

Direkt wirkende antivirale Substanzen (directly acting antivirals)

Hepatitis C: aktuelle Therapie

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: current therapy

Treatment of chronic hepatitis C is currently being revolutionised, with the introduction of directly acting antivirals (DAA), including protease, NS5A and polymerase inhibitors. These can be combined in interferon-free oral therapies with unprecedented efficacy and good tolerance. Here, we review the current therapy of chronic hepatitis C, with a particular focus on DAA that are approved in Switzerland today.

Key words: chronic hepatitis C, antiviral therapy, protease inhibitor, NS5A inhibitor, polymerase inhibitor

Zusammenfassung

Die Therapie der chronischen Hepatitis C erlebt heute mit der Einführung neuer, direkt wirkender antiviraler Substanzen (*directly acting antivirals* [DAA]) eine Revolution. Mit hoher Effektivität und guter Verträglichkeit können die Protease-, NS5A- und Polymeraseinhibitoren in interferonfreien Therapien kombiniert werden. In diesem Artikel geben wir einen Überblick über die aktuelle Therapie der chronischen Hepatitis C, mit besonderer Berücksichtigung der heute in der Schweiz zugelassenen neuen DAA.

Einführung

Die vorliegende Arbeit soll eine Übersicht über die aktuelle Therapie der chronischen Hepatitis C geben. Bezüglich Indikationsstellung und Ziel einer antiviralen Therapie dürfen wir auf die separate Übersicht in der vorliegenden gemeinsamen Ausgabe des *Swiss Medical Forums* und der *Revue Médicale Suisse* verweisen.

Über die letzten 25 Jahre war Interferon- α (IFN- α) der Grundpfeiler der antiviralen Therapie bei chronischer Hepatitis C (**Abbildung 1**) [1]. Die Standardtherapie bestand über zehn Jahre in einer Kombination von pegyliertem Interferon- α (PEG-IFN- α) (wöchentlich subkutan injiziert) und Ribavirin (RBV) (morgens und abends per os eingenommen) für 24 bis 48 Wochen. Damit konnte bei 40 bis 50% der Patienten mit Hepatitis-C-Virus-(HCV-) Genotyp-1-Infektion bzw. 70 bis 80% der Patienten mit HCV-Genotyp-2- oder -3-Infektion eine «sustained virological response» (SVR) erzielt werden. Die Heilungsraten, insbesondere bei Genotyp-1-Patienten, waren insgesamt unbefriedigend, die Therapiedauer lange und die Nebenwirkungsrate hoch. Zudem weisen viele Patienten eine Kontraindikation für eine Interferon-basierte Therapie auf. So sind IFN- α

bzw. PEG-IFN- α z.B. bei einer dekompensierten Leberzirrhose (Child-Pugh B oder C) kontraindiziert.

Mit grossen Erwartungen wurden 2011 die ersten spezifischen Proteaseinhibitoren Telaprevir (TVR) und Boceprevir (BOC) eingeführt. Die Triple-Therapie mit TVR oder BOC, PEG-IFN- α und RBV verbesserte die SVR-Raten von nicht vorbehandelten Patienten mit Genotyp-1-Infektion um 25 bis 30% auf ca. 70%, wobei die Therapiedauer bei etwa der Hälfte der Patienten auf 24 bzw. 28 Wochen abgekürzt werden konnte [2]. Bei vorbehandelten Patienten war das Ansprechen stark von der vorangegangenen Therapieantwort abhängig. So lagen die SVR-Raten für Relapser bei ca. 80%, für sogenannte «partial responder» bei ca. 50% und für sogenannte «null responder» bei ca. 30% (s. **Abbildung 2** für eine Definition der verschiedenen Therapieantworten). Diese Erst-Generation-Triple-Therapie war jedoch sehr komplex und verbunden mit einem hohen «pill burden», neuen, zum Teil schwerwiegenden Nebenwirkungen, ausgeprägten Medikamenteninteraktionen und sehr hohen Kosten [3].

