

## Screening e management dei pazienti HCV positivi nell'ambulatorio della malattia renale cronica

### Articoli Originali

Giuseppe Gernone<sup>1</sup>, Francesco Detomaso<sup>1</sup>, Francesca Partipilo<sup>1</sup>, Silvia Gernone<sup>2</sup>

1 UOSVD di Nefrologia e Dialisi ASL Bari. P.O. "S. Maria degli Angeli" Putignano e "S. Giacomo" Monopoli. Sede Direzionale Putignano  
2 Corso di Formazione Specifica in Medicina Generale della Regione Puglia

#### Corrispondenza a:

Giuseppe Gernone  
ASL BA - UOSVD Nefrologia e Dialisi, Ospedale "S. Maria degli Angeli" Putignano,  
Via Cappuccini 7, 70017 Putignano, Italia  
Tel/Fax 0804050823-842 Cell. 3470377382  
E-mail: [g.ger@libero.it](mailto:g.ger@libero.it)



Giuseppe Gernone

#### ABSTRACT

**Introduzione:** La malattia da Virus C dell'Epatite (HCV) è comunemente sottodiagnosticata e, oltre alle ben note ripercussioni sul fegato, è ormai riconosciuta quale fattore di rischio per Cronic Kidney Disease (CKD) ed End Stage Renal Disease (ESRD). Essa peggiora l'outcome dei pazienti in ogni stadio della CKD, mentre circa 400.000 persone muoiono ogni anno nel mondo per cause correlate all'HCV. Le linee guida KDIGO 2018 raccomandano che tutti i pazienti vengano valutati per malattia renale al momento della diagnosi di HCV e, ugualmente, che tutti quelli giunti all'osservazione per CKD siano sottoposti a screening per HCV, poichè la prevalenza dell'infezione può essere maggiore rispetto alla popolazione generale. Uno screening efficace, per stabilire un trattamento precoce, è dunque necessario. **Obiettivi:** L'articolo presenta un programma di indagine sistematica, di gestione e di trattamento dell'HCV nei pazienti nefropatici ambulatoriali al fine migliorarne gli outcomes. **Materiali e metodi:** Lo studio si concentra sui pazienti maggiorenni non in dialisi afferenti all'ambulatorio di CKD. Si tratta di uno studio sistematico, osservazionale prospettico, della durata di 18 mesi, sull'infezione da HCV, in particolare la sua gestione e trattamento, e sui parametri di funzionalità renale, GFR e proteinuria. **Risultati:** In 18 mesi sono giunti alla nostra osservazione 2798 pazienti nefropatici ambulatoriali. Tra di essi sono stati identificati 108 pazienti HCV positivi (prevalenza del 3.85%). Il test per l'HCV-RNA è risultato positivo in 78 pazienti e, dopo una valutazione epatologica e l'assenso al trattamento, 51 di essi sono stati sottoposti a terapia con nuovi farmaci ad azione antivirale diretta (DAAs). Di essi, 34 hanno concluso il trattamento durante il periodo dei 18 mesi, tutti con una SVR 12 del 100%. In tali pazienti il GFR medio pre-trattamento era di 40,5 ml/m' e risultava successivamente pari a 45 ml/m' (p=0.01). Anche i valori medi di proteinuria pre-trattamento erano di 1.18 g/24 h e si riducevano poi a 0.79 g/24 (p=0.015). I restanti 17 pazienti erano ancora in corso di trattamento/valutazione alla fine del periodo. **Conclusioni:** Il trattamento con i nuovi DAAs si conferma sicuro ed efficace, e si associa al miglioramento delle complicanze renali. Uno screening sistematico dei pazienti nefropatici può contribuire dunque a raggiungere l'obiettivo OMS di eliminare l'HCV entro il 2030.

