

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Ιογενείς ηπατίτιδες σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού

Οι λοιμώξεις με τους ιούς HBV και HCV εμφανίζουν υψηλότερη συχνότητα στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς και σε αυτούς με μεταμόσχευση νεφρού σε σχέση με το γενικό πληθυσμό, με ταχύτερη εξέλιξη της υποκείμενης ηπατικής νόσου σε πιο όψιμα στάδια, αλλά και σημαντική επίπτωση στη συνολική τους επιβίωση. Μόλις πρόσφατα η λοίμωξη με τον ιό της HEV έχει προστεθεί στα αναδυόμενα αίτια χρόνιας νόσου του ήπατος, κυρίως μεταξύ των ανοσοκατασταλαμένων ασθενών. Οι μεταβολές στην ανοσολογική ετοιμότητα του λήπτη νεφρικού μοσχεύματος κατά τη διάρκεια των πρώτων μηνών μετά τη μεταμόσχευση μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα την επανενεργοποίηση του HBV ή την αποκατάσταση της ανοσιακής επάρκειας, με συνέπεια την ταχεία κάθαρση των μολυσμένων ηπατοκυττάρων (κεραυνοβόλος ηπατίτιδα). Η προφυλακτική λήψη νουκλεοσ(τ)ιδικών αναλόγων, ανεξάρτητα από τα επίπεδα του HBV-DNA στον ορό, θα μπορούσε να αποτρέψει την εξέλιξη παρόμοιων επιπλοκών στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος. Η θεραπεία της HCV λοίμωξης στην ομάδα αυτών των ασθενών δεν αποτελεί προσέγγιση ρουτίνας, κυρίως λόγω της πιθανής απόρριψης του μοσχεύματος που συσχετίζεται με τη χορήγηση ιντερφερόνης (IFN). Όμως, υπάρχουν κλινικές συνθήκες όπου οι κίνδυνοι από τη θεραπεία υποσκελίζονται από το δυνητικό όφελος, το οποίο σε ορισμένες περιπτώσεις είναι σημαντικά μεγαλύτερο, όπως επί υποτροπής σπειραματονεφρίτιδας που σχετίζεται με την HCV λοίμωξη. Η έγκαιρη εναισθητοποίηση του κλινικού ιατρού είναι επιβεβλημένη, ευεργετική και μπορεί να αποδώσει σημαντικά κλινικά οφέλη.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η μεταμόσχευση οργάνων αποτελεί τη μέγιστη προσφορά στην αντιμετώπιση ασθενών με ανεπάρκειά τους. Η εκπληκτική εξέλιξη που επιτεύχθηκε τις δύο τελευταίες δεκαετίες στις μεταμοσχεύσεις σχετίζεται κυρίως με τη βελτίωση των χειρουργικών τεχνικών, τη μείωση της τοξικότητας της χορηγούμενης ανοσοκατασταλτικής αγωγής και την πιο αποτελεσματική διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση των λοιμώξεων που δυνητικά τις συνοδεύουν. Όμως, η πρόληψη της απόρριψης του μοσχεύματος μετά τη μεταμόσχευση απαιτεί ανοσοκατασταλτικές ή και ανοσοτροποποιητικές θεραπευτικές παρεμβάσεις, που επαυξάνουν σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης ή αναζωπύρωσης λοιμώξεων και τροποποιούν δραστικά τη φυσική τους ιστορία.

Οι λοιμώξεις με ιούς της ηπατίτιδας B (hepatitis B virus, HBV) και C (hepatitis C virus, HCV) αποτελούν ένα από τα σοβαρότερα προβλήματα στις μεταμοσχεύσεις συμπαγών οργάνων, δεδομένης της μεγάλης συχνότητας με την οποία

ανιχνεύονται στους λήπτες αλλομοσχευμάτων, αλλά και της σημαντικής νοσηρότητας και θνητότητας που συσχετίζεται με αυτές μετά τη μεταμόσχευση. Επίσης, πρόσφατα η λοίμωξη με τον ιό της ηπατίτιδας E (hepatitis E virus, HEV) έχει προστεθεί στα αναδυόμενα αίτια χρόνιας νόσου του ήπατος, κυρίως μεταξύ των ανοσοκατασταλαμένων ασθενών.

2. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Οι ιογενείς λοιμώξεις του ήπατος, περιλαμβανομένης της λοίμωξης με τον ιό HBV, εμφανίζουν υψηλότερη συχνότητα στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς και σε αυτούς με μεταμόσχευση νεφρού σε σχέση με το γενικό πληθυσμό (πίν. 1), με σημαντική επίπτωση στη συνολική τους επιβίωση.¹⁻⁴

Ο επιπολασμός της HBV λοίμωξης στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς υπολογίζεται σε 0-10% στις βιομηχανικές χώρες και από 2-20% στις αναπτυσσόμενες χώρες, όπου τα ποσοστά επιπολασμού είναι σημαντικά υψηλότερα. Μάλιστα, κατά το παρελθόν, σε πολλές περιπτώσεις υπε-

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2013, 30(5):574-586
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2013, 30(5):574-586

**Β.Α. Σεβαστιανός,¹
Σ.Π. Ντουράκης²**

¹Δ' Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ο Ευαγγελισμός», Αθήνα

²B' Παθολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ιπποκράτειο», Αθήνα

Viral hepatitis in patients with kidney transplantation

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Ηπατίτιδα
Θεραπεία
Μεταμόσχευση νεφρού
Φυσική ιστορία

Υποβλήθηκε 29.3.2013
Εγκρίθηκε 12.4.2013

Πίνακας 1. Συχνότητα ανίχνευσης του HBsAg σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού.

Συγγραφέας	Έτος	HBsAg		Χώρα
		%	(n)	
Hu et al ¹⁰⁰	1994	20,9	(14/67)	Ταϊβάν (Κίνα)
Mathurin et al ²⁹	1999	15,3	(128/834)	Γαλλία
Lee et al ³⁹	2001	12,9	(62/477)	Ταϊβάν (Κίνα)
Chan et al ⁴⁰	2002	13,2	(67/509)	Hong-Kong (Κίνα)
Morales et al ¹⁰¹	2004	2,2	(76/3365)	Ισπανία
Aroldi et al ³⁵	2005	14,2	(77/541)	Ιταλία
Santos et al ²⁸	2009	3	(37/1224)	Πορτογαλία
Tsai et al ³³	2009	9,2	(59/554)	Ταϊβάν (Κίνα)

ρέβαινε το 45%, ιδιαίτερα πριν από την ευρεία αποδοχή και εφαρμογή των πρωτοκόλλων εμβολιασμού.^{1,2} Σε αυτές τις χώρες, η διασπορά της λοίμωξης πραγματοποιείται κατά κανόνα με την παρεντερική οδό, ενώ όχι σπάνια προέκυπτε ως συνέπεια της προσπάθειας ελέγχου της αναιμίας με μεταγγίσεις αίματος ή παραγώγων του. Η ενδοοσοκομειακή μετάδοση της λοίμωξης μέσω της αιμοκάθαρσης ή της λήψης μολυσμένου μοσχεύματος από δότη με θετικό αντιγόνο επιφανείας του HBV (hepatitis B surface antigen, HBsAg) ή αντίσωμα έναντι του πυρηνοκαψιδίου του HBV (αντι-HBc) πιθανότατα αντιπροσωπεύουν άλλες εναλλακτικές οδούς διασποράς.^{5,6} Με το συστηματικό έλεγχο του αίματος και των προϊόντων του, ο κίνδυνος μετάδοσης του HBV έχει μειωθεί σημαντικά σήμερα, αλλά εξακολουθεί να αποτελεί τη συχνότερη λοίμωξη που προέρχεται από την έκθεση σε βιολογικό παράγοντα (1/700.000).⁷

Η χρόνια λοίμωξη με τον HCV είναι επίσης συχνή μεταξύ των αιμοκαθαιρόμενων και των ασθενών που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση νεφρού σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό, με σημαντικές επιπτώσεις στη συνολική τους επιβίωση.^{3,4,8-12} Εμφανίζει επιπολασμό που διαφοροποιείται ανάλογα με τη γεωγραφική περιοχή και κυμαίνεται από 10–65%.¹⁰ Ο επιπολασμός έχει συσχετιστεί με τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης και τον αριθμό των μονάδων αίματος που μεταγγίστηκαν, ενώ και η ίδια η μεταμόσχευση του οργάνου αποτέλεσε στο παρελθόν επιπρόσθετο κίνδυνο.¹³

Η ετήσια επίπτωση της HCV λοίμωξης στους αιμοκαθαίρομενους παρουσιάζει εύρος από 0–2,4%.⁷ Όμως, ακόμη και σε περιοχές με χαμηλό επιπολασμό, όπως η Νέα Ζηλανδία και το Ηνωμένο Βασίλειο, επιπολασμός της τάξης του 3–5% μεταξύ των αιμοκαθαίρομενων ασθενών είναι 10 φορές υψηλότερος από αυτόν του γενικού πληθυσμού.¹³ Η επίπτωση της λοίμωξης είναι υψηλότερη στους ασθενείς που αιμοκαθαίρονται σε σύγκριση με εκείνους που υποβάλλονται

σε περιτοναϊκή κάθαρση, λόγω των αυξημένων απαιτήσεών τους σε μεταγγίσεις και της υψηλότερης πιθανότητας που εμφανίζουν για ενδοοσοκομειακή διασπορά του ιού.¹³ Φαίνεται ότι η μετάδοση του HCV εκφράζει κυρίως την έλλειψη δυνατότητας του προσωπικού των μονάδων να προσαρμοστούν στους διεθνείς κανόνες υγιεινής,¹¹ ενώ δεν υπάρχουν δημοσιευμένα βιβλιογραφικά δεδομένα για τη μετάδοση της λοίμωξης μέσω των μηχανημάτων αιμοκάθαρσης.¹⁴ Συνεπώς, δεν προτείνεται η απομόνωση των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C ή η χρήση αποκλειστικών μηχανημάτων.¹⁵ Από το 1990, η εισαγωγή του ελέγχου ρουτίνας των αιμοδοτών, η αύξηση της διαθεσιμότητας της ερυθροποιητίνης και η υιοθέτηση προληπτικών μέτρων μείωσαν την επίπτωση της HCV λοίμωξης κατά 90% στην ομάδα των ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση.¹³

Η λοίμωξη με τον ιό HEV θεωρείται υπεύθυνη για την εμφάνιση οξείας ηπατίτιδας και σπανιότερα χρόνιας.^{16,17} Παρουσιάζει ενδημικότητα σε αρκετές αναπτυσσόμενες χώρες, με κύριο μηχανισμό μετάδοσης την κοπρανοστοματική οδό. Τα τελευταία χρόνια, έχει αναφερθεί στις βιομηχανοποιημένες χώρες αυξανόμενος αριθμός περιπτώσεων ηπατίτιδας E. Η νόσος συσχετίζεται με την ατελή προετοιμασία (μαγείρεμα) και την κατανάλωση χοιρινού κρέατος. Έτσι, IgG αντι-HEV αντισώματα ανευρίσκονται στο 16% των αιμοδοτών στη Γαλλία¹⁸ και στο 6–16% των ασθενών με μεταμόσχευση νεφρού.¹⁹ Παράλληλα, η λοίμωξη με τον HEV έχει αναγνωριστεί πρόσφατα και ως αίτιο χρόνιας ηπατικής νόσου σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς, περιλαμβανομένων αυτών με μεταμόσχευση νεφρού.¹⁹⁻²²

