

Kronični hepatitis C – put do izlječive bolesti

Iva LISIČAR¹⁾, dr. med., specijalizant
infektologije

Neven PAPIĆ¹⁾, dr. sc., dr. med., specijalist
infektologije

Adriana VINCE¹⁾, prof. dr. sc., dr. med.,
specijalist infektologije

¹⁾Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran
Mihaljević", Zagreb

Ključne riječi

virus hepatitis C
kronična infekcija
izravnodjeljujući lijekovi

Key words

hepatitis C virus
chronic infection
direct-acting antivirals

Primljeno: 2017–01–03

Prošlo je tridesetak godina od otkrića virusa hepatitis C i tek nekoliko godina od pronalaska izravnodjeljujućih antivirusnih lijekova koji su u liječenju hepatitis C označili revoluciju. Kako je sve počelo i kako su izgledali prvi pokušaji liječenja?

Virusni se hepatitis 1960-ih i 1970-ih godina prošlog stoljeća dijelio u dva klinički i epidemiološki odvojena entiteta, infektivni i serumski hepatitis. Infektivni hepatitis (tj.

Stručni rad

Virus hepatitis C otkriven je krajem 1980-ih godina. Prvi pokušaji liječenja bili su interferonom (IFN)- α čija je upotreba, unatoč zadovoljavajućoj stopi bolesnika s održivim virusološkim odgovorom (engl. *sustained virologic response*, SVR), bila ograničena brojnim nuspojavama. Terapijski su rezultati poboljšani promjenom doziranja IFN- α , te pegiliranjem. Sredinom 1990-ih godina IFN- α dodan je ribavirin, čime su postignuti još bolji rezultati u liječenju bolesnika s hepatitisom C, te je ta kombinacija od 1999. predstavljala standard u liječenju. Značajan napredak postignut je upoznavanjem životnog ciklusa virusa, što je omogućilo razvoj izravnodjeljujućih lijekova, od kojih su prvi pokazivali obećavajuće rezultate, premda uz brojne nuspojave. Sljedećih se godina razvijaju brojni izravnodjeljujući lijekovi, te ih danas dijelimo na četiri skupine: inhibitore virusne proteaze, nukleotidne analoge, ne-nukleozidne analoge i inhibitore NS5A. Od 2014. godine počela je era bez PegIFN- α , te je sada moguće postići SVR nakon 12 ili 24 tjedana sa samo oralnim liječenjem. Prema nekim procjenama za smanjenje prevalencije HCV-a za 90% u Hrvatskoj potrebno je godišnje liječiti 450 – 500 bolesnika, te svakako intenzivirati javnozdravstvene kampanje s ciljem ranog otkrivanja zaraženih bolesnika. Još uvijek glavni problem predstavljaju financijska sredstva.

Chronic hepatitis C – a journey to curable disease

Professional paper

Hepatitis C virus was discovered at the end of the 1980s. The first treatment attempts were with interferon (IFN)- α whose use, although satisfying in terms of rates of patients with sustained virologic response rate (SVR), was limited by numerous side effects. These rates were further improved by adjusting the dose and pegylation. In the mid-1990s, ribavirin was added to IFN- α , achieving even better results in the treatment of patients with hepatitis C, and the combination represented the standard of treatment since 1999. Significant progress has been made after the virus life cycle was unraveled, enabling the development of direct-acting antivirals (DAA), the first of which had promising results, albeit with numerous side effects. More than few DAA developed in the following years, and today they are divided into four groups: viral protease inhibitors, nucleotide analogues, non-nucleoside analogues and NS5A inhibitors. Since 2014, the PEGIFN-free era is finally beginning, with SVR possible with all-oral therapy after 12 or 24 weeks. According to some research, to achieve 90% reduction in HCV prevalence in Croatia, we should treat 450 to 500 patients per year, and of course intensify public health campaigns with the aim of early detection of infected patients. The main problem still remain financial resources.

