

Kronik Hepatit C Genotip 1 de Güncel Tedavi

Current Treatment of Chronic Hepatitis C Genotype 1

Mesut Aydın^{1*}, Ahmet Cumhuri Dülger²

¹Batman Bölge Devlet Hastanesi, Gastroenteroloji Birimi, Batman, Türkiye

²Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Van, Türkiye

ÖZET

Hepatit C virüsü (HCV) hem akut, hem de kronik hepatite sebep olur. Akut enfeksiyondan sonra hastaların yaklaşık %80'inde kronik enfeksiyon gelişir. Kronik hepatit C (KHC) yıllar içinde ilerleyici bir seyir izleyerek siroz, hepatosellüler karsinom (HCC) veya karaciğer transplantasyonu ile sonuçlanabilir. Dünyada karaciğer transplantasyonunun en sık nedenleri arasında yer alır. Son zamanlarda KHC tedavisinde veren baş döndürücü gelişmeler olmuştur. Yeni gelişmelerle %90-95 in üzerinde başarı oranı sağlanmış olması gelecek için ümit vericidir.

Anahtar Kelimeler: Direk etkili antiviral, Hepatit C virüsü, kronik hepatit C

ABSTRACT

Hepatitis C virus (HCV) causes both acute and chronic hepatitis. Following acute HCV infection, chronic infection develops in about %80 of patients. In years, Chronic hepatitis C (CHC) can progress to cirrhosis, hepatocellular carcinoma (HCC) or may result in liver transplantation. It is one of the most common causes of liver transplantation in the world. Recently, the treatment of CHC has dramatically improved. The success rate of over 90-95% with new developments in treatment, is promising for the future.

Key Words: Direct acting antiviral, Hepatitis C virus, chronic hepatitis C

Giriş

Hepatit C virüsü (HCV) hem akut, hem de kronik hepatite sebep olabilen, flaviviridea ailesinden 40-50 nm çapında, dışında lipit yapıda zarfa sahip bir ribonükleik asit (RNA) virüsüdür (1). Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre dünya nüfusunun yaklaşık %1-5'inin HCV ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir. Yine tüm dünyada yılda yaklaşık 350 bin kişinin HCV enfeksiyonu nedeniyle hayatını kaybettiği bilinmektedir (2). Dünya Sağlık Örgütü tarafından 2013 yılında yayımlanan ve 1999-2005 yılları arasında kapsayan hastalık yükü çalışmasına göre ülkemiz Ortadoğu/Kuzey Afrika ülkeleri grubunda olup bu gruptaki ülkelerin prevalansı %3.6 ile orta düzeyde prevalans olarak sınıflandırılmıştır (3). Ülkemizde enfekte kişi sayısının 700 bin-1 milyon arasında olduğu tahmin edilmektedir. Sık transfüzyon uygulanan kronik hematolojik hastalığı olanlarda %6-18, kronik hemodiyaliz hastalarında %14-61, anti-HCV pozitifliği saptanmaktadır. Virüs en sık cinsel ve parenteral yol ile bulaşır. Akut enfeksiyondan sonra hastaların yaklaşık %80'inde kronik enfeksiyon gelişir. Akut hepatit genelde kendini sınırlar, nadiren de akut karaciğer yetmezliğine neden olabilir. Ancak genellikle kronik hepatite ilerler. KHC yıllar içinde ilerleyerek siroz, HCC'ye yol açabilir ve bu süreç karaciğer

transplantasyonu ile sonuçlanabilir. KHC'de tedavinin amacı HCV RNA'yı yok etmektir. Tedavi bittikten 3 ila 6 ay sonra polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi ile bakılan HCV RNA'nın kanda saptanmaması halinde tedavi başarısından söz edilir. HCV'nin major 6 genotipi mevcuttur. Bu çalışmada KHC'nin ülkemizde en sık görülen genotipi olan genotip 1'in tedavisindeki yenilikler irdelenmeye çalışılmıştır.