Αυξημένη επίπτωση του ηπατοκυτταρικού καρκίνου (ΗΚΚ) θα μπορούσε να αναμένεται στους μεταμοσχευμένους ασθενείς, δεδομένου του υψηλού επιπολασμού των λοιμώξεων HBV και HCV και της δυναμικής συνεισφοράς της υποκείμενης ανοσοκαταστολής στην εξέλιξη των παραπάνω λοιμώξεων. Σε πρόσφατη μελέτη που συμπεριέλαβε δεδομένα 223.660 ασθενών κατά το χρονικό διάστημα 1987–2005 διαπιστώθηκε ότι η επίπτωση του ΗΚΚ μετά τη μεταμόσχευση ήταν 6,5 ανά 100.000 άτομα-έτη μεταξύ των ληπτών μοσχεύματος νεφρού, καρδιάς και πνευμόνων και 25 ανά 100.000 άτομα-έτη μεταξύ των ληπτών ηπατικού μοσχεύματος, επίπτωση παρόμοια με αυτή που παρατηρείται στο γενικό πληθυσμό, αλλά αυξημένη μεταξύ των HCV και HBV θετικών ληπτών αλλομοσχευμάτων. Ο κίνδυνος ανάπτυξης ΗΚΚ συσχετίστηκε τόσο με την παρουσία αντι-HCV (HR: 6,9, 95% CI: 2,5–19) όσο και με την ανίχνευση του HBsAg (HR: 9,7, 95% CI: 2,8–33).²³ Βιβλιογραφικά δεδομένα υποδεικνύουν την ταχύτερη εξέλιξη του ΗΚΚ τόσο στους λήπτες αλλομοσχευμάτων, όσο και σε άλλους ανοσοκατασταλμένους ασθενείς.²⁴ Ως εκ τούτου, μετά τη μεταμόσχευση συμπαγούς οργάνου, η έγκαιρη έναρξη

προσυμπτωματικού ελέγχου με υπερηχογράφημα κοιλίας είναι απαραίτητη, ιδιαίτερα όταν υπάρχουν παράγοντες κινδύνου όπως λοιμώξεις με τους HBV και HCV.²³

3. ΦΥΣΙΚΗ ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΗΣ ΧΡΟΝΙΑΣ HBV ΛΟΙΜΩΞΗΣ ΣΤΟΥΣ ΑΙΜΟΚΑΘΑΙΡΟΜΕΝΟΥΣ ΚΑΙ ΣΤΟΥΣ ΛΗΠΤΕΣ ΝΕΦΡΙΚΩΝ ΜΟΣΧΕΥΜΑΤΩΝ

Η καταγραφή της φυσικής ιστορίας της χρόνιας HBV λοίμωξης σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού είναι εξαιρετικά δυσχερής, κυρίως επειδή η χρόνια HBV λοίμωξη έχει μακρά εξελικτική πορεία, ενώ οι επιπλοκές της επέρχονται συνήθως μετά από 10–20 έτη νόσησης.²⁵

Οι περισσότερες μελέτες καταγράφουν υψηλότερη θνησιμότητα στους ασθενείς με νεφρική μεταμόσχευση που έχουν μολυνθεί από τον ιό HBV, σε σύγκριση με τους ασθενείς χωρίς την παρουσία της λοίμωξης.^{26–28}

Η υψηλότερη θνησιμότητα έχει συσχετιστεί κυρίως με την υποκείμενη ηπατική νόσο, αλλά και την ταχύτερη εξέλιξη της σε πιο όψιμα στάδια, περιλαμβανομένης της κίρρωσης του ήπατος και του ηπατοκυτταρικού καρκίνου. Το γεγονός αποδίδεται στην επιτάχυνση του ιικού πολλαπλασιασμού λόγω της παράλληλης ανοσοκατασταλτικής αγωγής.^{29,30} Περιπτώσεις οξείας ηπατοκυτταρικής βλάβης που εξελίχθηκαν ταχέως, με αποτέλεσμα ηπατική ανεπάρκεια και απώλεια της ζωής εντός των προσεχών εβδομάδων, έχουν επίσης περιγραφεί σε ασθενείς που ελάμβαναν ανοσοκατασταλτική αγωγή.³¹ Αυτές οι περιπτώσεις ινώδους χολοστατικής ηπατίτιδας πιθανότατα οφείλονται σε έντονη καταστροφή των ηπατοκυττάρων, απότοκη της συσσώρευσης ιικών αντιγόνων στις δεξαμενές του ενδοπλασματικού δικτύου λόγω του έντονου ιικού πολλαπλασιασμού.³² Στην πλειονότητα των μελετών, η επιβίωση του νεφρικού μοσχεύματος είναι επίσης σημαντικά μικρότερη σε ασθενείς με χρόνια HBV λοίμωξη, ενώ συχνά σε αυτούς τους ασθενείς η νεφρική ανεπάρκεια εκδηλώνεται με την παρουσία ασκίτη.⁷

Σε μια μεγάλη μελέτη που περιέλαβε 151 λήπτες νεφρικών μοσχευμάτων με θετικό HBsAg, με μέση διάρκεια παρακολούθησης 125 μηνών, τα ποσοστά αυθόρμητης ετήσιας κάθαρσης του HBsAg, του αντιγόνου e (HBeAg), και της μη ανιχνευσιμότητας του ιικού φορτίου (HBV-DNA) στον ορό ήταν 3%, 30,6% και 3%, αντίστοιχα. Επίσης, επανενεργοποίηση του HBV παρατηρήθηκε στο 30% των ασθενών μετά από τη μεταμόσχευση νεφρού. Τα δεδομένα αυτά διαφέρουν σημαντικά από τις αντίστοιχες καταγραφές στο γενικό πληθυσμό, ενώ αξίζει να σημειωθεί ότι στην εν λόγω μελέτη ιστολογική επιδείνωση παρατηρήθηκε στο 85,3%, κίρρωση ήπατος στο 28% και ανάπτυξη ηπατοκυτταρικού καρκίνου στο 23% των ασθενών με κίρρωση.²⁶ Σε άλλη μελέτη, διαπιστώθηκε επανενεργοποίηση του ιικού πολ-

λαπλασιασμού σε 11 από τους 12 (92%) λήπτες νεφρικού μοσχεύματος που αρχικά είχαν αρνητικό HBV-DNA στον ορό και θετικό HBsAg, 3–12 μήνες μετά τη μεταμόσχευση, και αύξηση του HBV-DNA σε 6 από τους 11 (55%) ασθενείς που αρχικά είχαν θετικό HBV-DNA στον ορό.⁵ Επιπρόσθετα, μεταξύ των 51 ληπτών νεφρικού μοσχεύματος με θετικό HBsAg, με μέση διάρκεια παρακολούθησης 58 μηνών, οι 34 (67%) είχαν υψηλότερα επίπεδα HBV-DNA στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης σε σύγκριση με την έναρξη της μελέτης, γεγονός που συνοδεύτηκε από αντίστοιχη εξέλιξη σε ιστολογικό επίπεδο.³³

Η βιοψία ήπατος αποτελεί χρυσό κανόνα για τη διαγνωστική προσπέλαση της υποκείμενης ηπατικής νόσου. Ένας αριθμός μελετών ανέδειξε δυσμενέστερη εξέλιξη στους λήπτες νεφρικών μοσχευμάτων που έπασχαν από HBV λοίμωξη σε σύγκριση με αυτούς που δεν είχαν μολυνθεί.²⁵ Σε προοπτική μελέτη που συμπεριέλαβε 20 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος με θετικό HBsAg, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε διαδοχικές βιοψίες ήπατος, το 82% από αυτούς εμφάνισε προϊούσα ηπατική νόσο.³⁴ Δεδομένα παρακολούθησης ασθενών με θετικό HBsAg που έλαβαν νεφρικό μόσχευμα και υποβλήθηκαν σε διαδοχικές βιοψίες ήπατος υπογραμμίζουν ότι, κατά το χρόνο της λήψης του νεφρικού μοσχεύματος, φυσιολογική ηπατική ιστολογία διαπιστώθηκε στο 39%, χρόνια εμμένουσα ηπατίτιδα στο 25%, χρόνια ενεργός ηπατίτιδα στο 25% και ποικίλα ευρήματα στο 11% των ασθενών. Μετά από μέσο χρονικό διάστημα 66 μηνών, ιστολογική επιδείνωση παρατηρήθηκε στο 85,3% από τους 101 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε διαδοχικές βιοψίες, με εμφάνιση κίρρωσης στο 28% και χρόνιας ενεργού ηπατίτιδας στο 42% από αυτούς. Μόνο το 6% παρουσίασε φυσιολογική ιστολογική εικόνα στη δεύτερη βιοψία ήπατος.²⁶ Τα αποτελέσματα αυτά είναι σύμφωνα με τα ευρήματα άλλων μικρότερων σειρών. Σε μελέτη όπου συμπεριλήφθηκαν 34 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος με θετικό HBsAg, διαδοχικές βιοψίες ήπατος ανέδειξαν ότι οι 24 (71%) παρουσίασαν εξέλιξη της ηπατικής ίνωσης, ενώ 15 από αυτούς ανέπτυξαν κίρρωση και 6 κατέληξαν από ηπατική ανεπάρκεια.³⁵

Επανενεργοποίηση της HBV λοίμωξης στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος μπορεί επίσης να συμβεί σε ασθενείς με αρνητικό HBsAg, αλλά θετικά αντι-HBs και αντι-HBc, 7 μήνες ή και 3 έτη μετά τη μεταμόσχευση.^{36–38} Ακόμη, έχει ανιχνευτεί η παρουσία HBV-DNA στον ορό ληπτών νεφρικού μοσχεύματος, στους οποίους απουσίαζαν οι ορολογικές ή οι ιολογικές ενδείξεις παρελθούσας HBV λοίμωξης πριν από τη μεταμόσχευση. Τα δεδομένα αυτά υποδηλώνουν ότι η ανοσοκαταστολή μπορεί να ευοδώσει την κλινική έκφραση ακόμη και των ελάχιστων υπολειμμάτων του HBV-DNA στον οργανισμό.⁵

Η θνησιμότητα αποτελεί αντικειμενικό καταληκτικό σημείο στη φυσική ιστορία της HBV λοίμωξης μετά τη μεταμόσχευση νεφρού. Αρκετές μελέτες που εστίασαν στην πενταετή επιβίωση, γενικά απέτυχαν να αναδείξουν διαφορές στη θνησιμότητα μεταξύ των HBsAg θετικών και αρνητικών ληπτών.²⁵ Αντίθετα, σε μελέτη δεκαετούς επιβίωσης διαπιστώθηκε σημαντικά υψηλότερη επιβίωση στην ομάδα των ασθενών χωρίς HBsAg (82,8%), σε σύγκριση με όσους ήταν HBsAg θετικοί, ενώ η HBV λοίμωξη καθ' εαυτή αποτέλεσε ανεξάρτητο παράγοντα θανατηφόρου έκβασης. Το κύριο αίτιο θανάτου, στη συγκεκριμένη μελέτη, ήταν η ηπατική ανεπάρκεια για το 62,5% των ασθενών με θετικό HBsAg, σε σύγκριση με το 23,3% της ομάδας που εμφάνισε αρνητικό HBsAg.³⁹ Τα δεδομένα αυτά επιβεβαιώνονται και σε άλλη μελέτη, όπου η δεκαετής επιβίωση ήταν σημαντικά υψηλότερη στους ασθενείς που δεν είχαν μολυνθεί από τον ιό (80%±3%) σε σύγκριση με τους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος με θετικό HBsAg (55%±6%). Στην ίδια μελέτη, επισημάνθηκε ότι για τους ασθενείς που μεταμοσχεύτηκαν πριν από το 1982 το HBsAg ήταν ανεξάρτητος παράγοντας πτωχής πρόγνωσης.²⁹ Επιπρόσθετα, σε άλλη μελέτη, οι ασθενείς με θετικό HBsAg που έλαβαν νεφρικό μόσχευμα πριν από το 1996, δηλαδή πριν ακόμη τεθεί προς διάθεση η λαμβουδίνη, είχαν σημαντικά βραχύτερη επιβίωση σε σύγκριση με τους αντίστοιχους ασθενείς με αρνητικό HBsAg.⁴⁰ Σε πρόσφατη μετα-ανάλυση, που περιέλαβε 6.050 ασθενείς, η παρουσία του HBsAg στον ορό αποτέλεσε ανεξάρτητο παράγοντα θανατηφόρου έκβασης.⁴¹