hepatitis A) je bio vrlo zarazan, prenosio se fekooralnim putem i nije uzrokovao kronični hepatitis, niti cirozu. Serumski (tj. hepatitis B) prenosio se parenteralnim ili spolnim putem i bio je ponekad teška, pa i smrtonosna bolest, koja je povremeno rezultirala nastankom kroničnog hepatitis A i ciroze. Nakon otkrića površinskog antigena hepatitis B (HBsAg) i virusa hepatitis A uveden je probir krvnih preparata u svrhu prevencije posttransfuzijskog he-

patitisa. No, i dalje je postojao određeni dio posttransfuzijskih hepatitisa koji nisu bili uzrokovani niti jednim od navedenih virusa, te su nazvani non-A, non-B (NANB) hepatitisi.

Otkriveno je da NANB hepatitis uzrokuje virus veličine 40 – 60 nm u ovojnici, osjetljiv na toplinu i kloroform. Prenosio se krvlju i intravenskim korištenjem droga, te rijetko spolnim putem ili s majke na dijete. Akutna infekcija bila je ponekad blaga ili asimptomatska, no bio je moguć i nastanak teškog hepatitisa. Još važnije, NANB hepatitis ponekad je uzrokovao trajnu infekciju i kronični hepatitis koji su u nekih bolesnika rezultirali cirozom i hepatocelularnim karcinomom. Godine 1988. novootkriveni virus dobio je ime – virus hepatitisa C.

Prvi pokušaji liječenja kortikosteroidima i aciklovirom bili su neuspješni. Već tada, 1980-ih godina, bilo je poznato da interferon- α (IFN- α) ima snažna antivirusna svojstva, te se stoga činilo logično pokušati liječenje njime. Svoju je prvu priliku IFN- α dobio 1984. godine u pilot istraživanju koje je uključivalo deset bolesnika s NANB hepatitisom [1]. Bolesnici su svakodnevno kroz 16 tjedana dobivali pet milijuna jedinica IFN- α supkutano. Jedan od bolesnika nakon mjesec dana liječenja imao je normalizaciju vrijednosti alanin-aminotransferaze (ALT), koja je, doduše, nakon prestanka liječenja narasla na početnu vrijednost, no ponovnim uvođenjem IFN- α se normalizirala, te takva ostala i nakon godinu dana. Takav brzi odgovor na liječenje i normalizacija vrijednosti ALT-a uočena je u pet od deset bolesnika u istraživanju. Osnovni nedostatak lijeka bio je njegovo slabo podnošenje, te je u većine bolesnika bila potrebna redukcija doze. Tek su nekoliko godina kasnije otkrićem virusa hepatitisa C postali dostupni testovi za detekciju HCV RNA u serumu, te je naknadnim testiranjem seruma bolesnika iz navedenog istraživanja uočeno da je pad vrijednosti ALT-a bio povezan s padom razine virusne RNA u serumu, a u bolesnika u dugotrajnoj remisiji virusna RNA bila je nedetektabilna. Tako je uveden pojam *sustained virologic response* (SVR) koji je označavao nemogućnost detektiranja virusne RNA u serumu bolesnika 12 tjedana po završetku terapije.

Usljedila su dva randomizirana kontrolirana istraživanja: u prvom su bolesnici dobivali 2 milijuna jedinica IFN- α tri puta tjedno (uz kontrolnu skupinu koja je dobivala placebo) [2], a u drugom su dobivali jedan ili tri milijuna jedinica (uz neliječenu kontrolnu skupinu) [3]. Oba istraživanja pokazala su normalizaciju razine ALT-a i regresiju histoloških promjena, što je bilo izraženije u bolesnika koji su dobivali dva ili tri milijuna jedinica, a kod nekih je bolesnika HCV RNA eradicirana. Na temelju tih i sličnih istraživanja, 1991. godine je IFN- α 2b odobren od strane američke Agencije za hranu i lijekove (*Food and Drug Administration* – FDA) za liječenje kroničnog hepatitisa C.