**PAROLE CHIAVE:** Epatite C, HCV, malattia renale cronica, CKD, nefropatici ambulatoriali

## Introduzione

L'infezione da Virus C dell'Epatite (HCV) è comunemente sottodiagnosticata. Vi sono ben note ripercussioni sul fegato, che vanno da cambiamenti istologici minimi a fibrosi estesa e cirrosi con o senza carcinoma epatocellulare (HCC) [1], ma è ormai risaputo che esistono altre manifestazioni cliniche che vanno "oltre il fegato" ed è stato introdotto il concetto di "Malattia da HCV". Le sue manifestazioni includono malattie cardiovascolari, compromissione del metabolismo del glucosio, disfunzione neurocognitiva, vasculite crioglobulinemica, linfoma non-Hodgkin a cellule B e malattia renale cronica [2].

La malattia renale in corso di HCV è raramente il risultato di una glomerulonefrite: glomerulonefrite membranoproliferativa di tipo I (Type I MPGN), poliarterite nodosa (PAN), nefropatia membranosa (MN), IgA nephropathy (IgAN), glomerulosclerosi focale e segmentaria (FSGS) costituiscono meno del 10% dei casi. La malattia renale in corso di HCV è dovuta per lo più a CKD, acute kidney injury (AKI), o sindrome epatorenale [3]. Sempre maggiori evidenze indicano il virus dell'epatite C come un fattore di rischio, influenzato tra l'altro dalla durata dell'infezione, per la comparsa di proteinuria, malattia renale cronica ed ESRD nella popolazione adulta generale, al di là dei fattori di rischio tradizionali quali diabete, ipertensione, obesità e dislipidemia [4–8]. Inoltre, l'infezione da HCV peggiora l'outcome dei pazienti in ogni stadio della CKD, accelerando il declino della funzione renale soprattutto negli stadi 4° e 5° [9–11]; anche la mortalità cumulativa risulta aumentata [9,12]. È per questo che le Linee Guida KDIGO 2018 per l'Epatite C raccomandano che tutti i pazienti siano valutati per la malattia renale al momento della diagnosi di HCV (Grado 1 A), ovvero di sottoporre a screening per HCV tutti i pazienti giunti all'osservazione per CKD, poichè in questi ultimi la prevalenza dell'infezione da HCV può essere maggiore rispetto alla popolazione generale (Grado 1 C) [13].

È dunque necessario uno screening efficace per identificare i pazienti nelle prime fasi dell'infezione da HCV e istituire un trattamento precoce. Poichè fino all'80% degli individui non è ancora a conoscenza del proprio stato di infezione, sia l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) che i Centers for Disease Control and Prevention (CDC) americani raccomandano lo screening per le popolazioni a maggior rischio di infezione [14]. In questo studio abbiamo attuato un programma sistematico di screening, gestione e trattamento dell'HCV nei pazienti nefropatici ambulatoriali afferenti alla nostra Unità Operativa (comprendente un bacino d'utenza di circa 200.000 abitanti).

