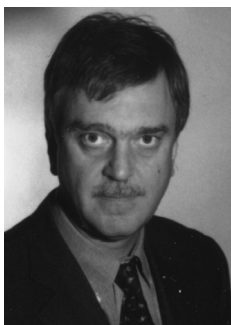


# La terapia dell'infezione da virus dell'epatite C in soggetti candidati o sottoposti a trapianto di rene

P.A. Grossi<sup>1</sup>, A. Nanni Costa<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Clinica di Malattie Infettive e Tropicali, Dipartimento di Medicina Clinica Università degli Studi dell'Insubria, Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, Varese*

<sup>2</sup>*Centro Nazionale Trapianti, Istituto Superiore di Sanità, Roma*



P.A. Grossi

**L**Il trapianto di rene è oggi il trattamento più efficace, in termini di costo-beneficio, per il trattamento dell'insufficienza renale cronica. I vantaggi derivanti dal trapianto possono venire vanificati dalla progressione di una malattia epatica cronica pre-esistente al trapianto o, più raramente, dall'acquisizione di una epatite post-trapianto. Le più comuni cause di epatite nei pazienti dializzati e nei trapiantati renali sono le infezioni da virus B (HBV) e da virus C (HCV) con tassi di prevalenza variabili nei diversi Centri e Paesi. Nel paziente trapiantato anche il *citomegalovirus* può essere causa di epatite, ma sotto molti aspetti è il meno importante in quanto non cronicizza mai.

La carenza di donatori d'organo rappresenta inoltre un serio problema in tutto il mondo compresa l'Italia. Nel nostro Paese peraltro, grazie al note-

vole sforzo organizzativo dei Centri di Riferimento Trapianti e del coordinamento operato dal Centro Nazionale Trapianti, negli ultimi anni i tassi di donazione sono notevolmente incrementati, risultando oggi tra i più elevati nel contesto internazionale (Figg. 1 e 2). Nonostante tale incremento, il numero di pazienti dializzati in attesa di un trapianto renale risulta estremamente elevato (Fig. 3) e pertanto, al fine di incrementare il numero di organi disponibili per trapianto si tende oggi a utilizzare donatori a rischio "non standard", quali donatori con infezione da virus dell'epatite B o C per riceventi che abbiano la medesima infezione. Tali attività sono regolamentate dal Decreto Ministeriale sui trapianti con le relative linee guida (1).

Con riferimento all'infezione da virus C dell'epatite nel paziente dializzato, candidato a trapianto renale, e nel paziente sottoposto a trapianto renale molti quesiti rimangono tuttora irrisolti e sono quindi necessari studi specifici finalizzati alla loro soluzione.

Nel presente articolo vengono riassunte le possibilità terapeutiche oggi utilizzabili per la terapia dell'epatite da HCV

nel paziente dializzato e nel paziente sottoposto a trapianto renale. L'attuale dibattito relativo al supposto vantaggio correlato all'uso della ciclosporina in alternativa al tacrolimus nei trapiantati con infezione da HCV sarà oggetto di una breve trattazione. Verranno inoltre valutati i risultati sin qui conseguiti con l'utilizzo di reni da donatori con infezione da HCV.

Obiettivo di questa breve rassegna è di fornire, alla luce delle più recenti acquisizioni, le attuali indicazioni del Centro Nazionale Trapianti, tenendo conto anche dei risultati emersi dall'analisi del questionario inviato a tutti i Centri Trapianto italiani.

## ***Terapia dell'infezione da HCV nel paziente dializzato candidato a trapianto renale***

L'infezione da HCV è sia causa che complicanza delle malattie renali croniche. La prevalenza dell'infezione da HCV nei pazienti dializzati risulta estremamente variabile nei diversi Centri e Paesi. Le percentuali riportate vanno dal 3 all'80% e l'Italia presenta tassi di

prevalenza di infezione da HCV nei pazienti in emodialisi variabili dal 15 al 30% in virtù dell'area geografica e del periodo considerato. I tassi di mortalità risultano incrementati nei pazienti anti-HCV positivi, se comparati con gli anti-HCV negativi (2, 3). Nonostante tassi di prevalenza dell'infezione da HCV così elevati e l'attuale disponibilità di farmaci antivirali dotati di discreta efficacia nei confronti di HCV, non esistono criteri definiti che indichino quali pazienti in emodialisi con infezione da HCV debbano essere trattati. Il trattamento con interferone è infatti complesso, costoso e frequentemente associato alla comparsa di effetti collaterali, soprattutto in una popolazione affetta da numerose patologie concomitanti.

