

VODIČ ZA PREVENCIJU, DIJAGNOSTIKU, TERAPIJU I PRAĆENJE HEPATITIS C INFEKCIJE KOD BOLESTI BUBREGA.

(prof. dr Besim Prnjavorac)

(Mart 2014)

KLINIČKI VODIČI U SVAKODNEVNOJ PRAKSI

Klinički vodiči predstavljaju smjernice za odlučivanje u svakodnevnoj praksi. Do sada je urađeno više skupina vodiča, a prema ciljnim korisnicima i to:

- Vodiči strukovnih udruženja „izvan nacionalnih“ okvira, evropskih udruženja (EDTA-ERA, ESC, ERS ...);
- „Nacionalni vodiči“ namijenjeni za upotrebu u pojedinim državama;
- Vodiči kliničkih centara, bolnica svih nivoa, specijalnih bolnica, a koji sem izravnog tretmana pojedinih bolesti definiraju i medicinske i organizacijske postupke. Ovi vodiči obuhvataju rad dijelova bolnica, ili drugih ustanova. Npr. rad u hitnom prijemu bolnice, rad u standardnoj prijemnoj ambulanti za planirane i dogovorene prijeme, postupak prireme i uzimanja materijala za laboratorijske ili druge dijagnostičke procedure. Ovi vodiči imaju i „Problemski orjentirane dijelove“, kao što je npr: postupak kod ascitesa, pleuralnih izljeva, febrilnih stanja itd.
- Vodiči usmjereni ka skupinama bolesti, odnosno specijalnostima, a koje uglavnom izrađuju a potom koriste specijalizirana udruženja.

Vodiči potencijalno imaju i značajnu pravnu težinu jer unekoliko propisuju postupak u brojnim kliničkim situacijama. Kako se u mnogo slučajeva čak i iz objektivnih razloga ne može provesti egzaktan dijagnostički postupak, to se u slučaju medicinskog neuspjeha u tretmanu umjesto provjere učinkovitosti može provjeriti protokolarno standardizirano provođenje postupka u medicinskim situacijama s neizvjesnim tokom.

Upravo zbog ovoga se sem „entitesko-kazuističkog“ pristupa donošenju preporuka mora standardizirati i postupak koji ima „simptomatsko i znakovni“ pristup u tretmanu još nedovoljno definiranog patološkog stanja.

Vodiči su proizašli iz trenutačnog stupnja saznanja o konkretnoj bolesti ili patološkom stanju i potrebno ga je stalno ažurirati. S druge strane predstavlja ipak niz standardiziranih preporuka, ali ne i obavezno kruto postavljenim smjernicama za donošenje odluka, a što je obaveza medicinske ekipe koja rješava konkretnu situaciju.

Vodiči su temeljeni na višegodišnjim i višedecenijski globalno stečenim iskustvima. „Stupanj izvjesnosti i utemeljene opravdanosti“ svakog dijagnostičkog i terapijskog postupka za sve vodiče je konvencionalno stratificiran u 4 stupnja.

1. **Nivo izvjesnosti A. (strong recommendation)** Preporuka o postupku je utemeljena na velikom broju međunarodnih, sveobuhvatnih, placebo kontroliranih studija.
2. **Stupanj izvjesnosti B. (moderate recommendation)** Preporuka je rezultat dugotrajno stečenog iskustva i provjerena u kontroliranim studijama i predstavlja sugestiju većeg broja međunarodno priznatih autoriteta.
3. **Stupanj izvjesnosti C. (weak recommendation)** Preporuka je temeljena na pojedinačnim iskustvima autoriteta, ali nije provjerena putem dugotrajnih i sveobuhvatnih studija.
4. **Stupanj izvjesnosti D.** Postupak se u konkretnoj situaciji ne preporučuje, jer je poznato da bi mogao biti potencijalno štetan (u kDIGO se ne koristi).

DILEME PRISUTNE KOD IZRADE I KORIŠTENJA VODIČA ZA HCV KOD HBB, A KOJE SE RAZLIKUJU OD OSTALIH VODIČA ZA HBB

Infekcija s HCV može, ali češće nije razlog postojanja HBB. Kada je riječ o sprečavanju transmisije HCV, ali prevenciji nastanka nozokomijalne infekcije HCV (tj. bolničke, u konkretnom slučaju nastala u dijaliznoj jedinici) stupanj preporuka je u nivou „Strogo se preporučuje, engl. Strong (A). Ali stupanj preporuka za najveći preostali dio vodiča je u razini slabe preporuke, Engl. weak (C). Ovo proizilazi iz samih varijanti kliničkog toka HCV infekcije, od fudroajantnog, do dugotrajno prisutnog i sporo napredujućeg. S druge strane efekat preporučenih terapijskih protokola (PG-INF i ribavirin) je dosta ograničen, a u kontroliranim kliničkim studijama kreće se do oko 60 % u općoj populaciji, dok su podaci o učinku ove terapije kod HBB i dijaliznih pacijenata limitirane upotrebljivosti. I kao treće, ova terapija je vrlo skupa, pa je „cost-benefit“ razmatran uvijek za svaki pojedinačni slučaj. Potrebno je uzeti u obzir opće stanje pacijenta, stupanj insuficijencije bubrežne funkcije, patohistološko i funkcionalno stanje jetre (koje se prema sadašnjoj metodologiji može dosta uspješno kvantificirati, tj prisustvo znakova aktivnog hepatitisa, stupanj fibroziranja tkiva jetre, tj. postojanje ili nepostojanje elemenata ciroze, parametri funkcije jetre, INR i ostalo).

Prije starta antiviralne terapije potrebna je biopsija jetre, PCR analiza brzine replikacije virusa, genom virusa, koncentracija nukleinskih kiselina u plazmi. Nakon započinjanja terapije potrebna je evaluacija učinka, nakon 24 i 48 nedjelja tretmana. Analiza podrazumijeva stupanj klirensa partikli virusa, te da li se postignuto smanjenje brzine replikacije virusa zadržava, a što se ocjenjuje kao pozitivan terapijski odgovor. Nakon ovih analiza obavezno se ponovo razmatra racionalnost upotrebe antiviralne terapije kod bolesnika s HDD.

Obzirom da je HCV virus hepatotropan, to se vodič za C hepatitis kod HBB od ostalih razlikuje i po nesrazmjerno velikoj participaciji tekstova koji se tiču izravno bolesti jetre, patofiziologije, virologije, biopsije jetre, analize biopsijom dobivenog uzorka, klasifikacije uznapređovalosti patohistološkog supstrata (Metavir score I-IV, Ishak score i-VI), preporuka za liječenje C hepatitisa sa IFN, ribavirinom), evaluacija liječenja, praćenje funkcija jetre itd. (1).

Obzirom na HCV sam po sebi uzrokuje vaskulitis, a koji se izravno reflektira i na oboljenja i funkciju bubrega, to ovaj vodič potrebuje i osvrt na vaskulitise.

EPIDEMIOLOGIJA I ZNAČAJ HEPATITIS C INFEKCIJE

Iako medicinski postupak s bubrežnim bolesnicima, a pogotovo s onim na hroničnom dijaliznom tretmanu, predstavlja skoro svakodnevnu manipulaciju s krvnim žilama ili s ekstrakoroporalnom cirkulacijom, ipak je broj HBV i HCV serološki pozitivnih pacijenata u permanentnom smanjenju. Ipak se mjere inokulacije i prenošenja zaraze permanentno preporučuju a i ustanovljene su u važećim vodičima.

Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije danas je C virusom zaraženo oko 180 miliona ljudi (3,4).

BIOLOŠKE KARAKTERISTIKE VIRUSA C HEPATITISA (HCV) I EPIDEMIOLOGIJA

Ubrzo nakon otkrivanja HCV, 1960. godine, uočene su njegove biološke karakteristike, pa su ubrzo razvijeni testovi za dijagnostiku. Zbog velike sklonosti ka antigenskoj varijabilnosti prve generacije testova su bile nedovoljno pozdane. Sada je u upotrebi treća generacija testova, koja je na principu imunoblot i enzimimunoesej tehnike. Detektabilnost virusa, s trećom generacijom testova, moguća je u prosjeku nakon 66 dana od infekcije (ranije 82 dana). Očekuje se uskoro pojavljivanje četvrte generacije testova, koja će biti specifična na proteinske dijelove virusa, ali i na dijelove RNA. Kvantitativno određivanje reproduktivne aktivnosti virusa određuje se PCR tehnikom (Polymerase Chain Reaction).

HCV je RNA virus, skupine flavo virusa. Sastoji se od jednostruko uvijene RNA, sa lipidnim i glikoproteinskim omotačem. HCV je dosta nekonstantnog genoma, koji su klasificirani u šest skupina.

Biološke karakteristike infekcije HCV virusom otkrivene su ponajviše na eksperimentalnim životinjama (šimpanzama). Nakon eksperimentalne inokulacije virusa virusna RNA se u serumu pojavljuje već nakon 1-2 nedjelje, a žutica se pojavljuje nakon naredne 1-2 nedjelje, a potom se javlja porast transaminaza u narednih 3-6 nedjelja, a tek nakon 6 nedjelja se javljaju prva antitijela, a time i mogućnost serološke dijagnostike. Stoga se period inkubacije, kako je to uobičajeno, treba uzeti s rezervom. Kako je prisutna vrlo visoka antigenska varijabilnost, tako postoji i mogućnosti šarolikosti antitijela, što i serološku dijagnostiku ponekada čini nedovoljno pouzdanom. Antigenska varijabilnost ima još veći značaj u nemogućnosti priprema efektivne vakcine.

Klinički tok HCV infekcije. Kod oko 15 % zaraženih klinički tok ide po tipu akutne infekcije, sa osjećajem umora, bolova u tijelu, mišićima, zglobovima, gubitkom apetita, mučninom, gubitkom na tjelesnoj težini. Mnogo slučajeva akutne infekcije prođe bez manifestne žutice. Vrlo rijetko se javlja perakutni oblik, uz nastanak insuficijencije jetre. Oko 10-50 % slučajeva doživi spontanu regresiju („self-limited disease“), uz serokonverziju, pretežno kod mladih i žena.

Hronični tok infekcije je prisutan kod oko 85 % zaraženih (3). Hronična infekcija se definira kao prisustvo replikacije virusa duže od 6 mjeseci. Prvih nekoliko nedjelja ili mjeseci, simptomi su uglavnom odsutni. Štoviše, većina HCV virusom zaraženih pacijenata je asimptomatska. Nakon nekoliko godina moguć je nastak ciroze jetre ili hepatocelularnog karcinoma. Hronična infekcija može progredirati do hroničnog perzistentnog hepatitisa, umnožavanjem fibroznog tkiva jetre s nastankom ciroze, portalne hipertenzije, ascitesa, poremećaja cirkulacije, te drugih znakova insuficijencije jetre, što prevazilazi tematiku ovog teksta. (Ref...4)

Ekstrahepatične manifestacije HCV infekcije. Izraz manifestacije bolesti je značajno precizniji od pojma „ekstrahepatalne komplikacije“ budući daje HCV ne samo hepatotropan, nego pokazuje sklonost ka „tropizmu“ prema ostalim tkivima, prije svega ka „arterijama srednjeg promjera“ („small and medium-size vasculitis“), što ga zapravo čini generaliziranom infekcijom. Mogu nastati krioglobulinemija, Sjegrenov sindrom, trombocitopenija, sa ili bez hipersplenizma, porfira cutanea tarda, diabetes sa inzulinskom rezistencijom, a potom i dijabetička nefropatija, autoimuni tireoiditis, reumatoidni artritis. Može nastati i virusna kardiomiopatija, a registrirana je i infekcija centralnog nervnog sistema. Od izravnih manifestacija na bubregu najčešće se pojavljuje membranoproliferativni glomerulonefritis.

Poglavlje 1. Detekcija i evaluacija infekcije HCV virusom kod pacijenata s hroničnom bolesti bubrega (HBB).

