

DOI: 10.4274/atfm.galenos.2019.63522

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2019;72(1):49-53

Hemodiyaliz Hastalarında Kronik Hepatit C Virüs Enfeksiyonu: Tedavi Sonuçları ve İlaç-İlaç Etkileşimleri Yönetimi

Chronic Hepatitis C Virus Infection in Hemodialysis Patients: Treatment Outcomes and Drug-drug Interactions Management

© Şiyar Erdoğan

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, Van, Türkiye

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı kronik hepatit C virüs (HCV) pozitif hemodiyaliz hastalarında paritaprevir/ritonavir/ombitasvir/dasabuvir (PROD), ledipasvir/sofosbuvir (LDV/SOF) ve peginterferon (Peg-IFN) alfa-2a tedavilerinin HCV enfeksiyonu eliminasyonundaki başarısının ve direkt etkili antiviral (DEA) alan hastaların eş zamanlı ilaç-ilaç etkileşimleri yönetiminin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: HCV genotip 1 ile enfekte 10 hastanın demografik özellikleri, komorbid hastalıkları, laboratuvar verileri ve aldıkları tedavi rejimi ve süreleri hastane kayıt sisteminden retrospektif taranarak kaydedildi. Hastalar aldıkları tedavi rejimine göre 3 gruba ayrıldı: PROD, LDV/SOF ve Peg-IFN. Tedavi süresince ve sonrasında virolojik yanıt, yan etkiler, biyokimyasal ve hematolojik parametreler ile ilgili veriler analiz edildi. Ayrıca DEA tedavi rejimi alan hastalarda eş zamanlı ilaç kullanımı ve etkileşimi değerlendirildi.

Bulgular: Ortanca yaş 48 (aralık, 21-74) yıl, hastaların 5'i (%50) kadındı. Hastaların 2'si (%20) LDV/SOF, 5'i (%50) PROD ve 3'ü (%30) Peg-IFN tedavisi aldı. Hastaların 6'sı (%60) daha önce tedavi deneyimli olup Peg-IFN tedavisine yanıtızlardı. Tüm hastalar kalıcı virolojik yanıt elde etti (%100). Bir yıllık takip süresi sonunda hastaların hiçbirinde HCV reaktivasyonu gerçekleşmedi ve böylece HCV hemodiyaliz ünitemizden elimine edildi. Hiçbir hasta tedavi süresince ilacın kesilmesine yol açan ciddi bir olumsuz olay yaşamadı. İlaç-ilaç etkileşimleri, DEA alan 7 hastanın 2'sinde tedavi başlangıcı ile birlikte modifiye edildi.

Sonuç: Hemodiyaliz hastalarındaki çoklu ilaç kullanımı ve komorbiditeler göz önüne alındığında nefrolog liderliğindeki multidisipliner yaklaşım tedaviye erişimin artması ve hastaların daha etkin yönetimini için çok önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Direkt Etkili Antiviral, Hemodiyaliz, Hepatit C Virüs, Kalıcı Virolojik Yanıt

Abstract

Objectives: The aim of this study was to evaluate the success of the paritaprevir/ritonavir/ombitasvir/dasabuvir (PROD), ledipasvir/sofosbuvir (LDV/SOF) and peginterferon (Peg-IFN) alfa-2a in the elimination of chronic hepatitis C virus (HCV) infection in HCV positive hemodialysis patients, and to assess the management of concomitant drug-drug interactions in patients receiving direct acting antiviral (DAA).

Materials and Methods: The demographical characteristics, comorbid diseases, laboratory data, and treatment regimen and duration of 10 patients who were infected with HCV genotype 1 were retrospectively screened from the electronic hospital records. The patients were divided into 3 groups according to treatment regimen: PROD, LDV/SOF and Peg-IFN. Data on virologic response, adverse events, and biochemical and hematological parameters during and after therapy were analyzed. Also, concomitant drug use and drug-drug interactions were evaluated in patients receiving DAA regimen.