Unatoč početnom entuzijazmu, iskustva nakon nekoliko godina liječenja bolesnika s kroničnim hepatitisom C nisu bila zadovoljavajuća. Većina bolesnika razvila je nus-

pojave na terapiju koje su im značajno smanjile kvalitetu svakodnevnog života i onemogućavale ih u poslovnim aktivnostima, a udio bolesnika sa SVR-om bio je nizak. Nakon 24 tjedna terapije, koja je uključivala supkutano primjenu IFN- α 2b tri puta tjedno, svega je 6 % bolesnika postiglo SVR. Bilo je očito da postoji potreba za uvođenjem novog, djelotvornijeg lijeka. Godine 1994. i 1995. švedski i talijanski autori proveli su dva klinička istraživanja liječeći dio bolesnika s kroničnim hepatitisom C kombinacijom IFN- α i ribavirina, a dio samo interferonom, te je 40 % bolesnika liječenih kombinacijom postiglo SVR [4, 5]. Usljedila su dva velika multicentrična, randomizirana klinička istraživanja kontrolirana placebom koja su pokazala da je kombinacija IFN- α (tri milijuna jedinica tri puta tjedno) i ribavirina (1 000 ili 1 200 mg dnevno ovisno o tjelesnoj masi) superiorna u liječenju bolesnika s kroničnim hepatitisom C koji do tada nisu liječeni (tzv. naivni) [6]. Naime, SVR je postignut u 43 % bolesnika nakon 48 tjedana liječenja, te u 35 % nakon 24 tjedna. Otprilike je u to vrijeme i sekvenciran cijeli genom virusa, opisana njegova morfologija i detektirano više genotipova HCV-a koji se klinički razlikuju u odnosu na progresiju jetrene bolesti, a kasnije i odgovorom na antivirusno liječenje. Naime, već se 1995. godine, svega šest godina od izolacije HCV-a, uvodi do tada nov, individualni pristup liječenju infektivnih bolesti ovisno o bolesnikovim i virusološkim čimbenicima, što je revolucioniziralo modernu antimikrobnu terapiju. Rana istraživanja su, naime, pokazala pet neovisnih čimbenika povezanih sa SVR-om: HCV genotip 2 ili 3, HCV RNA <2 milijuna kopija/mL seruma, dob \leq 40 godina, minimalna fibroza jetre i ženski spol [6]. Uočeno je da je u bolesnika zaraženih genotipom 1 najveći udio SVR-a bio nakon 48 tjedana liječenja kombinacijom IFN- α i ribavirina, dok je kod genotipa 2 i 3 SVR bio jednak nakon 24 i 48 tjedana liječenja. Godine 1999. ova je kombinacija odobrena kao standard u liječenju kroničnog hepatitisa C.

Novi je napredak postignut s razvojem dugodjelujućeg IFN- α koji se mogao primjenjivati jednom tjedno, pri čemu je koncentracija lijeka u serumu bila stabilna. Novo je svojstvo postignuto dodavanjem molekule polietilenglikola (PEG). Tako su nastali pegilirani interferon- α (PegIFN- α) 2a koji je imao molekulu PEG od 40 kDa i vrijeme poluraspada 75 sati, i PegIFN- α 2b s molekulom PEG od 12 kDa i vremenom poluraspada 30 sati. Klinička istraživanja iz 2001. i 2002. godine pokazale su da je SVR u bolesnika liječenih kombinacijom PegIFN- α i ribavirina koji su zaraženi genotipom 1 42 – 46 %, a kod genotipa 2 i 3 76 – 82 %; kod genotipa 1 bilo je potrebno liječenje 48 tjedana i visokim dozama ribavirina ovisno o tjelesnoj težini, dok je genotip 2 i 3 bilo dovoljno liječiti 24 tjedna [7, 8]. Multivarijantnom analizom utvrđeni su neovisni prediktori SVR-a u bolesnika liječenih ovom kombinacijom: mlađa dob bolesnika, niži indeks tjelesne mase, blaga do umjerena fibroza, bez steatoze i inzulinske rezistencije, ne-afroamerička rasa, genotipovi 2 i 3, niska viremija. Od

2002. godine PegIFN- α i ribavirin zlatni su standard u liječenju kroničnog hepatitisa C sljedećih desetak godina.