Eine neue Ära begann 2014 mit der Einführung neuer DAA (**Tabelle 1**). Diese und weitere kurz vor der Zulassung stehende bzw. in fortgeschrittener klinischer

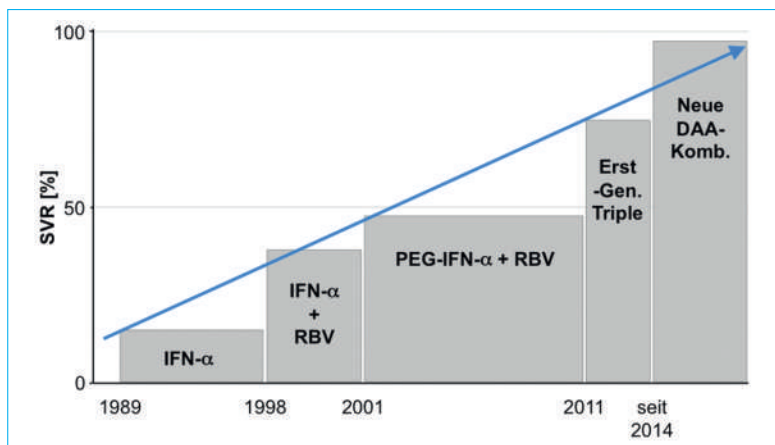


Abbildung 1: Fortschritte in der Therapie der chronischen Hepatitis C (in Anlehnung an [1]). (DAA = directly acting antivirals; Gen. = Generation; IFN-α = Interferon-α; PEG-IFN-α = pegyliertes Interferon-α; RBV = Ribavirin; SVR = sustained virological response.)

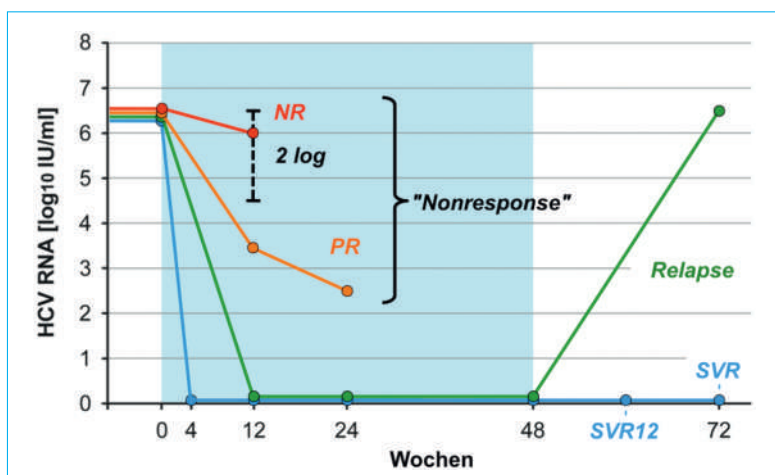


Abbildung 2: Therapieantworten der chronischen Hepatitis C. Die Dauer der antiviralen Therapie ist hellblau gekennzeichnet. Die SVR12 («sustained virological response» 12 Wo. nach Therapieende) hat eine positive Vorhersagekraft von >98% für die klassischerweise nach 24 Wochen dokumentierte SVR. (NR = null response; PR = partial response)

Tabelle 1: Neue antivirale Substanzen (directly acting antivirals) gegen die Hepatitis C (Auswahl).

Klasse	Namen	Wirkmechanismus	Beispiele
Protease-inhibitoren	-previr	Hemmen die HCV-NS3-4A-Protease	Telaprevir (Incivo®) Boceprevir (Victrelis®) Simeprevir (Olysio®) ¹ Paritaprevir (Viekirax®) ² Asunaprevir ³ , Grazoprevir ³
NS5A-Inhibitoren	-asvir	Hemmen HCV-NS5A, ein für die virale Genomreplikation und Virusproduktion wichtiges Protein	Daclatasvir (Daklinza®) ¹ Ombitasvir (Viekirax®) ² Ledipasvir (Harvoni®) ⁴ Elbasvir ³ , GS5816 ³
Polymerase-inhibitoren	-buvir	Hemmen die HCV-NS5B-Polymerase	Sofosbuvir (Sovaldi®) Dasabuvir (Exviera®) Beclabuvir ³ , MK3682 ³

¹ In der Schweiz noch nicht zugelassen. ² Viekirax® enthält Paritaprevir/Ritonavir und Ombitasvir. ³ Noch nicht zugelassen (klinische Phase-3-Prüfung). ⁴ Harvoni® enthält Ledipasvir und Sofosbuvir.

Prüfung sich befindende Medikamente revolutionieren zurzeit die Therapie der chronischen Hepatitis C. So ergibt sich jetzt die Möglichkeit einer sehr effektiven Behandlung aller HCV-Genotypen (SVR-Raten >90%) ohne IFN-α bzw. PEG-IFN-α – bei deutlich günstigerem Nebenwirkungsprofil und kürzerer Behandlungsdauer von 8, 12 oder 24 Wochen [4, 5]. Für gewisse Patienten und mit zukünftigen DAA-Kombinationen wird die Therapiedauer sogar auf sechs Wochen abgekürzt werden können [6].