Results: The median age was 48 (21-74) years, 5 (50%) of patients were female. 2 patients (20%) received LDV/SOF, 5 (50%) PROD and 3 (30%) Peg-IFN. Six of patients (60%) were HCV treatment-experienced and were failed to previous Peg-IFN therapy. All patients achieved sustained virologic response (100%). At the end of the one-year follow-up period, none of patients presented with HCV reactivation, and thus HCV was eliminated from our hemodialysis unit. No patient experienced serious adverse event leading to medication discontinuation during the course of treatment. Drug-drug interactions had to be modified with the treatment initiation in 2 out of 7 patients who received DAA.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Şiyar Erdoğan

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, Van, Türkiye

Tel.: +90 505 861 64 10 E-posta: siyarerdogmus@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-3787-6754

Geliş Tarihi/Received: 24.01.2019 Kabul Tarihi/Accepted: 27.02.2019

©Telif Hakkı 2019 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



Conclusion: When multidrug use and comorbidities in hemodialysis patients are considered, multidisciplinary approach led by nephrologist are very important for increased access to treatment and more effective management of patients.

Key Words: Direct Acting Antiviral, Hemodialysis, Hepatitis C Virus, Sustained Virologic Response

Giriş

Hepatit C virüs (HCV) enfeksiyonu kronik hemodiyaliz tedavisi uygulanan hastalarda yaygındır ve önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (1). Dünya Sağlık Örgütü tarafından 2013 yılında yayınlanan ve 1999-2005 yılları arasında kapsayan hastalık yükü çalışmasına göre ülkemiz Ortadoğu/Kuzey Afrika ülkeleri grubunda olup bu gruptaki ülkelerin prevalansı %3,6 ile orta düzeyde prevalans olarak sınıflandırılmıştır (2). Son araştırmalar, HCV seropozitif prevalansının gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerdeki diyaliz hastalarında sırasıyla %1,4-28,3 ve %4,7-41,9 arasında değiştiğini göstermektedir (3). Türk Nefroloji Derneği'nin 2017 yılı raporuna göre ülkemizde hemodiyaliz hastalarında HCV prevalansı %4'tür (4).

İnterferon bazlı tedavi döneminde, HCV ile enfekte olmuş hastaların sadece küçük bir kısmı, tedavinin düşük etkinliği ve zayıf tolere edilebilirliği nedeniyle antiviral tedavi görmüştür (5,6). Son yıllarda, HCV tedavisinde direkt etkili antiviral (DEA) ajanların klinik kullanıma girmesi hem genel popülasyonda hem de ileri evre böbrek yetmezliği olan hastalarda devrim niteliğindedir (7). İnterferon tedavisine kıyasla bu ilaçların kullanım kolaylığı yanı sıra, iyi tolere edilmeleri, düşük yan etki profili, yönetilebilir ilaç-ilaç etkileşimleri ve yüksek kalıcı virolojik yanıt (KVY) oranları ile güvenli ve etkili olduğu gösterilmiştir (8-15). DEA tedavi rejiminin doğru seçimi ve başarılı tedavisi için hastaların komorbiditeleri, eş zamanlı kullandıkları ilaçlar ve HCV genotipi önemlidir ve böylece her hasta için ne zaman ve kimin tedavi göreceğine dair uygun karar verilebilir (16,17).

