

Применение софосбувира и рибавирина для лечения пациентов с HCV-инфекцией генотипа 2 и циррозом печени: практический опыт

Alessandra Mangia^{1,*}, Simone Susser², Valeria Piazzolla¹, Ernesto Agostinacchio³, Giulio De Stefano⁴, Vincenzo Palmieri⁵, Giancarlo Spinzi⁶, Immacolata Carraturo⁷, Domenico Potenza⁸, Ruggero Losappio⁹, Andrea Arleo¹, Maria Miscio¹, Rosanna Santoro¹, Christoph Sarrazin¹⁰, Massimiliano Copetti¹¹

¹ Liver Unit, IRCCS “Casa Sollievo della Sofferenza”, San Giovanni Rotondo, Italy; ² Johann Wolfgang Goethe University Medical Center, Frankfurt am Main, Germany; ³ Internal Medicine Clinica “Mater Dei”, Bari, Italy; ⁴ Infectious Diseases Unit, Presidio ospedaliero Madonna delle Grazie, Matera, Italy; ⁵ Medical Clinic “A. Murri”, Policlinico di Bari, Italy; ⁶ Gastroenterology Unit, Ospedale Valduce, Como, Italy; ⁷ Infectious Diseases Unit, Ospedale “Vito Fazzi”, Lecce, Italy; ⁸ Interventional ultrasound Unit, Ospedale “Perrino”, Brindisi, Italy; ⁹ Infectious Diseases Unit, Presidio Ospedaliero Bisceglie, Italy; ¹⁰ Medizinische Klinik 1, Goethe University Hospital, Frankfurt, Germany; ¹¹ Biostatic Unit, IRCCS “Casa Sollievo della Sofferenza”, San Giovanni Rotondo, Italy

Актуальность и цели. Схема, включающая софосбувир (SOF) и рассчитываемый по массе тела рибавирин (RBV), до последнего времени представляла собой стандарт терапии гепатита С, вызванного вирусом (HCV) генотипа 2. В регистрационных исследованиях терапия в течение 12–16 нед. сопровождалась достижением устойчивого вирусологического ответа через 12 нед. после окончания лечения (УВО12) в 90 % случаев. В реальной клинической практике обнаружена меньшая частота УВО12.

Методы. В условиях реальной клинической практики в Италии изучались частота УВО12 и возможные преимущества продления терапии до 20 нед. у пациентов с циррозом печени, инфицированных HCV генотипа 2. Анализировалась также роль химер 2k/1b в качестве потенциального предиктора терапевтической неудачи.

Ключевые слова: HCV, генотип 2, гепатит С, софосбувир, рибавирин, цирроз.

Получено 2 августа 2016 г.; получено с поправками 30 ноября 2016 г.; принято в печать 4 декабря 2016 г.; доступно онлайн с 10 декабря 2016 г.

* Автор, ответственный за переписку. Адрес: Liver Unit, IRCCS “Casa Sollievo della Sofferenza”, 71013 San Giovanni Rotondo, Italy. Tel.: +39 882 416375; fax: +39 882 416270.

E-mail: a.mangia@tin.it (A. Mangia).

Сокращения: 95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; Hb — гемоглобин; HCV — вирус гепатита С; ИТТ — исходно назначенное лечение; MELD — модель терминальной стадии болезни печени; RBV — рибавирин; RBV_{мт} — рибавирин в дозе, рассчитываемой по массе тела; SOF — софосбувир; VEL — велпатасвир; НЯ — нежелательные явления; ОШ — отношение шансов; ПППД — противовирусные препараты прямого действия; ПЦР — полимеразная цепная реакция; УВО12 — устойчивый вирусологический ответ через 12 нед. после окончания лечения; УЭ — ультразвуковая эластография.

Результаты. В анализ было включено 299 пациентов с мостовидным фиброзом или циррозом печени, инфицированных HCV генотипа 2. Медиана возраста больных составила 68 лет (диапазон 18–87 лет); 163 пациента ранее не получали лечения. Из 168 участников с циррозом печени у 149 цирроз относился к классу А и у 19 — к классу В по шкале Чайлда—Пью; у 50 пациентов число тромбоцитов было менее 100 000/мкл, у 62 больных уровень альбумина составлял менее 3,5 г/дл. В целом частота достижения УВО12 составляла 95,53 %, в т. ч. 99,15 % у пациентов без цирроза печени и 93,06 % у больных с циррозом печени. У пациентов с циррозом печени, завершивших лечение, общая частота УВО составила 94,51 и 94,94 % через 16 и 20 нед. соответственно. Прогностическими факторами низкой частоты УВО были низкое число тромбоцитов и варикозное расширение вен пищевода (отношение шансов [ОШ] 7,2, 95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 1,67–31,25, $p = 0,0022$ и ОШ 0,1, 95% ДИ 0,01–0,72, $p = 0,0079$ соответственно). Анемия легкой степени была зарегистрирована в 12,4 % случаев, средней степени тяжести — в 3,4 % и тяжелой — в 2,4 %. Частота развития анемии несколько повышалась по мере увеличения длительности терапии и не зависела от прерывания терапии. В момент развития рецидива штаммов 2k/1b или вирусов других генотипов, отличных от вирусов, обнаруженных в начале исследования, выявлено не было.

Выводы. У пациентов с циррозом печени, инфицированных HCV генотипа 2, терапия по схеме SOF/RBV в течение 16 и 20 нед. в условиях реальной клинической практики приводит к достижению УВО12 в 95 % случаев.

Резюме. У больных с гепатитом С, вызванным HCV генотипа 2, рекомендуется лечение с использованием SOF и RBV в течение 16–20 нед. Практический опыт, при котором пациенты получали лечение в течение 12 нед. неза-

висимо от тяжести заболевания, указывает на более низкую частоту ответа, чем ожидалось, особенно у пациентов с циррозом печени. Кроме того, снижение эффективности лечения, предположительно, объяснялось ошибочным генотипированием штамма 2k/1b как генотип 2.

Мы показали, что при увеличении продолжительности лечения у больных с более выраженной тяжестью заболевания, согласно рекомендациям, у 95 % пациентов с тяжелым поражением печени, в т. ч. с циррозом, может быть достигнуто излечение и что штамм 2k/1b играет лишь второстепенную роль в некоторых странах, таких как Германия.

Несмотря на то что указанная схема лечения недавно была заменена комбинацией софосбувира и велпатасвира в фиксированных дозах в качестве стандарта терапии пациентов, инфицированных HCV генотипа 2, наши данные могут иметь значение для врачей в тех странах, где новая схема лечения пока недоступна.

© 2016 European Association for the Study of the Liver.