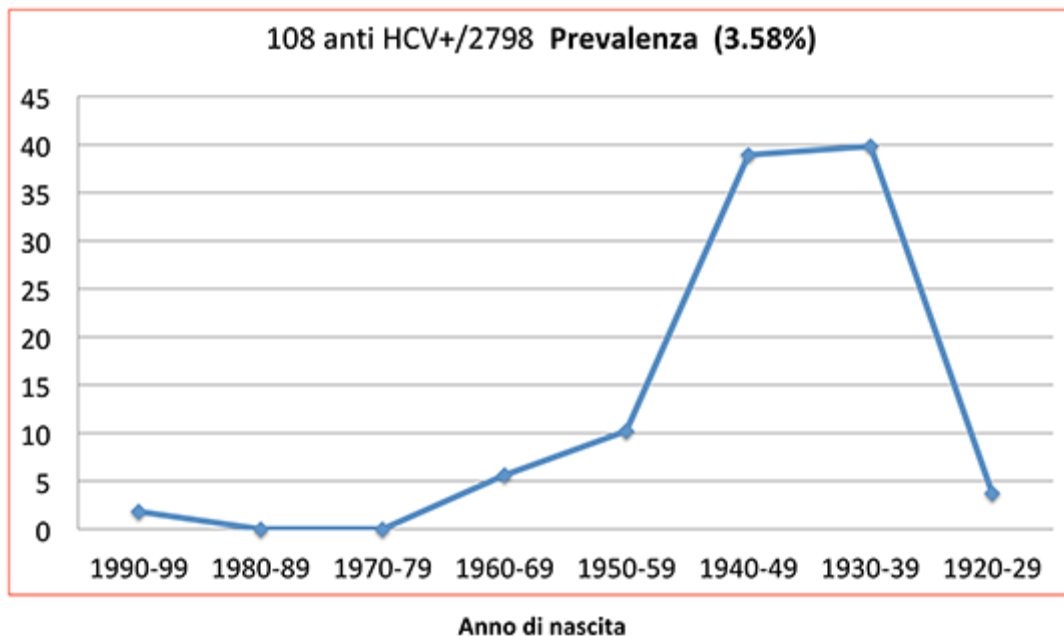
## Materiali e metodi

Lo studio considera i pazienti maggiorenni non in dialisi afferenti all'ambulatorio di CKD della nostra Unità. Si tratta di uno studio sistematico, osservazionale prospettico della durata di 18 mesi sull'infezione da HCV, in particolare la sua gestione e trattamento. Sono stati considerati i seguenti outcomes: Sustained Virological Response a 12 settimane dalla conclusione del trattamento (SVR 12) e, per quanto riguarda la funzionalità renale, GFR e proteinuria.

Il GRF è stato ottenuto mediante clearance della creatinina ove possibile o, in alternativa, ricorrendo alla formula CKD-EPI. La proteinuria è stata misurata mediante raccolta urinaria delle 24/h ovvero, laddove ciò non fosse possibile, mediante determinazione di spot urine protein-to-creatinine ratio. I test statistici sono stati condotti mediante Test T di Student. Il consenso informato è stato richiesto al momento del test per HCV-RNA ed in occasione del trattamento con DAAs; inoltre, il trattamento dei dati personali è avvenuto in accordo con quanto previsto dal regolamento emesso dalle Autorità Aziendali per la protezione dei dati clinici ai fini di ricerca scientifica.

## Risultati

In un periodo di 18 mesi sono giunti alla nostra osservazione 2798 pazienti ambulatoriali. Al successivo controllo veniva richiesto a tutti il test per HCV-Ab, qualora non fosse noto. Sono risultati HCV positivi 108 pazienti (64 F e 44 M), con una prevalenza del 3.85%. L'età media di questi ultimi era di 75,7 anni, con una maggiore prevalenza compresa tra la 5<sup>a</sup> e la 9<sup>a</sup> decade (Fig. 1). Il test per l'HCV-RNA, successivamente disposto, è risultato positivo in 78 dei 108 pazienti (72.2 %) sia perchè, in una percentuale non irrilevante di casi (anche > 3%), esso risulta spontaneamente negativo, sia per precedenti trattamenti con Interferone e Ribavirina. Tutti i 78 pazienti positivi erano affetti da CKD stadio II-V; nessuno di essi era portatore di glomerulonefrite biotpicamente accertata; le principali comorbidità erano rappresentate da ipertensione arteriosa (65%), diabete mellito (51%) e obesità (32%). Un'alterazione dell'enzimologia epatica era presente nel 23% dei casi. I genotipi prevalenti erano 1a (6%) e 1b (67%), nonchè 2 (23%) e 4 (4%).



**Fig. 1: Prevalenza per età dei pazienti HCV+ afferenti agli ambulatori nefrologici della UOSVD di Putignano-Monopoli-Conversano-Gioia del Colle (18 mesi di osservazione)**