Hepatik metabolizma, DEA ilaçların eliminasyonunda çok önemli bir rol oynar. Bu da karaciğer enzim aktivitelerinde değişikliklere neden olur ve eş zamanlı kullanılan diğer ilaçların eliminasyonunu değiştirir. İlaç-ilaç etkileşimleri, ilaçların etkinliklerinin artmasına ya da azalmasına neden olabileceği gibi yaşamı tehdit eden durumlara sebep olabilir (18). Hemodiyaliz hastaları; eşlik eden komorbiditeler, ileri yaş ve çoklu ilaç kullanımı düşünüldüğünde ilaç-ilaç etkileşim riski yüksek olan özel bir HCV hasta grubunu temsil etmektedir. Bu nedenle bu hastalarda tedavinin başarısı ayrıntılı bir değerlendirme ve multidisipliner yaklaşım gerektirmektedir. Bu çalışmanın amaçları; HCV pozitif hemodiyaliz hastalarında paritaprevir/ritonavir/ombitasvir/dasabuvir (PROD), ledipasvir/sofosbuvir (LDV/SOF) ve peginterferon (Peg-IFN) alfa-2a tedavilerinin HCV enfeksiyonunu elimine etmedeki başarısını ve DEA alan hastaların eş zamanlı ilaç-ilaç etkileşimleri yönetiminin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma Dizaynı ve Hastaların Seçimi

2013-2018 yılları arasında HCV enfeksiyonu tanısı koyulup tedavi verilmiş 10 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların demografik özellikleri, komorbid hastalıkları, laboratuvar verileri ve aldıkları tedavi rejimi ve süreleri hastane kayıt sisteminden kaydedildi. Hastaların hiçbiri HBV veya HIV ile koenfekte değildi. Hastalar aldıkları tedavi rejimine göre 3 gruba ayrıldı: PROD, LDV/SOF ve Peg-IFN. KVY tedavi bitiminden 12 hafta sonra HCV RNA negatifliği olarak değerlendirildi.

DEA tedavi rejimi alan hastalarda eş zamanlı kullanacakları ilaçlar tedavi öncesi ve sonrası olası ilaç-ilaç etkileşimleri açısından ilaç etkileşim sitesi: <https://www.hep-druginteractions.org> adresinden kontrol edildi (19).

Laboratuvar Değerlendirme

HCV RNA kopya sayısı bazal ve tedavinin 1, 3, 6 ve 12. aylarında değerlendirildi. Ayrıca tedavi bitiminden 12 hafta sonra KVY açısından bakıldı. Çalışma parametrelerinin izlem süre bir yıl olarak belirlendi. HCV genotipi ise tedaviye başlamadan önce değerlendirildi. Hastaların aylık hemodiyaliz vizitlerindeki değerlendirmesi; ayrıntılı tıbbi öykü, tedavi etkinliği, yan etkiler yanı sıra tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri ve ilaçlara genel bir bakışı içermektedir.

Uygulanan ilaçla ilişkili yan etkiler; herhangi bir yan etki, ciddi yan etki (hastane yatışı gerektiren, yaşamı tehdit eden olay veya ölüm) ve ilacın kesilmesine neden olacak ciddi bir olay olarak değerlendirildi. Çalışmaya katılan tüm hastalardan verilerinin kullanımına yönelik onamları alındı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz Statistical Package for Social Sciences (SSPS) version 16.0 (SSPS, Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı. Veriler, ortalama \pm standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum) olarak verildi. Takip süresince laboratuvar değerlerinde meydana gelen değişiklikler Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırıldı. P değeri <0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan hastaların (5 kadın/5 erkek) ortanca yaşı 48 (aralık, 21-74) yıldır. Hastaların 6'sı (%60) daha önce tedavi deneyimli hastalar olup Peg-IFN tedavisine yanıtızlardı, 4'ü (%40) ise tedavi naif idi. Tedavi alan 10 hastanın 1'i kompanse

karaciğer sirozu, 9'u non-sirostikti. İki (%20) hasta LDV/SOF, 5 (%50) hasta PROD ve 3 (%30) hasta Peg-IFN tedavisi aldı. Peg-IFN tedavisi, DEA tedavi rejimleri klinik kullanıma girmeden önce uygulanmıştı. Tedavi süresi Peg-IFN alan hastalarda 12 ay, LDV/SOF alan hastalarda 6 ay ve PROD alan hastalarda ise 3 ay idi. Hastaların bazal özellikleri Tablo 1'de verilmiştir. 10 hastanın 9'u tedavi sürecini tamamladı. PROD tedavisi alan kompanze karaciğer sirozlu 1 hastamızda tedavinin 1. ayı sonunda ölüm gerçekleşti ve bu tedavi ile ilişkisizdi.

