

Böbrek Nakli Sonrası Hepatit C Virüs Enfeksiyonu Tedavisi ve İlaç Etkileşimleri; Olgu ve Literatürün Gözden Geçirilmesi

Treatment of Hepatitis C Virus Infection and Drug Interactions After Kidney Transplantation; Case Presentation and Review of the Literature

ÖZ

Yeni direkt etkili antiviraller ile hepatit-C virüs (HCV) enfeksiyonunun etkin tedavisi mümkün olabilmektedir. Böbrek nakli sonrası ortaya çıkan veya nüks eden HCV enfeksiyonu tedavisi özenli bir yaklaşım gerektirir. Uygun tedavi seçimi yanında ilaç etkileşimleri de iyi bilinmelidir. Bu olgu sunumu ve literatür derlemesinde, HCV için tedavi başlandığı dönemde kalsinorin inhibitörü toksisitesi gelişen bir olguyu tanımlarken, böbrek nakli sonrası antiviral tedavide ilaç etkileşimlerine dikkat çekmeyi amaçladık. Kırk-sekiz yaşında böbrek nakilli erkek olgu genotip-1b nüks HCV enfeksiyonu için tedavi başlanması sonrasında ritonavir ile ilaç etkileşimine bağlı akut, şiddetli takrolimus toksisitesi nedeniyle takip edildi. Antiviral tedavi ve takrolimus kullanımı durduruldu. Klinik düzelme olduktan sonra hasta düşük doz siklosporin-A (CsA) eşliğinde antiviral tedavi alabildi ve sürdürülebilir viral yanıt elde edildi. Böbrek nakli alıcılarında uygun antiviral kombinasyonu seçerken HCV genotipi ve klinik özelliklerin yanı sıra immunosupresif ilaçlarla olası etkileşimlerin de dikkate alınması gerekeceği için, bu olgular hepatolog ve transplant nefroloğu tarafından yakın izlenmelidir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Böbrek nakli, Hepatit C virüs, İlaç etkileşimleri, Takrolimus, Ritonavir

ABSTRACT

New direct acting antiviral agents are quite effective in treating hepatitis-C virus infection (HCV). Treating HCV that occurs or relapses after kidney transplantation necessitates a heedful approach for selecting the proper antiviral alternatives with respect to possible drug interactions. Here we want to lay emphasis on drug interactions in kidney transplant recipients along with a case that developed calcineurin inhibitor toxicity after initiation of anti-HCV treatment. A 48-year-old male was admitted after acute severe toxicity with tacrolimus due to a drug interaction with an antiviral regimen including ritonavir for relapsing genotype-1b HCV infection. Cessation of tacrolimus and antiviral therapy provided recovery. Sustained viral response was achieved with the same antiviral regimen with conversion to very low dose cyclosporine-A (CsA). Selection of a proper anti-HCV treatment combination for kidney transplant recipients requires consideration of the viral genotype, clinical features and possible drug interactions with immunosuppressives. These patients must therefore be followed by a hepatologist as well as a nephrologist.

KEY WORDS: Renal transplantation, Hepatitis C virus, Drug interactions, Tacrolimus, Ritonavir

GİRİŞ

Kronik hepatit C virüs (HCV) enfeksiyonu böbrek nakli alıcıları için gerek nakil öncesi hazırlık aşamasında gerekse nakil sonrası dönemde önem arz edebilen bir konudur. Yeni çıkan direkt etkili antiviral ilaçların kullanıma girmesi ile nakil sonrası HCV tedavisinde büyük aşama elde edilmiş-

tir. Nakil öncesi mevcut olan HCV için viral yükün ortadan kaldırılması tercih edilmektedir (1,2). Böbrek nakli sonrası dönemde gösterilen HCV enfeksiyonunun tedavisi ise daha özenli bir yaklaşım gerektirir. Dolayısıyla uygun ilaç seçimi yanında, bu ilaçların olası yan etkileri ve ilaç etkileşimleri de iyi bilinmelidir. Bu noktadan hareketle, HCV tedavisi başlangıcında ilaç etkileşimi ve

