

# Storia naturale dell'infezione da HCV e rischio di morte in una *coorte* di pazienti in emodialisi da lungo tempo

P. Dattolo, M. Lombardi, G. Ferro, S. Michelassi, T. Cerrai, F. Pizzarelli

U.O. Nefrologia e Dialisi, Ospedale S.M. Annunziata, Firenze

## Natural history of HCV infection and risk of death in a cohort of long term hemodialysis patients

**Background:** HCV infection represents the major cause of chronic liver disease in haemodialysis and renal transplant patients. The liver disease clinical course in haemodialysis patients is generally asymptomatic.

Only few studies describe the natural history of HCV infection in haemodialysis patients, showing an association between HCV infections and poor survival.

**Methods:** A prospective cohort study of our haemodialysis population was conducted to define the natural history of HCV infection and its relation to mortality. 77 patients on haemodialysis were enrolled, 24 (31%) of whom were anti-HCV and 53 (69%) anti-HCV-negative.

**Results:** The HCV-RNA was positive in 18 of the 24 anti-HCV-positive subjects (75%). None of the anti-HCV-negative subjects was HCV-RNA-positive.

Eight of the 18 HCV-RNA-positive patients (40%) developed cirrhosis with portal hypertension and ascites within 7 years after the first increase of GPT. Seven of these died, nobody developed hepatocarcinoma (HCC). During 58±37-follow-up months mortality rate was higher among anti-HCV-positive patients than among anti-HCV-negative.

Besides, the 6 deaths occurred only among anti-HCV-positive and HCV-RNA-positive patients.

**Conclusion:** in our haemodialysis patient population the presence of antibodies anti-HCV and HCV-RNA is associated with an increased risk of developing liver cirrhosis and of death, in comparison to anti-HCV-negative patients. Our data show that anti-HCV-positive patients have an accelerated course towards chronic hepatopathy and cirrhosis. (*G Ital Nefrol* 2006; 23: 585-90)

**KEY WORDS:** HCV infection, Hemodialysis, Natural history, Survival

**PAROLE CHIAVE:** HCV, Emodialisi, Storia naturale, Sopravvivenza

## Introduzione

L'infezione HCV rappresenta la causa più importante di epatopatia cronica nei pazienti in emodialisi e nei pazienti con trapianto renale. Nel paziente dializzato il decorso clinico dell'epatopatia cronica HCV correlata è, in genere, asintomatico, anche se a livello istologico vengono segnalate alterazioni tipiche dell'epatite cronica attiva nel 50% dei casi (1). Per converso nei pazienti con epatopatie clinicamente conclamate sono riscontrabili alterazioni istologiche di diversa entità nel 40-100% dei casi (2, 3). È interessante sottolineare come vi siano in letteratura pochi dati

circa la percentuale di dializzati HCV positivi che evolve verso la cirrosi epatica. Alcuni recenti lavori riportano associazione fra infezione HCV e ridotta sopravvivenza negli emodializzati (4-9). La mortalità associata all'epatopatia cronica HCV correlata è legata allo sviluppo della cirrosi epatica e delle sue complicanze, segnatamente epatocarcinoma (HCC) e ipertensione portale, sviluppo che necessita di almeno 20 anni (10). Si capisce, pertanto, come siano necessari dei lunghi *follow-up* per dimostrare che l'infezione HCV rappresenta un fattore negativo per la sopravvivenza. Questa informazione è tuttavia cruciale perché, se i pazienti emodializzati HCV positivi hanno un aumentato

rischio di morte, bisognerà fare uno sforzo per cercare di identificare, prevenire e trattare questa infezione.

Lo scopo del nostro lavoro è stato quello di stabilire l'impatto dell'infezione HCV sulla sopravvivenza di una *coorte* di pazienti in emodialisi seguiti per lungo tempo e di determinare la storia naturale della malattia in questi pazienti.