Η επίπτωση της χρόνιας HBV λοίμωξης στη βιωσιμότητα του νεφρικού μοσχεύματος παραμένει αμφιλεγόμενη. Σε παλιότερες μελέτες, μεγαλύτερη επιβίωση του νεφρικού μοσχεύματος διαπιστώθηκε στους ασθενείς με θετικό HBsAg. Αντίθετα, οι Mathurin et al διατύπωσαν την παρατήρηση ότι η δεκαετής επιβίωση του μοσχεύματος στους ασθενείς με θετικό HBsAg ήταν 36%, σημαντικά χαμηλότερη σε σύγκριση με τους ασθενείς με αρνητικό HBsAg (63%).²⁹ Τα παραπάνω επιβεβαιώνονται και στη μετα-ανάλυση που προαναφέρθηκε.⁴¹

Φαίνεται ότι η παρουσία HBV-DNA ή και του HBeAg στον ορό πριν από τη μεταμόσχευση νεφρού συσχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα απώλειας της ζωής από ηπατική νόσο. Χαρακτηριστικά σε μια μελέτη, 5 από τους 10 ασθενείς αυτής της ομάδας πέθαναν από χρόνια ηπατική νόσο, αλλά μόνο ένας από τους 15 ασθενείς που ήταν HBV-DNA ή και HBeAg αρνητικοί πριν από τη μεταμόσχευση κατέληξε από ηπατική νόσο.⁴² Σε άλλη μελέτη, 13 από τους 51 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος ανέπτυξαν κίρρωση σε μια περίοδο 57 μηνών.³³ Τα επίπεδα του HBV-DNA κατά την έναρξη της παρακολούθησης δεν αποτελούν προγνωστικό παράγοντα ανάπτυξης κίρρωσης, αλλά η αύξηση του HBV-DNA στον

ορό >10⁵ cp/mL μετά τη μεταμόσχευση συνιστά σημαντικό παράγοντα για την εξέλιξη της ηπατικής νόσου. Επίσης, δεν έχει αποδειχθεί η συσχέτιση μεταξύ του γονοτύπου και της ανάπτυξης προχωρημένης ηπατικής νόσου στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος.²⁵ Οι γηραιότεροι ασθενείς με θετικό HBsAg ή και θετικό αντίσωμα έναντι του HBV εμφανίζουν υψηλότερη πιθανότητα ανάπτυξης ΗΚΚ σε σχέση με νεότερους ασθενείς. Η επίπτωση του ΗΚΚ ήταν 100%, 3,75% και 0%, αντίστοιχα, στις μεγαλύτερες, μέσες και μικρότερες ηλικιακές ομάδες.⁴³ Αυτά τα δεδομένα συμφωνούν με άλλα νεότερων μελετών. Σε σχετικά πρόσφατες αναφορές υποδεικνύεται ότι η παρουσία προπυρηνικών και πυρηνικών μεταλλαγών στη θέση του πυρηνικού εκκινητή συσχετίζεται με την ανάπτυξη κίρρωσης ή ηπατικής νόσου τελικού σταδίου σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος.^{44,45}

4. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Β ΣΤΟΥΣ ΛΗΠΤΕΣ ΝΕΦΡΙΚΟΥ ΜΟΣΧΕΥΜΑΤΟΣ

Οι μεταβολές στην ανοσολογική ετοιμότητα του λήπτη νεφρικού μοσχεύματος με θετικό HBsAg κατά τη διάρκεια των πρώτων μηνών μετά τη μεταμόσχευση, με τη χορήγηση ανοσοκατασταλτικής αγωγής, έχουν ως αποτέλεσμα την επανενεργοποίηση του HBV. Πριν από την ευρεία κυκλοφορία των σύγχρονων αποτελεσματικών αντι-ιικών φαρμάκων, ποσοστό >80% των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος με θετικό HBsAg ανέπτυσαν χρόνια ηπατική νόσο, ενώ το 37–57% των θανάτων σε αυτή την ομάδα ασθενών αποδίδονταν σε επιπλοκές από το ήπαρ.^{26,34,46,47} Σε σχετικά πρόσφατη μελέτη, η επιβίωση των ασθενών με θετικό HBsAg που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση νεφρού και έλαβαν προφυλακτικά λαμβουδίνη ήταν παρόμοια με αυτή των ασθενών χωρίς HBsAg της ομάδας ελέγχου, ενώ οι μεταμοσχευμένοι λήπτες με θετικό HBsAg χωρίς προηγηθείσα λήψη λαμβουδίνης είχαν δυσμενέστερη πρόγνωση.⁴⁰ Σε μελέτη που συμπεριέλαβε 2.054 ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού, η χορήγηση λαμβουδίνης σε 27 από αυτούς συνοδεύτηκε από βελτίωση της δεκαετούς επιβίωσής τους, σε σύγκριση με εκείνους που δεν έλαβαν θεραπεία.⁴⁸

Επί του παρόντος υπάρχουν επτά εγκεκριμένα φάρμακα για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της χρόνιας ηπατίτιδας Β (πίν. 2). Στη βιβλιογραφία αναφέρονται μόνο λιγοστές περιπτώσεις που αφορούν στη χρήση ιντερφερόνης (IFN) σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος. Σε ασθενή ηλικίας 38 ετών με μεταμόσχευση νεφρού που ανέπτυξε HBeAg θετική ηπατίτιδα, μετά από θεραπεία με 1 MU IFNα 3 φορές την εβδομάδα για 16 εβδομάδες διαπιστώθηκε βιοχημική ύφεση, οροαναστροφή του HBeAg και αρνητικοποίηση του ιικού φορτίου στον ορό.⁴⁹ Παρόμοια δεδομένα κατα-

Πίνακας 2. Αποτελεσματικότητα της μονοθεραπείας με αντι-ιικά φάρμακα, σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού και χρόνια ηπατίτιδα Β.

Αντι-ικό	Συγγραφέας	Έτος	Ασθενείς	Διάρκεια (μήνες)	Βιοχημική απόκριση (%)	Ιολογική απόκριση (%)	Αντοχή (%)
LAM	Rostaing et al ¹⁰²	1997	6	6	4/5 (80)	6/6 (100)	0
	Jung et al ¹⁰³	1998	6	8	6/6 (100)	6/6 (100)	0
	Fontaine et al ¹⁰⁴	2000	26	16	NA	26/26 (100)	8/26 (31)
	Lee et al ¹⁰⁵	2001	13	12	NA	10/13 (77)	1/4 (25)
	Park et al ¹⁰⁶	2001	10	35	8/10 (80)	7/10 (70)	1/10 (10)
	Chan et al ⁴⁰	2002	26	32	14/14 (100)	26/26 (100)	11/26 (42)
	Thabut et al ¹⁰⁷	2004	14	65	8/14 (57)	14/14 (100)	8/14 (57)
	Kamar et al ⁵⁵	2004	18	37	13/18 (72)	6/18 (33)	12/18 (67)
ADV	Fontaine et al ⁵³	2005	11 (LAM-R)	15	9/11 (82)	1 (9)	0
ETV	Kamar et al ⁵⁴	2008	8 (ADV-R)	16	NA	5/8 (63)	NA

LAM: Λαμιβουδίνη, ADV: Αδεφοβίρη, ETV: Εντεκαβίρη, NA: Δεν έχει εφαρμογή

γράφονται και σε άλλη περίπτωση ασθενούς, όπου όμως τη λήψη IFNa για 14 εβδομάδες ακολούθησε επεισόδιο οξείας απόρριψης, που είχε ως αποτέλεσμα τη χορήγηση κορτικοειδούς για βραχύ χρονικό διάστημα προκειμένου να αναστραφεί.⁵⁰ Μολονότι η θεραπεία με INF φαίνεται να έχει κάποια αποτελεσματικότητα σε αυτή την ομάδα ασθενών, συχνά εγείρονται προβλήματα από τη χορήγησή της, τα οποία συνδέονται κυρίως με φαινόμενα απόρριψης του μοσχεύματος, άμεσης νεφροτοξικότητας και σωληναριακής νεφροπάθειας μη αναστρέψιμα ή ανθεκτικά στη θεραπεία με στεροειδή.²⁵ Δεδομένης της δραστηριότητας των από του στόματος αντι-ιικών φαρμάκων, η χρήση IFNa δεν συνιστάται.

Η δοσολογία όλων των νουκλεοσ(τ)ιδικών αναλόγων θα πρέπει να προσαρμόζεται στη νεφρική λειτουργία του ασθενούς. Η προσαρμοσμένη δόση του φαρμάκου επιτρέπει την αποφυγή σωληναριακής δυσλειτουργίας και είναι αποτελεσματική.⁷ Αρκετοί ερευνητές έχουν αναφερθεί στη χρήση της λαμιβουδίνης για την αντιμετώπιση ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Β που έλαβαν νεφρικό μόσχευμα. Σε μετα-ανάλυση 14 προοπτικών μελετών, που περιέλαβε 184 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, μη ανιχνευσιμότητα του HBV-DNA και οροαναστροφή του HBeAg παρατηρήθηκε στο 91% και 27% των ασθενών, αντίστοιχα, ενώ ομαλοποίηση των τρανσαμινασών εντός του φυσιολογικού εύρους παρατηρήθηκε στο 81% των περιπτώσεων, αλλά ανάπτυξη αντοχής στο 18%. Η συχνότητα κάθαρσης του HBeAg και της ανάπτυξης αντοχής συσχετίστηκε θετικά με τη διάρκεια της θεραπείας με λαμιβουδίνη.⁵¹

Η αδεφοβίρη παρουσιάζει αποτελεσματικότητα και ασφάλεια τόσο στη θεραπεία νέων ασθενών όσο και σε αυτούς που ανέπτυξαν αντοχή στη λαμιβουδίνη. Εν τούτοις,

νεφροτοξικότητα και σύνδρομο Fanconi με φωσφατουρία, καθώς και πρωτεϊνουρία έχουν αναφερθεί με δόσεις αδεφοβίρης που υπερβαίνουν τα 30 mg.⁵² Σε μελέτη όπου συμπεριλήφθηκε χορήγηση αδεφοβίρης (10 mg), σε 12 ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού, μετά από 12 μήνες θεραπείας παρατηρήθηκε μέση πτώση του ιικού φορτίου (HBV-DNA) από 8,76 στους 2,97 log₁₀ Eq/mL, χωρίς να αναπτυχθεί ιολογική διαφυγή σε κάποια περίπτωση. Η αποτελεσματικότητα ήταν παρόμοια με αυτή που παρατηρείται στο γενικό πληθυσμό.⁵³

