

I nuovi farmaci antivirali per la terapia di HCV post- trapianto renale

cap.5 Terapia di HCV dopo trapianto di rene

Fabrizio Fabrizi¹, Francesca M. Donato², Piergiorgio Mesa^{1,3}

¹ Division of Nephrology, Maggiore Hospital and IRCCS Foundation, Milano, Italy

² Division of Gastroenterology, Maggiore Hospital and IRCCS Foundation, Milano, Italy

³ Chair of Nephrology, University of Milan, Italy



Fabrizio Fabrizi

ABSTRACT

La frequenza dell'infezione da virus dell'epatite C rimane elevata nei pazienti portatori di trapianto renale funzionante e riduce la sopravvivenza del paziente e dell'organo trapiantato in questa popolazione. In accordo alle ultime evidenze, il rischio relativo aggiustato di mortalità e di perdita di funzione del rene trapiantato nei pazienti con anticorpi anti-HCV rispetto ai pazienti anti-HCV negativi è stato pari a 1.85 con intervalli di confidenza al 95% (CI) di 1.49; 2.31 ($P < 0.0001$) e 1.76 (95% CI, 1.46; 2.11) ($P < 0.0001$), rispettivamente. Gli schemi di terapia antivirale a base di interferone sono stati raccomandati per la cura dell'epatite C dopo trapianto di rene solo in casi selezionati (epatite colestatica fibrosante e vasculite aggressiva) perché interferone dopo trapianto di rene determina di frequente crisi di rigetto del rene trapiantato in virtù della sua attività immunomodulante. Esistono informazioni limitate riguardo alla terapia dell'epatite C mediante i farmaci ad azione antivirale diretta che sono stati introdotti di recente in commercio. Lo studio più importante è quello multicentrico Europeo, uno studio randomizzato che ha confrontato la combinazione Ledipasvir/Sofosbuvir per 12 o 24 settimane in un'ampia coorte ($n=114$) di pazienti con trapianto di rene e filtrato glomerulare almeno di 40 mL/min/1.73m². Gli autori hanno osservato alta efficacia [frequenza di SVR, 100% (114/114)] con tre eventi avversi importanti attribuiti ai farmaci antivirali; un paziente non ha completato la terapia. Sono stati pubblicati alcuni studi osservazionali, a singolo braccio, che hanno documentato un'elevata efficacia e sicurezza di combinazioni farmacologiche basate sul sofosbuvir. In molti pazienti è stata osservata una riduzione dei livelli ematici dei farmaci anti-calcineurini al completamento della terapia antivirale; è stata suggerita una migliorata attività metabolica epatica dopo eliminazione di HCV. Una terapia antivirale efficace e sicura per la cura di HCV dopo trapianto di rene potrebbe favorire la strategia del trapianto da donatore di rene HCV positivo, pratica che non è al momento utilizzata di frequente nei Centri Trapianto del mondo industrializzato.

PAROLE CHIAVE:

Agenti ad azione antivirale diretta; Epatite C; Trapianto di rene; Risposta virologica protratta.

ABSTRACT

The frequency of hepatitis C virus infection remains high in renal transplant recipients and plays a detrimental role on survival in this population. According to the latest evidence, the adjusted relative risk of mortality and graft loss for anti-HCV seropositive versus anti-HCV negative renal transplant recipients was 1.85 with a 95% confidence interval (CI) of 1.49; 2.31 ($P < 0.0001$) and 1.76 (95% CI, 1.46; 2.11) ($P < 0.0001$), respectively. Interferon-based regimens have been recommended for the treatment of hepatitis C after renal transplantation only in selected circumstances because of an increased risk of acute rejection due to the immuno-stimulatory properties of interferon. Limited data exist on the treatment of HCV with direct-acting antiviral agents among kidney transplant recipients. To date, the most important evidence comes from the European multicenter study where a large cohort ($n=114$) of patients with glomerular filtration rate of 40 mL/min/1.73m² received an interferon-free, ribavirin-free combination of direct-acting antivirals (Ledipasvir/Sofosbuvir) for 12 or 24 weeks. A high efficacy [SVR12 rate, 100% (114/114)] was found even if three serious adverse were observed; all were determined to be treatment related, one patient interrupted permanently treatment. Also, single-center single-arm observational studies have reported high efficacy and safety of sofosbuvir-based combinations for the treatment of HCV after renal transplant. A decline in trough levels of calcineurin inhibitors after completion of antiviral therapy has been found in many patients; an enhanced metabolism of calcineurin inhibitors associated with resolution of liver injury has been suggested. An effective and safe therapy for HCV in kidney transplant recipients might improve the current suboptimal utilization of HCV-positive kidney donors and provide many patients with end-stage renal disease access to HCV-infected donor kidneys.

KEYWORDS

Direct-acting antivirals; Hepatitis C; Renal transplantation; Sustained viral response.

INTRODUZIONE

L'infezione da virus dell'epatite C (HCV, hepatitis C virus) è una delle cause più importanti di malattia epatica; si calcola che circa il 3% della popolazione mondiale sia colpito da infezione cronica da HCV (185 milioni di persone nel mondo). L'infezione da HCV è attualmente la condizione più comune che porta al trapianto di fegato [1].

L'infezione acuta da HCV è frequentemente asintomatica ed è difficile da diagnosticare; essa può andare incontro a remissione spontanea, oppure progredire in una forma cronica di infezione (nel 50-90% dei casi). Tra i pazienti infettati da HCV che sviluppano un'infezione cronica, il 5-20% sviluppa cirrosi e l'1-5% muore di cirrosi o carcinoma epatocellulare.

L'obiettivo primario del trattamento dell'HCV è prevenire lo sviluppo della cirrosi e del carcinoma epatocellulare. Per molti anni, la combinazione di interferone pegilato (Peg-IFN) e ribavirina (RBV) è stata la terapia di scelta (terapia convenzionale) per i pazienti con infezione da HCV. Interferone e ribavirina sono entrambi farmaci con proprietà immunomodulante; interferone è stato raccomandato per la cura di HCV dopo il trapianto di rene solo in casi selezionati (epatite fibrosante colestatica e vasculite aggressiva) [2]. Infatti, l'uso di interferone dopo RT è frequentemente complicato da crisi di rigetto che sono spesso insensibili alla terapia steroidea e causano perdita completa di funzione dell'organo trapiantato. Inoltre, l'efficacia di IFN post-RT è limitata [2].

Dal 2011 è iniziata la commercializzazione dei nuovi farmaci ad azione antivirale diretta (DAAs, direct-acting antivirals) che sono dotati di migliore efficacia e sicurezza rispetto alla terapia convenzionale. Numerosi studi sono stati effettuati in pazienti con funzione renale integra, ma un crescente numero di segnalazioni riguarda i pazienti immuno-compromessi tra cui i pazienti con malattia renale cronica [3]. Lo scopo di questo studio è quello di effettuare una revisione sistematica della letteratura medica riguardo le nuove terapie dell'infezione da HCV nei pazienti portatori di trapianto di rene. Abbiamo inoltre menzionato alcune importanti implicazioni cliniche riguardo trapianto di rene e HCV.

Epidemiologia di HCV post-RT

L'infezione da HCV è tuttora frequente nei pazienti portatori di trapianto renale. L'epidemiologia di HCV è stata studiata in modo esteso nei pazienti con RT del mondo industrializzato; la letteratura medica a tale proposito segnala numerosi studi e con casistiche ampie (Tabella 1) [4-11]. Viceversa, nei paesi in via di sviluppo abbiamo un minor numero di studi, la maggior parte dei quali sono monocentrici (taglia limitata) (Tabella 2) [12-19].