Učestalost Virusne hepatitis C infekcije (HCV) je značajno veća kod bolesnika s hroničnom bolesti bubrega (HBB) nego u općoj populaciji. Postoji više značajnih razloga za testiranje ovih bolesnika na HCV, budući da je to inokulaciona infekcija koja se najčešće prenosi manipulacijom krvi ili davanjem krvnih preparata. S druge strane HCV sam po sebi može biti uzrokom HBB, uglavnom kao HCV-vezani glomerulonefritis, te mnogo češće kao uzročnik HCV vezanog vaskulitisa ima reperkusije na funkciju bubrega. HCV-vezani glomerulonefritisa mogu imati formu Glomerulonefritisa sa krioglobulinemijom, Membranoproliferativni glomerulonefritis (MPGN), Fokalni i Segmentalni glomerulonefritis, Membranozni glomerulonefritis. Pacijenti s HCV pozitivnim testom u serumu, a koji još nemaju utvđenu bolest bubrega, moraju biti što ranije praćeni na eventualno postojanje bubrežne bolesti, da bi se otkrila u ranoj fazi.

Svi bolnički vodići, koji tretiraju tehnologiju rada u dijaliznim centrima, podrazumijevaju redovno periodično testiranje dijaliznih pacijenata. Do sada je bilo uobičajenom da se dijalizni pacijenti periodično testiraju svakih 6-12 mjeseci, a uvijek kada se po prvi put pojave u jednom dijaliznom centru, a ranije su bili tretirani u drugom.

Do sada urađeni vodići za HCV infekciju kod HBB, uključivo dijaliznih, promatraju svaku zemlju ponaosob. Preporuke o učestalosti i protokolu testiranja prije svega su stavljene u zavisnost od prevalencije HCV infekcije u svakoj zemlji. (4).

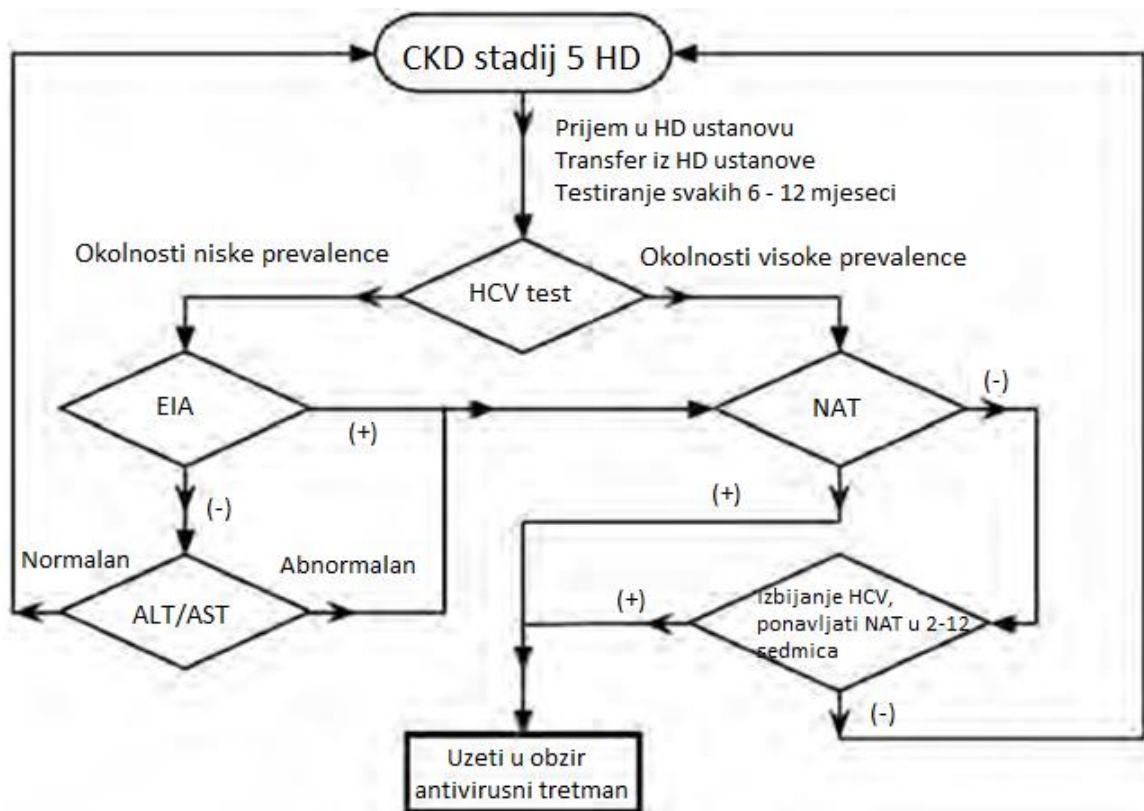
1.1. Koji od bubrežnih bolesnika mora obavezno biti provjeren na HCV.

- 1.1.1. Svi bolesnih s utvrđenom HBB dužeg trajanja treba da budu testirani na HCV (C);
- 1.1.2. Bolesnici na hroničnom programu hemodijalize (HD) ili peritonealne dijalize (PD). Redovno testiranje svakih 6-12 mjeseci. (A);
- 1.1.3. Bolesnici u stadiju V renalne insuficijencije, za koje treba da se ugradi trajni vaskularni pristup: (A)
- 1.1.4. Bolesnici na listi čekanja za transplantaciju bubrega i koji su u razmatranju za transplantaciju bubrega; (A)
- 1.1.5. Pacijenti s utvrđenim bubrežnim oboljenjem i početnim stupnjem renalne insuficijencije (C).
- 1.1.6. Bolesnici s HBB i povišenim serumskim transaminazama; (B)

1.2. Koji od bolesnika, uključenih na dijalizni tretman, trebaju biti testirani na HCV

Naknado nastala serološka pozitivnost, nakon započinjanja hemoliznog tretmana, smatra se nozokomijalnom inokulacijom (hospitalnom). Budući da ovakva definicija ima sem medicinske i legislativne konsekvence potrebno je:

- 1.2.1. Sve pacijente, koji su pripremljeni za dijalizni tretman, a koji su kod prvog testa bili negativni, obavezno se testiraju nakon 6 mjeseci (A)
- 1.2.2. Svi pacijenti koji su inicijalno negativni na HCV, u zemljama visoke prevalencije, trebaju biti testirani na NAT – slobodne virusne nukleinske kiseline u serumu ((NAT- Neclein Acid Testing). (A).
- 1.2.3. Sve pacijente koji su HCV negativni, a koji imaju neobješnjeno povišene transaminaze (AspAT i AlaAT), treba testirati na slobodne virusne nukleinske kiseline (A).



Algoritam 1. Protokol testiranja na HCV kod pacijenata pripremljenih za hronični dijalizni tretman (Stadij 5 HBB), ili su već na dijalizi, a dolaze u drugi dijalizni centar. Objašnjenja o potrebi NAT vidjeti u tekstu. EIA-enzim-immunoesej; CKD-HBB; NAT slobodne virusne nukleinske kiseline u serumu. AspAT-aspartat aminotransferaza; AlaAT-alanin aminotransferaza.

Kod razmatranja prevalencije HCV potrebno je razlučiti njenu pojavnost u općoj populaciji i incidencu kod dijaliznih pacijenata. Prema izvještajima niska prevalencija HCV pozitivnih dijaliznih pacijenata je u Velikoj Britaniji i Njemačkoj (3%), a čak 23 % u Španiji i Italiji. U Brazilu je prema podacima 23-47% dijaliznih pacijenata pozitivno na HCV, u Indiji 12-45%, u Saudijskoj Arabiji 43%. Značajni raspon zastupljenosti rezultat je nestandardizirane metodologije prikupljanja podataka.

Poznato je da hronična HCV infekcija dovodi do ciroze jetre i hepatocelularnog karcinoma (HCC). Prema Američkoj asocijaciji za istraživanje bolesti jetre AASLD (American Association for the Study of Liver Disease), testiranje na HCV je potrebno kod osoba:

- koje su unijele putem injekcije nedozvoljene droge u skorijoj ili daljoj prošlosti;
- sa stanjima koja su povezana sa visokom prevalencijom HCV infekcije, uključujući:
 - infekcije HIV-om;
 - hemoofilija tretirana koncentratima faktora zgrušavanja, prije upotrebe toplotom tretiranih koncentrata
 - u stadiju 5 hronične bolesti bubrega, a koji je bilo kada tretiran hemodijalizom (Ranije primjenjivana akutna hemodijaliza);
 - neobjašnjeno povišena aktivnost serumskih aminotransferaza;
 - primaoce transfuzije ili transplantiranog organa, a naročito kod onih:
 - koji su primili krv od donora koji je naknadno imao pozitivan test na HCV infekciju;
 - koji su primili krv ili krvne derivate prije sistematskih testiranja krvi donora drugom generacijom EIA (enzim imunoesej) ili novijim testovima;
 - koji su primili transplantirani organ prije sistematskih testiranja donora organa drugom generacijom EIA (enzim imunoesej) ili novijim testovima;
- za koje se sumnja da imaju hroničnu HCV infekciju;
- djecu HCV-inficiranih majki;
- zdravstvene radnike, radnike u službi javne sigurnosti nakon povrede iglom ili izlaganja mukoze HCV pozitivnoj krvi;
- seksualni partneri HCV-inficiranih osoba.

1.3. Metodologija testiranja na HCV i NAT

NAT (Nucleic Acid Testing) se bazira na kvalitativnim ili kvantitativnim nalazima HCV RNA. Eseji kvalitativne detekcije se baziraju na principu ciljanog umnožavanja korištenjem konvencionalne PCR metode (Polymerase Chain Reaction) , ili TMA (Transcription Mediated Amplification), koja predstavlja „PCR-real time“ metodu. Svi komercijalno dostupni eseji mogu otkriti 50 UI m/l ili manje HCV RNA, te imaju jednaku osjetljivost za otkrivanje svih HCV genotipova. Donja granica kvalitativnog otkrivanja konvencijalnih PCR-baziranih eseja ili njihovih poluautomatiziranih verzija je 50 UI /ml; za real-time PCR eseje, koji u isto vrijeme mogu detektovati kvalitativno i kvantitativno HCV RNA, donja granica detekcije je 10-30 IU/ml; dok je za TMA-bazirane eseje 10 IU/ml. Kvantitativni eseji se baziraju ili na metodama ciljanog umnožavanja (konvencionalni PCR ili real-time PCR) ili na signalnim amplifikacijskim tehnikama („branched“, tj. razgranata DNA). Razgranata DNA i većina kvantitativnih konvencionalnih PCR-baziranih eseja imaju granicu detekcije višu od one koju imaju eseji kvalitativne detekcije.

NAT je potrebno izvoditi u laboratorijama ustanova koje imaju specijalno dizajniranu za ovu svrhu. Uzorci seruma ili plazme se trebaju prikupiti, procesuirati i skladištiti na način koji minimizira mogućnost lažno-negativnih rezultata koje daje NAT. Serum ili plazma kojoj je dodata EDTA (etilendiamintetraocetna kiselina) moraju biti odvojeni od staničnih komponenti unutar 2-6 sati nakon uzimanja. Skladištenje seruma ili EDTA plazme na 2°-5°C treba biti ograničeno na 72 sata; za duže skladištenje, preporučuje se smrzavanje na temperaturi -20° do -70°C. Uzorci uzeti za serološko testiranje se mogu koristiti samo ako su ovi uslovi zadovoljeni. Budući da je heparin inhibitor PCR, uzorci pacijenata na hemodijalizi se trebaju uzeti prije dijalize te iz periferne vene kod pacijenata sa centralnim venskim kateterom, koji je prethodno uobičajeno konzerviran heparinom.

Drugi testovi sem EIA i NAT mogli bi postati klinički dostupni u relativno bliskoj budućnosti. Među potencijalnim testovima jedan baziran na upotrebi proteina jedra, koji je strukturni protein HCV i njegova sekvenca je visoko očuvana u HCV genotipu. HCV jedarni antigen test , kod pacijenata na hemodijalizi, ima osjetljivost 84% a specifičnost 89 %. U U pripremi je i HCV test koji kombinira istovremenu detekciju HCV jezgarnog antigena i anti-HCV antitijela, te također omogućava rano otkrivanje HCV infekcije tokom takozvanog „prozor-perioda“. Ovaj test bi mogao biti korisna alternativa testovima detekcije HCV RNA ili esejima HCV jezgarnih antigena za skrining testove, ukoliko se kada se NAT ili detekcija HCV jazgarnog antigena rutinski ne radi. Ipak, ovi testovi još uvijek nisu dostupni za rutinsku upotrebu.

