

Hepatit C Enfeksiyonu Tedavisinin Bugünü ve Yarını

Gökhan KABAÇAM¹, Fatih Oğuz ÖNDER²

Kırşehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ¹Gastroenteroloji Kliniği, Kırşehir
Çorlu Devlet Hastanesi, ²Gastroenteroloji Kliniği, Çorlu, Tekirdağ

Hepatit C Virüsü (HCV)'nin keşfinden sonra geçen 20 yılda hastalık, Afrika ve bazı doğu Akdeniz ülkeleri başta olmak üzere tüm dünyada yaygınlaşmış ve 130-170 milyon kronik enfekte hasta sayısına ulaşılmıştır. Tüm dünyada HCV enfeksiyonuna bağlı olarak yılda 350 bin hastanın hayatını kaybettiği bilinmektedir (1). Gelişmiş ülkelerde yaygın hepatit B aşılama programları sayesinde, bu hastalığın giderek azaldığı günümüzde, damar içi ilaç bağımlılığı gibi nedenlerle HCV'nin kontrol altına alınmasındaki güçlükler, ilaç sektörünün bütün ilgisini bu yöne kaydırmıştır. Tedavide ilk kullanılmaya başlanmış olan ve halen tedavinin mihenk taşı olan interferon (2) monoterapisinin %10 olan etkinliği son dönemde kullanıma girmiş olan iki direkt etkili antiviral birlikte %70'in üzerine çıkmıştır (3). Dahası, başka viral ve konak faktörlerine etkili olan birçok başka ilaç da geliştirilme aşamasındadır; bazıları önümüzdeki aylar ve yıllar içerisinde klinik kullanıma girecektir.

Yeni tedavilerle birlikte ortaya çıkan en önemli sorunlar; kompleks uygulama şemaları, abartılı dikkat gerektiren ilaç-ilaç etkileşimleri ve yan etki sıklığında önemli artışlara neden olmalarıdır. Bu nedenle tedavinin hangi hastada nasıl bir kombinasyonla uygulanacağı kararının verilmesi bile zorlaşmış ve hastalara ciddi mesai ayırabilecek, deneyimli ve donanımlı merkezlerde yürütülmesi gündeme gelmiştir.

Hastaların farkındalığının artması, sağlık hizmetlerine ulaşmalarının kolaylaşması ve Amerika'da uygulandığı gibi tarama programlarının başlatılması sonucunda çok sayıda yeni hasta

tespit edilmeye başlanmış ve bu durum ödeme kurumlarının aldığı kararları da etkilemeye başlamıştır (4).

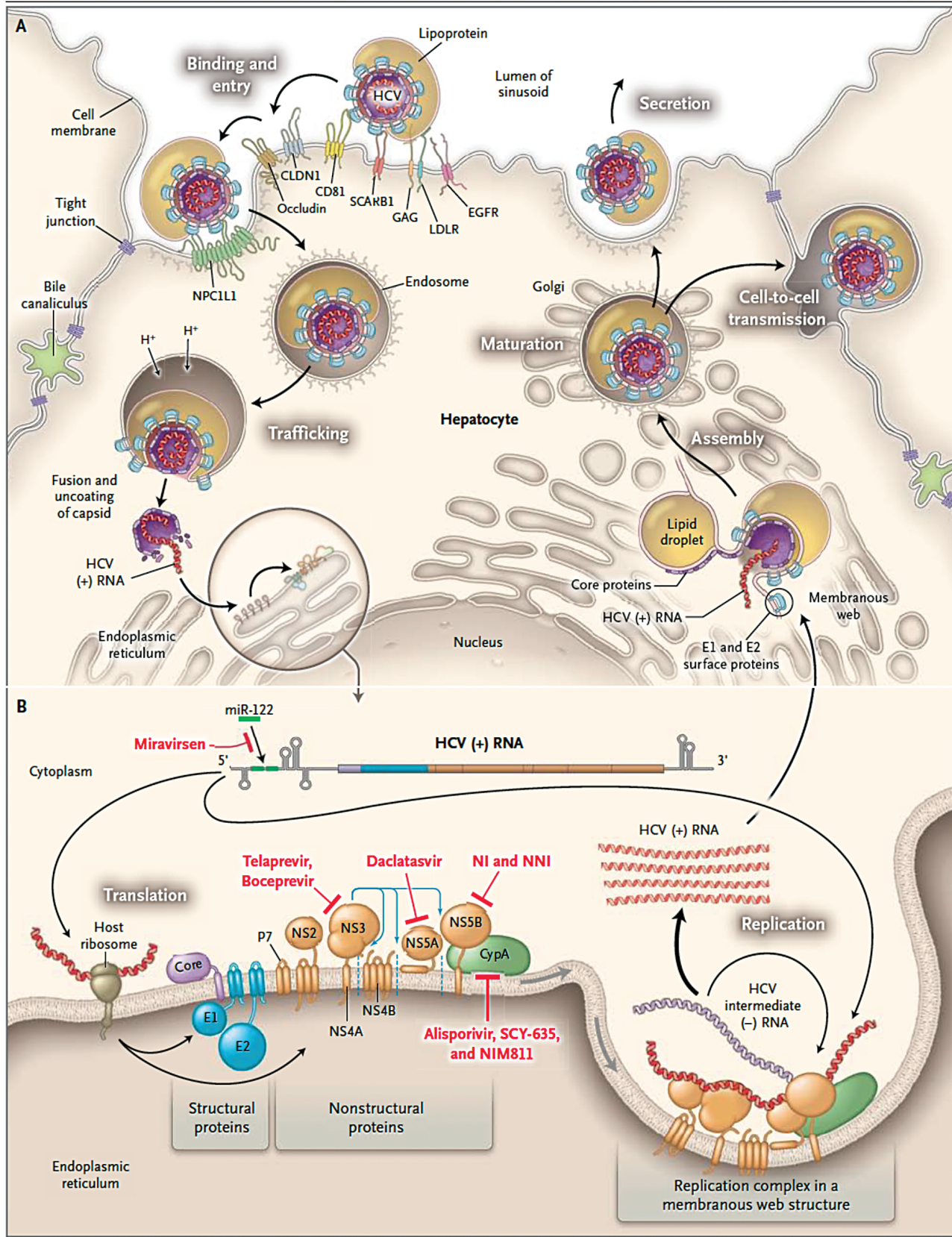
Bu derlemede HCV enfeksiyonunun güncel tedavisi ve geliştirilmekte olan ilaçlarla ilgili bir gözden geçirme yapılacaktır.

