

Противовирусная терапия гепатита С у больных с циррозом печени

Peter Ferenci*, Karin Kozbial, Mattias Mandorfer, Harald Hofer

Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine III,
Medical University of Vienna, Vienna, Austria

Реферат

Сегодня при хроническом гепатите С (ХГС) применяют в первую очередь безынтерфероновые терапевтические схемы. Больные, которым схемы на основе интерферона были противопоказаны из-за побочного действия, теперь могут получать безопасную для них безынтерфероновую терапию. Более чем в 90 % случаев ХГС, вызванного вирусами генотипа 1 или 4, с компенсированным циррозом или после ортотопической трансплантации печени (ОТП) эффективен софосбувир в сочетании с симепревиrom, даклатасвиром или ледипасвиром либо комбинация паритапревир/ритонавир/омбитасвир ± дасабувир. Дополнение схемы рибавирином не дает особых преимуществ в частоте устойчивого вирусологического ответа. Необходимость включения в терапевтическую схему рибавирина спорна и нуждается в исследовании. Оптимальная продолжительность терапии пока неизвестна. Вопрос о ней решается индивидуально, но в большинстве случаев достаточно 12-недельной терапии. Безопасность указанных препаратов при декомпенсированном циррозе (класс С по Чайлду—Туркотту—Пью), когда ингибиторы протеазы противопоказаны, изучена не до конца. При связанном с ХГС циррозе

Ключевые слова: хронический гепатит С, цирроз, трансплантация печени, безынтерфероновые схемы, препараты прямого противовирусного действия.

Получено 11 марта 2015 г.; получено с поправками 9 июня 2015 г.; принято в печать 10 июня 2015 г.

* Автор, ответственный за переписку. Адрес: Department of Internal Medicine III, Division of Gastroenterology and Hepatology, Medical University of Vienna, Währinger Gürtel 18-20, A-1090 Vienna, Austria. Tel.: +43 1 40 400 47350; fax: +43 1 40 400 47410.

E-mail: peter.ferenci@meduniwien.ac.at (P. Ferenci).

Сокращения: 3D — паритапревир/ритонавир/омбитасвир + дасабувир; 95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; AUC — площадь под фармакокинетической кривой; DCV — даклатасвир; HCV — вирус гепатита С; LDV — ледипасвир; PegIFN — пегилированный интерферон; RBV — рибавирин; SMV — симепревир; SOF — софосбувир; ГВДП — градиент венозного давления в печени; ОТП — ортотопическая трансплантация печени; УВО — устойчивый вирусологический ответ; ХГС — хронический гепатит С; ЧТП — оценка по Чайлду—Туркотту—Пью.

эрадикация вируса не равнозначна излечению. В дальнейшем необходимо регулярное наблюдение. Лекарственного взаимодействия с иммунодепрессантами у больных после ОТП избежать стало легче, но оно по-прежнему требует внимания. Достаточно эффективных препаратов для лечения ХГС, вызванного вирусом генотипа 3, пока нет.

© 2015 European Association for the Study of the Liver.

Введение

Хронический гепатит С (ХГС) — ведущая причина цирроза печени и гепатоцеллюлярного рака в Америке и

Основные положения

- При компенсированном и декомпенсированном циррозе могут быть эффективны терапевтические схемы без интерферона и/или рибавирина. Они хорошо переносятся и не оказывают выраженного побочного действия. Однако эрадикация вируса не означает излечение цирроза.
- Эрадикация вируса у большинства больных, внесенных в лист ожидания трансплантации печени, возможна; предметом обсуждения является продолжительность противовирусной терапии при циррозе класса С по ЧТП.
- Результаты лечения ХГС, вызванного HCV генотипа 3, неудовлетворительны. Для этой группы больных нужны более эффективные средства.
- Необходимо ли введение в терапию рибавирина, неясно. Оно слегка повышает частоту устойчивого вирусологического ответа, но увеличивает у этой тяжелой категории больных риск побочного действия. Дополнительных преимуществ, по крайней мере в 90 % случаев, дополнение терапии рибавирином не дает.
- Какова должна быть продолжительность терапии (8, 12 или 24 нед.), точно не установлено. Ее целесообразно определять индивидуально, в зависимости от скорости элиминации HCV из сыворотки.

Европе. ХГС прогрессирует медленно. Цирроз наступает через 20–30 лет после заражения. Цирроз представляет собой не особую необратимую конечную стадию заболевания, а скорее спектр изменений, характеризующихся прогрессирующим нарастанием градиента венозного давления в печени (ГВДП) и ослаблением функции печени вплоть до ее декомпенсации [1]. О наступлении 2-й стадии цирроза (со смертностью 3–4 % в год) свидетельствует варикозное расширение вен пищевода и желудка, о нарастании портальной гипертензии, соответствующем 3-й стадии (со смертностью 20 % в год), — развитие асцита. Кровотечения из варикозно расширенных вен возникают в 4-й стадии (со смертностью 50 % в год) [2]. Присоединение бактериальных инфекций знаменует 5-ю (критическую) стадию цирроза [3], при которой смертность возрастает в 4 раза. В этой поздней стадии шансы на выживание дает только ортотопическая трансплантация печени (ОТП). Ведущие причины смерти больных декомпенсированным циррозом: кровотечение из варикозно расширенных вен, бактериальные инфекции, гепаторенальный синдром, острая печеночная недостаточность на фоне хронической и гепатоцеллюлярный рак. Со времени публикации первого сообщения об интерферонотерапии [4] имело место медленное, но неуклонное совершенствование терапии ХГС за счет введения в нее пегилированного интерферона (PegIFN) и ингибиторов протеазы первого поколения [5, 6]. Однако схемы на основе IFN при далеко зашедшем ХГС небезопасны [7]. В 2010 г. опубликовано первое исследование, подтверждающее возможность безинтерфероновой терапии сочетанием противовирусных препаратов прямого действия [8]. Настоящая статья представляет собой обзор применения безинтерфероновой терапии у больных с циррозом. Существующие методические рекомендации [9, 10] опираются на инструкции, которыми производители снабжают каждую упаковку лекарственных средств, поэтому не всегда отражают современный опыт терапии.

Компенсированный цирроз

В большинство клинических испытаний II–III фазы больных с циррозом не включали [11–16] или включали небольшое их число [17–22]. Проведено только одно специальное исследование III фазы у больных с циррозом, только стойко компенсированным [23].

