

Tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis C en el paciente con enfermedad renal crónica

Juan J. Sánchez-Ruano

Servicio de Aparato Digestivo. Complejo Hospitalario de Toledo

Nefrología Sup Ext 2013;4(3):27-32

doi:10.3265/NefrologíaSuplementoExtraordinario.pre2013.Apr.12077

RESUMEN

Comparado con la población general, la hepatitis por el virus de la hepatitis C (VHC) es más frecuente en pacientes con enfermedad renal crónica. Por una parte, el VHC es un factor etiológico cada vez más aceptado de nefropatía y, por otra, los pacientes con enfermedad renal son un grupo de riesgo para contraer el VHC. Múltiples estudios demuestran el deterioro de la calidad de vida y la mayor morbimortalidad de los pacientes con insuficiencia renal que tienen asociada la infección por VHC, por lo que se debe valorar en ellos el tratamiento antiviral, especialmente en los candidatos a trasplante renal. El tratamiento habitual para la hepatitis C, la combinación de interferón pegilado y ribavirina, requiere en los pacientes con insuficiencia renal el ajuste de la dosis en función del deterioro de la función renal. Es controvertido el uso de la ribavirina, especialmente en los pacientes en hemodiálisis, por el riesgo de anemia hemolítica grave, aunque probablemente pueda utilizarse en dosis bajas, con estrecha monitorización y uso de eritropoyetina en dosis altas. El tratamiento antiviral obtiene en los pacientes con insuficiencia renal unos resultados aceptables, en torno al 30-40 % de respuesta viral sostenida, aunque la elevada tasa de abandono condiciona la eficacia final. Los recientemente comercializados inhibidores de la proteasa, boceprevir y telaprevir, aunque no han sido utilizados en pacientes con insuficiencia renal, no parecen requerir ajuste de la dosis, aunque sus efectos secundarios hacen poco probable su utilización al menos de forma rutinaria en los pacientes con insuficiencia renal.

INTRODUCCIÓN

La hepatitis por el virus de la hepatitis C (VHC) constituye un problema de salud pública mundial, con una prevalencia global aproximada del 2,35 %, lo que representa un número de personas infectadas en todo el mundo en torno a 170 millones¹, siendo la principal causa de cirrosis y hepatocarcinoma y provocando alrededor de 350 000 fallecimientos al año², y constituye en la actualidad el principal motivo de trasplante hepático.

Si se compara con la población general, la hepatitis por VHC es más frecuente en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC)³. Se calcula que la incidencia anual es de 100 a 1000 veces superior a la de la población general y las tasas de prevalencia se sitúan entre el 3 % y el 80 %, según el área geográfica en la que nos encontremos. Y esto es debido a un motivo doble. Por una parte, cada vez existe mayor evidencia de la asociación entre infección por VHC y nefropatía⁴. En este sentido, varios estudios apuntan al VHC como factor de riesgo en la aparición de proteinuria o deterioro de la función renal⁵ y, de

entre las varias manifestaciones extrahepáticas que se han asociado con la hepatitis por VHC, destaca la glomerulonefritis asociada o no a crioglobulinemia mixta⁶, hasta tal punto que la gran mayoría de los pacientes con crioglobulinemia mixta esencial tienen infección por VHC y aproximadamente la mitad de los pacientes con VHC tienen crioglobulinas circulantes. Por otra, los enfermos con ERC acumulan múltiples factores de riesgo para contraer el VHC: son pacientes que con frecuencia presentan antecedentes transfusionales, reciben o han recibido tratamiento en unidades de hemodiálisis, en ocasiones han sido sometidos a trasplante renal y, en general, acumulan múltiples antecedentes de intervenciones médicas diagnóstico-terapéuticas, todos ellos factores de riesgo admitidos para la adquisición de la infección por el VHC. Es por ello por lo que en todas las guías clínicas aparecen los enfermos con ERC como subgrupo diana para la realización de *screening* del VHC^{7,8}.