Tedavi sürecinde PROD ve LDV/SOF alan hastalarda 3. ayın sonunda HCV RNA kopya sayısı negatif idi. Tüm hastalarda tedavi sırasında elde edilen negatif viremi ve HCV RNA negatifliği, tedavi kesilmesinden 12 hafta sonra negatif kaldı (KVY %100). Bir yıllık takip süresi sonunda hastaların hiçbirinde HCV reaktivasyonu gerçekleşmedi ve HCV diyaliz ünitemizden elimine edildi.

Tedavi süresi boyunca hiçbir hastada ilacın kesilmesine neden olacak ciddi bir yan etki saptanmadı. Peg-IFN alan hastalarda en sık halsizlik saptanırken, PROD ve LED/SOF alan hastalarda herhangi bir yan etki saptanmadı. Ayrıca tedavi süresince hiçbir hastada hematolojik parametrelerde anlamlı bir azalma ve ilaç ile ilişkili hepatotoksisite saptanmadı. Peg-IFN alan hastalarda eritropoetin ihtiyacında artış gözlemlenirken bu etki eritrosit replasmanına neden olmadı.

DEA tedavi rejimi alan 7 hastada eş zamanlı ilaç-ilaç etkileşimi durumu gözden geçirildi. PROD tedavisi alan 2 hastada yapılan değerlendirmede atorvastatin ve amiodaron eş zamanlı kullanılmaması gereken ilaçlar olarak değerlendirildi. Böylece tedavi başlangıcı ile eş zamanlı ilaçlar modifiye edildi. İlaç-ilaç etkileşimleri yönetimi Tablo 2'de verilmiştir.

Tartışma

Bu çalışmada, HCV genotip 1 ile enfekte 10 hemodiyaliz hastası retrospektif olarak incelendi. Hastaların 2'si (%20) LDV/SOF, 5'i (%50) PROD ve 3'ü (%30) Peg-IFN tedavisi aldı. Peg-IFN tedavisi alan hastalar, DEA tedavi rejimleri klinik kullanıma girmeden önceki tedavi alanları içermekteydi. Hastaların 6'sı (%60) tedavi deneyimli ve 4'ü (%40) tedavi naif hastalardı. Tedavi deneyimli olan hastalar Peg-IFN tedavisine yanıtız hastalardı. PROD tedavisi alan kompanze karaciğer sirozlu bir hastada tedavinin 1. ayı sonunda tedavi ile ilişkisiz ölüm gerçekleşti, diğer hastaların hiçbirisi tedavinin erken kesilmesine neden olacak ciddi bir olay yaşamadı. Hasta grubumuzda KVY oranı %100 idi. Peg-IFN tedavisi alan hastalarda en sık halsizlik saptanırken, LDV/SOF ve PROD tedavisi alan hastalarda tedavi genellikle iyi tolere edildi. Tedavi süresince, LDV/SOF ve PROD tedavisi alan hastalarda ilaç ile ilişkili hemoglobin değerlerinde anlamlı bir azalma ve karaciğer enzimlerinde anlamlı bir artış saptanmadı.