Poglavlje 2. Tretman HCV infekcije kod bolesnika s HBB

Uvod

Uprkos povećanoj prevalenci HCV infekcija kod pacijenata sa hroničnom bolešću bubrega (CKD), u usporedbi sa ukupnom populacijom, indikacije za tretman i izbor optimalnog antiviralnog režima kod CKD nisu dobro definirani. Preporuke iz dostupne literature o tretmanu HCV infekcije kod pacijenata sa HBB i HCV nisu proizašle iz konzistentnih dobro utemeljenih zaključaka, iako su provedena brojna, randomizirana, dvostruko slijepa, dobro kontrolirana istraživanja. Rezultati su dvojbeni, kako o klasičnom liječenju HCV, a tako i o „biološkoj terapiji“, „pegeliranim“ interferonom (adsorbiranim na polietilenglikol radi sporijeg otapanja, dužeg djelovanja, a sve radi povoljnije farmakokinetike). U ocjeni efikasnosti terapije PGL interferonom prisutne su brojne kontraverze. Prije svega ocjena uspjeha ove terapije se ne bazira na procjeni kliničkog poboljšanja, ili pak relevantnih biohemijskih ili drugih analiza, nego na procjeni usporenja replikacije virusa, a što krajnjoj instanci znači smanjenje koncentracije RNA nukleinskih kiselina u serumu. Kod ovako utemeljenog kriterija uspjeha u literaturi se spominje da je „povoljan terapijski odgovor“ prisutan kod oko 40-60% slučajeva.

Izrada vodiča kod HCV infekcije i HBB neminovno vodi u značajno prepoklapanje, pa je i sam KDIGO u izvornoj formi obradio mnogo podataka iz literature koja se odnosi na opću populaciju, a ne samo za HBB. Razni IFN-bazirani režimi sa različitom dužinom trajanja su korišteni kod HBB, što čini uporedbu među studijama još težom. Nakon svega date su sljedeće preporuke, pa imaju upotrebljivost vodiča.

2.1. Zbog slabog općenitog imunog odgovora bolesnici s HBB nisu pogodni za antiviralni tretman. U svakom pojedinačnom slučaju potrebno je razmotriti „cost-benefit“ postupka. Nešto ozbiljnije razmatranje o antiviralnoj terapiji potrebno je kod HCV pozitivnim pacijenata, a koji su prihvaćeni za transplantaciju, te kod infekcije s HCV a koji su već transplantirani. (stupanj preporuke C).

2.1.1. Pacijenti s HBB i HCV treba da budu razmatrani za antiviralni tretman (C).

2.1.2 Odluka o liječenju HCV-inficiranog pacijenta sa CKD se mora donijeti u kontekstu kliničke situacije pacijenta. Kod nekih pacijenata, kompletna situacija sugerira početak antiviralnog tretmana. (npr. pacijenti pripremljeni za transplantaciju, ili pacijenti s HCV povezanim GN, sa ili bez krioglobulinemije). Za ostale pacijente sa HCV infekcijom i HBB (stadij 1-4), prihvataju se preporuke za antiviralni tretman HCV koje se odnose na opću populaciju, budući da nema studija koje pokrivaju ove specifične grupe. (C)

2.1.3. Preporučuje se kod HBB pacijenata (izuzev primaoca transplantiranog bubrega i onih kod kojih se razvije akutna HCV infekcija) promatranje preko 12 mjeseci, i praćenje eventualno „spontanog klirensa nukleinskih kiselina virusa iz plazme“ (NAT). (C)

Kod nekih pacijenata sa HBB nastaje akutna forma infekcije sa HCV. Ovo se može desiti horizontalnom transmisijom, transfuzijom inficirane krvi, transfuzijom inficiranih produkata krvi, ili nozokomijalnom transmisijom u hemodijaliznoj jedinici. Preliminarni podaci podupiru korištenje antivirusne terapije u održavanju hemodijaliznih pacijenata koji su se inficirali sa HCV tokom dijalize. Paradokсно, uočeno je da je nivo SVR viši u ovim grupama pacijenata nego kod pacijenata sa HCV infekcijom koji nisu na dijalizi, ali to još uvijek nije potvrđeno kontroliranim randomiziranim studijama.

2.1.4. HCV inficirani pacijenti pripremljeni za transplantaciju bubrega trebaju biti tretirani (vidjeti guideline 4). (C)

2.1.5 Antiviralni tretman HCV pozitivnih transplantiranih bolesnika samo u slučaju kada korist tretmana jasno veća od rizika odbacivanja alografta. Ovo su situacije kod fibrozirajućeg holestatskog hepatitisa, „life treating“, vaskulitisa, tj. vaskulitisa opasnog po život. (C)

Nefunkcionalan graft ili rano odbacivanje su česte nuspojave IFN terapije date neposredno nakon transplantacije. Perakutno odbacivanje je zabilježeno tokom antiviralne terapije s PG-IFN i Ribavirinom. Često je reverzibilno i rezistentno na steroidnu terapiju. Odbacivanje grafta je uočeno nakon IFN monoterapije ili kombinirane terapije (IFN plus ribavirin).

2.2. Pacijenti sa stadijem 1 i 2 hronične bubrežne insuficijencije su kandidati za antiviralni tretman kao i opća populacija. Pacijentima sa stadijima 3, 4 i 5 HBI (hronične bubrežne insuficijencije) preporučuje se samo davanje pegeliranog interferona (PG-INF), u smanjenoj dozi prilagođenoj stupnju oštećenja glomerularne filtracije (klirensa kreatinina, noviji termin – preračunate glomerularne filtracije) (C).

2.2.1. Za HCV pozitivne pacijente sa HBI u stadiju 1 i 2, predlaže se kombinirani antivirusni tretman sa PG-IFN i Ribavirin, kao i u općoj populaciji. Doza ribavirina titrira prema toleranciji pacijenta. (C)

2.2.2. Za HCV pozitivne HBI u stadiju 3,4 i 5, a koji još uvijek nisu na dijalizi, preporučuje se monoterapija sa PG-IFN sa dozama prilagođenim nivou bubrežne funkcije; (C)

2.2.3. Za HCV pozitivne pacijente sa HBI u stadiju 5 D koji su već uključeni na hemodijalizu, predlaže se monoterapija sa standardnim IFN koji je prilagođen dozom za $GFR < 15 \text{ ml/min/1.73 m}^2$; (C)

2.2.4. Za HCV pozitivne pacijente sa transplantiranim bubregom kod kojih korist od antivirusnog tretmana jasno veća od rizika, predlaže se monoterapija sa standardnim IFN. (C)

U tabelama 5 i 6 dati su terapijski protokoli biološke antiviralne terapije kod bolesnika s HBB i HCV.

Stadij CKD	IFN ^a	Ribavirin ^b	Uobičajene nuspojave
1 i 2	PG-IFN alfa-2a: 180µg sc. 1x sedmično PG-IFN alfa-2b: 1,5 µg/kg sc. 1x sedmično	800-1200 mg na dan u dvije podijeljene doze	IFN: glavobolja, bolest poput gripe, depresija Ribavirin: pogoršana anemija zbog hemolize
3 i 4	PG-IFN alfa-2a: 135 µg sc. 1x sedmično PG-IFN alfa-2b: 1 µg/kg sc. 1x sedmično	Stadij 3: 400-800 mg na dan u dvije podijeljene doze Nije preporučeno kod eGFR < 50 ml/min/1,73 m ²	IFN: isto kao iznad Ribavirin može uzrokovati hemolitičku anemiju i njegova upotreba mora biti podržana sa povećanjem eritropoetina po potrebi
5	PG-IFN alfa-2a: 135µg sc. 1x sedmično PG-IFN alfa-2b: 1 µg/kg sc. 1x sedmično	Nije preporučeno	IFN: isto kao gore
5D	Alfa-2a IFN: 3mU sc. 3x sedmično Alfa-2b IFN: 3 mU sc. 3x sedmično	Nije preporučeno	IFN: isto kao gore
5T 1-5	Nije preporučeno izuzev kod tretiranja fibrozirajućeg holestatičkog hepatitisa ili vaskulitisa opasnog po život	Nije preporučeno	Korištenje IFN je povezano sa odbacivanjem i zatajenjem alografta

Tabela 5. eGFR – Estimated glomerular filtration rate (kalkulirana glomerularna filtracija); IFN-interferon; sc. Subkutano; ^a)Pacijenti s genotipom 1 i 4 HCV trebaju primati terapiju 48 sedmica, ako se „pozitivni terapijski odgovor“ postigne za 12 sedmica (cijenjeno kao >2log smanjenja titra virusa-mjereno kao NAT); Genotipovi 2 i 3 tretiraju se 24 sedmice;^b)Vidjeti u tekstu i odgovarajućoj tabeli doze Ribavirina prilagođene minutnoj glomerularnoj minutnoj filtraciji. Pacijenti s genotipom HCV 2 i 3 treba da primaju 800 mg Ribavirina dnevno kod stadija 1 i 2 HBI. Pacijenti s genotipom 1 i 4 i stadijem 1 i 2 HBI treba da primaju 1000-1200 mg Ribavirina dnevno.

U Tabeli 6. su date doze ribavirina prilagođene smanjnu klirensa kreatinina, odnosno preračunatoj glomerularnoj filtraciji („estimated glomerular filtration rate“ GFR/min/1,73 m²).

Ciljano C _{ss}	CrCl (ml u minuti po 1,73 m ²)					
	120	100	80	60	40	20
6 µmol/l	600	600	400	400	200	200
10 µmol/l	1000	800	800	600	400	400+200
14 µmol/l	1400	1200	1000	800	600	400

Tabela 6. ClC -, klirens kreatinina; C_{ss} - koncentracija ribavirina u stabilnom stanju. Kalkulirano na težinu pacijenta od 70kg. Za znatna odstupanja težine pacijenta od 70kg i klirens kreatinina < 20 ml u minuti po 1,73 m², koristite jednačinu datu u tekstu. Doza predstavlja ukupan ribavirin u mg po danu. 400+200 označava 400 mg jedan dan u izmjeni sa 200 mg narednog dana.

Za pacijente s klirensom kreatinina manjim od 20 ml/min (odnosno MDR kalkuliranom glomerularnom filtracijom, kako se to preciznije određuje) potrebno je primjeniti slijedeću formulu za izračun doze ribavirina:

Doza ribavirina = $0,24 \times C_{ss} \text{ ciljana} \times \text{doza} \times \text{interval} \times \text{klirens kreatinina}$.

Ribavirin klirens = $0,122 \times \text{klirens kreatinina} + (0,0414 \times TT)$.

2.3. Praćenje i evaluacija efikasnosti antiviralne terapije može se provoditi svakih 6 mjeseci i to praćenjem „klirensa“ partikla virusa, ili analizom koncentracije nukleinskih kiselina u plazmi (NAT-Nucleic Acid Testing) (C).

2.4. Svi HCV pozitivni pacijenti moraju se pratiti na prisustvo konkomitantnih bolesti koje su vezane za HCV infekciju (bolesti jetre, vaskulitisi itd.) (A).

2.3: Nadzor o praćenje odgovora na antiviralni anti-HCV tretman kod pacijenata sa HBB

Antiviralna a osobito biološka terapija pacijenata sa HBB i ACV pozitivnih mora biti strogo nadzirana. Preporučuju se sve smjernice date za za opću populaciju, uz uvažavanje specifičnosti bolesnika s HBB.

2.3.1 Realna procjena terapijskog odgovora na antivirusni tretman, praćen kao SVR („sustained viral response“), tj. efektivan klirens sa smanjenjem koncentracije HCV RNA u plazmi, može se dati tek nakon 6 mjeseci;

2.3.2 Ako se postigne SVR, predlaže se testiranje na NAT (Nucleic Acid Testing), jedan puta godišnje, kako bi se zaustavila replikacija virusa kod pacijenta.

- Za pacijente na održavanoj hemodijalizi, predlaže se ponovno testiranje sa NAT svakih 6 mjeseci.

2.3.3 Svi pacijenti sa HCV infekcijom, bez obzira na tretman i odgovor na tretman, trebaju biti praćeni na bolesti povezane sa HCV.