Ertuğrul ERKEN¹
Orçun ALTUNÖREN¹
Didem TÛTÛNCÛ²
Muhammed ÇİFTÇİOĞLU²
Songül İŞIKTAŞ²
Selma GÛLER³
Özkan GÛNGÖR¹

- 1 Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye
- 2 Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye
- 3 Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye



Geliş Tarihi : 13.03.2017

Kabul Tarihi : 27.03.2017

Yazışma Adresi:

Ertuğrul ERKEN

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı,

Kahramanmaraş Türkiye

Tel : +90 356 212 95 00

E-posta : ertugrulerken@hotmail.com

takrolimus toksisitesi gelişen böbrek nakilli bir olguyu takdim etmeyi ve beraberinde nakil sonrası HCV tedavisindeki bilgileri gözden geçirmeyi amaçladık.

OLGU SUNUMU

Kırk sekiz yaşındaki böbrek nakilli erkek olgu nüks HCV enfeksiyonu için tedavi başlanırken tarafımıza danışılmış; direkt etkili antiviral tedavisi de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 12.5/75/50 mg ve dasabuvir 250 mg günde ikişer doz olarak planlanmıştı. Olgunun böbrek nakli idame tedavisinde kullandığı ilaçlar: Tacrolimus 2.5 mg/gün, mikofenolat 1000 mg/gün, prednizolon 10 mg/gün, verapamil 120 mg/gün şeklinde idi. Tacrolimus dozu 1 mg/gün şeklinde azaltılıp, verapamil ise beta-bloker ile değiştirildi. İlaç etkileşimi daha düşük olabilecek bir antiviral kombinasyon düşünülmesi açısından intaniye bölümüne danışılırken, olguya yakın takipte olması tembih edildi.

Beş gün sonraki kontrol vizitine gelemeyen olgu, 2 hafta kadar sonra bulantı, kusma, baş ağrısı, kol ve bacaklarda uyuşma ve kuvvetsizlik yakınmaları ile yaptığı acil başvuruda, akut böbrek hasarı (ABH), hiperpotasemi, nöropati ve hiperglisemi nedeniyle kliniğe yatırıldı (serum kreatinin 2.7 mg/dL, potasyum 7.5 mEq/L, glukoz 547 mg/dL). Geliş fizik muayenesinde kan basıncı: 170/90 mm Hg, Nabız: 88/dakika, solunum sayısı 16/dakika, boyu 170 cm, vücut kitle indeksi 23 kg/m² idi. Sol inguinal bölgede renal grefti, sol ön kolda arteriyovenöz fistülü olan olgunun kardiyovasküler ve pulmoner sistem muayenelerinde ilave özellik saptanmadı. Her iki üst ve alt ekstremitte kas kuvveti 4/5 olarak değerlendirildi.

Geçmiş tıbbi öyküsünde; On sekiz sene önce hipertansif nefroskleroz ve son dönem böbrek yetersizliği (SDBY) tanısı aldığı, uzun süre kronik hemodiyaliz programında olduktan sonra 4 yıl evvel kadaverik donörden böbrek nakli olduğu kaydedildi. On yıl önce HCV için pegile-interferon tedavisi gören olgunun 30 paket-yıl sigara kullanımı, koroner arter hastalığı ve appendektomi anamnezleri de mevcuttu. Soygeçmişinde özellik saptanmadı.

Kalsinorin inhibitörü toksisitesi olarak değerlendirilen hastanın kullanmakta olduğu takrolimus ve antiviral tedavi rejimi kesildi. İntravenöz izotonik hidrasyon ve insülin tedavisi başlandı. İdrar çıkışı arttı ve hemodiyaliz gereksinimi olmadı. Takibinde kusma ve nörolojik bulgular dahil tüm şikayetleri ortadan kalktı. Serum kreatinin değeri klinik izlemin ancak ikinci haftasında bazal düzeyi olan 1.4 mg/dL'ye (GFR; CKD-EPI: 68 ml/dk/1.73m²) indi. Olgunun yatış sırasında ve klinik takipteki laboratuvar değerleri Tablo I'de gösterilmektedir.