Επί του παρόντος, δεν υπάρχουν δημοσιεύσεις όσον αφορά στη χρήση τελμιβουδίνης ή τενοφοβίρης σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού. Σε μελέτη που περιέλαβε 8 ασθενείς ανθεκτικούς στην αδεφοβίρη και στη λαμιβουδίνη, χορηγήθηκε εντεκαβίρη σε δόση 0,5–1 mg την ημέρα. Μετά από μέση παρακολούθηση 16,5 μηνών παρατηρήθηκε σημαντική πτώση του ιικού φορτίου από 3,86 στους 2,94 log₁₀ copies/mL. Η ανοχή της εντεκαβίρης ήταν πολύ καλή, χωρίς επεισόδιο απόρριψης. Επιπρόσθετα, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές στα επίπεδα της κρεατινίνης, της υπολογιζόμενης κάθαρσης αυτής ή της μικρολευκωματίνης στα ούρα 24ώρου.⁵⁴

Η μακροχρόνια χορήγηση λαμιβουδίνης στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος συνοδεύεται από ανάπτυξη αντοχής σε σημαντικό ποσοστό, όπως άλλωστε και στους ανοσοεπαρκείς, που μπορεί να φθάσει στο 67% μετά από 37 μήνες συνεχούς θεραπείας.⁵⁵ Μάλιστα, σε μια μελέτη που συμπεριέλαβε 29 ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού, διαπιστώθηκε ανάπτυξη αντοχής σε 14 (48,3%) μετά από 10–35 μήνες θεραπείας, ενώ οι 11 από αυτούς (79%) ανέπτυξαν βιοχημική διαφυγή.⁵⁶

Συμπερασματικά, η χρόνια λήψη νουκλεοσ(τ)ιδικών

αναλόγων κατά τη διάρκεια της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος με θετικό HBsAg, ανεξάρτητα από τα επίπεδα του HBV-DNA στον ορό, είναι απαραίτητη.⁷ Οι ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού πρέπει να λαμβάνουν αντι-ϊική αγωγή με τενοφοβίρη, εντεκαβίρη ή λαμιβουδίνη. Η θεραπεία με τενοφοβίρη και εντεκαβίρη προτιμάται λόγω της μειωμένης πιθανότητας ανάπτυξης αντοχής.¹⁵ Τα άτομα με αρνητικό HBsAg και δείκτες παλαιάς HBV λοίμωξης (αντι-HBc±αντι-HBs) θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά (ανά 3μηνο) για ενεργοποίηση του HBV (αναζήτηση του HBsAg±HBV DNA στον ορό).

5. ΦΥΣΙΚΗ ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΗΣ ΧΡΟΝΙΑΣ HCV ΛΟΙΜΩΞΗΣ ΣΤΟΥΣ ΑΙΜΟΚΑΘΑΙΡΟΜΕΝΟΥΣ ΚΑΙ ΣΤΟΥΣ ΛΗΠΤΕΣ ΝΕΦΡΙΚΩΝ ΜΟΣΧΕΥΜΑΤΩΝ

Η λοίμωξη με τον HCV αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα και αυξάνει τον κίνδυνο θανατηφόρου έκβασης κατά 1,63–2,39 φορές στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς.^{57–59} Επίσης, η κίρρωση ήπατος, μεταξύ άλλων, αναφέρεται αρκετά συχνά ως αίτιο απώλειας της ζωής τους. Πράγματι, η πιθανότητα θανατηφόρου έκβασης εμφανίζεται κατά 35% υψηλότερη μεταξύ των αιμοκαθαιρόμενων με κίρρωση σε σύγκριση με τους αντίστοιχους μη κίρρωτικούς ασθενείς.⁶⁰ Επιπρόσθετα, σε προοπτική μελέτη που συμπεριέλαβε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς από 16 κέντρα της Ιαπωνίας, με παρακολούθηση >6 έτη, διαπιστώθηκε ότι η παρουσία θετικού αντι-HCV αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα θανατηφόρου έκβασης. Σημειώνεται ότι ΗΚΚ ανιχνεύτηκε στο 5,5% των HCV θετικών ασθενών που κατέληξαν, αλλά σε κανέναν από τους HCV αρνητικούς ασθενείς, ενώ κίρρωση ήπατος τεκμηριώθηκε στο 8,8% και 0,4%, αντίστοιχα, των HCV θετικών και αρνητικών αιμοκαθαιρόμενων ασθενών.⁶¹

Όμως, η επιβίωση των HCV θετικών ασθενών που έλαβαν νεφρικό μόσχευμα είναι σημαντικά μεγαλύτερη σε σύγκριση με τους μη μεταμοσχευμένους οι οποίοι παραμένουν σε πρόγραμμα αιμοκάθαρσης, μολονότι η μεταμόσχευση μπορεί να συνοδεύεται με αρχικά υψηλότερη θνητότητα.^{59,62,63}

Σημειώνεται ότι η επίπτωση της HCV λοίμωξης μπορεί να υποεκτιμηθεί σημαντικά σε αυτή την ομάδα ασθενών, με βάση τον προσδιορισμό μόνο του αντισώματος έναντι του ιού στον ορό. Αυτό το δεδομένο αποτέλεσε ένα από τα σημαντικότερα προβλήματα των αρχικών δοκιμασιών προσδιορισμού του HCV αντισώματος, που ήταν λιγότερο ευαίσθητες λόγω της μειωμένης αντισωματικής απάντησης των αιμοκαθαιρόμενων ασθενών.⁶⁴ Αναφέρεται ότι στο 2,6% των αιμοκαθαιρόμενων που ήταν οροαρνητικοί με τις δεύτερης γενεάς ανοσοενζυμικές μεθόδους προσδιορισμού του HCV αντισώματος στον ορό παρατηρήθηκε ιαμία όταν

προσδιορίστηκε το ιικό φορτίο στον ορό με PCR. Εν τούτοις, σε σειρά 81 αιμοκαθαιρόμενων δεν διαπιστώθηκε κάποιο ψευδώς θετικό αποτέλεσμα του ορολογικού ελέγχου, ενώ σε άλλη αναφορά που συμπεριέλαβε 2.576 οροαρνητικούς ασθενείς, 6 από αυτούς (0,23%) εμφάνισαν θετική PCR.⁶⁵ Τα δεδομένα αυτά υποδηλώνουν εμμέσως ότι ο έλεγχος ρουτίνας για τη διάγνωση της HCV λοίμωξης στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς δεν θα πρέπει να περιλαμβάνει στον έλεγχο ρουτίνας τον προσδιορισμό του ιικού φορτίου στον ορό. Επιπρόσθετα, η συχνότητα των ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων καταγράφεται σημαντικά χαμηλότερη όταν το αντίσωμα έναντι του HCV προσδιορίζεται στον ορό με την τρίτης γενεάς ανοσοενζυμική μέθοδο προσδιορισμού του.^{66–68} Εν τούτοις, σε ασθενείς με υποψία HCV λοίμωξης αλλά αρνητικό ορολογικό έλεγχο, όπως σε περιπτώσεις ασθενών με αυξημένες αμινοτρανσφεράσες, ο προσδιορισμός του ιικού φορτίου στον ορό με μέθοδο υψηλής ευαισθησίας (με κατώτερο όριο ≤ 50 IU/mL) θα πρέπει να προτιμάται προκειμένου να αποκλειστεί η πιθανότητα παρουσίας της λοίμωξης.⁶⁹

Τα επίπεδα των τρανσαμινασών στον ορό δεν αποτελούν αξιόπιστο δείκτη ανίχνευσης της δραστηριότητας της ηπατικής νόσου, αλλά και της υποκείμενης ίνωσης, στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς. Σε σειρά που περιέλαβε 394 χρόνια αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, 22,3% είχαν ορολογική ή και ιολογική ένδειξη λοίμωξης από τον ιό HCV, 15% είχαν ανιχνεύσιμη ιαμία στον ορό, 2% ήταν οροαρνητικοί αλλά με ιαμία και 7% ήταν οροθετικοί χωρίς ανιχνεύσιμο HCV-RNA στον ορό.⁷⁰ Τα επίπεδα της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης ήταν 23,8 και 17,1 U/mL, ενώ της ALT 14,4 και 9,8 στους ασθενείς με ή χωρίς ιαμία (με τη μέθοδο b DNA), αντίστοιχα.⁷⁰ Η παρουσία επίμονα φυσιολογικών αμινοτρανσφερασών στον ορό των αιμοκαθαιρόμενων ασθενών δεν αποκλείει την πιθανότητα σημαντικής νόσου του ήπατος και αυτό γιατί οι ουραιμικοί ασθενείς με HCV λοίμωξη εμφανίζουν συχνότερα φυσιολογικές αμινοτρανσφεράσες και υψηλότερου βαθμού ηπατική ίνωση σε σύγκριση με τους μη ουραιμικούς. Μελέτες από μεμονωμένα κέντρα, οι οποίες αξιολόγησαν τη βαρύτητα της ηπατικής νόσου μεταξύ των ασθενών με ηπατίτιδα C που ανέμεναν στη λίστα για μεταμόσχευση νεφρού, ανέδειξαν σε περισσότερο από το 22% των ασθενών προχωρημένη ηπατική ίνωση. Μολονότι λίγα δεδομένα υπάρχουν στη βιβλιογραφία σχετικά με τη βαρύτητα της ηπατικής νόσου σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, σε μελέτη που συμπεριέλαβε 37 HCV θετικούς ασθενείς που ανέμεναν στον κατάλογο μεταμόσχευσης νεφρού, ήπια ή βαριά ίνωση διαπιστώθηκε στο σύνολό τους, αλλά γεφυροποιός ίνωση στο 8% και βαριά κίρρωση στο 24% από αυτούς.⁷¹ Σε άλλη μελέτη όπου αξιολογήθηκε η ηπατική ιστολογία

σε 50 ασθενείς με χρόνια HCV λοίμωξη, οι οποίοι ανέμεναν στον κατάλογο μεταμόσχευσης νεφρού, γεφυρωποιός ίνωση ή κίρρωση ήπατος διαπιστώθηκε στο 22%, ποσοστό το οποίο δεν διέφερε (παρά την παρατηρούμενη τάση υπέρ των αιμοκαθαιρόμενων ασθενών) στατιστικώς σημαντικά από την ομάδα ελέγχου των HCV θετικών ασθενών με φυσιολογική νεφρική λειτουργία και φυσιολογικά επίπεδα ALT.⁷² Όμως, ο αληθής επιπολασμός της ίνωσης δεν είναι δυνατόν να καταγραφεί μεταξύ των αιμοκαθαιρομένων, δεδομένου ότι οι δημοσιευμένες μελέτες εστιάζουν στις επιλεγμένες περιπτώσεις αυτών των ασθενών, οι οποίοι αξιολογήθηκαν για μεταμόσχευση νεφρού.⁷³

Μολονότι η βιοψία ήπατος παραμένει ο χρυσός κανόνας για την εκτίμηση της βαρύτητας της ηπατικής νόσου, οι μη επεμβατικές μέθοδοι αξιολόγησης της ηπατικής ίνωσης θα είχαν ιδιαίτερη αξία σε αυτή την ομάδα ασθενών, αν ληφθεί υπ' όψη ο αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας που πιθανόν να προκύψει από την κλασική διαδερμική βιοψία ήπατος.⁷⁴

