

Kronik Böbrek Hastalığında Hepatit C Virüs Enfeksiyonunun Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar

Current Approaches to the Treatment of Hepatitis C Virus Infection in Chronic Kidney Disease

ÖZ

Kronik böbrek hastalığı (KBH) olan hastalarda hepatit C virüs (HCV) enfeksiyonu önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. HCV enfeksiyonu bazı glomerüler hastalıklarla da ilişkilidir. Ayrıca diyaliz hastalarında görülme sıklığı yüksektir. Böbrek nakli sonrası kullanılan immünsüpresif ilaçlar karaciğer hasarını şiddetlendirebilir, HCV enfeksiyonu greft hasarına neden olabilir. KBH olanlarda akut ve kronik HCV enfeksiyonunda tedaviyi etkileyen farklı klinik ve laboratuvar özellikler vardır. Spontan viral klirens düşük oranda gerçekleştiğinden akut HCV enfeksiyonu uygun şekilde tedavi edilmelidir. Kronik HCV enfeksiyonunda tedavi kararı KBH evresi, böbrek hasarının ilerleme hızı ve böbrek nakli adaylığına göre belirlenir. Bu hastalarda interferon ve ribavirin tedavisi yan etkileri ve uzun süre kullanılması gerektiği için, tedavi uyumunu zorlaştırmaktadır. Yeni antiviral ajanlar ve rejimler yüksek etkinlik ve daha kısa kullanım süreleri ile umut vaat etmektedirler. Yazıda KBH'da HCV enfeksiyonunun karakteristikleri ve yeni direkt etkili antiviral ajanların kullanım özellikleri gözden geçirilmiştir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Hemodiyaliz, Komplikasyon, Hepatit C, Tedavi

ABSTRACT

Hepatitis C virus (HCV) infection in patients with chronic kidney disease (CKD) is a major cause of morbidity and mortality. HCV infection is associated with some glomerular disease. It also has a high incidence in patients on dialysis. Immunosuppressive drugs used after kidney transplantation may exacerbate liver injury, and may lead to graft failure. Patients with CKD have different clinical and laboratory features that affect the treatment of acute and chronic HCV infection. Acute HCV infection should be treated appropriately because the spontaneous viral clearance rate is low. Treatment decision in patients with chronic HCV infection is determined by CKD stage, progression of kidney damage and the nomination of kidney transplantation. In these patients, interferon and ribavirin drugs decrease treatment compliance due to their side effects and requirement of usage for a long time. Novel antiviral agents and regimens hold promise a high efficacy and a shorter lifespan. In this article, we review the characteristics of HCV infection and the features of the new direct-acting drugs in CKD.

KEY WORDS: Hemodialysis, Complication, Hepatitis C, Treatment

GİRİŞ

Karaciğer sirozu ve hepatoselüler karsinomun (HCC) en önemli nedenlerinden birisi olan hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonu dünya nüfusunun %2,8'ini etkileyen önemli bir sağlık sorunudur (1,2). HCV; mikst kriyoglobülinemi, membranoproliferatif glomerülonefrit (GN), membranöz GN ve poliarteritis nodoza ile ilişkili böbrek hastalığına yol açabilir. Daha nadir olarak kresentik

GN, fokal segmental glomerüloskleroz, proliferatif GN, fibriller ve immünotaktoid GN ile ilişkilendirilmiştir. Genel popülasyon ile karşılaştırıldığında, HCV enfeksiyonu sıklığı Evre 1-5 kronik böbrek hastalığı (KBH), hemodiyaliz (HD), periton diyalizi (PD) ve böbrek nakli hastalarında daha yüksektir. Bu yazıda KBH ve böbrek nakli hastalarında HCV enfeksiyonunda klinik ve laboratuvar farklılıklar ile güncel tedavi yaklaşımları değerlendirilmiştir.

Ayşegül ORUÇ
Alparslan ERSOY

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Nefroloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye



Geliş Tarihi : 13.11.2015

Kabul Tarihi : 05.02.2016

Yazışma Adresi:
Ayşegül ORUÇ
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Nefroloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye
Tel : +90 224 295 14 40
E-posta : aysegul@uludag.edu.tr

HCV ENFEKSİYONU

HCV enfeksiyonu asemptomatik olabileceği gibi akut hepatit klinik tablosuna da yol açabilir (3). HCV ile bulaş sonrası olguların %5-30'u kendiliğinden iyileşirken, %85-90'ı kronikleşir (4). Kronikleşen olguların %20-30'unda siroz gelişir. Siroz ve HCC önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Aterojenez katkısı, metabolik sendrom faktörlerinin kötüleştirilmesi ve kronik inflamasyona yol açması nedeniyle HCV, HD hastalarında kardiyovasküler mortaliteyi artırır.

HCV enfeksiyonunu belirlemede kullanılan altın standart test, ters transkriptaz (reverse transcriptase: RT) PCR yöntemi ile HCV-RNA'nın tespit edilmesidir. HCV ile enfekte olduktan sonra 1-3 hafta içinde serumda HCV-RNA tespit edilebilir. Birkaç hafta sonra da alanin aminotransferaz (ALT) yüksekliği görülebilir (3). HCV tanısı için ELISA (enzim immünassay, tarama testi) ya da RIBA (rekombinan immünblot analizi, doğrulama testi) yöntemleriyle, nötralize edici özelliği olmayan HCV antijenlerine karşı gelişmiş antikörlerin (anti-HCV) varlığı araştırılır. Virüs ile karşılaştıktan sonra 4-6 hafta içinde anti-HCV pozitifleşir (5). HCV çekirdek (core) antijenine karşı gelişmiş monoklonal antikör tespitine dayanan ve viral antijenemi gösteren yeni testler geliştirilmiştir (6). HCVcAg testi, HCV enfeksiyonunu anti-HCV pozitifleşmeden 40-50 gün önce belirleyebilir. Ayrıca HCV-RNA'dan daha stabil olduğundan viremiyi daha doğru gösterebilir. HCVcAg, anti-HCV pozitifliğini doğrulamak, hastanın bulaştırıcılığını tespit etmek, tedavi yanıtını takip etmek, viremiyi tespit etmek için kullanılabilir. Diyaliz popülasyonunda HCVcAg testi etkinliği konusunda birkaç çalışma yapılmıştır (7,8). PCR ile HCV-RNA ve HCVcAg testi uzun süreli diyalizde olan 92 hastada taranmış. HCVcAg testinin duyarlılığı %90, özgüllüğü %100, pozitif tahmin gücü %100, negatif tahmin gücü %97 ve doğruluğu %97 bulunmuştur (8). Bu test kronik diyaliz hastalarında rutin HCV izleminde NAT (nükleik asit testi) tekniklerine alternatif olabilir.

KBH ve HCV ENFEKSİYONU

HCV, KBH hastalarında akut ya da kronik HCV enfeksiyonuna neden olabilir. DOPPS verilerine göre hemodiyaliz hastalarında HCV prevalansı %13,5'dir (oran: %2,6-22,9) (9). HD merkezlerinde HCV serokonversiyon oranı yıllar içinde azalsa da prevalansı normal nüfusa göre hâlâ yüksektir (9). Ülkemizde 2014 yılı sonu itibarı ile HCV prevalansı HD, PD ve böbrek nakli hastalarında sırasıyla %6,64, %2,69 ve %2,16 olarak bildirilmiştir (10). Ülkemizde karaciğer yetmezliği nedeni ile ölümler PD hastalarında 4., HD hastalarında ise 5. en sık nedendir ve sıklıkla genotip 1b görülmektedir (11). Başlıca bulaş yolları yüksek oranda kan ürünü kullanımı, sık damar yolu girişimi, kateterizasyon ve merkezlerde kontamine malzemelerle (serum, konvansiyonel heparin, anestezi ajanları) temastır (12). Eritropoietin kullanılması ve evrensel korunma şartlarına (el hijyeni dahil) uyulması HCV'ye karşı koruyucudur. Günümüzde

kan ürünü kullanımına bağlı HCV bulaşı giderek azalmıştır. Hasta yaşı, son dönem böbrek hastalığı (SDBH) süresi, daha önce geçirilmiş böbrek nakli öyküsü, önceden yapılan kan transfüzyonlarının sayısı ve HD ünitesindeki HCV prevalansı HD hastalarında HCV enfeksiyonu riskini artırmaktadır (13). PD hastalarında ise HCV sıklığı daha azdır (14).