Sljedeći je korak u liječenju hepatitisa C bilo otkriće mogućnosti prilagodbe trajanja liječenja ovisno o virusološkom odgovoru. Tako su, ovisno o razini HCV RNA na početku liječenja, nakon 4, 12, 24 tjedana, te na kraju liječenja, virusološki odgovori razvrstani u brzi virusološki odgovor (*rapid virologic response* – RVR), nedetektibilna HCV RNA nakon 4 tjedna liječenja; rani virusološki odgovor (*early virologic response* – EVR), HCV RNA detektibilna nakon 4 tjedna liječenja, no nedetektibilna nakon 12 tjedana; spori ili odgođeni virusološki odgovor (*slow or delayed virologic response* – DVR), HCV RNA detektibilna nakon 12 tjedna liječenja, no nedetektibilna nakon 24 tjedna. Opis ovih virusoloških odgovora omogućio je skraćivanje trajanja liječenja bolesnika koji su postigli RVR na 24 tjedna liječenja, što je u značajnoj mjeri smanjilo razvoj nuspojava i troškove liječenja, a uz, i dalje, relativno visoku stopu izlječenja.

Otkriće polimorfizma nukleotida lociranog uzvodno od gena za interleukin-28B (IL-28B) koji je bio povezan s vjerojatnošću postizanja SVR-a nakon liječenja PegIFN- α i ribavirinom dalo je djelomični odgovor zašto neki bolesnici odgovore, a drugi ne odgovore na liječenje PegIFN- α . Pokazalo se da bolesnici koji su IL-28B CC homozigoti, za razliku od TT homozigota, imaju značajno više šanse postizanja RVR-a i SVR-a. IL-28B genotip povezan je s etničkim porijeklom i genetski je biljeg odgovora na interferon. U novije je vrijeme otkriven još jedan polimorfizam u ovoj regiji koji se odražava na protein nazvan IFN- λ 4, a povezan je sa spontanim izlječenjem HCV i odgovorom na liječenje interferonom.

Prva generacija izravnodjelujućih lijekova

Usprkos napretku u mogućnostima liječenja, poznavanju kinetike virusnog odgovora, kao i poznavanju rizičnih čimbenika za progresiju bolesti i odgovor na PegIFN- α terapiju, do 2001. godine nije bilo moguće kultivirati virus, a posljedično nisu bila moguća istraživanja virusnog ciklusa, niti otkriće novih izravnodjelujućih lijekova koji bi inhibirali replikaciju virusa, kao što je tada bilo poznato za HIV infekciju. Najznačajniji je napredak postignut transfekcijom klona JFH1 genotipa 2a/b HCV-a u staničnu kulturu, čime je upoznat životni ciklus virusa hepatitisa C i utvrđene ciljane molekule za djelovanje potencijalnih lijekova. Pojavili su se prvi izravnodjelujući lijekovi telaprevir i boceprevir, inhibitori NS3-4A proteaze, koji su 2011. godine odobreni za liječenje genotipa 1 HCV-a u kombinaciji s PegIFN- α i ribavirinom. Ovi su lijekovi snažno inhibirali replikaciju virusa, te značajno povećali šansu postizanja SVR-a (oko 80 % u bolesnika s genotipom 1). Imali su nizak prag za nastanak rezistencije što je brzo dovodilo do selekcije rezistentnih sojeva virusa. Nadalje, značajne su bile neželjene reakcije. I bocepre-

vir i telaprevir su uzrokovali anemiju, a telaprevir je bio povezan s mukokutanom promjenama, povremeno i vrlo teškima (Stevens-Johnsonov sindrom, DRESS) i smrtonosnima. Iskustva iz svakodnevne kliničke prakse također nisu bila zadovoljavajuća – rezultati istraživanja CUPIC studije bili su niže stope SVR-a, viša stopa nuspojava, kao i pojava teških nuspojava koje nisu zabilježene u registracijskim kliničkim istraživanjima [9] što je dovelo do ograničavanja primjene ovih lijekova u bolesnika s cirozom jetre; 40 % bolesnika je razvilo tešku nuspojavu koja je zahtijevala modifikaciju ili prekid liječenja.