Eine detaillierte Darstellung dieser verschiedenen Therapieoptionen würde den Rahmen dieses Artikels sprengen. Zudem wären die Angaben angesichts der enorm raschen Fortschritte auf diesem Gebiet in kurzer Zeit veraltet. So dürfen wir auf die entsprechenden Leitlinien der *European Association for the Study of the Liver* (EASL) sowie der *American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD) und der *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) verweisen, die regelmässig aktualisiert und online publiziert werden (www.easl.eu bzw. hcvguidelines.org). In der Schweiz werden unter Berücksichtigung der lokalen Zulassungs- und Vergütungsverhältnisse gemeinsame «Expert Opinion Statements» der *Swiss Association for the Study of the Liver* (SASL) und der *Schweizerischen Gesellschaft für Infektiologie* (SSI) online publiziert (www.sasl.ch, www.sggssg.ch und www.sginf.ch). Nachfolgend sollen die aktuellen Therapieoptionen skizzenhaft dargestellt werden, wobei lediglich auf die per 1. Februar 2015 in der Schweiz zugelassenen Medikamente bzw. Medikamentenkombinationen etwas näher eingegangen wird. Bezüglich des in der Schweiz zu diesem Zeitpunkt noch nicht zugelassenen Proteaseinhibitors Simeprevir (SMV; Olysio®) und des NS5A-Inhibitors Daclatasvir (DCV; Daklinza®) darf auf die oben genannten Behandlungsrichtlinien der EASL bzw. der AASLD und IDSA verwiesen werden. Prinzipiell – und unabhängig von der Zulassung bzw. Vergütung in der Schweiz – ergeben sich aktuell die in **Tabelle 2** aufgelisteten Therapieoptionen. Die Therapiemöglichkeiten sowie Zulassungs- und Vergütungsmodalitäten sind im Fluss, so dass heute generell eine Kontaktaufnahme und enge Zusammenarbeit mit einem Spezialisten empfohlen wird.

Eine konventionelle Kombinationstherapie mit PEG-IFN-α (Pegasys® bzw. PegIntron®) und RBV (Copegus® bzw. RebetoI®) kann noch erwogen werden bei Patienten mit einem starken Behandlungswunsch, die nicht in die aktuellen Limitationen für neue Therapien eingeschlossen sind und die gute Chancen für ein Ansprechen auf eine 24-wöchige Kombinationstherapie haben (z.B. Patienten mit Genotyp-1-Infektion, tiefer Viruslast, Metavir-Fibrotestadium ≤F2 und einer «rapid virological response», d.h. einer negativen HCV-RNA vier Wochen nach Therapiebeginn, oder Patienten mit Genotyp-2-Infektion und einem Metavir-Fibrotestadium ≤F2).

Tabelle 2: Aktuelle Therapieoptionen für die chronische Hepatitis C, Genotyp 1–4.

HCV-Genotyp	Therapieschemata	Situation in der Schweiz per 1. Februar 2015	
		Zugelassen	Vergütet (ggf. mit Limitationen)
1	LDV + SOF für (8–)12(–24) Wochen PTV/r + OBV + DSV ± RBV für 12(–24) Wochen Alternativen: SOF + PEG-IFN- α + RBV für 12 Wochen SOF + SMV ± RBV für 12(–24) Wochen SOF + DCV ± RBV für 12(–24) Wochen	× × ×	× × ×
2	SOF + RBV für 12(–16–20) Wochen Alternativen: SOF + PEG-IFN- α + RBV für 12 Wochen PEG-IFN- α + RBV für 24 Wochen	× × ×	× × ×
3	SOF + PEG-IFN- α + RBV für 12 Wochen Alternativen: SOF + RBV für 24 Wochen SOF + DCV ± RBV für 12(–24) Wochen LDV + SOF + RBV für 12(–24) Wochen	× ×	× ×
4	LDV + SOF für 12(–24) Wochen PTV/r + OBV + RBV für 12 Wochen Alternativen: SOF + PEG-IFN- α + RBV für 12 Wochen SOF + SMV ± RBV für 12(–24) Wochen SOF + DCV ± RBV für 12(–24) Wochen SOF + RBV für 24 Wochen	× ×	× ×

DCV = Daclatasvir; DSV = Dasabuvir; LDV = Ledipasvir; OBV = Ombitasvir; PEG-IFN- α = pegyliertes Interferon- α ; PTV/r = Ritonavir-geboostetes Paritaprevir; RBV = Ribavirin; SMV = Simeprevir; SOF = Sofosbuvir.

