of chronic kidney diseases in the Republic of Guinea; future dialysis needs. *J Nephropathol* 2015; 4: 127-133
10. Shafi S, Hassan M, Saleen M, Anjum R, Abdullah W, Shafi T. Frequency of hepatitis C in hospitalized patients with chronic kidney disease. *Pak J Med Sci* 2017; 33: 18-21
11. Youssef D, Abdo H, Alakhras A, Adham T, Mohamoud A. Hepatitis C in children with chronic kidney disease: A single-center, Egypt. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2017; 28: 102-106
12. Ladino M, Pedraza F, Roth D. Opportunities for treatment of the hepatitis C virus-infected patient with chronic kidney disease. *World J Hepatol* 2017; 9: 833-839
13. Goodkin D, Bieber B, Jadoul M, Martin P, Kanda E, Pisoni R. Mortality, hospitalization, and quality of life among patients with hepatitis C infection on haemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12: 287-297
14. Fabrizi F, Messa P. Transmission of hepatitis C virus in dialysis units: a systematic review of reports on outbreaks. *Int J Artif Organs* 2015; 17: 364-391
15. CDC. Healthcare –associated hepatitis B and C outbreaks (>2 cases) reported to the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 2008-2017. <https://www.cdc.gov/hepatitis/outbreaks/healthcare/hepoutbreaktable.htm> (Last updated: March 2, 2018)
16. AASLD/IDSA. HCV Guidance: recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. Available at <http://hcvguidelines.org>. Last update: September 21, 2017
17. Pockros P, Reddy R, Mantry P, Cohen E, Bennett M, Sulkowski M, Bernstein D, Cohen D, Shulman N, Wang D, Khatri A, Abunimeh M, Podsadecki T, Lawitz E. Efficacy of direct-acting antiviral combination for patients with HCV genotype 1 infection and severe renal impairment or end-stage renal disease. *Gastroenterology* 2016; 150: 1590-1598
18. Munoz-Gomez R, Rincon D, Ahumada A, Hernandez E, Devesa M, Izquierdo S, Ortiz M, Hernandez-Albujar A, Fernandez-Rodriguez C, Calvo M, Gonzalez R, Lozano M, Castellano G, Fernandez-Vazquez I. Therapy with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir plus dasabuvir is effective and safe for the treatment of genotypes 1 and 4 hepatitis C virus infection in patients with severe renal impairment: a multicentre experience. *J Viral Hepatol* 2017; 24: 464-471
19. Abad S, Vega A, Hernandez E, Merida E, de Sequera P, Albalade M, Macias N, Milla M, Lopez-Gomez J. Universal sustained viral response to the combination of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and dasabuvir with/without ribavirin in patients in haemodialysis infected with hepatitis C virus genotypes 1 and 4. *Am J Nephrol* 2017; 45: 267-272
20. Sanai F, Alghamdi A, Afghani A, Alswat K, AlZanbagi A, Alghamdi M, AlMousa A, Aseeri M, Assiri A, Babatin M. High efficacy of ombitasvir /paritaprevir/ritonavir plus dasabuvir in hepatitis C genotypes 4 and 1 –infected patients with severe chronic kidney disease. *Liver Int* 2017 Dec 29. doi: 10.1111/liv.13674 [Epub ahead of print]
21. Sperl J, Kreidlova M, Merta D, Chmelova K, Senkerikova R, Frankova S. Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir plus Dasabuvir in the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C infection in patients with severe renal impairment and end-stage renal disease: a real –life cohort. *Kidney Blood Press Res* 2018; 43: 594-605
