

Die grossen Fortschritte im Verständnis der molekularen Virologie

Hepatitis C: Epidemiologie, natürlicher Verlauf und Diagnostik

Darius Moradpour^a, Beat Müllhaupt^b

^a Service de Gastroentérologie et d'Hépatologie, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Université de Lausanne, Lausanne

^b Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, UniversitätsSpital, Zürich

Summary

Hepatitis C: Epidemiology, natural course and diagnosis
Hepatitis C virus (HCV) infection represents a major cause of chronic hepatitis, liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma worldwide. Great progress in the understanding of the molecular virology, pathogenesis and natural course as well as the prevention, diagnosis and treatment of hepatitis C have been made over the last 25 years since the discovery of HCV. Here, we review recent advances and discuss them in the light of new challenges.

Key words: chronic hepatitis C, liver cirrhosis, hepatocellular carcinoma, HCV, life cycle, anti-HCV, screening

Einleitung

Die Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) stellt heute eine der häufigsten Ursachen der chronischen Hepatitis, der Leberzirrhose und des hepatozellulären Karzinoms (HCC) dar [1]. Sie ist auch die führende Indikation zur Lebertransplantation. In der Schweiz sind ca. 1% der Bevölkerung (d.h. ca. 80 000 Personen) und weltweit 120 bis 200 Millionen Personen chronisch HCV-infiziert, wobei ein grosser Teil der Infektionen (in der Schweiz schätzungsweise 50%) noch nicht diagnostiziert wurde. In den USA hat HCV als Todesursache das Human Immunodeficiency Virus (HIV) seit 2007 überholt [2], und man schätzt, dass heute weltweit mehr als 350 000 Todesfälle pro Jahr durch die chronische Hepatitis C verursacht werden.

Obschon die Inzidenz von Neuinfektionen seit Einführung des anti-HCV-Screenings von Blut und Blutprodukten Anfang der 1990er Jahre deutlich zurückgegangen ist, muss bis ca. 2030 mit einer weiteren Zunahme von Spätfolgen der chronischen Hepatitis C

Zusammenfassung

Die Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) stellt eine der häufigsten Ursachen der chronischen Hepatitis, der Leberzirrhose und des hepatozellulären Karzinoms dar. In den 25 Jahren seit der Entdeckung des HCV wurden grosse Fortschritte im Verständnis der molekularen Virologie, Pathogenese und des natürlichen Verlaufs sowie der Prävention, Diagnostik und Therapie der Hepatitis C erzielt. Sie werden in diesem Artikel zusammenfassend dargestellt und im Licht neuer Herausforderungen diskutiert.

gerechnet werden, wenn es nicht gelingt, diejenigen Patienten zu identifizieren und einer Behandlung zuzuführen, die einer solchen bedürfen [3]. Vor diesem Hintergrund wurden in den letzten 25 Jahren seit der Entdeckung des HCV grosse Fortschritte im Verständnis des viralen Lebenszyklus erzielt. Diese haben die Entwicklung einer Fülle neuer antiviraler Substanzen und Strategien ermöglicht, welche heute die Therapie der chronischen Hepatitis C revolutionieren [4].

Im Folgenden werden die Virologie, Epidemiologie, Klinik und der natürliche Verlauf sowie die Diagnostik der Hepatitis C kurz zusammengefasst. Für eine Diskussion der aktuellen Therapiemöglichkeiten darf auf einen separaten Artikel in dieser gemeinsamen Ausgabe des *Swiss Medical Forum* und der *Revue Médicale Suisse* verwiesen werden. Auch wurden Informationen für Patienten in einem spezifischen Dokument zusammengestellt.¹

¹ Es handelt sich dabei um die Artikel «Hepatitis C: Aktuelle Therapie» und «Hepatitis C: Information für Patienten» in diesem Heft.

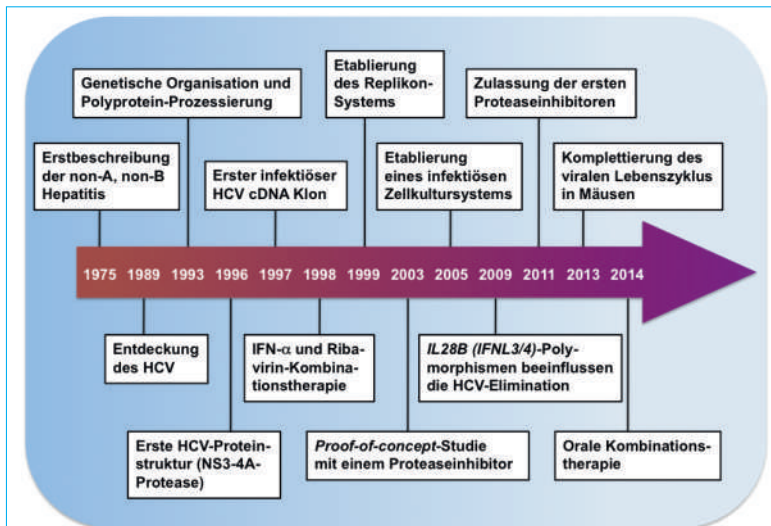


Abbildung 1: Meilensteine in der HCV-Forschung (Auswahl); (modifiziert und aktualisiert nach [6]). (DAA = directly acting antivirals; HCV = Hepatitis C-Virus; IFN- α = Interferon- α)