Генотип 1

Больные с компенсированным циррозом в испытаниях III фазы получали софосбувир/ледипасвир (SOF/LDV, Harvoni®) [24] или паритапревир/ритонавир/омбитасвир + дасабувир (схема 3D [25]; Viekira Pak® в США, Viekirax® + Exviera® в Европе). Устойчивый вирусологический ответ (УВО) достигнут более чем в 90 % случаев. Переносимость терапии хорошая. Негативными прогностическими факторами УВО при терапии по схеме 3D были генотип больного *IL28B* T/T, предшествующая устойчивость к противовирусной терапии и генотип вируса 1a [26]. Другие схемы представляли собой сочетания

софосбувира с симепревирином (исследование Optimist-2 [27]) или даклатасвир + рибавирин (исследование ALLY-1 [28]). Частота УВО в Optimist-2 [27] 88 % у ранее не получавших противовирусной терапии больных с циррозом и 79 % — у получавших, в ALLY-1 — 82 %. В обоих исследованиях частота УВО была существенно ниже при далеко зашедшем циррозе (класс С по Чайлду—Туркотту—Пью [ЧТП]). Аналогичные результаты (низкая частота УВО у больных с оценкой цирроза 10 баллов и более по шкале MELD) показало проводившееся в реальных условиях исследование TARGET [29]. Наиболее высокая частота УВО достигнута во французском наблюдательном когортном исследовании при 24-недельной терапии по схеме SOF + DCV + RBV (софосбувир + даклатасвир + рибавирин) [30].

Основные вопросы относительно противовирусной терапии ХГС при компенсированном циррозе: дает ли дополнительные преимущества включение в схему RBV и какова должна быть продолжительность терапии? По данным исследования ION-1 [17], частота УВО в целом не зависела от подтипа вируса гепатита С (HCV) (1a или 1b), включения в терапию RBV и продолжительности лечения (12 или 24 нед.) Те же результаты получены у немногочисленных больных с циррозом (плотность печени при эластометрии более 12 кПа). У небольшого числа больных с циррозом, ранее получавших противовирусную терапию, отмечена тенденция к повышению частоты УВО при более продолжительной терапии (12 нед. ± RBV: 84,1 %; 95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 59,7–97,1; 24 нед. ± RBV: 100 %; 95% ДИ 84,6–100,0; разница статистически незначима [19]). Схема SOF/LDV + RBV оказывала побочное действие чаще, чем без RBV. Чаще наблюдалось побочное действие и при сопутствующей LDV/SOF медикаментозной терапии [31]. По данным интегрированного анализа клинических испытаний II–III фазы схемы SOF/LDV [24], у пациентов с циррозом на исход терапии не повлияли ни ее продолжительность (12 или 24 нед.), ни добавление к ней RBV (см. табл. 1) [24]. Добавление RBV повысило частоту УВО при 12-недельном лечении у больных, ранее уже получавших противовирусную терапию, но статистически незначимо (96 vs 90 %). В рандомизированном контролируемом исследовании у больных с циррозом, не отреагировавших на трехкомпонентную терапию ингибиторами протеазы первого поколения, 24-недельная терапия SOF/LDV и 12-недельная SOF/LDV + RBV показали одинаковую эффективность [32]. К сожалению, в этом исследовании не использовалась 12-недельная терапия по схеме SOF/LDV. В исследовании TURQUOISE-II при 12- и 24-недельной терапии, включавшей RBV, частота УВО составила 92 и 96 % соответственно [23]. Уменьшение дозы RBV на частоту УВО не повлияло. Частота УВО была выше при HCV генотипа 1b; при генотипе 1a более высокая частота УВО у ранее не отреагировавших на паритапревир/ритонавир больных отмечена при 24-недельной терапии (93 vs 80 % при 24- и 12-недельной соответственно).

Генотип 2

Ни одного клинического исследования с участием исключительно больных циррозом с ХГС, вызванным HCV генотипа 2, не опубликовано. В 4 клинических испытаниях III фазы участвовало 75 таких больных (в Fusion + Positron

Таблица 1. Исследования влияния продолжительности безынтерфероновой противовирусной терапии и ее дополнения рибавирином на частоту УВО при инфекции, вызванной HCV генотипа 1, у больных с циррозом

Исследование	Число больных ^b	12-недельная терапия		24-недельная терапия		12- vs 24-недельная	Терапия с RBV vs без RBV
		Без RBV	С RBV	Без RBV	С RBV		
Компенсированный цирроз							
SOF/LDV [24]	513	98	100	96	97	CH	CH
3-D Turquoise [23], HCV генотипа 1a	261		88,6		94,2	$p < 0,05$	
HCV генотипа 1b	119		98,5		100	CH	
ASU/DCV/BCL — UNITY-2 [93]	322	93	98				CH
SOF/SMV — TARGET [35]	124 ^a						
HCV генотипа 1a				82	80		CH
HCV генотипа 1a				93	94		CH
SOF/SMV — COSMOS [20]	87 ^a	93	93	100	93	CH	CH
SOF/SMV — Pearlman et al. [94]	54	93					
SOF/SMV — OPTIMIST-2 ^c [95]	103	83,5					
GRZ/ELB — C-EDGE [17]	70	97,1					
GRZ/ELB — C-Worthy [96]	171 ^a	95,3	90,4	95,2 ^c	97,7 ^c	CH (12- vs 18-недельная терапия)	CH
Декомпенсированный цирроз							
SOF/LDV [44]	99		87		89	CH	
SOF/DVC — ALLY-1 ^b [97]	60 ^b		83				
После ОТП							
SOF/LDV ^a [62]	223		91,9		94,9	CH	
SOF/SMV ^a [98]	61	93,4					
SOF/SMV [60], HCV генотипа 1b	26	100					
	35	89					
SOF/LDV — SOLAR-2 [64]	147		95		98	CH	
SOF/DCV — ALLY-1 ^b [97]	53		94				
Не ответившие ранее на противовирусную терапию прямого действия							
SOF/LDV [32]	154		96	97			

SOF — софосбувир; SMV — симепревир; ASU — асунапревир; DVC — даклатасвир; BCL — беклабувир; LDV — ледипасвир; 3D — ритонавир/паритапревир + дасабувир + омбитасвир; GRZ — гразопревир; ELB — элбасвир; ОТП — ортотопическая трансплантация печени; CH — статистически незначимо; УВО — устойчивый вирусологический ответ.

^a Фиброз F3 + 4. ^b Все группы участников. ^c 18-недельная терапия.

^a Включены больные со всеми стадиями фиброза. ^b Не получавшие и получавшие противовирусную терапию ранее. ^c В основном, больные с генотипом 1 (частота УВО при HCV генотипа 1 у больных с далеко зашедшим циррозом — 85 %, после ОТП — 92 %).

[33] — 19; в VALENCE [21] — 9; в Fission [22] — 30; в японском исследовании [34] — 17). Частота УВО, по их данным, составила 60–93 %. Малое число пациентов не позволяет сделать однозначное заключение о необходимости продолжительности терапии. Данные практического применения схемы SOF/RBV [35, 36] у больных с циррозом свидетельствуют о высокой частоте УВО. Отсутствие надежных данных затрудняет разработку рекомендаций. Тем не менее Европейская ассоциация по изучению печени (EASL) считает необходимым увеличивать продолжительность терапии при циррозе до 16–20 нед. [10].