Введение

Генотип вируса гепатита С (HCV) продолжает представлять наиболее важный вирусный фактор, влияющий на выбор схемы противовирусных препаратов прямого действия (ПППД) и продолжительность терапии хронического гепатита С. В эру терапии на основе интерферона считалось, что гепатит С, вызванный HCV генотипа 2, легко поддается лечению. На самом деле эффективность первой схемы без интерферона, основанной на применении комбинации софосбувира (SOF) 400 мг и рибавирина (RBV) 1000–1200 мг в сутки, изучалась у пациентов, инфицированных именно этим генотипом. До последнего времени [1] эта схема была стандартом терапии [2]. В качестве нового стандарта рекомендуется недавно утвержденная комбинация SOF и велпатасвира (VEL), однако на сегодня она доступна не во всех странах Европы [4, 5]. Практический опыт, полученный при применении схемы, содержащей SOF и назначаемый в зависимости от массы тела RBV (RBV_{мт}), может дать врачам и пациентам представление о недостатках предыдущих схем и поможет понять преимущества новых.

В исследованиях III фазы применение комбинации SOF/RBV_{мт} приводило к достижению устойчивого вирусологического ответа (УВО) в 90 % случаев [6, 7]. Результаты исследований, проведенных позднее в условиях реальной клинической практики, указывают на более низкую частоту УВО. Обнаружено, что частота УВО снижается по мере увеличения доли пациентов с циррозом печени в когорте [8, 9]. Тем не менее следует отметить, что в соответствии с данными, полученными в исследованиях III фазы [7], международные руководства рекомендуют увеличение длительности терапии (> 20 нед.) у больных с циррозом печени [1, 10]. Является ли более низкая частота УВО в наблюдательных когортах следствием более высокой доли в них пациентов с циррозом печени или же это обусловлено назначением терапии в реальной практике всего на 12 нед., несмотря на рекомендации Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) для больных с циррозом [1], может стать предметом споров.

Действительно, в исследовании, проведенном в Германии [8], а также в исследовании TARGET большинство пациентов получали лечение в течение 12 нед. Более того, в Германии только 75 % больных получали дозу RBV в соответствии с рекомендациями [9].

В качестве альтернативной причины более низкой частоты УВО рассматривалось инфицирование рекомбинантным генотипом HCV 2k/1b, нераспознаваемым обычным методом генотипирования InnoPira, с помощью которого невозможно амплифицировать как 5'-, так и 3'-участки генома HCV. Инфицирование вирусом этого генотипа связывают с достижением субоптимального ответа на SOF и RBV. Этот химерный вирус, впервые описанный в Грузии [11], изучался в таких странах, как Германия и Израиль, в которых сошлись миграционные потоки вирусов из стран бывшего Советского Союза в середине 1990-х годов. В этих странах распространенность химерного вируса составляет 13 и 25 % соответственно [12]. Италия не была приоритетным направлением для данного миграционного феномена, и, как было показано в совместном исследовании, ни у одного из 52 пациентов с HCV генотипа 2, проходивших исследование в нашем центре, не было выявлено этого химерного вируса [12]. На основании зарегистрированных ранее 9 случаев терапевтической неудачи у пациентов с циррозом печени, а также данных о неэффективности лечения в исследовании FUSION в регистрационных исследованиях у пациентов с моноинфекцией максимальная продолжительность терапии при инфицировании HCV генотипа 2 составляла 16 нед. Увеличение продолжительности терапии до 20 нед., возможно, привело бы к повышению частоты ответа. Мы оценили данную гипотезу и роль варианта 2k/1b в качестве возможной причины терапевтической неудачи у пациентов, инфицированных HCV генотипа 2. Отбор кандидатов на лечение осуществлялся в соответствии с итальянской системой возмещения расходов, в которой приоритет отдается больным с последними стадиями фиброза или циррозом печени [5]. При наличии у пациента мостовидного фиброза терапия назначалась на 12 нед., тогда как при выявлении цирроза печени продолжительность лечения составляла 16 или 20 нед. Нашей целью было установить равновесие между продолжительностью лечения и максимальной частотой достижения УВО для предоставления соответствующей информации врачам и пациентам в странах, где схема SOF/RBV доступна в отличие от новой одобренной комбинации SOF/VEL.

Пациенты и методы

Дизайн исследования

В настоящем открытом проспективном наблюдательном исследовании пациенты, инфицированные HCV генотипа 2, с последними стадиями фиброза или циррозом печени получали комбинированную терапию SOF/RBV в 6 медицинских центрах в Италии. Первый пациент начал получать лечение 30 января 2015 г. Все пациенты прошли обследование через 12 нед. после завершения лечения к концу мая 2016 г. Возраст пациентов составлял 18–87 лет, и у всех больных имелся документально подтвержденный тяжелый фиброз или цирроз печени. В исследование не включались пациенты с активными гепатитом В, а также больные, ранее уже получавшие ПППД. Пациенты с деком-

Исследовательская статья

пенсацией функции печени из исследования не исключались. Основными критериями исключения, согласно рекомендациям Итальянского медицинского агентства (AIFA), были гепатоцеллюлярный рак или наличие системных заболеваний с короткой ожидаемой продолжительностью жизни. Пациентам, не получившим ранее лечения, и больным, потерпевшим ранее терапевтическую неудачу на фоне применения интерферона и RBV, назначался SOF в дозе 400 мг внутрь 1 раз в сутки в комбинации с RBVмт (1000 или 1200 мг в сутки при массе тела ≤ 75 или > 75 кг соответственно) в течение 12 нед. при отсутствии цирроза и в течение 16 или 20 нед. при его наличии. Поскольку это исследование не было рандомизированным, продолжительность терапии в течение 16 или 20 нед. выбиралась врачами в соответствии с рекомендациями местных руководств и характеристиками пациентов. Больные с циррозом получали лечение не менее 16 нед. Пациентам выполняли клинический, биохимический и вирусологический анализы крови в начале исследования, каждые 4 нед. в период лечения и через 12 нед. после его завершения.

Оценка тяжести заболевания

Наличие цирроза или тяжелого фиброза печени (F3/F4) определялось с помощью ультразвуковой эластографии (УЭ; FibroScan®) и/или биопсии печени, за исключением больных с клиническими признаками осложнений цирроза. Биоптаты печени были получены только у 39 пациентов. Гистологический диагноз цирроза устанавливался на основании оценки по шкале METAVIR = 4. При УЭ пороговое значение для диагностики цирроза печени составляло 12,5 кПа и более, а для диагностики мостовидного фиброза — 10,1 кПа.