- Pacijenti sa klinički ili histološki dokazanom cirozom trebaju imati kontrolu svakih 6 mjeseci;
- Predlaže se godišnja kontrola za pacijente bez ciroze.

Obrazloženja

HCV infekcija ima veću prevalencu kod HBB pacijenata nego u općoj populaciji. HCV infekcija kod HBB se može javiti kao akutna ili hronična forma pa se i tretman treba prilagoditi sukladno obliku. Nažalost, sve velike studije tipa RTC (Randomized Controlled Trial) tretiraju HCV isključivši pri tome bilo koju formu poremećene funkcije bubrega. Prema tome, dostupni podaci koji kritički procjenjuju indikacije za tretman i određuju najefikasnije i najsigurnije protokole kod HBB pacijenata su ograničeni.

Odluka o tome da li tretirati HCV infekciju kod HBB treba da se bazira na trenutnom stanju histologije jetre, životnoj dobi pacijenta, komorbiditetima, te u konačnici i podnošenju date terapije. Prema revidiranim smjernicama „National Institut of Health“ - NIH, USA) iz 2002. godine, a koje su originalno urađene 1997. godine stoji da biopsija jetre nije neophodna za početak tretmana. Preciznije, biopsija je neophodna ako se PCR reakcijom utvrdi da se radi o genotipima 1 i 4 (od ukupno 7 poznatih genotipova HCV). Ako se radi o genotipovima 2 i 3, kod kojih je „pozitivni terapijski odgovor“, biopsija nije potrebna.

Koje informacije se očekuju od biopsije jetre? Prije svega stupanj prisutne nekroze jetre, aktivnost procesa inflamacije, koji se procjenjuje količinom infiltracije bioptičkog materijala inflamatornim stanicama. Iz ovoga se zaključuje kolika će antiinflamatorna komponenta u ukupnom terapijskom protokolu biti potrebna. Prema vodičima AASLD (American Association for the Study of Liver Disease) a također i prema vodičima HHH patohistološki nalaz sa značajnom fibrozom (Metavir skor veći ili jednak 2, Ishak skor veći ili jednak 3, vidjeti u Dodatku 1) treba da bude tretiran antiviralnom terapijom. Očekuje se da bi ovaj stupanj fibroze vrlo vjerovatno vodio kao ireverzibilnoj cirozi. Niži skor ne potrebuje antiviralnu terapiju. Prema istim vodičima terapija s PG-IFN i Ribavirinom se ne preporučuje kod pacijenata s izraženim depresivnim sindromom, te drugim komorbiditetima kao što je nekontrolirana arterijska hipertenzija, kardijalna dekompenzacija, nestabilna angina pectoris, neregulirani diabetes mellitus, COPD, epilepsija s učestalim napadima, nekontrolirana hipertireoza. Za tretman nisu pogodni ni pacijenti stariji od 60 godina. Kod svakog neželjenog efekta antiviralne terapije postupak je strogo individualiziran, nema opće važećih preporuka.

Pacijenti s transplantiranim bubregom treba da budu tretirani antiviralnom terapijom, u čemu se slažu svi objavljeni vodiči.

Kod HCV pozitivnih primaoca transplantata bubrega dugoročno preživljavanje grafta je znatno manje u poređenju s neinficiranim. Uočeno je da je veća stopa smrtnosti kod HCV pozitivnih primaoca sa disfunkcijom jetre. Nadalje, pozitivni anti-HCV serološki status kod primaoca transplantata bubrega daje mogućnost nastanka akutne glomerulopatije i nastanka *de novo* glomerulonefritisa povezanog sa imunim kompleksima u alograftu. Pozitivan anti-HCV serološki status je također povezan sa povećanom incidencijom ozbiljnih infekcija i dijabetesa melitusa nakon transplantacije bubrega. Stoga je poželjno antiviralnom terapijom

tretirati HCV pozitivnog kandidata za transplantaciju prije transplantacije, kako bi se postigao „Pozitivni terapijski odgovor“ (definiran kao SVR-Sustained virologic response).

U narednom tekstu je obrazloženo kojima od referentnih kliničkih istraživanja su utemeljeni preporučeni vodiči.

2.2.1 Za HCV-inficirane pacijente sa CKD u stadiju 1 i 2, predlaže se kombinirani antivirusni tretman pegelirani IFN i ribavirin, kao i u općoj populaciji;

- *Predlaže se da se doza ribavirina titrira prema toleranciji pacijenta.*

Iskustva velikih randomiziranih studija HCV pozitivnih pacijenata sa intaktnom bubrežnom funkcijom, najbolji terapijski učinak (definiran kao SVR-sustained viral response) govore da su najbolji rezultati postignuti kombiniranjem sedmičnog davanja subkutane injekcije PG-IFN i oralnom upotrebom ribavirina. Ovo trenutno predstavlja standard u tretmanu HCV pozitivnih pacijenata.

U literaturi ne postoje podaci koji omogućavaju preciziranje terapijskih protokola za HCV pozitivne pacijente sa HBB u stadiju 1 i 2 renalne insuficijencije. Ipak, kod pacijenata sa $GFR > 50$ ml/min/1,73m², oštećena bubrežna funkcija nema veliki uticaj na efikasnost i sigurnost kombinirane terapije sa PG-IFN i ribavirinom. Terapijski protokol primjen PG-IFN i Ribavirina kod pacijenata sa normalnom bubrežnom funkcijom, te prilagodba sukladno stupnju renalne insuficijencije dati su na Tabeli 5.

2.2.2 Za HCV-ingicirane pacijente sa CKD u stadiju 3,4 i 5 koji još uvijek nisu na dijalizi, predlaže se monoterapija sa pegiliranim IFN sa dozama prilagođenim nivou bubrežne funkcije;

Ne postoje opsežni podaci o korištenju kombinirane antivirusne terapije (PG-IFN plus ribavirin) u stadijima 3-5 HBB. Dostupni podaci o kombiniranoj terapiji antiviralnoj terapiji u HBB populaciji potiču većinom iz studija na pacijentima na hroničnoj hemodijalizi (6, 7) Podaci o klirensu IFN kod pacijenata sa HBB u stadiju 3 i 4 su ograničeni. Kakogod, dostupna literatura ukazuje na to da je klirens standardnih IFN a također i PG-IFN, poremećen kod pacijenata na hroničnoj hemodijalizi (8, 9). Za očekivati je da je klirens IFN snižen pacijenata sa uznapredovalom HBB, a koji još uvijek nisu na dijalizi, što zahtijeva prilagodbu doze. Neke studije govore suprotno, klirens PG-IFN-alfa-2a kod pacijenata sa HBB, ali neznatno sniženim klirenskom (proračunata GFR, tj. klirens kreatinina >100 ml/min/1,73m²) i kod onih sa značajnim sniženjem klirensa kreatinina, (proračunata GFR, tj. klirens kreatinina 20-40 ml/min/1,73m², nije se značajno razlikovao. Ako se upotrijebi kombinirana antivirusna terapija (PG-IFN i ribavirin) smanjena bubrežna funkcija (proračunata $GFR < 60$ ml/min/1,73m²) u CKD stadija 3 i 4 potencirala bi neželjene efekte. Upotrebu ribavirina ograničava hemolitička anemija koja može biti naročito opasna kod pacijenata sa HBB koji često imaju anemiju, kao i onih s drugim komorbiditetima. Korištenje ribavirina kod pacijenata sa $GFR < 50$ ml/min/1.73 m² nije preporučena u većini vodiča. Poluvrijeme eliminacije ribavirina je oko 100 sati kod bubrega sa normalnom funkcijom

bubrega, a više od 300 sati kod bubrega sa veoma smanjenim klirensom kreatinina Tabela 6.) (10). Iskustveno se došlo do zaključka da je za titraciju optimalne doze ribavirina kod pacijenata s HBB potrebno oko 3 mjeseca, a Tabela 6. je praktičan orjentir za titraciju. Na osnovu njihovih zaključaka, autori su osmislili tabelu (tabela 6) za doziranje ribavirina bazirano na klirensu kreatinina i ciljanoj stabilnoj koncentraciji. Prema ovoj analizi, procijenjeni GFR je bio značajno bolji prediktor klirensa ribavirina, nego sama tjelesna težina.

2.2.3 Za HCVpozitivne pacijente sa HBB u stadiju 5D ili na hronično hemodijalizi, preporučuje se monoterapija sa standardnim IFN koji je prilagođen dozom prema klirensku kreatinina tj. proračunatom $GFR < 15 \text{ ml u minuti po } 1.73 \text{ m}^2$

Podaci iz literature preporučuju monoterapiju standardnim IFN kod pacijenata koji su na hroničnoj hemodijalizi. Virološki odgovor na monoterapiju sa standardnim IFN je viši kod dijaliznih pacijenata nego kod pacijenata koji nemaju CKD, ali imaju hroničnu hepatitis C infekciju. U tri randomizirane kontrolirane studije, SVR („sustained virologic response“, tj. efektivan klirens virusne DNA), je bio u rasponu 21 do 58% kod pacijenata tretiranih 6 do 12 mjeseci standardnom IFN terapijom (11).

2.2.4 Za HCVpozitivne pacijente sa transplantiranim bubregom, kod kojih koristi od antivirusnog tretmana jasno premašuje rizik, predlaže se monoterapija sa standardnim IFN.

IFN-bazirani režimi su kontraindicirani u ranom periodu nakon transplantacije bubrega.

Poglavlje 3. Prevencija prijenosa zaraze HCV u dijaliznim jedinicama

3.1. Dijalizne jedinice dužne su pridržavati se svih mjera u sprečavanju transmisije krvlju i krvnim derivatima prenosivih bolesti. (A)

- Strogo izdvajanje HCV pozitivnih pacijenata u poseban prostor nije toliko značajno koliko pridržavanje svih mjera u prenošenju virusa (C).
- Obavezno odvajanje dijaliznih aparata za HbsAg i HCV pozitivne pacijente (A ili B).

3.2. Potrebno je standardizirati preporuke „asepse-antiseptike“ u dijaliznim jedinicama, postupak s dijaliznim aparatima, instrumentima (peani, pincete, makaze...), upotrebljenim potrošnim materijalima (standardizirani način prikupljanja i odvođenja na komunalni otpad, svih igala, linija, upotrebljenih rukavica, skrb nad prijenosom infekcije preko radnih ploha (kolica, stolova...). (A)

Prilog tabela 18 i 19.

Tabela 18 Higijenske mjere kod hemodijalize (opće)

Definicije:

- „**Dijalizna stanica**“ predstavlja prostor i opremu unutar dijalizne jedinice koja je namijenjena za jednog pacijenta. Može zauzimati dobro određen prostor ili sobu, ali obično nema fizičke pregrade između pojedinih dijaliznih stanica ili od ostatka zajedničkog prostora dijalizne jedinice.
- „**Potencijalno kontaminirana površina**“ je bilo koji dio opreme u dijaliznoj stanici koji je mogao biti u doticaju sa krvlju ili tečnošću koja sadrži krv nakon zadnje dezinfekcije, čak i kada nema dokaza o kontaminaciji.

Edukacija:

- Program kontinuirane edukacije o mehanizmima i prevenciji nozokomijalnih infekcija trebao bi biti uveden za osoblje na hemodijalizi.
- Potrebno je prikladno informisati i nemedicinsko osoblje, pacijente, staratelje i posjetioce o kontroli infekcija.

Higijena ruku:

- Osoblje treba da opere ruke sapunom ili antiseptikom i vodom, prije i nakon kontakta sa pacijentima ili opremom u dijaliznoj stanici. Antiseptični alkoholni gel se može koristiti kada ruke nisu vidljivo kontaminirane.
- Pored pranja ruku, osoblje treba da koristi jednokratne rukavice kada radi s pacijentom ili kada je u dodiru sa potencijalno kontaminiranom površinom u dijaliznoj stanici. Rukavice je potrebno skinuti kad se napušta dijalizna stanica.

- Po mogućnosti, pacijenti bi trebali prati ruke ili koristiti alkoholni antiseptički gel, pri dolasku i napuštanju stanice.