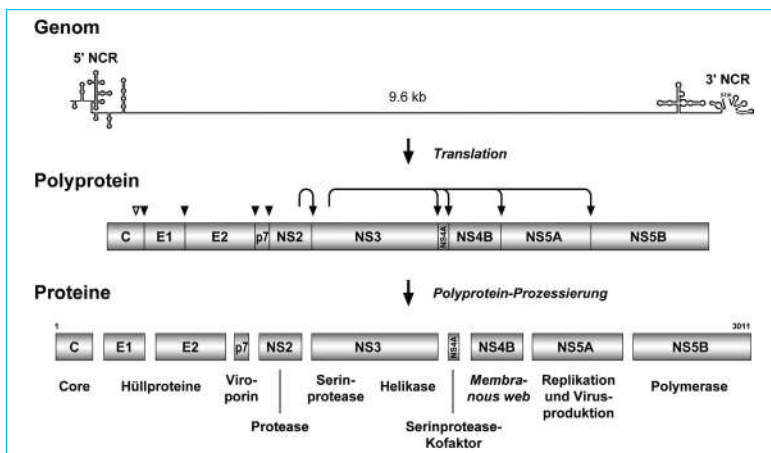


Abbildung 2: Genetische Organisation und Polyprotein-Prozessierung des HCV. Die RNA-Sekundärstruktur im Bereich der 5'- und 3'-nichtkodierenden Regionen (NCR) wird vereinfacht dargestellt. Die Pfeilspitzen zeigen Spaltungen durch zelluläre Proteasen an. Die von der NS2- und NS3-4A-Protease vermittelten Spaltungen werden durch Pfeile dargestellt; (modifiziert nach [7]).

Virologie

Das HCV wird der Gattung *Hepacivirus* innerhalb der Familie *Flaviviridae* zugeordnet. Es wurde 1989 mit Hilfe der rekombinanten DNA-Technologie identifiziert [5]. Weitere Meilensteine in der HCV-Forschung sind in **Abbildung 1** zusammengestellt.

Das HCV ist durch eine ausgeprägte genetische Variabilität gekennzeichnet. So unterscheidet man 7 Genotypen und zahlreiche Subtypen. Das 9,6 kb lange, einsträngige RNA-Genom besteht aus einer 5'-nichtkodierenden Region (5'-NCR), einem langen offenen Leseraster, das für ein Polyprotein von ca. 3000 Aminosäuren kodiert, und einer 3'-NCR [6] (**Abbildung 2**). Das HCV-Polyprotein wird ko- und posttranslational zellulären und viralen Proteasen in die einzelnen

Struktur- und Nichtstrukturproteine prozessiert [7]. Die Strukturproteine umfassen das Core-Protein sowie die Hüllproteine E1 und E2. Die Nichtstrukturproteine umfassen das p7-Viroporin, die NS2- und NS3-4A-Proteasen, die NS3-RNA-Helikase, die Proteine NS4B und NS5A sowie die NS5B-RNA-abhängige RNA-Polymerase. NS4B ist ein integrales Membranprotein, das eine zentrale Rolle bei der Bildung des viralen Replikationskomplexes bildet. NS5A ist ein RNA-bindendes Phosphoprotein, das für die Regulation der HCV-Replikation und Virusproduktion wichtig ist.

Der Lebenszyklus von HCV ist in **Abbildung 3** schematisch dargestellt. Er umfasst folgende Schritte: (a) Bindung an eine komplexe Reihe von Rezeptoren und Aufnahme in die Leberzelle; (b) zytoplasmatische Freisetzung des viralen Genoms; (c) Translation und Polyprotein-Prozessierung; (d) RNA-Replikation in einem spezifischen Replikationskomplex (membranous web); (e) Bildung (assembly) und (f) Freisetzung neuer Virionen. Jeder dieser Schritte wurde intensiv als potentieller antiviraler Angriffspunkt verfolgt. Die heute klinisch eingesetzten sogenannten *directly acting antivirals* (DAA) setzen bei der Polyprotein-Prozessierung (Proteaseinhibitoren), der RNA-Replikation (Polymerase- und NS5A-Inhibitoren) sowie der Virusproduktion an (NS5A-Inhibitoren), also bei den Schritten (c), (d) und (e). Von den DAA unterscheidet man sogenannte *host targeting antivirals* (HTA), die für die HCV-Replikation benötigte Wirtsfaktoren blockieren. Hierzu gehören beispielsweise nicht-immunsuppressive Ciclosporin-Analoga, welche Cyclophilin A blockieren.