Diğer laboratuvar testlerinde EKG sinüs ritminde ve hafif T sivrililiği olup, akciğer grafisi doğaldı. Ekokardiyografide sol ventrikül hipertrofisi izlendi. İdrar mikroskopisinde özellik yoktu. Ultrasonografide ise nakil böbreğin boyutu, parankimi ve toplayıcı sistemi tabii olarak değerlendirildi.

TARTIŞMA

Yakın geçmişe kadar ogan nakli hazırlık aşamasındaki HCV pozitif SDBY olguları sadece pegile-interferon (IFN) ile tedavi edilebiliyor, ciddi ve kalıcı olabilen anemi riski nedeniyle IFN/ribavirin kombinasyonu kullanılamıyordu. Böbrek nakli sonrası HCV tedavisinde ise IFN kullanmak mümkün olmuyordu. Çünkü IFN immün sistemi aktive ederek akut rejeksiyon riski ortaya çıkarıyordu (2,3). Özellikle son 4 yılda birçok araştırma ile etkinliği kanıtlanan direkt etkili antiviral kombinasyonlar ise HCV enfeksiyonunun uzun süreli tedavisini, hatta eradikasyonunu mümkün kıldı. Bu ilaçların kullanımıyla, böbrek nakli öncesi veya sonrası dönemde de HCV enfeksiyonunun başarı ile tedavi edilebildiği görüldü (1,2).

En sık kullanılan antiviral seçenekler; sofosbuvir içeren kombinasyonlar (ledipasvir, daclatasvir veya simeprevir ile) ve 3D rejimi olarak adlandırılan ritonavir ile güçlendirilmiş omistasvir, paritaprevir, dasabuvir kombinasyonudur. Tedavi süresi genellikle 12 haftadır. Bu seçenekler en yaygın genotip olan HCV genotip-1b'yi yüksek başarı ile tedavi ederken, genotip-1a ve genotip-2 hastalarda etkinliği artırmak için kombinasyonlara ribavirin ilave edilebilir (4-6).

Güncel antivirallerin eş zamanlı kullanılan kalsinorin inhibitörleri veya MToR (Mammalian Target of Rapamycin) inhibitörleri etkileşimine girebilmesi yan etki tehlikesi oluşturur (4). İlaç etkileşimi özellikle kalsinorin inhibitörlerinin metabolizma süreçlerinde ortaya çıkmaktadır. Bildiğimiz gibi sitokrom P450 enzimi (CYP450) ve özellikle de 3A4 tipi (CYP3A4) ve P-glikoprotein (P-gp) karaciğerde ve gastrointestinal sistemde kalsinorin inhibitörlerinin ilk geçiş eliminasyonuna neden olmaktadır. Dolayısıyla CYP3A4 veya P-gp inhibisyonu serum kalsinorin inhibitör düzeylerinde çok hızlı yükselmeye neden olabilmektedir (1,4).

Klinik çalışmalar böbrek nakli sonrası HCV enfeksiyonu tedavisinde güncel antiviral kombinasyonların başarı oranları ve idame immünosupressif ilaçlarla olan ilaç etkileşimleri hakkında önemli bilgiler sağlamıştır. Birçok çalışmada sofosbuvir ile daklatasvir, simeprevir veya ledipasvir kombinasyonlarının böbrek nakli sonrası HCV enfeksiyonunun çok etkin tedavi edilebildiği görülmüştür. Sofosbuvir temelli bu tedavilerle yapılan çalışmalarda HCV genotip-1 hastalar için sürdürülebilir viral yanıt %88 ile %100 arasında değişirken, başarı elde edilemeyenlerin sirotik olgular olduğu görülmektedir. Ilımlı ilaç etkileşimleri dolayısıyla kalsinorin inhibitörü kullanan olgularda doz ayarlaması gerekebileceğine işaret edilmiştir. Serum düzeyleri 2-4 kat civarında yükselebildiğinden, 2 hafta ara ile kalsinorin inhibitör düzeyinin bakılması akılcı olabilir. Simeprevir ile birlikte kullanımda siklosporin-A (CsA) ile daha ciddi ilaç etkileşimi olacağı hatırlanmalıdır (1,4,7,8).