Rukovanje opremom (vidjeti i Tabelu 19):

- Jednokratna oprema koja se koristi u procesu dijalize treba biti bačena nakon što se upotrijebi na jednom pacijentu.
- Opremu i medicinski materijal namijenjen za višekratnu upotrebu potrebno je dezinficirati nakon svake upotrebe. Medicinski materijal koji nije moguće dezinficirati, (npr. adhezivna traka-flaster, zavoj, tourniquets-poveska za iv injekcije...) treba odrediti za pojedinog pacijenta.
- Instrumenti i medicinski pribor za praćenje vitalnih parametara (npr. tlakomjeri, puls-oksimetri, monitori, ...) potencijalno su opasni za prenošenje infekcije, što treba minimizirati. Manžete tlakomjera trebaju biti predodređene za pojedinog pacijenta ili napravljene od materijala svijetle boje koji lako dezinficira vlažnim postupkom.

Rukovanje lijekovima

- Priprema lijekova i medicinskog materijala kao i ostalog pribora treba da bude obavljena van prostora za pacijente. Lijekovi koji se upotrebljavaju iz većih pakovanja i oni koje je potrebno razrijediti otapalima iz većih boca, trebaju biti pripremljeni na posebno određenom mjestu, a pripremljen lijek treba donijeti samo za po jednog pacijenta. Pribor koji je odnešen u dijaliznu stanicu treba vraćati na mjesto za pripremu samo nakon dezinfekcije.
- Nakon svake dijalizne sesije, sve potencijalno kontaminirane površine u dijaliznoj stanici treba obrisati slabijim dezinfekcijskim sredstvom ukoliko nisu vidljivo kontaminirane. Površine koje su vidljivo kontaminirane krvlju ili tekućinama treba dezinficirati komercijalno dostupnim tuberkulocidnim germicidima ili rastvorom koji preparat hlora (1:100 rastvor 5% ravnog hlora, koji se koristi u domaćinstvu).

Rukovanje otpadom:

- Igle treba odlagati u zatvorenim nelomljivim posudama koje ne trebaju biti pretrpane. Pri odlaganju igala treba koristiti tehniku „bez dodira“ jer je moguće da je njihova površina kontaminirana. Ako je odlaganje komplicirano zbog oblika posude, osoblje prvo treba završiti proceduru na pacijentu, a zatim odložiti igle.
- Korištene ekstrakorporalne krvne linije treba što bolje zatvoriti prije odnošenja iz dijalizne stanice u vrećicu koja zadržava tečnost ili u vodonepropusnu posudu. Ako je potrebno isprazniti liniju ili odvojiti neke dijelove za ponovno korištenje, to treba raditi na predviđenom mjestu, odvojenom od mjesta za pripremu i tretman.

Tabela 19 Primjena higijenskih mjera na aparatima za dijalizu)

Definicije

- „**Zaštitnik mjerača provodljivosti**“ je filter (obično hidrofobni 0,2µm filter) koji je postavljen između pokazivača venskog pritiska ekstrakorporalne cirkulacije i pokazivača pritiska u liniji na konektoru u dijaliznoj mašini. Filter dopušta zraku da slobodno prolazi do provodnika pritiska, što omogućava očitavanja koja se vide na mašini, ali onemogućava prolazak tečnosti. Ovo štiti pacijenta od mikrobiološke kontaminacije (budući da sistem nadgledanja pritiska nije dezinficiran) i mašinu od ulaska krvi i dijalizata.

Vanjski zaštitnik provodljivosti obično se postavlja na svaku liniju za praćenje pritiska u krvnoj cirkulaciji. Pomoćni filter se nalazi unutar mašine. Zamjena unutrašnjeg filtera je posao tehničke prirode.

- Jednosmjerna mašina je mašina koja pumpa dijalizat kroz dijalizator a potom u otpad. Generalno, te mašine ne dopuštaju da tečnost prolazi između odvodnog i dovodnog puta osim tokom dezinfekcije. Recirkulirajuće mašine stvaraju veliku količinu tečnosti koja može proći kroz dijalizator nekoliko puta.

Zaštitnik mjerača provodljivosti

- Vanjski zaštitnik mjerača provodljivosti treba biti postavljen na linije pritiska vantjelesne cirkulacije.
- Prije početka dijalize, osoblje treba provjeriti da je veza između zaštitnika mjerača provodljivosti i pokazivač pritiska jaka, budući da curenje može dovesti do vlaženja filtera.
- Zaštitnik mjerača pritiska treba zamijeniti ako filter postane vlažan, jer to može uticati na očitavanje pritiska. Korištenje šprice da se očisti potopljena linija može naštetiti filteru i povećati mogućnost ulaska krvi u dijaliznu mašinu.
- Ako se filter skvasi nakon što je pacijent spojen, linije treba pažljivo pregledati i provjeriti da li je imalo krvi prošlo kroz filter. Ako se bilo koja tečnost uoči na strani mašine, mašinu treba staviti van upotrebe na kraju sesije, kako bi se zamijenio unutrašnji filter i dezinficiralo kućište.

Vanjsko čišćenje

- Nakon svake sesije, mašinu za dijalizu izvana treba očistiti slabijim dezinficijensom ako nije vidljivo kontaminirana.
- Ako je došlo do prolijevanja krvi, vanjštinu mašine treba očistiti komercijalno dostupnim tuberkulocidnim germicidom ili rastvorom koji sadrži aktivni hlor (1:100 rastvor 5 % hlorne otopine, koja se koristi u domaćinstvu), ako to nije štetno za površinu dijalizne mašine. Sva uputstva za upotrebu dezinficijensa, pripremu odgovarajuće koncentracije, potrebno vrijeme djelovanja, treba da obezbijedi proizvođač.
- Ako se sumnja da su krv ili tekućina dospjeli do nepristupačnih dijelova dijalizne mašine (npr. između modula, iza pumpe za krv), mašinu treba staviti van upotrebe kako bi se rastavila i dezinficirala.

Dezinfekcija unutrašnjih cijevi za tečnosti

- Nije potrebna dezinfekcija unutrašnjih cijevi za tečnosti kod jednosmjernih dijaliznih mašina, osim u slučaju curenja krvi. U tom slučaju potrebno je dezinficirati i unutrašnje cijevi tečnosti i dijalizator i konektore prije naredne upotrebe.
- Ako mašine nisu podvrgnute procesu unutrašnje dezinfekcije, osoblje se treba pobrinuti da prođe dovoljno vremena između dvije dijalizne sesije pacijenata, kako bi se vanjske površine mogle dezinficirati.
- Mašine sa recirkulirajućim dijalizatom uvijek treba podvrgnuti prikladnom postupku dezinfekcije između dvije dijalizne sesije.

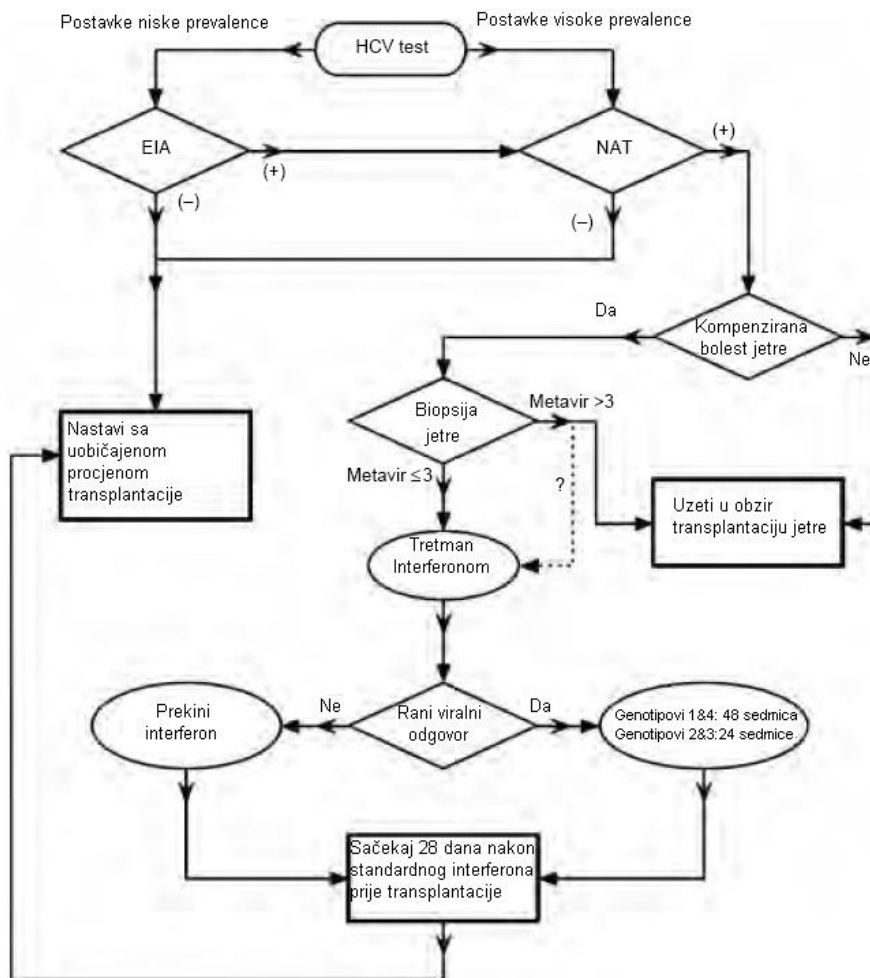
Poglavlje 4. Tretman HCV pozitivnih pacijenata prije i nakon transplantacije bubrega.

4.1. Dijagnostika i evaluacija kandidata za transplantraciju bubrega sa stanovišta prisustva ili odsustva HCV ili HbsAg infekcije

Zbog značajno većeg procenta HCV i HbsAg pozitivnih pacijenata kod svih bolesnika sa HBB sa posebnom pažnjom je potrebno uraditi dijagnostički i evaluacijski postupak kod kandidata za transplantaciju, a potom i u postransplantacijskom periodu. Potrebno je pridržavati se slijedećih postulata.

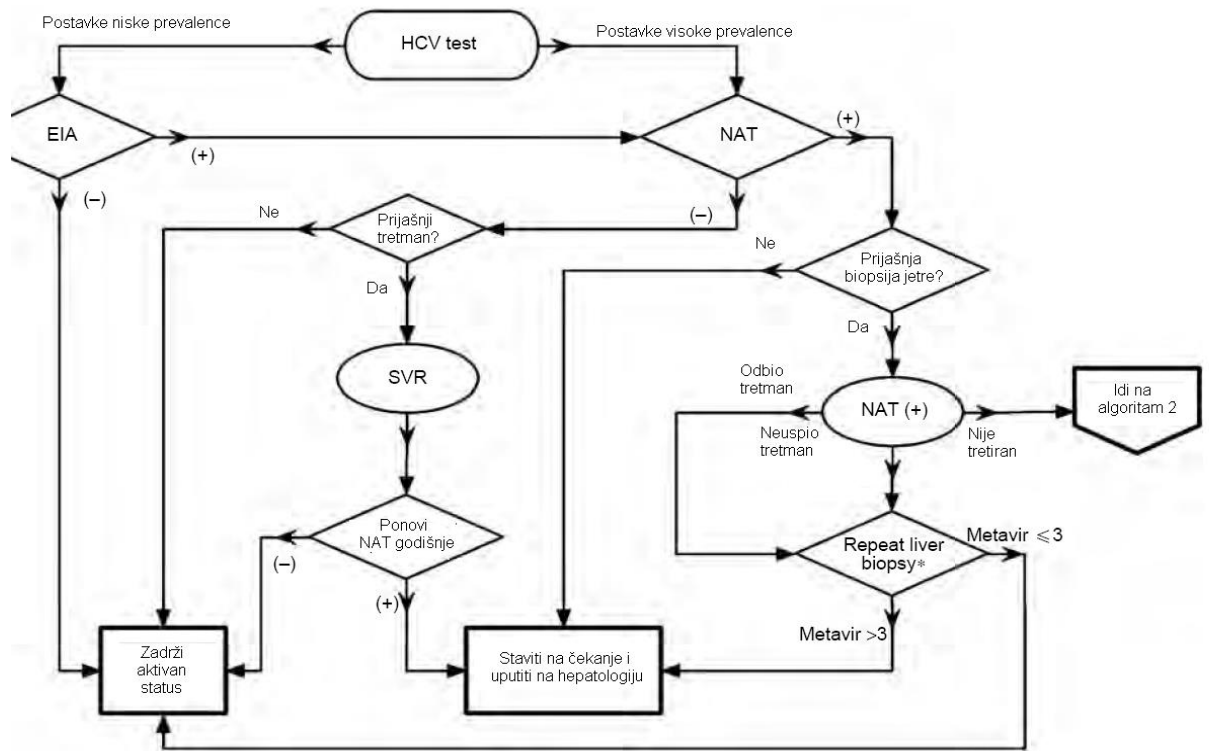
- 4.1.1. Svi kandidati za transplantaciju bubrega moraju biti testirani na HCV pozitivnost (A).
 - U zemljama s visokom incidencom HCV infekcije inicijalno je potrebno uraditi i analizu nukleinskih kiselina u plazmi. (C)
- 4.1.2. Pozitivnost na HCV nije samo po sebi kontraindikacija za transplantaciju (B)
- 4.1.3. U slučaju sumnje na aktivnu upalu jetre potrebno je uraditi biopsiju. (B)
- 4.1.4. HCV pozitivni pacijenti s dokazanom cirozom jetre, makar i kompenziranom, nisu ozbiljni kandidati za transplantaciju (C).
- 4.1.5. Ponekada se preporučuje HCV pozitivnim pacijentima provođenje antivirusnog tretmana prije transplantacije (C).
- 4.1.6. Kod HCV pozitivnih pacijenata tretiranih interferonom godišnje se određuje titar nukleinskih kiselina (NAT), radi praćenja klirensa kod pozitivnog odgovora.
- 4.1.7. Ako su HCV pozitivni pacijenti duže vrijeme na listi čekanja za transplantaciju preporučuje se biopsija jetre svakih 5 godina (C).