Autore	Nazione	Tasso di prevalenza	Anno di pubblicazione
Yu TM, <i>et al.</i>	Taiwan	7.5% (312/4,133)	2016
Scalea J, <i>et al.</i>	Stati Uniti (Maryland)	15.5% (261/1,679)	2015
Singh N, <i>et al.</i>	Stati Uniti (Wisconsin)	7% (154/2,169)	2012
Lopez-Medrano F, <i>et al.</i>	Spain	8% (105/1,302)	2011
Scott D, <i>et al.</i>	Australia/Nuova Zelanda	1.8% (140/7,572)	2010
Bruchfeld A, <i>et al.</i>	Svezia	8.9% (51/271)	2004
Hanafusa T, <i>et al.</i>	Giappone	31% (87/280)	1998
Boletis J, <i>et al.</i>	Grecia	10.2% (21/206)	1992

Tabella 1.

Prevalenza di pazienti anti-HCV positivi dopo trapianto di rene (mondo industrializzato)

Autore	Nazione	Tasso di prevalenza	Anno di Pubblicazione
Lee J, <i>et al.</i>	Corea	1.5% (55/3,482)	2016
Grenha V, <i>et al.</i>	Potogallo	5% (113/2,284)	2015
Elzouki A, <i>et al.</i>	Libia	45.6% (110/241)	2014
Soliman A, <i>et al.</i>	Egitto	33% (137/411)	2013
Enache E, <i>et al.</i>	Romania	7% (10/143)	2012
Botelho S, <i>et al.</i>	Brasile	16% (41/255)	2008
Einollahi B, <i>et al.</i>	Iran	4.5% (45/1,006)	2003
Agarwal S, <i>et al.</i>	India	28.9% (37/128)	2000

Tabella 2.

Prevalenza di pazienti anti-HCV positivi dopo trapianto di rene (paesi in via di sviluppo)

Le Tabelle 1 e 2 mostrano una positività sierologica per HCV compresa tra 1.8-31% e 1.5-45.6% nei portatori di trapianto di rene dei paesi industrializzati e quelli in via di sviluppo, rispettivamente.

La prevalenza della positività sierologica anti-HCV nei pazienti portatori di trapianto di rene è condizionata da vari fattori quali un'anamnesi positiva per fabbisogno trasfusionale, emodialisi oppure trapianti; inoltre, la prevalenza di HCV nella popolazione generale corrispondente ha un ruolo decisivo. Gli studi epidemiologici documentano una riduzione della diffusione di HCV nei Centri Dialisi del mondo industrializzato grazie alla realizzazione delle procedure di controllo, che sono state raccomandate già da parecchio tempo. Anche l'aumentata mortalità dei pazienti HCV positivi con malattia renale cronica ha favorito la riduzione della prevalenza di HCV nei Centri Dialisi del mondo industrializzato. In analogia a quanto riportato per i pazienti in dialisi, la diffusione di HCV nei pazienti con trapianto di rene si sta riducendo nel mondo industrializzato.

Manifestazioni cliniche di HCV post-RT

L'infezione da virus dell'epatite C è frequentemente asintomatica ed ha decorso lento nei pazienti con malattia renale cronica, inclusi i portatori di trapianto di rene. Tali pazienti spesso mostrano modesto incremento degli enzimi epatici espressione di danno epatocellulare (transaminasi) o colestatico (gamma-glutamiltanspeptidasi) ma l'ittero è infrequente. Alcuni pazienti trapiantati di rene HCV positivi lamentano disturbi (ad es. astenia ed affaticabilità) che sono comuni nei trapiantati di rene indipendentemente dalla sierologia per HCV.

Le conseguenze a lungo termine legate alla presenza dell'infezione cronica da HCV sono difficili da accertare per svariati motivi. L'infezione da HCV è spesso asintomatica, la storia naturale di HCV si estende lungo decenni piuttosto che anni, e le conseguenze avverse legate a HCV non sono facilmente individuabili perché i pazienti con RT hanno spesso periodi di osservazione ridotti rispetto a quanto succede nella popolazione generale. I pazienti portatori di trapianto di rene, infatti, hanno un'aspettativa di vita più bassa (età media elevata e numerose comorbilità). Le linee guida riguardo HCV nei pazienti con malattia renale cronica suggeriscono la terapia antivirale di questi pazienti e ciò rende difficoltosa la conduzione di studi clinici longitudinali riguardo la storia naturale di HCV dopo RT. I clinici sono talvolta riluttanti nell'eseguire biopsie epatiche nei pazienti con malattia renale cronica, inclusi i trapiantati di rene, per via delle anomalie della coagulazione proprie dell'uremia. La recente disponibilità di farmaci anti-virali contro HCV modificherà la storia naturale di HCV dopo RT rendendo disagevole l'accertamento delle conseguenze a lungo termine legate a HCV.

Le più importanti complicanze legate all'infezione cronica da HCV sono cirrosi, carcinoma epatocellulare, e scompenso epatico. In accordo agli ultimi studi internazionali, le cause più frequenti di morte dopo RT sono le cause cardiovascolari, le infezioni e le neoplasie. Dopo di esse, le epatopatie rimangono una causa molto importante di morte dopo RT [20-21].

La mortalità è un punto inequivocabile nella storia naturale di HCV nei pazienti trapiantati di rene ed alcuni studi hanno valutato l'impatto dell'infezione da HCV sulla mortalità in questa popolazione. Abbiamo effettuato di recente una revisione sistematica della letteratura con una meta-analisi di studi clinici osservazionali, includendo 18 studi ($n=133,530$ trapiantati di rene). La stima ponderata del rischio relativo aggiustato di mortalità globale era di 1.85 (intervalli di confidenza al 95%, 95% CI: 1.49; 2.31, $P<0.001$). La presenza di eterogeneità ha precluso conclusioni definitive [22]. Un altro punto importante nella storia naturale di HCV dopo trapianto di rene è la funzione del rene trapiantato. HCV sembra favorire la disfunzione del rene trapiantato nel lungo periodo; in accordo alla meta-analisi sopra riportata, la stima ponderata del rischio

relativo aggiustato di perdita di funzione del rene trapiantato è stata 1.76 (95% CI, 1.46; 2.11, $P < 0.001$). Anche in questo caso era presente significativa eterogeneità [22]. Sono almeno quattro i meccanismi con cui HCV sembra favorire la disfunzione del rene trapiantato- l'insorgenza nel post-trapianto di diabete mellito (PTDM, post transplant diabetes mellitus) [23], glomerulonefrite HCV-correlata (*de novo* o recidivante), e nefropatia cronica del trapianto (CAN, chronic allograft nephropathy). Inoltre è stata riportata una più elevata esposizione ai farmaci anti-calcineurini perché sembra siano metabolizzati più lentamente a livello epatico nei pazienti infetti.

Ciclo virale di HCV e DAAs

La terapia dell'epatite C ha compiuto di recente numerosi progressi grazie all'introduzione di nuovi farmaci che sono dotati di azione antivirale diretta (direct-acting antivirals). Tali farmaci sono stati commercializzati in seguito al miglioramento nelle conoscenze riguardo il ciclo vitale di HCV.

Il genoma di HCV consiste in una molecola di RNA a singola elica (ssRNA) caratterizzata da polarità positiva e costituita da 9400 nucleotidi [24]. Il genoma virale presenta due regioni non codificanti ma altamente conservate alle due estremità (5'UTR e 3'UTR, rispettivamente) (Figura 1).