Лабораторное исследование

Обследование при скрининге кроме стандартных лабораторных анализов включало оценку уровня РНК HCV и определение генотипа IL28B. Уровень РНК HCV устанавливался с помощью тестовой системы ABBOTT RealTime с нижним порогом количественного определения 12 МЕ/мл и нижним порогом обнаружения 10–12 МЕ/мл. Генотип и подтип HCV определяли с помощью теста InnoLiра 2.0. Генотип IL28B определяли с помощью амплификации и секвенирования однонуклеотидного полиморфизма rs12979860 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) [13].

В период лечения обследование включало выполнение стандартных лабораторных анализов, определение уровня РНК HCV, оценку основных физиологических показателей и физикальное исследование.

Тип предшествовавшего ответа на терапию пегилированным интерфероном и рибавирином определялся в соответствии со стандартными критериями [14].

Секвенирование для выявления рекомбинантного штамма с генотипом 2k/1b

Первоначально генотипирование образцов сыворотки выполнялось с использованием теста InnoLiра 2.0, с помощью которого невозможно выявить рекомбинантные штаммы HCV. В случае инфицирования химерным штаммом 2k/1b генотипирование с помощью гибридационного анализа покажет наличие генотипа 2, поэтому образцы сыворотки пациентов с рецидивом заболевания, подобранных по полу и тяжести заболевания с образцами пациентов с УВО, были подвергнуты повторному генотипированию с оценкой частоты генотипа 2k/1b с помощью метода секвенирования по Сенгеру, который считается «золотым стандартом» генотипирования. Участки, кодирующие сердцевинный белок HCV, соединение NS2/NS3 и ген NS3-протеазы, амплифицировались с помощью гнездовой ПЦР и популяционного

секвенирования. Для подтверждения инфицирования химерным штаммом и исключения двойной инфекции в анализ был включен рекомбинантный участок, расположенный в месте соединения NS2/NS3. Анализ выполнялся с помощью программы BLASTN [15]. Результаты генотипирования путем секвенирования сравнивались с оригиналом. Секвенирование и анализ данных выполнялись в биомедицинской исследовательской лаборатории университетской больницы Франкфурта-на-Майне (Германия).

Показатели эффективности

В исследовании оценивалась частота УВО через 12 нед. после завершения лечения (УВО12) у больных с тяжелым фиброзом или циррозом печени, инфицированных HCV генотипа 2. Эти результаты сравнивались с результатами, полученными у больных с циррозом, ранее потерпевших терапевтическую неудачу, которые приняли участие в регистрационных исследованиях [6, 7].

Показатели безопасности

Данные относительно безопасности собирались в течение всего периода исследования и 12 нед. наблюдения в динамике. Регистрировались результаты лабораторных анализов, данные физикального исследования и отчеты о развитии нежелательных явлений (НЯ).

Анемия характеризовалась следующим образом: легкой степени — уровень гемоглобина (Hb) 10,0–12,5 г/дл; средней степени тяжести — уровень Hb 8,5–10,0 г/дл; тяжелая — уровень Hb $< 8,5$ г/дл. Анемию, развившуюся в период лечения, корректировали путем снижения дозы RBV на 200 мг. Разрешалось также использование переливаний крови и эритропоэтина.

Статистические методы

Демографические и клинические данные были представлены в виде средних значений и стандартных отклонений частоты и доли для непрерывных и категориальных переменных соответственно. Сравнение между группами выполнялось с помощью *U*-критерия Манна—Уитни и либо критерия χ^2 Пирсона, либо точного критерия Фишера для непрерывных и категориальных переменных соответственно. Определялись точечные оценки частоты УВО12 в пределах точных 95%-х доверительных интервалов (95% ДИ).

Статистические анализы были выполнены с помощью пакета программ SAS версии 9.3 (SAS Institute Inc., США).

Результаты

Характеристика пациентов

В целом в медицинских центрах, принимавших участие в исследовании, было обследовано 352 пациента с мостовидным фиброзом или циррозом печени, инфицированных HCV генотипа 2, являющихся кандидатами для лечения. Поскольку 15 % из них не переносили RBV и поэтому не были включены в анализ, 299 больным было предложено лечение, из которых 6 были исключены из-за наличия активного гепатита В и 2 умерли до начала лечения. Таким образом, 291 пациент получил лечение и завершил наблюдение к концу мая 2016 г.

Демографические и исходные характеристики популяции с исходно назначенным лечением (ИТТ) представлены в табл. 1. Из 291 пациента 134 (46,1 %) были

Таблица 1. Демографические характеристики пациентов в целом и в зависимости от продолжительности терапии

Показатель	Пациенты с тяжелым фиброзом или циррозом		
	Продолжительность терапии	СOF + RBV в течение 12-20 нед. (n = 291)	СOF + RBV в течение 12 нед. (n = 123)
Средний возраст, лет	68,0	66,0	69,7
Диапазон, лет	18–87	18–82	36,9–87,0
Мужской пол, n (%)	134 (46,05)	47 (38,21)	63 (55,0)
ИМТ ± SD, кг/м ²	26,50 ± 3,98	25,88 ± 4,51	27,00 ± 3,48
Средняя жесткость печени ± SD, кПа	15,27 ± 9,32	9,71 ± 2,09	18,78 ± 9,30
Цирроз, n (%)	168 (57,73)	0	168 (100,0)
Средний уровень РНК HCV ± SD, log ₁₀ МЕ/мл	2 869 212 ± 3 669 940	2 994 498 ± 3 814 380	2 792 051 ± 3 584 309
Средний уровень АлАТ ± SD, ЕД/л	80,09 ± 80,49	60,58 ± 61,15	95,19 ± 90,08
Средний уровень АсАТ ± SD, ЕД/л	67,57 ± 63,66	46,18 ± 40,07	83,72 ± 73,09
Число тромбоцитов < 100 000/л, n (%)	50 (17,1)	НД	50 (29,7)
Класс А по Чайлду—Пью, n (%)	149 (88,8)	3 (0,2)	146 (88,6)
Класс В по Чайлду—Пью, n (%)	14 (8,2)	0	14 (8,3)
Неизвестный класс по Чайлду—Пью, n (%)	5 (2,9)	0	5 (2,9)
Оценка по MELD ± SD, баллы	8,28 ± 2,38	НД	8,28 ± 2,38
Уровень альбумина < 3,5 г/дл, n (%)	62 (21,3)	НД	62 (36,9)
Предыдущее лечение HCV-инфекции, n (%)			
Не получали лечения	163 (56,0)	81 (65,8)	81 (48,8)
Получали ранее лечение	130 (44,0)	42 (34,2)	86 (51,2)
Не достигли ранее ответа	27 (20,8)	2 (4,9)	24 (27,9)
Перенесли ранее рецидив	103 (79,2)	40 (95,4)	62 (72,1)
Число тромбоцитов ± SD/мкл	167,58 ± 82,20	212,26 ± 86,96	136,33 ± 61,74

MELD — модель терминальной стадии болезни печени; RBV — рибавирин; SD — стандартное отклонение; SOF — софосбувир; АлАТ — аланинаминотрансфераза; АсАТ — аспаргатаминотрансфераза; ИМТ — индекс массы тела; НД — нет данных.