Revolucija izravnodjelujućih lijekova

Razvoj novih izravnodjelujućih lijekova odvijao se brzo, te je uočeno i da je kombinacijama ovih lijekova moguće izlječenje u gotovo svih bolesnika. Danas razlikujemo nekoliko vrsta izravnodjelujućih lijekova, koji djeluju na različite faze virusnog ciklusa.

Inhibitori virusne proteaze NS3-4A vežu se na enzim i sprječavaju post-translacijsku obradu virusnog poliproteina. Prvi val prve generacije inhibitora proteaze NS3-4A, telaprevir i boceprevir, djelovali su poglavito na genotip 1, imali nizak prag razvoja rezistencije i česte nuspojave. Drugi val lijekova prve generacije (simeprevir, paritaprevir/r, asunaprevir) djelovao je na genotipove 1, 2 i 4, no ne na genotip 3, te su također imali nizak prag razvoja rezistencije. Lijekovi druge generacije su, pak, djelovali na sve genotipove HCV-a i imali viši prag razvoja rezistencije u odnosu na svoje prethodnike (grazoprevir). Slično kao i inhibitori HIV proteaze, ova skupina lijekova pokazuje klinički značajne interakcije s drugim lijekovima, što ponekad ograničava njihovu primjenu.

Druga skupina izravnodjelujućih lijekova su nukleotidni analozi koji se vežu na enzim RNA-ovisnu RNA-polimerazu (RdRp) čime inhibiraju daljnju sintezu lanca virusne RNA. Djeluju na sve genotipove HCV-a i imaju visoki prag za razvoj rezistencije. Do sada najčešće primjenjivan i najispitivaniji primjer ove skupine je sofosbuvir.

Ne-nukleotidni analozi RdRp (dasabuvir) vežu se na jedno od 4 alosterička mjesta na enzimu čime ga inhibiraju. Djeluju poglavito na genotip 1 i imaju nizak prag razvoja rezistencije.

Inhibitori NS5A vežu se na protein NS5A i onemogućavaju ga u regulaciji replikacije virusne RNA. Neki lijekovi prve generacije inhibitora NS5A djeluju na sve genotipove (daklatasvir, ledipasvir), a neki slabije na genotip 3 (ombitasvir), dok lijekovi druge generacije djeluju na sve genotipove (elbasvir, velpatasvir).

Godine 2014. standard u liječenju kroničnog hepatitisa C bila je kombinacija PegIFN- α , ribavirina i nekog od izravnodjelujućih lijekova, od kojih je nukleotidni analog sofosbuvir imao najveći udio SVR-a nakon 12 tjedana li-

Tablica 1. Popis dostupnih kombinacija lijekova u zemljama EU krajem 2016. godine
Table 1. Drug combination list in EU countries at the end of 2016

Lijek	Primjena	Indikacije
Sofosbuvir	1 × 400 mg	rijetke
Sofosbuvir/ledipasvir ± ribavirin	1 × 400 mg/90 mg	genotip 1, 4, 5, 6
Sofosbuvir – velpatasvir ± ribavirin	1 × 400 mg/100 mg	genotip 1 – 6
Paritaprevir/ombitasvir/ritonavir + dasabuvir ± ribavirin	1 × 2 tbl (75 mg/12,5 mg/50 mg) 2 × 250 mg	genotip 1
Paritaprevir/ombitasvir/ritonavir ± ribavirin	1 × 2 tbl (75 mg/12,5 mg/50 mg)	genotip 4
Grazoprevir/elbasvir ± ribavirin	1 × 100 mg/50 mg	genotip 1 i 4
Sofosbuvir + daklatasvir ± ribavirin	1 × 400 mg 1 × 30 – 60 mg	genotip 1 – 6
Sofosbuvir + simeprevir ± ribavirin	1 × 400 mg 1 × 150 mg	genotip 4

ječenja kod svih genotipova (92 % u bolesnika bez ciroze, te 80 % u onih s cirozom).