La habitualmente lenta evolución de la hepatopatía crónica por VHC y la elevada morbimortalidad que presentan los pacientes con ERC dificulta conocer la historia natural de aquellos que tienen asociada la infección por VHC. No obstante, diversos estudios confirman el deterioro de la calidad de vida que supone la infección por VHC, así como la mayor mortalidad general y relacionada con la hepatopatía que presentan estos enfermos.

Correspondencia: Juan J. Sánchez Ruano

Servicio de Aparato Digestivo.
Complejo Hospitalario de Toledo.
jjsanchez@sescam.jccm.es

TRATAMIENTO DE LA HEPATOPATÍA CRÓNICA POR VIRUS DE LA HEPATITIS C

Durante los últimos años, hasta la comercialización de los inhibidores de la proteasa en el año 2011, el tratamiento de la hepatopatía crónica por VHC consistía en la asociación de interferón pegilado (pegIFN) y ribavirina (RBV), con dosis y duración en función del genotipo viral⁹. Con esta terapia se conseguía en los pacientes con función renal normal una respuesta viral sostenida en el 40-50 % de aquellos infectados con los genotipos 1 o 4 y en el 70-90 % en aquellos con genotipos 2 o 3, por lo que en principio podrían ser potenciales candidatos al tratamiento todos aquellos pacientes con hepatopatía crónica por VHC que no presentasen contraindicación para dicho tratamiento⁹. Sin embargo, en los pacientes con ERC este tratamiento presenta unas peculiaridades que es conveniente tener en cuenta.

Peculiaridades del tratamiento en la enfermedad renal crónica

Por una parte, el nivel de función renal juega un papel crucial en la farmacocinética de los fármacos antivirales frente al VHC, aumentando la vida media de los fármacos antivirales a medida que disminuye el filtrado glomerular. Debido a ello, en los pacientes con ERC aumentan los niveles sanguíneos del interferón, por lo que se debe ajustar la dosis con base en el deterioro de la función renal existente. Por otra parte, la anemia hemolítica que provoca la RBV puede ser especialmente peligrosa en los pacientes con insuficiencia renal avanzada, por lo que su utilización es controvertida y en el caso de usarse debe realizarse con estrictos controles.

Además, el perfil de efectos secundarios del tratamiento antiviral difiere del paciente con función renal normal, siendo en general la tolerancia a estos fármacos peor en el paciente con ERC.

Sin embargo, múltiples estudios demuestran el impacto negativo en la mortalidad global y en la de causa hepática en los pacientes VHC-positivos con ERC cuando se comparan con los pacientes VHC-negativos¹⁰⁻¹². Por otra parte, si el paciente es candidato a trasplante renal, existe un riesgo aumentado de progresión de la hepatopatía tras este¹³, añadido al riesgo de glomerulonefritis por inmunocomplejos relacionado con el VHC en el injerto¹⁴, y el riesgo de rechazo y pérdida del injerto en el caso de que se requiriese el uso de interferón tras el trasplante¹⁵, lo que en conjunto provoca que los pacientes trasplantados renales VHC-positivos presenten una supervivencia disminuida y una mayor tasa de fallo del injerto que los pacientes sin VHC. Pocos datos existen en cambio sobre el impacto que tiene la infección por VHC en la evolución de las primeras fases de la ERC.

Todas estas razones justifican al menos la valoración del tratamiento antiviral en el paciente con ERC, pero dados los incon-

venientes existentes, la decisión de tratar debe realizarse en el contexto de la situación clínica del paciente: edad, gravedad de la hepatopatía, posibilidades de respuesta al tratamiento, capacidad para tolerar sus efectos secundarios, comorbilidad asociada y en definitiva esperanza de vida existente, sopesando las potenciales ventajas e inconvenientes del tratamiento. Es por ello por lo que, en aquellos pacientes candidatos a trasplante renal, la indicación de terapia antiviral parece más clara^{7,8,16,17} y no parece que deba indicarse en aquellos pacientes con una supervivencia estimada menor de cinco años.