Neue DAA zur Behandlung der chronischen Hepatitis C

Bei Fertigstellung dieses Artikels am 1. Februar 2015 sind in der Schweiz Sofosbuvir (SOF; Sovaldi®), die Kombination von Ledipasvir (LDV) und SOF (Harvoni®) sowie die Kombination von Ritonavir-geboostetem Paritaprevir plus Ombitasvir (PTV/r plus OBV; Viekirax®) und Dasabuvir (DSV; Exviera®) zugelassen.

Sofosbuvir

SOF ist ein Nukleotid-Polymeraseinhibitor mit potenter antiviraler Aktivität gegen alle HCV-Genotypen und einem sehr geringen Risiko der Resistenzentwicklung. Es wird in Form einer 400-mg-Tablette einmal täglich eingenommen, wobei die Bioverfügbarkeit unabhängig von der Nahrungsaufnahme ist. SOF ist im Allgemeinen gut verträglich und hat ein geringes Potential von Medikamenteninteraktionen. Lediglich die gleichzeitige Einnahme von starken P-Glykoprotein (P-gp)-Induktoren wie Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin oder Johanniskraut muss vermieden werden. Der Einsatz von SOF in Kombination mit einem anderen DAA ist bei Patienten, die unter einer Behandlung mit Amiodaron stehen, nicht empfohlen, da schwere symptomatische Bradykardien beobachtet wurden.

SOF und sein Hauptmetabolit werden renal ausgeschieden. Die Anwendung bei Patienten mit einer Kreatininclearance <30 ml/min wird nicht empfohlen, bis mehr Daten bei Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz bzw. Hämodialyse vorliegen. SOF kann auch bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose eingesetzt werden.

SOF ist in der Schweiz seit März 2014 zugelassen und seit August 2014 mit Limitationen auf die Spezialitätenliste aufgenommen. So ist die Verschreibung zurzeit nur durch Gastroenterologen und Hepatologen, Infektiologen und ausgewählte andere, namentlich gelistete Spezialisten möglich. Auch ist sie aufgrund der sehr hohen Therapiekosten auf Patienten mit fortgeschrittener Fibrose bzw. Zirrhose (Metavir-Stadien F3 und F4, dokumentiert durch eine Leberbiopsie oder eine mittels FibroScan® zweimal im Abstand von ≥ 3 Monate ermittelte Lebersteifigkeit von $>9,5$ kPa), Patienten mit extrahepatischen Manifestationen der chronischen HCV-Infektion (z.B. symptomatische Kryoglobulinämie) und Patienten auf der Lebertransplant-Warteliste eingeschränkt.

Die Einsatzmöglichkeiten von SOF sind in der letzten Version der «Expert Opinion Statements» von SASL-SSI (www.sasl.ch oder www.sginf.ch – Version von September 2014) sowie in [Tabelle 2](#) zusammengefasst.

Kombination von Ledipasvir und Sofosbuvir

Die Kombination von LDV, einem NS5A-Inhibitor, und SOF wurde in der Schweiz Ende Dezember 2014 zur Therapie der chronischen Hepatitis C vom Genotyp 1 zugelassen und wird seit 1. Februar 2015 mit ähnlichen Limitationen wie SOF vergütet. Zusätzlich können jetzt auch Patienten nach Lebertransplantation unabhängig vom Fibrosestadium behandelt werden. LDV (90 mg) und SOF (400 mg) wurden als «fixed dose combination» in einer Tablette koformuliert, die morgens mit oder ohne Nahrung eingenommen werden muss. Die Kombinationstherapie mit LDV und SOF wird im Allgemeinen nicht mit RBV kombiniert. Die Therapiedauer ist in der Regel zwölf Wochen. Bei nicht zirrhotischen und nicht vorbehandelten Patienten mit einer HCV-RNA $<6 \times 10^6$ IU/ml kann die Therapie auf acht Wochen verkürzt werden. Bei therapieerfahrenen Patienten mit einer Leberzirrhose sollte die Behandlung auf 24 Wochen verlängert werden.