Tanımlar

Hızlı Virolojik Yanıt(HVY): Tedavinin 4. haftasında HCV RNA'nın saptanamaz düzeyde olması

Tam Erken Virolojik Yanıt(TEVY): Tedavinin 12. haftasında HCV RNA'nın saptanamaz düzeyde olması

Kısmi Erken Virolojik Yanıt(KEVY): Tedavinin 12. haftasında HCV RNA'nın başlangıç değerine göre en az 2 log azalması

Tam Yanıtsızlık(TY): Tedavinin 12. haftasında HCV RNA'nın başlangıç değerine göre 2 log'dan daha az azalması

Gecikmiş Virolojik Yanıt(GVY): Tedavinin 12. haftasında HCV RNA'nın başlangıç değerine göre 2 log'dan daha fazla azalması ve 24. haftada HCV RNA saptanmaması

Kalıcı Virolojik Yanıt(KVY): Tedavi bitiminden sonra 24. haftada devam eden HCV RNA negatifliği

Nüks: Tedavi sonunda HCV RNA saptanamaz düzeyde olması ancak izlemde tekrar saptanması

Tedavi: Tedavide interferon alfa (IFN alfa) uzun yıllar kullanılmış, fakat yeterli yanıt elde edilememiştir. Sonraki yıllarda geliştirilen pegileinterferon (peg-IFN) alfa-2a, pegileinterferon alfa-2b ve ribavirin kombinasyonu kalıcı virolojik yanıt (KVY) oranı %54-63'e kadar çıkmıştır (4).2011 yılında teleprevir ve boseprevirin PegIFN+RBV kombinasyonu ile kullanılmaya başlanması ile birlikte daha yüksek KVY oranları elde edilmiştir. 2013 yılının sonlarında bir NS5B polimeraz inhibitörü olan Sofosbuvir'in onay almasıyla birlikte %99'a varan KVY oranlarına ulaşılmıştır.

Genotip-1 için giderek artan sıklıkla kullanılan oral interferonsuz rejimler kür şansını giderek arttırmaktadır. Ancak bu yeni ajanların maliyeti kullanımlarını sosyoekonomik düzeyi düşük toplumlarda kullanımlarını kısıtlamaktadır. Kullanılacak tedavi rejimi seçilirken etkinlik, yan etki profili, kullanım süresi, maliyet, hastanın fibrozis derecesi ve hasta uyumu, hastanın daha önce tedavi alıp almadığı ve ilaç etkileşimleri gibi faktörler göz önünde bulundurulmalıdır.

Direk etkili antiviralleri (DEA) içeren interferonlu veya interferonsuz rejimler kullanıldığında tedavi naiv hastalarda %80'in üzerinde KVY gözlemlenmiştir. İnterferonsuz rejimlerde KVY oranları %90'ların üzerinde rapor edilmiştir. İnterferonların potansiyel toksisite ve yan etkileri nedeniyle artık interferonsuz DEA rejimleri önerilir. DEA ilaçlar tedavi yetersizliği ve potansiyel direnç gelişimi gibi sorunlar nedeniyle monoterapi şeklinde kullanılmamalıdır. Tablo 1' de tedavi endikasyon ve kontrendikasyonları belirtilmiştir.

Tedavi naiv hastalar: Daha önce tedavi almamış KHC hastalarında çeşitli interferonsuz tedavi rejimleri genellikle etkin ve güvenilirdir. Bunlar; ledipasvir-sofosbuvir, simeprevir ile sofosbuvir, daclastavir-sofosbuvir veya ribavirin ile veya ribavirinsiz ve ombitasvir-ritonavir-paritaprevir ile dasabuvir gibi kombinasyonlardır. Eğer maliyet sorunu yoksa yan etki profili, minimal ilaç etkileşimi ve kullanım kolaylığı (günde bir tablet) nedeniyle genellikle ilk tercih ledipasvir-sofosbuvir (90/400 mg) kombinasyonudur.