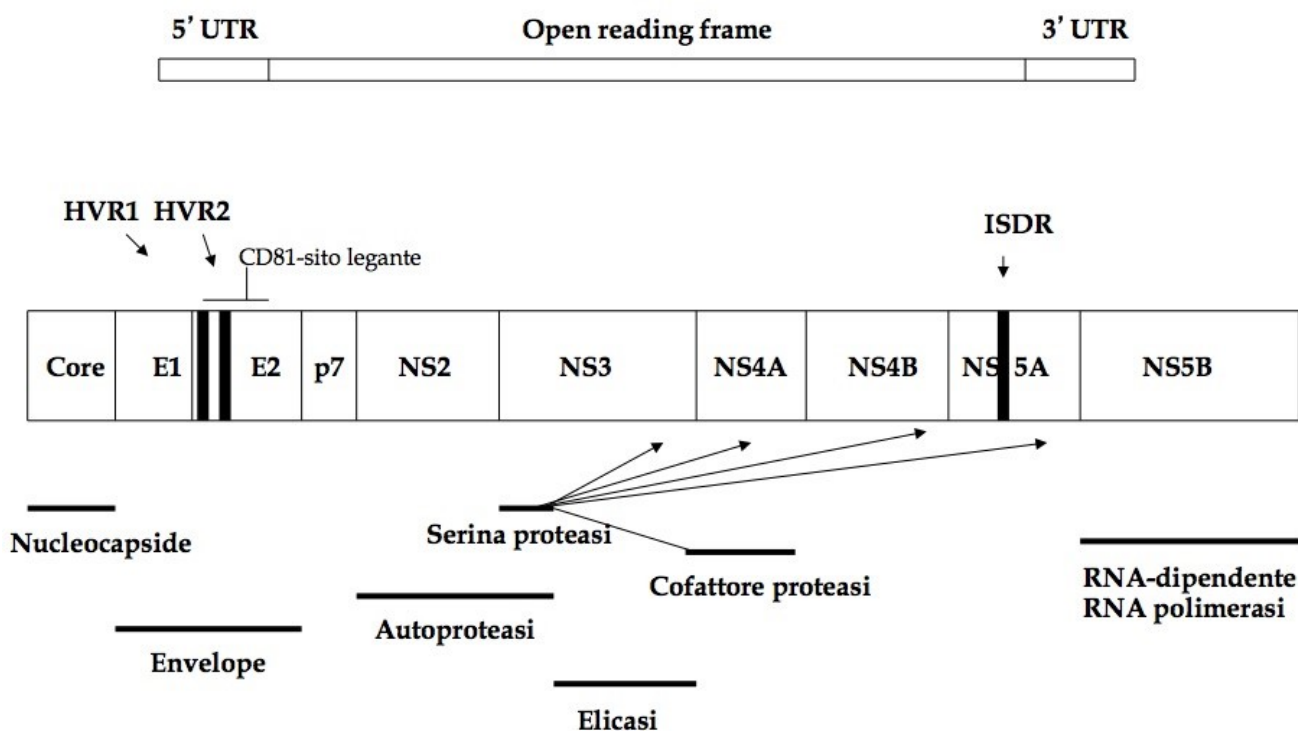


Figura 1 Genoma virale di HCV

La regione 5'UTR è quella più conservata di tutto il genoma ed infatti è stata utilizzata per sviluppare test diagnostici per determinare la presenza di viremia HCV. La maggior parte del genoma virale è costituita da un'ampia sequenza con capacità di codifica (open reading frame, ORF) da cui deriva una catena peptidica di 3011 aminoacidi; a sua volta, questa viene trasformata in diversi componenti proteici: tre proteine strutturali (core, E1, e E2) e sette proteine non-strutturali (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B, e proteina p7). E1 e E2 sono due glicoproteine del pericapside che posseggono regioni ipervariabili (HVR-1 e HVR-2) responsabili della variabilità

antigenica del virus. La proteina core è parte integrante del policaspside; NS1 e NS2 sono due proteine trans-membrana, NS3 è una RNA elicasi e una proteasi; NS4A e NS4B sono cofattori della proteasi NS3, NS5A è una proteina di resistenza all'interferone in grado di interagire con il recettore per TNF e alla proteina chinasi R bloccando l'apoptosi. La proteina NS5B è una polimerasi virale (RNA-polimerasi RNA-dipendente).

HCV usa numerosi recettori di superficie per entrare nell'epatocita (e nei linfociti B) quali la tetraspanina (CD-81), il recettore delle lipoproteine a bassa densità (LDL-R) ed il recettore scavenger di classe B1 (SR-B1). La replicazione di HCV avviene nel citoplasma della cellula infettata, ove viene liberato RNA virale genomico. Nella cellula, RNA di HCV si comporta come RNA messaggero perché si lega ai ribosomi ed induce la traduzione. Il risultato di tale processo è un polipeptide che viene degradato proteoliticamente da NS2, NS3, NS4A e da proteasi cellulari. Il genoma viene replicato usando RNA a polarità positiva tramite NS5B, si ottiene la formazione di uno stampo di RNA a polarità negativa e poi da questo si ottengono nuove molecole di RNA positive che vengono successivamente liberate in circolo. I fattori propri dell'ospite che intervengono nella replicazione di HCV e che sono stati identificati sono la miR-122, e la ciclofillina A. La produzione giornaliera di virioni in un portatore cronico di HCV sembrerebbe piuttosto elevata, compresa tra 10^{10} e 10^{12} (superiore quindi rispetto a quella che si riscontra nel caso di infezione da HIV); i virioni vanno incontro a rapido turnover nel torrente circolatorio, con un'emivita di circa 2-3 ore.

HCV replica in modo rapido, ed è incapace di riparare gli errori che avvengono durante l'incorporazione nucleotidica- pertanto il genoma di HCV è di frequente soggetto a mutazioni. E' stato pertanto affermato che HCV nel singolo individuo non circola come singola specie ma sotto forma di 'quasi specie' ovvero come popolazione eterogenea di virioni che differiscono tra loro per <5% della sequenza nucleotidica. La variabilità genomica ha portato all'individuazione di alcuni genotipi (sei) che hanno omologia di sequenza all'interno di ogni singolo gruppo >50% [25]. Entro ciascun genotipo sono stati identificati alcuni sottogruppi che sono dotati di un'omologia >90% [25]. La determinazione del genotipo virale ha impatto nell'attività clinica poiché i vari genotipi hanno diversa sensibilità alla terapia antivirale e la loro caratterizzazione è un elemento decisivo nella decisione terapeutica.

DAA (prima generazione)

I primi farmaci ad azione antivirale diretta autorizzati al trattamento dell'infezione cronica da HCV sono state due proteasi: Boceprevir e Telaprevir. Entrambi si legano in modo reversibile al sito attivo di NS3, bloccano il clivaggio della poliproteina e prevengono la replicazione di HCV. La proteasi non-strutturale di HCV NS3/4A è responsabile della scissione della poliproteina virale di HCV in proteine mature.

Boceprevir e Telaprevir hanno attività antivirale specifica per i pazienti con genotipo HCV 1. Sono stati utilizzati in combinazione con peg-IFN e RBV perché non sono efficaci in mono-terapia (rapida ed elevata resistenza virologica). Gli studi clinici riguardanti Boceprevir o Telaprevir in triplice terapia hanno dimostrato aumento significativo dei tassi di risposta virologica sostenuta rispetto a peg-IFN/RBV nei pazienti con infezione da HCV genotipo 1, naïve al trattamento.

Boceprevir è stato autorizzato da FDA in 2011 e nel 2015 è stato ritirato dal commercio perché nel frattempo nuovi DAA con migliore efficacia e sicurezza sono stati introdotti in commercio. SPRINT-1 Trial [26], SPRINT-2 Trial [27], e RESPOND-2 Trial [28] sono stati gli studi più importanti riguardo l'uso di Boceprevir nei pazienti con funzione renale integra. ADVANCE Study [29],

REALIZE Study [30] e ILLUMINATE Study [31] sono gli studi di registrazione riguardo l'attività di Telaprevir nei pazienti con funzione renale integra.