Gentil ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada yine böbrek nakli sonrası tedavi edilen HCV pozitif 119 hastada antiviral tedavilerin etkinliği, ilaç etkileşimleri ve yan

etkileri değerlendirilmiştir. Olguların %91'inde sofosbuvir ile ledipasvir, simeprevir veya daclatasvir gibi bir ilacın kombinasyonu kullanılmıştır. Yüksek antiviral etkinliği olan ritonavir ile güçlendirilmiş 3D rejiminin ise ancak %7 olguda tercih edilmiş ve 20 hastada ilave ribavirin kullanılmıştır. Antiviral tedaviyi tamamlayan olguların hepsinde sürdürülebilir viral yanıt elde edilirken, 7 hastada antiviral tedavinin kesilmesi gerekliliği ortaya çıkmıştır. Tedavinin kesilmesinin sebepleri ise ribavirin ilişkili anemi ve 3D rejiminin kullanıldığı hastalardaki kalsinorin toksisitesidir (9).

3D rejimi (ombitasvir, paritaprevir, ritonavir ve dasabuvir) içerdği ritonavir dolayısıyla çok güçlü CYP3A4 inhibisyonu

yapmakta ve kalsinorin inhibitörü düzeylerini çok artırmaktadır. Bu nedenle kalsinorin inhibitörü kullanan böbrek nakli alıcılarında mümkünse tercih edilmemelidir. Takrolimus ile ilaç etkileşimi çok daha fazla olduğundan ötürü, ritonavir ile birlikte kalsinorin inhibitörü kullanılacaksa takrolimus yerine CsA tercih etmek daha akılcı olabilir. Ritonavir ile eş zamanlı kullanımda takrolimus serum düzeyinin 57 kata kadar ve CsA serum düzeyinin 6 kat kadar yükselebildiği belirtilmiştir. 3D rejimi tercih etmek zorunda kalıncaksa, antiviral tedavi başlangıcında takrolimus dozunu 0.5mg/hafta olacak şekilde, CsA dozunu ise %80 oranında azaltarak kalsinorin inhibitörü düzeylerinin her hafta izlenmesi faydalı olur (4,9,10). Ritonavir

Tablo I: Olgunun başlangıçta ve klinik takipteki laboratuvar değerleri.

	Başlangıç	7. gün	14. gün
Test - (Birim)	Değer	Değer	Değer
BUN - (mg/dL)	46	34	28
Kreatinin - (mg/dL)	2,7	1,9	1,4
Na ⁺ - (mEq/L)	122	134	143
K ⁺ - (mEq/L)	7,5	5,7	4,9
pH - (-log α H ₊)	7,23	7,41	-
HCO ₃ ⁻ - (mEq/L)	17	23	-
Glukoz - (mg/dL)	547	221	94
ALT - (U/L)	133	-	23
GGT - (U/L)	73	-	-
PTZ - (sn)	-	13	-
Albumin - (g/dL)	4	3,9	-
Ca ²⁺ - (mg/dL)	10	-	9,6
HPO ₄ ⁻ - (mg/dL)	2,9	-	3,2
Mg ²⁺ - (mg/dL)	1,3	-	2,3
Ürik asit - (mg/dL)	5,4	6	-
LDL - (mg/dL)	118	-	90
TG - (mg/dL)	168	-	149
WBC - (/mm ³)	9910	9570	-
Hb - (g/dL)	14,7	13,4	-
PLT - (/mm ³)	219000	203000	-
UPCR - (mg/g)	291	-	133
HCV-RNA - (IU/mL)	14167422	-	-
Takrolimus - (ng/mL)	72,3	18,4	5,2