Die Kombinationstherapie LDV und SOF ist im Allgemeinen gut verträglich und Interaktionen sind selten. Da LDV und SOF Substrate des P-gp sind, muss die gleichzeitige Einnahme von starken P-gp-Induktoren vermieden werden (s. oben). Die Kombination von LDV und SOF ist bei Patienten, die unter einer Behandlung mit Amiodaron stehen, nicht empfohlen, da schwere symptomatische Bradykardien beobachtet wurden. LDV und SOF sollten auch nicht mit Tipranavir/Ritonavir oder Rosuvastatin kombiniert werden. Bezüglich des Einsatzes in Kombination mit Tenofovir wird eine Rücksprache mit einem Spezialisten empfohlen. Die Kombinationstherapie mit LDV und SOF ist auch bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose oder Hepatitis-C-Rezidiv nach Lebertransplantation sehr effektiv, wird aber bei Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz (GFR <30 ml/min) bzw. Hämodialyse nicht empfohlen.

Kombination von Paritaprevir, Ombitasvir und Dasabuvir

Diese sogenannte «3D-Kombination» aus PTV/r, einem Ritonavir-geboosteten Proteaseinhibitor, OBV, einem NS5A-Inhibitor, und DSV, einem Nicht-Nukleosid-Polymeraseinhibitor, wurde in der Schweiz Ende November 2014 zur Therapie der chronischen Hepatitis C vom Genotyp 1 zugelassen und wird ebenfalls seit 1. Februar 2015 mit ähnlichen Limitationen wie SOF vergütet. PTV/r (75 und 50 mg) und OBV (12,5 mg) wurden in einer Tablette koformuliert, wobei zwei Tabletten morgens eingenommen werden müssen. DSV wird morgens und abends jeweils in Form einer 250 mg-Tablette eingenommen. Um die Bioverfügbarkeit zu verbessern, wird empfohlen, diese Medikamente mit der Nahrung einzunehmen. Insbesondere Ritonavir hat ein bedeutendes Potential für Medikamenteninteraktionen. So wird empfohlen, spezialisierte und kontinuierlich aktualisierte Datenbanken zu konsultieren (z.B. www.hep-druginteractions.org).

Die Kombinationstherapie mit PTV/r, OBV und DSV wird für Patienten mit Genotyp-1a-Infektion oder Zirrhose mit RBV kombiniert. Für Patienten mit Genotyp-1b-Infektion ohne Zirrhose kann auf RBV verzichtet werden. Die Therapiedauer ist im Allgemeinen zwölf Wochen. Nur bei zirrhotischen Patienten mit Genotyp-1a-Infektion und einer vorangegangenen «null response» wird eine Verlängerung der Therapie auf 24 Wochen empfohlen. Die Kombinationstherapie mit PTV/r, OBV und DSV ist im Allgemeinen gut verträglich. Gelegentlich kann eine unkonjugierte Hyperbilirubinämie (Hemmung des «organic anion-transporting polypeptide» OATP1B1 und OATP1B3) beobachtet werden. Die Nebenwirkungen von RBV, insbesondere die dosisabhängige, reversible hämolytische Anämie, sind gut bekannt. Die Kombinationstherapie mit PTV/r, OBV und DSV ist auch bei Patienten mit Zirrhose oder Hepatitis-C-Rezidiv nach Lebertransplantation sehr effektiv, wird aber bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose oder fortgeschrittener Niereninsuffizienz nicht empfohlen.

Spezielle Patientengruppen

Als spezielle Patientengruppen bezeichnete man traditionellerweise Patienten mit dekompensierter Zirrhose, Patienten auf der Lebertransplant-Warteliste bzw. mit einem Hepatitis-C-Rezidiv nach Lebertransplantation, Patienten mit Human Immunodeficiency Virus-(HIV-) oder Hepatitis-B-Virus-(HBV-)Koinfektion, Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz bzw. Hämodialyse, akuter Hepatitis C oder Hämoglobinopathien. Die Resultate der neuen antiviralen Therapien bei HCV-HIV-koinfizierten Patienten mit gut kontrollierter HIV-Infektion sind exzellent und denjenigen bei HCV-Monoinfizierten vergleichbar, wobei mögliche Interaktionen mit der antiretroviralen Therapie zu beachten sind. Ungelöst ist zurzeit noch die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz bzw. Hämodialyse. Generell wird empfohlen, die Behandlungsindikation und -modalität mit einem Experten zu koordinieren.

Lebertransplantation

Patienten mit einer Leberzirrhose im Stadium Child-Pugh B oder C sollten nach wie vor für eine etwaige Lebertransplantation evaluiert werden. Die Reinfektion des Transplantates kann heute mit einer effektiven antiviralen Therapie vor Transplantation verhindert werden [7], und auch für die Therapie des Hepatitis-C-Rezidivs nach Lebertransplantation ergeben sich mit den neuen DAA ganz neue Perspektiven [8, 9].