Esistono alcune segnalazioni in letteratura riguardo la triplice terapia con Boceprevir (Boceprevir/peg-IFN/Ribavirina) [32-35] oppure con Telaprevir (Telaprevir/peg-IFN/Ribavirina) [36-37] per HCV nei pazienti in lista di attesa di trapianto di rene; sembra che non siano stati pubblicati studi nei pazienti portatori di trapianto renale funzionante.

Terapia anti-HCV senza interferone

Il trattamento ideale per HCV dovrebbe essere altamente efficace, facile da assumere e con un basso profilo di effetti collaterali. I farmaci DAAs di prima generazione sono stati rapidamente sostituiti da nuovi DAAs dotati di migliore efficacia e tollerabilità. I nuovi DAAs sono efficaci per più genotipi, migliorano la risposta virologica, hanno minor numero di effetti collaterali, semplificano i dosaggi e le interazioni farmaco-farmaco. In alcuni pazienti, i nuovi DAAs svolgono attività antivirale senza Interferone e/o Ribavirina in modo da eliminare i numerosi effetti collaterali indotti da questi due farmaci.

I DAAs sono molecole che colpiscono proteine non strutturali di HCV in modo da interrompere la replicazione del virus e l'infezione. Al momento, i DAAs si possono dividere in quattro classi, in base all'obiettivo terapeutico ed al meccanismo d'azione: farmaci inibitori di NS3/4A, inibitori di NS5A, ed inibitori della NS5B polimerasi. A loro volta, questi ultimi si distinguono in due gruppi: farmaci nucleosidici e quelli non-nucleosidici (Tabella 3).

Inibitori NS3-4A	Inibitori NS5A	Inibitori NS5B (nucleosidici)	Inibitori NS5B (non-nucleosidici)
Asunaprevir	Daclatasvir	Sosfosbuvir	Dasabuvir
Boceprevir	Elbasvir	Mericitabina	Filibuvir
Faldeprevir	Ledipasvir		Setrobuvir
Grazoprevir	Ombitasvir		Tegobuvir
Paritaprevir	Velpatasvir		
Simeprevir			
Telaprevir			

Tabella 3

Farmaci ad azione antivirale diretta per HCV e sito di azione

(in grassetto sono riportati i DAAs che sono stati usati in studi clinici post-RT)

DAAs e trapianto di rene: studio multicentrico Europeo

Lo studio più importante riguardo l'uso dei DAAs nella terapia antivirale di HCV dopo il trapianto di rene è al momento lo studio multicentrico Europeo. Si tratta di uno studio randomizzato con un

totale di 114 pazienti provenienti da Italia, Francia, Austria e Germania [38]. La combinazione antivirale allo studio è stata Ledipasvir (90 mg)/Sofosbuvir (400 mg), somministrata in dose fissa in una singola compressa, giornalmente. Un gruppo ha ricevuto tale combinazione per 12 settimane, un secondo gruppo per 24. In base ai criteri di arruolamento, tutti i pazienti avevano malattia epatica compensata e funzione renale stabile (filtrato glomerulare di almeno 40 mL/min allo screening). La maggior parte (91%) dei pazienti aveva genotipo HCV 1 ed il 69% non aveva mai ricevuto terapia antivirale.

La risposta virologica protratta 12 settimane dopo il completamento della terapia antivirale (SVR12) (ovvero persistente assenza della viremia HCV fino a 12 settimane dal completamento della terapia antivirale) era pari a 100% (57/57) nel gruppo trattato per 12 settimane e 100% (57/57) nel gruppo trattato per 24 settimane. Tredici pazienti (11%) avevano riportato SAEs, tre (sincope, embolia polmonare, ed incremento della creatinemia) sono stati attribuiti alla terapia antivirale. Il paziente con sincope aveva interrotto precocemente il trattamento, ha tuttavia ottenuto la rimozione permanente del virus. L'episodio sincopale era dovuto a bradicardia a sua volta determinata dall'assunzione di amiodarone, farmaco ora controindicato nei pazienti che assumono sofosbuvir. I più frequenti eventi avversi sono stati: cefalea ($n=22$, 19%), astenia ($n=16$, 14%) e facile affaticabilità ($n=11$, 10%).

Ledipasvir/Sofosbuvir nei pazienti trapiantati di rene (USA)

La combinazione di farmaci antivirali Ledipasvir/Sofosbuvir è stata adottata anche in uno studio multicentrico statunitense che ha valutato in modo retrospettivo 32 pazienti portatori di trapianto renale [39]. Ledipasvir (90 mg)/Sofosbuvir (400 mg) sono stati somministrati in dose fissa in una singola compressa, giornalmente. La durata della terapia antivirale era compresa tra 8 e 24 settimane, a discrezione dell'epatologo curante. La SVR 12 è stata pari all'85% (27/32) (analisi intention-to-treat). Non sono stati documentati SAEs; i più frequenti eventi avversi sono stati: cefalea ($n=1$), affaticabilità ($n=4$), ipertensione arteriosa ($n=1$) e calo dell'emoglobina ($n=4$). Nessun paziente è stato trasfuso, uno ha ricevuto eritropoietina. La funzione renale è rimasta stabile durante lo studio ed il successivo follow-up; la creatinemia all'inizio dello studio ed all'ultimo follow-up era poco alterata (creatinemia, 1.35 ± 0.5 vs. 1.29 ± 0.39 mg/dL). Durante lo studio sono stati registrati alcuni decessi ($n=4$), nessuno attribuito ai DAAs. Sono stati inclusi sei pazienti con infezione da HIV che hanno tollerato in modo soddisfacente la terapia con DAAs, cinque di essi hanno ottenuto risposta virologica.

Nove pazienti avevano sviluppato incremento modesto della creatinemia (maggiore di 0.20 mg/dL) durante la terapia antivirale; al completamento della terapia antivirale la creatinina è ritornata ai livelli di base. Tali modifiche nella funzione renale sono state attribuite ad interazioni farmacologiche (DAAs *versus* immunosoppressori); modifiche nel condizionamento immunologico post-trapianto sono state fatte solo in un paziente (riduzione della posologia di tacrolimus). Gli autori hanno osservato un paziente con insufficienza renale importante alcune settimane prima della terapia antivirale (GFR, 27 mL/min/1.73m²) ed evidenza di rigetto acuto (rigetto IIA secondo la classificazione Banff) prima di cominciare la terapia con DAAs. I livelli di GFR si sono ridotti a 22 mL/min/1.73m² alla settimana 4 di terapia antivirale. Una seconda biopsia ha mostrato segni sfumati di rigetto e nefrotossicità da farmaci inibitori della calcineurina; al completamento della terapia antivirale la funzione renale è ritornata ai livelli basali.