Per tutti i soggetti dializzati riscontrati anti-HCV positivi si raccomanda la determinazione di HCV-RNA qualitativo e quantitativo con genotipo virale. Per tutti i dializzati HCV-RNA positivi candidati al trapianto renale va effettuata l'epatobiopsia, qualora non sussistano controindicazioni, per valutazione istopatologica del danno epatico HCV-correlato. È stato infatti dimostrato che il 24% dei pazienti in emodialisi, con positività degli anticorpi anti-HCV, risulta affetto da cirrosi epatica e che non esiste correlazione tra la gravità delle lesioni epatiche e il genotipo virale, la carica virale o il livello di transaminasi (4).

Il riscontro di un quadro di epatopatia di grado lieve-moderato (staging  $\leq 2$  secondo ISHAK) (5) non controindica il trapianto renale mentre il riscontro di quadri di epatite cronica attiva severa o di cirrosi deve far prendere in considerazione la possibilità di un trapianto combinato di rene e fegato, in funzione della gravità della malattia epatica.

In conseguenza dei rischi potenziali correlati all'infezione da HCV nei pazienti trapiantati di rene l'attuale raccomandazione è di somministrare la terapia antivirale prima del trapianto con l'obiettivo di eradicare l'infezione (6, 7). Infatti, in aggiunta ai vantaggi derivanti dall'effetto sulla progressione della malattia epatica, studi recenti hanno documentato che il mantenimento di una risposta virologica sostenuta è in grado di prevenire l'insorgenza di glomerulonefrite *de novo* e il

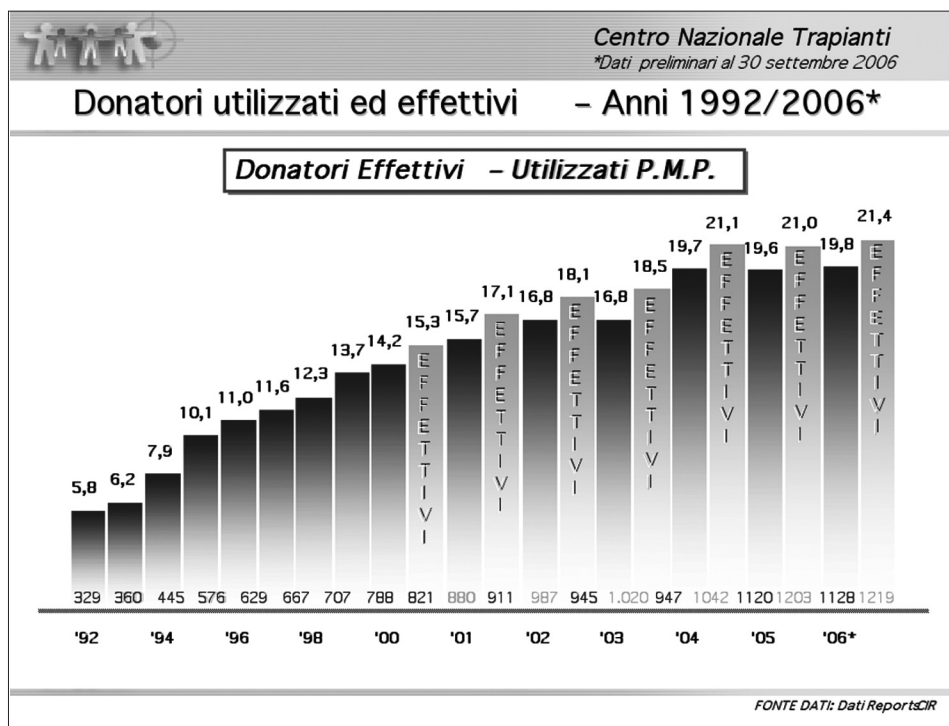


Fig. 1 - Tassi di donazione per milione di abitanti in Italia.