Генотип 3

ХГС, вызванный HCV генотипа 3, хуже других поддается безынтерфероновой терапии. Против этого генотипа активны не все современные противовирусные препараты прямого действия. Выбор возможностей невелик, и поиск новых эффективных средств весьма актуален, т. к. генотип 3 — второй по распространенности в мире [37]. В отсутствие цирроза терапия SOF/RBV позволяет достичь УВО более чем в 90 % случаев, но при циррозе частота

УВО значительно ниже даже после 24-недельной терапии (86 % у больных, ранее не получавших противовирусной терапии, и 60 % — у получавших [21, 38]). Недавнее рандомизированное контролируемое клиническое исследование BOSON показало, что при генотипе вируса 2 или 3 у больных с циррозом 12-недельная терапия SOF/RBV в сочетании с PegIFN более эффективна, чем 24-недельная без него (частота УВО 86–91 vs 77–82 %) [39]. В исследовании ALLY-3 [40] 12-недельная терапия SOF + DCV обеспечивала УВО у 91–95 % больных без цирроза, но гораздо реже у больных с циррозом (в 73 % случаев у ранее не получавших противовирусной терапии и в 63 % — у получавших [40]). Аналогичные данные получены при использовании у больных с циррозом схемы SOF/LDV + RBV [41].

Генотипы 4–6

Ограниченность данных относительно безынтерфероновой терапии ХГС, вызванного вирусом генотипов 4–6, независимо от стадии фиброза [42] не позволяет сделать выводы о необходимой продолжительности терапии и целесообразности включения в нее RBV.

Декомпенсированный цирроз

Среди больных с декомпенсированным циррозом особую группу составляют кандидаты на ОТП. Противовирусная терапия улучшает у них функцию печени [43, 44], иногда настолько, что отпадает необходимость в ОТП [45]. Кроме того, эрадикация вируса до ОТП предупреждает прогрессирование ХГС в трансплантате [46].

Безынтерфероновой противовирусной терапии при декомпенсированном циррозе посвящено 2 исследования. Afdhal et al. [43] рандомизировали 50 больных с портальной гипертензией и компенсированным (класс А по ЧТП) и декомпенсированным (класс В по ЧТП) циррозом на две группы, одной из которых 48-недельная терапия SOF/RBV была начата немедленно, другой — после 24-недельного наблюдения. После 24 нед. лечения у больных с циррозом класса А увеличилось количество тромбоцитов, у больных обеих групп повысился уровень альбумина по сравнению с теми, кто находился под наблюдением без терапии. Лечение повлияло на оценку по шкале MELD. У всех получавших его больных в отличие от группы наблюдения разрешились асцит и печеночная энцефалопатия.

В исследовании SOLAR-1 [44] 108 не получавших и получавших ранее противовирусную терапию больных с HCV генотипа 1 или 4 и циррозом класса В или С по ЧТП получали SOF/LDV + RBV (начиная с 600 мг в день, в дальнейшем и выше) 12 или 24 нед. Оценка по шкале MELD у всех больных не превышала 21 балл, и функция почек была нормальной. При 12-недельной терапии УВО наступил в 87 % случаев, при 24-недельной — в 89 %. Частота УВО при циррозе класса В и класса С существенно не различалась. Прерывать лечение из-за побочного действия приходилось редко. При обоих вариантах продолжительности терапии снижился уровень общего билирубина и повысился — альбумина, что свидетельствует об улучшении функции печени. Оценка по ЧТП у 70 % больных улучшилась, у 20 % — не изменилась и у 10 % — ухудшилась. У большинства пациентов улучшилась и оценка по шкале MELD.

Учитывая неблагоприятный прогноз декомпенсированного цирроза, остается неясным, показана ли «паллиативная» противовирусная терапия в тех его случаях, когда ОТП не планируется. Однако и в этих случаях безынтерфероновая противовирусная терапия оправдана, т. к. эрадикация вируса уменьшает портальную гипертензию даже при далеко зашедшем циррозе [47, 48]. При вирусологическом ответе на терапию PegIFN + RBV ГВДП снижался в 71–82 % случаев [49, 50].

Терапия после трансплантации печени

После успешной ОТП у больных ХГС неизбежно наступает реинфекция трансплантата. До появления препаратов прямого действия противовирусная терапия при инфекции, вызванной вирусом генотипа 1, была не очень эффективной [51, 52]. Трехкомпонентная терапия с телпревиром или боцепревиром обеспечивала УВО чаще, но сопровождалась выраженным побочным действием и лекарственным взаимодействием [53–55].

Опубликовано 5 исследований безынтерфероновой противовирусной терапии у больных ХГС — реципиентов

печени. Характеристики пациентов и схемы терапии весьма различны. В исследовании у 33 (97 %) из 34 больных с легким фиброзом (F0–2), получавших схему 3D 24 нед. [56], УВО достигнут через 12 и 24 нед. после завершения терапии. Во время лечения контролировали уровень ингибиторов кальциневрина и изменяли дозы препаратов для поддержания терапевтического уровня в плазме. Эпизодов отторжения трансплантата не отмечено ни в одном случае. В открытом исследовании [57] после 24 нед. терапии по схеме SOF/RBV УВО достигнут у 28 (70 %) из 40 больных с рецидивами ХГС любого генотипа HCV. Все случаи неэффективности противовирусной терапии расценены как рецидивы. Эпизодов отторжения трансплантата и лекарственного взаимодействия с иммунодепрессантами не было.

Forns et al. [58] применяли при раннем тяжелом рецидиве ХГС или циррозе (в первые 12 мес. после ОТП) SOF и RBV ± PegIFN в течение 24–48 нед. Из 92 больных у 54 (59 %) наступил УВО₁₂, наиболее часто (73 %) он отмечен при тяжелом раннем рецидиве ХГС. У 19 (18 %) больных имели место в общей сложности 26 серьезных нежелательных явлений, связанных с декомпенсацией функции печени. В исследовании Mayo 128 пациентов после ОТП, у 25 из которых был фиброз 3–4-й стадии, получали SOF/симепревир (SMV) ± RBV [59]. Частота УВО в целом составила 91 %, но при HCV генотипа 1 была ниже, чем при HCV генотипа 1b. Включение в схему RBV на исход терапии не повлияло. При далеко зашедшем фиброзе (F3–4 по METAVIR) противовирусная терапия была менее эффективной при HCV генотипа 1a. В исследовании Miami УВО₁₂ достигнут у 100 % (95% ДИ 87–100 %) больных после ОТП с HCV генотипа 1b, но только у 67 % (95% ДИ 39 %–86 %) с HCV генотипа 1a [60]. Опубликованы промежуточные результаты исследования AASLD 2014, касающиеся 627 больных, у которых терапия завершена. У них частота УВО в целом составила 92 % [61]. Следует еще раз подчеркнуть, что в этих исследованиях преобладали больные без цирроза, большинство из которых получали SOF + RBV. Разницы в частоте УВО при 12- и 24-недельной терапии не было, но при 4-й стадии фиброза он наступал реже, чем при стадиях F0–3. В исследовании Solar-1 УВО наступил у 88–98 % пациентов после ОТП, получавших SOF/LDV [62]. В исследовании Solar-2 больные с HCV генотипов 1 и 4 в условиях трансплантации получали 12- или 24-недельную терапию SOF/LDV + RBV. Коррекции дозы не потребовалось, т. к. SOF и LDV не взаимодействуют с циклоспорином А и такролимусом [63]. Частота УВО после трансплантации у больных с фиброзом 0–4-й стадии (класс А по ЧТП) составила 95 и 98 % соответственно [64]. Функция печени вскоре после наступления УВО улучшилась, но у больных с циррозом класса С по ЧТП улучшение было менее очевидным. Остается спорным вопрос, когда (до или после трансплантации) следует проводить противовирусную терапию больным с циррозом этого класса.