En este sentido, las guías clínicas, tanto de hepatólogos^{7,16} como de nefrólogos^{8,17}, coinciden en la importancia de valorar la necesidad de tratamiento antiviral en todos los pacientes con ERC e infección por VHC y en la indicación en aquellos con mejor pronóstico a largo plazo, como son los candidatos a trasplante renal. Sin embargo, donde existe menos coincidencia es en el tipo y pautas de tratamiento a utilizar, y ello es debido a que los datos existentes son limitados por la exclusión de los pacientes con insuficiencia renal en los grandes estudios de registro de los fármacos antivirales y que los estudios de tratamiento de pacientes con insuficiencia renal son escasos, incluyen un número bajo de pacientes y utilizan pautas heterogéneas de tratamiento, lo que impide extraer conclusiones válidas.

El tratamiento antiviral en la enfermedad renal crónica en las guías clínicas

Existe coincidencia entre hepatólogos y nefrólogos^{7,8} en la utilización en los pacientes con un filtrado glomerular estimado superior a 60 ml/min/1,73 m² de la misma pauta terapéutica que en los pacientes con función renal normal, es decir: pegIFN alfa-2b 1,5 µg/kg/semana o pegIFN alfa-2a 180 µg/semana + RBV 800-1200 mg/día durante 24-48 semanas en función del genotipo viral (24 semanas y 800 mg/día de RBV en los genotipos 2/3 y 48 semanas y 1000-1200 mg/día de RBV en los genotipos 1/4), dado que este deterioro de la función renal no tiene un impacto importante en la eficacia y la tolerabilidad de estos fármacos.

En los pacientes con un filtrado glomerular estimado mayor de 60 ml/min que no se encuentren en programa de hemodiálisis, existen pocos datos sobre el aclaramiento renal del interferón. Sin embargo, la evidencia disponible indica que parece razonable asumir que el aclaramiento del interferón debe estar reducido y se requiere un ajuste de su dosis. En este sentido, la Asociación Americana para el Estudio del Hígado (AASLD)⁷ recomienda utilizar una dosis menor de los fármacos antivirales: pegIFN alfa-2b 1 µg/kg/semana o pegIFN alfa-2a 135 µg/semana + RBV 200-800 mg/día (comenzando con la dosis menor e incrementándola si los efectos secundarios lo permiten). Las guías KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes)⁸ recomiendan la utilización de las mismas dosis de pegIFN,

pero desaconsejan la utilización de RBV si el filtrado glomerular es menor de 50 ml/min.

En el caso de los pacientes en hemodiálisis, existen suficientes datos en la literatura que apoyan la utilización de interferón estándar, siendo más limitados los datos existentes con pegIFN y muy escasos los estudios que han evaluado la terapia combinada con RBV, por lo que es difícil realizar recomendaciones definitivas. La AASLD recomienda la utilización de interferón estándar 3 mU x 3 veces/semana o pegIFN alfa-2b 1 µg/kg/semana o pegIFN alfa-2a 135 µg/semana asociado o no a una dosis baja diaria de RBV. Por el contrario, las guías KDIGO no recomiendan la utilización de RBV ni de pegIFN, inclinándose por el interferón estándar. Sin embargo, una reciente guía de la Asociación Japonesa de Diálisis¹⁷ destaca las ventajas del pegIFN sobre el interferón estándar en los pacientes en diálisis.

El objetivo del tratamiento es la erradicación viral con la intención de mejorar la supervivencia del paciente y la morbilidad asociada al VHC. La consecución de este objetivo antes del trasplante renal se asocia con una mejor evolución hepática, renal y en general de la supervivencia del paciente postrasplante¹⁸. Los datos sobre la eficacia del tratamiento del VHC en los pacientes con ERC son limitados. A continuación se exponen los estudios más relevantes con los distintos fármacos.