мужчины, у 123 (42,3 %) имелся фиброз класса F3, у 168 (57,7 %) — класса F4. Медиана возраста составляла 68 лет (диапазон 18–87 лет), медиана уровня РНК HCV равнялась 1 834 598 МЕ/мл (диапазон 23–31 827 592 МЕ/мл). В целом 163 (56 %) пациента ранее не получали лечения. У 145 из 168 пациентов с циррозом печени, у которых степень фиброза оценивалась на основании результатов УЭ, минимальное значение жесткости паренхимы печени составляло 12,5 кПа, а максимальное — 75 кПа. У пациентов с циррозом медиана оценки в модели терминальной стадии болезни печени (MELD) равнялась 7 баллам (диапазон 6–19 баллов). Из 168 пациентов с циррозом печени у 149 оценка по классификации Чайлда—Пью соответствовала классу А (5–6 баллов; 89,9 %), а у остальных — классу В (7–9 баллов). У 50 больных число тромбоцитов составляло менее 100 000/мкл, а у 62 больных уровень альбумина был менее 3,5 г/дл. Пациенты с циррозом печени получали лечение либо в течение 16 нед. в соответствии с результатами исследований III фазы, либо в течение 20 нед. согласно рекомендациям европейских руководств. При генотипировании IL28B генотип не-СС был обнаружен у 143 обследованных больных. Сахарный диабет имелся у 15 % пациентов, большинство из которых страдали избыточной массой тела или ожирением (рис. 1).

В табл. 2 представлены исходные характеристики пациентов с циррозом печени в зависимости от продолжительности лечения. Несмотря на то что среднее число тромбоцитов было сопоставимым между группами, у пациентов, получавших лечение в течение 20 нед., средняя жесткость печени была выше, что свидетельствует о том,

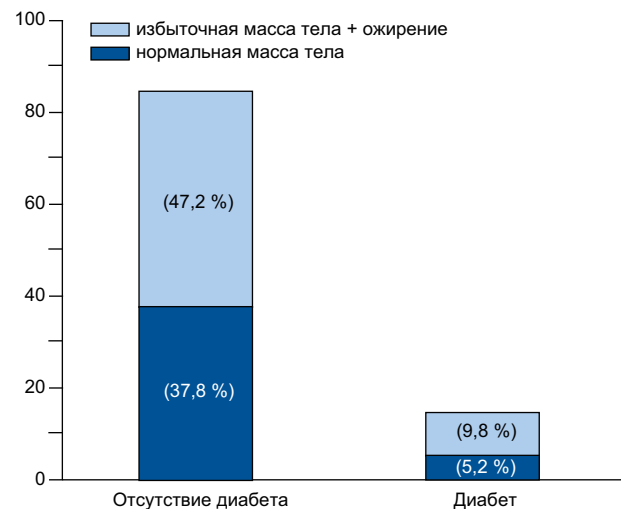


Рис. 1. Распространенность сахарного диабета и избыточной массы тела/ожирения у пациентов, инфицированных HCV генотипа 2, получавших терапию софосбувиром и назначаемым в зависимости от массы тела рибавирином

что пациентам с более высокими результатами УЭ врачи назначали терапию на более продолжительный срок. Все остальные характеристики, включая класс по Чайлду—Пью, были сопоставимыми между группами терапии в течение 16 и 20 нед.

Таблица 2. Характеристики пациентов с циррозом печени в зависимости от продолжительности терапии

Показатель	SOF + RBV в течение 16 нед. (n = 90)	SOF + RBV в течение 20 нед. (n = 82)
Средний (диапазон) возраст, лет	70 (37–86)	69 (36,9–87,0)
Мужской пол, n (%)	47 (52,2)	43 (52,44)
Средний ИМТ ± SD, кг/м ²	27,12 ± 3,73	26,58 ± 3,23
Средняя жесткость печени ± SD, кПа	15,06 ± 5,54 ^a	22,73 ± 12,16
Средний уровень РНК HCV ± SD, log ₁₀ МЕ/мл	2 623 171 ± 3 825 525	2 887 072 051 ± 3 198 588
Средний уровень АлАТ ± SD, ЕД/л	96,31 ± 86,32	92,31 ± 91,19
Средний уровень АсАТ ± SD, ЕД/л	83,87 ± 72,90	83,10 ± 72,05
Число тромбоцитов < 100 000 /мкл, n (%)	26 (29,5)	23 (29,5)
Класс А по Чайлду—Пью, n (%)	77 (85,5)	69 (84,1)
Класс В по Чайлду—Пью, n (%)	7 (7,7)	9 (10,9)
Неизвестный класс по Чайлду—Пью, n (%)	6 (6,6)	4 (4,8)
Средняя оценка по MELD ± SD, баллы	7,95 ± 2,05	8,59 ± 2,58
Уровень альбумина < 3,5 г/дл, n (%)	7 (7,7)	7 (8,5)
Предыдущее лечение HCV-инфекции		
Не получали ранее лечения, n (%)	45 (50)	41 (50)
Получали ранее лечение, n (%)	45 (50)	41 (50)
Среднее число тромбоцитов ± SD/мкл	140,76 ± 60,90	132,86 ± 62,80

MELD — модель терминальной стадии болезни печени; RBV — рибавирин; SD — стандартное отклонение; SOF — софосбувир; АлАТ — аланинаминотрансфераза; АсАТ — аспартатаминотрансфераза; ИМТ — индекс массы тела.

^ap < 0,0001.

Вирусологический ответ

УВО12 достигло 278 пациентов (95,53 %; 95% ДИ 92,48–97,60) в ИТТ-анализе УВО12 отмечено у 99,15 % (95% ДИ 97,5–100,0) пациентов с тяжелым фиброзом и у 93,06 % (95% ДИ 88,20–93,36) пациентов с циррозом печени.