Нерешенные вопросы

Оптимальный подбор препаратов

Лекарственное взаимодействие имеет меньшее значение при использовании схем без ингибиторов протеа-

зы. За исключением SOF, второе поколение ингибиторов протеазы, в меньшей степени ингибиторы NS5A, представляют собой субстраты и ингибиторы CYP3A4 и P-гликопротеида, поэтому могут взаимодействовать с иммунодепрессантами, в первую очередь с ингибиторами кальциневрина. При использовании ингибиторов протеазы с усилением или без усиления ритонавиром необходимы контроль уровня ингибиторов кальциневрина и возможность без особых трудностей корректировать их дозы [65].

SMV, асунапревир и паритапревир метаболизируются в печени и могут накапливаться при ее выраженной недостаточности. У больных с умеренным (класс В по ЧТП) и тяжелым (класс С по ЧТП) циррозом средняя AUC (площадь под фармакокинетической кривой) для SMV больше, чем у здоровых, не страдающих ХГС, людей в 2,4 и 5,2 раза соответственно [66]. При тяжелом циррозе AUC больше, чем при нормальной функции печени, для паритапревира на 945 %, для ритонавира на 13 % и для дасабувира на 325 %, а для омбитасвира — на 54 % меньше [67]. Поскольку данных о безопасности SMV и схемы 3D при тяжелом (класс С по ЧТП) циррозе нет, они не рекомендованы к применению у этой категории больных. Ингибиторы NS5A, наоборот, коррекции доз не требуют. Кроме того, новые противовирусные препараты прямого действия требуют коррекции доз при нарушении функции почек. При тяжелой почечной недостаточности AUC для SOF возрастает в 2,7 раза, а AUC_{0-∞} для GS-331007, экскретируемого почками главного метаболита SOF, — в 5,5 раза [68]. Согласно инструкции к препарату, дозу SOF следует уменьшать при клиренсе креатинина не более 30 мл/мин, а SMV — при клиренсе креатинина не более 15 мл/мин.

Продолжительность терапии

Оптимальная продолжительность терапии изучена слабо. По предварительным данным, элиминация вируса под влиянием терапии, не включающей IFN и RBV, при наличии цирроза происходит медленнее, чем без него [69, 70], хотя степень портальной гипертензии на скорость элиминации вируса не влияет [71]. Частота УВО при 12-недельной и более длительной терапии существенно не отличается.

Прогностическая ценность определения РНК HCV методом амплификации одного сигнала (Versant HCV RNA 3.0, ART) через 4 нед. у больных без цирроза невелика [72]. Недоступные определению этим тестом уровни РНК HCV ниже, чем тестом Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan [72–74]. На рис. 1 представлен алгоритм выбора продолжительности терапии на основании ответа на нее. Оценка алгоритма проводилась в реальной ситуации противовирусной терапии у больных с циррозом сочетаниями SOF и DCV, SMV или LPV без IFN и RBV. Уровень РНК HCV стал недоступен определению (тестом Versant HCV RNA 3.0, ART) после 8 нед. терапии у 40 % больных. Всего лишь через 12 нед. у 96 % пациентов наступил УВО. По неопубликованным данным Kozbial et al., у 30 % больных через 8 нед. лечения доступный определению уровень РНК HCV стал ниже 12 МЕ/мл. Терапия у них была продолжена до 16–24 нед. Во всех случаях достигнут УВО. Следовательно,

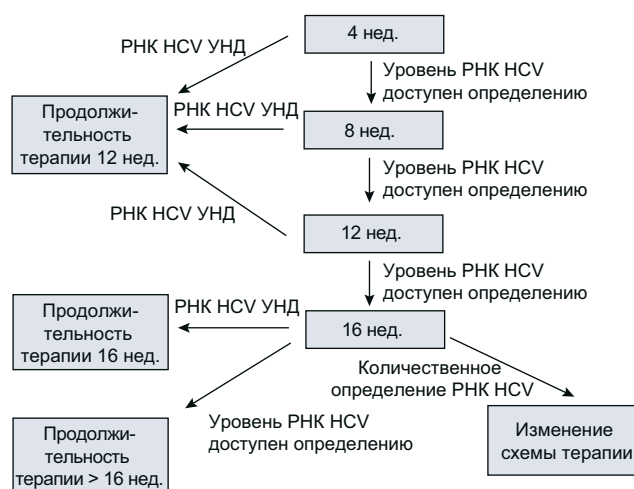


Рис. 1. Ориентировочный алгоритм выбора оптимальной продолжительности противовирусной терапии у больных с циррозом в зависимости от ответа на нее (на основе данных Kozbial et al. [69]). УНД — уровень РНК ниже доступного определению тестом ART.

более чем 12-недельная терапия не требуется по крайней мере тем больным с циррозом, у которых уровень РНК HCV падает ниже доступного определению через 8 нед. Оценка надежности алгоритма путем проспективных исследований продолжается.

Необходимость рибавирина

Необходимость наличия RBV в терапии у больных с циррозом в проспективных исследованиях, за исключением двух, не изучалась. Данные о влиянии его включения на эффективность терапии разноречивы (см. табл. 1). При использовании схемы 3D отмечена тенденция к меньшей частоте УВО у больных с HCV генотипа 1a по сравнению с HCV генотипа 1b [12, 23]. По данным европейского исследования Pearl IV [12], УВО после терапии по схеме 3D + RBV или плацебо наступил у всех больных без цирроза с HCV генотипа 1a. Немногочисленные случаи резистентности к терапии отмечены в США. Они свидетельствуют о географических различиях распространенности исходных мутаций вируса, придающих ему устойчивость, подобных обнаруженным при использовании SMV [75]. К сожалению, эффективность схемы 3D без RBV у больных с циррозом не изучена. По данным исследования UNITY-1, большую часть участников которого составляли жители США [76], частота УВО у не реагиовавших на предшествующую двухкомпонентную терапию больных с HCV генотипа 1a при 24- и 12-недельной терапии значительно отличалась (93 vs 80 %). Как бы то ни было, добавление RBV стало почти правилом в отношении некоторых групп, например при 3D-терапии у больных с HCV генотипа 1a или применении SOF/LDV у ранее получавших противовирусную терапию больных с циррозом. В условиях реальной практики выполнено несколько сравнительных исследований терапии с RBV и без него. По данным французского наблюдательного когортного исследования

ANRS CO22 HEPATHER [30] и большого когортного исследования в Великобритании [77], добавление RBV или увеличение продолжительности терапии до 24 нед. увеличивали частоту УВО, но эти исследования несвободны от искажений, связанных с отбором пациентов. По другим данным, УВО достигался с той же частотой и без использования RBV [69].