Peg-IFN bazlı rejimlerin hemodiyaliz hastalarındaki düşük etkinliği ve yüksek oranda erken tedavi sonlandırma oranı göz önüne alındığında, bu özel hasta grubunda DEA tedavi rejimleri sınırlı yan etkiler yanında iyi tolere edilmeleri, yönetilebilir ilaç-ilaç etkileşimleri ve yüksek KVY oranları nedeniyle tedavide büyük gelişme sağlamıştır (5,7). Kronik HCV tanısı almış hastalarda tedavi seçeneklerinin ve süresinin belirlenmesi için mutlaka HCV genotip tayini yapılmalı, hastaların tedavi naif veya tedavi deneyimli ve sirotik veya non-sirostik olup olmadıkları saptanmalıdır (20,21). Bizim çalışma grubumuzdaki hastaların 3'ü (%30) Peg-IFN bazlı tedavi çağında KVY elde ederken, 6'sı (%60) tedavi yanıtız veya tolere edememe nedeniyle erken tedavi sonlandırmıştır. Tedavi deneyimli olan hastalardan 2'si (%20) LDV/SOF, 4'ü (%40) ise PROD tedavisi almıştır. PROD tedavisi alan tüm hastalar genotip 1b ile enfekte iken, LDV/SOF alan hastaların sadece biri genotip 1a ile enfekte idi. Ayrıca çalışma hastalarımızdan sadece biri kompanze karaciğer siroz tanılı olup genotip 1b ile enfekte iken, diğer hastalarımız non-sirostikti.

Tablo 1: Hastaların bazal karakteristik özellikleri

Parametreler	Değerleri
Yaş (yıl) (ortanca, minimum-maksimum)	48 (21-74)
Cinsiyet (kadın/erkek)	5/5
HCV genotip, n (%)	
1a	2 (%20)
1b	8 (%80)
Bazal serum ALT, IU/mL (ortanca, minimum-maksimum)	13 (8-37)
Bazal HCV RNA, IU/mL (ortanca, minimum-maksimum)	62,500 (1,630-4,900,000)
Bazal hemoglobin miktarı, g/dL (ortanca, minimum-maksimum)	12,3 (9-13,6)
Bazal eritropoetin veya darbepoetin kullanımı, n (%)	7 (%70)
Diabetes mellitus, n (%)	3 (%30)
Hipertansiyon, n (%)	3 (%30)
Hiperlipidemi, n (%)	3 (%30)
Aritmi, n (%)	2 (%20)
Koroner arter hastalığı, n (%)	3 (%30)
Önceki antiviral tedavi öyküsü, n (%)	
Tedavi naif	4 (%40)
Tedavi deneyimli	6 (%60)
Antiviral tedavi rejimi, n (%)	
Paritaprevir/ritonavir/ombitasvir/dasabuvir	5 (%50)
Ledipasvir/sofosbuvir	2 (%20)
Peginterferon alfa-2a	3 (%30)
Antiviral tedavi süresi (ay)	
Paritaprevir/ritonavir/ombitasvir/dasabuvir	3
Ledipasvir/Sofosbuvir	6
Peginterferon alfa-2a	12

ALT: Alanin aminotransferaz HCV: Hepatit C virüsü

Tablo 2: İlaç-ilaç etkileşimi yönetimi

Hasta	Tedavi öncesi	Tedavi süresince
Hasta 1	-	Metoprolol aynı dozda Asetilsalisilik asit aynı dozda Darbepoetin dozu ayarlandı
Hasta 3	-	Eritropoetin dozu ayarlandı
Hasta 4	Atorvastatin kesildi	Metoprolol aynı dozda Asetilsalisilik asit aynı dozda Eritropoetin dozu ayarlandı
Hasta 5	Amiodaron kesildi	Metoprolol aynı dozda Asetilsalisilik asit aynı dozda Darbepoetin dozu ayarlandı
Hasta 8	-	-
Hasta 9	-	Asetilsalisilik asit aynı dozda
Hasta 10	-	-