HCV enfeksiyonu, KBH hastalarında normal popülasyona göre klinik ve laboratuvar farklılıklar göstermektedir. HD hastalarında akut HCV enfeksiyonu genellikle asemptomatik ve anikteriktir (15). KBH'da akut HCV enfeksiyonu seyrinde ALT düzeyleri beklenenden daha az yükselir (üst limitin 10 katı). Sıklıkla ALT normal veya hafif yüksek olabilir (16,17). HD hastalarının aylık ALT takiplerinde nedeni belli olmayan hafif ALT yüksekliği durumunda akut HCV enfeksiyonu akla gelmelidir. Bu durumda HCV-RNA ile tanı konulabilir (18).

Prediyaliz KBH hastalarında HCV viral yükü, ALT düzeyleri ve fibrozis daha yüksek saptanmaktadır. Ancak daha agresif seyrettiğine dair bir kanıt yoktur. HD hastalarında spontan viral klirens oranı düşüktür, viral yük daha azdır ve HCV-RNA düzeyi daha düşük seviyelerdedir (4). Bu durum HCV partiküllerinin diyaliz sırasında klirensi, virüsün diyaliz membranına tutunması ve diyaliz sırasında virüs yapısının parçalanması ile açıklanmaktadır (19-21). Diyaliz sırasında klirens ve düşük viral yük nedeni ile HCV-RNA'nın negatif tespit edildiği dönemler olarak tanımlanan "aralıklı (intermittent) HCV viremi" HD hastalarında sık görülür (20). Anti-HCV pozitif olan hastaların %33-67'sinde HCV-RNA, aralıklı HCV viremi nedeni ile yanlış negatif tespit edilir. Bu durum hem hastalarının tedavisini geciktirebilir hem de HD merkezlerinde hastalar arası HCV bulaşına neden olabilir (15). Şüpheli hastalarda HCV-RNA ölçümlerinin 1-2 kez tekrarlanması yararlı olabilir. 2008 yılında yayımlanan The Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) KBH'da HCV enfeksiyonu kılavuzu; HD'e yeni başlayanlara ve merkeze yeni başvuran hastalara ELISA testi yapılmasını, eğer bu hastalarda anti-HCV pozitif ise ya da hasta yüksek riskli bir merkezden geliyorsa PCR ile HCV-RNA analizi yapılmasını önermektedir (22). 6-12 ayda bir anti-HCV taranmalı, aylık takiplerde açıklanamayan ALT yüksekliği durumunda PCR ile HCV-RNA analizi yapılmalıdır. Çok nadir görülen okült HCV enfeksiyonu; nozokomiyal bulaş riskine ve böbrek nakli sonrası reaktivasyon ve ilerleyici karaciğer hasarı riskine yol açabilir.

HD hastalarında kronik HCV enfeksiyonu seyrinde karaciğer fibrozisine gidiş riski düşüktür (%4-10) (23,24). Ayrıca karaciğer sirozu çok beklenmemektedir (25). Özellikle bekleme listesindeki HCV pozitif alıcı adaylarının nakil öncesinde karaciğer hasarının değerlendirilmesi önerilmektedir. Karaciğer hasarının derecesinin değerlendirilmesinde karaciğer biyopsisi altın standarttır. Ancak KBH hastalarında koagulopati, trombosit disfonksiyonu, trombositopeni, HD sırasında anti-koagülasyon kullanımı gibi faktörlerden dolayı kanamaya eğilim nedeniyle fibrozisi değerlendirmek için karaciğer biyopsisi

risklidir. Transjuguler karaciğer biyopsisi ise yeterli biyopsi materyali alınmadığından sıklıkla kullanılmamaktadır (26). Diğer alternatif non-invaziv testler; APRI (AST trombosit oranı indeksi), Fibro-Test® ve transient hepatik elastografidir (27-29).

TEDAVİ

Akut ve kronik HCV enfeksiyonunun etkin şekilde tedavi edilmesi, bu hastalarda beklenen yaşam sürelerini anlamlı olarak artırmıştır. Kronik HCV enfeksiyonunda antiviral tedavinin amacı HCV-RNA'yı yok etmek, kalıcı bir virolojik yanıt (sustained virologic response: SVR) elde etmek ve karaciğer komplikasyonlarını önlemektir. Her KBH hastası potansiyel böbrek nakli alıcı adaydır. Nakilden sonra rejeksiyon riski nedeniyle kronik HCV enfeksiyonunun tedavisi tartışmalıdır. Bu nedenle HCV enfeksiyonu nakil öncesinde tedavi edilerek SVR sağlanmalıdır. HCV enfeksiyonunun böbrek nakli öncesi tedavi edilmesi yeni diabetes mellitus (DM), HCV ilişkili de novo GN ve kronik greft nefropatisi oluşma riskini azaltır. Nakil sonrası immünoşüpresif tedavi ile viremi (viral yük) artar ve karaciğer fibrozisi hızlanır. Karaciğer hasarı, hasta ve greft sağkalımını azaltır. Ayrıca, yalancı negatif anti-HCV sonuçları daha sık görülür. KBH hastalarına göre böbrek nakli sonrası ALT yükseklikleri daha belirgin olabilir.

KBH'da böbrek yetmezliğinin derecesine bağlı olarak ilaç klirenslerinin azalmasından dolayı, yan etkilere bağlı tedaviyi bırakma sıklığı daha yüksektir. Özellikle HCV enfeksiyonu olan HD hasta grubunda, HCV tedavisine ulaşma ve tedavi olma oranları düşüktür. The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) verilerine göre HCV pozitif 4,735 (%9,5) HD hastasından ancak 48'ine (%1), 617 böbrek nakil hastasından ise %3,7'sine antiviral tedavi uygulanabilmiştir. Tedavi olan HCV pozitif HD hastalarının sağ kalım süreleri tedavi olmayan gruba göre daha iyi bulunmuştur (30). Henüz HCV'ye karşı aşı geliştirilememiştir. Ancak klinik deney aşamasında aşı çalışmaları devam etmektedir (31).

Günümüze kadar HCV enfeksiyonunda başlıca tedavi seçeneği, 24-48 hafta ribavirin ve pegile interferon (PEG-IFN) kombinasyonu olmuştur. DAA'ların geliştirilmesi ile IFN ve/veya ribavirinsiz rejimler söz konusu olmuştur. HCV'nin 6 farklı genotipi vardır. Ülkeler arasında genotip dağılımı farklılıklar gösterir. Ayrıca HCV genotipine göre çeşitli tedavi rejimleri söz konusudur. İlaç ve rejim seçiminde karaciğer fibrozisi durumu ve daha önce kullanılan ilaçlar, bunlara elde edilen yanıt belirleyicidir. Çeşitli kılavuzlarda genotipe göre ilaç ve tedavi rejimi önerileri yapılmaktadır (32, 33).

KBH hastalarında test edilen tedavi rejimleri IFN ve/veya ribavirin kombinasyonlarını kapsamaktadır. Genotip 1 ve 4 ile olan HCV enfeksiyonları IFN'a dayalı tedavilere daha az cevap vermekte ve 48 haftalık tedaviyi gerektirmektedir (14). Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda bu ilaçların dozları glomerüler filtrasyon hızına (GFR) göre ayarlanmalıdır. IFN esas olarak böbreklerden elimine edilir. IFN yapısına polietilen glikol

eklenerek elde edilen PEG-IFN uzun yarı ömrü nedeni ile haftada bir kullanıma uygundur. PEG-IFN α -2a ve PEG-IFN α -2b olmak üzere 2 formu vardır. PEG-IFN α -2a karaciğer ve böbreklerden metabolize edilirken PEG-IFN α -2b esas olarak böbrekler ile metabolize edilir. Böbrek fonksiyon bozukluğunda IFN ve peg-IFN metabolizması etkilendiğinden serum ilaç düzeyleri artar. Yüksek IFN ve PEG-IFN seviyelerine bağlı olarak da yan etki şiddeti ve sıklığı artar (4). Tedaviye uyumu azaltan en önemli yan etkilerden biri IFN ilişkili miyalji, baş ağrısı, halsizlik ve ateş ile seyreden grip benzeri sendromdur. Genellikle bu tablo kendini sınırlar ve analjeziklere iyi yanıt verir. Depresyon, sitopeni diğer sık görülen yan etkilerdir. PEG-IFN ile kombine edilen nükleozid analogu olan ribavirin kalıcı viral yanıt oranını artırır. Ribavirin eliminasyonu böbrek yolu ile olur ve diyaliz ile çok az elimine edilir. GFR 50 mL/dak'nın altına düştüğünde yan etki görülme riski artar. Ribavirin dozu böbrek fonksiyonuna göre ayarlanmalıdır. Ribavirin eritrositlerde konsantrasyon olur ve göreceli adenozin trifosfat eksikliğine yol açarak oksidatif hasar ile hemolitik anemiye neden olur. Eritropoietin kullanımı anemi gelişme riskini azaltarak tedavi uyumunu artırır.