Eficacia y tolerancia del tratamiento antiviral en la enfermedad renal crónica

Interferón en monoterapia

El número de pacientes incluidos en los estudios es escaso, por lo que debemos acudir a los metaanálisis¹⁹⁻²⁴ para poder extraer conclusiones válidas, con las limitaciones de la heterogeneidad de dichos estudios, ya que la dosis de interferón utilizada varía entre 1 y 6 M tres veces por semana, con una duración también variable entre 12 y 48 semanas. En general, los estudios muestran unos porcentajes de respuesta viral sostenida en torno al 30-45 %, superiores a los conseguidos en los pacientes con función renal normal (tabla 1), aunque la tasa de abandonos es elevada (15-30 %), superior a la de pacientes con función renal normal, ambos hechos probablemente relacionados con los mayores niveles sanguíneos de interferón alcanzados por la disminución del aclaramiento renal en pacientes con ERC. Los mejores resultados parecen obtenerse cuando se utilizan dosis de al menos 3 M tres veces por semana durante al menos seis meses, la carga viral basal es más baja, la histología más leve y se consigue negativizar la carga viral en las primeras semanas de tratamiento²³⁻²⁵.

Tabla 1. Eficacia del tratamiento con interferón en monoterapia en la hepatopatía por VHC en el paciente con ERC

Autor (año)	Pauta	RVS
Koenig (1994)	5 M 3 vps 4 meses	30 % (11/37)
Pol (1995)	3 M 3 vps 6 meses	20 % (3/15)
Raptopoulou-Gigi (1995)	3 M 3 vps 6 meses	68 % (13/19)
Fernández (1997)	1,5-3 M 3 vps 6 meses	21 % (3/14)
Izopet (1997)	3 M 3 vps 6-12 meses	52 % (12/23)
Chan (1997)	3 M 3 vps 6 meses	27 % (3/11)
Huraib (1999)	3 M 3 vps 12 meses	71 % (12/17)
Campistol (1999)	3 M 3 vps 6 meses	42 % (8/19)
Espinosa (2001)	3 M 3 vps 12 meses	46 % (6/13)
Casnovas-Taltavull (2001)	1,5-3 M vps 12 meses	62 % (18/29)
Hanrotel (2001)	3 M 3 vps 12 meses	33 % (4/12)
Degos (2001)	1,5-3 M 3 vps 12 meses	19 % (7/37)
Kamar (2003)	3 M 3 vps 6-12 meses	38 % (21/55)
Rivera (2005)	3 M 3 vps 6-12 meses	40 % (8/20)
Mahmoud (2005)	3 M 3 vps 6 meses	44 % (8/18)
Ozdemir (2004)	3-6 M 3 vps 6-12 meses	40 % (8/20)
Grgurevic (2006)	3-5 M 3 vps 6 meses	40 % (6-15)
Buargub (2006)	3 M 3 vps 12 meses	26 % (9/35)
Rocha (2006)	3 M 3 vps 12 meses	22 % (10/46)
Vildrim (2006)	3 M 3 vps 6 meses	54 % (20/37)

RVS: respuesta viral sostenida; vps: veces por semana.

Interferón pegilado en monoterapia

La aparición del pegIFN supuso una mejora en la eficacia del tratamiento antiviral, así como una mayor comodidad para el paciente al poder administrarse la dosis una sola vez por semana. Los estudios farmacocinéticos demuestran que las concentraciones de pegIFN alcanzadas en los pacientes con ERC con dosis de pegIFN alfa-2b 1 µg/kg/semana o pegIFN alfa-2a 135 µg/semana son similares a las conseguidas con la dosis estándar en pacientes con función renal normal. Una vez más, los estudios en pacientes con ERC arrojan resultados muy variables en la eficacia y tolerabilidad del pegIFN (tabla 2). Los metaanálisis^{21,22,26} nos ofrecen unos porcentajes de respuesta viral sostenida de alrededor del 30-40 %, con una tasa de abandonos de entre el 20 y el 30 %, es decir, similares a los obtenidos con interferón estándar, por lo que se ha discrepado sobre su utilización en pacientes con ERC. Sin embargo, un estudio reciente²⁷ parece demostrar ventajas del pegIFN frente al interferón estándar tanto en eficacia como en tolerancia en pacientes con ERC. Al igual que con interferón estándar, la carga viral basal baja y la respuesta inicial parecen ser los factores predictivos de respuesta más importantes²⁷.