В целом УВО12 достигло 97,55 % (95% ДИ 93,84–99,33) пациентов, не получавших ранее лечения. Частота достижения ответа у пациентов, получавших ранее лечение и не достигших ответа на предыдущую терапию, составила 91,18 % (95% ДИ 83,91–95,86), а у больных, у которых после предыдущей терапии развился рецидив, равнялась 100 % (95% ДИ 86,77–100,00). Причиной терапевтической неудачи был рецидив у всех больных, кроме 2 пациентов, прервавших лечение из-за кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода и кровоизлияния в головной мозг соответственно, которые были сочтены не достигшими ответа. У обоих этих больных планировалась терапия в течение 20 нед. После вирусологического рецидива было выполнено секвенирование исходных образцов сыворотки. Из 5 пациентов, не достигших ответа и получавших лечение в течение 20 нед., у 2 отсутствие ответа было связано с инфицированием HCV другого генотипа (у 1 — генотипа 1b, у 1 — генотипа 4).

У остальных пациентов с рецидивом было подтверждено инфицирование HCV генотипа 2. Для исключения реинфекции было выполнено секвенирование образцов сыворотки пациентов, у которых развился рецидив, взятых на 4-й неделе или позже в период наблюдения, с подтверждением инфицирования HCV генотипа 2.

УВО в зависимости от тяжести поражения печени и продолжительности терапии

У пациентов с циррозом анализ, проведенный по подгруппам в зависимости от продолжительности лечения 16

или 20 нед., показал, что УВО12 был достигнут у 94,51 % (95% ДИ 87,64–98,19) пациентов через 16 нед. терапии и у 91,46 % (95% ДИ 83,20–96,50) пациентов через 20 нед. терапии (p = 0,31).

Характеристика пациентов с вирусологической неудачей и анализ у больных, завершивших лечение, у которых имелись результаты определения уровня РНК HCV через 12 нед. после завершения терапии

Среди 168 пациентов с циррозом печени у 7 из 82 больных, получавших терапию в течение 20 нед., и у 5 из 91 пациента, получавшего терапию в течение 16 нед., была зарегистрирована вирусологическая неудача; у 5 из 7 больных в ИТТ-популяции развился рецидив, а 2 пациента не достигли ответа из-за преждевременного прекращения лечения. Причинами преждевременного прекращения лечения были развитие кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода через 2 нед. после начала терапии у одного больного и кровоизлияние в головной мозг — у другого. У 3 из 5 пациентов развился рецидив через 16 нед. терапии. Из 5 пациентов с рецидивом, получавших лечение в течение 20 нед., у 1 больного с классом В по Чайлду—Пью, внесенного в лист ожидания ортотопической трансплантации печени, было выполнено секвенирование исходного образца сыворотки, которое показало, что он инфицирован HCV генотипа 4, тогда как второй больной был инфицирован HCV генотипа 1, а не 2. Из остальных 3 пациентов у 1 была почечная недостаточность после трансплантации почки, потребовавшая сократить дозу RBV через 4 нед. после начала лечения, а у остальных 2 больных был цирроз печени класса А по Чайлду—Пью.

Из 5 больных с циррозом печени, получавших лечение в течение 16 нед., у которых развился рецидив, у 2 был цир-

Таблица 3. Нежелательные явления во всей популяции, у пациентов с циррозом печени и в группах с разной продолжительностью лечения

	Все пациенты (n = 291)	Пациенты с циррозом (n = 168)	SOF + RBV 16 нед. (n = 91)	SOF + RBV 20 нед. (n = 82)
Слабость	177 (61,0 %)	106 (63,6 %)	49 (53,8 %)	57 (69,5 %)
Головная боль	69 (23,7 %)	58 (34,5 %)	34 (37,3 %)	24 (29,2 %)
Тошнота	54 (18,5 %)	49 (28,5 %)	25 (27,4 %)	24 (29,2 %)
Бессонница	51 (17,5 %)	31 (18,4 %)	14 (15,3 %)	17 (20,7 %)
Сыпь	6 (2,06 %)	4 (2,3 %)	3 (3,2 %)	1 (1,2 %)
Гемоглобин < 12,5 г/дл	24/192 (12,5 %)	11 (6,5 %)	5 (5,4 %)	6 (7,3 %)
Гемоглобин < 10,5 г/дл	7/192 (3,6 %)	7 (4,1 %)	3 (3,2 %)	4 (4,8 %)
Гемоглобин < 8,5 г/дл	5/192 (2,6 %)	5 (2,9 %)	2 (2,1 %)	3 (3,6 %)
Нейтрофилы < 750/мкл	0	0	0	0
Тромбоциты < 50 000/мкл	0	0	0	0

RBV — рибавирин; SOF — софосбувир.

роз печени класса А по Чайлду—Пью, у 1 — декомпенсированный цирроз печени. Из 123 пациентов без цирроза печени больной, не достигший УВО, был пациентом молодого возраста без очевидных причин недостижения ответа.

В соответствии с этими данными был выполнен анализ у пациентов, завершивших лечение, у которых имелись результаты оценки уровня РНК HCV на 12-й неделе. Частота УВО12 составила 94,51 (95% ДИ 87,64–98,19) и 94,94 % (95% ДИ 87,54–98,60) через 16 и 20 нед. соответственно ($p = 1,00$, точный критерий Фишера). Принимая во внимание тот факт, что обе группы не были подобраны по полу и возрасту и что настоящее исследование не обладало достаточной мощностью для сравнения эффективности лечения в течение 16 и 20 нед., сложно предположить, что в реальной практике можно достичь более высокой частоты ответа, чем сообщается, при увеличении продолжительности лечения.

Прогностические факторы достижения УВО

У пациентов с циррозом печени было протестировано множество параметров для выявления возможной связи с достижением УВО. Среди них были исходная жесткость печени в кПа, исходная оценка по MELD, наличие асцита, наличие варикозно-расширенных вен пищевода, гепатоцеллюлярный рак в анамнезе, исходный уровень вирусемии, исходный уровень аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы, исходный уровень альбумина и сопутствующие состояния, такие как сахарный диабет и ожирение. В однофакторном анализе предикторами низкой частоты УВО12 были низкое число тромбоцитов, наличие асцита или варикозно-расширенных вен пищевода, а также более высокий класс по Чайлду—Пью.

Многофакторный анализ

Многофакторный анализ включал анамнез, касающийся предшествовавшего лечения, наличие асцита, наличие варикозно-расширенных вен пищевода, индекс массы тела, продолжительность лечения и число тромбоцитов. Из них были выявлены следующие предикторы снижения частоты УВО: низкое число тромбоцитов (отноше-

ние шансов [ОШ] 7,2; 95% ДИ 1, 67–31, 25; $p = 0,0022$) и наличие варикозно-расширенных вен пищевода (ОШ 0,1; 95% ДИ 0,01–0,72; $p = 0,0079$).