I pazienti positivi all'HCV-RNA sono stati tutti avviati alla valutazione epatologica visto che la terapia antivirale è incoraggiata, con limitazioni modeste, da numerose linee guida: quelle dell'American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), dell'Infectious Diseases Society of America (IDSA), della European Association for the Study of the Liver (EASL) e Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO). Di questo gruppo, 51 pazienti sono stati quindi trattati con i nuovi farmaci ad azione antivirale diretta (direct-acting antivirals o DAAs) a seguito dell'approvazione degli specialisti epatologi e al consenso all'indirizzo terapeutico da parte degli interessati. In Figura 2 è riportata la prevalenza per età dei pazienti trattati con DAAs. I regimi utilizzati sono stati: Glecaprevir-Pibrentasvir (16 pz), Ombitasvir-Paritaprevir-Ritonavir+Dasabuvir (5 pz) e Sofosbuvir-based (30 pz), in relazione principalmente al glomerular filtration rate (GFR) medio ossia, rispettivamente, 31, 40 e 51 ml/m', nonchè alla terapia antivirale disponibile al momento del trattamento. Infatti, sebbene il Sofosbuvir sia la pietra angolare della maggior parte

dei regimi con DAAs, esso viene prevalentemente eliminato per via renale (80%) e pertanto è indicato solamente in soggetti con eGFR >30 ml/min. Ombitasvir-Paritaprevir-Ritonavir-Dasabuvir e, più di recente, il pangenotipico Glecaprevir-Pibrentasvir hanno invece una documentata efficacia e sicurezza anche nei pazienti con GFR <30 ml/min [15].

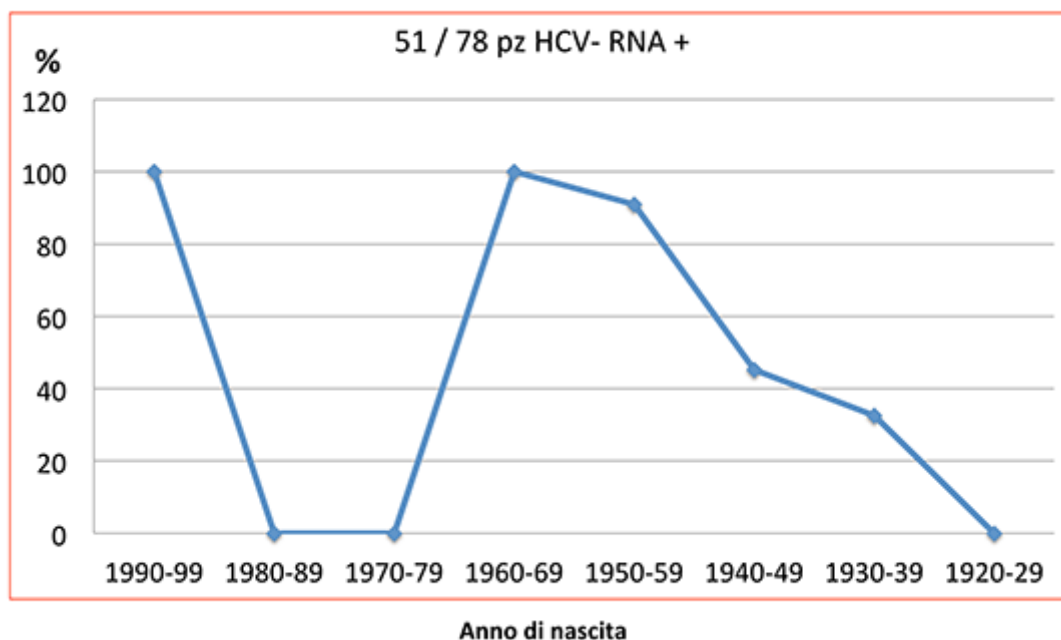


Fig. 2: Prevalenza per età dei pazienti HCV+ trattati con DAAs

Durante i 18 mesi dello studio, 34 pazienti hanno concluso il trattamento con una SVR 12 del 100% ed in assenza di effetti avversi (Tabella I). In tali pazienti il GFR medio pre trattamento era di 40,5 ml/m' mentre, in occasione del controllo per la valutazione della SVR, è risultato di 45 ml/m' ( $p=0.01$ ). Anche i valori medi di proteinuria, che erano di 1.18 g/24 h pre trattamento, scendevano successivamente a 0.79 g/24 ( $p=0.015$ ) (Fig. 3). Non vi sono state differenze negli outcomes in relazione ai differenti schemi di trattamento. Nessuno dei pazienti in studio ha subito variazioni della terapia antiipertensiva o antidiabetica, nè variazioni significative dell'emoglobina glicata durante il periodo di studio; questi eventi comorbidi non hanno dunque avuto effetto sugli outcomes dello studio, nè hanno influito sugli schemi di trattamento.