## Metodi

Abbiamo disegnato nel gennaio 1993 uno studio prospettico di *coorte*. Sono stati inclusi nello studio tutti i pazienti a quel tempo in trattamento emodialitico da almeno 3 mesi presso il nostro centro. I pazienti venivano dializzati usando le convenzionali tecniche emodialitiche; la durata dei trattamenti oscillava da 3.5 a 5 ore tre volte la settimana. Le prescrizioni dialitiche sono state aggiustate per ottenere un *target* individuale di urea *reduction rate* (URR)  $\geq 65\%$  (11-17). Al momento dell'arruolamento abbiamo registrato le seguenti informazioni cliniche: età, età dialitica, sesso, stato anti HCV. I pazienti sono stati seguiti fino al decesso o alla chiusura dello studio avvenuta 10 anni dopo, cioè il 31.12.2002. Le cause dei decessi sono state classificate come cardiovascolari, epatiche, tumorali, infettive, altre.

Come comorbidità cardio-vascolare è stata considerata la evidenza clinico-strumentale di pregresso infarto miocardico, di cardiopatia ischemica (CAD), la presenza di fibrillazione atriale, e/o scompenso cardiaco classe 3-4 NYHA, e/o arteriopatia obliterante periferica strumentalmente documentata.

La diagnosi di cirrosi epatica è stata effettuata in base a criteri clinici (presenza di ipertensione portale, ascite, varici esofagee, encefalopatia epatica); ecografici e in due soli casi, istologici. All'ecografia epatica i segni di cirrosi epatica sono stati considerati la presenza di splenomegalia, l'alterazione dell'ecostruttura epatica con la presenza di noduli rigenerati, l'aumento di dimensioni dell'asse splenoportale con la presenza di varici gastriche e/o esofagee.

Nel corso del *follow-up* ogni mese sono state determinate: ALT,  $\gamma$ GT, esame emocromocitometrico; ogni tre mesi anti HCV, ALP, ferritinemia; ogni 6 mesi proteine totali e frazioni, albuminemia, immunoglobuline, colesterolo, trigliceridi, HBV *markers*, HIV; una volta l'anno ecografia addominale, HCV RNA e il dosaggio dell'alfa-feto-proteina.

Come *test di screening* dell'infezione da *virus C* sono stati utilizzati *test* immunoenzimatici di 2<sup>a</sup> e 3<sup>a</sup> generazione, contenenti proteine del *core* e le proteine non strutturali 3 e 4 (e 5 quelli di terza generazione) e in grado di evidenziare gli anticorpi da 4 a 10 settimane dopo l'infezione (Anti-HCV Architect-Abbot). Per confermare la positività ai *test* immunoenzimatici sono stati usati *test* di immunoblot ricombinante (RIBA di 2<sup>a</sup> e 3<sup>a</sup> generazione, Chiron RIBA HCV 2.0 e 3.0 SIA-Ortho Clin Diagn). Per la rilevazione della viremia (HCV-RNA) abbiamo utilizzato un *test* qualitativo, basato sulla tecnica della *polymerase chain reaction* (PCR) con un

limite di sensibilità di 100 copie di HCV RNA per millilitro (18). Il *test* è stato eseguito all'inizio dello studio in tutti i pazienti e successivamente annualmente. **Su tutti i pazienti anti HCV positivi PCR positivi è stato eseguito all'inizio dello studio il test di genotipizzazione (19).**

Come inizio dell'epatopatia HCV correlata **quando non è stato possibile documentare una sicura sieroconversione**, è stato considerato il primo aumento dei valori delle ALT in soggetti che avevano avuto in precedenza valori sempre normali (4). *Cut-off* di normalità è stato considerato 30 U/L in quanto un nostro studio precedente aveva dimostrato che nei nostri dializzati senza epatopatia cronica la media + 2 DS per le ALT era 30 UI/L (20).

I pazienti sono stati considerati viremici se positivi ad almeno una determinazione PCR in quanto a meno di contaminazioni, risultati falsi positivi negli emodializzati sono considerati molto improbabili (21-23).