U to su vrijeme već neka istraživanja pokazala da je SVR moguće postići i liječenjem kombinacijama izravno djelujućih lijekova, bez PegIFN- α . Primjerice, kombinacijom sofosbuvira i ribavirina kroz 12 tjedana postignut je SVR 95 % kod genotipa 2 i 56 % kod genotipa 3 (u odnosu na 78 % i 63 % nakon 24 tjedna liječenja PegIFN- α i ribavirinom) [10]. Bolesnike zaražene genotipom 3 potrebno je liječiti ovom kombinacijom 24 tjedna, ili 12 tjedana ukoliko se doda i PegIFN- α . Liječenjem sofosbuvikom i simeprevikom kod genotipa 1 postignut je SVR 93 % nakon 12 tjedana (96 % uz dodatak ribavirina), a nakon 24 tjedna 93 % (79 % uz dodatak ribavirina). Kombinacija sofosbuvira i daklatasvira koristi se u velikoj mjeri kod bolesnika zaraženih genotipom 1 i uznapredovalom bolesti jetre kod kojih se, prema prvim fazama istraživanja, postiže SVR 95 do 100 % nakon 12 ili 24 tjedna, s ili bez ribavirina [11].

Krajem 2014. u SAD-u je odobrena kombinacija sofosbuvira i ledipasvira u liječenju kroničnog hepatitisa uzrokovanog genotipom 1, s ili bez ribavirina ovisno o stupnju oštećenja jetre, dok je u EU odobrena za liječenje genotipa 1, 3 i 4. U istraživanjima je SVR nakon 12 tjedana bio 97 % (99 % uz ribavirin), a uočeno je i da je ribavirin potrebno dodati u liječenju genotipa 1a, dok kod genotipa 1b nije [12, 13, 14].

Slijedi odobrenje kombinacije ritonavikom pojačanog paritaprevira i ombitasvira u jednoj piluli uz dasabuvir u drugoj piluli, s ili bez ribavirina ovisno o stupnju oštećenja jetre za genotip 1, dok se u liječenju genotipa 4 dasabuvir izostavlja. Ova je kombinacija bila jednako uspješna i u liječenju bolesnika koinficiranih HIV-om, kao i bolesnika nakon transplantacije jetre [15, 16].

U narednim mjesecima odobravaju se dodatne kombinacije izravno djelujućih lijekova, proširuju se njihove indikacije i skraćuje trajanje liječenja. Popis dostupnih kombinacija u zemljama EU krajem 2016. godine prikazan je u tablici 1.

Što je slijedeće i je li moguća eliminacija virusa?

Posljedično napretku u liječenju HCV-a i značajnom doprinosu kvaliteti života ovih bolesnika postavljaju se pitanja je li moguće liječiti sve zaražene osobe, spriječiti daljnji prijenos virusa i tako ga eliminirati iz društva? Kako ne postoji cjepivo protiv HCV-a, niti je izgledno da će isto u skorije vrijeme biti registrirano, najučinkovitiji način smanjenja prevalencije i incidencije kroničnog hepatitisa C je liječenje svih zaraženih bolesnika. Prema nekim izračunima za smanjenje prevalencije HCV-a za 90 % u Republici Hrvatskoj, potrebno je godišnje liječiti 450 – 500 bolesnika. Za postizanje tog cilja potrebno je intenzivirati javnozdravstvene kampanje s ciljem ranog otkrivanja zaraženih bolesnika. Nažalost, većina oboljelih od kroničnog hepatitisa C (60 %) i dalje ne znaju da su zaraženi. Jedna od ideja kako to postići jest testiranje i dijagnosticiranje hepatitisa C na razini primarne zdravstvene zaštite, kao i kampanjama u zajednici. Potrebno je pojednostavniti protokole obrade bolesnika s ciljem kraćeg vremena do početka liječenja, što će u konačnici i smanjiti broj komplikacija (dekompenzacija jetrene bolesti i transplantacija jetre). Tu nailazimo na sljedeći, i vjerojatno najveći problem, cijenu liječenja.