Akut HCV Enfeksiyonu Tedavisi

HD hastalarında spontan viral klirens oranı %5-30 arasında değişmektedir (4). Kronikleşme riski olduğundan akut HCV enfeksiyonunun tanı konulduktan sonra en kısa zamanda tedavi (6 ay PEG-IFN bazlı protokollerle) edilmesi önerilmektedir (15). Akut HCV enfeksiyonu tedavisi ile ilgili tüm çalışmaları değerlendiren bir meta-analizde standart ve PEG-IFN arasında etkinlik ve güvenilirlik açısından fark bulunmamış ve SVR oranı %59 olarak bildirilmiştir (34). Tedavi tamamlandıktan 12-24 hafta sonra HCV-RNA'nın <15 IU/mL olması ve devam etmesi SVR olarak kabul edilir (35).

Kronik HCV Enfeksiyonu Tedavisi

Prediyaliz KBH hastalarında kronik HCV enfeksiyonu tedavisine; böbrek hastalığının evresine ve ilerleme hızına, preemtif böbrek nakli olasılığına göre karar verilir. Evre 1-4 olan tüm KBH hastaları için tedavi mümkün olmakla birlikte genellikle diyalize başlanana kadar beklenmesi tercih edilir (15). Karaciğer hasarı hızla ilerleyen olgularda ise hemen tedaviye başlanmalıdır. Kronik HCV enfeksiyonunun tedavisi için GFR'ye göre doz ayarı yapılarak 24-48 hafta ribavirin ve PEG-IFN protokolü önerilmektedir. Ancak yan etkileri ve uzun tedavi süreleri nedeniyle IFN ve ribavirin içeren protokollerde tedavi uyumu düşüktür (36).

Farklı çalışmalar HD hastalarında konvansiyonel IFN ve PEG-IFN ile SVR oranlarını incelemiştir. Son dönem böbrek hastalığı olan HCV enfekte hastalarda konvansiyonel IFN monoterapisi (1-6 milyon ünite/gün veya haftada 3 kez, 12-48 hafta) ile %39-41 SVR oranı ve %26-27 ilaç ilişkili tedaviyi bırakma oranı bulunmuştur (37-39). Bir başka meta-analizde HD hastalarında SVR ve tedaviyi bırakma oranları PEG-IFN monoterapisi ile %33 ve %23 olarak bildirilmiştir (37,38).

Doğrudan PEG-IFN ve standart IFN tedavisini karşılaştıran bir çalışmada PEG-IFN'in üstün etkinlik ve güvenilirliği gösterilmiştir (40). PEG-IFN tedavisi ile tedavi öncesi düşük HCV-RNA seviyeleri ve hızlı bir virolojik cevap gibi bazı SVR belirleyicileri vardır. HCV ile enfekte diyaliz tedavisi bekleyen evre 3, 4 ve 5 KBH hastalarında 2008 KDIGO kılavuzuna uygun olarak böbrek fonksiyonlarına göre düzeltilmiş dozlarda PEG-IFN monoterapisi önerilmektedir (37,38).

Böbrek hastalığı olan hastalarda HCV enfeksiyonu tedavisinde PEG-IFN ve ribavirin kombinasyonu kullanımıyla ilgili fazla veri yoktur. HCV enfeksiyonlu Evre 1 ve 2 KBH hastalarında önerilmektedir (14). Tedaviye ribavirin eklenmesi yanıt oranlarını artırır (15). HCV genotip 1 ile enfekte HD hastalarında PEG-IFN monoterapisi ile PEG-IFN ve ribavirin (200 mg/gün) kombinasyonunun karşılaştırıldığı çalışmada kombinasyon grubunda anemi (%72'ye karşılık %6, p<0,001) ve SVR oranı (%64'e karşılık %33, p<0,001) daha yüksek tespit edilmiştir (41). Bir meta-analizde standart IFN ve ribavirin kombinasyonu ile SVR ve tedaviyi bırakma oranlarını %56 ve %25 olarak bildirmiştir. Tedavinin kesilmesini gerektiren en sık görülen yan etkiler anemi (%26) ve kalp yetmezliği (%9) olmuştur (42). GFR'nin 50 mL/dak altında olduğu HCV hastalarında ribavirinin rutin kullanımı tavsiye edilmemektedir. Böbrek hastalığı olan ve olmayan hastalarda farklı ajanların

farmakolojisinin anlaşılması, eGFR'ye göre rejim seçimi için farklı önerileri gündeme getirmiştir (Tablo I) (41,43).

HCV tedavisinde direkt etkili antiviral ajanlar (DAA) geliştirilmiştir ve HCV ile enfekte KBH'da çeşitli rejimlerinin kullanımıyla ilgili kanıtlar giderek artmaktadır. 2008 KDIGO KBH'da HCV enfeksiyonu kılavuzu DAA'lardan öncedir (Tablo II). Bu kılavuz KBH olmayan hastalardaki ilk basamak tedavi rejimlerini kapsamaktadır. Bu öneriler hafif veya orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalar için uygun olabilir. Kılavuz; böbrek nakli alıcıları hariç KBH'da akut HCV enfeksiyonunda spontan düzelmeyi 12 haftadan fazla beklemeden tedavi başlanmasını; prediyaliz hastalarında yaşam beklentisi, böbrek nakli adaylığı göz önünde bulundurularak tedavinin olası fayda ve zararlarına göre karar verilmesini; HCV ile enfekte böbrek nakli alıcılarında tedavinin yararları risklerinden fazlaysa, fibrozise ilerleyen kolestatik hepatit ve ciddi vaskülit durumlarında tedavi yapılmasını önermektedir (22). Böbrek nakli adaylarında kronik HCV enfeksiyonu tedavisi ile viral klirens sağlanması hasta ve greft yaşam süresini olumlu etkilemektedir. Özellikle portal hipertansiyon gelişmiş karaciğer sirozlu HD hastalarında sağkalım süresi kısalmıştır ve böbrek nakli sonrasında mortalite riski yüksektir (44). Bu olgulara kombine karaciğer ve böbrek nakli yapılması daha uygundur. Portal hipertansiyonu olmayan kompanse karaciğer sirozu olan hastalara ise tek başına böbrek nakli yapılabilir (45-47).