Glomerüler filtrasyon hızı (GFH)<30 mL/dakika ileri evre kronik böbrek hastalığı (KBH) olan hastalarda SOF içeren bir tedavi rejiminin kullanımı ile ilgili veriler sınırlıdır, ancak HCV ile enfekte hemodiyaliz hastalarında SOF içeren kombinasyon tedavisinin etkin, güvenilir ve iyi tolere edildiği ile ilgili veriler literatürde mevcuttur (15,22-24). 2018 Kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) kılavuzunda, HCV ile enfekte diyaliz hastalarında ribavirinsiz, DEA bazlı bir tedavi önermektedir. Daha önceki kılavuz önerisinde olduğu gibi klinisyenler en güncel tedavi bilgileri için American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) ve European Association for the Study of the Liver (EASL)(EASL) kılavuzlarına başvurmalıdır önerisi yer almaktadır (25). GFH <30 mL/dakika olan hastalardaki güvenilirliği bilinmediği için SOF içeren kombinasyon tedavilerinin kullanım onayının olmadığı ve bu hastalarda ülkemizde bulunan PROD tedavisinin doz ayarlamasına gerek olmadan kullanılacağı bilinmelidir (21). Hasta grubumuzda 2 hasta LDV/SOF tedavi rejimi almış olup tedavi süresince herhangi bir yan etki ile karşılaşmadı ve KVV (%100) elde etti. Beş hastamız ise PROD tedavi rejimi aldı, KVV oranı ve tedavi toleransı literatürle uyumluydu (9,11,13,14,16).

HCV ile enfekte hemodiyaliz hastaları, DEA tedavi rejimlerine yönlendirilirken birçok komorbide ve birlikte eşlik eden ilacı olan bir grup hastayı temsil etmektedir. Olası ilaç etkileşimlerine göre tedavileri düzenlenen çoklu ilaç kullanan hastalara tedavi iyi anlatılmalı ve multidisipliner bir yaklaşım sergilenmelidir (16). Çalışma grubumuzdaki PROD tedavi rejimi verilen 5 hastanın 2'sinde tedavi öncesi yapılan ilaç-ilaç etkileşimi yönetiminde atorvastatin ve amiodaron eş zamanlı verilmemesi gereken ilaçlar olarak değerlendirildi. Amiodaron kullanımı, PROD tedavi rejimi ile tehlikeli bir ilaç-ilaç etkileşimine (yüksek plazma amiodaron seviyelerinde ciddi bradikardi ve kalp durması riski) yol açabileceğinden yapılan kardiyoloji konsültasyonu sonrasında amiodaron kesildi ve hasta beta bloker tedavisinde stabil kaldı.

Sonuç

DEA tedavilerin ortaya çıkması HCV ile enfekte olmuş hemodiyaliz hastalarında diyaliz ünitelerindeki geçişi azaltacak ve HCV enfeksiyonunu elimine edecektir. Bu tedavilerin kullanım kolaylığı, etkinliği ve güvenilirliği tedavide yeni bir çığır açmıştır. Diyaliz hastalarındaki çoklu ilaç kullanımı ve komorbiditeler göz önüne alındığında nefrolog liderliğindeki multidisipliner bir yaklaşım tedaviye erişimin artmasına yol açacak ve hastaların daha etkin yönetimini sağlayacaktır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Etik Kurul onayı alınmamıştır.

Hasta Onayı: Tüm hastalardan verilerin kullanımı için onamları alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Finansal Destek: Yazar tarafından finansal destek alınmadığı bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Goodkin DA, Bieber B, Jadoul M, et al. Mortality, Hospitalization, and Quality of Life among Patients with Hepatitis C Infection on Hemodialysis. Clin J Am Soc Nephrol. 2017;12:287-297.
2. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, et al. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. Hepatology. 2013;57:1333-1342.
3. Fabrizi F, Messa P. The epidemiology of HCV infection in patients with advanced CKD/ESRD: A global perspective. Semin Dial. 2019;32:93-98.
4. National Nephrology, Dialysis and Transplantation Registry Report of Turkey 2017.
5. Goodkin DA, Bieber B, Gillespie B, et al. Hepatitis C infection is very rarely treated among hemodialysis patients. Am J Nephrol. 2013;38:405-412.
6. Peck-Radosavljevic M, Boletis J, Besisik F, et al. Low-dose peginterferon alfa-2a is safe and produces a sustained virologic response in patients with chronic hepatitis C and end-stage renal disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2011;9:242-248.
7. Pagan J, Ladino M, Roth D. Treating hepatitis C virus in dialysis patients: How, when, and why? Semin Dial. 2019;32:152-158.
8. Feld JJ, Moreno C, Trinh R, et al. Sustained virologic response of 100% in HCV genotype 1b patients with cirrhosis receiving ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir for 12 weeks J Hepatol. 2016;64:301-307.
9. Pockros PJ, Reddy KR, Mantry PS, et al. 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.
10. Roth D, Nelson DR, Bruchfeld A, et al. 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.
11. Abad S, Vega A, Hernández E, et al. Universal Sustained Viral Response to the Combination of Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir and Dasabuvir with/without Ribavirin in Patients on Hemodialysis Infected with Hepatitis C Virus Genotypes 1 and 4. Am J Nephrol. 2017;45:267-272.
12. Gane E, Lawitz E, Pugatch D, et al. Glecaprevir and Pibrentasvir in Patients with HCV and Severe Renal Impairment. N Engl J Med. 2017;377:1448-1455.