Ledipasvir-sofosbuvir: Tedavi naiv bireylerde önerilen tedavi süresi viral yük ve siroz olup olmamasına göre değişir. Viral yükü 6 milyon iu/ml'nin altında sirotik olmayan bireylerde önerilen tedavi süresi genellikle 8 haftadır (5). Bu kriterleri karşılayan fakat risk faktörleri (ileri yaş, erkek, obezite,

siyah ırk gibi) olan hastalarda çok çalışma olmamasına rağmen tedavinin 12 haftaya uzatılması önerilmektedir. Tedavi naiv viral yükü 6 milyon iu/ml'nin üzerinde olan veya sirotik hepatit C hastalarında önerilen tedavi süresi 12 haftadır. Sirotik veya sirotik olmayan bireylerde bu kombinasyonun etkinliği çeşitli çalışmalarda %94'ün üzerinde saptanmıştır (6,7,8).

Ombitasvir-paritaprevir-ritonavir ile dasabuvir: Tedavi naiv hastalarda tedavi süresi ve rejime kiloya göre(<75 kg için günlük 1000mg, >75kg için günlük 1200mg) ribavirin eklenip eklenmeyeceği siroz varlığı ve virüsün genotipine bağlıdır. Genotip 1a enfeksiyonlarında bu rejim ribavirin ile beraber sirotik olmayan hastalarda 12 hafta, sirotik hastalarda 24 hafta önerilmiştir. Genotip 1b'de hasta sirotik olsun veya olmasın ribavirinsiz 12 hafta önerilmiştir. Sirozlu hastalarda kullanıldığında hepatik dekompenzasyon açısından yakın takip gereklidir. Bu rejim Child B ve C hastalarda kontrendikedir. Bu rejimde KVY oranları %95'in üzerinde, özellikle Genotip 1b'de %99-%100 civarındadır (9,10,11).

Simeprevir-sofosbuvir: Bu rejim non-sirotik hastalarda 12 hafta, sirotik hastalarda 24 hafta verilir. Bu rejim sirotik genotip 1a hastalarında düşünüldüğünde Q80K polimorfizmi kontrol edilmeli, eğer saptanırsa başka bir rejime geçilmelidir. Simeprevir Child B ve C hastalarında kullanılmamalıdır. Rejime ribavirin eklemenin etkinlikte açık bir katkısı saptanmamıştır fakat seçilmiş popülasyonlarda kiloya göre eklenip kullanılabilir. Bu rejimle KVY oranları %90'ın üzerindedir (12,13).

Daclastavir-sofosbuvir: Genotip 1 enfeksiyonlarında etkili bir seçenektir. Fakat diğer kombinasyonlara göre herhangi bir avantajı bilinmemektedir. Non sirotik hastalarda tedavi süresi 12 hafta olmakla beraber sirotiklerde ideal tedavi süresi bilinmemektedir. American Association For The Study Of Liver Diseases/ The Infectious Diseases Society of America (AASLD/IDSA) kılavuzlarında kiloya göre ribavirinli veya ribavirinsiz 24 hafta süreyle verilmesi önerilirken, European Association For The Study of The Liver(EASL) kılavuzunda kiloya göre ribavirin ile 12 hafta veya ribavirinsiz 24 hafta süreyle kullanımı önerilmektedir (14,15)

Sofosbuvir-ribavirin: Bu rejimin uzun kullanım süresi ve diğer rejimlerle kıyaslandığında daha düşük KVY oranları nedeniyle kullanımı önerilmemektedir.

Tedavi deneyimli hastalar (TDH)

Önceki peginterferon ve ribavirin kombinasyonu başarısızlığı: Daha önce peginterferon-ribavirin kombinasyonu almış tedavi başarısız hastalarda interferonsuz rejimler genellikle güvenilir ve etkindir.