Точный механизм действия RBV до сих пор неизвестен. Предполагают несколько механизмов: иммуномодуляцию, истощение запаса гуанинтрифосфата за счет подавления инозинмонофосфатдегидрогеназы, прямое подавление репликации HCV, индукцию мутаций вируса, приводящих к неполноценности вирусных частиц [78]. Необходимость включения RBV в безынтерфероновые схемы терапии ни одним из предполагаемых механизмов объяснить невозможно. RBV обладает значительной токсичностью. Безрибавириновые схемы из всех безынтерфероновых наименее токсичны. При HCV генотипов 1 и 4 в схемы на основе PegIFN требуется включать RBV в более высоких дозах (около 1,5 мг/кг), чем при других генотипах [79]. При HCV генотипов 2 и 3 рандомизированное контролируемое исследование показало одинаковую эффективность суточных доз RBV 800 и 400 мг [80]. Уменьшение дозы RBV при трехкомпонентной терапии с боцепревином на эффективность не повлияло [81]. Важно установить, какой дозой RBV можно обойтись в тех случаях, когда его добавление необходимо для предотвращения рецидива HCV. Тенденция к повышению частоты УВО при добавлении RBV выявлена при лечении ингибиторами протеазы больных с HCV генотипа 1a без цирроза [12]. Добавление RBV к схеме SOF/LDV давало дополнительные преимущества только в отсутствие ответа на двухкомпонентную терапию и при циррозе [24]. Кроме того, использование RBV при декомпенсированном циррозе сопряжено с опасностью нефротоксического действия.

Следовательно, реальные дополнительные преимущества при ХГС, вызванном HCV генотипа 1, дополнение терапии RBV дает редко, тогда как при вызванном HCV генотипа 2 или 3 частота УВО при двухкомпонентной терапии без RBV невелика [82]. Даже с учетом этого при обязательном включении в терапию RBV более 90 % больных должны будут получать его ради повышения частоты УВО на 5–7 %. В то же время отсутствие токсического действия RBV облегчает соблюдение режима приема противовирусных препаратов.

Возникновение резистентных к противовирусным препаратам штаммов вируса

В большинстве случаев безынтерфероновая терапия обеспечивает эрадикацию вируса. Вирусологические рецидивы, как правило, бывают связаны с возникновением резистентных штаммов. Например, резистентные по крайней мере к одной из групп препаратов (ингибиторы NS3/4A, NS5A и/или NS5B) штаммы обнаружены во всех случаях неэффективности терапии омбитасвиром/паритапревиром/ритонавиром + дасабувир [83]. Точно так же в большинстве случаев рецидивов после терапии SOF/LDV и в значительной части случаев неэффективности повторной 24-недельной терапии SOF/LDV имелись

штаммы, резистентные к ингибиторам NS5A и/или NS5B [84]. Эти резистентные штаммы персистировали более 2 лет. Последовательное неэффективное применение разных схем противовирусной терапии прямого действия привело к возникновению штаммов со множественной резистентностью, резко ограничившему возможности дальнейшего лечения. О целесообразности выявления устойчивых к ингибиторам NS5A штаммов до начала лечения единого мнения пока нет.

Заключение

Внедрение безынтерфероновых схем терапии изменило взгляды на излечимость ХГС. Появилась возможность лечить тех больных, которым были противопоказаны схемы на основе IFN. Теперь нужна «тонкая регулировка» новых методов: подбор препаратов, определение оптимальной продолжительности терапии, оценка необходимости включения в нее RBV. Возможно дальнейшее сокращение продолжительности терапии [85], но оно менее важно, чем ее эффективность и безопасность. По-видимому, длительность лечения менее 8 нед. сопряжена с риском рецидива после его прекращения [86, 87]. Перспектива использования одной из двух недавно лицензированных схем зависит от ценовой политики. Лучше всего было бы провести прямое сравнительное исследование обеих схем, но вряд ли это удастся сделать.

В целом УВО независимо от схемы противовирусной терапии, за счет которой он достигнут, снижает вероятность декомпенсации цирроза и развития гепатоцеллюлярного рака [88, 89]. До последнего времени полагали, что цирроз необратим. Накапливается все больше данных [90], свидетельствующих о возможности его регресса и даже полного восстановления нормальной структуры печени после устранения повреждающего фактора. Исследование, в котором 38 больным ХГС выполнили биопсию до и после курса противовирусной терапии, выявило регресс цирроза у 23 (61 %) из них через медианный период 61 мес. (диапазон 48–104 мес.) с момента наступления УВО под влиянием терапии PegIFN + RBV [91]. Регресс цирроза способен уменьшить портальную гипертензию и связанные с ней риски. Риск гепатоцеллюлярного рака, хотя и не устраняется, но заметно снижается [92]. При декомпенсированном циррозе улучшаются показатели по ЧТП и шкале MELD [43–45]. Предшествующая ОТП эрадикация HCV улучшает приживление трансплантата и повышает долговременную выживаемость реципиентов. Чтобы сделать новые препараты доступными всем нуждающимся в них больным, требуются важные меры медицинского характера.

Конфликты интересов

PF — глобальный консультативный совет в Roche/Genentech, Merck; консультант в AbbVie, Gilead, Janssen и Achilleon; лекционное бюро в Roche, MSD Austria, Janssen Austria, BMS Austria, Gilead, AbbVie и Boehringer Ingelheim; неограниченный исследовательский грант от Gilead Austria. КК — конфликтов интересов нет. ММ — консуль-

тант в Janssen; лекционное бюро в Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Janssen и Roche; финансирование поездки от AbbVie, MSD и Roche. НН — вознаграждение деятельности как докладчика от AbbVie, BMS, Gilead и Janssen; консультант в BMS, Gilead, AbbVie и Janssen, Austria.