DAAs e trapianto di rene: studi monocentrici

Sono stati pubblicati di recente alcuni studi riguardo la terapia antivirale di HCV post-RT con i DAAs. Nello studio pilota Francese sono stati trattati 25 pazienti; le combinazioni farmacologiche adottate sono state: Sofosbuvir/Ribavirina ($n=3$), Sofosbuvir/Ledipasvir senza ($n=9$) o con Ribavirina ($n=1$), Sofosbuvir/Simeprevir senza ($n=6$) o con Ribavirina ($n=1$), Sofosbuvir/Daclatasvir ($n=4$) e Sofosbuvir/Ribavirina/Interferone pegilato ($n=1$) [40]. La posologia dei DAAs è stata: Sofosbuvir 400 mg/die, Daclatasvir 60 mg/die, Simeprevir 150 mg/die, e Peg-Interferone 135 mcg/settimana. La dose di Ribavirina variava a seconda della funzione renale: 400 mg/die ($n=1$), 600 mg /die ($n=3$), e 800 mg /die ($n=2$). Tutti i pazienti hanno mostrato risposta virologica protratta: 100% (25/25). Non sono stato documentati eventi avversi. Dopo l'eliminazione di HCV, la posologia di tacrolimus non è stata modificata; tuttavia, è stata osservata una riduzione dei livelli ematici di tacrolimus – all'inizio dello studio 7.8 ± 3.2 , alla settimana 4 di terapia 7 ± 2.6 , alla fine della terapia 4.9 ± 1.9 , alla settimana 4 post-DAAs 6.8 ± 0.6 e alla settimana 8 post-DAAs 5.57 ± 32 ng/mL ($P=NS$). Kamar e coll. hanno suggerito un miglioramento delle capacità metaboliche epatiche dopo rimozione di HCV, questo ha favorito una più rapida eliminazione dei farmaci inibitori della calcineurina con conseguente riduzione dei livelli ematici del farmaco. All'inizio della terapia antivirale tutti i pazienti avevano filtrato glomerulare ≥ 30 mL/min; durante la terapia non sono state osservate variazioni significative nella funzione renale. Alla fine della terapia antivirale il filtrato glomerulare era decresciuto di 10 mL/min (o più) in tre pazienti: uno con livelli basali di GFR di 30 mL/min e due con 87 e 93 mL/min, rispettivamente.

Un secondo studio monocentrico è stato condotto a Filadelfia su 20 pazienti con RT. Nove (45%) avevano ricevuto il rene da donatore HCV positivo [41]. Le combinazioni di DAAs usate sono state: Sofosbuvir/Simeprevir ($n=9$), Sofosbuvir/Ribavirina ($n=3$), Ledipasvir/Sofosbuvir ($n=7$), Sofosbuvir/Daclatasvir ($n=1$). Tutti i pazienti hanno assunto terapia antivirale per 12 settimane, eccetto un paziente che aveva ricevuto Sofosbuvir/Daclatavir per 24 settimane. La posologia dei DAAs è stata Sofosbuvir 400 mg/die, Ledipasvir 90 mg/die, Simeprevir 150 mg/die, Daclatasvir 60 mg/die. La dose di Ribavirina era formulata in base a peso corporeo ed emoglobina. Tutti i pazienti hanno mostrato risposta virologica eccellente: 100% (20/20). La terapia con DAAs è risultata ben tollerata, due malati hanno ricevuto posologia ridotta di Ribavirina, uno è stato trasfuso.

La funzione renale è rimasta stabile nella maggior parte dei pazienti durante lo studio, il valore mediano di creatinemia è stato 1.29 (0.74-2.24) mg/dL. La creatinemia è aumentata (>0.25 mg/dL) in quattro pazienti: in due la creatinemia si è normalizzata dopo riduzione della dose di tacrolimus, in un altro paziente dopo riduzione di diuretici. Nell'ultimo paziente l'inizio della terapia con sartani ha scatenato la riduzione di GFR. Non sono state osservate variazioni statisticamente significative nella creatinemia prima vs. dopo la terapia antivirale ($P=0.16$). I livelli mediani di tacrolimus sono stati 5.9 mcg/L (interquartile range, 5.-6.7) prima dell'inizio della terapia antivirale, e 4.5 mcg/L (interquartile range, 3.2-4.9) 3 mesi dopo il completamento della terapia ($P=0.006$). Il 45% dei pazienti ha necessitato un aggiustamento della posologia dei farmaci inibitori della calcineurina. Anche Sawinski *et al.* hanno suggerito un miglioramento delle capacità metaboliche epatiche, a seguito dell'eliminazione di HCV.

Li *et al.* hanno pubblicato uno studio retrospettivo e multicentrico con l'arruolamento di 24 pazienti portatori di trapianto renale con HCV [42]. Sette (29%) avevano ricevuto il rene da donatore HCV positivo. Il valore mediano di creatinemia è stato pari a 1.21 (0.66-1.76) mg/dL. I pazienti hanno ricevuto svariate combinazioni di DAAs: Sofosbuvir/Simeprevir senza ($n=9$) o con Ribavirina ($n=3$), Ledipasvir/Sofosbuvir senza ($n=7$) o con Ribavirina ($n=1$), e Sofosbuvir/Ribavirina

($n=4$). La posologia dei DAAs è stata: Sofosbuvir 400 mg/die, Ledipasvir 90 mg/die e Simeprevir 150 mg/die. La posologia della Ribavirina variava a seconda del peso corporeo (1000 mg/die nei pazienti con peso corporeo < 75kg, e 1200 mg/die nei pazienti con peso > 75 kg). La durata della terapia antivirale era 12-24 settimane, a discrezione del clinico curante. La frequenza di SVR è stata pari a 87.5 % (21/24), un paziente è deceduto per motivi non attribuibili ai DAAs ed altri due pazienti hanno raggiunto la SVR successivamente (mediante ulteriore terapia antivirale con altri DAAs). Undici (46%) malati hanno lamentato eventi avversi che non hanno necessitato l'interruzione della terapia con DAAs. La frequenza di SAEs è stata del 12.5%: sanguinamento gastrointestinale ($n=1$), sepsi ($n=1$), e sincope ($n=1$). L'episodio sincopale è avvenuto 10 mesi prima della raccomandazione della FDA riguardo la pericolosità dell'associazione Sofosbuvir con Amiodarone (bradicardia importante) [43]. In questo studio non sono state osservate variazioni significative dei livelli ematici dei farmaci inibitori della calcineurina– un paziente che aveva ricevuto trapianto di pancreas dopo quello di rene ha lamentato nel periodo post-trattamento un episodio di rigetto (pancreas) che è stato attribuito ad un miglioramento delle proprietà metaboliche del fegato conseguenti all'eradicazione di HCV. Non sono stati descritti casi di rigetto del rene trapiantato.

In conclusione, i risultati finora ottenuti con i DAAs nei pazienti con trapianto di rene appaiono incoraggianti; sono in corso studi atti a valutare se tali farmaci siano in grado di migliorare le curve di sopravvivenza dei pazienti con infezione da HCV nel lungo termine dopo RT. Molte questioni sono ancora da chiarire: le interazioni tra farmaci, la scelta ottimale dei farmaci DAAs da usare, il momento ottimale per iniziare i DAAs e la severità della malattia epatica. Un punto fondamentale è la funzione renale: le linee guida formulate dalla AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) /IDSA (Infectious Diseases Society of America) ed aggiornate di recente (Aprile 2017) non raccomandano il sofosbuvir nei pazienti con filtrato glomerulare <30mL/min/1.73m² [44]. Gli studi di farmaco-cinetica hanno mostrato come l'eliminazione di sofosbuvir e del suo principale metabolita (GS-331007) sia principalmente con le urine (80%) [45]. In accordo a quanto riportato in scheda tecnica, il profilo di sicurezza e la dose appropriata del farmaco non sono stati determinati in alcune categorie di pazienti quali: pazienti in emodialisi, pazienti con insufficienza renale cronica terminale oppure in fase pre-dialitica con filtrato glomerulare <30mL/min/1.73m². L'associazione elbasvir/grazoprevir e lo schema 3D sono attualmente raccomandati in tali pazienti; queste combinazioni sono però efficaci solo in caso di infezione da HCV con genotipo 1a, 1b oppure 4. Nei malati con filtrato glomerulare <30mL/min/1.73m² e con genotipo HCV 2, 3, 5, o 6 la raccomandazione è quella di usare peg-IFN e Ribavirina (200 mg/die) [44]. La terapia con interferone rimane contro-indicata dopo trapianto di rene perché associata di frequente a rigetto del rene trapiantato. Al momento, non esistono studi riguardo elbasvir/grazoprevir e lo schema 3D dopo trapianto di rene. Ulteriori DAAs verranno presto introdotti nel mercato.