Tablo 1. Tedavi endikasyon ve kontrendikasyonları

Tedavi endikasyonları	Tedavi kontrendikasyonları*
Tedavi naiv veya deneyimli HCV'li tüm kronik karaciğer hastaları	Dekompanse karaciğer sirozu
Karaciğerde ileri fibrozisi olan hastalar (İshak F4-F6, Metavir F3-F4)	Kontrol altında olmayan depresyon
Karaciğer dışı bulguları olan hastalar (HCV'ye bağlı immün kompleks vaskülit, semptomatik kryoglobülinemik vaskülit gibi)	Gebelik
	Böbrek Yetmezliği
	Otoimmün Hastalıklar
	Nötrofil sayısı <1500/mm ³ veya trombosit sayısı ≤90.000/mm ³ olan hastalara pegile IFN alfa önerilmez.

* Pegileinterferon/ribavirin rejiminin kontrendike olduğu hastalar

Ledipasvir-sofosbuvir: Bu hastalarda tedavi süresi siroz varlığına bağlıdır. Non sirotik tedavi başarısız hastalarda 12 haftalık tedavi verilir. 12 haftalık tedavi sonunda KVV oranı yaklaşık %95'lerdedir. Tedavi süresinin 24 haftaya uzatılması ile anlamlı farklılık sağlanamamıştır. Aksine sirotik hastalarda bu rejim 24 hafta önerilir. Çünkü 12 haftalık tedavide %86 olan KVV oranları 24 haftalık tedavi ile %100'lere çıkar (16). Alternatif olarak sirotik hastalarda bu kombinasyona eklenen kiloya göre ribavirin 12 hafta kullanımı, ledipasvir-sofosbuvir kombinasyonunun 24 haftalık kullanımı ile kıyaslanabilir etkinliktedir.

Ombitasvir-paritaprevir-ritonavir ile dasabuvir: Tedavi deneyimli hastalarda tedavi süresi ve rejime kiloya göre (<75 kg için günlük 1000mg, >75 kg için günlük 1200 mg) ribavirin eklenip eklenmeyeceği siroz varlığı ve virüsün genotipine bağlıdır. Genotip1a enfeksiyonlarında bu rejim ribavirin ile beraber sirotik olmayan hastalarda 12 hafta, sirotik hastalarda 24 hafta verilmiştir. Genotip 1b'de hasta sirotik olsun veya olmasın ribavirinsiz 12 hafta verilmiştir. Kompense sirozlu hastalarda kullanıldığında hepatik dekompenzasyon açısından yakın takip gereklidir. Bu rejim Child-B ve C hastalarda kontrendikedir. Bu rejim ile KVV oranları %94'ten fazladır (17,18,19).

Simeprevir-sofosbuvir: Bu rejim tedavi deneyimli non-sirotik hastalarda 12 hafta, sirotik hastalarda 24 hafta verilir. Bu rejim sirotik genotip1a hastalarında düşünüldüğünde Q80K polimorfizmi kontrol edilmeli, eğer saptanırsa başka bir rejime geçilmelidir. Önceki tedavileri başarısız olan hastalarda bu rejim ile ileri fibrozisi olan hastalarda bile %90'ın üzerinde KVV oranları elde edilmiştir (12,13). Yine etkinliği net olmamakla beraber seçilmiş hastalarda bu rejime kiloya göre ribavirin eklenip kullanılabilmektedir.

Daclastavir-sofosbuvir: Genotip 1 enfeksiyonlarında etkili bir seçenektir. Fakat diğer kombinasyonlara göre herhangi bir avantajı bilinmemektedir. ABD'de daclastavir için Food and Drug Administration (FDA) onayı olmadığından ulaşılabilirliği kısıtlı olan bir seçenektir. Non sirotik hastalarda tedavi süresi 12 hafta olmakla beraber sirotiklerde ideal tedavi süresi

bilinmemektedir. AASLD/IDSA kılavuzlarında kiloya göre ribavirinli veya ribavirinsiz 24 hafta süreyle verilmesi önerilirken, European Association for the Study of the Liver (EASL) kılavuzunda kiloya göre ribavirin ile 12 hafta veya ribavirinsiz 24 hafta süreyle kullanımı önerilmektedir (14,15)