Литература

- [1] Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Gastroenterology* 2008;134:1655–1669.
- [2] D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006;44:217–231.
- [3] Arvaniti V, D'Amico G, Fede G, Manousou P, Tsochatzis E, Pleguezuelo M, et al. Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis. *Gastroenterology* 2010;139:1246–1256, 56, e1–e5.
- [4] Hoofnagle JH, Mullen KD, Jones DB, 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.
- [5] Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011;364:2405–2416.
- [6] Poordad F et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1207–1217.
- [7] Hezode C et al. Triple therapy in treatment-experienced patients with HCV-cirrhosis in a multicentre cohort of the French early access program (ANRS C020-CUPIC) – NCT01514890. *J Hepatol* 2013;59:434–441.
- [8] Gane EJ et al. Oral combination therapy with a nucleoside polymerase inhibitor (RG7128) and danoprevir for chronic hepatitis C genotype 1 infection (INFORM-1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. *Lancet* 2010;376:1467–1475.
- [9] AASLD/IDSA. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C, www.hcvguidelines.org.
- [10] EASL Recommendations on treatment of hepatitis C. *J Hepatol* 2015;63:199–236.
- [11] Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med* 2014;370:1879–1888.
- [12] Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for hepatitis C genotype 1. *New Engl J Med* 2014;370:1983–1992.
- [13] Feld JJ et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med* 2014;370:1594–1603.
- [14] Zeuzem S et al. Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med* 2014;370:1604–1614.
- [15] Andreone P, Colombo MG, Enejosa JV, et al. ABT-450, ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir achieve 97% and 100% sustained virologic response with or without ribavirin in treatment-experienced patients with HCV genotype 1b infection. *Gastroenterology* 2014;147:359.
- [16] 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.
- [17] Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR, Pockros PJ, Ben Ari Z, Zhao Y, et al. Grazoprevir-elbasvir combination therapy for treatment-naive cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic HCV genotype 1, 4, or 6 infection: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2015;163:1–13.
- [18] Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014;370:1889–1898.
- [19] Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014;370:1483–1493.
- [20] Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, Rodriguez-Torres M, Younossi ZM, Corregidor A, et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naive patients: the COSMOS randomised study. *Lancet* 2014;384:1756–1765.
- [21] Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, et al. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *N Engl J Med* 2014;370:1993–2001.
- [22] Lawitz E, Mangia A, Wyles D, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2013;368:1878–1887.
- [23] Poordad F, Hezode C, Trinh R, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N Engl J Med* 2014;370:1973–1982.
- [24] Reddy KR, Bourliere M, Sulkowski M, Omata M, Zeuzem S, Feld JJ, et al. An integrated safety and efficacy analysis of >500 patients with compensated cirrhosis treated with ledipasvir/sofosbuvir with or without ribavirin. *Hepatology* 2015;62:79–86.
- [25] Fried M, DiBisceglie A, Vierling JM, Gane EJ, Nevens F, Strasser SI, et al. TURQUOISE-II: regimens of ABT-450/r/ombitasvir and dasabuvir with ribavirin achieve high SVR12 rates in HCV genotype 1-infected patients with cirrhosis, regardless of baseline characteristics. *Hepatology* 2014;60:1145A.
- [26] Fried MW, Forns X, Reau N, Wedemeyer H, Shiffman ML, Castro A, et al. TURQUOISE-II: regimens of ABT-450/r/ombitasvir and dasabuvir with ribavirin achieve high SVR12 rates in HCV GT1 infected patients with cirrhosis, regardless of baseline characteristics. *Hepatology* 2014;60:238A.
- [27] Lawitz E, Matusow G, De Jesus E, Yoshida E, Felizarta F, Ghalib R, et al. A phase 3, open-label, single-arm study to evaluate the efficacy and safety of 12 weeks of simeprevir (SMV) plus sofosbuvir (SOF) in treatment-naive or -experienced patients with chronic HCV genotype 1 infection and cirrhosis: OPTIMIST-2. *J Hepatol* 2015;62:264.
- [28] Poordad F, Schiff ER, Vierling JM, Landis C, Fontana RJ, Yang R, et al. Daclatasvir, sofosbuvir, and ribavirin combination for HCV patients with advanced cirrhosis or posttransplant recurrence: phase 3 ALLY-1 study. *J Hepatol* 2015;62:261.
- [29] Reddy R, Lim JK, Kuo A, Di Bisceglie AM, Vargas HM, Galati JS, et al. All oral HCV therapy is safe and effective in patients with decompensated cirrhosis: interim report from the HCV-TARGET real world experience. *J Hepatol* 2015;62:193.
- [30] Pol S, Bourliere M, Lucier S, De Ledighen V, Zoulim F, Dorival-Mouly C, et al. Safety and efficacy of the combination daclatasvir-sofosbuvir in HCV genotype 1-mono-infected patients from the French observational cohort ANRS C022 HEPATHER. *J Hepatol* 2015;62:258.
- [31] Alqahtani SA, Afdhal N, Zeuzem S, Gordon SC, Mangia A, et al. Safety and tolerability of ledipasvir/sofosbuvir with and without ribavirin in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection: analysis of phase III ION trials. *Hepatology* 2015. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.27890>, [Epub ahead of print].
- [32] Bourliere M, Bronowicki J, de Ledighen V, Hezode C, Zoulim F, Mathurin P, et al. Sofosbuvir/Ledipasvir fixed dose combination is safe and efficacious in cirrhotic patients who have previously failed to protease inhibitor based triple therapy. *Lancet Infect Dis* 2015;397–404.
- [33] Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med* 2013;368:1867–1877.
- [34] Omata M, Nishiguchi S, Ueno Y, et al. Sofosbuvir plus ribavirin in Japanese patients with chronic genotype 2 HCV infection: an open-label, phase 3 trial. *J Viral Hepat* 2014;21:762–768.