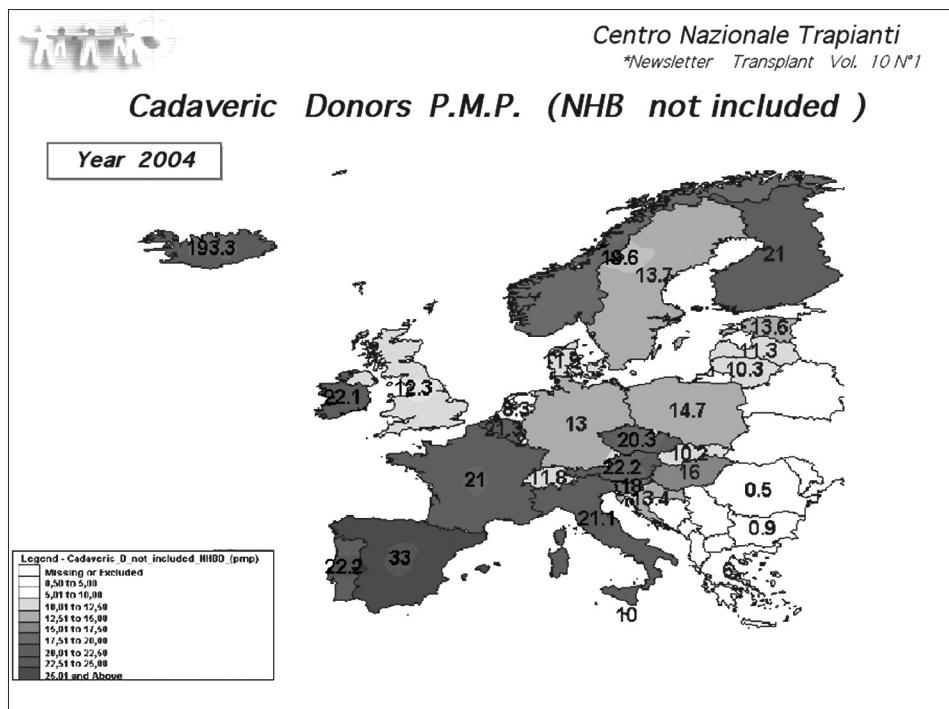


Fig. 2 - Tassi di donazione per milione di abitanti in Europa.

diabete dopo trapianto (8, 9). Il trattamento dovrebbe comunque essere offerto solo dopo una attenta discussione di rischi e benefici potenziali

correlati al trattamento. Due meta-analisi hanno evidenziato che l'interferone alfa è in grado di indurre una risposta virologica sostenuta nel

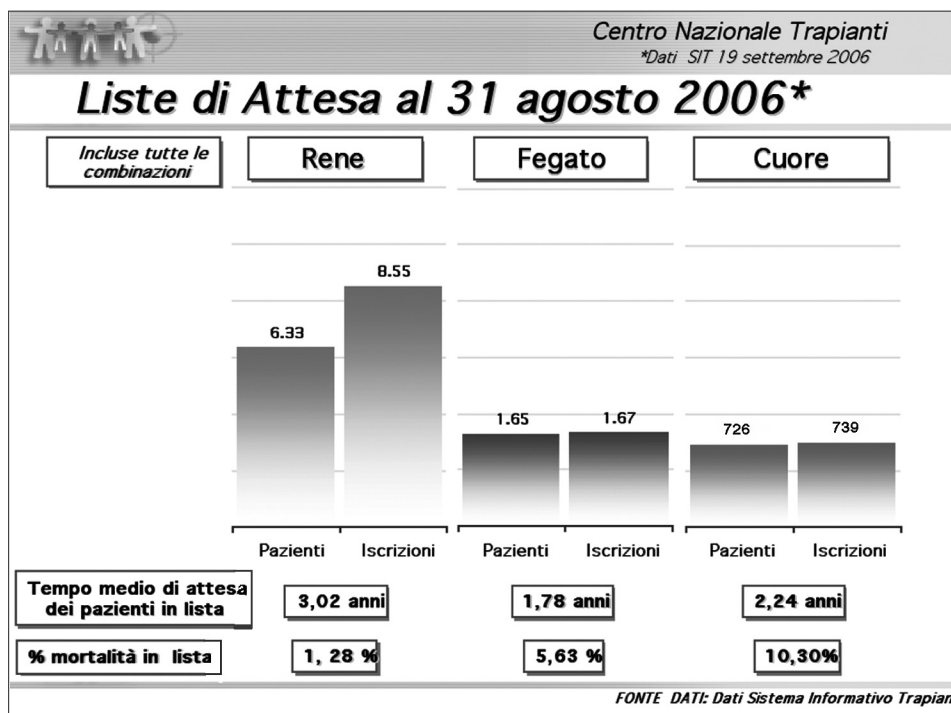


Fig. 3 - Liste di attesa per il trapianto dei principali organi.

26-37% dei pazienti in emodialisi anche se viene segnalato un tasso di interruzioni per intolleranza o tossicità nel 30-37% dei casi (10, 11).

L'uso della ribavirina, in virtù delle scarse conoscenze sul dosaggio da impiegare e per il conseguente timore di grave anemizzazione, è stato ritenuto controindicato in presenza di valori di clearance della creatinina inferiori a 50 ml/min. Alcuni studi recenti dimostrano peraltro la possibilità di impiego della ribavirina nel paziente con grave compromissione della funzione renale purché si impieghino dosaggi adeguati, possibilmente basati sul monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche, e i pazienti vengano accuratamente monitorizzati per la comparsa di effetti collaterali. L'eventuale anemizzazione può essere gestita con l'utilizzo di ferro e di alte dosi di eritropoietina (12-14).