Epidemiologie

Das HCV wird parenteral übertragen, vor Einführung des anti-HCV-Screenings (in der Schweiz 1990) in erster Linie durch Blut und Blutprodukte. Neuinfektionen erfolgen heute in erster Linie durch intravenösen Drogenabusus und seltener sexuell, perinatal (vertikal), durch Nadelstichverletzungen, iatrogene oder andere Routen. Global gesehen spielen Eingriffe mit unzureichend sterilisiertem Injektions- oder Operationsmaterial leider immer noch eine bedeutsame Rolle. In der Schweiz hat die Zahl der chronisch Infizierten bereits 1996 mit ca. 88 000 Personen ihren Höhepunkt erreicht und wird auch ohne Intervention bis 2030 auf ca. 63 000 Infizierte abfallen [3]. Im Gegensatz dazu wird die Zahl der Patienten mit einer dekompensierten Leberzirrhose bis 2030 um 55%, der HCV-bedingten Todesfälle um 70% und der Patienten mit HCC um 85% zunehmen [3]. Modellberechnungen zeigen, dass durch eine alleinige Verbesserung der Heilungsraten nur eine geringe Reduktion der HCV-assoziierten Morbidität und Mortalität erzielt wird. Erst durch eine deutliche Steigerung der Behandlungszahlen kann eine relevante Reduktion der Komplikationen erreicht werden.

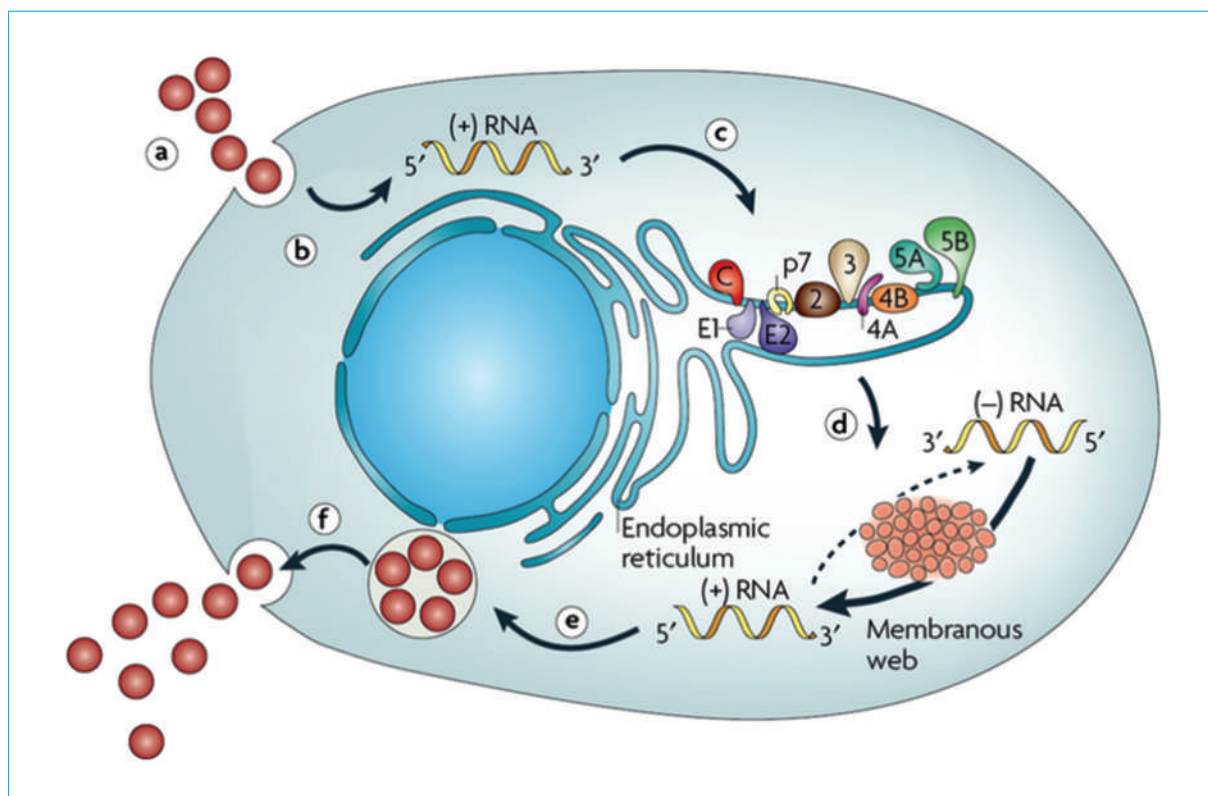


Abbildung 3: Lebenszyklus des HCV. Siehe Text für eine Beschreibung der einzelnen Schritte; (modifiziert nach [6]).