- [35] Jensen DM, O'Leary JG, Pockros PJ, Sherman KE, Kwo PY, Maillard ME, et al. Safety and efficacy of sofosbuvir-containing regimens for hepatitis C: real-world experience in a diverse, longitudinal observational cohort. *Hepatology* 2014;60:219A.
- [36] Dieterich D, Bacon B, Flamm S, Kowdley K, Milligan S, Tsai N, et al. Evaluation of sofosbuvir and simeprevir-based regimens in the TRIO network – Academic and community treatment of a real-world, heterogeneous population. *Hepatology* 2014;60:220A.
- [37] Gower E et al. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2014;61:S45–S57.
- [38] Pawlotsky JM, Hepatitis C. Treatment: the data flood goes on-an update from the liver meeting 2014. *Gastroenterology* 2015;148:7.
- [39] Foster GR, Pianko S, Cooper C, Brown A, Forton D, Nahass RG, et al. Sofosbuvir plus Peg-IFN/RBV for 12 weeks vs sofosbuvir/RBV for 16 or 24 weeks in genotype 3 HCV-infected patients and treatment-experienced cirrhotic patients with genotype 2 HCV: the BOSON study. *J Hepatol* 2015;62:259.
- [40] Nelson D, Cooper JN, Lalezari JP, et al. All-oral 12-week combination treatment with daclatasvir (DCV) and sofosbuvir (SOF) in patients infected with HCV genotype (GT) 3: ALLY-3 phase 3 study. *Hepatology* 2015;61:1127–1135.
- [41] Gane EJ, Hyland RH, An D, Svarovskaia ES, Pang PS, Symonds WT, et al. High efficacy of LDV/SOF regimens for 12 weeks for patients with HCV genotype 3 or 6 infection. *Hepatology* 2014;60:1274A.
- [42] Abdel-Razek W. Waked I optimal therapy in genotype 4 chronic hepatitis C: finally cured? *Liver Int* 2015;35:27–34.
- [43] Afdhal N, Everson G, Calleja JL, McCaughan G, Symonds WT, Denning J, et al. Sofosbuvir and ribavirin for the treatment of chronic HCV with cirrhosis and portal hypertension with and without decompensation: early virologic response and safety. *J Hepatol* 2014;60:S28.
- [44] Flamm SL, Everson GT, Charlton M, Denning JM, Arterburn S, Brandt-Sarif T, et al. Ledipasvir/sofosbuvir with ribavirin for the treatment of HCV in patients with decompensated cirrhosis: preliminary results of a prospective, multicenter study. *Hepatology* 2014;60:320A.
- [45] Ruiz I, Feray C, Pawlotsky JM, Hezode C, et al. Patient with decompensated hepatitis C virus-related cirrhosis delisted for liver transplantation after successful sofosbuvir-based treatment. *Liver Transpl* 2015;21:408–409.
- [46] Gane EJ. The natural history of recurrent hepatitis C and what influences this. *Liver Transpl* 2008;14:S36–S44.
- [47] D'Amico G, Garcia-Pagan JC, Luca A, Bosch J. Hepatic vein pressure gradient reduction and prevention of variceal bleeding in cirrhosis: a systematic review. *Gastroenterology* 2006;131:1611–1624.
- [48] Iacobellis A, Siciliano M, Perri F, Annicchiarico BE, Leandro G, Caruso N, et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin in patients with hepatitis C virus and decompensated cirrhosis: a controlled study. *J Hepatol* 2007;46:206–212.
- [49] Rincon D, Ripoll C, Lo Iacono O, Salcedo M, Catalina MV, Alvarez E, et al. Antiviral therapy decreases hepatic venous pressure gradient in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2269–2274.
- [50] Roberts S, Gordon A, McLean C, Pedersen J, Bowden S, Thomson K, et al. Effect of sustained viral response on hepatic venous pressure gradient in hepatitis C-related cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:932–937.
- [51] Chalasani N, Manzarbeitia C, Ferenci P, Vogel W, Fontana RJ, Voigt M, et al. Peginterferon alfa-2a for hepatitis C after liver transplantation: two randomized, controlled trials. *Hepatology* 2005;41:289–298.
- [52] Berenguer M. Systematic review of the treatment of established recurrent hepatitis C with pegylated interferon in combination with ribavirin. *J Hepatol* 2008;49:274–287.
- [53] Coilly A, Roche B, Dumortier J, Leroy V, Botta-Fridlund D, Radenne S, et al. Safety and efficacy of protease inhibitors to treat hepatitis C after liver transplantation: a multicenter experience. *J Hepatol* 2014;60:78–86.
- [54] Pungpapong S, Aqel BA, Koning L, Murphy JL, Henry TM, Ryland KL, et al. Multicenter experience using telaprevir or boceprevir with peginterferon and ribavirin to treat hepatitis C genotype 1 after liver transplantation. *Liver Transpl* 2013;19:690–700.
- [55] Burton Jr JR, O'Leary JG, Verna EC, Saxena V, Dodge JL, Stravitz RT, et al. A US multicenter study of hepatitis c treatment of liver transplant recipients with protease-inhibitor triple therapy. *J Hepatol* 2014;61:508–514.
- [56] 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.
- [57] Charlton M, Gane E, Manns MP, Brown Jr RS, Curry MP, Kwo PY, et al. Sofosbuvir and ribavirin for treatment of compensated recurrent hepatitis C virus infection after liver transplantation. *Gastroenterology* 2015;148:108–117.
- [58] Forns X, Charlton M, Denning J, McHutchison JG, Symonds WT, Brainard D, et al. Sofosbuvir compassionate use program for patients with severe recurrent hepatitis c following liver transplantation. *Hepatology* 2015;61:1485–1494.
- [59] Pungpapong S, Aqel B, Leise M, Werner KT, Murphy JL, Henry TM, et al. Multicenter experience using simeprevir and sofosbuvir with or without ribavirin to treat hepatitis C genotype 1 after liver transplant. *Hepatology* 2015;61:1880–1886.
- [60] Gutierrez JA, Carrion AF, Avalos D, O'Brien C, Martin P, Bhamidimarri KR, et al. Sofosbuvir and simeprevir for treatment of hepatitis C virus infection in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2015;21:823–830.
- [61] Beinhardt S, Peck-Radosavjevic M, Hofer H, Ferenci P. Interferon-free antiviral treatment of liver transplant patients with chronic hepatitis C. *Transpl Int* 2015. <http://dx.doi.org/10.1111/tri.12577>, [Epub ahead of print].
- [62] Reddy KR, Flamm SL, Denning JM, Arterburn S, Brandt-Sarif T. Ledipasvir/sofosbuvir with ribavirin for the treatment of HCV in patients with post transplant recurrence: preliminary results of a prospective, multicenter study. *Hepatology* 2014;60:200A.
- [63] German P, Pang PS, Fang L, Chung D, Mathias A. Drug-drug interaction profile of the fixed-dose combination tablet ledipasvir/sofosbuvir. *Hepatology* 2014;60:1162A.
- [64] Manns M, Forns X, Samuel D, Denning J, Arterburn S, Brandt-Sarif T, et al. Ledipasvir/sofosbuvir with ribavirin is safe and efficacious in decompensated and post liver Transplantation patients with HCV infection: preliminary results of the prospective Solar 2 trial. *J Hepatol* 2015;62:187.
- [65] Badri P, Apurvasena P, Cookley E, Ding B, Awni W, Dutta S, et al. Pharmacokinetics of cyclosporine and tacrolimus, following coadministration with the direct acting antiviral combination, ABT-450/r, ombitasvir and dasabuvir, in liver transplant patients with genotype-1 HCV infection. *Hepatology* 2014;60:1149A.
- [66] Ouwerkerk-Mahadevan M et al. Pharmacokinetics of simeprevir (TMC435) in volunteers with moderate or severe hepatic impairment. *J Hepatol* 2013;58:S365.
- [67] Khatri A et al. Pharmacokinetics and safety of coadministered ABT-450 plus ritonavir (ABT-450/r), ABT-267 and ABT-333 as a single dose in subjects with normal hepatic function and in subjects with mild, moderate, and severe hepatic impairment. *Hepatology* 2012;56:555A.
- [68] Gane EJ, Robson RA, Bonaccini M, Maliakkal B, Liu L, Salwani K, et al. Safety, anti-viral efficacy and pharmacokinetics (PK) of sofosbuvir (SOF) in patients with severe renal impairment. *Hepatology* 2014;60:667A.
- [69] Kozbial K, Freissmuth C, Strassl R, Al-Zoairy R, Maieron A, Stauber R, et al. Viral kinetics during interferon-free sofosbuvir containing treatment regimens in a real-life cohort of chronic hepatitis C patients with advanced liver disease. *J Hepatol* 2015, Poster 783.