## Analisi statistica

I risultati sono espressi come  $M \pm DS$  ed analizzati con SPSS; tutti i *test* statistici sono stati considerati a due code e significativi per valori di  $p < 0.05$ . *Chi square* o *t-test* sono stati usati quando appropriati. Per stabilire l'impatto dell'infezione HCV sulla sopravvivenza è stato usato il modello proporzionale di COX. Quest'ultimo è stato usato anche per calcolare il rischio relativo (RR) aggiustato per una serie di parametri potenzialmente confondenti in quanto considerati avere un impatto sulla sopravvivenza. Le variabili prognostiche inserite nel modello sono state l'anti HCV positività, l'età, l'età dialitica, il sesso, le comorbidità cardiovascolari, l'URR.

## Risultati

Abbiamo arruolato 77 pazienti, di cui 24 (31%) anti HCV positivi e 53 (69%) anti HCV negativi. L'HCV RNA è risultato positivo in 18 dei 24 soggetti anti HCV positivi (75%). Nessun soggetto anti HCV negativo è risultato HCV RNA positivo. **In 12 pazienti sono stati riscontrati genotipi 1a/1b; in 6 genotipi 2.**

Le caratteristiche cliniche della popolazione in esame sono riassunte nella Tabella I. Età dialitica, ALT e IgG sono risultate significativamente più elevate nei pazienti anti HCV positivi.

In 16 di 24 pazienti anti HCV positivi (67%) le ALT (medie dei valori durante il *follow-up*) sono risultate oltre 30 UI/L. Tale *cut-off* veniva superato in 15 di 18 pazienti HCV RNA pos (83%) ed in 1 solo dei 6 pazienti HCV RNA negativi.

La presenza di viremia era collegata con segni ecografici di epatopatia cronica e livelli di ALT più elevati. Uno solo dei pazienti PCR positivi ha avuto una *clearance* spontanea del *virus* e a distanza di 9 anni è diventato negativo anche agli anticorpi anti HCV

Due pazienti anti HCV negativi, hanno sviluppato una

Dattolo et al

**TABELLA I - CARATTERISTICHE GENERALI DELLA POPOLAZIONE IN ESAME: CONFRONTO FRA PAZIENTI ANTI HCV POSITIVI E ANTI HCV NEGATIVI**

	Totali	Anti HCVpositivi (24)	Anti HCV negativi (53)	P
Maschi/Femmine	43/34	12/12	31/22	NS
Età	68.7 ± 14.5	70.6 ± 8.4	67.8 ± 16.5	NS
Età dialitica	7.2 ± 4.6	9.2 ± 4.5	5.8 ± 3.8	0.004
Alt	16 ± 20	28 ± 42	13 ± 10	0.03
IgG	1022 ± 524	1392 ± 455	855 ± 468	0.001

**TABELLA II - CAUSE DI DECESSI IN RELAZIONE ALLO STATO ANTI HCV**

	Totali	Anti HCV+	Anti HCV -	P
Decessi nel <i>follow-up</i>	53	19/24	34/53	0.02
(%)	69	83	64	
Cause di decessi				
Epatiche	6	6	0	
Cardiovascolari	24	8	16	
Tumori	9	2	7	
Infezioni	5	2	3	
Altro	9	1	8	

**TABELLA III - CONFRONTO FRA PAZIENTI ANTI HCV POSITIVI CON E SENZA CIRROSI EPATICA**

	P con cirrosi epatica (n. = 8)	P senza cirrosi epatica (n. = 16)	P
Sesso M n. (%)	4 (50)	9 (53)	Ns
Età (anni)	70.6 ± 9.1	69 ± 8.4	Ns
Età dialitica (anni)	9.6 ± 4.7	9.1 ± 4.3	Ns
Alt UI/L	30 ± 42	27 ± 40	Ns
Alt >30 UI/L n (%)	8 (100)	8 (50)	Ns
HCV RNA pos	8	10	Ns
HCV genotipo1a/1b	6	6	Ns
HCV genotipo 2	2	4	Ns
Decessi	7 (88)	12 (75)	Ns
Cause di decesso n. (%)			
Epatopatia	6 (85)	0 (0)	
Altro	1 (15)	12 (100)	