Interferón (estándar o pegilado) asociado a ribavirina

La asociación de RBV al interferón supuso un gran avance en el tratamiento del VHC en pacientes con función renal normal, aumentando significativamente la eficacia si se compara con las pautas previas a la aparición de la RBV. La combinación de pegIFN y RBV constituye la pauta de tratamiento universalmente aceptada hasta la aparición de los inhibidores de la proteasa en el año 2011, y aún hoy sigue siéndolo en los pacientes

con VHC genotipos no-1 y en muchos de los genotipo 1. Sin embargo, en pacientes con ERC, y sobre todo en aquellos en diálisis, la RBV presenta dificultades de manejo debido al riesgo de anemia hemolítica grave, dada la eliminación renal de este fármaco y que solo una pequeña fracción es eliminada por la diálisis. Este hecho provocó que durante muchos años la RBV estuviese contraindicada en los pacientes con insuficiencia renal, especialmente si el aclaramiento de creatinina es inferior a 50 ml/min. Sin embargo, varios estudios^{28,29}, aunque con escaso número de pacientes, han mostrado buenas tasas de respuesta y relativamente bajas tasas de abandono cuando se utiliza en dosis bajas en pacientes con insuficiencia renal. Cuando se utiliza junto al pegIFN se requiere una estrecha vigilancia de las cifras de hemoglobina y la utilización de altas dosis de eritropoyetina para el control de la anemia. Modelos farmacocinéticos indican que probablemente una dosis de 200 mg/día en pacientes con insuficiencia renal grave y 200 mg alternando con 400 mg/día en pacientes con insuficiencia renal moderada pueden mantener unos niveles plasmáticos similares a los que consiguen los pacientes con función renal normal con la dosis estándar de RBV de 1000-1200 mg/día. Los escasos estudios existentes muestran una gran variabilidad en cuanto a la eficacia del tratamiento combinado (tabla 3) y a tasas de abandono (0-71 %). Un reciente metaanálisis³⁰ que incluyó diez estudios de pacientes en diálisis tratados con interferón y RBV mostró una respuesta viral sostenida del 56 % y una tasa de abandonos del 25 %.

Retratamiento de pacientes no respondedores a tratamiento previo

Aunque están claramente establecidas las indicaciones de retratamiento con pegIFN y RBV en pacientes con función renal

Tabla 2. Eficacia del tratamiento con pegIFN en monoterapia en la hepatopatía por VHC en el paciente con ERC

Autor (año)	Pauta	RVS (N)
Kokoglu (2006)	135 µg/semana 12 meses	75 % (12)
Russo (2006)	1 µg/kg/semana 12 meses	22 % (12)
	0,5 µg/kg/semana 12 meses	0 % (12)
Sporea (2006)	180 µg/semana 12 meses	30 % (12)
Kovic (2006)	135 µg/semana 12 meses	14 % (78)
Casnovas-Taltavull (2007)	135 µg/semana 12 meses	25 % (12)
Sikole (2007)	135 µg/semana 12 meses	36 % (14)
Espinosa (2007)	135 µg/semana 12 meses	0 % (9)
	1 µg/kg/semana 24 semanas	57 % (7)
Ayaz (2008)	135 µg/semana 12 meses	65 % (22)
Liu (2008)	135 µg/semana 24 semanas	48 % (25)
Akhan (2008)	135 µg/semana 12 semanas	50 % (12)
Tan (2010)	0,5 µg/kg/semana 4 semanas + 1 µg/kg/sem 20-44 semanas	50 % (34)
Köse (2012)	135 µg/semana 12 meses	50 % (38)

RVS: respuesta viral sostenida.

Tabla 3. Eficacia del tratamiento combinado de interferon en la hepatopatía VHC en el paciente con ERC

Autor (año)	Pauta	RVS (n)
IFN + RBV		
Bruchfeld (2001)	IFN- α 2b + RBV (200-400/D) 28 sem	17 % (6)
Mousa (2004)	IFN- α + RBV (200 3 vps) 24 sem	67 % (9)
	IFN- α + RBV (200 3 vps) 48 sem	36 % (11)
pegIFN + RBV		
Bruchfeld (2006)	pegIFN- α 2a/2b + RBV 24-48 sem	50 % (6)
Rendina (2007)	135 μ g/sem + 200 mg/d 24-48 sem	97 % (35)
Carriero (2008)	pegIFN- α 2a + RBV 48 sem	29 % (14)
Van Leusen (2008)	pegIFN- α 2a + RBV 24-48 sem	71 % (7)
Hakim (2009)	pegIFN- α 2a + RBV 48 sem	7 % (15)
Liu (2009)	pegIFN- α 2a + RBV 24-48 sem	60 % (35)