Tablo I: Böbrek fonksiyonlarına göre KBH hastalarında HCV enfeksiyonunda rejim seçimi ve antiviral ilaç dozu ayarlaması.

eGFR	Rejim seçimi	Doz ayarlaması
>50 mL/dak/1,73 m ²	Böbrek fonksiyon bozukluğu olmayan hastalarla aynı	Gerekmez PEG-IFN α -2a (180 mcg/hafta), PEG-IFN α -2b (1,5 mcg/kg/hafta) ve ribavirin (1000-1200 mg/gün)
30-50 mL/dak/1,73 m ²	Böbrek fonksiyon bozukluğu olmayan hastalarla aynı	PEG-IFN α -2a ((180 mcg/hafta) kullanılırsa doz azaltılması gerekmez PEG-IFN α -2b (1 mcg/kg/hafta, %25 doz azalt) ve ribavirin (değişen dozlarda günde 200 ve 400 mg) için doz ayarlaması gerekir
<15-29 mL/dak/1,73 m ²	Tedavi seçeneği PEG-IFN (tercihan α -2a) ve ribavirin kombinasyonu	PEG-IFN α -2a (135 mcg/hafta sc) / PEG-IFN α -2b (1 mcg/kg/hafta sc, %50 doz azalt) ve ribavirin (200 mg/gün) Tedavi süresi genotip 1, 4, 5 ve 6 için 48 hafta, genotip 2 ve 3 için 24 hafta
<15 mL/dak/1,73 m ² veya HD/PD	Rejim tartışmalı Standard IFN ile ilgili antiviral etkinlik ve güvenilirlik verisi fazla Yakın izlem ve yan etkiler için agresif adjuvan tedavilerle PEG-IFN ve/veya ribavirin PEG-IFN ve standart IFN için karşılaştırmalı çalışma yok	standard interferon α -2a/ α -2b (3 milyon Ü/haftada 3 kez) veya PEG-IFN α -2a (135 mcg/kg/hafta) / PEG-IFN α -2b (1 mcg/kg/hafta, %50 doz azalt) veya PEG-IFN α -2a (135 mcg/hafta) + ribavirin (200 mg/hafta, tolere ederse gün aşırı doz maksimuma kadar artırılır) Alternatif olarak ribavirin günde başlanabilir ve haftalık hemoglobin izlemi ile ihtiyaç olduğunda doz ayarlaması yapılır

eGFR: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı, HD: Hemodiyaliz, PD: Periton diyalizi.

Böbrek Nakli Alıcılarında HCV Tedavisi

HCV tedavisi böbrek nakli hastalarında özellik gösterir. İmmünespresif ajanlara bağlı olarak HCV pozitif böbrek nakli alıcılarında yanlış negatif anti-HCV sonucu sıklığı fazladır (48). HCV pozitif böbrek nakli alıcılarında siklosporin antiviral etkisi nedeni ile tercih edilebilir. Karaciğer hasarını tespit etmek için karaciğer biyopsisi ya da non-invazif testler önerilmektedir (15). Akut HCV enfeksiyonu böbrek nakli alıcılarında sirozla sonuçlanan hızlı karaciğer fibrozisi, fibrozan kolestatik hepatit veya kayıp safra kanalı (vanishing bile duct) sendromu ile daha ciddi seyredebilir (49-52). Tanı konulduğunda hemen tedaviye başlanmalıdır. Tedavi protokolleri ile ilgili yeterli çalışma bulunmamakla birlikte eGFR'ye göre doz ayarı yapılarak 24-48 hafta ribavirin ile PEG-IFN tedavisi önerilmektedir (15). Böbrek nakli alıcılarında kronik HCV enfeksiyonu tedavisi ile ilgili az sayıda hasta içeren küçük çalışmalar vardır. 17 çalışma 2 meta-analizde değerlendirilmiştir (53,54). SVR oranı IFN, IFN-ribavirin, PEG-IFN/ribavirin protokolleri ile sırasıyla %16, %36, %43 olarak bildirilmiştir (53,54). Özellikle IFN'a bağlı greft kaybı %0-40 oranında iken son çalışmalarda bu oran %0-5 civarındadır (55-58). Graft kaybı oranında azalma, immünespresif tedavi protokollerinde gelişmeler ve daha

az immünojenik olan PEG-IFN kullanımı ile açıklanabilir (15). Ancak bu gelişmelerin yanında tedaviyi bırakma oranı değişmemiştir ve ortalama %28 olarak bildirilmiştir (58). Ribavirin kombinasyonu ile gelişen anemi en önemli tedavi bırakma nedenidir.

HCV Tedavisinde Yeni İlaçlar

HCV tedavisinde son 10 yıl içinde önemli gelişmeler olmuştur. Yeni geliştirilen DAA'lar; daha kısa süreli tedavi protokolleri, daha kısa süreli kullanım ve daha yüksek SVR oranları sağlamıştır. KBH'da da HCV tedavisinde SVR oranlarını artırmak, olası yan etkileri azaltmak ve tedavi uyumunu artırmak amacıyla yeni ajanları içeren üçlü tedavi kombinasyonları gündeme gelmiştir.

2011 yılında genotip 1 tedavisinde etkili birinci kuşak serin proteaz inhibitörleri (telaprevir ve boseprevir) kullanıma girmiştir (Tablo III) (59-63). Daha yakın zamanda yeni kuşak DAA'lar; sofosbuvir, simeprevir ve daklatasvir geliştirilmiştir (64). Yeni ajanlardan sofosbuvir, simeprevir ve daklatasvir ile PEG-IFN, ribavirin içeren ya da içermeyen çeşitli protokoller ile %90'a varan SVR elde edildiğini gösteren çalışmalar vardır ve daha güvenilir oldukları bildirilmektedir.

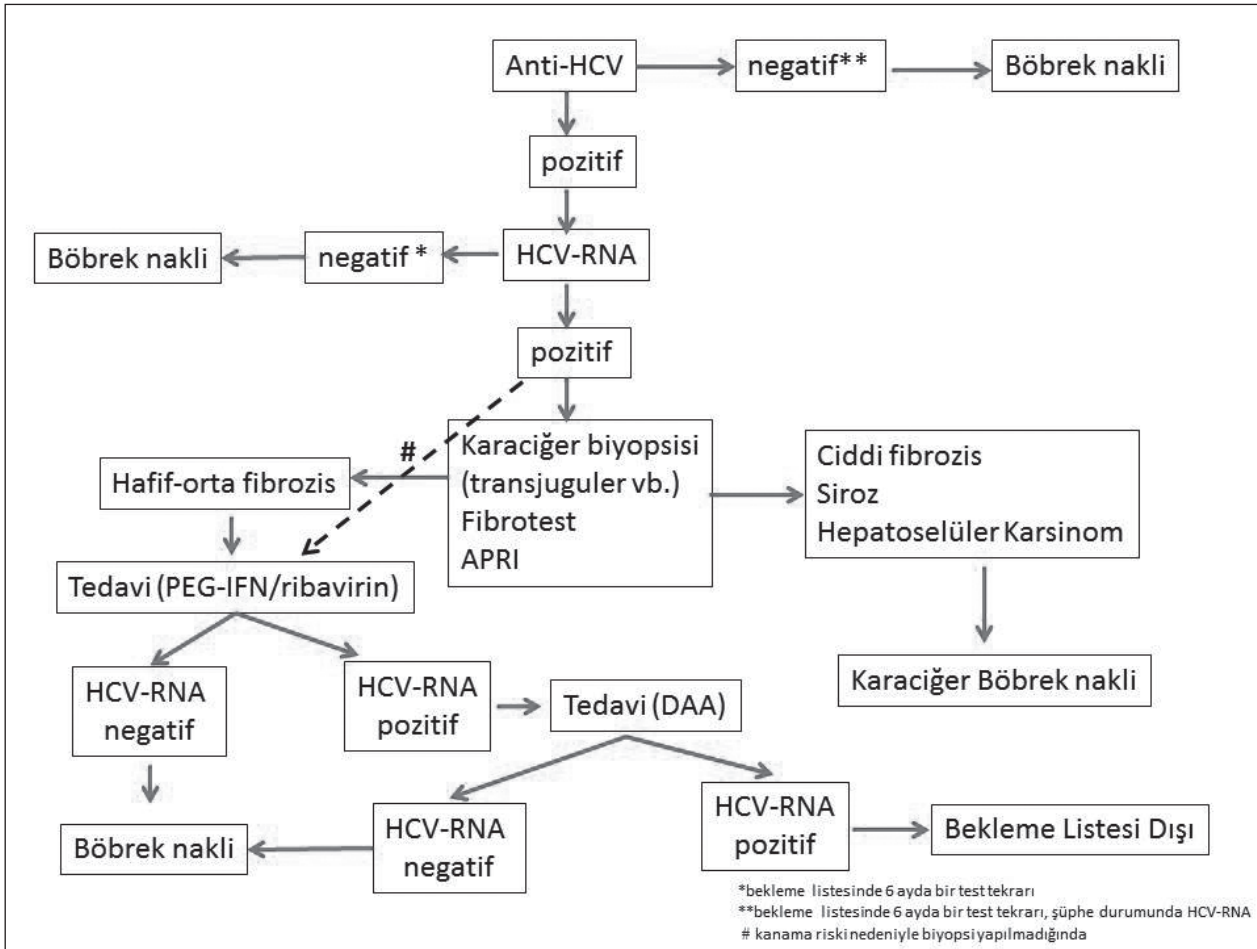
Tablo II: 2008 KDIGO kılavuzunda yer alan HCV enfeksiyonu ile ilgili tedavi önerileri.