Le variabili continue sono riportate come medie ± DS ed il confronto è stato effettuato con *t-test*. Per le variabili categoriche, espresse come n. assoluto e percentuale è stato utilizzato il chi quadrato

cirrosi epatica (criptogenetica ed etilica rispettivamente); entrambi sono ancora vivi alla fine del *follow-up*. Durante un periodo di *follow-up* di 64±37 mesi la prevalenza di decessi è risultata significativamente più elevata fra gli anti HCV positivi rispetto agli anti HCV negativi (Tab. II). Inoltre i 6 decessi per epatopatia si sono verificati solo nei pazienti anti HCV positivi e solo nel sottogruppo degli

HCV RNA positivi (Tab. II).

Otto dei 18 pazienti PCR positivi (40%) hanno sviluppato una cirrosi epatica conclamata (con ipertensione portale ed ascite) mediamente 7 anni dopo il primo aumento delle ALT; **in uno di questi pazienti è stata documentata una epatite acuta con sierconversione anti HCV e HCV RNA positività (genotipo 1b) esattamente sette anni**

TABELLA IV - MODELLO UNIVARIATO E MULTIVARIATO PROPORZIONALE DI COX

Variabili	Modello univariato		Modello finale multivariato	
	RR (95% IC)	P	RR (95% IC)	P
Età (per anno)	1.03 (1.01-1.05)	<0.01	1.03 (1.01-1.06)	<0.01
Anti HCV positività	2.24 (1.18-4.28)	<0.01	2.23 (1.16-4.20)	<0.01
Comorbidità C-V	1.54 (1.01-2.27)	<0.01	1.53 (1.02-2.12)	<0.01
Sesso M	1.80 (0.94-3.60)	0.07	1.70 (0.86-3.40)	0.1
Età dialitica (per anno)	1.00 (0.99-1.02)	0.2		
Albumina	0.61 (0.30-1.20)	0.2		
URR	1.00 (0.98-1.02)	0.9		

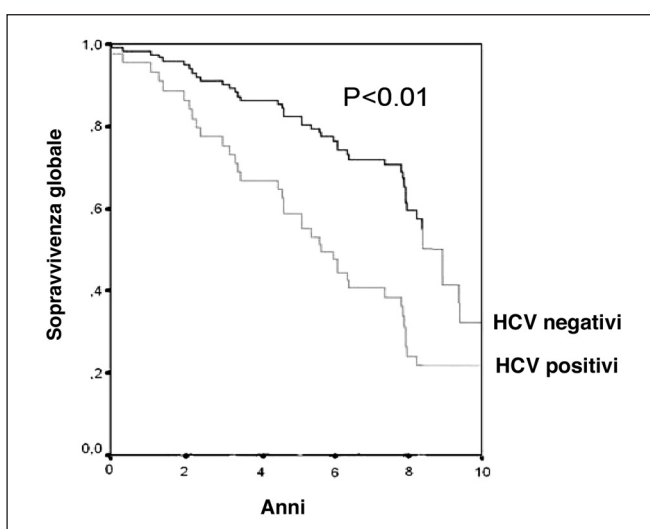


Fig. 1 - Curve di sopravvivenza: confronto fra pazienti anti HCV positivi e anti HCV negativi.

**prima.** Sette di questi sono deceduti, nessuno ha sviluppato epatocarcinoma (HCC). Le loro caratteristiche, confrontate con quelle dei pazienti anti HCV positivi senza cirrosi epatica, sono riassunte nella Tabella III.