HCV, trapianto renale e DAAs

Un trattamento efficace e sicuro di HCV dopo il trapianto di rene con DAAs può migliorare non solo la sopravvivenza del paziente e dell'organo trapiantato, ma può favorire la realizzazione del programma di trapianto renale da donatori HCV positivi in riceventi HCV positivi. Tale programma è al momento poco utilizzato sia in Italia che negli USA. Kucirka e coll. hanno analizzato il database UNOS (United Network for Organ Sharing); sono stati registrati 93,825 donatori deceduti nel periodo 1995-2009: i reni dai donatori HCV positivi venivano scartati con frequenza molto maggiore (2.60) rispetto a quelli forniti da donatori HCV negativi ($P<0.001$) [46]. In una popolazione di 6.830 trapiantati renali HCV positivi, solo il 29% aveva ricevuto un rene da donatori

HCV positivi. I pazienti Afro-Americani (Rischio Relativo, 1.56), i diabetici (RR, 1.29), e coloro che sono iscritti in Centri Trapianto con lunghi tempi di attesa (RR 1.19) erano quelli che più facilmente andavano incontro a trapianto di rene da donatori HCV positivi. Questi risultati sottolineano la possibilità di espandere in modo significativo il numero dei reni disponibili alla donazione attraverso l'utilizzo della maggioranza degli organi provenienti dai donatori HCV positivi.

Uno studio a questo riguardo è stato effettuato a Filadelfia da Sawinski *et al.* che hanno ampliato la loro casistica precedente [47]; 43 pazienti HCV positivi portatori di trapianto renale funzionante hanno ricevuto terapia antivirale con DAAs: Ledipasvir/Sofosbuvir senza ($n=23$) o con Ribavirina ($n=4$), Sofosbuvir/Ribavirina ($n=4$), Simeprevir/Sofosbuvir ($n=12$). La posologia dei DAAs è stata: Sofosbuvir 400 mg/die, Ledipasvir 90 mg/die e Simeprevir 150 mg/die; la dose di Ribavirina è stata regolata in funzione dei livelli di creatinemia ed emoglobina. La frequenza di SVR12 è stata pari a 100% (43/43) e la terapia risultava ben tollerata. Non sono state apprezzate differenze riguardo i livelli mediani di creatinemia pre- *versus* post-terapia, 1.39 (intervallo interquartile, 1.07-1.73) vs. 1.44 (intervallo interquartile, 1.08-1.74), $P=0.62$. Gli autori hanno sottolineato come non vi fossero differenze nell'efficacia e sicurezza dei DAAs in funzione della sierologia del donatore (19 su 43 avevano ricevuto trapianto di rene da donatore HCV positivo). I pazienti che avevano ricevuto trapianto di rene da donatore HCV positivo hanno avuto una permanenza in lista di attesa di trapianto minore rispetto a coloro che avevano ricevuto un rene da donatore HCV negativo: 485 giorni (IQR, 228-783) versus 969 (IQR, 452-2008), $P=0.02$.

HCV, trapianto renale e DAAs: studi prospettici

Sono in corso studi prospettici riguardo il trapianto da donatori HCV positivi. Il Programma Trapianti dello Utah (Stati Uniti) ha effettuato uno studio prospettico nel periodo 2014-2015: 12 pazienti HCV positivi sono stati inseriti in lista trapianto per RT, rispettivamente 8 e 4 sono stati dichiarati idonei a ricevere trapianto di rene singolo e multi-organo [48]. Un paziente è stato sottoposto a trapianto di rene da donatore deceduto HCV negativo e 7 hanno ricevuto trapianto di rene da donatore HCV positivo; solo questi ultimi sono stati inclusi nello studio. I 7 pazienti da donatore HCV positivo avevano funzione renale integra lungo un periodo di osservazione di 6-12 mesi dopo RT, 6 hanno mostrato risposta virologica protratta dopo DAAs, nel settimo ammalato la terapia antivirale era in corso. Gli investigatori hanno adottato le seguenti combinazioni: Ledipasvir/Sofosbuvir ($n=6$) con o senza Ribavirina, e Sofosbuvir/Daclatasvir ($n=1$). Gallegos-Orozco *et al.* hanno osservato SAEs in 2 dei 3 pazienti che avevano assunto Ribavirina. È stata necessaria la riduzione della posologia della Ribavirina ed alcune emotrasfusioni. Gli altri AEs sono stati: affaticabilità ($n=3$), cefalea ($n=2$), e nausea ($n=1$); nessun paziente ha interrotto la terapia antivirale. Inoltre, i 7 trapiantati di rene da donatore HCV positivo hanno mostrato ridotta permanenza nella lista per trapianto di rene rispetto ai riceventi di rene da donatore HCV negativo nello stesso Centro (65 vs. 1350 giorni). Gli autori hanno effettuato il trattamento con DAAs in modo precoce (media: 165 giorni) rispetto a quanto riportato nel primo studio di Sawinski *et al.* (888 giorni) [41]. La precoce eradicazione di HCV può generare significativi benefici sulla sopravvivenza del paziente e del rene trapiantato.

È iniziata di recente la discussione riguardo l'opportunità di una strategia alternativa: il trapianto di rene da donatori HCV positivi in riceventi HCV negativi [49]. Il Programma Trapianti di Filadelfia (Stati Uniti) ha completato uno studio prospettico (THINKER Clinical Trial) per la valutazione dell'efficacia e sicurezza del trapianto di rene da donatori HCV positivi in riceventi HCV negativi [50]. Gli autori hanno calcolato che almeno altri 500 reni potrebbero essere recuperati per la

donazione ogni anno negli USA. Nello studio THINKER, 10 pazienti in dialisi cronica sono stati sottoposti a trapianto di rene da donatore HCV positivo (genotipo HCV 1) e hanno poi ricevuto trattamento antivirale precoce (dal giorno 3 post-trapianto) con DAAs (elbasvir/grazoprevir). Tutti sono stati curati (hanno ottenuto SVR12). Il valore mediano di creatininemia a 6 mesi post-RT era 1.1 (0.8; 1.3) mg/dL [50].

Un protocollo simile (EXPANDER-1) è in corso alla Johns Hopkins University (USA) [51]. Tali approcci implicano importanti considerazioni etiche (relative alla possibilità di introdurre una infezione da HCV nel paziente che riceve il trapianto) ed economiche (relative ai costi della terapia con DAAs). I lunghi tempi di permanenza nella lista per trapianto di rene nel mondo industrializzato, legati alla disparità tra numero di pazienti in attesa di trapianto e numero di reni disponibili per la donazione, supportano tali strategie.

CONCLUSIONI

L'infezione da virus dell'epatite C svolge ruolo sfavorevole sulla sopravvivenza dopo trapianto renale. Non sono numerosi gli studi riguardo la terapia di HCV nei pazienti portatori di trapianto di rene mediante farmaci ad azione antivirale diretta. La combinazione antivirale che è stata studiata più estesamente è quella con Ledipasvir/Sofosbuvir, che sembra avere elevata efficacia e profilo di sicurezza accettabile nei pazienti con HCV genotipo 1 e 4, e filtrato glomerulare $>40\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$. Tuttavia, nei pazienti con insufficienza renale (filtrato glomerulare $<30\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$), sono raccomandate alcune combinazioni farmacologiche (Elbasvir/Grazoprevir, schema 3D) che non sono state studiate nei portatori di trapianto di rene, oppure viene consigliato l'interferone che rimane controindicato dopo trapianto di rene in virtù della possibilità di indurre crisi di rigetto. Una terapia antivirale dell'epatite C sicura ed efficace può incrementare il numero dei trapianti di rene da donatori HCV positivi, strategia che non è al momento utilizzata di frequente nei Centri Trapianto del mondo industrializzato.