HEPATİT C TEDAVİSİNİN ETKİ MEKANİZMALARI

Son 20 yılda moleküler biyolojide yaşanan hızlı gelişmeler neticesinde, HCV'nin yaşam döngüsündeki moleküler yollar anlaşıldıkça, yeni ilaçlar geliştirilmesiyle ilgili ardı ardına önemli gelişmeler olmuştur. HCV, tek sarmallı bir RNA virüsüdür. Bu RNA'dan proteolitik klivaj ile her birinin farklı görevleri olan 10 polipeptid sentezlenir [Şekil 1, (5)].

Yapısal proteinler, 2 zarf glikoproteininden oluşur. Her ikisi de konak antikor yanıtının hedefidir ve kor proteini virüsün montajı için ürün viral genomlarla etkileşir (6). Yapısal olmayan proteinler olan NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A ve NS5B, sitoplazmik bir membran yapısı içinde viral replikasyonu başlatmak için viral RNA ile kompleks oluşturmaktadır. HCV'nin montajı lipit damlacıkları ve lipoprotein metabolizmasıyla yakın ilişki gerektirmektedir (7). Olgunlaşmış virüs hücreden lipoviral parçacıklar olarak salınır.

İnterferon alfa, antiviral etkileri olan konakçı genlerini uyarak etki eden, HCV çoğalmasının güçlü bir inhibitörüdür. Pegile edilmiş formu HCV tedavisinin temelidir. HCV üzerindeki etkinliğini çeşitli mekanizmalarla yaptığından, direnç



Şekil 1. HCV'nin hepatosit içerisindeki ilerleyişi Şekil 1A'da görülmektedir. Şekil 1B'de virüsün kodladığı gen ürünleri endoplazmik retikulum üzerinde topografik olarak görülmekte, ayrıca klinik gelişmelerin odağındaki viral ve konakçı hedefleri de görülmektedir [Referans (5)'den alınmıştır].

gelişmesi söz konusu değildir. Kronik HCV enfeksiyonunda görülen interferon yanıtızlığının nedeni, karaciğerde eksojen interferon alfaya karşı, konak interferon yanıtı ve interferonla uyarılan gen ekspresyonunda değişiklik olmasıdır (2). Ribavirin, tedavide interferonla kombine olarak kullanılan ve sinerjistik etkinliği olan diğer temel tedavi ajanıdır. Muhtemelen çok sayıda etki mekanizması vardır (8).

HCV'ye yönelik yeni ilaç çalışmalarında enfeksiyonu inhibe eden ve etki için hedef aldıkları bölgelere göre isimlendirilen küçük moleküllere odaklanılmıştır (Şekil 1). Bazı antiviral ajanlar, direk olarak viral hedeflere etki ederken, diğerleri HCV replikasyonu için hayati konak proteinlerini hedef alır. İlk çalışmalarda iki viral enzim üzerine odaklanılmıştır; HCV poli-proteinini kesen NS3/4A serin proteaz ve NS5B RNA-bağımlı-RNA polimeraz. Kullanıma giren ilk iki direk etkili antiviral (DEA) ajan olan telaprevir ve boceprevir, NS3/4A proteaz inhibitörüdür (9). Yeni dikkati çeken diğer bir hedef ise NS5A viral proteinidir. Bunun en önemli özelliği, sitoplazmik membrana bağlı replikasyon kompleksinin montajındaki önemi ve inhibitörlerinin hem in vitro, hem de insan çalışmalarında gösterilen yüksek etkinliğidir (10). Kor proteini (virüsün montajında rol alan), p7 (virüsün montajında kullanılan iyon kanallarını oluşturan) ve NS4B (replikasyon kompleksinin oluşmasında rolü olan) gibi diğer viral proteinlerle ilgili ilaç geliştirme çalışmaları halen devam etmektedir (11-13).