Διάφορες μελέτες υποστηρίζουν την άμεση συσχέτιση μεταξύ της HCV λοίμωξης και της επιβίωσης των ασθενών που έλαβαν νεφρικό μόσχευμα. Καταγράφεται δεκαετής επιβίωση στο 65% των ασθενών με θετικό αντίσωμα έναντι του HCV και στο 80% αυτών χωρίς ορολογική ένδειξη προηγμένης λοίμωξης με τον ιό Β ή C, ενώ η ηλικία του ασθενούς κατά τη μεταμόσχευση και η παρουσία ή η απουσία του αντι-HCV αποτέλεσαν ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες έκβασης.²⁹ Σε άλλη μελέτη, η οκταετής επιβίωση 57 HCV θετικών ασθενών ήταν 20% μικρότερη σε σύγκριση με την ομάδα των 118 αντι-HCV αρνητικών ασθενών, που αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου. Μετά από δεκαετή μέση διάρκεια παρακολούθησης, το 17,5% των HCV θετικών ασθενών εμφάνισαν κίρρωση ήπατος.⁵⁸ Σε αντίθεση με τα προαναφερθέντα, δύο μελέτες απέτυχαν να αναδείξουν διαφορά στην επιβίωση μεταξύ HCV θετικών και αρνητικών ασθενών που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση νεφρού.^{75,76} Πιθανές εξηγήσεις της διαφοράς των εν λόγω παρατηρήσεων θα μπορούσαν να αποτελέσουν το διαφορετικό στάδιο ηπατικής νόσου κατά τη μεταμόσχευση, ο επιπολασμός των συμπαραμαρτούντων νοσημάτων, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης και η καρδιαγγειακή νόσος, καθώς και διαφορές στη χορηγηθείσα ανοσοκατασταλτική αγωγή.

Το ιικό φορτίο του ιού HCV στον ορό αυξάνει κατά προσέγγιση 1,0–1,5 log₁₀ IU/mL μετά τη μεταμόσχευση, ενώ τα επίπεδα των αμινοτρανσφερασών αυξάνουν στους λήπτες νεφρικών μοσχευμάτων, με προηγουμένως φυσιολογική ηπατική βιοχημεία, ακόμη και σε επίπεδα πολύ υψηλότερα αυτών με προϋπάρχουσα αύξηση της ALT στον ορό.^{76–78} Εν τούτοις, τα επίπεδα των αμινοτρανσφερασών δεν μπορούν να αποδώσουν με ακρίβεια την υποκείμενη

διαταραχή σε ιστολογικό επίπεδο. Διαδοχικές βιοψίες, με στόχο να αξιολογηθεί ο ρυθμός αύξησης της ίνωσης, ανέδειξαν αύξηση της ίνωσης στο 36% των ασθενών κατά τη διάρκεια της τριετούς παρακολούθησής τους.⁷⁹ Ο επιπολασμός της κίρρωσης μεταβλήθηκε από 5–21% μετά από 5–7 έτη παρακολούθησης.^{80,81} Είναι ενδιαφέρον ότι σε μελέτη όπου διενεργήθηκαν διαδοχικές βιοψίες, κάθε 3–4 χρόνια, σε 51 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, περίπου στο 40% των δειγμάτων παρατηρήθηκε σταθεροποίηση του βαθμού ίνωσης, ενώ στο 20% υποστρόφη.⁸² Παράγοντες που συσχετίστηκαν με προϊούσα ίνωση ήταν η βαρύτητα της ηπατικής νόσου πριν από τη μεταμόσχευση και η διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης.^{82,83} Δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι η πρόοδος της ίνωσης σε αυτούς τους ασθενείς μπορεί να σχετιστεί με τα επίπεδα του ιικού φορτίου στον ορό ή το γονότυπο του ιού.⁷⁹ Επιπρόσθετα, η υποκείμενη χρόνια ιογενής ηπατοπάθεια αυξάνει τον κίνδυνο φαρμακευτικής ηπατοτοξικότητας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ανοσοκατασταλτικούς ή ανοσοτροποποιητικούς παράγοντες, όπως η αζαθειοπρίνη.⁸⁴

Η χρόνια HCV λοίμωξη έχει συσχετιστεί επίσης και με την ανάπτυξη ιδιοπαθούς μικτής κρουσφαιριναιμίας. Σχεδόν οι μισοί από τους ασθενείς με HCV λοίμωξη και κρουσφαιριναιμία τύπου II ή III αναπτύσσουν επιπλοκές από τους νεφρούς, περιλαμβανομένης της μεμβρανοϋπερπλαστικής και της μεμβρανώδους σπειραματονεφρίτιδας. Η λοίμωξη με τον HCV επαυξάνει την πιθανότητα *de novo* σπειραματονεφρίτιδας ή υποτροπής της σπειραματονεφρίτιδας και σχετίζεται με τη μείωση της επιβίωσης του νεφρικού μοσχεύματος.⁷³

Επίσης, η εκδήλωση νεοεμφανιζόμενου διαβήτη απαντάται στο 24% των ασθενών, 36 μήνες μετά από τη μεταμόσχευση νεφρού. Πρόσφατη μετα-ανάλυση, που συμπεριέλαβε 10 μελέτες και 2.502 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, ανέδειξε ισχυρή συσχέτιση μεταξύ οροθετικότητας έναντι του HCV και εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη μετά τη μεταμόσχευση. Άλλοι παράγοντες που συνεισφέρουν στην εμφάνιση διαβήτη περιλαμβάνουν τη θεραπεία με κορτικοειδή ή και τους αναστολείς της καλσινευρίνης. Αξίζει να σημειωθεί ότι το προφίλ των κυτταροκινών που αντανάκλα χρόνια φλεγμονώδη δραστηριότητα και υψηλά επίπεδα ιικού φορτίου στον ορό έχει συσχετιστεί με αντίσταση στην ινσουλίνη.⁷³

6. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΧΡΟΝΙΑΣ HCV ΛΟΙΜΩΞΗΣ ΣΤΟΥΣ ΛΗΠΤΕΣ ΝΕΦΡΙΚΟΥ ΜΟΣΧΕΥΜΑΤΟΣ

Η μονοθεραπεία με κλασική IFN 3–5 MU 3 φορές την εβδομάδα για 24–48 εβδομάδες ανέδειξε μέτρια αποτελεσματικότητα στη θεραπεία ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C

και τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια που υποβάλλονται χρονίως σε αιμοκάθαρση. Δύο μετα-αναλύσεις, οι οποίες συμπεριέλαβαν 482 ασθενείς 25 δημοσιευμένων μελετών, επισήμαναν ότι αυτοί που έλαβαν μονοθεραπεία με IFN εμφάνισαν ποσοστά εμμένουσας ιολογικής απόκρισης τα οποία κυμάνθηκαν από 33–39%.^{85,86} Ειδικότερα, για το γονότυπο 1 τα ποσοστά απόκρισης ήταν 26–30,6%.^{86,87} Τα ποσοστά αυτά είναι υψηλότερα από εκείνα που παρατηρούνται σε ασθενείς μη αιμοκαθαιρόμενους οι οποίοι λαμβάνουν μονοθεραπεία με ιντερφερόνη (6–19%) και πιθανόν συσχετίζονται με την αυξημένη έκθεση στην ιντερφερόνη των αιμοκαθαιρόμενων ασθενών, λόγω της μειωμένης κάθαρσής της.^{87,88}

Η πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη (Peg-IFN) έχει επίσης χορηγηθεί σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς. Συστήνεται προσοχή στη χορήγηση των φαρμακευτικών προϊόντων Peg-IFN σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης <50 mL/min.⁷³ Σε μια αρχική αναφορά που συμπεριέλαβε 27 αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς με χρόνια HCV λοίμωξη, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με κλασική IFN 3 MU τρεις φορές την εβδομάδα (n=20) ή Peg-IFN 135 µg την εβδομάδα (n=7), παρατηρήθηκε εμμένουσα ιολογική απόκριση σε ποσοστό 50% και 43%, αντίστοιχα.⁸⁹ Η χορήγηση IFN 3 φορές την εβδομάδα είναι περισσότερο αποτελεσματική και έχει συσχετιστεί με μικρότερη διάρκεια θεραπείας και λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες σε σύγκριση με τη χορήγηση Peg-IFN μία φορά την εβδομάδα, όπως τουλάχιστον επιβεβαιώνει δημοσιευμένη περίπτωση ασθενούς.⁹⁰

Όσον αφορά στη χορήγηση συνδυασμένης αγωγής IFN και ριμπαβιρίνης (πίν. 3), σε πιλοτική μελέτη που συμπεριέλαβε 5 αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς με χρόνια HCV λοίμωξη χορηγήθηκε συνδυασμός 200 mg ριμπαβιρίνης την ημέρα με αυξανόμενη δόση μέχρι τα 600 mg σε διάστημα 6 εβδομάδων και κλασικής IFN (3 MU τρεις φορές την εβδομάδα) για >40 εβδομάδες. Και οι 5 ασθενείς έλαβαν ανασυνδυασμένη ανθρώπινη ερυθροποιητίνη πριν και κατά τη διάρκεια της μελέτης. Η συνδυασμένη θεραπεία είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση των επιπέδων του HCV-RNA, που έγιναν μη ανιχνεύσιμα σε 4 από αυτούς. Εν τούτοις, η αναιμία που σχετίζεται με τη λήψη ριμπαβιρίνης απαίτησε μεγάλες δόσεις ερυθροποιητίνης και μεταγίσεις με συμπυκνωμένα ερυθρά, ενώ η ριμπαβιρίνη διακόπηκε σε δύο από αυτούς.⁹⁰ Οι αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς (n=7) με χρόνια ηπατίτιδα C μπορούν να λάβουν με ασφάλεια θεραπεία με IFN, 3 MU τρεις φορές την εβδομάδα και 200 mg ριμπαβιρίνης τρεις φορές την εβδομάδα. Τα ποσοστά εμμένουσας ιολογικής απόκρισης στη συγκεκριμένη μελέτη ήταν 66% και 55% για 24 και 48 εβδομάδες θεραπείας, αντίστοιχα, ενώ οι απαιτήσεις σε ερυθροποιητίνη δεν μεταβλήθηκαν σημαντικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας.⁹¹

Πίνακας 3. Αποτελέσματα συνδυασμένης θεραπείας Peg-IFN και Riba σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς με χρόνια HCV λοίμωξη.