Algoritam 2. Predstavlja preporučeni protokol u dijagnostici viralne infekcije kandidata za transplantaciju.



Algoritam 2. Evaluacija HCV infekcije u pretransplantacijskom periodu. Rani antivirusni terapijski odgovor se definira kao više nego dvostruko smanjenje virusnog titra (NAT-nucleic acid testing).

Na Algoritmu 3. Prikazan je protokol praćenja i evaluacija pacijenata na listi čekanja za transplantaciju.



Algoritam 3. Praćenje i Evaluacija HCV infekcije u pretransplantacijskom periodu pacijenata na listi čekanja za transplantaciju. Rani antivirusni terapijski odgovor se definira kao više nego dvostruko smanjenje virusnog titra (NAT-nucleic acid testing).

4.2. Protokoli praćenja kandidata za transplantaciju zasnivaju se i na slijedećim postulatima

4.2.1. Donori bubrega moraju biti testirani na HCV. Pozitivan test nije apsolutna kontraindikacija za prihvatanje donacije, ali samo za HCV pozitivne pacijente na listi čekanja (C).

4.3. Imunosupresija kod HCV pozitivnih primaoca

Imunosupresiju HCV pozitivnih pacijenata potrebno je provoditi s velikim oprezom kod svih pacijenata. Poznato je da steroidi inhibiraju učinak T-limfocita, a koji su ključni za odbranu od virusne infekcije. Postoje literaturni podaci da se replikacija virusa povećava za 100 puta, mjereno kroz koncentraciju virusne RNA, ukoliko se upotrijebi jaka imunosupresija (12). Ovako značajno povećanje koncentracije virusne R u plazmi može rezultirati akutnim odbacivanjem transplantata.

4.3.1. Imunosuprescija HCV pozitivnih primaoca donacije se provodi na uobičajeni način (C).

4.4. Praćenje HCV-vezanih bolesti i patoloških stanja i komplikacija kod HCV pozitivnih primaoca.

4.4.1. Procjena funkcije jetre kod HCV pozitivnih pacijenata mora biti obavljena svakih 6-12 mjeseci (C).

4.4.2. Ukoliko je prije transplantacije kod pacijenata tretiranih sa PG INF uočeno značajno poboljšanje, preporučuje se da se nastavi ista terapija (C).

4.4.3. Zbog povećanog rizika odbacivanja, ne preporučuje se INF terapija transplantiranim pacijentima koji nisu ranije primali interferon. (C)

4.4.4. Nakon transplantacije potrebno je češće praćenje glikemije, jer postoji povišen rizik ka nastanku dijabetesa.

4.4.5. Svakih 3-6 mjeseci je potrebno testiranje na proteinuriju, određivanje protein/kreatinin omjera u 24 satnom urinu. Značajno povećanje omjera iznad 1, tj. dvostruko povećanje, sugerira potrebu za biopsijom grafta, zbog mogućeg odbacivanja. (C)

Obrazloženja

Opravdanost biopsije jetre zasnovana je na sljedećim dokazima:

1. Markeri jetrenog (npr. povišenje ALT) ne koreliraju pouzdano s histološkom težinom bolesti u ovoj populaciji
2. Objavljene retrospektivne studije, mada urađene u malom broju centara, govore da da je kod skoro 25% pacijenata pripremljenih za transplantaciju bubrega nađen određen stupanj fibroznog procesa u jetri, čak i s nekim elementima ciroze.
3. Nisu objavljene studije koje bi precizirale histološki stadij opisan prilikom biopsije jetre prije transplantacije, a koji bi mogao pouzdano predvidjeti tok bolesti jetre i prognozu nakon transplantacije. Međutim, prisustvo ciroze na biopsiji jetre prije transplantacije ukazuje na 10-godišnje preživljavanje od samo 26%.
4. Nekoliko studija je pokazalo da 19-64% HCV pozitivnih transplantiranih pacijenata imaju post-transplantacijsku jetrenu bolest u samo 1-30% pacijenata, bez dokaza HCV infekcija osnovni razlog jetrene bolesti.
5. Studije bez pretransplantacijske biopsije, ali sa naknadno urađenim posttransplantacijskim biopsijama, pokazuju da promjena jetrene histologije može nastati kod oko 20% pacijenata.
6. Biopsija jetre prije transplantacije bubrega treba biti korištena kao vodič antiviralne terapije. U materijalu dobivenom biopsijom jetre dužine 2cm može se naći više od 5 portalnih zona, a što je potrebno za adekvatan „score“ po Metavir ili Ishak tablicama. (13)

Iako postoje sigurni dokazi da HCV pozitivni primatelji transplantata bubrega imaju lošije preživljavanje a i kraću funkcionalnost alografta nakon transplantacije u usporedbi sa neinficiranim pacijentima, ne postoji u literaturi objavljen izvještaj da tretman IFN-om prije transplantacije poboljšava prognozu.

Nakon transplantacije bubrega, i hepatičke i ekstrahepatičke HCV- vezane komplikacije dokazano pogoršavaju prognozu pacijenta i bubrežnog alografta. Ukoliko se primjeni antiviralna terapija kod kod HCV pozitivnih primalaca transplantata bubrega i ako se postigne dostatan terapijski odgovor prije transplantacije, smanjuje se rizik i hepatičkih i ekstrahepatičkih manifestacija nakon transplantacije. Dokazi koji podržavaju ovu tvrdnju su slijedeći:

1. U literaturi se navode izvještaji, mada u nedovoljno kontroliranim studijama, da davanje nepegiliranog IFN u terapiji dijaliznih pacijenata sa HCV infekcijom postiže SVR („sustained viral respons“, tj dugotrajno smanjenje viremije, odnosno koncentracije nukleinskih kiselina RNA u plazmi) kod oko 40% slučajeva.
2. Nadalje, iste studije su pokazale da ako se kandidatima za transplantaciju da IFN prije transplantacije i ako se postigne jednak pozitivni terapijski odgovor, onda se isti odgovor održava i kod 80- 90% transplantiranih nakon operacije. Ovi podaci nisu potkrijepljeni nalazima biopsije jetre, ali nema kliničkog pogoršanja bolesti jetre. jetrenoj bolesti.
3. Nekoliko retrospektivnih studija pokazale su da postizanje SVR uz IFN terapiju kod kandidata za transplantaciju bubrega nije imalo veze sa NODAT „New onset diabetes after transplantation“, novootkriveni diabetes mellitus nakon transplantacije. Poznato je naime da je kod HCV pozitivnih HBB bolesnika Diabetes mellitus tri puta češći nego u općoj populaciji. (14)
4. Kod primatelja jetrenog transplantata sa rekurentnom HCV infekcijom, otpornost na inzulin povećava se sa replikacijom virusa, gdje postizanje SVR sa IFN pokazuje smanjenje učestalosti pojave diabetes mellitus kod ovih bolesnika (NODAT).
5. U literaturi postoje izvještaji za nedijabetičnim, koji nemaju HBB, ali, HCV pozitivni, da IFN terapija nakon 4 mjeseca poboljšava toleranciju glukoze i povećanu senzibilnost na inzulin. (15, 17)
6. U kontroliranoj studiji pretransplantacijske antiviralne terapije kod CKD stadij 5 pacijenata sa HCV infekcijom, pacijenti kod kojih je SVR postignut prije transplantacije imali su značajno manju incidencu HCV-vezanih GN poslije transplantacije u usporedbi sa trajno viremičnim pacijentima
7. U relativno velikoj retrospektivnoj studiji HCV-pozitivnih primaoca transplantata bubrega, izostanak IFN terapije prije transplantacije bubrega značajno povećava rizik od hronične alograftske nefropatije.

Preporučuje se da pacijenti na listi čekanja transplantata bubrega budu testirani na HCV infekciju.

- *Za pacijente koji nikad nisu bili testirani na HCV, predloženo je da se testiranje provede sa ELISA tehnikom, u uvjetima niske prevalencije i NAT u uvjetima visoke prevalencije (te ELISA pozitivnim u uvjetima niske prevalencije).*
- *Predloženo je da HCV-inficirani pacijenti za koje se prije nije znalo da su viremični stave na čekanje, dok se ne utvrdi puna razina njihove bolesti jetre.*
- *Predloženo je da pacijenti koji su prije primali antiviralni tretman te imali SVR testiraju sa NAT najmanje godišnje; ako su NAT pozitivni, preporučeno je da se pacijent stavi na čekanje i utvrdi puna razina bolesti jetre*
- *Predloženo je da HCV-inficirani pacijenti koji su prije imali biopsiju jetre, ali su ili odbili antiviralni tretman ili je on bio neuspješan, ponove biopsiju jetre svakih 3-5 godina dok su na čekanju transplantacije, u ovisnosti od njihovog histološkog stadija.*

HCV infekcija može da se prenese putem transplantacije sa inficiranih donora na neinficirane primatelje (16). Zbog ovoga, organizacije koje obezbjeđuju organe za donaciju moraju rutinski ispitati sve potencijalne donore na HCV infekciju. Sadašnji standardi su skrining svih donora na HCV antitijela. Međutim, testiranje antitijela ne pravi razliku između donora koji su viremični i onih koji su imuni radi prošle infekcije. Dakle, trenutni standard testiranja ne pravi razliku od infektivnih viremičnih pacijenata od onih koji to nisu. Prevalenca HCV infekcije kod preminulih donora u svijetu je 1-11%. Učestalosti transmisije HCV-om putem doniranih organa kreću se u rasponu 25-73%) HCV-a, ako se incidentno presadi organ HCV pozitivnog donora HCV negativnom primaocu. Varijabilnost ovih podataka vjerovatno je rezultat nekoliko faktora, uključujući: (i) izostanak testiranja na HCV nakon transplantacije i naknadnog praćenja; (ii) značajna varijabilnost prevalencije HCV pozitivnosti kod različitih donorskih populacija koji su testirani samo sa ELISA, gdje anti-HCV pozitivnost može da biti tumačena kao imunost na prijašnju infekciju umjesto na aktivnu infekciju. Pozitivnost na anti HCV AT obavezno mora biti provjerena NAT testom; (iii) korištenje pulsne perfuzije u prethodnom tretmanu obezbjeđenih donorskih bubrega, gdje je perfuzat u vezi sa smanjenom razinom HCV RNA. Prognoze transmisije HCV preko inficiranog bubrega pokazuju da 73% razvijaju HCV viremiju, 50% postaju anti-HCV pozitivni, a 35% razvijaju abnormalne ALT/AST nivoe (15).