Umut vaadeden konak hedefleri arasında siklofilin A ve miR122 vardır. Siklofilin A, viral replikasyon kompleksinin esas elemanlarından. Hücre kültürlerinde HCV replikasyonunun güçlü inhibitörü olan siklosporin A, bir siklofilin A inhibitörüdür. Onun türevlerinden alisporivir, NIM811 ve SCY-635'in immünsupresif özelliği yoktur ve klinik çalışmaları sürmektedir (14). MiR122 karaciğerde yaygın olarak eksprese edilen ve viral RNA'ya bağlanarak replikasyonu kolaylaştıran bir mikroRNA'dır (15). MiR122'nin nükleik asit inhibitörü olan miravirsin, şempanze ve insanlarda viral replikasyonu baskılamaktadır (16). Giriş faktörleri, diğer potansiyel konak hedeflerindedir; bu faktörlerin inhibitörleri HCV'nin hücreye girişini bloke etmektedir (17). Viral giriş inhibitörleri, özellikle transplantasyon sonrası mutlaka görülen re-enfeksiyonun engellenmesi konusunda önemli olabilir (18).

GENOTİP 1 HCV ENFEKSİYONUNUN TEDAVİSİ

Standart Tedavi

Kronik hepatit C tedavisinin amacı, virüsün tamamen eradi-

ke edilmesidir. Başarı belirteci olarak tedavinin bitiminden 24 hafta sonra devam eden HCV-RNA negatifleşmesi anlamına gelen "Kalıcı Viral Yanıt(KVY)" terimi kullanılmaktadır. Bu son nokta, virüsün uzun dönem eradikasyonu ve semptomlarla klinik kötüleşmede azalmayla ilişkilidir (19). Pegile-interferon ribavirin kombinasyonu, kronik hepatit C tedavisinde genotipten bağımsız olarak standart tedavidir. Genotip 2 ve 3'te %70-80 olan KVY, diğer genotiplerde %45-70 arasında değişmektedir (20).

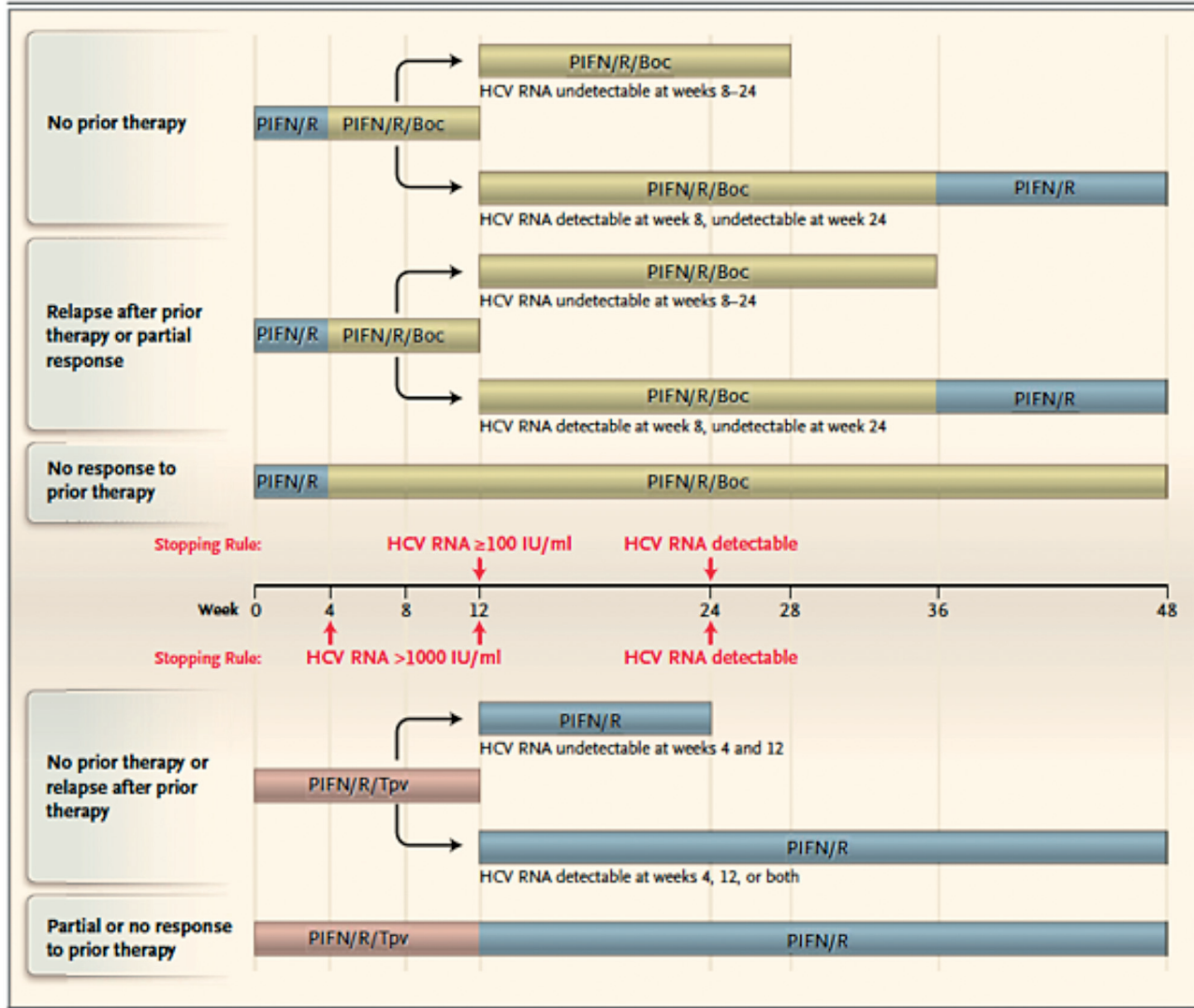
Boceprevir ve telaprevir'in onay almasından sonra, genotip 1 enfeksiyonunda 3'lü tedavi-bir proteaz inhibitörü ile kombine standart tedavi-gündeme gelmiştir (21-24). Bu iki üçlü rejim de benzer cevap oranlarına sahipken uygulamaları ile ilgili büyük farklılıklar bulunmaktadır [Şekil 2, (25)].