Μελέτη	Έτος	Είδος Θεραπείας	% ασθενών σε SVR
Bruchfeld et al ¹⁰⁸	2006	Peg-IFN+Riba (n=2)	50 (3/6)
Rendina et al ¹⁰⁹	2007	Peg-IFN+Riba (n=4)	97 (34/35)
Carriero et al ¹¹⁰	2008	Peg-IFN+Riba	29 (4/14)
Van Leusen et al ¹¹¹	2008	Peg-IFN+Riba	71 (4/7)
Liu et al ¹¹²	2009	Peg-IFN+Riba	60 (21/35)
Hakim et al ¹¹³	2009	Peg-IFN+Riba	7 (1/15)

Peg-IFN: Πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη, Riba: Ριμπαβιρίνη, SVR: Εμμένουσα ιολογική απόκριση

Η θεραπεία της HCV λοίμωξης σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος δεν συνιστάται, λόγω της πιθανής απόρριψης του μοσχεύματος που συσχετίζεται με τη χορήγηση IFN. Αναφέρονται ποσοστά οξείας απόρριψης που προσεγγίζουν το 50–60% των περιπτώσεων.⁷³ Σε ομάδα 16 ληπτών νεφρικού μοσχεύματος με σταθερή νεφρική νόσο που έλαβαν θεραπεία με Peg-IFN 2b, διαπιστώθηκε οξεία αύξηση της κρεατινίνης ορού στο 37% των ασθενών.⁹² Σε άλλη μελέτη, εντός των πρώτων 6 μηνών από την έναρξη της αντι-HCV αγωγής με IFN, 2 (17%) από τους 12 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία εμφάνισαν οξεία απόρριψη με παρουσία HLA ειδικών αντισωμάτων έναντι του δότη στον ορό και στα περιωληναριακά τριχοειδή.⁹³ Όμως, υπάρχουν κλινικές συνθήκες όπου οι κίνδυνοι από τη θεραπεία υποσκελίζονται από το δυνητικό όφελος, όπως σε περιπτώσεις υποτροπής της οφειλόμενης στον HCV σπειραματονεφρίτιδας, μετά τη μεταμόσχευση.

Μελετητές έχουν προτείνει τροποποιημένο συνδυασμό χαμηλής δόσης IFN, 1 MU τρεις φορές την εβδομάδα, και ριμπαβιρίνης 600 mg την ημέρα για 48 εβδομάδες. Στο τέλος της θεραπείας, 5 από τους 11 ασθενείς της μελέτης ήταν HCV-RNA αρνητικοί, 3 εμφάνισαν εμμένουσα βιοχημική και ιολογική απόκριση και 3 διέκοψαν τη θεραπεία λόγω οξείας απόρριψης (n=1) ή σήψης (n=2).⁹⁴

Υποτροπιάζουσα ή *de novo* σπειραματονεφρίτιδα που σχετίζεται με προϋπάρχουσα HCV λοίμωξη μπορεί να παρατηρηθεί στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος. Η χορήγηση αντι-ιικής θεραπείας πριν από τη μεταμόσχευση και η επίτευξη κάθαρσης του HCV μειώνει σημαντικά αυτή την πιθανότητα. Σε μελέτη 15 ασθενών με χρόνια HCV λοίμωξη που ανέμεναν μεταμόσχευση νεφρού και έλαβαν θεραπεία με IFN, 10 (67%) από αυτούς αρνητικοποίησαν το ιικό φορτίο κατά τη μεταμόσχευση, ενώ κανένας δεν ανέπτυξε σπειραματονεφρίτιδα μετά τη μεταμόσχευση. Ο μοναδικός ασθενής (7%) που ανέπτυξε *de novo* σπει-

ραματονεφρίτιδα είχε ανιχνεύσιμο ιικό φορτίο κατά τη μεταμόσχευση. Αντίθετα, μεταξύ των 63 ληπτών νεφρικού μοσχεύματος που δεν έλαβαν θεραπεία, το 71% ήταν HCV θετικοί και 12 (19%) από αυτούς ανέπτυξαν *de novo* σπειρατονεφρίτιδα. Και οι 12 ήταν HCV θετικοί κατά τη φάση της μεταμόσχευσης. Τα ανωτέρω υποδηλώνουν ότι ποσοστό >27% των HCV-RNA θετικών ασθενών ενδέχεται να αναπτύξουν *de novo* σπειρατονεφρίτιδα μετά τη μεταμόσχευση και ότι η εκρίζωση του HCV πριν από τη μεταμόσχευση μπορεί να προλάβει αυτή την επιπλοκή.⁹⁵

Θεωρητικά, η μυκοφαινολική μοφετίλη θα μπορούσε να έχει αντι-ιική δράση επί του HCV, όπως η ριμπαβιρίνη, αφού αναστέλλει την οδό της ινσινικής μονοφωσφορικής δεϋδρογενάσης που συμμετέχει στον πολλαπλασιασμό του HCV.⁷ Όμως, διαπιστώθηκε αύξηση της αιμίας σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος που έλαβαν θεραπεία με το συγκεκριμένο φάρμακο.⁹⁶

7. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΗΕV ΛΟΙΜΩΞΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΝΕΦΡΟΥ

Δεδομένα που αφορούν στη θεραπεία της χρόνιας ΗΕV λοίμωξης σε ασθενείς με μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων, επί του παρόντος, απουσιάζουν από τη βιβλιογραφία. Η Peg-IFN φαίνεται να έχει κάποια αποτελεσματικότητα, αλλά πρέπει να χρησιμοποιείται με φειδώ στους μεταμοσχευμένους ασθενείς λόγω της πιθανότητας απόρριψης του μοσχεύματος.⁹⁷ Η μείωση της ανοσοκαταστολής μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα τη μη ανιχνευσιμότητα του ΗΕV-RNA στον ορό.⁷ Μικρές μελέτες έχουν καταγράψει αποτελεσματικότητα της ριμπαβιρίνης σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς με χρόνια ΗΕV λοίμωξη, περιλαμβανομένων αυτών με μεταμόσχευση νεφρού.^{98,99} Η βέλτιστη δόση και η διάρκεια της θεραπείας μένουν να καθοριστούν με προοπτικές μελέτες.

ABSTRACT

Viral hepatitis in patients with kidney transplantation

V.A. SEVASTIANOS,¹ S.P. DOURAKIS²

¹Fourth Department of Internal Medicine, "Evangelismos" General Hospital, Athens, ²Second Department of Internal Medicine, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, "Hippokraton" General Hospital, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2013, 30(5):574–586

Infection with HBV and HCV viruses is more frequent in patients on hemodialysis and those with kidney transplants than in the general population, and is associated with rapid progression of the resultant hepatitis to the more severe stages, with a significant effect on overall survival. Emergent infection with HEV virus has recently been added to causes of chronic liver disease, particularly among immunocompromised patients. Changes in the immune status of kidney transplant recipients during the first months following transplantation can result in reactivation of HBV infection (fulminant hepatitis) or in the restoration of immune system competence with subsequent a rapid clearance of the infected hepatocytes. Preemptive treatment with nucleos(t)ide analogues, regardless of HBV-DNA levels in the serum, could prevent the development of such complications in kidney graft recipients. Treatment of HCV infection in these patients is not routine, mainly due to the possibility of graft rejection associated with the administration of interferon (IFN). There are certain clinical circumstances, however, where the risk of treatment is outweighed by the potential advantage, which in some cases is significantly higher, such as recurrent HCV-associated glomerulonephritis. Early clinical awareness of viral hepatitis is essential and may result in significant benefits to patients with a renal transplant.

Key words: Hepatitis, Kidney transplantation, Natural history, Treatment

Βιβλιογραφία

1. FABRIZI F, MESSA P, MARTIN P. Hepatitis B virus infection and the dialysis patient. *Semin Dial* 2008, 21:440–446
2. FABRIZI F, MARZANO A, MESSA P, MARTIN P, LAMPERTICO P. Hepatitis B virus infection in the dialysis population: Current perspectives. *Int J Artif Organs* 2008, 31:386–394
3. JAIN P, NIJHAWAN S. Occult hepatitis C virus infection is more common than hepatitis B infection in maintenance hemodialysis patients. *World J Gastroenterol* 2008, 14:2288–2289

4. KLIEM V, BURG M, HALLER H, SUWELACK B, ABENDROTH D, FRITSCHE L ET AL. Relationship of hepatitis B or C virus prevalences, risk factors, and outcomes in renal transplant recipients: Analysis of German data. *Transplant Proc* 2008, 40:909–914
5. DEGOS F, LUGASSY C, DEGOTT C, DEBURE A, CARNOT F, THEIRS V ET AL. Hepatitis B virus and hepatitis B-related viral infection in renal transplant recipients. A prospective study of 90 patients. *Gastroenterology* 1988, 94:151–156
6. POL S, THIERS V, NALPAS B, DEGOS F, GAZENGEL C, CARNOT F ET AL. Monoclonal anti-HBs antibodies radioimmunoassay and serum HBV-DNA hybridization as diagnostic tools of HBV infection: relative prevalence among HBsAg-negative alcoholics, patients with chronic hepatitis or hepatocellular carcinomas and blood donors. *Eur J Clin Invest* 1987, 17:515–521
7. VALLET-PICHARD A, FONTAINE H, MALLETT V, POL S. Viral hepatitis in solid organ transplantation other than liver. *J Hepatol* 2011, 55:474–482
8. ROTH D. Hepatitis C virus: The nephrologist's view. *Am J Kidney Dis* 1995, 25:3–16
9. PEREIRA BJ, LEVEY AS. Hepatitis C virus infection in dialysis and renal transplantation. *Kidney Int* 1997, 51:981–999
10. CHAN TM, LOK AS, CHENG IK, CHAN RT. Prevalence of hepatitis C virus infection in hemodialysis patients: A longitudinal study comparing the results of RNA and antibody assays. *Hepatology* 1993, 17:5–8
11. JADOUL M, CORNU C, VAN YPERSELE DE STRIHOUC. Universal precautions prevent hepatitis C virus transmission: A 54 month follow-up of the Belgian Multicenter Study. The Universitaires Cliniques St-Luc (UCL) Collaborative Group. *Kidney Int* 1998, 53:1022–1025
12. FURUSYO N, HAYASHI J, KAKUDA K, ARIYAMA I, KANAMOTO-TANAKA Y, SHIMIZU C ET AL. Acute hepatitis C among Japanese hemodialysis patients: A prospective 9-year study. *Am J Gastroenterol* 2001, 96:1592–1600
13. GANE E, PILMORE H. Management of chronic viral hepatitis before and after renal transplantation. *Transplantation* 2002, 74:427–437
14. ALLANDER T, MEDIN C, JACOBSON SH, GRILLNER L, PERSSON MA. Hepatitis C transmission in a hemodialysis unit: Molecular evidence for spread of virus among patients not sharing equipment. *J Med Virol* 1994, 43:415–419
15. KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES (KDIGO). KDIGO clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of hepatitis C in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2008:S1–S99
16. EMERSON SU, PURCELL RH. Hepatitis E virus. *Rev Med Virol* 2003, 13:145–154
17. PURCELL RH, EMERSON SU. Hepatitis E: An emerging awareness of an old disease. *J Hepatol* 2008, 48:494–503
18. MANSUY JM, ABRAVANEL F, MIEDOUGE M, MENGELLE C, MERVIEL C, DUBOIS M ET AL. Acute hepatitis E in south-west France over a 5-year period. *J Clin Virol* 2009, 44:74–77
19. KAMAR N, SELVES J, MANSUY JM, OUEZZANI L, PÉRON JM, GUITARD J ET AL. Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 2008, 358:811–817
20. AGGARWAL R. Hepatitis E: Does it cause chronic hepatitis? *Hepatology* 2008, 48:1328–1330
21. KAMAR N, MANSUY JM, COINTAULT O, SELVES J, ABRAVANEL F, DANJOUX M ET AL. Hepatitis E virus-related cirrhosis in kidney- and kidney-pancreas-transplant recipients. *Am J Transplant* 2008, 8:1744–1748
22. GÉROLAMI R, MOAL V, COLSON P. Chronic hepatitis E with cirrhosis in a kidney-transplant recipient. *N Engl J Med* 2008, 358:859–860
23. HOFFMANN CJ, SUBRAMANIAN AK, CAMERON AM, ENGELS EA. Incidence and risk factors for hepatocellular carcinoma after solid organ transplantation. *Transplantation* 2008, 86:784–790
24. DUCLOS-VALLÉE JC, FÉRAY C, SEBAGH M, TEICHER E, ROQUE-AFONSO AM, ROCHE B ET AL. Survival and recurrence of hepatitis C after liver transplantation in patients coinfecting with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus. *Hepatology* 2008, 47:407–417
25. TSAI MC, CHEN YT, CHIEN YS, CHEN TC, HU TH. Hepatitis B virus infection and renal transplantation. *World J Gastroenterol* 2010, 16:3878–3887
26. FORNAIRON S, POL S, LEGENDRE C, CARNOT F, MAMZER-BRUNEEL MF, BRECHOT C ET AL. The long-term virologic and pathologic impact of renal transplantation on chronic hepatitis B virus infection. *Transplantation* 1996, 62:297–299
27. RIDRUEJO E, DÍAZ C, MICHEL MD, SOLER PUJOL G, MARTÍNEZ A, MARCHIANO S ET AL. Short and long term outcome of kidney transplanted patients with chronic viral hepatitis B and C. *Ann Hepatol* 2010, 9:271–277
28. SANTOS L, ALVES R, MACARIO F, PARADA B, CAMPOS M, MOTA A. Impact of hepatitis B and C virus infections on kidney transplantation: A single center experience. *Transplant Proc* 2009, 41:880–882
29. MATHURIN P, MOUQUET C, POYNARD T, SYLLA C, BENALIA H, FRETZ C ET AL. Impact of hepatitis B and C virus on kidney transplantation outcome. *Hepatology* 1999, 29:257–263
30. BREITENFELDT MK, RASENACK J, BERTHOLD H, OLSCHESKI M, SCHROFF J, STREY C ET AL. Impact of hepatitis B and C on graft loss and mortality of patients after kidney transplantation. *Clin Transplant* 2002, 16:130–136
31. CHEN CH, CHEN PJ, CHU JS, YEH KH, LAI MY, CHEN DS. Fibrosing cholestatic hepatitis in a hepatitis B surface antigen carrier after renal transplantation. *Gastroenterology* 1994, 107:1514–1518
32. LAU JY, BAIN VG, DAVIES SE, O'GRADY JG, ALBERTI A, ALEXANDER GJ ET AL. High-level expression of hepatitis B viral antigens in fibrosing cholestatic hepatitis. *Gastroenterology* 1992, 102:956–962
33. TSAI MC, CHEN CH, LEE CM, CHEN YT, CHIEN YS, HUNG CH ET AL. The role of HBV genotype, core promoter and precore mutations in advanced liver disease in renal transplant recipients. *J Hepatol* 2009, 50:281–288
34. PARFREY PS, FORBES RD, HUTCHINSON TA, KENICK S, FARGE D, DAUPHINEE WD ET AL. The impact of renal transplantation on the course of hepatitis B liver disease. *Transplantation* 1985, 39:610–615
35. AROLDI A, LAMPERTICO P, MONTAGNINO G, PASSERINI P, VILLA M, CAMPISE MR ET AL. Natural history of hepatitis B and C in renal allograft recipients. *Transplantation* 2005, 79:1132–1136
36. BLANPAIN C, KNOOP C, DELFORGE ML, ANTOINE M, PENY MO, LIES-