L'interferone peghilato sia nella formulazione alfa-2a che alfa-2b, in associazione alla ribavirina, è a oggi considerata la miglior terapia disponibile per il trattamento dell'infezione da HCV. Nessuna delle due formulazioni di interferone è stata ben studiata nel paziente con insufficienza renale anche se

l'interferone alfa-2a, in virtù di una maggiore clearance metabolica, rispetto al grado elevato di clearance renale che caratterizza l'interferone alfa-2b, è indicato alla posologia di 135 µg alla settimana per il paziente con clearance della creatinina < 20 ml/min (15-17). Piccoli studi non controllati, finalizzati a valutare efficacia e tollerabilità dell'interferone peghilato nei pazienti dializzati, riportano percentuali di risposta virologica sostenuta variabili dal 33% al 75% a prezzo peraltro di numerosi effetti collaterali (18-23). Uno studio randomizzato, che comparava 2 dosaggi di interferone peghilato alfa-2b in pazienti in emodialisi, è stato interrotto dopo l'arruolamento dei primi 16 pazienti per scarsa tollerabilità dovuta agli effetti collaterali (24). L'impiego dell'interferone peghilato nei pazienti dializzati è stato oggetto di un recente editoriale che analizza in dettaglio la problematica e conferma la scarsità di informazioni disponibili (25).

Più recentemente sono stati pubblicati i risultati relativi a una piccola serie di pazienti dializzati trattati con interferone peghilato, sia alfa-2b che alfa-2a, in combinazione con ribavirina (26).

Gli autori concludono che il trattamento del paziente dializzato con l'associazione di interferone peghilato e ribavirina è fattibile e sicuro a patto che si impieghino dosi ridotte di ribavirina, si effettui un monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche di ribavirina e si tratti aggressivamente l'anemia. L'esiguità numerica della casistica considerata non consente di trarre conclusioni definitive e si attendono pertanto i risultati di studi clinici integrati da dati di farmacocinetica e di tollerabilità, sia dell'interferone peghilato che della ribavirina, prima di poter fornire raccomandazioni.

### Terapia dell'infezione da HCV nel paziente sottoposto a trapianto renale

Numerosi studi hanno evidenziato un effetto negativo dell'epatite da HCV sulla sopravvivenza di organo e paziente dopo trapianto renale (27-30). La storia naturale dell'infezione da HCV nel paziente sottoposto a trapianto di rene è comunque difficile da stabilire. In molti studi non vengono infatti inclusi i dati pre-trapianto quali la biopsia epatica, la carica virale e il genotipo. È noto infatti come i nefrologi siano spesso riluttanti nel richiedere epatobiopsie per le alterazioni emocoagulatorie correlate all'uremia. Gli studi condotti sembrano comunque evidenziare uno scarso impatto sui risultati a breve termine mentre documentano un aumentato rischio di morte per malattia epatica quando si analizza la sopravvivenza a lungo termine (10-20 anni) (31, 32). Le principali complicanze mediche associate all'infezione da HCV sono un aumentato rischio infettivo, malattia epatica, glomerulonefriti *de novo* con o senza crioglobulinemia e diabete (33, 34). Le problematiche connesse alla terapia dell'infezione da HCV nel paziente sottoposto a trapianto renale sono complesse soprattutto in considerazione del rischio di indurre una reazione di rigetto, correlato all'uso dell'interferone. L'efficacia del trattamento con ribavirina in monoterapia in questa popolazione di pazienti è sconosciuta. In vari studi il trattamento con interferone alfa

è stato associato a un incremento degli episodi di rigetto fino a oltre il 60%, una perdita dell'organo trapiantato nel 20% e a una ripresa della replicazione virale dopo la sospensione del trattamento in una elevata percentuale di pazienti (35-45). Una recente meta-analisi sulla terapia antivirale dell'epatite da HCV nel trapiantato renale ha evidenziato percentuali di risposta virologica sostenuta del 18% con percentuali di interruzione del trattamento del 35% (47).

Allo stato attuale delle conoscenze si ritiene quindi di concludere che la terapia dell'epatite da HCV nel paziente trapiantato di rene è sconsigliata sino alla disponibilità di nuovi farmaci o di validate strategie terapeutiche alternative. La valutazione di efficaci strategie terapeutiche per questo gruppo di pazienti richiede ulteriori studi e approfondite ricerche. Al momento la migliore strategia per un trapiantato di rene con una malattia epatica da HCV è il trapianto epatico nel momento in cui emergano le usuali indicazioni per tale opzione terapeutica.