Boceprevir'de telaprevir'de hızla dirençli suşlar teşekkül ettiğinden, tek başlarına kullanılmamalı, dozları azaltılmamalıdır (26). Uygulamalarında belirgin farklılıklar olduğu ve benzer direnç mutasyonları tanımlandığı için birbirleriyle değiştirilmemelidir. Hem peg-IFN alfa-2a, hem de 2b ile kullanılabilirler (27).

Üçlü Tedavide Karşılaşılan Güçlükler

Kullanıma giren üçlü tedavi rejimlerinin etkinliği standart tedaviye göre daha iyi olsa da, daha fazla yan etki ve artmış tablet alımı, bunların 8 saatte bir alınması gerekliliği gibi sebeplerle tedavi uyumu sıkıntılıdır. Boceprevirle rastlanan en sık yan etkiler anemi, nötropeni ve disgözi (tat bozukluğu)dir (22, 28). Telaprevirle rastlanan en sık yan etkiler ise anemi, döküntü ve anorektal rahatsızlık hissidir (23, 24). Anemi-Hb'de 10g/dL'nin altına düşme-hastaların %36-50'sinde görülür ve en sıkıntılı yan etkidir. Eritropoetin türevleri aneminin tedavisi için kullanılabilir de pahalı ve yan etkileri olan ajanlardır, ülkemizdeki gibi birçok ülkede bu amaçla kullanılmamasını sigorta kuruluşları ödememektedir (29). Ribavirin dozunun 2 hafta gibi kısa bir sürede bile 600 mg/gün gibi düşük dozlara indirmek aneminin tedavisinde ilk uygulama olarak önerilmektedir.

İlaç-ilaç etkileşimleri diğer bir sorundur. Boceprevir aldo-ketoreduktaz ve CYP3A4/5 yolağıyla, telaprevir ise CYP3A ile metabolize olmaktadır (30). Her iki molekül de CYP3A'nın ve P-glikoprotein taşıyıcısının inhibitörüdür (31). CYP3A enzimleri karaciğerde yaygındır ve birçok ilacın metabolizmasında rol almaktadır. İleri karaciğer hastalığında da bu enzimlerin



Şekil 2. HCV tedavisinde boceprevir ve telaprevir bazlı rejimler [Referans (25)'den alınmıştır].

aktiviteleri azalmaktadır. Bu nedenle hem bu ilaçların birlikte kullanılan diğerlerine etkileri, hem de tersi mümkün olmaktadır. Statinler, antidepresanlar, antikonvülzanlar, analjezikler ve sedatifler bu ajanlarla birlikte kontrendikedir. Bu amaçla geliştirilen web ve akıllı telefon uygulamaları dahi mevcuttur ve hastalar mutlaka bilgilendirilmelidir.