- NARD C ET AL. Reactivation of hepatitis B after transplantation in patients with pre-existing anti-hepatitis B surface antigen antibodies: Report on three cases and review of the literature. *Transplantation* 1998, 66:883–886
37. MARCELLIN P, GIOSTRA E, MARTINOT-PEIGNOUX M, LORIOT MA, JAEGLER ML, WOLF P ET AL. Redevelopment of hepatitis B surface antigen after renal transplantation. *Gastroenterology* 1991, 100:1432–1434
 38. GROTZ W, RASENACK J, BENZING T, BERTHOLD H, PETERS T, WALTER E ET AL. Occurrence and management of hepatitis B virus reactivation following kidney transplantation. *Clin Nephrol* 1998, 49:385–388
 39. LEE WC, SHU KH, CHENG CH, WU MJ, CHEN CH, LIAN JC. Long-term impact of hepatitis B, C virus infection on renal transplantation. *Am J Nephrol* 2001, 21:300–306
 40. CHAN TM, FANG GX, TANG CS, CHENG IK, LAI KN, HO SK. Preemptive lamivudine therapy based on HBV DNA level in HBsAg-positive kidney allograft recipients. *Hepatology* 2002, 36:1246–1252
 41. FABRIZI F, MARTIN P, DIXIT V, KANWAL F, DULAI G. HBsAg seropositive status and survival after renal transplantation: Meta-analysis of observational studies. *Am J Transplant* 2005, 5:2913–2921
 42. FAIRLEY CK, MIJCH A, GUST ID, NICHILSON S, DIMITRAKAKIS M, LUCAS CR. The increased risk of fatal liver disease in renal transplant patients who are hepatitis Be antigen and/or HBV DNA positive. *Transplantation* 1991, 52:497–500
 43. CHU SH, CHEN Y, CHIANG YJ, HUANG CC. Older recipients who are carriers of hepatitis B and/or C and the outcome of renal transplantation. *Transplant Proc* 2000, 32:1946–1948
 44. GÜNTHER S, BAGINSKI S, KISSEL H, REINKE P, KRÜGER DH, WILL H ET AL. Accumulation and persistence of hepatitis B virus core gene deletion mutants in renal transplant patients are associated with end-stage liver disease. *Hepatology* 1996, 24:751–758
 45. PREIKSCHAT P, GÜNTHER S, REINHOLD S, WILL H, BUDDE K, NEUMAYER HH ET AL. Complex HBV populations with mutations in core promoter, C gene, and pre-S region are associated with development of cirrhosis in long-term renal transplant recipients. *Hepatology* 2002, 35:466–477
 46. HARNETT JD, ZELDIS JB, PARFREY PS, KENNEDY M, SIRCAR R, STEINMANN TI ET AL. Hepatitis B disease in dialysis and transplant patients. Further epidemiologic and serologic studies. *Transplantation* 1987, 44:369–376
 47. RAO KV, KASISKE BL, ANDERSON WR. Variability in the morphological spectrum and clinical outcome of chronic liver disease in hepatitis B-positive and B-negative renal transplant recipients. *Transplantation* 1991, 51:391–396
 48. AHN HJ, KIM MS, KIM YS, KIM SI, HUH KH, JU MK ET AL. Clinical outcome of renal transplantation in patients with positive pre-transplant hepatitis B surface antigen. *J Med Virol* 2007, 79:1655–1663
 49. POST AB, HRICIK DE, STERLING RK, BARTUCCI MR, JACOBS GH, SCHULAK JA. Resolution of hepatitis B viremia in a renal transplant recipient treated with alpha-2b interferon. *Nephron* 1998, 79:469–471
 50. GROTZ W, GONDOLF K, RASENACK J, BERTHOLD H, RUMP LC, SCHOLLMMEYER P. Imminent liver failure in a hepatitis-B-positive renal allograft recipient: Successful therapy with interferon-alpha. *Nephrol Dial Transplant* 1995, 10:1932–1934
 51. FABRIZI F, DULAI G, DIXIT V, BUNNAPRADIST S, MARTIN P. Lamivudine for the treatment of hepatitis B virus-related liver disease after renal transplantation: Meta-analysis of clinical trials. *Transplantation* 2004, 77:859–864
 52. PERAZELLA MA. Drug-induced renal failure: Update on new medications and unique mechanisms of nephrotoxicity. *Am J Med Sci* 2003, 325:349–362
 53. FONTAINE H, VALLET-PICHARD A, CHAIX ML, CURRIE G, SERPAGGI J, VERKARRE V ET AL. Efficacy and safety of adefovir dipivoxil in kidney recipients, hemodialysis patients, and patients with renal insufficiency. *Transplantation* 2005, 80:1086–1092
 54. KAMAR N, MILIOTO O, ALRIC L, EL KAHWAJI L, COINTAULT O, LAVAYSSIÈRE L ET AL. Entecavir therapy for adefovir-resistant hepatitis B virus infection in kidney and liver allograft recipients. *Transplantation* 2008, 86:611–614
 55. KAMAR N, SANDRES-SAUNE K, RIBES D, DUFFAUT M, SELVES J, DURAND D ET AL. Effects of long-term lamivudine therapy in renal-transplant patients. *J Clin Virol* 2004, 31:298–303
 56. EFRAT S. Generation of surrogate beta cells from tissue stem cells. *Curr Diab Rep* 2004, 4:298–303
 57. STEHMAN-BREEN CO, EMERSON S, GRETCH D, JOHNSON RJ. Risk of death among chronic dialysis patients infected with hepatitis C virus. *Am J Kidney Dis* 1998, 32:629–634
 58. ESPINOSA M, MARTIN-MALO A, ALVAREZ DE LARA MA, ALJAMA P. Risk of death and liver cirrhosis in anti-HCV-positive long-term haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001, 16:1669–1674
 59. PEREIRA BJ, NATOV SN, BOUTHOT BA, MURTHY BV, RUTHAZER R, SCHMID CH ET AL. Effects of hepatitis C infection and renal transplantation on survival in end-stage renal disease. The New England Organ Bank Hepatitis C Study Group. *Kidney Int* 1998, 53:1374–1381
 60. MARCELLI D, STANNARD D, CONTE F, HELD PJ, LOCATELLI F, PORT FK. ESRD patient mortality with adjustment for comorbid conditions in Lombardy (Italy) versus the United States. *Kidney Int* 1996, 50:1013–1018
 61. NAKAYAMA E, AKIBA T, MARUMO F, SATO C. Prognosis of anti-hepatitis C virus antibody-positive patients on regular hemodialysis therapy. *J Am Soc Nephrol* 2000, 11:1896–1902
 62. KNOLL GA, TANKERSLEY MR, LEE JY, JULIAN BA, CURTIS JJ. The impact of renal transplantation on survival in hepatitis C-positive end-stage renal disease patients. *Am J Kidney Dis* 1997, 29:608–614
 63. WOLFE RA, ASHBY VB, MILFORD EL, OJO AO, ETTENGER RE, AGODOA LY ET AL. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999, 341:1725–1730
 64. LOK AS, MA OC, CHAN TM, LAI CL, CHUNG HT, NG CP ET AL. Overestimation of the prevalence of antibody to hepatitis C virus in retrospective studies on stored sera. *Hepatology* 1991, 14:756–762
 65. BUKH J, WANTZIN P, KROGSGAARD K, KNUDSEN F, PURCELL RH, MILLER RH. High prevalence of hepatitis C virus (HCV) RNA in dialysis patients: Failure of commercially available antibody tests to identify a significant number of patients with HCV infection. Copenhagen Dialysis HCV Study Group. *J Infect Dis* 1993,