Abbreviazioni

CI, intervalli di confidenza (confidence intervals);

CKD, malattia renale cronica (chronic kidney disease);

DAAs, antivirali ad azione diretta (direct-acting antivirals);

DM, diabete mellito (diabetes mellitus);

ESRD, insufficienza renale cronica avanzata (end-stage renal disease);

GFR, tasso di filtrazione glomerulare (glomerular filtration rate);

HCV, virus dell'epatite C (hepatitis C virus);

HCV RNA, viremia del virus HCV;

HD, emodialisi (haemodialysis);

IQR, intervallo interquartile (interquartile range);

ITT, analisi intention-to-treat (intention to treat analysis);

RR, rischio relativo;

SAEs, eventi avversi importanti (serious adverse events);

SVR, risposta virologica protratta (sustained virological response)

Abbreviazioni (farmaci antivirali)

DCV, Daclatasvir;

IFN, Interferone;

LDV, Ledipasvir;

peg-IFN, Interferone pegilato;

RBV, Ribavirina;

SMV, Simeprevir;

SOF, Sofosbuvir

BIBLIOGRAFIA

1. Corouge M, Vallet-Pichard A, Pol S. HCV and the kidney. *Liver Int* 2016; 36 (Suppl. 1): 28-33
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2013; 3: 1–150
3. Ferenci P. Treatment of hepatitis C in difficult-to-treat patients. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12: 284-292
4. Yu T, Lin C, Shu K, Chuang Y, Huang S, Chen C, Wu M, Chung M, Chang C, Li C, Chung C. Increased risk of hepatic complications in kidney transplantation with chronic virus hepatitis infection: A nationwide population-based cohort study. *Sci Rep* 2016; 6: 21312
5. Scalea J, Barth R, Munivenkatappa R, Philosophie B, Cooper M, Whitlow V, LaMattina J. Shorter waitlist times and improved graft survival are observed in patients who accept hepatitis C virus positive renal allografts. *Transplantation* 2015; 99: 1192-1196
6. Singh N, Neidlinger N, Djamali A, Levenson G, Voss B, Sollinger H, Pirsch J. The impact of hepatitis C virus donor and recipient status on long-term kidney transplant outcomes: University of Wisconsin experience. *Clin Transplant* 2012; 26: 684-693
7. Lopez-Medrano F, Fernandez-Ruiz M, Morales J, San-Juan R, Cervera C, Carratala J, Torre-Cisneros J, Gavalda J, Munoz P, Len O, Martin-Davila P, Ramos A, Montejo M, Lumberras C, Moreno A, Aguado J, and the RESITRA/REIPI (Spanish Network for the Research of Infection in Transplantation/Network of Research in Infectious Diseases) Study Group. Impact of hepatitis C virus infection on the risk of infectious complications after kidney transplantation: Data from the RESITRA/REIPI cohort. *Transplantation* 2011; 92: 543-549
8. Scott D, Wong J, Spicer T, Dent H, Mensah F, McDonald S, Levy M. Adverse impact of hepatitis C virus infection on renal replacement therapy and renal transplant patients in Australia and New Zealand. *Transplantation* 2010; 90: 1165-1171
9. Bruchfeld A, Wilczek H, Elinder C. Hepatitis C infection, time in renal-replacement therapy, and outcome after kidney transplantation. *Transplantation* 2004; 78: 745-750
10. Hanafusa T, Ichikawa Y, Kishikawa H, Kyo M, Fukunishi T, Kokado Y, Okuyama A, Shinji Y, Nagano S. Retrospective study on the impact of hepatitis C virus infection on kidney transplant patients over 20 years. *Transplantation* 1998; 66: 471-476
11. Boletis J, Stathakis C, Papastathi H, Vafiadi I, Goumenos D, Miriagou B, Hatzakis A, Kostakis A, Vosnides G. Antibodies against hepatitis C virus among renal transplant patients in Greece. *Transpl Int* 1992; 5 (Suppl 1): S51-53
12. Lee J, Cho J, Lee J, Ahn D, Kim C, Ahn C, Jung I, Han D, Lim C, Kim Y, Kim Y, Lee J. Pre-transplant hepatitis B viral infection increases risk of death after kidney transplantation: A multicenter cohort study in Korea. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e3671
13. Grenha V, Parada B, Ferreira C, Figueiredo A, Macario F, Alves R, Coelho H, Sepulveda L, Freire M, Retroz E, Mota A. Hepatitis B virus, hepatitis C virus, and kidney transplant acute rejection and survival. *Transplant Proc* 2015; 47: 942-945
14. Elzouki A, Gargoum H, Habas E, Rayani A, Othman M. Impact of hepatitis C infection in renal transplant patients: a single-center experience in Libya. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2014; 25: 1315-1320
15. Soliman A, Fathy A, Khashab S, Shaheen N. The burden of anti-HCV genotype-4 positivity in renal transplant recipients: 8 years follow-up. *Int J Urol Nephrol* 2013; 45: 1453-1461
16. Enache E, Iancu L, Hogas S, Jitaru D, Ivanov I, Segall L,