22. Roth D, Nelson D, Bruchfeld A, Liapakis A, Silva M, Monsiur H, Martin P, Pol S, Londono M, Hassanein T, Zamor P, Zuckerman E, Wan S, Jackson B, Nguyen B, Robertson M, Barr E, Wahl J, Greaves W. Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naïve and

- treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4-5 chronic kidney disease (The C-SURFER study): a combination phase 3 study. *Lancet* 2015; 386: 1537-1545
23. Alric L, Ollivier-Hourmand I, Berard E, Hillaire S, Guillaume M, Vallet-Pichard A, Bernard-Chabert B, Loustaud-Ratti V, Bourliere M, de Ledinghen V, Fouchard-Hubert I, Canva C, Minello A, Nguyen – Khac E, Leroy V, Saadoun D, Trias D, Pol S, Kamar N. Grazoprevir plus elbasvir in HCV genotype-1 or -4 infected patients with stage 4/5 severe chronic kidney disease is safe and effective. *Kidney Int* 2018 May 5. pii: S0085-2538 (18) 30209-6. doi: 10.1016/j.kint.2018.02.019 [Epub ahead of print]
 24. Gane E, Lawitz E, Pugatch D, Papatheodoris G, Brau N, Brown A, Pol S, Leroy V, Persico M, Moreno C, Colombo M, Yoshida E, Nelson D, Collins C, Lei Y, Kosloski M, Mensa F. Glecaprevir and pibrentasvir in patients with HCV and severe renal impairment. *N Engl J Med* 2017; 377: 1448-1455
 25. Smolders E, de Kanter C, van Hoek B, Arends J, Drenth J, Burger M. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of hepatitis C virus drugs in patients with liver and/or renal impairment. *Drug Saf* 2016; 39: 589-611
 26. Gilead. Sofosbuvir for treatment of chronic hepatitis C infection. Antiviral drugs advisory committee meeting briefing document. 2013 Oct 25.
 27. Renet S, Chaumais M, Antonini T, Zhao A, Thomas L, Savoure A, Samuel D, Duclos-Vallee J, Algalarrondo V. Extreme bradycardia after first doses of sofosbuvir and daclatasvir in patients receiving amiodarone: 2 cases including a rechallenge. *Gastroenterology* 2015; 149: 1378-1380
 28. FDA Drug Safety Communication: FDA warns of serious slowing of the heart rate when antiarrhythmic drug amiodarone is used with hepatitis C treatment containing sofosbuvir (Harvoni) or Sovaldi in combination with another Direct Acting Antiviral drug. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm439484.htm>. Accessed June 6, 2017
 29. Pol S, Parlati L. Treatment of hepatitis C: the use of the new pangenotypic direct-acting antivirals in 'special populations'. *Liver Int* 2018; 38 (Suppl. 1): 28-33
 30. Bhamidimarri K, Frank C, Adam P, Cynthia L, Hernandez M, Lennox J, Roth D, Schiff E, O'Brien C, Martin P. Safety, efficacy and tolerability of half-dose sofosbuvir plus simeprevir in treatment of hepatitis C in patients with end stage renal disease. *J Hepatol* 2015; 63: 763-773
 31. Desnoyer A, Pospai D, Le M, Gervais A, Heurgue-Berlot A, Laradi A, Harent S, Pinto A, Salmon D, Hillaire S, Fontaine H, Zucman D, Simonpoli A, Muret P, Larrouy L, Chabert B, Descamps D, Yazdanpanah Y, Peytavin G. Pharmacokinetics, safety and efficacy of a full dose sofosbuvir-based regimen given daily in haemodialysis patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2016; 65: 40-47
 32. Nazario H, Ndungu M, Modi A. Sofosbuvir and simeprevir in hepatitis C genotype 1-patients with end-stage renal disease on haemodialysis or GFR <30 mL/min. *Liver Int* 2016; 36: 798-806
 33. Saab S, Jimenez M, Bau S, Choi G, Durazo F, El-Kabany M, Han S, Busuttil R. Use of sofosbuvir-based treatment of chronic hepatitis C in liver transplant recipients on haemodialysis. *J Clin Gastroenterol* 2017; 51: 167-173