- 168:1343–1348
66. HINRICHSEN H, LEIMENSTOLL G, STEGEN G, SCHRADER H, FÖLSCH UR, SCHMIDT WE. Prevalence and risk factors of hepatitis C virus infection in haemodialysis patients: A multicentre study in 2796 patients. *Gut* 2002, 51:429–433
 67. DALEKOS GN, BOUMBA DS, KATOPODIS K, ZERVOU E, SFEROPOULOS G, ELISAF M ET AL. Absence of HCV viraemia in anti-HCV-negative haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998, 13:1804–1806
 68. SCHNEEBERGER PM, KEUR I, VAN DER VLIET W, VAN HOEK K, BOSWIJK H, VAN LOON AM ET AL. Hepatitis C virus infections in dialysis centers in the Netherlands: A national survey by serological and molecular methods. *J Clin Microbiol* 1998, 36:1711–1715
 69. PAWLOTSKY JM. Molecular diagnosis of viral hepatitis. *Gastroenterology* 2002, 122:1554–1568
 70. FABRIZI F, MARTIN P, DIXIT V, BREZINA M, COLE MJ, GEROSA S ET AL. Acquisition of hepatitis C virus in hemodialysis patients: A prospective study by branched DNA signal amplification assay. *Am J Kidney Dis* 1998, 31:647–654
 71. MARTIN P, CARTER D, FABRIZI F, DIXIT V, CONRAD AJ, ARTINIAN L ET AL. Histopathological features of hepatitis C in renal transplant candidates [see comment]. *Transplantation* 2000, 69:1479–1484
 72. STERLING RK, SANYAL AJ, LUKETIC VA, STRAVITZ RT, KING AL, POST AB ET AL. Chronic hepatitis C infection in patients with end stage renal disease: Characterization of liver histology and viral load in patients awaiting renal transplantation. *Am J Gastroenterol* 1999, 94:3576–3582
 73. TERRAULT NA, ADEY DB. The kidney transplant recipient with hepatitis C infection: Pre- and posttransplantation treatment. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007, 2:563–575
 74. VARAUT A, FONTAINE H, SERPAGGI J, VERKARRE V, VALLET-PICHARD A, NALPAS B ET AL. Diagnostic accuracy of the fibrotest in hemodialysis and renal transplant patients with chronic hepatitis C virus. *Transplantation* 2005, 80:1550–1555
 75. STEMPEL CA, LAKE J, KUO G, VINCENTI F. Hepatitis C – its prevalence in end-stage renal failure patients and clinical course after kidney transplantation. *Transplantation* 1993, 55:273–276
 76. ROTH D, ZUCKER K, CIROCCO R, DEMATTOS A, BURKE GW, NERY J ET AL. The impact of hepatitis C virus infection on renal allograft recipients. *Kidney Int* 1994, 45:238–244
 77. PERIERA BJ, WRIGHT TL, SCHMID CH, LEVEY AS. The impact of pre-transplantation hepatitis C infection on the outcome of renal transplantation. *Transplantation* 1995, 60:799–805
 78. MORALES JM, CAMPISTOL JM. Transplantation in the patient with hepatitis C. *J Am Soc Nephrol* 2000, 11:1343–1353
 79. IZOPET J, ROSTAING L, SANDRES K, CISTERNE JM, PASQUIER C, RUMEAU JL ET AL. Longitudinal analysis of hepatitis C virus replication and liver fibrosis progression in renal transplant recipients. *J Infect Dis* 2000, 181:852–858
 80. ROSTAING L, IZOPET J, CISTERNE JM, ARNAUD C, DUFFAUT M, RUMEAU JL ET AL. Impact of hepatitis C virus duration and hepatitis C virus genotypes on renal transplant patients: Correlation with clinicopathological features. *Transplantation* 1998, 65:930–936
 81. ZYLBERBERG H, NALPAS B, CARNOT F, SKHIRI H, FONTAINE H, LEGENDRE C ET AL. Severe evolution of chronic hepatitis C in renal transplantation: A case control study. *Nephrol Dial Transplant* 2002, 17:129–133
 82. KAMAR N, ROSTAING L, SELVES J, SANDRES-SAUNE K, ALRIC L, DURAND D ET AL. Natural history of hepatitis C virus-related liver fibrosis after renal transplantation. *Am J Transplant* 2005, 5:1704–1712
 83. ALRIC L, DI-MARTINO V, SELVES J, CACOUB P, CHARLOTTE F, REYNAUD D ET AL. Long-term impact of renal transplantation on liver fibrosis during hepatitis C virus infection. *Gastroenterology* 2002, 123:1494–1499
 84. POL S, CAVALCANTI R, CARNOT F, LEGENDRE C, DRISS F, CHAIX ML ET AL. Azathioprine hepatitis in kidney transplant recipients. A predisposing role of chronic viral hepatitis. *Transplantation* 1996, 61:1774–1776
 85. FABRIZI F, DULAI G, DIXIT V, BUNNAPRADIST S, MARTIN P. Meta-analysis: Interferon for the treatment of chronic hepatitis C in dialysis patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2003, 18:1071–1081
 86. RUSSO MW, GOLDSWEIG CD, JACOBSON IM, BROWN RS Jr. Interferon monotherapy for dialysis patients with chronic hepatitis C: An analysis of the literature on efficacy and safety. *Am J Gastroenterol* 2003, 98:1610–1615
 87. MCHUTCHISON JG, GORDON SC, SCHIFF ER, SHIFFMAN ML, LEE WM, RUSTGI VK ET AL. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med* 1998, 339:1485–1492
 88. POYNARD T, MARCELLIN P, LEE SS, NIEDERAU C, MINUK GS, IDEO G ET AL. Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT). *Lancet* 1998, 352:1426–1432
 89. RIVERA M, GENTIL MA, SAYAGO M, GONZÁLEZ RONCERO F, TRIGO C, ALGARRA G ET AL. Treatment of hepatitis C virus with interferon in hemodialysis patients awaiting kidney transplant. *Transplant Proc* 2005, 37:1424–1425
 90. POTTHOFF A, WIEGAND J, LÜTH 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, 63:232–235
 91. 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, 36:1831–1834
 92. ROSTAING L, MODESTO A, BARON E, CISTERNE JM, CHABANNIER MH, DURAND D. Acute renal failure in kidney transplant patients treated with interferon alpha 2b for chronic hepatitis C. *Nephron* 1996, 74:512–516
 93. BAID S, TOLKOFF-RUBIN N, SAIDMAN S, CHUNG R, WILLIAMS WW, AUCHINCLOSS H ET AL. Acute humoral rejection in hepatitis C-infected renal transplant recipients receiving antiviral therapy. *Am J Transplant* 2003, 3:74–78
 94. SHU KH, LAN JL, WU MJ, CHENG CH, CHEN CH, LEE WC ET AL. Ultralow-dose alpha-interferon plus ribavirin for the treatment of active hepatitis C in renal transplant recipients. *Transplantation* 2004, 77:1894–1896

95. CRUZADO JM, CASANOVAS-TALTAVULL T, TORRAS J, BALIELLAS C, GIL-VERNET S, GRINYÓ JM. Pretransplant interferon prevents hepatitis C virus-associated glomerulonephritis in renal allografts by HCV-RNA clearance. *Am J Transplant* 2003, 3:357–360
96. ROSTAING L, IZOPET J, SANDRES K, CISTERNE JM, PUEL J, DURAND D. Changes in hepatitis C virus RNA viremia concentrations in long-term renal transplant patients after introduction of mycophenolate mofetil. *Transplantation* 2000, 69:991–994
97. KAMAR N, ROSTAING L, ABRAVANEL F, GARROUSTE C, ESPOSITO L, CARDEAU-DESANGLES I ET AL. Pegylated interferon-alpha for treating chronic hepatitis E virus infection after liver transplantation. *Clin Infect Dis* 2010, 50:e30–e33
98. MALLET V, NICAND E, SULTANIK P, CHAKVETADZE C, TESSÉ S, THERVET E ET AL. Brief communication: Case reports of ribavirin treatment for chronic hepatitis E. *Ann Intern Med* 2010, 153:85–89
99. KAMAR N, ROSTAING L, ABRAVANEL F, GARROUSTE C, LHOMME S, ESPOSITO L ET AL. Ribavirin therapy inhibits viral replication on patients with chronic hepatitis E virus infection. *Gastroenterology* 2010, 139:1612–1618
100. HU RH, LEE PH, CHUNG YC, HUANG MT, LEE CS. Hepatitis B and C in renal transplantation in Taiwan. *Transplant Proc* 1994, 26:2059–2061
101. MORALES JM, DOMÍNGUEZ-GIL B, SANZ-GUAJARDO D, FERNÁNDEZ J, ESCUIN F. The influence of hepatitis B and hepatitis C virus infection in the recipient on late renal allograft failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004, 19(Suppl 3):iii72–iii76
102. ROSTAING L, HENRY S, CISTERNE JM, DUFFAUT M, ICART J, DURAND D. Efficacy and safety of lamivudine on replication of recurrent hepatitis B after cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 1997, 64:1624–1627
103. JUNG YO, LEE YS, YANG WS, HAN DJ, PARK JS, PARK SK. Treatment of chronic hepatitis B with lamivudine in renal transplant recipients. *Transplantation* 1998, 66:733–737
104. FONTAINE H, THIERS V, CHRÉTIEU Y, ZYLBERBERG H, POUPON RE, BRÉCHOT C ET AL. HBV genotypic resistance to lamivudine in kidney recipients and hemodialyzed patients. *Transplantation* 2000, 69:2090–2094
105. LEE WC, WU MJ, CHENG CH, CHEN CH, SHU KH, LIAN JD. Lamivudine is effective for the treatment of reactivation of hepatitis B virus and fulminant hepatic failure in renal transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 2001, 38:1074–1081
106. PARK SK, YANG WS, LEE YS, JUNG HH, CHANG JW, CHOI HJ ET AL. Outcome of renal transplantation in hepatitis B surface antigen-positive patients after introduction of lamivudine. *Nephrol Dial Transplant* 2001, 16:2222–2228
107. THABUT D, THIBAUT V, BERNARD-CHABERT B, MOUQUET C, DI MARTINO V, LE CALVEZ S ET AL. Long-term therapy with lamivudine in renal transplant recipients with chronic hepatitis B. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004, 16:1367–1373
108. 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, 13:316–321
109. RENDINA M, SCHENA A, CASTELLANETA NM, LOSITO F, AMORUSO AC, STALLONE G ET AL. The treatment of chronic hepatitis C with peginterferon alfa-2a (40 kDa) plus ribavirin in haemodialysed patients awaiting renal transplant. *J Hepatol* 2007, 46:768–774
110. CARRIERO D, FABRIZI F, URIEL AJ, PARK J, MARTIN P, DIETERICH DT. Treatment of dialysis patients with chronic hepatitis C using pegylated interferon and low-dose ribavirin. *Int J Artif Organs* 2008, 31:295–302
111. VAN LEUSEN R, ADANG RP, DE VRIES RA, CNOSSEN TT, KONINGS CJ, SCHALM SW ET AL. Pegylated interferon alfa-2a (40 kD) and ribavirin in haemodialysis patients with chronic hepatitis C. *Nephrol Dial Transplant* 2008, 23:721–725
112. LIU CH, LIANG CC, LIU CJ, TSAI HB, HUNG PH, HSU SJ ET AL. Pegylated interferon alpha-2a plus low-dose ribavirin for the retreatment of dialysis chronic hepatitis C patients who relapsed from prior interferon monotherapy. *Gut* 2009, 58:314–316
113. HAKIM W, SHEIKH S, INAYAT I, CALDWELL C, SMITH D, LORBER M ET AL. HCV response in patients with end stage renal disease treated with combination pegylated interferon alpha-2a and ribavirin. *J Clin Gastroenterol* 2009, 43:477–481

Corresponding author:

V. Sevastianos, 3 Louizis Riankour street, GR-115 23 Athens, Greece
e-mail: vsevastianos@gmail.com

.....