### **Epatite da HCV e farmaci immunosoppressori**

Recentemente alcuni studi *in vitro* hanno dimostrato che concentrazioni plasmatiche di ciclosporina, comunemente ottenibili *in vivo*, inibiscono la sintesi di HCV-RNA e l'espressione di proteine virali, entrambe indice di replicazione virale (48). Gli stessi autori indicano che l'attività antivirale risulterebbe indipendente dall'attività immunosoppressiva e dal legame con la ciclofillina. Inoltre, poiché la ciclosporina non è noto essere in grado di attivare la produzione di interferone, si ritiene che il meccanismo sia indipendente dall'attività immunomodulante. Dal punto di vista clinico il significato di questo effetto antivirale della ciclosporina non è chiaro. In molti studi in trapiantati renali, i tassi di sopravvivenza di organo e paziente sono risultati simili, indipendentemente dal tipo di inibitore delle calcineurine utilizzato (49, 50). Nel trial multicentrico statunitense sul tacrolimus la sopravvivenza a 5 anni di organo e paziente è risultata superiore

nei pazienti HCV+ che ricevevano tacrolimus in comparazione con quelli che ricevevano ciclosporina (50).

Uno studio recentemente presentato al 57° Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases finalizzato a valutare la progressione della malattia da HCV in relazione all'impiego di tacrolimus o ciclosporina in 2 gruppi di pazienti, sottoposti a trapianto di fegato per cirrosi epatica da HCV, non ha documentato alcuna differenza sull'evoluzione della malattia. Inoltre non è stata documentata alcuna differenza significativa nei livelli di HCV-RNA a 1 e 5 anni dopo il trapianto (51).

I corticosteroidi, oltre al noto effetto diabetogeno, sono stati associati a una aumentata replicazione di HCV (52). Nei pazienti trapiantati di rene la rapida interruzione degli steroidi è stata associata a minore danno epatico se comparata con una coorte storica con terapia steroidea di mantenimento (53). L'interpretazione di questi dati deve essere fatta con estrema cautela in quanto espressione solo di una minima parte dell'esperienza clinica sin qui maturata. L'utilizzo di strategie immunosoppressive basate sull'impiego dell'acido micofenolico per i pazienti con infezione da HCV è oggi in progressivo aumento. Parte del razionale si basa sull'attività degli inibitori dell'inosina monofosfato deidrogenasi sulla replicazione di HCV. Nonostante alcuni studi condotti su pazienti non trapiantati (54), non esistono a oggi evidenze che tale attività si esplichi nella popolazione di pazienti trapiantati. Va peraltro sottolineato che non sembra confermarsi un effetto negativo del micofenolato nei trapiantati con infezione da HCV.

In conclusione, poiché sono scarsamente noti gli effetti dei diversi farmaci immunosoppressori sulla progressione di epatiti da HCV post-trapianto sono necessari ulteriori studi per verificarne il reale impatto clinico.

### **Utilizzo di donatori con infezione da HCV**

L'utilizzo di organi da donatori con infezione da HCV da offrire a riceventi

con infezione da HCV è pratica diffusa in molti Centri statunitensi per sopperire in parte alla scarsità di organi. Nonostante alcuni lavori abbiano evidenziato un rischio aumentato di epatite fibrosante colestatica, la sopravvivenza di organi e pazienti non è risultata differente rispetto ai riceventi di donatori anti-HCV negativi (55-59). Inoltre, il ricevere un organo da donatore anti-HCV positivo abbrevia significativamente la permanenza in lista d'attesa e incrementa la sopravvivenza, soprattutto in Centri con lunghe liste d'attesa (60). Le recenti segnalazioni che sequenze di HCV-RNA persistono in cellule mononucleate del sangue periferico in pazienti con risposta virologica sostenuta o clearance spontanea (61, 62) impone cautela nell'assegnare reni da donatori anti-HCV positivi ma HCV-RNA negativi a riceventi che non abbiano l'infezione da HCV. Poiché sono scarsamente noti i meccanismi e la cinetica della superinfezione di differenti genotipi, sottotipi e quasispecie e il loro contributo allo sviluppo di epatiti post-trapianto, sono stati redatti a cura del Centro Nazionale Trapianti protocolli specifici per l'utilizzo di organi da donatori con infezione da HCV. Dal gennaio 2003 al giugno 2005 sono stati effettuati nel nostro Paese, in accordo a quanto sancito dalle linee guida, 55 trapianti di rene da donatori con infezione da HCV in riceventi con infezione da HCV (63). L'analisi dei risultati del follow-up di questi pazienti e di quelli che si aggiungeranno, potrà consentire di rispondere ad alcuni dei quesiti tuttora irrisolti e di verificare quindi nel tempo la sicurezza di tale strategia.