Klinik und natürlicher Verlauf

Die akute Hepatitis C verläuft in der Regel asymptomatisch und geht in 50 bis 80% der Fälle in eine chronische Infektion über. Die klinisch-virologischen Profile einer akuten, selbstlimitierten Hepatitis C sowie einer akuten Hepatitis C mit Übergang in eine chronische Hepatitis sind in [Abbildung 4](#) dargestellt. Als Folge einer chronischen Hepatitis C entwickeln innerhalb von 20 Jahren 2 bis 20% der Patienten und innerhalb von 30 Jahren geschätzte 15 bis 30% eine Leberzirrhose, die Komplikationen wie Dekompensation und

HCC zur Folge haben kann ([Abbildung 5](#)) [8]. Das Risiko der HCC-Entwicklung auf dem Boden einer HCV-assoziierten Leberzirrhose beträgt 1 bis 6% pro Jahr. Heute kennt man eine Reihe modifizierbarer und nicht modifizierbarer Faktoren, die den Verlauf der chronischen Hepatitis C beeinflussen. So sind als modifizierbare Faktoren Alkohol, Rauchen, Koinfektionen (Hepatitis-B-Virus HBV, HIV), metabolisches Syndrom mit Fettleberhepatitis (nonalcoholic fatty liver disease NAFLD bzw. nonalcoholic steatohepatitis NASH) und Immunsuppression mit einer häufigeren und rascheren Fibroseprogression assoziiert. Nicht modifizierbar

Tabelle 1: Staging der chronischen Hepatitis C.

Fibrose	Einteilung nach Ishak	Einteilung nach Metavir	Lebersteifigkeit ¹ (FibroScan®)
Keine	0	0	
Portal (some, einige)	1	1	<7,0 kPa
Portal (most, meiste)	2		
Brückenbildung (few, wenige)	3	2	7,0–9,5 kPa
Brückenbildung (many, viele)	4	3	9,5–13 kPa
Inkomplette Zirrhose	5	4	>13 kPa
Zirrhose	6		

¹ Konkrete Werte werden hier lediglich zur Orientierung angegeben. Die Übergänge sind fließend und die Wahl der Grenzwerte abhängig von den angestrebten positiv- bzw. negativ-prädiktiven Werten.