Antiviral direnç, diğer bir majör sorundur ve tek başına kullanımda 4 gün gibi kısa sürelerde oluşabilmektedir (26). Direnç gelişiminde sınıf etkisi olduğundan, aynı sınıftan bir ilaca karşı direnç gelişmesi, diğerlerinin de etkili olmamasına neden olmaktadır. Muhtemelen replikasyon performansları vahşi tip virüs kadar etkin olmadığından, ilacın kesilmesinden bir süre sonra mutant suşlar kaybolmaktadır. Ancak bazı mutasyonların, 3 yıl gibi uzun süreler persiste edebileceği

gösterilmiştir (32). Kullanım şemasına azami uyumun sağlanması ve diyetle ilgili düzenlemelerin antiviral direnç gelişmesini azalttığı gösterilmiştir.

Veriler yeterli olmasa da üçlü tedavi rejimlerinin etkinliği zor hasta gruplarında düşüktür. Sirozlu hastalar, faz 3 çalışmalarında %10'luk bir grubu teşkil etmiş ve erken hastalığı olanlara göre daha kötü KVV oranları elde edilmiştir. Bu hastaların tedavisinin sonuca dayalı değil 48 hafta sürmesinin yanıt oranlarını artırdığı gösterilmiştir. Transplantasyona alınan hastalarda ilaç etkileşimleri ve yan etkiler ciddi sorunlar yaratmaktadır (33).

Üçlü Tedavi Endikasyonları

Tedavi endikasyonu, standart tedaviyle aynıdır. Viremisi do-

kümente edilen hastada, tedavi kontrendikasyonu ve ciddi ek hastalık olmaması gereklidir (9). İleri fibrozisi olan İshak 4, 5, 6-hastalarda, progresyon riski yüksek olduğu için hemen tedavi başlanmalıdır. Bu hastalarda elde edilecek bir KVV'nin daha düşük hepatik dekompanzasyon, semptomlarda düzelme ve karaciğer kaynaklı ölümle ilişkili olduğu gösterilmiştir (19, 34, 35). Boceprevir ve telaprevir, tedavinin risk-yarar oranını standart tedaviye göre fazla değiştirmemiştir. Bunun nedenleri arasında, yüksek yan etki profilleri, siroz gibi en fazla fayda amaçlanan zor gruplardaki etkinliğinin düşük olması ve standart tedaviye yanıtı olmayan hastalardaki yüksek direnç oranları sayılabilir.

Hangi Genotip 1'li hasta gruplarında 3'lü tedavi seçilmesi sorusunun yanıtı, sirozu olmayan naif hastalar ve standart tedavi sonucunda hastalığı nüks eden hastalar (en yüksek başarı oranları bu gruplardadır) olabilir. Ancak, hafif hastalığı olan ve daha önce her hangi bir tedavi almamış hastalar daha etkin ve güvenilir tedavilerin çıkmasını bekleyebilirler. Sirozlu ve önceki tedaviye yanıt vermeyen hastalarda beklenen yanıt oranları en fazla olsa da, gerçekte en düşük oranlar bu grupta görülmektedir (22-24, 28). Tedavinin faydaları, yanıt beklentisi ve yan etki profili göz önüne alındığında, tüm hastalara kişiselleştirilmiş bir tedavi yaklaşımı uygulanması fikri yaygınlaşmıştır. Her iki 3'lü tedavinin de etkinlikleri, her ne kadar doğrudan karşılaştırılmamış olsalar da aynıdır. Tedavi seçiminde hastanın tercihi, proteaz-inhibitörü kullanım süresi, yan etki profili ve maliyetleri dikkate alınmalıdır.

KLİNİK ÇALIŞMALARINI SÜREN AJANLAR

Direk Etkili Antiviral Ajanlar

Boceprevir ve telaprevirin en önemli sorunları, genotip 1 dışındaki HCV enfeksiyonlarındaki sınırlı etkinlik ve genetik direnç bariyerlerinin düşük olmasıdır. Yaklaşık bir düzine ikinci jenerasyon proteaz inhibitörü faz 2-3 basamağındadır ve birinci jenerasyondan etkilidir. İki sınıf NS5B polimeraz inhibitörü geliştirilmiştir; nükleozid ve nonnükleozid. Yaklaşık 8 NS5A inhibitörü ve bir düzineden fazla NS5B inhibitörünün faz 2 ve 3 çalışmaları sürmektedir. Bu ajanların farklı kombinasyonlarda, ribavirin ve peginterferonlu veya değil, klinik çalışmaları devam etmektedir. NS4B ve p7 viral proteinleri DEA'lara alternatif olarak geliştirilmektedir. Bunlar, NS3/4A, NS5A ve NS5B kadar etkin değil ve daha düşük genotipik etki spektrumuna sahiptir (36).