Ribavirin, standart IFN ve PEG-IFN dozları böbrek hastalığı evresine göre ayarlanmalı: -Evre 1-2 KBH'da PEG-IFN ve ribavirin kombinasyonu -Evre 3-4, prediyaliz ve evre 5 KBH'da PEG-IFN ile monoterapi -HD hastalarında standart IFN ile monoterapi -Böbrek nakli alıcılarında standart IFN ile monoterapi.
Tedavi tamamlandıktan 6 ay sonra HVC-RNA testi ile kalıcı viral yanıt değerlendirilmeli KBH'da yıllık, HD hastalarında 6 ayda bir HVC-RNA takibi yapılmalı.

Tablo III: Hemodiyaliz hastalarında DAA'lar ile yapılan çalışmalar.

Kaynak	Yıl	Hasta sayısı	Rejim	Sonuç	Yan etki
Knapstein ⁵⁹	2013	1	PEG-IFN α 2a 90-180 mcg/kg/hafta, ribavirin 800-200 mg/gün (haftada 3 gün), boseprevir 3x800 mg/gün (12 hafta)	SVR	anemi, diyare, tat bozukluğu
Wiegand ⁶⁰	2014	7	PEG-IFN α 2a 135-180 mcg/kg/hafta, ribavirin 200-2800 mg/hafta, telaprevir (10-12 hafta)	6/7 SVR	anemi
Dumortier ^{61*}	2013	4	PEG-IFN α 2b 1 mcg/kg/hafta ya da PEG-IFN α 2a 180 mcg/kg/hafta, ribavirin 200 mg/gün (haftada 3 gün), telaprevir 3x 750 mg/gün (12 hafta)	3/4 HCV RNA negatif	anemi
Kaya ⁶²	2015	5	PEG-IFN α 2a 135 mcg/kg/hafta, ribavirin 200 mg/gün (haftada 3 gün), telaprevir 3x 750 mg/gün (12 hafta)	4/5 virolojik yanıt	bulantı, kusma, halsizlik, anemi, metalik tat
Perumpail ^{63*}	2015	1	sofosbuvir 200 mg/gün, simeprevir 200 mg/gün (12 hafta)	SVR	halsizlik

PEG-IFN: Pegile interferon, **SVR:** Kalıcı viral yanıt. *peg-INF/ribavirin tedavisine yanıtsız.



Şekil 1: Böbrek nakli bekleme listesindeki HCV pozitif KBH'na yaklaşım.

DAA'nın KBH'da kullanımı ile ilgili yeterli veri yoktur. IFN ve ribavirin ilişkili yan etkilerden dolayı KBH, özellikle HD hastalarında HCV tedavisini bırakma oranı yüksek olduğu için, teorik olarak IFN ve ribavirinsiz, yeni DAA'ları içeren tedavi rejimleri HD hastalarında kullanılabilir. Ancak bu konuda veriler olgu sunumu ya da az sayıda hasta içeren çalışmalardan elde edildiğinden yetersizdir (59-63,65). HCV genotip 1 tedavisinde kullanılmakta olan telaprevir veya boseprevir eklenmiş üçlü tedavi rejimleri ile kalıcı viral yanıt oranı naif hastalarda %65-75'e ulaşmıştır (66). Ancak çalışmalarda GFR <50 mL/dak olan hastalar çalışma dışı bırakıldığından KBH grubunda telaprevir veya boseprevir içeren üçlü rejimlerin etkinliği ve güvenirliliği net değildir. DAA ile ilgili çeşitli yan etkiler bildirilmiştir (boseprevir: anemi ve tat bozukluğu; telaprevir: anemi, dermatolojik reaksiyonlar ve anorektal semptomlar). Özellikle kombinasyonla birlikte anemi sıklığındaki artış kullanımı zorlaştırmaktadır. Monoterapi ise tedaviye direnç riskinden dolayı önerilmemektedir. KBH'da yeterli veri olmamakla birlikte karaciğerden metabolize olan boseprevir ve telaprevir için KBH'da doz ayarına gerek olmadığı bildirilmiştir (4). Son bir çalışmada eGFR değeri 60 mL/dak altında olan hastalarda eGFR'de boseprevir

ile %4.7, telaprevir ile %6.6 düşme olduğu gösterilmiştir. İleri yaş, hipertansiyon ve üçlü anti-viral tedavi eGFR'deki düşme ile ilişkili bulunmuştur (67).

HD hastalarında birinci kuşak proteaz inhibitörlerini içeren üçlü tedavi kombinasyonları ile yapılmış sınırlı sayıda çalışma vardır. Boseprevir ile PEG-IFN ve ribavirinin kombine edildiği faz 3 çalışmalarda %60-63 oranında SVR elde edilmiştir (68,69). Karaciğer ve böbrek yetmezliğinde boseprevirin farmokinetiğinin değişmediği gösterilmiş ve araştırmacı tarafından doz ayarı önerilmemiştir (70). Telaprevir, PEG-IFN ve ribavirin ile kombine edildiğinde naif genotip 1 HCV hastalarında %75 SVR elde edildiği bildirilmiştir (71). Telaprevirin plazma konsantrasyonu, böbrek yetmezliği olan hastalarda normal böbrek fonksiyonları olanlarla karşılaştırıldığında %21 oranında daha yüksek tespit edilmiştir (72). Ancak ilaç kullanım bilgilerinde hafif, orta, ağır böbrek yetmezliği olanlarda doz ayarı yapılmasına gerek olmadığı bildirilmektedir. Bir diğer çalışmada daha önce SVR elde edilemeyen 4 hasta ile yapılan telaprevir, PEG-IFN, ribavirin kombinasyonu ile 12 haftalık tedavi sonunda tüm hastalarda HCV-RNA negatifleşmiştir (61).

Yedi HD hastasında ise 6 hastada SVR elde edilmiştir (60). SVR oranlarında anlamlı artış elde edilmesine karşılık ciddi anemi ve ilaç etkileşimleri 1. kuşak DAA'ların en önemli olumsuz etkileridir.

Sofosbuvir, simeprevir ve daklatasvir ile PEG-IFN, ribavirin içeren ya da içermeyen çeşitli protokoller ile %90'a varan SVR elde edilmiştir (15). Naif genotip 1 HCV hastalarında, sofosbuvir, PEG-IFN ve ribavirin kombinasyonu ile 12 haftalık tedavi ile %89 kalıcı viral yanıt elde edildiği bildirilmiştir (73). Genotip 2 ve 3 HCV hastalarında ise IFN içermeyen, ribavirin ve sofosbuvir kombinasyonu ile 12 haftalık tedavi ile %95'lere varan kalıcı viral yanıt elde edilmiştir (4). İlaç üreticisi ileri böbrek yetmezliği ve HD hastalarında sofosbuvir kullanımını önermemektedir. Simeprevirin PEG-IFN ve ribavirin ile kombine edildiği faz 3 çalışmada, naif genotip 1 HCV hastalarında %80 kalıcı viral yanıt elde edilmiştir (74). Hafif, orta, ağır böbrek yetmezliği olanlarda simeprevir doz ayarına gerek olmadığı belirtilmekle beraber KBH'da kullanımı ile ilgili yeterli veri yoktur (4). Sofosbuvir veya simeprevir içeren rejimler; yüksek etkinlik, daha az ilaç etkileşimi ve doz ayarlamasının kolay olması nedeni ile boseprevir ve telaprevir içerenlere tercih edilebilir (75). DAA'lardan sadece sofosbuvir böbrekler yolu ile elimine edilir (75). Diğerleri esas olarak karaciğerden metabolize edildikleri için KBH'da doz ayarına gerek duyulmamaktadır (76,77).