Korištenje bubrega od anti-HCV-pozitivnih donora zahtijeva racionalnu evaluaciju rizika HCV transmisije u usporedbi sa koristima transplantacije u odnosu na ostanak na dijalizi. U svim takvim slučajevima, primatelj treba biti informiran o rizicima i učestvovati u donošenju odluke. Također je bitno informiranje primatelja o bilo kakvim promjenama HCV statusu donora koje nastanu nakon transplantacije. Pri ovome je potrebno očuvati princip nepoznavanja donora i primaoca, ako se ne radi o rodbinskoj transplantaciji. Sva ova razmatranja su utoliko značajnija ukoliko nisu sigurni podaci o prethodnom HCV statusu darovaoca.

Poglavlje 5. Dijagnoza i tretman bubrežnih bolesti u čijoj patogenezi učestvuje HCV infekcija

U V O D

Hepatitis C je često prisutan kod glomerularne bolesti imunih kompleksa, uključujući MPGN i membranoznu nefropatiju. Uz to, HCV infekcija je značajno je povezana sa patogeneom krioglobulinemije. U ovom kontekstu, HCV-inficirani pacijenti su s povećanim rizikom za razvoj bolesti bubrega i trebao bi se provoditi testiranje na HCV infekciju kod HBB najmanje jednom godišnje. Nadalje, pacijenti sa vaskulitisom ili glomerularnim sindromima nejasne etiologije trebaju biti testirani na HCV infekciju kao dio inicijalnog dijagnostičkog postupka.

Za dijagnostiku i liječenje bolesti bubrega asociranih s HCV date su slijedeće smjernice.

5.1 Preporučeno je da se HCV pozitivni pacijenti testiraju najmanje jednom godišnje na proteinuriju, hematuriju, procjenu glomerularne filtracije, da bi se utvrdila eventualna HCV-asocirana bolest bubrega.(C)

5.2 Preporučena je biopsija bubrega kod HCV-inficiranih pacijenata sa kliničkim dokazima GN. (C)

5.3 preporučeno je pacijentima sa HCV-asociranim glomerularnim bolestima, naročito MPGN, da se provede antiviralna terapija kao u vodiču 2.2 (C)

5.4. Preporučena je imunosupresivna terapija za pacijente sa krioglobulinemijom

O B R A Z L O Ž E N J E

Pacijenti sa dugotrajnom HCV-infekcijom mogu da razviju hronični hepatitis, cirozu jetre, te hepatocelularni karcinom. (19,20). Nekoliko ekstrahepatičnih, uključujući hematoloških i dermatoloških, komplikacija također su asocirani sa HCV infekcijom, autoimunim i bubrežnim bolestima. Sve je više dokaza za povezanost između HCV infekcije i glomerularnih bolesti kod netransplantiranih i transplantiranih bubrega. MPGN tip 1 sa krioglobulinemijom tip 2 najčešći je oblik bubrežne bolesti asocirane sa HCV infekcijom. Rjeđe lezije su MPGN sa krogobuinemijom i membranoznim GN. Registrirani su i povremeni slučajevi fokalne segmentalne glomeruloskleroze, trombotične mikroangiopatije asocirane sa antikardiolipinskim antitijelima. (21, 22)

Važno je uzeti razmotriti antiviralnu terapiju u ovim slučajevima, kad je HCV infekcija moguća kao faktor u patogenezi GN, naročito ako su nađeni imuno kompleksi. Uspostavljanje odgovarajuće histološke dijagnoze kod pacijenata sumnjom na HCV-induciranim GN je esencijalno, jer se može PCR analizom mogu naći varijante genoma HCV RNA sa veoma

dobrim odgovorom na antiviralnu terapiju, naravno koristeći optimalne antiviralne protokole. Kod nekih pacijenata sa histološki aktivnim lezijama (npr. vaskulitis, perakutni GN), kombinacija antiviralne i imunosupresivne terapije može biti efektivna i treba obavezno biti uzeta u razmatranje (23,24,25)

HCV pozitivni pacijenti, uključujući one sa transplantatima jetre ili bubrega, imaju povećan rizik pojave glomerulonefritisa koji vodi do HBB. Glomerularne lezije opisane kod HCV pozitivnih pacijenata mogu postojati sa ili bez značajne bolesti jetre. Međutim, svi pacijenti sa HCV-vezanim GN imaju HCV RNA pozitivan serum. (26, 27)

Krioglobulini sa HCV RNA pozitivnim nalazo (NAT analizom) javljaju se u procentu do 50% pacijenata sa HCV-vezanim MPGN, ali generalno u malom titru (kriociti <3%). Simptomatska krioglobulinemija javlja se kod oko 1% pacijenata sa HCV infekcijom, generalno povezana sa visokim nivoima krioglobulina i reumatoidnim faktorom. (28,29). Samo mali broj pacijenata sa krioglobulinemijom razvija bolest bubrega ili neke druge sistemske simptomatske vaskulitisa. (30) Prevalenca pacijenata sa MPGN i krioglobulinemijom vezana za HCV manja je od 10%, a u nekim biopsijama bubrega različitih lezija, samo je MPGN jasno povezan sa HCV infekcijom. (31). Kod drugih lezija, kao MPGN bez krioglobulinemije ili MGN, prevalenca HCV infekcije je 1-10%. Membranozna nefropatija opisana je kod nekih HCV inficiranih pacijenata. U seriji autopsija na 188 pacijenata sa HCV infekcijom MPGN je bio prisutan kod 11% pacijenata, membranozna nefropatija bila je kod 2%, mezangioproliferativni GN kod 17 % a 45% bubrega nije pokazivalo znakove GN. (32)

Glavne kliničke manifestacije glomerularne bolesti kod HCV-pozitivnih pacijenata su prisustvo proteinurije i mikroskopske hematurije, sa ili bez smanjene bubrežne funkcije (kalkulirane glomerularne filtracije, tj. klirensa kreatinina. Praćenje nalaza urina funkcije bubrega preporučen e kod svih HCV pozitivnih pacijenata, posebno kod onih sa krioglobulinemijom. (30) Rana dijagnoza i tretman HCV vezane glomerulopatije može poboljšati klinički ishod. U prilog ovome govori i studija na HCV-pozitivnim pacijenatima sa krajnjom fazom ciroze, kojima je urađena transplantacija jetre. Biopsija bubrega uzeta tokom operacije transplantacije jetre pokazala je da većina pacijenata (25 od 30) ima GN sa imunokompleksima. (33) Većina ovih je bila MPGN, i većina glomerulatnih bolesti bila je klinički neprimjetna prije biopsije. Ova studija indicira potencijalno veliki i neprepoznati broj bubrežnih bolesti kod bolesnika sa HCV, posebno u onih sa razvijenom bolesti jetre, što može doprinijeti CKD zajedno sa ostalim oštećenjima bubrega kao onim poslije transplantacije jetre (34).

Patološki nalazi krioglobulinemičnog GN tipično uključuje dokaze depozita imunokompleksa u glomerulu i promjena MPGN tip 1. Glomeruli mogu pokazivati prominentnu hipercelularnost kao rezultat masivne infiltracije glomerularnih kapilara mononuklearima i polimorfonuklearima. Glomeruli pokazuju naglašenu lobulacije arhitekture, uz moguću kombinaciju povećanja matriksa i mezangijalnih stanica, zadebljanje kapilarnog endotela, rascjeppljivanje kapilarne bazalne membrane, intrakapilarne trombe, i

nakupljanje eozinofilnog materijala, koji označavaju nakupljene imunokomplekse ili krioglobuline. Vaskulitis malih i srednjih renalnih arterija može također biti prisutan. Na elektronskom mikroskopu, obično se nađu subendotelijalni imuni kompleksi, imaju fibrilarni oblik, a mogu se dokazati i depoziti krioglobulina (35).

U nedavna objavljenoj studiji opisani su Toll-like receptor 3 mRNA u mezangijalnim stanicama kod HCV-vezanog GN. Uz ovaj nalaz izvješteno je i o povećanim koncentracijama proinflammatoryh citokina. Autori su postavili hipotezu da imuni kompleksi, koji sadrže RNA, aktiviraju mezangijalni Toll-like receptor 3 tokom HCV infekcije, inducirajući oslobađanje citokina i hemokina te tako utiču na proliferaciju i apoptozu, ubrzavajući i jednu i drugu. . Autori sugeriraju na novu ulogu Toll-like receptora 3 kod HCV-vezanog GN, koja može pokazati vezu između virusnih infekcija i GN (36).

Ostale glomerularne bolesti koje su ponekad prijavljene u vezi sa HCV infekcijom uključuju akutni difuzni proliferativni GN, fokalnu segmentalnu glomerulosklerozu, rapidno progresivni GN, IgA nefropatiju, trombotsku mikroangiopatiju, fibrilarni GN, te imunoaktoidnu glomerulopatiju (37).

O liječenju HCV-vezanih bolesti bubrega detaljno je bilo riječi u Poglavlju 4.

L I T E R A T U R A

1. KDOQI Guideline, Release 2008. *Kidney International*, 2008; 73 (suppl 109): S1-S99.
2. Ishak K, Baptista A, Bianchi L et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *Journal of Hepatology*, 1995; 42:696-9.
3. Rosen, HR (2011-06-23). "Clinical practice. Chronic hepatitis C infection". *The New England Journal of Medicine*, 2011; 364 (25): 2429-38.
4. Alter, MJ (2007-05-07). "Epidemiology of hepatitis C virus infection" (PDF). *World journal of gastroenterology*, 2007; 13 (17): 2436-41.
5. Edward W. Campion, Domenico Sansonno, Franco Dammanco M.D, Editor: *Therapy for Hepatitis C Virus-Related Cryoglobulinemic Vasculitis*. *N Engl J Med* 2013;369:1035-45.
6. Russo MW, Golweig CD, Jacobson IM, et al. Interferon monotherapy for dialysis patients with chronic hepatitis C; An analysis of the literature on efficacy and safety. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:1610-1615.
7. Rocha CM, Perez RM, Ferreira AP, et al. Efficacy and tolerance of interferon-alpha in treatment of chronic hepatitis C in and stage renal disease patients on haemodialysis. *Liver Int.* 2006; 26:305-310.
8. Russo MW, Ghalib R, Sigal S: Randomized trial of pegelated interferon alpha-2b monotherapy in hemodialyiy patients with chronic hepatitis C. *Nephrol Dial Transpl* 2006; 21:437-443.
9. GURSOY M, GUR G, ARSLAN H et al. Interferon therapy in haemodialysis patients with acute hepatitis C infection and factors that predict response to treatment. *J Viral Hepat* 2001; 8:70-77.
10. Jen JF, Glue P, Gupta S et al. Population pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Th Drug Monit* 2000; 22:555-565.
11. Campistol JM, Esforzado N, Marinez J et al. Efficacy and tolerance of interferon-alpha(2b) in treatment of chronic virus C infection in haemodialysis patients. Pre and post renal transplantation assessment. *Nephrol Dial Transplant* 1999. 14:2704-2709.
12. Lake JR. The role of immunosuppression in recurrence of hepatitis C. *Liver Transpl* 2003; 9:563-566.
13. Regev A, Berho M, Jeffers LJ et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:2614-2618
14. Lecube A, Hernandez C, Genesca J et al. High prevalence of glucose abnormalities in patients with hepatitis C virus infection: a multivariate analysis considering the liver injury. *Diabetes Care* 2004; 27: 1171-1175.
15. Natov SN. Transmission of viral hepatitis by kidney transplantation: donor evaluation and transplant policies (Part 1: hepatitis B virus). *Transpl Infect Dis* 2002; 4: 124-131.