Pazienti nefropatici ambulatoriali	2798
Pazienti HCV positivi	108
Pazienti HCV-RNA positivi	78
Pazienti trattati con direct-acting antivirals - DAAs	51
Pazienti che hanno concluso il trattamento durante i 18 mesi dello studio	34

Tabella I: Caratteristiche dei pazienti in studio

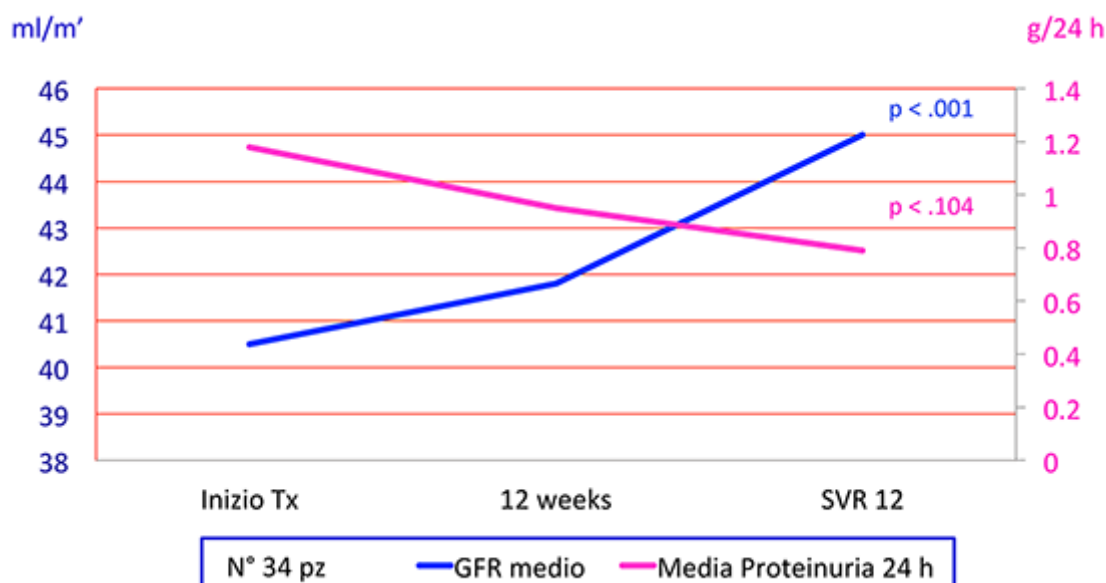


Fig. 3: Andamento di GFR e proteinuria nei pazienti che hanno concluso il trattamento

## Discussione

L'infezione da HCV è un fattore di rischio indipendente per CKD/ESRD. Essa aumenta la mortalità di questi pazienti e ne peggiora gli outcomes in ogni stadio della CKD, accelerando il declino della funzione renale soprattutto negli stadi più avanzati (4°/5°) dell'insufficienza renale cronica, probabilmente in relazione al fatto che una delle manifestazioni extraepatiche della Malattia da HCV è rappresentata dall'aterosclerosi. La Malattia da HCV, infatti, è capace di determinare un'inflammazione cronica sia locale che sistemica in conseguenza di un'azione virale sia diretta che indiretta, quest'ultima attraverso le cellule mononucleate del sangue periferico. L'aterosclerosi si associa dunque alla comparsa di coronaropatia, stroke e declino della funzione renale [16–17].

Inoltre, la prevalenza dell'infezione da HCV può essere maggiore nei pazienti con CKD rispetto alla popolazione generale [13]. Le stime indicano una prevalenza di HCV nella popolazione mondiale pari all'1%, con circa 71 milioni di soggetti infetti, senza dimenticare che circa 400.000 persone muoiono ogni anno per cause correlate all'HCV [18]. Tuttavia, a partire dal 2017, solo il 20% dei pazienti infetti è stato diagnosticato ed, attualmente, solo il 2% dei pazienti infetti totali viene trattato annualmente per la malattia. Sono pertanto necessari programmi di screening efficaci [19], come quello scopo del nostro studio, per identificare i pazienti nelle prime fasi dell'infezione cronica da HCV, come raccomandato dall'OMS e dai CDC americani [14].