### **CONCLUSIONI**

La prevalenza di infezione da HCV nei pazienti dializzati varia nei diversi Centri e Paesi e si associa a un incremento di mortalità sia nei pazienti dializzati che in quelli sottoposti a trapianto renale. L'infezione da HCV è oggi l'unica infezione virale cronica curabile e l'attuale disponibilità di efficaci terapie antivirali offre nuove opzioni per il trattamento di candidati a trapianto di organo solido con infezione da HCV. Una più



omogenea applicazione dei protocolli di valutazione dei candidati a trapianto renale con infezione da HCV potrà consentire in futuro una più accurata stadiazione della malattia epatica HCV correlata ed una più precisa valutazione dell'outcome post-trapianto. Il trattamento con interferone in monoterapia può fornire eccellenti risultati in alcuni pazienti dializzati, inducendo una risposta virologica sostenuta che permane dopo il trapianto. Al fine di migliorare le percentuali di risposta virologica sostenuta, alcuni dati preliminari incoraggiano l'uso della terapia combinata con interferone e ribavirina nella popolazione di pazienti dializzati. L'uso dell'interferone peghilato in monoterapia o in combinazione con la ribavirina è attualmente oggetto di valutazione. Sembra quindi ragionevole offrire il trattamento ai pazienti in dialisi che vengono considerati per il trapianto renale, in quanto presentano in genere condizioni cliniche migliori e maggiore aspettativa di vita rispetto alla globalità dei pazienti dializzati. L'uso dell'interferone dopo trapianto renale nei pazienti con epatite da HCV è frequentemente complicato da danni a carico dell'organo trapiantato e se ne sconsiglia pertanto l'utilizzo routinario. Scarsamente noti sono gli effetti esercitati dai diversi farmaci immunosoppressori sulla progressione di epatiti da HCV post-trapianto e sono pertanto necessari ulteriori studi per verificarne il reale impatto clinico. Infine l'utilizzo di organi da donatori con infezione da HCV da offrire a riceventi con infezione da HCV per sopprimere in parte alla scarsità di organi è pratica crescente nel nostro Paese. Solo uno sforzo collettivo da parte di tutti gli attori coinvolti nel processo di donazione e trapianto potrà consentire di valutare accuratamente vantaggi e rischi correlati a tale pratica.

## BIBLIOGRAFIA

- Fabrizi F, Poordad FF, Martin P. Hepatitis C infection and the patient with end-stage renal disease. *Hepatology* 2002; 36: 3-10.
- 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.
- Martin P, Carter D, Fabrizi F, Dixit V, Conrad AJ, Artinian L, Peacock V, Han S, Wilkinson A, Lassman CR, Danovitch G. Histopathological features of hepatitis C in renal transplant candidates. *Transplantation* 2000; 69: 1479-84.
- Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995; 22: 696-9.
- Meyers CM, Seeff LB, Stehman-Breen CO, Hoofnagle JH. Hepatitis C and renal disease: an update. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 631-57.
- Viral hepatitis guidelines in hemodialysis and transplantation. *Am J Transplant* 2004; 4 (Suppl 10): S72-82.
- Cruxado JM, Casanovas-Taltavull T, Torras J, Baliellas C, Gil-Vernet S, Grinyo J. Pretransplant interferon prevents hepatitis C virus-associated glomerulonephritis in renal allografts by HCV-RNA clearance. *Am J Transplant* 2003; 3: 357-60.
- 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(8): 2092-8.
- Fabrizi F, Dulai G, Dixit V, Bunnapradist S, Martin P. Metaanalysis: interferon for the treatment of chronic hepatitis C in dialysis patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 1071-81.
- 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(7): 1610-5.
- Bruchfeld A, Stähle L, Andersson J, Schvarcz R. Ribavirin treatment in dialysis patients with chronic hepatitis C virus infection – a pilot study. *J Vir Hepat* 2001; 8: 287-92.
- Bruchfeld A, Lindahl K, Stähle L, Söderberg M, Schvarcz R. Interferon and ribavirin treatment in patients with hepatitis C-associated renal disease and renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18(8): 1573-80.
- 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.
- Lamb MW, Marks IM, Wynohradnyk L, Modi MW, Preston RA, Pappas SC. 40 kDa peginterferon alfa-2a (Pegasys) can be administered safely in patients with end-stage renal disease [Abstract]. *Hepatology* 2001; 34 (Suppl): 326A.
- Martin P, Mitra S, Farrington K, Martin NE, Modi MW. Pegylated (40k Da) interferon alfa-2a (Pegasys) is unaffected by renal impairment [Abstract]. *Hepatology* 2000; 32 (Suppl): 370A.
- Gupta SK, Pittenger AL, Swan SK et al. Single-dose pharmacokinetics and safety of pegylated interferon-alpha2b in patients with chronic renal dysfunction. *J Clin Pharmacol* 2002; 42: 1109-15.
- Sporea I, Sirli R, Golea O, Totolici C, Danila M, Popescu A. Peg-Interferon Alfa 2a (40 kDa) in patients on chronic haemodialysis with chronic C hepatitis. Preliminary results. *Rom J Gastroenterol* 2004; 13: 99-102.
- Annicchiarico BE, Siciliano M. Pegylated interferon-alpha 2b monotherapy for haemodialysis patients with chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 17.