**Degli otto pazienti con cirrosi epatica 6 sono risultati appartenenti ai genotipi 1a/1b, due ai genotipi 2.**

La Tabella IV mostra il modello proporzionale di Cox univariato ed il modello finale multivariato. In entrambi i modelli solo 3 variabili hanno mostrato un valore prognostico indipendente sulla sopravvivenza dei pazienti: l'età (RR 1.03), la comorbidità cardiovascolare (RR 1.58) e la presenza degli anticorpi anti HCV (RR 2.24). Il sesso risultato al limite della significatività all'analisi univariata, non lo è più nel modello finale multivariato. L'età dialitica al momento dell'arruolamento, l'URR e nessuna delle variabili biochimiche considerate entrano nel modello. La Figura 1 mostra le curve di sopravvivenza dei pazienti anti HCV positivi in confronto a quelli anti HCV negativi.

## Discussione

Nella popolazione dialitica la storia naturale dell'infezione da HCV è difficile da definire a causa dell'elevata morbilità e mortalità dei pazienti, fattori che limitano i *follow-up* di studio. Anche se il numero di pazienti nel nostro studio non è elevato, tuttavia la lunga durata del *follow-up*, fino a 10 anni, e mediamente 5.3 anni, consente di trarre conclusioni di una qualche validità.

Nella nostra popolazione dialitica il 33% dei pazienti anti HCV positivi ha sviluppato cirrosi epatica conclamata. Questa percentuale è ben più alta di quella riportata (6-10%) da studi istologici nella popolazione generale (24-34). È da sottolineare che la differenza può essere ancora più elevata quando si consideri che la nostra diagnosi si basa prevalentemente su criteri clinici strumentali e, pertanto, non possiamo escludere casi subclinici che sarebbero stati correttamente diagnosticati ove avessimo estensivamente utilizzato criteri istologici.

È interessante sottolineare che nelle fase lantanaica dell'epatopatia un maggior numero di pazienti anti HCV positivi che poi ha sviluppato cirrosi ha presentato periodici e transitori aumenti delle transaminasi rispetto a chi non ha sviluppato cirrosi.

Nei pazienti anti HCV positivi che hanno sviluppato cirrosi, questa si è manifestata clinicamente dopo una mediana di 7 anni **dalla prima sierconversione** o dal primo aumento registrato delle ALT. Questo risultato contrasta con quanto riportato in letteratura sia negli emodializzati che nella popolazione generale. Nel paziente in cui abbiamo potuto stabilire con ragionevole certezza l'inizio dell'infezione il decorso dell'epatopatia è stato rapido con evidenza clinica di cirrosi scompensata dopo soli 7 anni dall'infezione acuta. L'intervallo di tempo necessario a sviluppare la cirrosi epatica in questo paziente coincide perfettamente con la mediana dell'intervallo di tempo fra la prima evidenza clinica di epatopatia (**sierconversione e/o aumento delle transaminasi**) e l'evidenza clinica di cirrosi in tutti gli altri pazienti anti HCV positivi. **Poiché in tutti gli studi di storia naturale ed in particolare in quelli che**

**riguardano l'infezione HCV è molto difficile, se non impossibile, stabilire con assoluta certezza l'inizio della malattia, il criterio da noi adottato, come peraltro suggerito da altri Autori (4), ci offre "ragionevole probabilità" di far riferimento all'inizio della malattia.**

La "precocità" della diagnosi di cirrosi nella nostra popolazione, potrebbe essere stata "anticipata" dal fatto che la popolazione dialitica è sicuramente più controllata rispetto alla popolazione generale. Noi pensiamo tuttavia che, almeno nel sottogruppo di pazienti con infezione cronica da *virus C*, l'epatopatia abbia un decorso realmente più accelerato e giunga alla fase cirrotica in tempi molto più rapidi di quelli generalmente descritti per la popolazione generale. L'evoluzione più rapida può essere ricondotta allo stato di immunosoppressione degli uremici. Questa possibilità è avvalorata dalle numerose osservazioni presenti in letteratura di un decorso particolarmente accelerato dell'infezione da HCV in alcuni gruppi di pazienti immunocompromessi (pazienti trapiantati sottoposti a terapie immunosoppressive, soprattutto con trattamenti antilinfocitari; oppure pazienti con ipogammaglobulinemia primitiva) (35-39).