Konak Proteinlerini Hedef Alan Antiviral Ajanlar

Siklofilin A ve miR122 inhibitörleri, faz 2-3 çalışmaları başlayan konak-hedefli antivirallerdir. Siklofilin A inhibitörü alisporivir, geniş genotipik etkinliğe sahip olan ve 14 günlük monoterapide HCV-RNA düzeyinde 3 log₁₀ azalma sağlayan bir ajandır (37). Benzer moleküller de halen çalışma aşamasındadır. Bu ajanlara karşı direnç NS5A proteininde mutasyonla olmakta ancak DEA'lardan daha az görülmektedir. Alisporivir'in pegileinterferon ve ribavirinle birlikte kullanılması, hem naif hem de tedavi deneyimli hastalarda etkinliği artırmaktadır (14). Tedavide sık karşılaşılan ciddi pankreatit olguları nedeniyle Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından çalışmaları durdurulmuştur. Bir faz 2a çalışmada, miR122 inhibitörü olan miravirsen, haftada bir subkutan 5 haftalık monoterapide, 3 log₁₀'dan az azalmaya neden olsa da bu etkisi uzun süre kalıcı olmuş ve direnç mutasyonu görülmemiştir (16).

İnterferonsuz Rejimler

Birçok nedenle, interferonsuz rejimler HCV tedavisinde avantajlı olabilir. Bu alanda son zamanda DEA'ların kullanılmasıyla, ribavirinle veya ribavirinsiz şekilde belirgin faydalar sağlanmıştır. Birlikte kullanılan ilaçların etki mekanizmaları farklı olmalı veya sinerjistik etki oluşturur iken antiviral direnç oranlarını azaltmalıdır. Burada doğru kombinasyonun bulunması gerçek bir sorundur. Burada farklı ilaç firmalarının ürettiği ilaçların kombine edilmesi ekstra bir zorluk yaratmaktadır. Bir çok proteaz, NS5A ve polimeraz inhibitörü, ribavirinli veya ribavirinsiz olarak denenmektedir. NS4B ve p7 viral proteinleri de DEA'ların alternatif hedefi olarak test edilmektedir. Genel olarak, NS4B ve p7'yi hedef alan ilaçlar, NS3/4A, NS5A ve NS5B'ye etki edenler kadar güçlü ve genotipik kapsamı geniş değildir (36).

Konağı Hedefleyen Antiviral Ajanlar

Siklofilin A ve miR122 inhibitörleri, faz 2 ve 3'e geçmiş olan gelecek vadeden ilaçlardır. Siklofilin A inhibitörü olan alisporivir, geniş genotipik etkinliği olan ve 14 günlük monoterapide yeterli etkinlik göstermiş bir ajandır. Test edilen başka ajanlar da vardır. Bu sınıf ajanlara karşı direnç gelişimi, NS5A proteininde gelişen mutasyonlarla olabilir, ancak DEA'lardan daha seyrek. Klasik ikili tedaviye alisporivir eklendiğinde etkinliğin arttığı gösterilmiştir. Ancak bu ilaç ciddi pankreatitle ilişkili olduğundan, çalışmaları şimdilik durdurulmuştur.

Bir miR122 inhibitörü olan miravirsen, 5 haftalık monoterapide $<3 \log_{10}$ 'luk RNA azalmasına neden olmuştur. Bu etkinin haftalarca kalıcı olduğu gözlenmiştir (16).

İnterferonsuz Rejimler

İnterferonsuz rejimler birçok nedenle HCV tedavisinde avantajlıdır. Bu anlamda DEA'ların ribavirinli veya olmadan kombine edildiği birçok çalışma yapılmıştır. Farklı etki mekanizması olan ilaçların kombinasyonu, additif veya sinerjistik etki oluşturabilmektedir. Zor olan, en etkin, genetik bariyeri yüksek ve en az yan etkisi olan tedavi kombinasyonunun bulunmasıdır. Günümüzde, birçok proteaz, polimeraz ve NS5A inhibitörüyle ribavirinli veya ribavirinsiz kombinasyonların kullanılmasıyla ilgili çalışmalar sürmektedir. Yakın zamanda yayınlanan bir çalışmada, bir NS3 proteaz inhibitörü olan ABT-450, ritonavir ve ribavirin kombinasyonu, nonsirotik genotip 1 kronik HCV'si olan naif hastalarda %95 ve 93 KVY, yanıt-sız hastalarda ise %47 KVY elde edilmiştir (21). Sofosbuvir ve ribavirinin kombine edildiği bir çalışmada, genotip 2/3'de %100'lük KVY elde edilirken, bu oran naif genotip 1'lilerde %84, yanıt-sızlarda ise %10 bulunmuştur (38). Aynı tedavinin pegile interferonla kombine edilmesi durumunda ise naif hastalarda %90'lık KVY elde edilmiştir (39). İnterferon yanıt-sız veya kullanamayacak hastaların alındığı genotip 2/3 enfeksiyonlu hastalarda yapılan bir çalışmada, bir kısmı da siroz olan bu zor grupta aynı kombinasyon yanıt-sızlarda %50, PEG-İnf kullanamayacaklarda ise %78 bulunmuştur (40).

Önümüzdeki 5-10 yıl içerisinde, genotip 1'de % 88-95, genotip 2/3'de ise %100'leri bulan KVY oranlarının görülmesi sürpriz olmayacaktır (41).