13. Ponziani FR, Siciliano M, Lionetti R, et al. Effectiveness of Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir/Dasabuvir in Hemodialysis Patients With Hepatitis C Virus Infection and Advanced Liver Fibrosis: Case Reports *Am J Kidney Dis.* 2017;70:297-300.
14. Muñoz-Gómez R, Rincón D, Ahumada A, et al. Therapy with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir plus dasabuvir is effective and safe for the treatment of genotypes 1 and 4 hepatitis C virus (HCV) infection in patients with severe renal impairment: A multicentre experience. *J Viral Hepat.* 2017;24:464-471.
15. Surendra M, Raju SB, Sridhar N, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection in end stage renal disease patients: A prospective observational study. *Hemodial Int.* 2018;22:217-221.
16. Sperl J, Kreidlova M, Merta D, et al. Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir Plus Dasabuvir Regimen in the Treatment of Genotype 1 Chronic Hepatitis C Infection in Patients with Severe Renal Impairment and End-Stage Renal Disease: a Real-Life Cohort *Kidney Blood Press Res.* 2018;43:594-605.
17. Davis MI, Chute DF, Chung RT, et al. When and how can nephrologists treat hepatitis C virus infection in dialysis patients? *Semin Dial.* 2018;31:26-36.
18. Kalkan İ, Çınar G, Çelen MK, et al. Drug-Drug Interaction Management in Hepatitis C Treatment. *J Ankara Univ Fac Med* 2018;71:174-176.
19. Liverpool HEP Interactions. Available from: <https://www.hep-druginteractions.org/checker>.
20. European Association for the Study of Liver. Recommendation on treatment of hepatitis C 2016. *J Hepatol.* 2017;66:153-194.
21. Aygen B, Demirtürk N, Türker N, et al. Management of Chronic Hepatitis C Virus Infection: A Consensus Report of the Study Group for Viral Hepatitis of the Turkish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases-2017 Update. *Klinik Dergisi* 2017;30:2-36.
22. Singh T, Guirguis J, Anthony S, et al. Sofosbuvir-based treatment is safe and effective in patients with chronic hepatitis C infection and end stage renal disease: a case series. *Liver Int.* 2016;36:802-806.
23. Desnoyer A, Pospai D, Lê MP, et al. Pharmacokinetics, safety and efficacy of a full dose sofosbuvir-based regimen given daily in hemodialysis patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2016;65:40-47.
24. Singh A, Kumari S, Kumar P, et al. Sofosbuvir with NS5A inhibitors in hepatitis C virus infection with severe renal insufficiency. *J Viral Hepat.* 2018;25:1501-1506.
25. Jadoul M, Berenguer MC, Doss W, et al. Executive summary of the 2018 KDIGO Hepatitis C in CKD Guideline: welcoming advances in evaluation and management. *Kidney Int.* 2018;94:663-673.