Abbiamo assistito ad un caso di negativizzazione degli anticorpi anti HCV. Poiché una volta che la malattia cronica, è molto difficile la guarigione spontanea e quindi la negativizzazione degli anticorpi, tale situazione è stata inaspettata, anche se non del tutto sorprendente. Infatti, viene segnalato in letteratura come il titolo anticorpale può decrescere nel tempo fino a diventare negativo (10); inoltre, in una *coorte* di soggetti con ben documentata sorgente comune e tempi di infezione conosciuti, la determinazione degli anticorpi anti HCV diventava negativa con clearance spontanea della viremia, dopo 18-20 anni in 18 di 43 soggetti (40). Questi dati potrebbero suggerire che nella popolazione generale, la vera incidenza di epatite acuta HCV con clearance spontanea è sottostimata.

In accordo con altri Autori (4-9, 39), nel nostro studio la presenza di ATC anti-HCV è associata ad un aumentato rischio di morte (RR 2.24), ed è ragionevole pensare che ciò si verifichi sia quando sono presenti le maggiori complicanze dell'epatopatia che quando non sono presenti. Anche l'età è un fattore negativo per la sopravvivenza. L'età dialitica non ha invece influenzato la sopravvivenza dei nostri pazienti, reperto anche questo peraltro già mostrato in altri lavori (4, 7, 41).

In conclusione nella nostra popolazione di pazienti in trattamento emodialitico cronico la presenza di anticorpi anti HCV, e soprattutto la presenza di HCV RNA, è associata ad un elevato rischio di sviluppare cirrosi epatica e ad un rischio di morte statisticamente più elevato rispetto a quello dei pazienti anti HCV negativi. Inoltre i nostri dati indicano che, nei pazienti emodializzati anti HCV positivi il decorso dell'epatopatia cronica verso la cirrosi e le sue complicanze è particolarmente accelerato. **Saranno necessari ulteriori studi per confermare**

**queste nostre osservazioni, soprattutto studi in cui, se pur con tutte le difficoltà evidenti, non ci sia alcun dubbio sull'inizio della malattia stessa.**

## Riassunto

**Premesse.** L'infezione HCV rappresenta la causa più importante di epatopatia cronica nei pazienti in emodialisi e nei pazienti con trapianto renale. Nel paziente dializzato il decorso clinico dell'epatopatia cronica HCV correlata è, in genere, asintomatico.

Alcuni recenti lavori riportano associazione fra infezione HCV e ridotta sopravvivenza negli emodializzati; pochi sono infine gli studi di *coorte* sulla storia naturale dell'infezione HCV nei dializzati.

**Metodi.** Per definire la storia naturale dell'infezione HCV e l'impatto della stessa sulla mortalità nella nostra popolazione di emodializzati, abbiamo condotto uno studio prospettico di *coorte*; sono stati arruolati e seguiti per un *follow-up* di 10 anni 77 pazienti, di cui 24 (31%) anti HCV positivi e 53 (69%) anti HCV negativi.

**Risultati.** L'HCV RNA è risultato positivo in 18 dei 24 soggetti anti HCV positivi (75%). Nessun soggetto anti HCV negativo è risultato HCV RNA positivo.

Otto dei 18 pazienti PCR positivi (40%) hanno sviluppato una cirrosi epatica conclamata (con ipertensione portale ed ascite) mediamente 7 anni dopo il primo aumento delle ALT. Sette di questi sono deceduti, nessuno ha sviluppato epatocarcinoma (HCC). Durante un periodo di *follow-up* di 64±37 mesi la prevalenza di decessi è risultata significativamente più elevata fra gli anti HCV positivi rispetto agli anti HCV negativi. Inoltre le 6 morti per epatopatia si sono verificate solo nei pazienti anti HCV positivi e solo nel sottogruppo degli HCV RNA positivi.