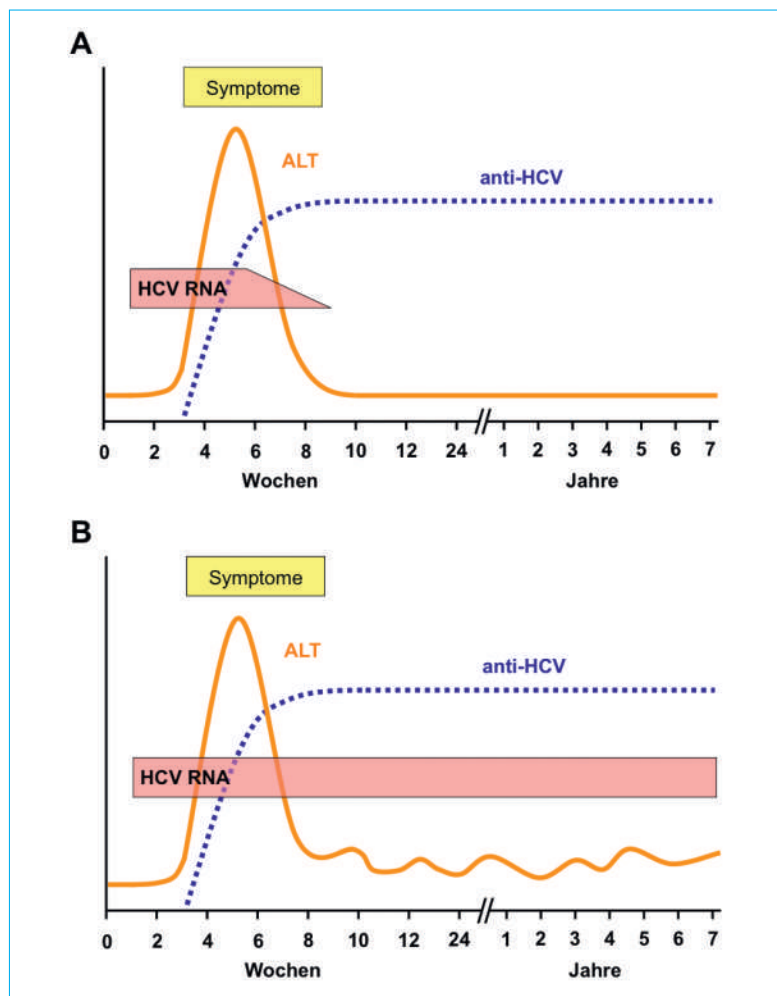


Abbildung 4: Klinisch-virologisches Profil der Hepatitis C. (A) Akute, selbstlimitierte Hepatitis C. (B) Akute Hepatitis C mit Übergang in eine chronische Hepatitis C. Die akute Hepatitis C verläuft meist asymptomatisch (modifiziert nach [20]). (ALT = Alanin-Aminotransferase)

sind ein höheres Alter zum Zeitpunkt der Infektion, männliches Geschlecht, genetische Polymorphismen und eine Infektion mit dem HCV-Genotyp 3. Eine umfassende Patientenbetreuung berücksichtigt die modifizierbaren Faktoren (Reduktion von Alkohol- und Nikotinkonsum, Gewichtsreduktion und metabolische Kontrolle). Wie bei allen Patienten mit einer chronischen Hepatopathie ist auch bei Patienten mit einer chronischen Hepatitis C die Impfung gegen das Hepatitis-A-Virus und das HBV angezeigt.

Im Rahmen einer chronischen Hepatitis C können verschiedene extrahepatische Manifestationen auftreten, unter anderem gemischte Kryoglobulinämie, Glomerulonephritis und bestimmte Formen von Non-Hodgkin-Lymphomen. Diese können unabhängig vom Fibrosestadium eine Therapieindikation darstellen.

Diagnostik

Die Diagnose einer HCV-Infektion erfolgt primär serologisch mittels anti-HCV-Enzymimmunoassays, die

heute hochspezifisch und sehr sensitiv sind. Anti-HCV wird durchschnittlich sieben bis acht Wochen nach einer Infektion positiv. So ist anti-HCV bei einer akuten Hepatitis C nur bei 50 bis 70% der Patienten nachweisbar. Bei Verdacht auf eine akute Hepatitis C sollte deshalb der Nachweis von HCV-RNA mittels PCR (Polymerase Chain Reaction) erfolgen. So kann schon ein bis zwei Wochen nach Infektion HCV-RNA nachgewiesen werden. Falsch negative serologische Resultate sind bei Patienten mit schwerer Immunsuppression oder bei Dialysepatienten möglich, so dass auch hier primär eine PCR empfohlen wird.

Jedes positive anti-HCV-Resultat sollte von einer PCR für HCV-RNA gefolgt werden, um eine gegebenenfalls aktive Infektion zu dokumentieren. Die heute gebräuchlichen quantitativen PCR-Assays sind sehr sensitiv (Nachweisgrenze 10–15 IU/ml) und spezifisch. Die Diagnose einer chronischen Hepatitis C ist bei gleichzeitigem Vorliegen von positiven anti-HCV-Antikörpern und einem Nachweis von über sechs Monate persistierender HCV-RNA gesichert. Wiederholte quantitative Bestimmungen der HCV-RNA ausserhalb des Therapiemonitorings sind nicht sinnvoll, da die Höhe der HCV-RNA nicht mit der Aktivität oder dem Stadium einer chronischen Hepatitis C korreliert. Ist bei positiver anti-HCV-Serologie die HCV-RNA zweimalig im Abstand von wenigen Monaten negativ, ist von einer spontan ausgeheilten akuten Hepatitis C oder einer erfolgreich therapierten chronischen Hepatitis C auszugehen. Im Gegensatz zur Hepatitis A und Hepatitis B besteht anschliessend keine Immunität gegen eine erneute HCV-Infektion.

Sobald eine antivirale Therapie erwogen wird, ist die Bestimmung des HCV-Genotyps wichtig, da dieser für die Wahl der optimalen Behandlungsmodalität zurzeit noch entscheidend ist. In der Schweiz macht der Genotyp 1 ca. 50% der Infektionen aus, der Genotyp 3 ca. 30% und die Genotypen 2 und 4 je ca. 10% [9].

Polymorphismen im *IL28B*-(*IFNL3/4*-)Gen determinieren das Ansprechen auf eine Therapie mit pegyliertem Interferon- α und Ribavirin. In der Ära zunehmend potenter DAA und Interferon-freier Kombinationstherapien haben diese aber an Bedeutung verloren.