16. Pereira BJ, Milford EL, Kirkman RL et al. Transmission of hepatitis C virus by organ transplantation. *N Engl J Med* 1991; 325: 454–460.
17. Mehta SH, Brancati FL, Sulkowski MS et al. Prevalence of type 2 diabetes mellitus among persons with hepatitis C virus infection in the United States. *Ann Intern Med* 2000; 133: 592–599.
18. Pereira BJ, Wright TL, Schmid CH et al. Screening and confirmatory testing of cadaver organ donors for hepatitis C virus infection: a U.S. National Collaborative Study. *Kidney Int* 1994; 46: 886–892.
19. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2001; 345: 41–52.
20. Roccatello D, Fornasieri A, Giachino O et al. Multicenter study on hepatitis C virus-related cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2007; 49: 69–82.
21. Baid S, Pascual M, Williams WW, Jr. et al. Renal thrombotic microangiopathy associated with anticardiolipin antibodies in hepatitis C-positive renal allograft recipients. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 146–153.
22. Cacoub P, Costedoat-Chalumeau N, Lidove O et al. Cryoglobulinemia vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2002; 14: 29–35.
23. Markowitz GS, Cheng JT, Colvin RB et al. Hepatitis C viral infection is associated with fibrillary glomerulonephritis and immunotactoid glomerulopathy. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 2244–2252.
24. Meyers CM, Seeff LB, Stehman-Breen CO et al. Hepatitis C and renal disease: an Update. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 631–657.
25. Morales JM, Morales E, Andres A et al. Glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1999; 8: 205–211.
26. Kamar N, Rostaing L, Alric L. Treatment of hepatitis C-virus-related glomerulonephritis. *Kidney Int* 2006; 69: 436–439.
27. Fabrizi F, Pozzi C, Farina M et al. Hepatitis C virus infection and acute or chronic glomerulonephritis: an epidemiological and clinical appraisal. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1991–1997.
28. Agnello V: Mixed cryoglobulinemia and other extraheaptic manifestations of HCV infection, in *Hepatitis C*, edited by Liang TJ, Hoofnagle JH, San Diego, CA, Academic Press, 2000, pp 295–303.
29. Cosio FG, Roche Z, Agarwal A et al. Prevalence of hepatitis C in patients with idiopathic glomerulopathies in native and transplant kidneys. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 752–758.
30. Johnson RJ, Gretch DR, Couser WG et al. Hepatitis C virus-associated glomerulonephritis. Effect of alpha-interferon therapy. *Kidney Int* 1994; 46: 1700–1704.
31. Stehman-Breen C, Alpers CE, Couser WG et al. Hepatitis C virus associated with membranous glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 1995; 44: 141–147.
32. Arase Y, Ikeda K, Murashima N et al. Glomerulonephritis in autopsy cases with hepatitis C virus infection. *Intern Med* 1998; 37: 836–840.
33. McGuire BM, Julian BA, Bynon JS, Jr. et al. Brief communication: Glomerulonephritis in patients with hepatitis C cirrhosis undergoing liver transplantation. *Ann Intern Med* 2006; 144: 735–741.
34. Kasuno K, Ono T, Matsumori A et al. Hepatitis C virus-associated tubulointerstitial injury. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 767–775.

35. Markowitz GS, Cheng JT, Colvin RB et al. Hepatitis C viral infection is associated with fibrillary glomerulonephritis and immunotactoid glomerulopathy. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 2244–2252.
36. Wornle M, Schmid H, Banas B et al. Novel role of toll-like receptor 3 in hepatitis C-associated glomerulonephritis. *Am J Pathol* 2006; 168:370–385.
37. Usalan C, Erdem Y, Altun B et al. Rapidly progressive glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. *Clin Nephrol* 1998; 49: 129–131.
38. Alter MJ, Kuhnert WL, Finelli L. Guidelines for laboratory testing and result reporting of antibody to hepatitis C virus. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep* 2003; 52: 1–13, 15; quiz CE11–CE14.
39. Al-Soud WA, Radstrom P. Purification and characterization of PCRinhibitory components in blood cells. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 485–493.
40. Bai X, Fischer S, Keshavjee S et al. Heparin interference with reverse transcriptase polymerase chain reaction of RNA extracted from lungs after ischemia-reperfusion. *Transpl Int* 2000; 13: 146–150.
41. Knodell RG, Ishak KG, Black WC et al. Formulation of applicatin of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981; 1:431-5.

Dodatak 1 (Biopsija jetre)

Biopsija jetre esencijalna je u procjeni pacijenata sa bolesti jetre. Ovo nije bez rizika i komplikacija; međutim, rijetki su i, srećom, obično odgovaraju na konzervativnu terapiju. Koagulopatija zbog hepatocelularne disfunkcije i trombocitopenija radi portalne hipertenzije i hipersplenizma, glavni su problemi za povećan rizik od krvarenja sa klinički izraženijom bolesti jetre. Rutinska hematološka procjena, prije biopsije jetre, uključuje analizu rezultata skorog INR-a i broja trombocita. Lijekovi sa antitrombotnom aktivnošću kao ticlopidin, aspirin i nestereoidni antiinflammatorni lijekovi, trebaju biti izbačeni bar 7 dana prije biopsije. Terapiju Warfarinom treba biti prekinuta 3-5 dana sa dokumentovanom normalizacijom INR-a. Obično, broj trombocita <50000 i INR >1,5 su kontraindikacije ta slijepu perkutanu biopsiju jetre.

Biopsija jetre kod pacijenata sa hroničnom HCV infekcijom indicirana je ne samo u procjeni težine bolesti sa posebnom pažnjom na količini fibroze i nekroinflammatorne aktivnosti, nego i da se isključe drugi konkomitantni uzroci hepatične disfunkcije, kao što je nealkoholična masna jetra. Suficijentna količina tkiva ključna je za adekvatnu interpretaciju i smanjenje greške. Koriste se igle veličine 16 ili veće, idealno sa minimalnom dužinom od 2,0 do 2,5 cm, da se smanji greška pri uzorkovanju. U objavljenoj studiji procjenjivana je preciznost kvantifikacije fibroze bazirane na veličini biopsijskog uzorka, korelirajući sa „automatizovanom analizom slike“ sa Metavir skorom na hepatičnim uzorcima. Dužina uzorka veća od 2,5 cm omogućavala je precizniju evaluaciju fibroze u usporedbi sa manjim uzorcima. Manji uzorci mogu da budu nedostatni za identifikaciju teške jetrene bolesti kod 20% bolesnika sa bolesti jetre baziranim na uzorcima od 1,5 cm (37, 38).

Da bi se osigurala reproducibilnost interpretacije jetrene biopsije, ustanovljen je scoring sistem, u pokušaju kvantifikacije inflamacije i fibroze. U začetku je ustanovljen kompleksni scoring sistem, a nešto kasnije je ustanovljen Ishak sistema. Danas se se najčešće koriste Ishak i Metavir sistemi. Metavir skor daje vrijednost 0-4 za fibrozu, dok Ishak scoring sistem za fibrozu daje vrijednosti 0-6, pri čemu veći broj znači izraženiju fibrozu sve do ciroze. Jednostavniji I-IV scoring sistem Metavir preferiran je od mnogih patologa za rutinsku dijagnostičku upotrebu, dok je kompleksniji Ishak sistem korišten kod većih kliničkih istraživanja antiviralnih akenasa. Iako postoji priličan interes u neinvazivne markere hepatične fibroze, generalno su najprecizniji kod pacijenata bez fibroze ili sa uznapredovanom fibrozom. Nema informacija o njihovom korištenju kod pacijenata sa HCV i HBB, i za sad je neprevaziđena uloga biopsije jetre (39,40).

Tabela D1. Histološki scoring sistem za jetrenu fibrozu

Stadij	Metavir sistem	Ishak sistem
0	Nema fibroze	Nema fibroze
2	Periportalna fibroza	Fibrozna ekspanzija nekih portalnih prostora, sa ili bez kratkih fibroznih septa
3	Periportalna septa	Fibrozna ekspanzija većine portalnih prostora, sa ili bez kratkih fibroznih septa
4	Ciroza	Fibrozna ekspanzija portalnih prostora sa označenim premoštavanjem (P-P ili P-C)
5	-	Označeno premoštavanje sa povremenim nodulima (nekompletna ciroza)
6	-	Ciroza

Dodatak 2. Stupnjevi renalne insuficijencije, kalkulatori, faktori konverzije

Stadij	Opis	GFR (ml/min 1,73m ⁻²)	Tretman
1	Oštećenje bubrega sa normalnim ili povišenim GFR	≥90	
2	Oštećenje bubrega blago sniženim GFR	60-89	
3	Srednje snižen GFR	30-59	1-5T ako je primaoc transplantata bubrega
4	Jako snižen GFR	15-29	
5	Zatajenje bubrega	<15 (ili dijaliza)	5D ako je na dijalizi (HD ili PD)

Stadiji insuficijencije hronične bolesti bubrega

Faktori konverzije metričkih u SI jedinice

	Metrička jedinica	Faktor konverzije	SI jedinica
Kreatinin	mg/dl	88,4	μmol/L
Glukoza	mg/dl	0,0555	mmol/L

Metrička jedinica x faktor konverzije = SI jedinica

Formula za izračun klirensa kreatinina:

$$\text{Formula DuBois} \quad \text{CrCl} = \frac{U_{\text{Cr}} * U_{\text{Vol}}}{P_{\text{Cr}} * T_{\text{min}}}$$

(U_{cr} – kreatinin u urinu; U_{vol} – volumen urina; P_{cr} – Kreatinin u plazmi; T_{min} – vrijeme u min.)

$$\text{Cockcroft-Gault CrCl} = (140 - \text{age}) * (\text{Wt in kg}) * (0.85 \text{ if female}) / (72 * \text{Cr})$$

www. Creatinine Clearance (Cockcroft-Gault Equation) | MDCalc

(Kalkulator BMI, idealnog, prilagođenog, za muški i ženski pol).

Formula za izračun kalkilirane glomerularne filtracije (EGFR)

$$\text{GFR} = 175 * \text{SerumCr}^{-1.154} * \text{age}^{-0.203} * 1.212 \text{ (if patient is black)} * 0.742 \text{ (if female)} \text{ (Engl.)}$$

$$\text{GFR} = 175 * \text{SerumCr}^{-1.154} * \text{age}^{-0.203} * 1.212 \text{ (ako je crnac)} * 0.742 \text{ (ako je žena)}$$

www. eGFR-calculator – GFR estimator – za izračun eGFR

Prema: The Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)

Dodatak 3. - Skraćenice

AASLD	American Association for the Study of Liver Disease	
ACEI	Angiotensin-converting enzyme inhibitor(s)	ACE inhibitor
ADA	American Diabetes Association	Američka asocijacija za dijabetes
ALT	Alanine aminotransferase	AlaAT
ARB	Angiotensin receptor blocker(s)	AT1 bloker
AST	Aspartate aminotransferase	AspAT
AUC	Area under the curve	Površina ispod krivulje
CARI	Caring for Australians with Renal Impairment	
CDC	Centers for Disease Control and Prevention	Centar za kontrolu i prevenciju bolesti (SAD-Atlanta)
CKD	Chronic kidney disease	Hronična bubrežna bolest-HBB
CNS	Canadian Society of Nephrology	
COPD		Hronična obstr. bolest pluća
DOPPS	Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study	
EBPG	European Best Practice Guidelines	
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic acid	EDTA
ELISA	Enzyme immunoassay	
eGFR	Estimated Glomerular filtration Rate	Kalkulirana glomerularna filtr.
GN	Glomerulonephritis	
GRADE	Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation	
HBV	Hepatitis B virus	Hepatitis B virus
HCV	Hepatitis C virus	Hepatitis C virus
HIV	Human immunodeficiency virus	
INR	International normalized ratio	Indeks produženja protrombinskog vremena

IVDU	Intravenous drug user	iv. zloupotreba droga
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes	
KDOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative	
MGN	Membranous glomerulonephritis	
MPGN	Membranoproliferative glomerulonephritis	
NAT	Nucleic acid test(ing)	Testiranje koncentracije virusnih nukleinskih kiselina u plazmi
NHANES III	Third National Health and Nutrition Survey	Američki sistem standardizacije parametara
NIH	National Institutes of Health	Nacionalni Institut SAD
NODAT	New-onset diabetes after transplantation	Novootkriveni diabetes
PCR	Polymerase chain reaction	
RCT	Randomized controlled trial	Kontrolirano randomizirano istraživanje
ROC	Receiver operating characteristics	
RR	Relative risk	Relativni rizik
SVR	Sustained virologic response	Uspostavljeni i održavani klirens virusa
SQ	Subcutaneous(ly)	Sc. subkutano
TLR-3	TOLL-like receptor 3	Receptor sličan receptoru vinske mušice
TMA	Transcription-mediated amplification	
UK-RA	United Kingdom Renal Association	
USRDS	United States Renal Data System	
WHO	World Health Organization	
MDRD	The Modification of Diet in Renal Disease	eGFR