İnterferonsuz tedavilere en çok ihtiyaç duyulan hasta grupları olan ileri evre fibrozis/sirozu olanlar, HIV koenfeksiyonu olanlar, posttransplant HCV nöksleri ve ciddi komorbiditeler nedeniyle interferonun kontrendike olduğu hastalarla yapılan çalışmalar henüz yeterli değildir. HCV yaşam döngüsü daha iyi anlaşıldıkça daha farklı ilaçlar ve kombinasyonlar kullanıma girecektir. Bu anlamda geliştirilecek bir HCV kültür sis-

temi benzeri yaklaşımla antibiyogram yapar gibi, uygun tedavilerin seçilmesi mümkün olabilecektir.

HCV ENFEKSİYONUNDA KİŞİSELLEŞTİRİLMİŞ TEDAVİ

Biyogenetik alanda yapılan çalışmaların artmasıyla, birçok alanda olduğu gibi HCV tedavisinde de tedavinin kişiselleştirilmesi konuşulmaya başlanmıştır. Siroz gibi klinik faktörlerin yanında, genotip gibi virolojik faktörler çoktan tedavi stratejilerinin bir parçası olmuştur. "Yanıt-klavuzluğunda tedavi" denen ve viral yanıtı monitörize ederek tedavi sürelerini modifiye eden stratejiler de halen klavuzların en çok okunan kısımlarıdır. Tıpkı klasik tedavide olduğu gibi, genç yaş, siyah olmayan ırk, düşük beden kitle indeksi, diabet olmaması, siroz olmaması, düşük viral titre (<800.000 IU/mL) ve HCV subtip 1b, DEA'larla da yanıtı belirleyen faktörler arasındadır. IP10 seviyeleri ve IL28B gen polimorfizmi, interferon bazlı tedavi için prediktördür (21). Bunlar yanıtın tahmini için kullanılabilirse de, potent interferonsuz rejimler çıktıkça geçerlilikleri kalmayabilir (9).

SONUÇLAR

Çalışmalar bu hızla sürerse, önümüzdeki 5 yılda interferonsuz rejimlerin hepatit C tedavisinde kullanılması artık hayal değildir. Morbidite ve mortaliteyi etkin şekilde önlemesi, ön görülebilir sonuçları olması gibi nedenlerle HCV tedavisindeki gelişmeler oldukça hızlı olmaktadır. Bu süreçte HCV tedavisiyle uğraşan hekimleri, hangi hastaya hangi tedavinin seçileceği, hangi hastada beklenip, hangisinde deneysel çalışmaların zorlanacağı gibi sorular beklemektedir. Tedaviler etkin olmakla beraber, genetik bariyerlerinin düşük olması, ciddi yan etkileri ve ilaç-ilaç etkileşimleri nedeniyle yalnız bu işle uğraşan klinikler, hekim ve hemşireler olması ihtiyacı doğuracak gibi görünmektedir. Sosyal güvenlik sistemleri üzerinde oluşacak baskılar da işin cabasıdır. Tüm zorluklarına rağmen, hepatit C tedavisi baş döndürücü gelişme ve değişme hızıyla birçok diğer hastalık tedavisiyle uğraşan hekimler için de ilham kaynağı olmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Papatheodoridis G, Hatzakis A. Public health issues of hepatitis C virus infection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012;26:371-80.
2. Feld JJ, Nanda S, Huang Y, et al. Hepatic gene expression during treatment with peginterferon and ribavirin: Identifying molecular pathways for treatment response. *Hepatology* 2007;46:1548-63.