2014 yılında Amerikan Karaciğer Hastalıkları (American Association for the Study of Liver Diseases: AASLD) ve Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları (The Infectious Diseases

Society of America: IDSA) cemiyetleri, HCV enfeksiyonunun tanımı ve tedavisi ile ilgili bir kılavuz yayınladı (www.hcvguidelines.org). Bu kılavuzlar değişik böbrek fonksiyon bozukluklarında antiviral ilaçlar için doz ayarlamaları tavsiye etmektedir (Tablo IV). GFR >30 mL/dak olan KBH için sofosbuvir doz ayarına gerek olmadığı belirtilmektedir. Sofosbuvirinin ciddi böbrek hastalığında ve hemodiyaliz hastalarında ise kullanılmasını önermemektedir (32).

Hafif-orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda (GFR 30-80 mL/dak), uygun genotiplerde HCV enfeksiyonunun tedavisinde sofosbuvir, simeprevir, sabit dozlu ledipasvir (90 mg) ve sofosbuvir (400 mg) kombinasyonu ya da sabit doz paritaprevir (150 mg) / ritonavir (100 mg) / ombitasvir (25 mg) + günde iki kez dasabuvir (250 mg) kombinasyonu kullanıldığında doz ayarlaması gerekli değildir. Güvenlik ve etkinlik verileri kreatinin klerensi <30 mL/dak olan hastalarda geçerli olmadığından tedavi kararı nefrolog-hepatolog işbirliğini gerektirir.

Böbrek nakli alıcılarında da DAA'lar ile ilgili veriler yetersizdir. DAA'ların immun sistemi etkileyerek rejeksiyonu tetiklemesi beklenmemekle birlikte immünsüpresif ajanlarla etkileşim riski bulunmaktadır. DDA ile immünsüpresif ajanların etkileşimi iki yönlü olabilir. Siklosporin kullanımı simeprevir düzeyini 6 kata kadar artırılabilirken, simeprevirin siklosporinin maksimum konsantrasyonunu %16 kadar artırdığı bildirilmiştir (78). Birkaç çalışmada özellikle böbrek nakli hastalarında kalsinörin inhibitörlerinin ve mTOR inhibitörlerinin serum düzeyini artırdıkları gösterilmiştir. Kullanılacak hastalarda

Tablo IV: HCV enfeksiyonu tedavisinde kullanılan yeni antiviral ilaçların böbrek fonksiyonlarına göre KBH hastalarında doz ayarlamaları.

Böbrek yetmezliği	eGFR/CrCl (mL/dak)	Telaprevir, Boseprevir	Sofosbuvir, Ombitasvir, Dasabuvir, Paritaprevir	Ledipasvir	Simeprevir	Daklatasvir
Hafif	50-80	Standard	Standard	Standard	Standard	Standard
Orta	30-50	Standard	Standard	Standard	Standard	Standard
Ciddi	<30	Standard	Sınırlı veri	Veri yok	Standard	Sınırlı veri
SDBH/HD		Standard	Sınırlı veri	Veri yok	Sınırlı veri	Sınırlı veri

eGFR: Tahmini glomerül filtrasyon hızı, CrCl: Kreatinin klirensi, SDBH: Son dönem böbrek hastalığı, HD: Hemodiyaliz.

Tablo V: Antiviral ajanların immünsüpresif ajanların maksimum konsantrasyon (Cmax) düzeylerine etkisi.

	Siklosporin	Takrolimus	Sirolimus	Everolimus
Ribavirin	↔	↔	↔	↔
Daklatasvir	%4↓	%5↓	Veri yok	Veri yok
Sofosbuvir	↔	%27↓	Veri yok	Veri yok
Simeprevir	%16↑	%24↓	Veri yok	Veri yok

↔ değişiklik yok, ↓ azalan, ↑ artan.

Tablo VI: İmmünsüpresif ajanların, direkt etkili ajanların maksimum konsantrasyon (Cmax) düzeylerine etkisi.

	Daklatasvir	Sofosbuvir	Simeprevir
Siklosporin	%4↑	%154↑	%374↑
Takrolimus	%7↑	%3↓	%79↑

↔ değişiklik yok, ↓ azalan, ↑ artan

önceden CNI ve mTOR inhibitörlerinin doz ayarlarının yapılması önerilmektedir (Tablo V, VI) (76-78). AASLD, karaciğer nakil hastalarındaki tecrübelerle simeprevir ile siklosporin kombinasyonunu önermemektedir. Sofosbuvir veya simeprevir ile takrolimus kombinasyonunda da doz ayarının gerekli olmadığı bildirilmektedir (4).

SONUÇ

HCV enfeksiyonu kronik böbrek hasta grubunda sıklıkla görülmektedir. Bu hastalar için algoritmik bir yaklaşım şekil 1'de verilmiştir. Bununla birlikte morbidite ve mortaliteyi arttırdığı için üzerinde önemle durulmalıdır. KBH'da HCV tedavi kararı, tedavinin olası risk ve yararları değerlendirilerek uygun zamanlama yapılarak verilmelidir. Potansiyel böbrek nakli adayı olan hastaların böbrek naklinden önce tedavi edilmeleri önerilmektedir. Böbrek nakli alıcılarında hasta ve greft sağ kalımını da azalttığından gerek diyaliz hastalarında gerekse prediyaliz hastalarda tedavi ile virüs eradikasyonu amaçlanmalıdır. Böbrek hastalığı kaynaklı komorbidite ve diyaliz tedavisinin zorluğu ile yan etki profili yüksek HCV tedavi protokolleri genellikle hastaları zorlamakta ve tedavi uyumunu azaltmaktadır. Yeni geliştirilen DAA'lar ile daha kısa süreli üçlü tedavi protokolleri tedavi etkinliği ve uyumu açısından avantajlı görünmektedir. Hatta DAA'ların geliştirilmesi ile IFN ve/veya ribavirinsiz rejimler söz konusu olmuştur. Ancak bu ajanların özellikle ciddi KBH'da ve böbrek nakli alıcılarında etkinlik ve güvenilirliklerini inceleyen ve daha fazla sayıda hastayı içeren çalışma sonuçlarına ihtiyacımız vardır.

KAYNAKLAR

1. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST: Global epidemiology of hepatitis C virus infection: New estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology* 2013;57:1333-1342
2. Moyer VA: Screening for hepatitis C virus infection in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2013;159:349-357
3. Fabrizi F, Poordad FF, Martin P: Diagnostic workup of hepatitis C and the patient on maintenance dialysis. *Int J Artif Organs* 2002;24:843-852
4. Azmi AN, Tan SS, Mohamed R: Hepatitis C and kidney disease: An overview and approach to management. *World J Hepatol* 2015;7:78-92