L'Italia è tra i 12 paesi nel mondo che si trovano oggi sulla buona strada per raggiungere l'obiettivo dell'OMS di eliminare l'HCV entro il 2030 [18]. In tale scenario, tuttavia, il nostro paese resta quello con la prevalenza più elevata di infezione da HCV fra i paesi occidentali, sia per quanto riguarda la popolazione generale, soprattutto nelle fasce d'età più elevate, sia nelle popolazioni a rischio (quali i pazienti con HIV), ove la percentuale di co-infezione da HCV è prossima al 40%. Complessivamente, il numero stimato di viremici in Italia oscilla tra 500.000 ed 1 milione. La prevalenza è maggiore nel sud e nelle isole tra la 6<sup>a</sup> e l'8<sup>a</sup> decade di vita e varia, secondo i dati epidemiologici disponibili, tra il 2.6 % del Veneto [20] e della Puglia, ove si stima vi siano circa 50.000 persone infette [21] ed il 5.8-6.5% della Calabria [22–23]. I dati della popolazione da noi studiata risultano sovrapponibili per età media (75,7 anni) e decade di vita (compresa tra la 5<sup>a</sup> e la 9<sup>a</sup>) a quelli riportati nella popolazione italiana; la nostra prevalenza (3.85%), invece, appare

leggermente superiore a quella riportata per la regione Puglia, cosa verosimile trattandosi di una popolazione selezionata.

Nel 2017 l'AIFA ha comunicato 11 nuovi criteri per la terapia dell'Epatite C, elaborati nell'ambito del piano di eradicazione dell'infezione da HCV in Italia. I criteri 3, 6, 10 e 11 rivestono peculiare interesse dal punto di vista nefrologico. Essi riguardano pazienti con epatite cronica o con cirrosi in associazione rispettivamente con insufficienza renale, dopo trapianto di organo solido, durante trattamento emodialitico o in lista d'attesa per trapianto di organo solido [24]. Il criterio 3 è stato quello utilizzato per i nostri pazienti. Tuttavia, gli stessi dati AIFA pubblicati più di recente mostrano, sia a livello regionale che nazionale, come i trattamenti avviati per criteri di interesse nefrologico siano ancora inaspettatamente poco numerosi rispetto ai trattamenti effettuati per criteri epatologici [25–26].

Prima della disponibilità dei DAAs, decidere di trattare i pazienti con malattia renale, soprattutto in dialisi, rappresentava una sfida rilevante poiché con i regimi standard (interferone con o senza ribavirina) l'efficacia della terapia antivirale era subottimale e la potenziale tossicità alta. Molti nuovi DAAs possono invece essere usati tranquillamente in pazienti con malattie renali, anche in dialisi o in corso di trapianto renale, ed il loro uso è incoraggiato, con limitazioni modeste, praticamente da tutte le linee guida: AASLD e IDSA, EASL e KDIGO [13, 15, 27–28]; molti studi riportano una SVR tra il 98 ed il 100% [29–31].

Inoltre, la terapia dell'HCV con i nuovi DAAs migliora la morbilità e la mortalità dei pazienti con HCV. Essa è associata, anche nella nostra esperienza, al miglioramento di complicanze extraepatiche quali funzionalità renale e proteinuria nonché, come riportato da vari autori, vasculite e titolo crioglobulinemico [15, 32–34].

Per contro, nella maggior parte delle regioni italiane mancano Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali (PDTA) o Documenti Tecnici univoci che comprendano tutti i pazienti da curare (anche quelli in carcere o nei SERT). Inoltre, poiché il trattamento dei pazienti con CKD ed HCV è molto indietro rispetto a quello della popolazione generale, il nostro studio vuole invitare ad una maggiore attenzione proprio verso i pazienti nefropatici e all'acquisizione di una migliore consapevolezza, da parte dei nefrologi, al fine di raggiungere l'obiettivo OMS di eliminare l'HCV entro il 2030.