Proteaz inhibitörü ile tedavi başarısızlığı: Daha önce proteaz inhibitörü içeren rejimler (örn: peginterferon-ribavirine eklenen boseprevir, telaprevir veya simeprevir gibi) ile tedavi başarısızlığı olan hastalarda hemen antiviral tedavi başlanmalıdır. Bu hastalarda önerilen tedavi ledipasvir-sofosbuvir kombinasyonudur. Bu gruptaki hastalarda önerilen tedavi süresi non sirotiklerde 12, sirotiklerde 24 haftadır. Sirotik gruptaki hastalardan ribavirini tolere edebilenlerde ledipasvir-sofosbuvir kombinasyonuna eklenen kiloya göre ribavirin ile 12 haftalık tedavi ile benzer etkinlik sağlanmıştır. Bu rejim ile KVV oranları %96-%100 civarındadır (6,20,21). AASLD/IDSA proteaz inhibitörü içeren rejimler ile tedavi başarısız olan hastalarda diğer bir seçenek olarak daclastavir-sofosbuvir kombinasyonunu (non sirotik hastalarda 12 hafta, sirotik hastalarda ribavirinli veya ribavirinsiz 24 hafta) önermektedir (14). Bir proteaz inhibitörü ile tedavi başarısızlığı olan hastalarda direnç gelişimi olasılığı nedeni ile diğer proteaz inhibitörlerinin (örn: paritaprevir, simeprevir) kullanımı önerilmez. Sofosbuvir ve ribavirin bu hastalarda çalışmamıştır ancak muhtemelen tedavi naiv hastalardakine benzer suboptimal yanıt oranları elde edilecektir.

Sofosbuvir içeren rejimler ile tedavi başarısızlığı: Sofosbuvir içeren rejimle tedaviden sonra relaps gösteren hastalar yapılan birkaç küçük çalışma sonuçlarına göre ledipasvir-sofosbuvir kombinasyonu ile başarılı bir şekilde tedavi edilebilmektedir (22,23). Önceki tedavilerinde interferonlu veya interferonsuz sofosbuvir-ribavirin kombinasyonu almış ve tedavi başarısızlığı olan hastalarda yine bu kombinasyon non sirotiklerde 12 hafta, sirotik hastalarda 24 hafta verilebilir (14).

Simeprevir-sofosbuvir ile tedavi başarısızlığı: Bu hastalarda ledipasvir-sofosbuvir kullanımı ile ilgili

henüz veri olmamasına rağmen mantıken bu populasyonda aynı etkinliğe sahip olması beklenir. Bu tür vakalarda ledipasvir-sofosbuvir-ribavirin kombinasyonu 24 hafta süre ile önerilmektedir (14). Alternatif olarak ek veriler veya potansiyel aktivitesi olabilecek yeni interferonsuz rejimler beklenebilir.

NS5A inhibitörlü rejim ile tedavi başarısızlığı: Ledipasvir-sofosbuvir veya ombitasvir-paritaprevir-ritonavir artı dasabuvir ile tedavi başarısızlığı olan hastalar ile ilgili veriler oldukça sınırlıdır. Çoğu hastada yeniden tedavi ek veriler elde edinceye kadar ertelenebilir. Fakat daha çabuk tedavi başlanması gereken hastalarda AASLD/IDSA kılavuzlarında direnç ilişkili varyantların (RAV) bakılarak buna göre tedavi başlanması önerilmektedir (14). NS5A RAV olmayan hastalarda ledipasvir-sofosbuvir-ribavirin ile 24 haftalık tedavi önerilmektedir. NS5A olan fakat NS3A olmayan (örn:Q80K) hastalarda simprevir-sofosbuvir-ribavirin kombinasyonu 24 hafta süreyle önerilmektedir. İnterferonu tolere edebilen hastalarda her ne kadar bunu destekleyecek veriler olmasa da peginterferonun tedaviye eklenmesi tedavi başarısını artırabilir. Hem NS5A RAV hem de NS3A RAV olan hastalar klinik çalışmalar içinde yeniden tedavi edilmelidir.