Zusammenfassung und Perspektiven

Zusammenfassend können heute SVR-Raten von 90% oder mehr erreicht werden, bei guter Verträglichkeit

und einfacher Therapie mit überschaubaren Medikamenteninteraktionen. Unbefriedigend ist aktuell noch die Therapie von Patienten mit Genotyp-3-Infektion und Leberzirrhose, insbesondere bei Versagen einer vorangegangenen Therapie (SVR-Raten 60–70%). Heute sind jedoch verschiedene DAA bzw. DAA-Kombinationen der zweiten Generation in fortgeschrittener klinischer Prüfung. Diese werden eine noch breitere antivirale Aktivität gegen verschiedene Genotypen aufweisen, gut verträglich und einfach einzunehmen sein.

Neue Herausforderungen ergeben sich heute durch den aufgrund der sehr hohen Kosten limitierten Zugang zur Therapie («Priorisierung» bzw. «Rationierung»). Auch werden die Therapiemodalitäten (Therapiedauer, Rolle von RBV) bei gewissen Patientengruppen noch besser definiert werden müssen. Wenn die neuen Therapien noch einfacher und besser zugänglich werden, wird sich auch die Frage der Therapiekapazität stellen. So wird schon heute diskutiert, ob sich auch Allgemeinpraktiker und Internisten zukünftig der Hepatitis-C-Therapie annehmen sollten [10]. Schliesslich wird es wichtig sein, die Effektivität und Verträglichkeit der neuen Therapieformen in der klinischen Praxis ausserhalb kontrollierter Studien zu erfassen. Eine anhaltende Forschungsförderung und breit angelegte Studien wie die «Swiss Hepatitis C Cohort Study» (www.swisshcv.ch) werden hierfür eine zentrale Rolle spielen.

Das Wichtigste für die Praxis

- > Fortschritte in der Grundlagenforschung haben die Entwicklung einer ganzen Reihe von DAA ermöglicht, die in oralen, Interferon-freien Therapien mit hohen Erfolgsraten (SVR >90%) und guter Verträglichkeit kombiniert werden können.
- > Aufgrund der sehr raschen Fortschritte in der Therapie der chronischen Hepatitis C wird heute generell eine Kontaktaufnahme und enge Zusammenarbeit mit einem Spezialisten empfohlen.

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 Heim MH. 25 years of interferon-based treatment of chronic hepatitis C: an epoch coming to an end. *Nat Rev Immunol.* 2013;13:535–42.
- 2 Swiss Association for the Study of the Liver. Treatment of chronic hepatitis C genotype 1 with triple therapy comprising telaprevir or boceprevir. *Swiss Med Wkly.* 2012;142:w13516.
- 3 Hézode C, Fontaine H, Dorival C, et al. Triple therapy in treatment-experienced patients with HCV-cirrhosis in a multicentre cohort of the French Early Access Programme (ANRS CO20-CUPLIC) – NCT01514890. *J Hepatol.* 2013;59:434–41.
- 4 Lange CM, Jacobson IM, Rice CM, et al. Emerging therapies for the treatment of hepatitis C. *EMBO Mol Med.* 2014;6:4–15.
- 5 Pawlotsky JM. New hepatitis C therapies: the toolbox, strategies, and challenges. *Gastroenterology.* 2014;146:1176–92.
- 6 Kohli A, Osinusi A, Sims Z, et al. Virological response after 6 week triple-drug regimens for hepatitis C: a proof-of-concept phase 2A cohort study. *Lancet.* 2015; pii: S0140-6736(14)61228-9. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61228-9.
- 7 Curry MP, Forns X, Chung RT, et al. Sofosbuvir and ribavirin prevent recurrence of HCV infection after liver transplantation: an open-label study. *Gastroenterology.* 2015;148:100–7.
- 8 Kwo PY, Mantry PS, Coakley E, et al. An interferon-free antiviral regimen for HCV after liver transplantation. *N Engl J Med.* 2014;371:2375–82.
- 9 Charlton M, Gane E, Manns MP, et al. Sofosbuvir and ribavirin for treatment of compensated recurrent hepatitis C virus infection after liver transplantation. *Gastroenterology.* 2015;148:108–17.
- 10 Kottlilil S, Wright M, Polis MA, et al. Treatment of hepatitis C virus infection: is it time for the internist to take the reins? *Ann Intern Med.* 2014;161:443–4.