- [70] Welzel TM, Herrmann E, Marcellin P, Afdahl NH, Kowdley KV, Stamm LM, et al. On-treatment HCV RNA as a predictor of virologic response in the ledipasvir/sofosbuvir phase 3 program for HCV genotype 1 infection: analysis of the ION-1, ION-2, and ION-3 studies. *Hepatology* 2014;60:1132A.
- [71] Mandorfer M, Kozbial K, Stattermayer A, Beinhardt S, Schwabl P, Schwarzer R, et al. Impaired early viral kinetics in patients with cirrhosis treated with interferon-free regimens – The impact of portal pressure. *Hepatology* 2014;60:1152A.
- [72] Sidharthan S, Kohli A, Sims Z, Nelson A, Osinusi A, Masur H, et al. Utility of hepatitis C viral load monitoring on directly acting antiviral therapy. *Clin Infect Dis* 2015, pii: civ170. [Epub ahead of print].
- [73] Vermehren J, Aghemo A, Falconer K, Susser S, Lunghi G, Zeuzem S, et al. Clinical significance of residual viremia detected by two real-time PCR assays for response-guided therapy of HCV genotype 1 infection. *J Hepatol* 2014;60:913–919.
- [74] Sarrazin C, Wedemeyer H, Cloherty G, Cohen DE, Chevaliez S, Herman C, et al. Importance of very early HCV RNA kinetics for prediction of treatment outcome of highly effective all oral direct acting antiviral combination therapy. *J Virol Methods* 2015;214:29–32.
- [75] Sarrazin C, Lathouwers E, Peeters M, Daems B, Buelens A, Witek J, et al. Prevalence of the hepatitis C virus NS3 polymorphism Q80K in genotype 1 patients in the European region. *Antiviral Res* 2015;116C:10–16. <http://dx.doi.org/10.1016/j.antiviral.2015.01.003>, [Epub ahead of print].
- [76] Poordad F, Sievert W, Mollison L, Brau N, Levin JM, Sepe TE, et al. All-oral, fixed-dose combination therapy with daclatasvir/asunaprevir/BMS-791325 for non-cirrhotic patients with chronic HCV genotype 1 infection: UNITY-1 Phase 3 SVR12 results. *Hepatology* 2014;60:1271A.
- [77] Foster GR, McLauchlan J, Irving W, Cheung M, Hudson B, Verma S, et al. Treatment of decompensated HCV cirrhosis in patients with diverse genotypes: 12 weeks sofosbuvir and NS5A inhibitors with/without ribavirin is effective in HCV genotypes 1 and 3. *J Hepatol* 2015;62:190.
- [78] Te HS, Randall G, Jensen DM. Mechanism of action of ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C. *Gastroenterol Hepatol* 2007;3:218–225.
- [79] Hadziyannis SJ, Sette Jr H, Morgan TR, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140:346–355.
- [80] Ferenci P, Brunner H, Laferl H, Scherzer TM, Maieron A, Strasser M, et al. A randomized, prospective trial of ribavirin 400 mg/day versus 800 mg/day in combination with peginterferon alfa-2a in HCV genotypes 2 and 3. *Hepatology* 2008;47:1816–1823.
- [81] Poordad F, Lawitz E, Reddy KR, Afdahl NH, Hezode C, Zeuzem S, et al. Effects of ribavirin dose reduction vs erythropoietin for boceprevir-related anemia in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection—a randomized trial. *Gastroenterology* 2013;145:1035–1044.
- [82] Lawitz E, Sullivan G, Rodriguez-Torres M, Bennett M, Poordad F, Kapoor M, et al. Exploratory trial of ombitasvir and ABT-450/r with or without ribavirin for HCV genotype 1, 2, and 3 infection. *J Infect* 2015;70:197–205.
- [83] Krishnan P, Tripathi R, Schnell G, Reisch T, Beyer J, Dekhtyar T, et al. Long-term follow-up of treatment-emergent resistance-associated variants in NS3, NS5A and NS5B with paritaprevir/r-, ombitasvir- and dasabuvir-based regimens. *J Hepatol* 2015;62:220.
- [84] Lawitz E, Flamm S, Yang JC, Pang PS, Zhu Y, Svarovskaia E, et al. Retreatment of patients who failed 8 or 12 weeks of ledipasvir/sofosbuvir-based regimens with ledipasvir/sofosbuvir for 24 weeks. *J Hepatol* 2015;62:192.
- [85] Kohli A, Osinusi A, Sims Z, Nelson A, Meissner EG, Barrett L, et al. Virological response after 6 week triple-drug regimens for hepatitis C: a proof-of-concept phase 2A cohort study. *Lancet* 2015;385:1107–1113.
- [86] Lawitz E, Poordad F, Gutierrez JA, Evans B, Hwang P, Robertson M, et al. C-SWIFT: MK-5172 + MK-8742 + sofosbuvir in treatment-naive patients with hepatitis C virus genotype 1 infection, with and without cirrhosis, for durations of 4, 6, or 8 weeks. *Hepatology* 2014;60:1286A.
- [87] Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH, Ding X, Svarovskaia E, Subramanian GM, et al. Efficacy of nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus the NS5A inhibitor ledipasvir or the NS5B non-nucleoside inhibitor GS-9669 against HCV genotype 1 infection. *Gastroenterology* 2014;146:736–743.
- [88] van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour JF, Lammert F, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA* 2012;308:2584–2593.
- [89] Rutter K, Stattermayer AF, Beinhardt S, Scherzer TM, Steindl-Munda P, Trauner M, et al. Successful antiviral treatment improves survival of patients with advanced liver disease due to chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:521–531.
- [90] Marcellin P, Gane E, Buti M, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open label follow-up study. *Lancet* 2013;381:468–475.
- [91] D'Ambrosio R, Aghemo A, Rumi MG, Ronchi G, Donato MF, Paradis V, et al. A morphometric and immunohistochemical study to assess the benefit of a sustained virological response in hepatitis C virus patients with cirrhosis. *Hepatology* 2012;56:532–543.
- [92] Scherzer TM, Reddy KR, Wrba F, Hofer H, Staufer K, Steindl-Munda P, et al. Hepatocellular carcinoma in long-term sustained virological responders following antiviral combination therapy for chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2008;15:659–665.
- [93] Muir AJ, Poordad F, Lalezari J, et al. Daclatasvir in combination with asunaprevir and beclabuvir for hepatitis C virus genotype 1 infection with compensated cirrhosis. *JAMA* 2015;313:1736.
- [94] Pearlman BL, Ehleben C, Perrys M. The combination of simeprevir and sofosbuvir is more effective than that of peginterferon, ribavirin, and sofosbuvir for patients with hepatitis C-related child's class A cirrhosis. *Gastroenterology* 2015;148:762–770.
- [95] Lawitz E, Matusow G, DeJesus E, Yoshida E, Felizarta F, Ghalib R, et al. A Phase 3, open-label, single-arm study to evaluate the efficacy and safety of 12 weeks of simeprevir (SMV) plus sofosbuvir (SOF) in treatment-naive or -experienced patients with chronic HCV genotype 1 infection and cirrhosis: OPTIMIST-2. *J Hepatol* 2015;62:S264.
- [96] Lawitz E, Gane E, Pearlman B, Tam E, Ghesquiere W, Guyader D, et al. Efficacy and safety of 12 weeks versus 18 weeks of treatment with grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) with or without ribavirin for hepatitis C virus genotype 1 infection in previously untreated patients with cirrhosis and patients with previous null response with or without cirrhosis (C-WORTHY): a randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet* 2015;385:1075–1086.
- [97] Poordad F, Schiff ER, Vierling JM, Landis C, Fontana RJ, Yang R, et al. Daclatasvir, sofosbuvir, and ribavirin combination for HCV patients with advanced cirrhosis or post-transplant recurrence: ALLY-1 phase 3 study. *J Hepatol* 2015;62:S261.
- [98] Gutierrez JA, Carrion AF, Avalos D, O'Brien C, Martin P, Bhamidimarri KR, et al. Sofosbuvir and simeprevir for treatment of hepatitis C virus infection in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2015;21:823–830.