5. Saab S, Brezina M, Gitnick G, Martin P, Yee HF: Hepatitis C screening strategies in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001;38:91-97
6. Seme K, Poljak M, Babic DZ, Mocilnik T, Vince A: The role of core antigen detection in management of hepatitis C: A critical review. *J Clin Virol* 2005;32:92-101
7. Medhi S, Potukuchi SK, Polipalli SK, Swargiary SS, Deka P, Chaudhary A, Begum N, Hussain Z, Ahlawat R S, Kar P: Diagnostic utility of hepatitis C virus core antigen in hemodialysis patients. *Clin Biochem* 2008;41:447-452
8. Li Cavoli G, Zagarrigo C, Schillaci O, Servillo F, Tralongo A, Coglitore M, Spadaro F, Scimeca C, Li Destri N, Rotolo U: Hepatitis C virus core antigen test in monitoring of dialysis patients. *Hepat Res Treat* 2012;2012:832021
9. Fissell RB, Bragg-Gresham JL, Woods JD, Jadoul M, Gillespie B, Hedderwick SA, Rayner H, Greenwood R, Akiba T, Young E: Patterns of hepatitis C prevalence and seroconversion in hemodialysis units from three continents: The DOPPS. *Kidney Int* 2004;65:2335-2342
10. Süleymanlar G, Ateş K, Seyahi N: Türkiye'de Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon. Ankara: Türk Nefroloji Derneği, 2014; 1-114
11. Yenice N, Mehtap O, Gümrah M, Arican N: The efficacy of pegylated interferon alpha 2a or 2b plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Turk J Gastroenterol* 2006;17:94-98
12. Pereira BJ, Levey AS: Hepatitis C virus infection in dialysis and renal transplantation. *Kidney Int* 1997;51:981-999
13. Mbaeyi C, Thompson ND: Hepatitis C virus screening and management of seroconversions in hemodialysis facilities. *Semin Dial* 2013;26:439-446
14. Aguirre Valadez J, García Juárez I, Rincón Pedrero R, Torre A: Management of chronic hepatitis C virus infection in patients with end-stage renal disease: A review. *Ther Clin Risk Manag* 2015;11:329-338
15. Carvalho-Filho RJ, Feldner ACC, Silva AE, Ferraz ML: Management of hepatitis C in patients with chronic kidney disease. *World J Gastroenterol* 2015;21:408-422
16. Guh JY, Lai YH, Yang CY, Chen SC, Chuang WL, Hsu TC, Chen HC, Chang WY, Tsai JH: Impact of decreased serum transaminase levels on the evaluation of viral hepatitis in hemodialysis patients. *Nephron* 1995;69:459-465
17. Yasuda K, Okuda K, Endo N, Ishiwatari Y, Ikeda R, Hayashi H, Chen HC, Chang WY, Tsai JH: Hypoaminotransferasemia in patients undergoing long-term hemodialysis: Clinical and biochemical appraisal. *Gastroenterology* 1995;109:1295-1300
18. Carithers RL, Marquardt A, Gretch DR: Diagnostic testing for hepatitis C. *Semin Liver Dis* 2000;20:159-171
19. Halfon P, Khiri H, Feryn JM, Sayada C, Chanas M, Ouzan D: Prospective virological follow-up of hepatitis C infection in a haemodialysis unit. *J Viral Hepat* 1998;5:115-121
20. Fabrizi F, Martin P, Dixit V, Brezina M, Cole MJ, Vinson S, Mousa M, Gitnick G: Biological dynamics of viral load in hemodialysis patients with hepatitis C virus. *Am J Kidney Dis* 2000;35:122-129
21. Furusyo N, Hayashi J, Ariyama I, Sawayama Y, Etoh Y, Shigematsu M, Kashiwagi S: Maintenance hemodialysis decreases serum hepatitis C virus (HCV) RNA levels in hemodialysis patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol* 2000;95:490-496

22. KDIGO clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of hepatitis C in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2008;109:S1-99
23. Schiavon LL, Schiavon JL, Filho RJ, Sampaio JP, Lanzoni VP, Silva AE, Ferraz M: Simple blood tests as noninvasive markers of liver fibrosis in hemodialysis patients with chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2007;46:307-314
24. Vallet-Pichard A, Pol S: Hepatitis C virus infection in hemodialysis patients. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2013;37:340-346
25. Okuda K, Yokosuka O: Natural history of chronic hepatitis C in patients on hemodialysis: Case control study with 4-23 years of follow-up. *World J Gastroenterol* 2004;10:2209-2212
26. Ahmad A, Hasan F, Abdeen S, Sheikh M, Kodaj J, Nampoory MR: Transjugular liver biopsy in patients with end-stage renal disease. *J Vasc Interv Radiol* 2004;15:257-260
27. Vautour A, Fontaine H, Serpaggi J, Verkarre V, Vallet-Pichard A, Nalpas B: Diagnostic accuracy of the fibrotest in hemodialysis and renal transplant patients with chronic hepatitis C virus. *Transplantation* 2005;80:1550-1555
28. Liu CH, Liang CC, Huang KW, Liu CJ, Chen SI, Lin JW, Hung PH, Tsai HB, Lai MY, Chen PJ, Chen JH, Chen DS, Kao JH: Transient elastography to assess hepatic fibrosis in hemodialysis chronic hepatitis C patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:1057-1065
29. Liu CH, Liang CC, Liu CJ, Hsu SJ, Lin JW, Chen SI, Hung PH, Tsai HB, Lai MY, Chen PJ, Chen JH, Chen DS, Kao JH: The ratio of aminotransferase to platelets is a useful index for predicting hepatic fibrosis in hemodialysis patients with chronic hepatitis C. *Kidney Int* 2010;78:103-109
30. Goodkin DA, Bieber B, Gillespie B, Robinson BM, Jadoul M: Hepatitis C infection is very rarely treated among hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2013;38:405-412
31. Halliday J, Klennerman P, Barnes E: Vaccination for hepatitis C virus: Closing in on an evasive target. *Expert Rev Vaccines*. 2011;10:659-672
32. AASLD/IDSA HCV Guidance Panel: Hepatitis C guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. *Hepatology* 2015;62:932-954
33. Miller MH, Agarwal K, Austin A, Brown A, Barclay ST, Dundas P, Dusheiko GM, Foster GR, Fox R, Hayes PC, Leen C, Millson C, Ryder SD, Tait J, Ustianowski A, Dillon JF; British Viral Hepatitis group; British Society of Gastroenterology Liver Committee; British Association for the Study of Liver; Scottish Society of Gastroenterology; Scottish Viral Hepatitis group; Scottish Viral Hepatitis Nurses group: Review article: 2014 UK consensus guidelines - hepatitis C management and direct-acting anti-viral therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:1363-1375
34. Fabrizi F, Dixit V, Messa P, Martin P: Interferon therapy of acute hepatitis C in dialysis patients: Meta-analysis. *J Viral Hepat* 2012;19:784-791
35. Webster DP, Klennerman P, Dusheiko GM. Hepatitis C. *Lancet* 2015;385:1124-1135
36. Bruchfeld A, Lindahl K, Schvarcz R, Ståhle L. Dosage of ribavirin in patients with hepatitis C should be based on renal function: A population pharmacokinetic analysis. *Ther Drug Monit* 2002;24:701-708
37. Fabrizi F, Dixit V, Messa P, Martin P: Interferon monotherapy of chronic hepatitis C in dialysis patients: Meta-analysis of clinical trials. *J Viral Hepat* 2008;15:79-88
38. Fabrizi F, Dixit V, Messa P, Martin P: Pegylated interferon monotherapy of chronic hepatitis C in dialysis patients: Meta-analysis of clinical trials. *J Med Virol* 2010;82:768-775
39. Gordon CE, Uhlig K, Lau J, Schmid CH, Levey AS, Wong JB: Interferon treatment in hemodialysis patients with chronic hepatitis C virus infection: A systematic review of the literature and meta-analysis of treatment efficacy and harms. *Am J Kidney Dis* 2008;51:263-277
40. Liu C-HH, Liang C-CC, Lin J-WW, Chen S-II, Tsai H-BB, Chang C-SS: Pegylated interferon alpha-2a versus standard interferon alpha-2a for treatment-naive dialysis patients with chronic hepatitis C: A randomised study. *Gut* 2008;57:525-230
41. Liu CH, Huang CF, Liu CJ, Dai CY, Liang CC, Huang JF, Hung PH, Tsai HB, Tsai MK, Chen SI, Lin JW, Yang SS, Su TH, Yang HC, Chen PJ, Chen DS, Chuang WL, Yu ML, Kao JH: Pegylated interferon- α 2a with or without low-dose ribavirin for treatment-naive patients with hepatitis C virus genotype 1 receiving hemodialysis: A randomized trial. *Ann Intern Med* 2013;159:729-738
42. Fabrizi F, Dixit V, Martin P, Messa P: Combined antiviral therapy of hepatitis C virus in dialysis patients: Meta-analysis of clinical trials. *J Viral Hepat* 2011;18:e263-269
43. Tseng PL, Chen TC, Chien YS, Hung CH, Yen YH, Chang KC, Tsai MC, Lin MT, Lee CT, Shen CH, Hu TH: Efficacy and safety of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin combination therapy versus pegylated interferon monotherapy in hemodialysis patients: A comparison of 2 sequentially treated cohorts. *Am J Kidney Dis* 2013;62:789-95
44. Mathurin P, Mouquet C, Poynard T, Sylla C, Benalia H, Fretz C, Thibault V, Cadranet JF, Bernard B, Opolon P, Coriat P, Bitker MO: Impact of hepatitis B and C virus on kidney transplantation outcome. *Hepatology* 1999;29:257-263
45. Paramesh AS, Davis JY, Mallikarjun C, Zhang R, Cannon R, Shores N: Kidney transplantation alone in ESRD patients with hepatitis C cirrhosis. *Transplantation* 2012;94:250-254
46. Campos S, Parsikia A, Zaki RF, Ortiz JA: Kidney transplantation alone in ESRD patients with hepatitis C cirrhosis. *Transplantation* 2012;94:e65-66
47. Covic A, Gusbeth-Tatomir P, Goldsmith D: Arterial stiffness in renal patients: An update. *Am J Kidney Dis* 2005;45:965-977
48. Preiksaitis JK, Cockfield SM, Fenton JM, Burton NI, Chui LW: Serologic responses to hepatitis C virus in solid organ transplant recipients. *Transplantation* 1997;64:1775-1780
49. Althaf MM, Abdelsalam MS, Rashwan M, Nadri Q: Acute hepatitis C infection in a renal transplant recipient: Primacy of the liver or kidney? *BMJ Case Rep* 2014;2014. pii: bcr2014203643
50. Rogachev B, Vorobiov M, Shnaider A, Hausmann M, Zlotnik M, Basok A: Acute viral hepatitis (C - genotype 6a and B) acquired during kidney transplantation by two patients and review of the literature. *Clin Nephrol* 2009;72:482-487
51. Siddiqui AR, Abbas Z, Luck NH, Hassan SM, Aziz T, Mubarak M, Naqvi S, Rizvi S: Experience of fibrosing cholestatic hepatitis with hepatitis C virus in kidney transplant recipients. *Transplant Proc* 2012;44:721-724