3. Chayama K, Takahashi S, Toyota J, et al. Dual therapy with the nonstructural protein 5A inhibitor, daclatasvir, and the nonstructural protein 3 protease inhibitor, asunaprevir, in hepatitis C virus genotype 1b-infected null responders. *Hepatology* 2012;55:742-8.
4. 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.
5. Liang TJ, Ghany MG. Current and future therapies for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2013;368:1907-17.
6. Lindenbach BD, Rice CM. Unravelling hepatitis C virus replication from genome to function. *Nature* 2005;436:933-8.
7. Alvisi G, Madan V, Bartenschlager R. Hepatitis C virus and host cell lipids: an intimate connection. *RNA Biol* 2011;8:258-69.
8. Thomas E, Ghany MG, Liang TJ. The application and mechanism of action of ribavirin in therapy of hepatitis C. *Antivir Chem Chemother* 2012;23:1-12.
9. Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, et al. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2011;54:1433-44.
10. Gao M, Nettles RE, Belema M, et al. Chemical genetics strategy identifies an HCV NS5A inhibitor with a potent clinical effect. *Nature* 2010;465: 96-100.
11. Pavlović D, Neville DC, Argaud O, et al. The hepatitis C virus p7 protein forms an ion channel that is inhibited by long-alkyl-chain iminosugar derivatives. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:6104-8.
12. Einav S, Gerber D, Bryson PD, et al. Discovery of a hepatitis C target and its pharmacological inhibitors by microfluidic affinity analysis. *Nat Biotechnol* 2008;26:1019-27.
13. Ni F, Kota S, Takahashi V, et al. Potent inhibitors of hepatitis C core dimerization as new leads for anti-hepatitis C agents. *Bioorg Med Chem Lett* 2011;21:2198-202.
14. Flisiak R, Feinman SV, Jablkowski M, et al. The cyclophilin inhibitor Debio 025 combined with PEG IFNalpha2a significantly reduces viral load in treatment-naïve hepatitis C patients. *Hepatology* 2009;49:1460-8.
15. Jopling CL, Yi M, Lancaster AM, et al. Modulation of hepatitis C virus RNA abundance by a liver-specific MicroRNA. *Science* 2005;309:1577-81.
16. Janssen HL, Reesink HW, Lawitz EJ, et al. Treatment of HCV infection by targeting microRNA. *N Engl J Med* 2013;368:1685-94.
17. Meredith IW, Wilson GK, Fletcher NF, McKeating JA. Hepatitis C virus entry: beyond receptors. *Rev Med Virol* 2012;22:182-93.
18. Brown RS. Hepatitis C and liver transplantation. *Nature* 2005;436:973-8.
19. Veldt BJ, Heathcote EJ, Wedemeyer H, et al. Sustained virologic response and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. *Ann Intern Med* 2007;147:677-84.
20. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, et al; American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009;49:1335-74.
21. Poordad F, Lawitz E, Kowdley KV, et al. Exploratory study of oral combination antiviral therapy for hepatitis C. *N Engl J Med* 2013;368:45-53.
22. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1207-17.
23. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011;364:2405-16.
24. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, et al; REALIZE Study Team. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011;364:2417-28.
25. Liang TJ, Ghany MG. Current and future therapies for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2013;368:1907-17.
26. Susser S, Welsch C, Wang Y, et al. Characterization of resistance to the protease inhibitor boceprevir in hepatitis C virus-infected patients. *Hepatology* 2009;50:1709-18.
27. Marcellin P, Forns X, Gooser T, et al. Telaprevir is effective given every 8 or 12 hours with ribavirin and peginterferon alfa-2a or -2b to patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2011;140:459-68.
28. Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, et al; SPRINT-2 Investigators. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1195-206.
29. Sulkowski MS, Poordad F, Manns MP, et al; SPRINT-2 Trial Investigators. Anemia during treatment with peginterferon Alfa-2b/ribavirin and boceprevir: Analysis from the serine protease inhibitor therapy 2 (SPRINT-2) trial. *Hepatology* 2013;57:974-84.
30. Ghosal A, Yuan Y, Tong W, et al. Characterization of human liver enzymes involved in the biotransformation of boceprevir, a hepatitis C virus protease inhibitor. *Drug Metab Dispos* 2011;39:510-21.
31. Kiser JJ, Burton JR, Anderson PL, Everson GT. Review and management of drug interactions with boceprevir and telaprevir. *Hepatology* 2012;55:1620-8.
32. Susser S, Vermehren J, Forestier N, et al. Analysis of long-term persistence of resistance mutations within the hepatitis C virus NS3 protease after treatment with telaprevir or boceprevir. *J Clin Virol* 2011;52:321-7.
33. Werner CR, Egetemeyr DP, Lauer UM, et al. Telaprevir-based triple therapy in liver transplant patients with hepatitis C virus: a 12-week pilot study providing safety and efficacy data. *Liver Transpl* 2012;18:1464-70.
34. Bruno S, Crosignani A, Faccioto C, et al. Sustained virologic response prevents the development of esophageal varices in compensated, Child-Pugh class A hepatitis C virus-induced cirrhosis. A 12-year prospective follow-up study. *Hepatology* 2010;51:2069-76.
35. Morgan TR, Ghany MG, Kim HY, et al; HALT-C Trial Group. Outcome of sustained virological responders with histologically advanced chronic hepatitis C. *Hepatology* 2010;52:833-44.
36. Luscombe CA, Huang Z, Murray MG, et al. A novel Hepatitis C virus p7 ion channel inhibitor, BIT225, inhibits bovine viral diarrhoea virus in vitro and shows synergism with recombinant interferon-alpha-2b and nucleoside analogues. *Antiviral Res* 2010;86:144-53.
37. Flisiak R, Horban A, Gallay P, et al. The cyclophilin inhibitor Debio-025 shows potent anti-hepatitis C effect in patients coinfecting with hepatitis C and human immunodeficiency virus. *Hepatology*, 2008;47:817-26.
38. Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH, et al. Nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C. *N Engl J Med* 2013;368:34-44.
39. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2013;368:1878-87.
40. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, et al; POSITRON Study; FUSION Study. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med* 2013;368:1867-77.
41. Lewis H, Cunningham M, Foster G. Second generation direct antivirals and the way to interferon-free regimens in chronic HCV. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012;26:471-85.