- Covic A. Screening for latent BK virus infection in a renal transplant population for the first time in Romania: a single-center experience. *Int J Urol Nephrol* 2012; 44: 619-623
17. Botelho S, Ferreira R, Reis N, Kozlowski A, Carneiro M, Teles S, Yoshida C, Martins R. Epidemiological aspects of hepatitis C virus infection among renal transplant recipients in Central Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2008; 103: 472-476
 18. Einollahi B, Hajarizadeh B, Bakhtiari S, Lesanpezhshi M, Khatami M, Nourbala M, Poufarziani V, Alavian S. Pre-transplant hepatitis C virus infection and its effect on the post-transplant course of living allograft recipients. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 836-840
 19. Agarwal S, Dash S, Irshad M, Gupta S, Bhowmik D, Tiwari S, Guleria S, Mehta S. Impact of hepatitis C virus infection on renal transplant outcome in India- a single centre study. *J Assoc Physicians India* 2000; 48: 1155-1159
 20. Morales J, Marcen R, del Castillo D, Andres A, GonzalezMolina M, Oppenheimer F, Serono D, Gil-Vernet S, Lampreave I, Gainza F, Valdes F, Cabello M, Anaya F, Escuin F, Arias M, Pallardo L, Bustamante J. Risk factors for graft loss and mortality after renal transplantation according to recipient age: a prospective multicentre study. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27 (Suppl 4): iv39-iv46
 21. Cho H, Yu H, Shin E, Kim Y, Park S, Jo M. Risk factors for graft failure and death following geriatric renal transplantation. *Plos One* 2016; 11: e0153410
 22. Fabrizi F, Martin P, Dixit V, Messa P. Meta-analysis of observational studies: hepatitis C and survival after renal transplant. *J Viral Hepat* 2014; 21: 314-324
 23. Abbas M, Ismail M, El Deeb S, Nagib A, Hassan N, Refaie A, El Maghrabi H, Denewar A, Bakr M. Effect of pre-transplant hepatitis C virus on the development of new-onset diabetes mellitus after transplant in Egyptian living-donor renal allotransplant recipients at Mansoura Urology and Nephrology Center. *Exp Clin Transplant* 2015; 1: 26-34
 24. Choo Q, Kuo G, Weiner A, Overby L, Bradley D, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989; 244: 359-362
 25. Simmonds P, Holmes E, Cha T, Chan S, McOmish F, Irvine B, Beall E, Yap P, Kolberg J, Urdea M. Classification of hepatitis C virus into six major genotypes and a series of subtypes by phylogenetic analysis of the NS-5 region. *J Gen Virol* 1993; 74: 2391-2399
 26. Kwo P, Lawitz E, McCone J, Schiff E, Vierling J, Pound D, Davis M, Galati J, Gordon S, Ravendhran N, Rossaro L, Anderson F, Jacobson I, Rubin R, Koury K, Pedicone L, Brass C, Chaudhri E, Albrecht J; SPRINT -1 investigators. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naïve patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet* 2010; 376: 705-716
 27. Poordad F, McCone J, Bacon B, Bruno S, Manns P, Sulkowski M, Jacobson I, Reddy K, Goodman Z, Boparai N, DiNubile M, Sniukievne V, Brass C, Albrecht J, Bronowicki J; SPRINT-2 Investigators. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 1195-1206
 28. Bacon B, Gordon S, Lawitz E, Marcellin P, Vierling J, Zeuzem S, Poordad F, Goodman Z, Sings H, Boparai N, Burroughs M, Brass C, Albrecht J, Esteban R; HCV RESPOND-2 Investigators. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 1207-1217
 29. Jacobson I, McHutchison J, Dusheiko G, Di Bisceglie A, Reddy K, Bzowej N, Marcellin P, Muir A, Frenci P, Flisiak R, George J, Rizzetto M, Shouval D, Sola R, Terg R, Yoshida E, Adda N, Bengtsson L, Sankoh A, Kieffer T, George S, Kauffman R, Zeuzem S; ADVANCE Study Team. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 2405-2416
 30. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, Focaccia R, Younossi Z, Foster G, Horban A, Ferenci P, Nevens F, Mullhaupt B, Pockros P, Terg R, Shouval D, van Hoek B, Weiland O, Van Heeswijk R, De Meyers S, Luo D, Boogaerts G, Polo R, Picchio G, Beumont M; REALIZE Study Team. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 2417-2428
 31. Sherman K, Flamm S, Afdhal N, Nelson D, Sulkowski M, Everson G, Fried M, Adler M, Reesink H, Martin M, Sankoh A, Adda N, Kauffman R, George S, Wright C, Poordad F; ILLUMINATE Study Team. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011; 365: 1014-1024
 32. Dumortier J, Guillaud O, Gagnieu M, Janbon B, Juillard L, Morelon E, Leroy V. Anti-viral triple therapy with telaprevir in haemodialysed HCV patients: Is it feasible? *J Clin Virol* 2013; 56: 146-149
 33. Patel A, Sclair S, Junaidi O, Copado V, Levy C, Martin P, Rudraraju M, Bhamidimarri K. Response Guided Treatment with Telaprevir or Boceprevir in End Stage Renal Disease Patients with Hepatitis C Genotype 1. *J Gastroenterol Hepatol Res* 2014; 3: 1335-1339
 34. Kaya S, Aksoz S, Baysal B, Ay N, Danis R. Evaluation of telaprevir-containing triple therapy in the treatment of chronic hepatitis C in haemodialysed patients. *Infect Dis (Lond)* 2015; 47: 858-861
 35. Akhan S, Sayan M, Sargin Altunok E, Aynioglu A. A case report: antiviral triple therapy with telaprevir in a haemodialysed HCV patient in Turkey. *Acta Clin Belg* 2015; 70: 440-441
 36. Mehawej M, Rostaing L, Alric L, Del Bello A, Izopet J, Kamar N. Boceprevir-based triple antiviral therapy for chronic hepatitis C virus infection in kidney transplant candidates. *J Transpl* 2015; 2015: 159795. doi: 10.1155/2015/159795. Epub 2015 Jul 16
 37. Knapstein J, Galle P, Zimmermann T. Antiviral triple

- therapy with boceprevir in a chronic hepatitis C haemodialysis patient awaiting kidney re-transplantation. *Dig Liver Dis* 2014; 46: 88-89
38. Colombo A, Aghemo A, Liu H, Zhang J, Dvory-Sobol H, Hyland R, Yun C, Massetto B, Brainard D, McHutchison J, Bourliere M, Peck-Radosavljevic M, Manns M, Pol S. Treatment with ledipasvir-sofosbuvir for 12 or 24 weeks in kidney transplant recipients with chronic hepatitis C virus genotype 1 or 4 infection. A randomized trial. *Ann Intern Med* 2017; 166: 109-117
 39. Morales A, Liriano-Ward L, Tierney A, Sang M, Lalos A, Hassan M, Nair V, Schiano T, Satoskar R, Smith C. Ledipasvir/sofosbuvir is effective and well tolerated in post-kidney transplant patients with chronic hepatitis C virus. *Clin Transplant* 2017; 31: e12941
 40. Kamar N, Marion O, Rostaing L, Cointault O, Ribes D, Lavayssiere L, Esposito L, del Bello A, Metivier S, Barange K, Izopet J, Alric L. Efficacy and safety of sofosbuvir-based antiviral therapy to treat hepatitis C virus infection after kidney transplantation. *Am J Transplant* 2015; 16: 1474-1479
 41. Sawinski D, Kaur N, Ajeti A, Trofe-Clark J, Lim M, Bleicher M, Goral S, Forde K, Bloom D. Successful treatment of hepatitis C in renal transplant recipients with direct-acting antiviral agents. *Am J Transplant* 2016; 16: 1588-1595
 42. Lin M, Sise M, Pavlakis M, Amundsen B, Chute D, Rutherford A, Chung R, Curry M, Hanifi J, Gabardi S, Chandraker A, Heher E, Elias N, Riella L. Efficacy and safety of direct acting antivirals in kidney transplant recipients with chronic hepatitis C virus infection. *PLoS One* 2016; 11: e0158431
 43. 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>
 44. AASLD/IDSA Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C virus. Available at <http://hcvguidelines.org>. Accessed April 12, 2017
 45. Gane E, Robson R, Bonacini M, Maliakkal B, Kirby B, Liu L. Safety, antiviral efficacy and pharmacokinetics of sofosbuvir in patients with severe renal impairment. 65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Boston, MA, USA, 2014. *Hepatology* 2014; 60 (Abstract 966)
 46. Kucirka L, Singer A, Ros L, Montgomery R, Dagher N, Segev D. Underutilization of hepatitis C-positive kidneys for hepatitis C-positive recipients. *Am J Transplant* 2010; 10: 1238-1246
 47. Sawinski D, Patel N, Appolo B, Bloom R. Use of HCV positive donors does not affect HCV clearance with directly acting antiviral therapy but shortens the wait time to kidney transplantation. *Transplantation* 2017, 101: 968-973
 48. Gallegos-Orozco J, Kim R, Thiesset H, Hatch J, Lynch K, Chaly T, Shihab F, Ahmed F, Hall I, Campsen J. Early results of pilot study using hepatitis C virus positive kidneys to transplant HCV infected patients with end-stage renal disease allowing for successful interferon-free direct acting antiviral therapy after transplantation. *Cureus* 2016; 8: e890
 49. Reese P, Abt P, Blumberg E, Goldberg D. Transplanting hepatitis C-positive kidneys. *N Engl J Med* 2015; 373: 303-305
 50. Goldberg D, Abt P, Blumberg E, Van Deerlin V, Levine M, Reddy R, Bloom R, Nazarian S, Sawinski D, Porrett P, Naji A, Hasz R, Suplee L, Trofe-Clark J, Sicilia A, McCauley M, Farooqi M, Gentile C, Smith J, Reese P. Trial of transplantation of HCV-infected kidneys into uninfected recipients. *N Engl J Med* 2017; Apr 30. doi: 10.1056/NEJMc1705221. [Epub ahead of print]
 51. Durand C, et al. Exploring Renal Transplants Using Hepatitis C Infected Donors for HCV-negative Recipients (EXPANDER-1). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02781649

Corrispondenza a:

Dott. 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