IFN: interferón; pegIFN: interferón pegilado; RBV: ribavirina; RVS: respuesta viral sostenida; vps: veces por semana.

normal que no han respondido a ciclos de tratamiento previo con interferón convencional, existen escasos datos que demuestren su eficacia y tolerabilidad en pacientes con ERC. Sin embargo, algún estudio ha conseguido buenos resultados tratando con pegIFN y dosis bajas de RBV a pacientes con ERC que no habían respondido a un tratamiento previo con interferón estándar²⁴.

Inhibidores de la proteasa asociados a interferón y ribavirina

Los recientemente comercializados inhibidores de la proteasa, boceprevir y telaprevir, han supuesto en los pacientes con genotipo 1 aumentar la eficacia en aproximadamente un 30 % sobre la pauta previa de pegIFN y RBV en pacientes con función renal normal. Estos fármacos no se han estudiado en pacientes con insuficiencia renal, aunque estudios farmacocinéticos³¹ parecen indicar que no es necesario ajustar su dosis en pacientes con ERC, y algún trabajo ha comunicado resultados preliminares esperanzadores³².

CONCLUSIONES

A modo de resumen podemos concluir que en los pacientes con filtrado glomerular superior a 60 ml/min la pauta de tratamiento frente al VHC debe ser similar a la que se utiliza en pacientes con función renal normal, es decir pegIFN alfa-2a en dosis de 180 μ g/semana o pegIFN alfa-2b en dosis de 1,5 μ g/kg/semana asociado a 800-1200 mg/día de RBV durante 24 o 48 semanas en función del genotipo viral. Si el filtrado glomerular es menor de 60 ml/min, debemos disminuir la dosis de pegIFN a 135 μ g/semana en el caso de que utilicemos pegIFN alfa-2a o a 1 μ g/kg/semana si empleamos pegIFN alfa-

2b. La RBV se debe utilizar con precaución, sobre todo si el filtrado glomerular es menor de 50 ml/min, en cuyo caso deben utilizarse dosis bajas (200 mg/día o alternando 200-400 mg/día) con estrecha monitorización de los niveles de hemoglobina, asumiendo que tendremos que utilizar eritropoyetina en altas dosis.

Conflictos de interés

El autor declara que no tiene conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clin Microbiol Infect* 2011;17:107-15.
2. World Health Organization. Hepatitis C Fact Sheet. June 2011.
3. Patel PR, Thompson ND, Kallen AJ, Arduino MJ. Epidemiology, surveillance, and prevention of hepatitis C virus infections in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2010;56:371-8.
4. Butt AA, Wang X, Fried LF. HCV infection and the incidence of CKD. *Am J Kidney Dis* 2011;57(3):396-402.
5. Aoufi Rabih S, García Agudo R, Tenías Burillo JM, Ruiz Carrillo F, González Carro P, Pérez Roldán F, et al. Microalbuminuria e insuficiencia renal en la infección crónica por el virus de la hepatitis C. *Gastroenterol Hepatol* 2012;35:309-16.
6. Morales JM, Morales E, Andrés A, Praga M, et al. Glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1999;8:205-11.
7. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB; American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009;49(4):1335-74.