**Conclusioni.** In conclusione: nella nostra popolazione di pazienti in trattamento emodialitico cronico la presenza di anticorpi anti HCV, e soprattutto la presenza di HCV RNA, è associata ad un elevato rischio di sviluppare cirrosi epatica ed ad un rischio di morte statisticamente più elevato rispetto a quello dei pazienti anti HCV negativi. Inoltre i nostri dati indicano che, nei pazienti emodializzati anti HCV positivi il decorso dell'epatopatia cronica verso la cirrosi e le sue complicanze è particolarmente accelerato.

Indirizzo degli Autori:  
Dr. Pietro C. Dattolo  
U.O. Nefrologia e Dialisi  
Ospedale S. M. Annunziata  
Via dell'Antella, 58  
50011 Antella (FI)  
e-mail: pierodattolo@tin.it

## Bibliografia

1. Simon N, Couroucè AM, Lemarrec N, et al. A twelve year natural history of hepatitis C virus infection in hemodialysed patients. *Kidney Int* 1994; 46: 504-11.
2. Degos F. Natural history of hepatitis C virus infection. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11 (Suppl. S4): S16-8.
3. Druwè PM, Michielsen PP, Ramon AM, et al. Hepatitis C and nephrology. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9 (3): 230-7.
4. Espinosa M, Martin-Malo A, Alvarez de Lara MA, et al. Risk of death and liver cirrhosis in anti-HCV-positive long-term haemodialysis patients. *Nephrol Dial T ransplant* 2001; 16 (8): 1669-74.
5. Meyers CM, Seeff LB, Stehman-Breen CO, Hoofnagle JH. Hepatitis C and renal disease: an update. *Am J Kidney Dis* 2003; 42 (4): 631-57.
6. Stheman-Breen C, Emerson S, Gretch D, et al. Risk of death among chronic dialysis patients infected with hepatitis C virus. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 629-34.
7. 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 (10): 1896-902.
8. Kalantar-Zadeh K, McAllister CJ, Miller LG. Clinical characteristics and mortality in hepatitis C-positive hemodialysis patients: a population based study. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1662-9.
9. Pereira BJ, Natov SN, Bouthot BA, 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: 1374-81.
10. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C Virus Infection. *N Engl J Med* 2001; 345 (1): 41-52.
11. Fernandez EA, Valtuirre R, Presedo JM, Willshaw P. Comparison of different methods for hemodialysis evaluation by means of ROC curves: from artificial intelligence to current methods. *Clin Nephrol* 2005; 64 (3): 205-13.
12. Frankenfield DL, Brier ME, Bedinger MR, et al. Comparison of urea reduction ratio and hematocrit data reported in different data system: results from the Center for Medicare & Medicaid Services and the Renal Network Inc. *Am J Kidney Dis* 2003; 41 (2): 433-41.
13. Teruel JL, Fernandez Lucas M, Lopez Sanchez J, et al. Relationship between the 1993 Daugirdas Kt/v method and other methods to calculate the dialysis dose. *Nephrologia* 2000; 20 (1): 72-8.
14. MC Clelland WM, Soucie JM, Krisher J, Caruana R, Haley W, Farmer C. Improving the care of patients treated with hemodialysis: a report from the Health Care Financing Administration's ESRD Core Indicators Projects. *Am J Kidney Dis* 1998; 31 (4): 584-92.
15. Kessler F, Ritchey NP, Castro F, Caccamo FP, Carter KJ, Erickson BA. Urea reduction ratio and urea kinetic modeling: a mathematical analysis of changing dialysis parameters. *Am J Nephrol* 1998; 18 (6): 471-7.
16. Helgersen SD, McClellan WM, Frederick PR, Beaver SK, Frankenfield DL, McMullan M. Improvement in adequacy of delivered dialysis for adult in-center hemodialysis patients in the United States, 1993 to 1995. *Am J Kidney Dis* 1997; 29 (6): 851-61.
17. Daugirdas JT, Greene T, Depner TA, Gotch FA, Star RA. Relationship between apparent (single pool) and true (double pool) urea distribution volume. *Kidney Int* 1999; 56 (5): 1928-33.