Безопасность

Наиболее частыми НЯ, возникшими минимум у 20 % участников, были слабость, анемия, тошнота, бессонница и головная боль (табл. 3). Как было описано ранее, наиболее частым серьезным НЯ была анемия [7]. Профиль безопасности соответствовал известным для RBV побочным эффектам, а именно анемии и сыпи (см. табл. 3). Наличие анемии определялось при уровне Hb < 12,5 г/дл, как у мужчин, так и у женщин (см. табл. 3).

В целом анемия легкой степени тяжести была зарегистрирована у 12,5 % пациентов, а средней степени тяжести — у 3,6 %. Уровень Hb < 8,5 г/дл наблюдался у 2,6 % пациентов. Тем не менее ни один больной не прекратил лечения из-за анемии. У всех больных с тяжелой анемией было проведено переливание крови и поэтапное снижение дозы RBV по 200 мг. Доля больных, у которых развилась анемия, среди пациентов с циррозом печени, получавших лечение в течение 16 и 20 нед., представлена в табл. 2. Медиана исходного уровня гемоглобина составила $13,51 \pm 1,54$ г/дл. По сравнению с медианой после завершения лечения ($12,47 \pm 1,68$ г/дл) показатель снизился на $8,31 \pm 10,61$ %.

Тяжелая анемия наблюдалась только у женщин с циррозом печени, завершивших назначенный курс лечения. При этом анемия развивалась сразу после начала терапии (рис. 2).

В целом снижение дозы RBV потребовалось 23 пациентам. Разницы в частоте достижения УВО между пациентами, получавшими полную и сниженную дозы RBV, обнаружено не было.

Ни один из случаев преждевременного прекращения лечения не был сочтен связанным с применением SOF.

Обсуждение

В настоящем исследовании применение комбинации SOF и RBVmt, представлявшей до последнего времени стан-

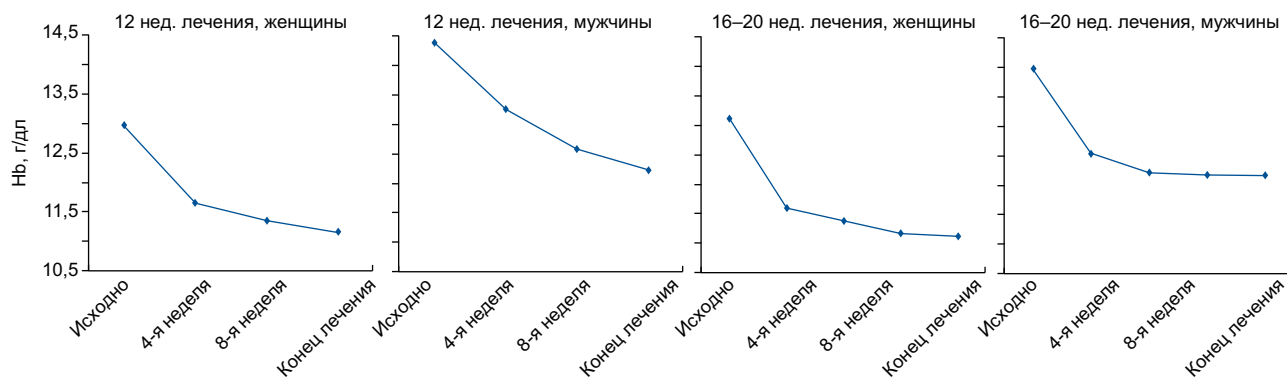


Рис. 2. Обнаружено линейное снижение уровня гемоглобина с течением времени ($p < 0,0001$ для каждой из четырех групп). Различий в скорости снижения (угле наклона) между четырьмя группами не выявлено (линейная регрессионная модель)

дарт терапии у пациентов, инфицированных HCV генотипа 2, сопровождалось более высокой частотой УВО12 у больных с последними стадиями фиброза и циррозом печени, чем в регистрационных и других исследованиях, проведенных в условиях обычной практики [1, 2, 6, 7]. В целом только у 13 (4,47 %) больных была зарегистрирована неудача. Необходимо отметить, что наши пациенты с циррозом печени получали терапию комбинацией SOF/RBV более 12 нед. На самом деле 91 из 168 пациентов с циррозом печени получал терапию в течение 16 нед., а 82 пациента — в течение 20 нед. Среди больных с циррозом печени частота достижения УВО12 составила 93,06 % в ИТТ-популяции и 94,7 % в популяции пациентов, завершивших лечение и имевших результаты обследования на 12-й неделе наблюдения в динамике.

Генотип HCV 2 является третьим по распространенности во всем мире генотипом, хотя им инфицировано всего 10–15 % популяции больных с гепатитом С в Европе и США [16, 17]. Комбинация SOF/VEL с фиксированными дозами препаратов в виде одной таблетки представляет собой новый стандарт терапии, который обеспечит чрезвычайно высокую частоту УВО без применения RBV [3]. Эта новая комбинация пока недоступна в некоторых странах Европы, в т. ч. в Швейцарии, Швеции и Италии [4, 5, 18], а результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что использование индивидуального подхода к применению SOF и RBV у пациентов с циррозом печени в случае отсутствия SOF/VEL может способствовать увеличению частоты достижения УВО.

Частота УВО12 у 161 не получавшего ранее лечения пациента с циррозом печени через 16 и 20 нед. терапии в настоящем исследовании, равная 98,8 %, превышала частоту 91 % в исследовании III фазы FISSON [6], в которое было включено всего 11 больных с циррозом. Более того, в нашем исследовании УВО через 16 и 20 нед. лечения был достигнут у 90,56 % из 77 пациентов с циррозом печени, не ответивших на предшествующую терапию. Соответствующие показатели у 10 пациентов, получавших терапию в течение 12 нед., и у 9 больных, получавших лечение в течение 16 нед., в исследовании FUSION равнялись 60 и 78 % [7]. В исследованиях, выполненных в США, определенную роль, возможно, сыграли расовые различия по сравнению с нашим исследованием. Точно так же, воз-

можно, что более высокая доля женщин, включенных в наше исследование, в результате непереносимости RBV в эру методов лечения на основе интерферона, стала причиной более высокой частоты ответа у наших пациентов. При оценке результатов исследования III фазы по лечению пациентов с HCV генотипа 2, проведенного в Японии, необходимо также учитывать другой генетический фон больных. В этом исследовании частота УВО12 составила 89 % через 12 нед. терапии [19]. Однако из 14 пациентов с циррозом печени, инфицированных HCV генотипа 2, УВО12 достигло 94 % больных. Несмотря на то что участие в исследовании пациентов азиатского происхождения препятствует проведению прямого сравнения этих данных с результатами, полученными у больных в Европе, эти данные подтверждают тот факт, что частота УВО12 на фоне терапии SOF/RBV при инфицировании HCV генотипа 2 превышает 90 % даже при включении пациентов с циррозом. В исследовании Valence, выполненное в Европе, которое было сконцентрировано на лечении больных, инфицированных HCV генотипа 3, а не 2, было включено только 11 пациентов, инфицированных HCV генотипа 2. Частота УВО среди них составила 100 % (2/2) у пациентов, не получавших ранее терапии, и 77,8 % у 9 ранее леченных больных [20].