Eine chronische Hepatitis C muss bei allen Patienten mit Hinweisen auf eine Leberschädigung (erhöhte Leberwerte, Zirrhosezeichen usw.) gesucht werden. Da die chronische Hepatitis C meist asymptomatisch verläuft, ist zudem das Screening von Risikopersonen (z.B. intravenöser Drogenkonsum, Bluttransfusion vor Einführung des anti-HCV-Screenings) wichtig. Die aktuellen Empfehlungen der *Swiss Experts in Viral Hepatitis* (SEVHep) und des *Bundesamtes für Gesundheit* (BAG) wurden von R. Fretz und Mitarbeitern zusammengefasst [10] und können auf www.smw.ch heruntergeladen werden. Zusätzlich zum risikobasierten Screening wird zurzeit ein Screening bestimmter Altersgruppen diskutiert, in denen die chronische He-

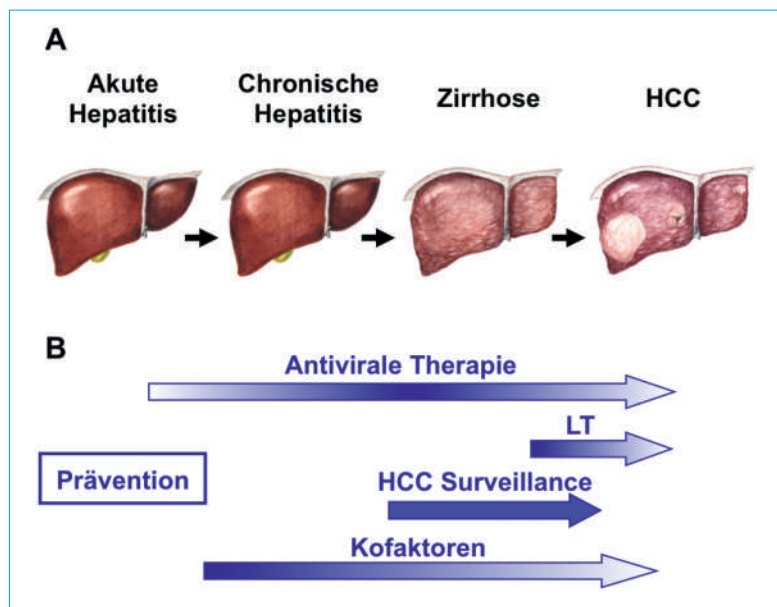


Abbildung 5: Natürlicher Verlauf und Management der Hepatitis C; (modifiziert nach [20]). (LT = Lebertransplantation)

patitis C besonders prävalent ist (*birth cohort screening*). So wird in den USA ein anti-HCV-Test für alle zwischen 1945 und 1965 geborenen Personen (sog. *baby boomers*) empfohlen [11]. Man geht davon aus, dass in den USA $\frac{3}{4}$ aller HCV-Infektionen in dieser Altersgruppe zu finden sind, welche rund $\frac{1}{4}$ der Bevölkerung umfasst, und dass die Identifizierung und Behandlung der betroffenen Personen ca. 50 000 Fälle von HCC, 15 000 Lebertransplantationen und 120 000 Todesfälle abwenden könnte. Es wird gegenwärtig diskutiert, ob sich ähnliche Empfehlungen, gegebenenfalls ein ca. zehn Jahre jüngeres Alterssegment betreffend [12], auf die Schweiz übertragen lassen.

Wichtig für die Therapieindikation ist das sogenannte Staging der chronischen Hepatitis C, das heisst die Bestimmung des Fibrorestadiums. Diese kann nicht-invasiv, zum Beispiel mittels transientser Elastometrie (FibroScan®), erfolgen [13]. Goldstandard bleibt aber die Leberbiopsie, die zusätzlich zum Fibrorestadium auch eine Beurteilung der Entzündungsaktivität und gegebenenfalls vorhandener Kofaktoren erlaubt (z.B. alkoholische oder nicht-alkoholische Steatohepatitis, Eisenüberladung). Die Einteilung der Fibrorestadien gemäss Ishak [14] und Metavir [15] ist in [Tabelle 1](#) dargestellt.

Im Rahmen der Abklärung einer neu dokumentierten HCV-Infektion sollten Koinfektionen mit dem HBV oder HIV sowie Hinweise auf andere chronische Hepatopathien gesucht bzw. ausgeschlossen werden, die den Verlauf einer chronischen Hepatitis C als Kofaktoren bzw. die Wahl der Therapie beeinflussen können (z.B. Hämochromatose, Autoimmunhepatitis, α_1 -Antitrypsinmangel, metabolisches Syndrom {NAFLD bzw. NASH}, ggf. Morbus Wilson).