Hepatitis C je u 28 godina od kad je otkriven prošao put od neizlječive bolesti, istraživanje kojeg je dovelo do značajnog napretka u poznavanju patogeneze virusnih

bolesti, uloge interferona, razvoja molekularne dijagnostike, uvođenja individualnog pristupa u liječenje bolesnika, a danas predstavlja prvu kroničnu virusnu infekciju koja se efikasno, jednostavno i bez značajnijih nuspojava može u kratkom periodu izliječiti. Možda ćemo jednog dana o hepatitisu C učiti, kao o velikim boginjama, samo iz knjiga...

Literatura

- [1] Hoofnagle JH, Mullen KD, Jones DB, Rustgi V, Di Bisceglie A, Peters M, et al. Treatment of chronic non-A, non-B hepatitis with recombinant human alpha interferon. A preliminary report. *N Engl J Med* 1986;315:1575–1578.
- [2] Di Bisceglie AM, Martin P, Kassianides C, Lisker-Melman M, Murray L, Waggoner J, et al. Recombinant interferon alfa therapy for chronic hepatitis C. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1989;321:1506–1510.
- [3] Davis GL, Balart LA, Schiff ER, Lindsay K, Bodenheimer Jr HC, Perrillo RP, et al. Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alfa. A multicenter randomized, controlled trial. *N Engl J Med* 1989;321:1501–1506.
- [4] Brillanti S, Garson J, Foli M, Whitby K, Deaville R, Masci C, et al. A pilot study of combination therapy with ribavirin plus interferon alfa for interferon alfa-resistant chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 1994;107:812–817.
- [5] Schwarcz R, Ando Y, Sonnerborg A, Weiland O. Combination treatment with interferon alfa-2b and ribavirin for chronic hepatitis C in patients who have failed to achieve sustained response to interferon alone: Swedish experience. *J Hepatol* 1995;23:17–21.
- [6] Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ideo G, et al. Randomised trial of interferon alpha-2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha-2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet* 1998;352:1426–1432.
- [7] Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:958–965.
- [8] Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncales Jr FL, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975–982.
- [9] Hezode C, Fontaine H, Dorival C, Larrey D, Zoulim F, Canva V, et al. Triple therapy in treatment-experienced patients with HCV-cirrhosis in a multicentre cohort of the French Early Access Programme (ANRS CO20-CUPIC). *J Hepatol* 2013;59:434–441.
- [10] Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2013;368:1878–1887.
- [11] Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2014;370:211–221.
- [12] Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014;370:1889–1898.
- [13] Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, Rossaro L, Bernstein DE, Lawitz E, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med* 2014;370:1879–1888.
- [14] Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, Lawitz E, Gordon SC, Schiff E, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014;370:1483–1493.
- [15] Kwo PY, Mantry PS, Coakley E, Te HS, Vargas HE, Brown Jr R, et al. An interferon-free antiviral regimen for HCV after liver transplantation. *N Engl J Med* 2014;371:2375–2382.
- [16] Wyles DL, Sulkowski MS, Eron JJ, Trinh R, Lalezari J, Slim J, et al. TURQUOISE-I: 94% SVR12 in HCV/HIV-1 coinfecting patients treated with ABT-450/r/ombitasvir, dasabuvir and ribavirin. *Hepatology* 2014;60: 1136A.