8. Kidney Disease: Improving Global Outcomes. 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.
9. NIH Consensus Statement on Management of Hepatitis C: 2002. NIH Consensus and State-of-the-Science Statements 2002;19(3):1-46.
10. Nakayama E, Akiba T, Marumo F, Sato C. Prognosis of anti-hepatitis C virus antibody-positive patients on regular hemodialysis therapy. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:1896-902.
11. Fabrizi F, Dixit V, Messa P. Impact of hepatitis C on survival in dialysis patients: a link with cardiovascular mortality? *J Viral Hepat* 2012;19(9):601-7.
12. Fabrizi F, Takkouche B, Lunghi G, Dixit V, Messa P, Martin P. The impact of hepatitis C virus infection on survival in dialysis patients: meta-analysis of observational studies. *J Viral Hepat* 2007;14:697-703.
13. Aroldi A, Lampertico P, Montagnino G, Passerini P, Villa M, Campise MR, et al. Natural history of hepatitis B and C in renal allograft recipients. *Transplantation* 2005;79:1132-6.
14. Cruzado JM, Carrera M, Torras J, Grinyó JM. Hepatitis C virus infection and de novo glomerular lesions in renal allografts. *Am J Transplant* 2001;1:171-8.
15. Baid S, Tolkoﬀ-Rubin N, Saidman S, Chung R, Williams WW, Auchincloss H, et al. Acute humoral rejection in hepatitis C-infected renal transplant recipients receiving antiviral therapy. *Am J Transplant* 2003;3:74-8.
16. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011;55:245-64.
17. Akiba T, Hora K, Imawari M, Sato C, Tanaka E, Izumi N, et al. Guidelines 2011 Japanese Society for Dialysis Therapy Guidelines for the Treatment of Hepatitis C Virus Infection in Dialysis Patients. *Ther Apher Dial* 2012;16(4):289-310.
18. Cruzado JM, Casanovas-Taltavull T, Torras J, Baliellas C, Gil-Vernet S, Grinyó JM. Pretransplant interferon prevents hepatitis C virus-associated glomerulonephritis in renal allografts by HCV-RNA clearance. *Am J Transplant* 2003;3:357-60.
19. Fabrizi F, Dulai G, Dixit V, Bunnapradist S, Martin P. Meta-analysis: interferon for the treatment of chronic hepatitis C in dialysis patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:1071-81.
20. Russo MW, Goldsweig CD, Jacobson IM, Brown RS Jr. Interferon monotherapy for dialysis patients with chronic hepatitis C: an analysis of the literature on efficacy and safety. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1610-5.
21. 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.
22. 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;51:263-77.
23. Gordon CE, Uhlig K, Lau J, Schmid CH, Levey AS, Wong JB. Interferon for hepatitis C virus in hemodialysis - an individual patient meta-analysis of factors associated with sustained virological response. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1449-58.
24. Liu CH, Kao JH. Treatment of hepatitis C virus infection in patients with end-stage renal disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26:228-39.
25. Esforzado N, Campistol JM. Treatment of hepatitis C in dialysis patients. *Contrib Nephrol* 2012;176:54-65.
26. 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;82:768-75.
27. Liu CH, Liang CC, Lin JW, Chen SI, Tsai HB, Chang CS, et al. Pegylated interferon alpha-2a versus standard interferon alpha-2a for treatment-naive dialysis patients with chronic hepatitis C: a randomised study. *Gut* 2008;57:525-30.
28. Bruchfeld A, Lindahl K, Reichard O, Carlsson T, Schvarcz R. Pegylated interferon and ribavirin treatment for hepatitis C in haemodialysis patients. *J Viral Hepat* 2006;13:316-21.
29. Rendina M, Schena A, Castellaneta NM, Losito F, Amoroso AC, Stallone G, et al. The treatment of chronic hepatitis C with peginterferon alfa-2a (40 kDa) plus ribavirin in haemodialysed patients awaiting renal transplant. *J Hepatol* 2007;46:768-74.
30. 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(7):e263-9.
31. Van Heeswijk R, Vandevoorde A, Boogaerts G, De Paepe E, Van Solingen-Ristea R, Garg V, et al. The effect of severe renal impairment on the pharmacokinetics of the investigational HCV protease inhibitor telaprevir. *EASL 2011 Abstract* 648.
32. Dumortier J, Guillaud O, Gagnieu MC, Janbon B, Juillard L, Morelon E, et al. Anti-viral triple therapy with telaprevir in haemodialysed HCV patients: Is it feasible? *J Clin Virol* 2013;56(2):146-9.