Sonuç olarak HCV günümüzde halen önemli bir kronik karaciğer hastalığı nedenidir. Tedavide bir çok yeni ve oldukça etkili ilaç kullanıma girmişse de bu ilaçların maliyeti halen kullanımları açısından en önemli kısıtlayıcı etmen olarak görünmektedir. Zamanla maliyet sorunu aşıldığında HCV'nin eradikasyonunun mümkün olabileceği düşüncesindeyiz.

Derlemeye olan katkılarından dolayı Dr. Burak SUVAK'a teşekkür ederiz.

Kaynaklar

1. He L F, Alling D, Popkin T et al. Determining the size of nonA non-B hepatitis by filtration. *J Infect Dis* 1987 ;156:636-640
2. Papatheodoridis G, Hatzakis A. Public health issues of hepatitis C virus infection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012;26:371-80.
3. 3-Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology*. 2013;57(4): 1333-42.
4. Manns MP, McHutchson JG, Gordon SC et al. PEG-IFN- α 2B plus ribavirin compared to IFN- α 2B plus Ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. *Lancet* 2001;358:958-65
5. Lawitz E1, Poordad FF2, Pang PS et al. Sofosbuvir and ledipasvir fixed-dose combination with and without ribavirin in treatment-naïve and previously treated patients with genotype 1 hepatitis C virus infection (LONESTAR): an open-label, randomised, phase 2 trial: *Lancet*. 2014 Feb 8;383(9916):515-23. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62121-2. Epub 2013 Nov 5.
6. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014; 370:1889.
7. Lawitz E, Poordad FF, Pang PS, et al. Sofosbuvir and ledipasvir fixed-dose combination with and without ribavirin in treatment-naïve and previously treated patients with genotype 1 hepatitis C virus infection (LONESTAR): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet* 2014; 383:515.
8. Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH, 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.
9. Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med* 2014; 370:1594.
10. 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.
11. Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N Engl J Med* 2014; 370:1983.
12. Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, 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-naïve patients: the COSMOS randomised study. *Lancet* 2014; 384:1756.
13. 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.
14. Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. Joint panel from the American Association of the Study of Liver Diseases and the Infectious Diseases Society of America. January 2014 <http://www.hcvguidelines.org/> (Accessed on January 01, 2015).
15. European Association for Study of Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J Hepatol* 2015; 63:199.

16. 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.
17. 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.
18. Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T, et al. Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med* 2014; 370:1604.
19. Andreone P, Colombo MG, Enejosa JV, et al. ABT-450, ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir achieves 97% and 100% sustained virologic response with or without ribavirin in treatment-experienced patients with HCV genotype 1b infection. *Gastroenterology* 2014; 147:359.
20. Bourlière M, Bronowicki JP, de Ledinghen V, et al. Ledipasvir-sofosbuvir with or without ribavirin to treat patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis non-responsive to previous protease-inhibitor therapy: a randomised, double-blind, phase 2 trial (SIRIUS). *Lancet Infect Dis* 2015; 15:397.
21. Reddy KR, Bourlière M, Sulkowski M, et al. Ledipasvir and sofosbuvir in patients with genotype 1 hepatitis C virus infection and compensated cirrhosis: An integrated safety and efficacy analysis. *Hepatology* 2015; 62:79.
22. Osinusi A, Kohli A, Marti MM, et al. Retreatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 infection after relapse: an open-label pilot study. *Ann Intern Med* 2014; 161:634.
23. Wyles D, Pockros P, Morelli G, et al. Ledipasvir-sofosbuvir plus ribavirin for patients with genotype 1 hepatitis C virus previously treated in clinical trials of sofosbuvir regimens. *Hepatology* 2015; 61:1793.