18. Beld M, Habibuw MR, Rebers SP, et al. Evaluation of automated RNA-extraction technology and a qualitative HCV assay for sensitivity and detection of HCV RNA in pool-screening system. *Transfusion* 2000; 40: 575-9.
19. Pawlowsky JM. Diagnostic tests for hepatitis C. *J Hepatol* 1999; 31 (Suppl. 1): S71-9.
20. Lombardi M, Dattolo P, Pizzarelli F, et al. Prevalenza e significato clinico della viremia nei pazienti in emodialisi. *G Ital Nefrol* 1994; 11 (4): 271-7.
21. Chan TM, Lok AS, Cheng JK, 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 (1): 5-8.
22. Sakamoto N, Enomoto M, Marumo F, Sato C. Prevalence of hepatitis C virus infection among long-term hemodialysis patients: detection of hepatitis C virus RNA in plasma. *J Med Virol* 1993; 39 (1): 11-5.
23. Kalantar-Zadeh K, Miller LG, Daar ES. Diagnostic discordance for hepatitis C virus infection in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 46 (2): 290-300.
24. National Institutes of Health Consensus Development Conference Panel statement: management of hepatitis C. *Hepatology* 1997; 26 (Suppl. 1): S2-10.
25. Hoofnagle JH. Hepatitis C: the clinical spectrum of disease. *Hepatology* 1997; 26 (Suppl.): S15-20.
26. Seeff LB. Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36: (Suppl. 1) S35-46.
27. Conry-Cantilena C, VanRaden M, Gibble J, et al. Routes of infection, viremia and liver disease in blood donors found to have hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 1996; 334: 1691-6.
28. Yano M, Kumada H, Kage M, et al. The long-term pathological evolution of chronic hepatitis C. *Hepatology* 1996; 23: 1334-40.
29. Kenny-Walsh E. Clinical outcomes after hepatitis C infection from contaminated anti-D immune globulin. *N Engl J Med* 1999; 340: 1228-33.
30. Wiese M, Berr F, Lafrenz M, et al. Low frequency of cirrhosis in a hepatitis C (genotype 1b) single-source outbreak in Germany: a 20-year multicenter study. *Hepatology* 2000; 32: 91-6.
31. Niederau C, Lange S, Heintges T, et al. Prognosis of chronic hepatitis C: results of a large, prospective cohort study. *Hepatology* 1998; 28: 1687-95.
32. Seeff LB, Buskell-Bales Z, Wright EC, et al. Long-term mortality after transfusion-associated non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med* 1992; 327: 1906-11.
33. Seeff LB, Miller RN, Rabkin CS, et al. 45-year follow-up of hepatitis C virus infection in healthy young adults. *Ann Intern Med* 2000; 132: 105-11.
34. EASL International Consensus Conference on Hepatitis C: Paris, 26-28, February 1999, consensus statement. *J Hepatol* 1999; 30: 956-61.
35. Quinti I, Pandolfi F, Paganelli R, et al. HCV infection in patients with primary defects of immunoglobulin production. *Clin Exp Immunol* 1995; 102 (1): 11-6.
36. Bjoro K, Froland SS, Yun Z, Samdal HH, Haaland T. Hepatitis C infection in patients with primary hypogammaglobulinemia after treatment with contaminated immuno globulin. *N Eng J Med* 1994; 331 (24): 1607-11.
37. Zoulin F. Hepatitis C virus infection in special groups. *J Hepatol* 1999; (Suppl. 1): S130-5.
38. Collier J, Heathcote J. Hepatitis C virus infection in the immunosuppressed patients. *Hepatology* 1998; 27 (1): 2-6.
39. Einav S, Koziel MJ. Immunopathogenesis of hepatitis C virus in the immunosuppressed host. *Transpl Infect Dis* 2002; 4 (2): 85-92.
40. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, et al. Randomised trial of interferon alpha 2b plus ribavirin for 48 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet* 1998; 352: 1426-32.
41. Fabrizi F, Poordad FF, Martin P. Hepatitis C infection and the patient with end-stage renal disease. *Hepatology* 2002; 36 (1): 3-10.