19. Teta D, Luscher BL, Gonvers JJ, Francioli P, Phan O, Burnier M. Pegylated interferon for the treatment of hepatitis C virus in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 991-3.
20. Potthoff A, Wiegand J, Luth JB, Wedemeyer H, Manns MP, Tillmann HL. Superiority of standard interferon-alpha2b compared to pegylated interferon-alpha2b (12 kDa) in a hemodialysis patient with chronic hepatitis C? *Clin Nephrol* 2005; 63: 232-5.
21. Sporea I, Popescu A, Sirli R, Golea O, Totolici C, Danila M, Vernic C. Pegylated-interferon alpha 2a treatment for chronic hepatitis C in patients on chronic haemodialysis. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 4191-4.
22. Kokoglu OF, Ucmak H, Hosoglu S, Cetinkaya A, Kantarceken B, Buyukbese MA, Isik IO. Efficacy and tolerability of pegylated-interferon alpha-2a in hemodialysis patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 575-80.
23. Russo MW, Ghalib R, Sigal S, Joshi V. Randomized trial of pegylated interferon alpha-2b monotherapy in haemodialysis patients with chronic hepatitis C. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 437-43.
24. Iftihar Koksai. Pegylated interferon for treatment in hemodialysis patients with chronic hepatitis C: Editorial. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 491-4.
25. 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.
26. Pereira B, Natov S, Bouthout B, et al. Effect of hepatitis C infection and renal transplantation on survival in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1998; 53: 1374-81.
27. European Best Practice Guidelines for Renal Transplantation (part 1). *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (Suppl 7): S1-85.
28. Pol S, Samuel D, Cadranet J, et al. Hepatitis and solid organ transplantation. *Transplant Proc* 2000; 32: 454-7.
29. Fabrizi F, Martin P, Ponticelli C. Hepatitis C virus infection and renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 919-34.
30. Batty DS Jr, Swanson SJ, Kirk AD, Ko CW, Agodoa LY, Abbott 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.
31. Fabrizi F, Martin P, Dixit V, Bunnapradist S, Dulai G. Hepatitis C virus antibody status and survival after renal transplantation: meta-analysis of observational studies. *Am J Transplant* 2005; 5: 1452-61.
32. Cruzado JM, Carrera M, Torras J, Grinyo JM. Hepatitis C virus infection and de novo glomerular lesions in renal allografts. *Am J Transplant* 2001; 1(2): 171-8.
33. Bloom RD, Rao V, Weng F, Grossman RA, Cohen D, Mange KC. Association of hepatitis C with post-transplant diabetes in renal transplant patients on tacrolimus. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13(5): 1374-80.
34. Shamoun DK, Anania FA. Which patients with hepatitis C virus should be treated? *Semin Gastrointest Dis* 2000; 11: 84-95.
35. Thervet E, Pol S, Legendre C, et al. Low-dose recombinant leukocyte interferon-alpha treatment of hepatitis C viral infection in renal transplant recipients: a pilot study. *Transplantation* 1994; 58: 625-8.
36. Harihara Y, Kurooka Y, Yanagisawa T, et al. Interferon therapy in renal allograft recipients with chronic hepatitis C. *Transplant Proc* 1994; 26: 2075.
37. Ozgur O, Boyacioglu S, Telatar H, et al. Recombinant alpha-interferon in renal allograft recipients with chronic hepatitis C. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 2104-6.
38. Rostaing L, Izopet J, Baron E, et al. Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alpha in kidney transplant recipients. *Transplantation* 1995; 59: 1426-31.
39. Magnone M, Holley JL, Shapiro R, et al. Interferon-alpha induced acute renal allograft rejection. *Transplantation* 1995; 59: 1068-70.
40. Toth CM, Pascual M, Chung RT, et al. Hepatitis C virus-associated fibrosing cholestatic hepatitis after renal transplantation. *Transplantation* 1998; 66: 1254-8.
41. Hanafusa T, Ichikawa Y, Kishikawa H, et al. Retrospective study on the impact of hepatitis C virus infection on kidney transplant patients over 20 years. *Transplantation* 1998; 66: 471-6.
42. Tang S, Chen IK, Leung VK, et al. Successful treatment of hepatitis C after kidney transplantation with combined interferon alpha-2b and ribavirin. *J Hepatol* 2003; 39: 875-9.
43. Shu KH, Lan JL, Wu MJ, et al. Ultralow-dose alpha-interferon plus ribavirin for the treatment of active hepatitis C in renal transplant recipients. *Transplantation* 2004; 77: 1894-6.
44. Carbognin SJ, Solomon NM, Yeo FE, Swanson SJ, Bohem EM, Koff JM, Sabnis SG, Abbott KC. Acute renal allograft rejection following pegylated IFN-alpha treatment for chronic HCV in a repeat allograft recipient on hemodialysis: a case report. *Am J Transplant* 2006; 6: 1746-51.
45. Fabrizi F, Bunnapradist S, Martin P. Treatment of hepatitis C in potential kidney and heart transplant patients. *Clin Liver Dis* 2005; 9: 487-503.
46. Fabrizi F, Lunghi G, Dixit V, Martin P. Meta-analysis: anti-viral therapy of hepatitis C virus-related liver disease in renal transplant patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 1413-22.
47. Watashi K, Hijikata M, Hosaka M, Yamaji M, Shimotohno K. Cyclosporin A suppresses replication of hepatitis C virus genome in cultured hepatocytes. *Hepatology* 2003; 38: 1282-8.