Non possiamo escludere, d'altronde, che nel prossimo futuro, dopo appropriati PDTA e grazie ai nuovi DAAs, gli stessi nefrologi possano trattare da sé questi pazienti. Il modello è già in atto in Australia, dove la percentuale di prescrizioni di DAAs da parte degli specialisti Gastroenterologi è calata nel 2016 dal 60% al 30%, con un aumento percentuale delle prescrizioni da parte di medici di base e di vari altri operatori sanitari [35]. Anche in Italia uno studio ha dimostrato come sia possibile adottare una differente organizzazione nell'accesso terapeutico, onde esaurire più velocemente la lista d'attesa e ridurre i costi di gestione [36].

## Conclusioni

Il trattamento con i nuovi DAAs è sicuro ed efficace ed è associato al miglioramento delle complicanze extraepatiche. Tuttavia, occorrono ancora numerosi sforzi per raggiungere l'obiettivo OMS di eliminare l'HCV entro il 2030, tra questi uno screening sistematico dei pazienti nefropatici. È necessaria pertanto maggiore consapevolezza da parte dei nefrologi in questo senso, soprattutto verso i pazienti nefropatici ambulatoriali.

## BIBLIOGRAFIA

1. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol* 2018; 69(2):461-511. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.026>
2. Cacoub P, Desbois AC, Isnard-Bagnis C, et al. Hepatitis C virus infection and chronic kidney disease: Time for reappraisal. *Journal of Hepatology* 2016; 65:S82-S94. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.06.011>
3. Kupin WL. Viral-Associated GN: Hepatitis C and HIV. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12(8):1337-42. <https://doi.org/10.2215/CJN.04320416>
4. Lee JJ, Lin MY, Chang JS, et al. Hepatitis C Virus Infection Increases Risk of Developing End-Stage Renal Disease Using Competing Risk Analysis. *PLoS One* 2014; 9(6):e100790. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0100790>
5. YC Chen, WY Chiou, SK Hung, et al. Hepatitis C virus itself is a causal risk factor for chronic kidney disease beyond traditional risk factors: a 6-year nationwide cohort study across Taiwan. *BMC Nephrology* 2013; 14:187.
6. Fabrizi F, Verdesca S, Messa P, et al. Hepatitis C Virus Infection Increases the Risk of Developing Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci* 2015; 60(12):3801-13.
7. Kurbanova N, Qayyum R. Association of hepatitis C virus infection with proteinuria and glomerular filtration rate. *Clin Transl Sci* 2015; 8:421-4.
8. Li M, Wang P, Yang C, et al. A systematic review and meta-analysis: Does hepatitis C virus infection predispose to the development of chronic kidney disease? *Oncotarget* 2017; 8(6):10692-702.
9. Molnar MZ, Alhourani HM, Wall BM, et al. Association of hepatitis C viral infection with incidence and progression of chronic kidney disease in a large cohort of US veterans. *Hepatology* 2015; 61:1495-1502.
10. 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.
11. Lucas GM, Jing Y, Sulkowski M et al. NA-ACCORD of the IeDEA. Hepatitis C viremia and the risk of chronic kidney disease in HIV-infected individuals. *J Infect Dis* 2013; 208(8):1240-9.
12. Lee MH, Yang HI, Lu SN, et al. R.E.V.E.A.L.-HCV Study Group. Chronic hepatitis C virus infection increases mortality from hepatic and extrahepatic diseases: a community-based long-term prospective study. *J Infect Dis* 2012; 206(4):469-77. <https://doi.org/10.1093/infdis/jis385>
13. Ronco P, et al. KDIGO 2018 Clinical Practice Guideline for the Prevention, Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Hepatitis C in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2018; 8(3). <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO-2018-Hep-C-GL.pdf>
14. World Health Organisation. Hepatitis C fact sheet 2017.
15. Leise MD, Rostaing L. Treatment of chronic hepatitis C infection in adults with renal impairment. Up To Date 2019.