 34. Surendra M, Raju S, Sridhar N, Vijai Kiran B, Rajesh G, Anvesh G, Raju N. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection in end stage renal disease: A prospective observational study. *Hemodial Int* 2018; 22: 217-221
 35. Aggarwal A, Yoo E, Perumpail R, Cholankeril G, Kumari R, Daugherty T, Lapasaran A, Ahmed A. Sofosbuvir use in the setting of end-stage renal disease: A single-center experience. *J Clin Transl Hepatol* 2017; 5: 1-4
 36. Cox-North P, Hawkins K, Rossiter S, Hawley M, Bhattacharya R, Landis C. Sofosbuvir-based regimens for the treatment of chronic hepatitis C in severe renal dysfunction. *Hepatol Commun* 2017; 1: 248-255
 37. Dumortier J, Bailly F, Pageaux G, Vallet-Pichard A, Radenne S, Habersetzer F, Gagnieu M, Grangè J, Minello A, Guillaud O, Kamar N, Alric L, Leroy V. Sofosbuvir-based antiviral therapy in hepatitis C virus patients with severe renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32: 2065-2071
 38. Saxena V, Korashy F, Sise M, Lim K, Schmidt M, Chung R, Liapakis A, Nelson D, Fried M, Terrault N, and HCV-TARGET. Safety and efficacy of sobosbuvir-containing regimens in hepatitis C-infected patients with impaired renal function. *Liver Int* 2016, 36: 807-816
 39. Goel A, Bhadauria D, Kaul A, Verma P, Mehrotra M, Gupta A, Sharma R, Rai P, Aggarwal R. Daclatasvir and reduced-dose sofosbuvir: an effective and pangenotypic treatment for hepatitis C in patients with eGFR <30 mL/min. *Nephrology (Carlton)*. 2018 Jan 12. doi: 10.1111/nep.13222 [Epub ahead of print]
 40. Akhil M, Kirushnan B, Martin M, Arumugam K, Prasad G, Ravichandran R. Sofosbuvir-based treatment is safe and effective in Indian hepatitis C patients on maintenance haemodialysis: a retrospective study. *Nephrology (Carlton)* 2018; 23: 446-452
 41. Taneja S, Duseja A, De A, Mehta M, Ramachandran R, Kumar V, Kohli H, Gupta K, Dhiman R, Chawla Y. Low dose sofosbuvir is safe and effective in treating chronic hepatitis C in patients with severe renal impairment or end stage renal disease. *Dig Dis Sci* 2018; 63: 1334-1340
 42. Sharma K, Nayak S, Gupta E, Kataria A, Sarin S. Generic sofosbuvir based direct-acting antivirals in hepatitis C virus infected patients with chronic

- kidney disease. *Liver Int* 2018 Apr 20. doi: 10.1111/liv.13863. [Epub ahead of print]
43. Fabrizi F, Lunghi G, Finazzi S, Colucci P, Pagano A, Ponticelli C, Locatelli F. Decreased serum aminotransferase activity in patients with chronic renal failure: Impact on the detection of viral hepatitis. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 1009-1015
 44. Fabrizi F, Messa P, Martin P. Health-related quality of life in dialysis patients with HCV infection. *Int J Artif Organs* 2009; 32: 473-478
 45. Marcelli D, Stannard D, Conte F, Held PJ, Locatelli F, Port F. ESRD patient mortality with adjustment for comorbid conditions in Lombardy (Italy) versus the United States. *Kidney Int* 1996; 50: 1013-1018
 46. Fabrizi F, Dixit V, Messa P. Impact of hepatitis C on survival in dialysis patients: a link with cardiovascular mortality ? *J Viral Hepatitis* 2012; 19: 601-607
 47. Lazo M, Nwanko C, Daya N, Thomas D, Mehta S, Juraschek S, Willis K, Selvin E. Confluence of epidemics of hepatitis C, diabetes, obesity, and chronic kidney disease in the United States population. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15: 1957-1964
 48. Fabrizi F, Donato F, Messa P. Association between hepatitis C virus and chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Hepatol* 2018; 17: 364-391