48. Vincenti F, Jensik SC, Filo RS, Miller J, Pirsch J. A long-term comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine in kidney transplantation: Evidence for improved allograft survival at five years. *Transplantation* 2002; 73: 775-82.
49. Wiessner RH. A long-term comparison of tacrolimus (FK506) versus cyclosporine in liver transplantation: A report of the United States FK506 Study Group 2. *Transplantation* 1998; 66: 493-9.
50. Northup PG, Chong TW, Iezzoni JC, Kerr SE, Burns AS, Pruett TL. Tacrolimus versus cyclosporine based immunosuppression in hepatitis C patients after liver transplantation: long-term follow-up of a randomized controlled trial. Program and abstracts of the 57th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases; October 27-31, 2006; Boston, Massachusetts. Abstract 602.
51. Lake JR. The role of immunosuppression in recurrence of hepatitis C. *Liver Transpl* 2003; 9 (Suppl.): S63-6.
52. Akalin E, Murphy B, Sehgal V, Ames S, Daly L, Bromberg JS. Rapid steroid withdrawal in hepatitis C virus-positive kidney transplant recipients. *Clin Transplant* 2004; 18: 384-9.
53. Zekry A, Gleeson M, Guey S, McCaughan GW. A prospective cross-over study comparing the effect of mycophenolate versus azathioprine on allograft function and viral load in liver transplant recipients with recurrent chronic HCV infection. *Liver Transpl* 2004; 10: 52-7.
54. Schussler T, Staffeld-Coid C, Eason J, Nair S. Severe HCV infection in a renal transplant recipients following HCV genotype mismatch. *Am J Transplant* 2004; 4: 1375-8.
55. Morales JM, Campistol JM, Castellano G, et al.. Transplantation of kidneys from donors with hepatitis C antibody into recipients with pre-transplantation anti-HCV. *Kidney Int* 1995; 47: 236-40.
56. Thysell H, Hermodsson S, Blohme I, Hepatitis C. Superinfection in hepatitis C virus (HCV) infected patients transplanted with an HCV-infected kidney. *Transplantation* 1995; 60: 642-7.
57. Schmid CH, Levey AS, Pereira BJ. Hepatitis C virus genotype does not affect patient survival among renal transplant candidates. The New England Organ Bank Hepatitis C Study Group. *Kidney Int* 1999; 56: 700-06.
58. Ali MK, Light JA, Barhyte DY et al. Donor hepatitis C virus status does not adversely affect short-term outcomes in HCV+ recipients in renal transplantation. *Transplantation* 1998; 66: 1694-7.
59. Mandal AK, Kraus ES, Samaniego M, Rai R, Humphreys SL, Ratner LE, Maley WR, Burdick JF. Shorter waiting times for hepatitis C virus seropositive recipients of cadaveric renal allografts from hepatitis C virus seropositive donors. *Clin Transplantation* 2000; 14: 391-6.
60. Radkowski M, Gallegos-Orozco JF, Jablonska J, Colby TV, Walewska-Zielecka B, Kubicka J, et al. Persistence of hepatitis C virus in patients successfully treated for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005; 41: 106-14.
61. Pham TN, MacParland SA, Mulrooney PM, Cooksley H, Naoumov NV, Michalak TI. Hepatitis C virus persistence after spontaneous or treatment-induced resolution of hepatitis C. *J Virol* 2004; 78: 5867-74.
62. Grossi P, Gabbrielli F, Dalla Gasperina D, D'Alessandro F, Rizzato L, Venettoni S, Nanni Costa A. Use of organs from infected donors: the experience of the Italian national program. *Am J Transplant* 2006; 6: 783. Abstract 2166.