Therapie

Grundsätzlich ist eine Therapie der chronischen Hepatitis C bei signifikanter Fibrosierung indiziert, das heisst bei einem Metavir-Stadium $\geq F2$. In anderen Fällen sollte die Indikation auf individueller Basis gestellt werden, wobei zusätzliche Faktoren wie Alter, Begleiterkrankungen, die Wahrscheinlichkeit, eine Leberzirrhose zu entwickeln, die Erfolgchancen einer antiviralen Behandlung und die persönlichen Umstände berücksichtigt werden sollten. Praktisch wird die Therapie mit den neuen DAA heute in der Schweiz aufgrund der sehr hohen Kosten auf Patienten mit fortgeschrittener Fibrose bzw. Zirrhose (Metavir F3 und F4) und auf eine Verschreibung durch Gastroenterologen und Hepatologen, Infektiologen und ausgewählte andere Spezialisten limitiert.

Ziel der antiviralen Therapie ist, eine anhaltende Viruselimination (*sustained virological response SVR*) zu erzielen, das heisst eine negative HCV-RNA 12 bzw. 24 Wochen (SVR12 bzw. SVR24) nach Therapieende. Die SVR entspricht einer Heilung der Hepatitis C. Eine Reihe von Studien konnten belegen, dass eine SVR mit einem verbesserten Überleben, einer Reduktion von Komplikationen und einer verbesserten Lebensqualität assoziiert ist [16]. Auch weiss man heute, dass die Fibrose oder sogar eine Leberzirrhose nach einer erfolgreichen Therapie regredient sein kann [17]. Das HCC-Risiko bleibt bei zirrhosischen Patienten aber bestehen. So müssen Patienten mit Fibrorestadium F3 und F4 auch nach erfolgreicher Therapie weiterhin alle sechs Monate mit einem Ultraschall und einer Bestimmung des α -Fetoproteins (AFP) überwacht werden ([Abbildung 5](#)).

Patienten mit einer Leberzirrhose im Stadium Child-Pugh B oder C sollten nach wie vor für eine etwaige Lebertransplantation evaluiert werden.

Impfstoffentwicklung

Die Entwicklung eines rekombinanten Impfstoffes wurde, wie beim HIV, durch die hohe genetische Variabilität des HCV erschwert. So steht bisher keine Impfung gegen Hepatitis C zur Verfügung. Aktuelle Entwicklungen zielen auf die Induktion einer zellulären Immunität ab, welche die Entwicklung einer chronischen Infektion verhindern soll [18]. Die Dringlichkeit einer Impfstoffentwicklung gegen Hepatitis C wird aber angesichts der grossen Fortschritte in der antiviralen Therapie sowie der effektiven Präventionsmöglichkeiten kontrovers diskutiert.

Zusammenfassung und Perspektiven

Im Verständnis der molekularen Virologie, Pathogenese und des natürlichen Verlaufs sowie der Prävention, Diagnostik und Therapie der Hepatitis C wurden

grosse Fortschritte erzielt. So stehen heute, 25 Jahre nach der Entdeckung des HCV, sehr effektive und gut verträgliche orale Kombinationstherapien zur Verfügung – eine Erfolgsgeschichte der modernen Medizin! Neue Herausforderungen ergeben sich durch den aufgrund ihrer sehr hohen Kosten limitierten Zugang zu diesen neuen antiviralen Therapien. So wird in der Schweiz eine nationale Strategie unter Einbeziehung aller Akteure angestrebt und aktuell von der SEVHep koordiniert (www.viralhepatitis.ch). Eine noch grössere Herausforderung stellt der Zugang zu Prävention, Diagnostik und Therapie für die >80% der Patienten mit chronischer Hepatitis C dar, die in weniger privilegierten Regionen der Welt leben [19]. Schliesslich darf eine fortgesetzte aktive Grundlagen-, translationale und klinische Forschung im Bereich der Hepatitis C trotz der therapeutischen Erfolge nicht vernachlässigt werden, da wichtige Fragen in diesen Bereichen noch offen sind.

Das Wichtigste für die Praxis

- > Die Infektion mit dem Hepatitis C-Virus ist weltweit eine der häufigsten Ursachen der chronischen Hepatitis, der Leberzirrhose und des hepatozellulären Karzinoms (HCC).
- > Der natürliche Verlauf der chronischen Hepatitis C wird durch verschiedene Faktoren beeinflusst. Eine umfassende Betreuung von Patienten mit einer chronischen Hepatitis C berücksichtigt die modifizierbaren Faktoren (Alkohol, Rauchen, Ko-infektionen, metabolisches Syndrom).
- > Da die chronische Hepatitis C meist asymptomatisch verläuft, wird ein risikobasiertes Screening empfohlen. Bei positiver anti-HCV-Serologie wird das Vorliegen einer aktiven HCV-Infektion mittels PCR bestätigt (Nachweis von HCV-RNA).
- > Unbehandelt kann die chronische Hepatitis C zur Leberzirrhose und zum HCC führen.
- > Therapieziel ist eine anhaltende Viruselimination (SVR). Die Therapieindikation und -durchführung sollten in enger Zusammenarbeit mit einem Spezialisten erfolgen (Gastroenterologen und Hepatologen, Infektiologen und ausgewählte andere Spezialisten).
- > Patienten mit einer Leberzirrhose müssen auch nach einer erfolgreichen antiviralen Therapie alle sechs Monate mittels Abdomen-Ultraschall und AFP-Bestimmung überwacht werden.