52. Delladetsima I, Psychogiou M, Sypsa V, Psimenou E, Kostakis A, Hatzakis A, Boletis JN: The course of hepatitis C virus infection in pretransplantation anti-hepatitis C virus-negative renal transplant recipients: A retrospective follow-up study. *Am J Kidney Dis* 2006;47:309-316
53. Fabrizi F, Lunghi G, Dixit V, Martin P: Meta-analysis: Anti-viral therapy of hepatitis C virus-related liver disease in renal transplant patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:1413-1422
54. Wei F, Liu J, Liu F, Hu H, Ren H, Hu P: Interferon-based anti-viral therapy for hepatitis C virus infection after renal transplantation: An updated meta-analysis. *PLoS ONE* 2014;9:e90611
55. Sharma RK, Bansal SB, Gupta A, Gulati S, Kumar A, Prasad N: Chronic hepatitis C virus infection in renal transplant: Treatment and outcome. *Clin Transplant* 2006;20:677-683
56. Pageaux G-PP, Hilleret M-NN, Garrigues V, Bismuth M, Audin-Mamlouk H, Zarski J-PP, Mourad G: Pegylated interferon-alpha-based treatment for chronic hepatitis C in renal transplant recipients: An open pilot study. *Transpl Int* 2009;22:562-567
57. Aljumah AA, Saeed MA, Al Flaiw AI, Al Traif IH, Al Alwan AM, Al Qurashi SH, Ghamdi GA, Hejaili FF, Balwi MA, Sayyari AA: Efficacy and safety of treatment of hepatitis C virus infection in renal transplant recipients. *World J Gastroenterol* 2012;18:55-63
58. Sanai FM, Mousa D, Al-Mdani A, Al-Shoail G, Al-Ashgar H, Al Meshari K, Al-Qahtani A, Saadeh M, Bzeizi KI, Aleid H: Safety and efficacy of peginterferon- α 2a plus ribavirin treatment in renal transplant recipients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2013;58:1096-1103
59. Knapstein J, Galle PR, Zimmermann T: Antiviral triple therapy with boceprevir in a chronic hepatitis C haemodialysis patient awaiting kidney re-transplantation. *Dig Liver Dis* 2014;46:88-89
60. Wiegand J, Maasoumy B, Buggisch P, Buslau A, Schiefke I, Berg T, Wedemeyer H, Sarrazin C, Hinrichsen H: Letter: Telaprevir triple therapy in chronic hepatitis C genotype 1 patients receiving haemodialysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:1342-1344
61. Dumortier J, Guillaud O, Gagnieu M-CC, Janbon B, Juillard L, Morelon E, Leroy V: Anti-viral triple therapy with telaprevir in haemodialysed HCV patients: Is it feasible? *J Clin Virol* 2013;56:146-149
62. Kaya S, Aksoz S, Baysal B, Ay N, Danis R: Evaluation of telaprevir-containing triple therapy in the treatment of chronic hepatitis C in hemodialysed patients. *Infect Dis (Lond)* 2015;47:658-661
63. Perumpail RB, Wong RJ, Ha LD, Pham EA, Wang U, Luong H, Kumari R, Daugherty T, Higgins J, Younossi Z, Kim W, Glenn J, Ahmed A: Sofosbuvir and simeprevir combination therapy in the setting of liver transplantation and hemodialysis. *Transpl Infect Dis* 2015;17:275-278
64. Pawlotsky JM: New hepatitis C virus (HCV) drugs and the hope for a cure: Concepts in anti-HCV drug development. *Semin Liver Dis* 2014;34:22-29
65. Slim J, Scangarello N, Samaha P, Dazley J: A case of sustained virologic response of HCV with telaprevir-based therapy in a patient with HIV and end stage kidney disease. *Int J STD AIDS* 2014;25:830-832
66. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2014;60:392-420
67. Mauss S, Hueppe D, Alshuth U: Renal impairment is frequent in chronic hepatitis C patients under triple therapy with telaprevir or boceprevir. *Hepatology* 2014;59:46-48
68. Poordad F, McCone J, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, Jacobson IM, Reddy K, Goodman ZD, Boparai N, DiNubile MJ, Sniukiene V, Brass CA, Albrecht JK, Bronowicki JP: Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1195-1206
69. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, Poordad F, Goodman ZD, Sings HL, Boparai N, Burroughs M, Brass CA, Albrecht JK, Esteban R: Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1207-1217
70. Treitel M, Marbury T, Preston RA, Triantafyllou I, Feely W, O'Mara E, Kasserra C, Gupta S, Hughes EA: Single-dose pharmacokinetics of boceprevir in subjects with impaired hepatic or renal function. *Clin Pharmacokinet* 2012;51:619-628
71. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, Focaccia R, Younossi Z, Foster GR, Horban A, Ferenci P, Nevens F, Müllhaupt B, Pockros P, Terg R, Shouval D, van Hoek B, Weiland O, Heeswijk R, Meyer S, Luo D, Boogaerts G, Polo R, Picchio G, Beumont M: Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011;364:2417-2428
72. Matthews SJ, Lancaster JW: Telaprevir: A hepatitis C NS3/4A protease inhibitor. *Clin Ther* 2012;34:1857-1882
73. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, Schultz M, Davis MN, Kayali Z, Reddy K, Jacobson IM, Kowdley KV, Nyberg L, Subramanian G, Hyland RH, Arterburn S, Jiang D, McNally J, Brainard D, Symonds WT, McHutchison JG, Sheikh AM, Younossi Z, Gane EJ: Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2013;368:1878-1887
74. Forns X, Lawitz E, Zeuzem S, Gane E, Bronowicki JP, Andreone P, Horban A, Brown A, Peeters M, Lenz O, Ouwerkerk-Mahadevan S, Scott J, Rosa G, Kalmeijer R, Sinha R, Beumont-Mauviel M: Simeprevir with peginterferon and ribavirin leads to high rates of SVR in patients with HCV genotype 1 who relapsed after previous therapy: A phase 3 trial. *Gastroenterology* 2014;146:1669-79.e3
75. Bunchorntavakul C, Maneerattanaporn M, Chavalitdhamrong D: Management of patients with hepatitis C infection and renal disease. *World J Hepatol* 2015;7:213-225
76. Tischer S, Fontana RJ: Drug-drug interactions with oral anti-HCV agents and idiosyncratic hepatotoxicity in the liver transplant setting. *J Hepatol* 2014;60:872-884
77. Kiser JJ, Burton JR, Everson GT: Drug-drug interactions during antiviral therapy for chronic hepatitis C. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10:596-606
78. Dick TB, Lindberg LS, Ramirez DD, Charlton MR: A clinician's guide to drug-drug interactions with direct-acting antiviral agents for the treatment of hepatitis C viral infection. *Hepatology* 2016;63:634-643