В исследованиях III фазы число пациентов с циррозом было небольшим, но в реальных когортах, таких как TARGET, TRIO и Valor-HCV, больным с тяжелым поражением печени уделялось большое внимание [9, 21, 22]. В крупной когорте бывших военнослужащих пожилого возраста, включавшей 2131 пациента, инфицированного HCV генотипа 2, получавшего терапию в течение 12 нед., у больных с циррозом частота УВО была ниже, чем у пациентов без цирроза (89,1 vs 77,3 %) [23]. В реальной когорте TARGET из 86 включенных пациентов 62 получали терапию в течение 12 нед., а 24 — в течение 16 нед. Частота УВО была равна 79 и 83 % соответственно. Тем не менее через 12 нед. УВО достигло 71,9 % больных с циррозом, не получавших ранее терапии, и 86,7 % пациентов, получавших ранее лечение, тогда как через 16 нед. элиминация вируса произошла у 100 % больных с циррозом без предшествующей терапии и у 76,5 % ранее леченных пациентов. Эти данные позволяют предположить, что у пациентов с предыдущим опытом лечения и циррозом печени может быть полезным увеличение продолжительности терапии.

Результаты секвенирования вируса, выполненного в образцах сыворотки, взятых в начале исследования и в период наблюдения, свидетельствуют об отсутствии химерного вируса 2k/1b и реинфекции. У наших пациентов не было обнаружено рекомбинантного штамма 2k/1b, который был недавно выделен у пациентов в Восточной Европе [11] и с которым связывают низкую частоту ответа на SOF/RBV у больных, инфицированных HCV генотипа 2, в Германии и Израиле [12]. Эти результаты подчеркивают негативное влияние данного генетического варианта в качестве локального феномена, а не общего объяснения низкой частоты УВО у больных, инфицированных HCV генотипа 2. Более того, наши данные указывают на то, что генотипирование до начала лечения имеет большое значение у пациентов, инфицированных HCV генотипа 2, у которых планируется применение SOF/RBV, из-за высокого риска назначения недостаточно эффективного лечения больным, у которых был ошибочно определен генотип 2 вируса. Применение схемы, направленной на все генотипы, такой как схема на основе SOF/VEL, поможет в будущем преодолеть эти проблемы.

Преимуществом настоящего исследования является включение пациентов с тяжелым поражением печени. Примерно у 20 % наших больных характеристики до начала лечения были аналогичны таковым в когорте CUPIC (число тромбоцитов менее 100 000/мкл и уровень альбумина менее 3,5 г/дл) [24]. Низкое число тромбоцитов является вторым независимым прогностическим фактором рецидива. Напротив, наличие сахарного диабета или ожирения не оказывало влияния на достижение УВО12. Можно поставить под сомнение то, что более высокая частота УВО в нашем исследовании связана с увеличением продолжительности лечения в подгруппе больных с признаками портальной гипертензии, в т. ч. у 11 пациентов с классом В по Чайлду—Пью. Хотя, как показали результаты анализа у пациентов, завершивших лечение, частота УВО12 через 16 и 20 нед. терапии была сходной, мы понимаем, что мощность нашего исследования недостаточна для выполнения этих анализов по подгруппам. Согласно нашим расчетам, учитывая чрезвычайно высокую частоту УВО в нашем исследовании, для сравнения подгрупп, получавших лечение в течение 16 и 20 нед., потребовалось бы включение не менее 754 пациентов на группу, чтобы продемонстрировать статистически значимую разницу, с мощностью 80 % и ошибкой $\alpha = 5$ %. Тем не менее, учитывая полученную нами высокую частоту ответа через 20 нед., можно с высокой степенью вероятности предположить, что терапия в течение 24 нед. будет излишней.

Наконец, следует иметь в виду, что по мере увеличения продолжительности лечения повышается риск развития анемии. Необходимо отметить, что профиль побочных эффектов стандартной комбинации препаратов в настоящем исследовании был благоприятным. Хотя анемия, связанная с применением RBV, корректировалась путем снижения дозы препарата, у большего числа женщин с циррозом печени анемия развивалась после длительного курса лечения. Тем не менее снижение дозы RBV не повлияло на частоту УВО12. Без сомнения, метод, основанный на применении SOF/VEL без RBV [3], будет оптимальным решением, которое позволит избежать развития анемии и остальных побочных эффектов RBV.

Настоящее исследование не было рандомизированным контролируемым. Тем не менее все кандидаты, инфицированные HCV генотипа 2, в проспективном порядке последовательно включались в каждом медицинском центре, принимавшем участие в исследовании. Следует также помнить о том, что у небольшого числа пациентов, которым не удалось достичь УВО, возможно применение схем на основе ингибиторов NS5 [25]. Метод повторного курса с применением SOF/VEL в некоторых странах может представлять интересную экономически эффективную альтернативу.

Итак, в настоящем исследовании было продемонстрировано повышение частоты УВО12 > 95 % у получавших и не получавших ранее лечения пациентов, инфицированных HCV генотипа 2, на фоне терапии с применением SOF и RBV в течение 16 или 20 нед. В реальной клинической практике в условиях недоступности SOF/VEL индивидуальный подход к выбору продолжительности терапии по схеме SOF/RBV у пациентов, инфицированных HCV генотипа 2, сопровождается сопоставимой частотой достижения ответа через 16 и 20 нед. и хорошей переносимостью лечения, несмотря на некоторое повышение частоты анемии по мере увеличения продолжительности терапии. Обязательно правильное генотипирование вируса до начала лечения.

Конфликты интересов

AM работала в качестве консультанта в компаниях BMS, Janssen, MSD, Gilead, Tobira. Ее институт получил гранты от компаний Gilead, Janssen, MSD. Ни один из них не имеет отношения к настоящему исследованию.

CS работал в качестве консультанта в компаниях BMS, Abbvie, Abbott, Gilead, Janssen. Он получал исследовательскую поддержку от компаний Janssen, Gilead, Abbott, Siemens. Ни один из грантов не имеет отношения к настоящему исследованию.

Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Вклад авторов

AM — разработка концепции исследования, интерпретация данных, написание рукописи, критический обзор рукописи на интеллектуальное содержание.

SS — секвенирование, критический обзор рукописи.

VP — обработка данных.

EA — сбор и интерпретация данных.

GDS — сбор данных, критический обзор рукописи.

GS — сбор данных.

IC — сбор данных.

DP — сбор данных.

RL — сбор данных.

AA — техническая поддержка.

MM — сбор данных.

RS — обработка образцов и тестирование вируса.

CS — интерпретация данных, критический обзор рукописи на интеллектуальное содержание.

MC — статистический анализ и критический обзор рукописи.

Дополнительные материалы

Дополнительные материалы к статье представлены в англоязычном приложении на сайте <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.12.002>.

Литература

- [1] European Association for the study of the liver. EASL Recommendations on treatment of hepatitis C 2015. *J Hepatol* 2015;63:199–236.
- [2] European Association for the study of the liver. EASL Recommendations on treatment of hepatitis C 2016. *J Hepatol* 2017;66:153–194.
- [3] Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, Brau N, Gane EJ, Pianko S, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 2 and 3 Infection. *N Engl J Med* 2015;373:2608–2617.
- [4] SASL www.hepatitis-schweiz.ch Treatment of chronic Hepatitis C September 2016 update SASL-SSI expert opinion Statement.
- [5] Aghemo A, Bruno R, Ciancio A, Coco B, Petta S, Toniutto P, et al. Documento di indirizzo dell'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato per l'uso razionale di antivirali diretti di seconda generazione nelle categorie di pazienti affetti da epatite C cronica ammesse alla rimborsabilità in Italia; (2014, reviewed in September 2015th). Retrieved from: http://www.webaisf.org/media/33882/documento_hcv_22set.2015.pdf.
- [6] Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2013;368:1878–1887.
- [7] Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, Yoshida EM, Rodriguez-Torres M, Sulkowski MS, et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med* 2013;368:1867–1877.
- [8] Tacke F, Gunther R, Buggish P, Klinker H, Schober A, John C, et al. Treatment of HCV genotype 2 with sofosbuvir and ribavirin results in lower SVR rates in real life than expected from clinical trials. *Liver Int* 2016. <http://dx.doi.org/10.1111/liv.13206>.
- [9] Welzel TM, Nelson DR, Morelli G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Kuo A, et al. Effectiveness and safety of Sofosbuvir and Ribavirin for the Treatment of HCV Genotype 2 infection: results of the real-world, clinical practice HCV-TARGET Study. *Gut* 2016. <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2016-311609>.
- [10] American Association for the Study of Liver Diseases, Infectious Diseases Society of America. HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. Retrieved from: <http://www.hcvguidelines.org/>.
- [11] Karchava M, Waldenstrom J, Parker M, Hallack R, Sharvadze L, Gatsrelia L, et al. High incidence of the hepatitis C virus recombinant 2k/1b in Georgia: Recommendations for testing and treatment. *Hepatol Res* 2015;45:1292–1298.
- [12] Susser S, Dietz J, Barak M, Schlevogt B, Daniel R, Piazzolla V et al. Prevalence and clinical importance of hepatitis C virus genotype 2K/1B chimeras. Abstract presented at the International Liver Congress EASL – European Association for the Study of the Liver Barcelona, Spain 13–17 April 2016.
- [13] Mangia A, Thompson AJ, Santoro R, Piazzolla V, Tilmann HL, Patel K, et al. An IL28B polymorphism determines treatment response of hepatitis C virus genotype 2 or 3 patients who do not achieve a rapid virologic response. *Gastroenterology* 2010;139:821–827.
- [14] Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009;49:1335–1374.
- [15] Johnson M, Zaretskaya I, Raytselis Y, Merezchuk Y, McGinnis S, Madden TL. NCBI BLAST: a better web interface. *Nucleic Acids Res* 2008;36:W5–W9.
- [16] World Health Organization. Hepatitis C virus. World Health organization (WHO). Retrieved from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>.
- [17] Cornberg M, Razavi HA, Alberti A, Bernasconi E, Buti M, Cooper C, et al. A systematic review of hepatitis C virus epidemiology in Europe, Canada and Israel. *Liver Int* 2011;31:30–60.
- [18] Lagging M, Wejstal R, Norkrans G, Kalstrom O, Aleman S, Weiland O, et al. Treatment of hepatitis C virus infection for adult and children: Updated Swedish consensus recommendations. *Infect Dis (Lond)* 2016;48:251–261.
- [19] Omata M, Nishiguchi S, Ueno Y, Mochizuki H, et al. Sofosbuvir plus ribavirin in Japanese patients with chronic genotype 2 HCV infection, an open-label phase 3 trial. *J Viral Hepat* 2014;762–768.
- [20] Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, Mangia A, Flisiak R, Hyland RH, et al. Sofosbuvir in Genotypes 2 or 3 VALENCE Trial. *N Engl J Med* 2014;22:1993–2001.
- [21] Dieterich D, Bacon B, Flamm S, Kowdley K, Milligan S, Tsai N, et al. Evaluation of sofosbuvir and simeprevir-based regimens in the TRIO network – Academic and community treatment of a real-world, heterogeneous population. Presented at the 65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases: The Liver Meeting 2014, Boston MA; Nov 7–11 2014. *J Hepatol* 2015;62:S621.
- [22] Ho SB, Monto A, Peyton A, Kaplan DE, Byrne S, Moon S, et al. Efficacy of sofosbuvir plus ribavirin in Veterans with hepatitis C virus genotype 2 infection compensated cirrhosis and multiple comorbidities. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2016.05.024>.
- [23] Ioannou GN, Beste LA, Chang ME, Green PK, Lowy E, Tsui JJ, et al. Effectiveness of Sofosbuvir, Ledipasvir/Sofosbuvir, or Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir and Dasabuvir regimens for treatment of patients with hepatitis C in the Veterans Affairs National Health Care System. *Gastroenterology* 2016;151:457–471.
- [24] Hezode C, Fontaine H, Darival C, Carney D, Zoulim F, et al. Triple therapy in treatment-experienced patients with HCV cirrhosis in a multicenter cohort of the French early access programme (ANRS CUPIC). *J Hepatol* 2013;434–441.
- [25] Lawitz E, Poordaad F, Wells J, Hyland RH, et al. High efficacy of sofosbuvir/velpatasvir/GS9857 with or without RBV for 12 weeks in direct acting antiviral experienced patients with genotype 1 HCV infection. *J Hepatol* 2016;64:PS021.