BUN: Kan üre azotu, **ALT:** Alanin aminotransferaz, **GGT:** Gama glutamil transferaz, **PTZ:** Protrombin zamanı, **LDL:** Düşük dansiteli lipoprotein, **TG:** Trigliserit, **WBC:** Beyaz kan hücresi, **Hb:** Hemoglobün, **PLT:** Platelet, **UPCR:** İdrar protein/kreatinin oranı, **HCV-RNA:** Hepatit C virüs-ribonükleik asit

gibi çok güçlü CYP3A4 inhibisyonu yapacak diğer ilaçlara örnek olarak klaritromisin, ketokonazol, indinavir ve atazanavir sayılabilir (11).

MToR inhibitörü kullanan olguların HCV enfeksiyonu tedavisinde de önemli ilaç etkileşimi ortaya çıkabilir. Everolimus ile ritonavirin eş zamanlı kullanılmaması tavsiye edilir. Everolimus ilişkili toksisite riski çok yüksektir. Simeprevir beraber kullanımında ise sirolimus serum düzeyi için yakın takip gerekebilir (4).

Böbrek nakli sonrası genotip-1 HCV tedavisinde tercih edilmesi gereken sofosbuvir/ledipasvir ve sofosbuvir/simeprevir gibi kombinasyonlar, böbrek nakli öncesi evre 4-5 KBH (GFR<30 ml/dk) olgularda ise güvenli değildir. İleri evre KBH olguları ve kronik hemodiyaliz popülasyonunda başarıyla uygulanabilecek tedavi seçenekleri Ruby-1 ve C-Surfer çalışmalarında gösterildiği şekilde 3D rejimi ve daha yeni ilaçlar olan grazoprevir/elbasvir kombinasyonu gibi görülmektedir (12-14).

Takip ettiğimiz olguda 3D rejim başlanmadan önce alternatif antiviral kombinasyonu araştırılması ve yakın takip önerilmişti. Takibini geciktirmesiyle, takrolimus dozu azaltılıp, diltiazem (orta derece CYP3A4 inhibitörü) kullanımı durdurulduğu halde ritonavir ilişkili takrolimus toksisitesi gelişti. Olguda takrolimus toksisitesinin bütün özellikleri mevcuttu; gastrointestinal yakınmalar, insülin bağımlı diyabetes mellitus (insülin salınımını azalması), akut böbrek hasarı (renal vazokonstriksiyon, hipoksi), hiperkalemi, hipertansiyon (endotelin artışı) ve nörotoksisite (direkt nöron hasarı, endotel disfonksiyonu) (11,15,16). Bu nedenle hem antiviral tedavi hem de kalsinorin inhibitörü alımının durdurulması gerekti. Destek tedavisi ile kliniği düzelen olguya yeniden 3D antiviral rejim planlanmış olduğu için, ilaç etkileşimi daha ılımlı bir kalsinorin inhibitörü olan CsA gün aşırı 25 mg dozunda başlandı. Diğer idame immünoşüpressif tedavileri ile birlikte antiviral tedavinin 4. haftasında HCV-RNA negatif oldu, insülin tedavisi kesildi ve serum CsA düzeyi 105 ng/mL olarak kaydedildi. Antiviral tedavi bitiminde CsA dozu tekrar artırıldı.