Danksagung

Besonderer Dank gebührt Frau Malika Binggeli für ihre wertvolle Hilfe bei der Vorbereitung der französischen Version der drei in diesem Heft erscheinenden Artikel über Hepatitis C.

Potenzielle Interessenkonflikte

DM has served as advisory board member for AbbVie, BMS, Gilead, Janssen, MSD and Roche; and has received research and travel grants from

BMS, Gilead and Roche. BM has served as advisory board member for AbbVie, BMS, Boehringer Ingelheim, Gilead, Janssen, MSD and Roche; as a consultant for Gilead and AbbVie; and has received research and travel grants from AbbVie and Gilead.

Korrespondenz:

Prof. Dr. Dr. h.c. Darius Moradpour
Service de Gastroentérologie et d'Hépatologie
Centre Hospitalier Universitaire Vaudois
Rue du Bugnon 44
CH-1011 Lausanne
Darius.Moradpour[at]chuv.ch
<http://www.gastro-hepato.ch>

Prof. Dr. Beat Müllhaupt
Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie
UniversitätsSpital Zürich
Rämistrasse 100
CH-8091 Zürich
Beat.Muellhaupt[at]usz.ch
<http://www.gastroenterologie.usz.ch>

Literatur

- 1 Nature Outlook. Hepatitis C. Nature. 2011;474:S1–21.
- 2 Ly KN, Xing J, Kleven RM, et al. The increasing burden of mortality from viral hepatitis in the United States between 1999 and 2007. *Ann Intern Med.* 2012;156:271–8.
- 3 Razavi H, Waked I, Sarrazin C, et al. The present and future disease burden of hepatitis C virus infection with today's treatment paradigm. *J Viral Hepat.* 2014;21(Suppl 1):34–59.
- 4 Pawlotsky JM. New hepatitis C therapies: the toolbox, strategies, and challenges. *Gastroenterology.* 2014;146:1176–92.
- 5 Choo Q-L, Kuo G, Weiner AJ, et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science.* 1989;244:359–62.
- 6 Moradpour D, Penin F, Rice CM. Replication of hepatitis C virus. *Nat Rev Microbiol.* 2007;5:453–63.
- 7 Moradpour D, Penin F. Hepatitis C virus proteins: from structure to function. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2013;369:113–42.
- 8 Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol.* 2014;61:S58–68.
- 9 Bruggmann P, Berg T, Ovrehus AL, et al. Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in selected countries. *J Viral Hepat.* 2014;21(Suppl 1): 5–33.
- 10 Fretz R, Negro F, Bruggmann P, et al. Hepatitis B and C in Switzerland – healthcare provider initiated testing for chronic hepatitis B and C infection. *Swiss Med Wkly.* 2013;143:w13793.
- 11 Smith BD, Morgan RL, Beckett GA, et al. Hepatitis C virus testing of persons born during 1945–1965: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention. *Ann Intern Med.* 2012;157:817–22.
- 12 Bruggmann P, Richard JL. Birth year distribution in reported hepatitis C cases in Switzerland. *Eur J Public Health.* 2015;25:141–3.
- 13 Pinzani M, Vizzutti F, Arena U, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by biochemical scores and elastography. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2008;5:95–106.
- 14 Ishak K, Baptista A, Bianchi L, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol.* 1995;22:696–9.
- 15 Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology.* 1996;24:289–93.
- 16 van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA.* 2012;308:2584–293.
- 17 D'Ambrosio R, Aghemo A, Rumi MG, 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;56:532–43.
- 18 Swadlow L, Capone S, Antrobus RD, et al. A human vaccine strategy based on chimpanzee adenoviral and MVA vectors that primes, boosts, and sustains functional HCV-specific T cell memory. *Sci Transl Med.* 2014;6:261ra153.
- 19 Thomas DL. Global control of hepatitis C: where challenge meets opportunity. *Nat Med.* 2013;19:850–8.
- 20 Moradpour D, Blum HE. Virushepatitis. *Ther Umsch.* 2011;68:175–81.