16. Petta S, et al. Hepatitis C Virus Infection Is Associated With Increased Cardiovascular Mortality: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Gastroenterology* 2016; 150(1):145-55.
17. Voulgaris T, Sevastianos VA. Atherosclerosis as Extrahepatic Manifestation of Chronic Infection with Hepatitis C Virus. *Hepat Res Treat* 2016; 2016:7629318. <https://doi.org/10.1155/2016/7629318>
18. Polaris Observatory HCV Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 2:161-76.
19. Chung RT, Baumert TF. Curing chronic hepatitis C – the arc of a medical triumph. *N Engl J Med* 2014; 370(17):1576-8. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1400986>
20. Fabris P, Baldo V, Baldovin T, et al. Changing epidemiology of HCV and HBV infections in Northern Italy: a survey in the general population. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42(5):527-32.
21. Cozzolongo R, Osella AR, Elba S, et al. and NUTRIHEP Collaborating Group. Epidemiology of HCV infection in the general population: a survey in a southern Italian town. *Am J Gastroenterol* 2009; 104(11):2740-6.
22. Pendino GM, Mariano A, Surace P, et al. and ACE Collaborating. Prevalence and etiology of altered liver tests: a population-based survey in a Mediterranean town. *Hepatology* 2005; 41(5):1151-9.
23. Guadagnino V, Stroffolini T, Caroleo B, et al. and Sersale's Study Group. Hepatitis C virus infection in an endemic area of Southern Italy 14 years later: evidence for a vanishing infection. *Dig Liver Dis* 2013; 45(5):403-7.
24. Ridefinizione dei criteri di trattamento per la terapia dell'Epatite C cronica. Determina AIFA n. 500/2017, GU Serie Generale n.75 del 30-03-2017.
25. Aggiornamento dati Registri AIFA DAAs – Epatite C cronica 12 Giugno 2017.
26. Aggiornamento dati Registri AIFA DAAs – Epatite C cronica 15 Luglio 2019.
27. AASLD-IDSA. Recommendation for testing, managing, and treating hepatitis C.
28. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol* 2018. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.026>
29. 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(6):464-71.
30. Welzel TM, Hinrichsen H, Sarrazin C, et al. Real-world experience with the all-oral, interferon-free regimen of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and dasabuvir for the treatment of chronic hepatitis C virus infection in the German Hepatitis C Registry. *J Viral Hepat* 2017; 24(10):840-9. <https://doi.org/10.1111/jvh.12708>
31. Levin J, Gane E, Lawitz E, et al. Expedition-4: Efficacy and safety of Glecaprevir/Pibrentasvir (Abt-493/Abt-530) in patients with renal impairment and chronic Hepatitis C Virus Genotype 1-6 infection. AASLD Conference Report 2016. [http://www.natap.org/2016/AASLD/AASLD\\_31.htm](http://www.natap.org/2016/AASLD/AASLD_31.htm)
32. Rodriguez CV, Arduino JM, Rubenstein K, et al. The Impact of Hepatitis C Virus Cure on Progression of Renal Disease. *Hepatology* 2016; 64(S1): abstract 1946.
33. Park H, Chen C, Wang W, et al. Chronic hepatitis C virus (HCV) increases the risk of chronic kidney disease (CKD) while effective HCV treatment decreases the incidence of CKD. *Hepatology* 2017. <https://doi.org/10.1002/hep.29505>
34. Butt AA, Yan P, Simon TG, et al. Effect of Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir/Dasabuvir and Ledipasvir/Sofosbuvir Regimens on Survival Compared With Untreated Hepatitis C Virus-Infected Persons: Results From ERCHIVES. *Clin Infect Dis* 2017; 65(6):1006-11. <https://doi.org/10.1093/cid/cix364>
35. Kirby Institute. HIV, viral hepatitis and sexually transmissible infections in Australia. Annual Surveillance Report 2017. Sydney: Kirby Institute, UNSW Sydney; 2017.
36. Fagioli S, et al. Health-economic evaluation of different organization models to manage the hepatitis C patient journey. *Dig Liv Dis* 2018; 50(S1):31.