Benzer ilaç etkileşimlerinde ortaya çıkabilecek akut kalsinorin inhibitörü toksisitesinin; beyin ödemi ve epileptik nöbet, hipertansif ensefalopati ve inme, hiperpotasemi ve ventriküler aritmiler gibi komplikasyonlarla hastanın yaşamını tehdit edebileceği unutulmamalıdır. Bu denli ağır olgularda beyin MR görüntüleme yapılmalı ve destek tedavisi ile birlikte transplante böbrekten biyopsi örneği alınmalıdır. ABH nedeniyle benzer bir olgunun hemodiyaliz gereksinimi de ortaya çıkabilir ancak hemodiyaliz tedavisi plazmadaki kalsinorin inhibitörlerini uzaklaştırmamaktadır (9,11,16). Takip ettiğimiz olguda hızlı klinik düzelme olduğu için bu uygulamalara ihtiyaç duyulmadı.

SONUÇ

Yeni antiviraller ile HCV enfeksiyonunun etkin tedavisi mümkün olabilmektedir. Böbrek nakli öncesi aktif olan HCV mutlaka tedavi edilmelidir. Ancak bu virüs böbrek nakli sonrası

da çoğalma evresine girebilir ya da nüks edebilir. HCV pozitif olan böbrek alıcılarında greft ömrü, olmayanlara göre daha kısadır. Greft kaybı da büyük oranda HCV ilişkili membranoproliferatif glomerülonefrite bağlı olmaktadır (3,9). Öyleyse HCV pozitif böbrek nakli alıcıları yakından takip edilmeli ve RNA pozitif olduğunda yeni antivirallerle tedavi edilerek sürdürülebilir viral yanıt sağlanmalıdır. Bu olgu sunumu ve literatür derlemesi, HCV için tedavi başlandığı dönemde kalsinorin inhibitörü toksisitesi gelişen bir olguyu tanımlarken, böbrek nakli sonrası HCV tedavisi ile ilgili bilgileri özetlemektedir.

Özellikle genotip-1 HCV enfeksiyonu sofosbuvir temelli kombinasyonlar ilaç etkileşimi açısından çok daha güvenlidir. Yine de kalsinorin inhibitörü ve MToR inhibitörü düzeylerinin izlenmesi ve uygun doz azaltımının yapılması gerekir. Ritonavir içeren 3D antiviral rejimi ise MToR inhibitörleri ile birlikte kullanılmamalı, Kalsinorin inhibitörleri ile tercih edilmemelidir. Mecbur kalındığında (örneğin düşük GFR), kalsinorin inhibitörü için ciddi doz azaltımı ve yakın takip ile kullanılabilir. Bu antiviral rejimin CsA ile olan ilaç etkileşimi takrolimustan daha ılımlıdır (1,4).

Böbrek nakilli bir olguda uygun antiviral kombinasyonu seçerken HCV genotipi ve klinik özelliklerin yanı sıra immünoşüpressif ilaçlarla olası etkileşimlerin de dikkate alınması gerekeceği için, bu olgular hepatolog ve transplant nefroloğu tarafından yakın izlenmelidir. Antiviral tedavi bitiminde azaltılmış olan immünoşüpressif dozlarının tekrar artırılması mutlaka hatırlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Kamar N, Marion O, Rostaing L, Cointault O, Ribes D, Lavyssièrè L, Esposito L, Del Bello A, Métivier S, Barange K, Izopet J, Alric L: Efficacy and safety of sofosbuvir-based anti-viral therapy to treat hepatitis C virus infection after kidney transplantation. *Am J Transplant* 2016;16:1474-1479
2. Rostaing L, Alric L, Kamar N: Use of direct-acting agents for hepatitis C virus-positive kidney transplant candidates and kidney transplant recipients. *Transpl Int* 2016;29:1257-1265
3. Morales JM: Hepatitis C and renal transplantation: Outcome of patients. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10:125-128
4. 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;63:634-443
5. Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, Rodriguez-Torres M, Younossi ZM, Corregidor A, DeJesus E, Pearlman B, Rabinovitz M, Gitlin N, Lim JK, Pockros PJ, Scott JD, Fevery B, Lambrecht T, Ouwerkerk-Mahadevan S, Callewaert K, Symonds WT, Picchio G, Lindsay KL, Beumont M, Jacobson IM: Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naïve patients: The COSMOS randomised study. *Lancet* 2014;15:384:1756-1765

6. Hézode C, Asselah T, Reddy KR, Hassanein T, Berenguer M, Fleischer-Stepniewska K, Marcellin P, Hall C, Schnell G, Pilot-Matias T, Mobashery N, Redman R, Vilchez RA, Pol S: Ombitasvir plus paritaprevir plus ritonavir with or without ribavirin in treatment-naïve and treatment-experienced patients with genotype 4 chronic hepatitis C virus infection (PEARL-I): A randomised, open-label trial. *Lancet* 2015;385:2502-2509
7. Sawinski D, Kaur N, Ajeti A, Trofe-Clark J, Lim M, Bleicher M, Goral S, Forde KA, Bloom RD: Successful treatment of hepatitis C in renal transplant recipients with direct-acting antiviral agents. *Am J Transplant* 2016;16:1588-1595
8. Lin MV, Sise ME, Pavlakis M, Amundsen BM, Chute D, Rutherford AE, Chung RT, Curry MP, Hanifi JM, Gabardi S, Chandraker A, Heher EC, Elias N, Riella LV: Efficacy and safety of direct acting antivirals in kidney transplant recipients with chronic hepatitis C virus infection. *PLoS One* 2016;14:11:e0158431
9. Gentil MA, González-Corvillo C, Perelló M, Zarraga S, Jiménez-Martín C, Lauzurica LR, Alonso A, Franco A, Hernández-Marrero D, Sánchez-Fructuoso A: Hepatitis C treatment with direct-acting antivirals in kidney transplant: Preliminary results from a multicenter study. *Transplant Proc* 2016;48:2944-2946
10. Kwo PY, Mantry P, Coackley E, Te HS, Vargas HE, Brown R Jr, Gordon F, Levitsky J, Terrault NA, Burton JR Jr, Xie W, Setze C, Badri P, Pilot-Matias T, Vilchez RA, Forns X: An interferon-free antiviral regimen for HCV after liver transplantation. *N Engl J Med* 2014; 371:2375-2382
11. Zununi Vahed S, Ardalan M, Samadi N, Omid Y: Pharmacogenetics and drug-induced nephrotoxicity in renal transplant recipients. *Bioimpacts* 2015;5:45-54
12. Suarez Benjumea A, Gonzalez-Corvillo C, Sousa JM, Bernal Blanco G, Suñer Poblet M, Perez Valdivia MA, Gonzalez Roncero FM, Acevedo P, Gentil Govantez MA: Hepatitis C virus in kidney transplant recipients: A problem on the path to eradication. *Transplant Proc* 2016;48:2938-2940
13. Pockros PJ, Reddy KR, Mantry PS, Cohen E, Bennett M, Sulkowski MS, Bernstein DE, Cohen DE, Shulman NS, Wang D, Khatri A, Abunimeh M, Podsadecki T, Lawitz E: Efficacy of direct-acting antiviral combination for patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and severe renal impairment or end-stage renal disease. *Gastroenterology* 2016;150:1590-1598
14. Roth D, Nelson DR, Bruchfeld A, Liapakis A, Silva M, Monsour H Jr, Martin P, Pol S, Londoño MC, Hassanein T, Zamor PJ, Zuckerman E, Wan S, Jackson B, Nguyen BY, Robertson M, Barr E, Wahl J, Greaves W: Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naïve and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4-5 chronic kidney disease (The C-SURFER study): A combination phase 3 study. *Lancet* 2015;386:1537-1545
15. Langsford D, Dwyer K: Dysglycemia after renal transplantation: Definition, pathogenesis, outcomes and implications for management. *World J Diabetes* 2015;6:1132-1151
16. Anghel D, Tanasescu R, Campeanu A, Lupescu I, Podda G, Bajenaru O: Neurotoxicity of immunosuppressive therapies in organ transplantation. *Maedica (Buchar)* 2013;8:170-175