

간이식 수술 전후의 C형 간염의 관리 및 항바이러스 약제의 선택

가톨릭대학교 의과대학 서울성모병원 소화기내과

이승원 · 배시현

Management of Hepatitis C Viral Infection Pre- and Post-liver Transplantation

Sung Won Lee, M.D. and Si Hyun Bae, M.D.

Department of Internal Medicine, Seoul St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea College of Medicine, Seoul, Korea

One of the strategies to improve the outcomes of liver transplantation of hepatitis C viral infection related diseases is antiviral therapy pre- and post-liver transplantation. The antiviral therapies have been attempted at various time points; pretransplantation period, pre-emptively after transplantation, a few months after transplantation, and in the cases of obvious recurrence. The goal of the pretransplantation antiviral therapy is to prevent HCV reinfection and the purpose of the posttransplantation antiviral therapy is to prevent HCV recurrence and liver damage. Peginterferon and ribavirin is the treatment of choice at this time but there are many treatment related side effects and the virologic response is still far from satisfactory. In this article, we have reviewed the results of the antiviral therapies against hepatitis C viral infection before and after liver transplantation and looked at the antiviral agents currently under investigation with special focus on the direct acting agents.

Key Words: Liver transplantation, Hepatitis C, Antiviral agents

중심 단어: 간이식, C형 간염, 항바이러스제

서 론

C형 간염 바이러스(hepatitis C virus, HCV)에 감염된 환자에서 간이식 성적을 개선하기 위한 방법들 중 항바이러스 치료는 이식 전과 이식 후의 2개 유형으로 나눈다. 이식 전의 경우, 항바이러스 치료 목표는 HCV 재감염의 예방이고, 이식 후 항바이러스 치료의 목표는 재발과 공여 간의 손실이 없도록 하는 것이다. 치료 시기와는 상관없이 페그 인터페론(peginterferon)과 리바비린(ribavirin)이 비이식 환자들의 치료에서와 마찬가지로 치료의 근간을 이룬다.

이식 전 low-accelerating-dose regimen은 HCV 재감염 예방을 위해서 아주 중요한 치료이지만, 건강상태가 허용되는 선택적인 환자에서만 적용이 가능하여 극히 제한적이다. 한편, 이식 후 항바이러스 치료는 임상적으로

재발 소견이 나타나기 전(선제적 치료), 재발의 첫 임상 징후를 보일 때(조기 치료) 또는 병적으로 진행하거나 심각한 병리 조직소견이 나타날 때(이식 후 재발 시 치료)로 나누어, 적절한 시기를 정하려는 시도가 있지만 체계화된 연구는 부족한 실정이다.

현재까지, 조기 치료가 바이러스 제거율을 향상시키지 못할 뿐 아니라, 이식 후 초기에 항바이러스 치료를 받을 수 있는 상태의 환자 또한 제한되어 있기 때문에 이식 후 재발의 임상 증후가 나타날 때 치료하는 경우가 많다. 이식 후 항바이러스 치료를 시행할 때는 거부반응과 면역성 간염과 같은 합병증이 발생한다는 점에 대한 주의가 필요하며 약제 부작용에 대한 면밀한 관찰이 필요하다. 본 논평에서는 그 동안 연구되었던 간이식 전후, 시기별 항바이러스 치료에 대하여 고찰하고자 한다.

본 론

1) 이식 전 항바이러스 치료(pretransplantation antiviral therapy)

이식 전 항바이러스 치료는 이식 대상 환자에서 HCV

책임저자 : 배시현, 서울시 서초구 반포대로 222
가톨릭대학교 서울성모병원 소화기내과, 137-040
Tel: 02-2258-6020, Fax: 02-3481-4025
E-mail: baesh@catholic.ac.kr

접수일 : 2013년 3월 8일, 심사일 : 2013년 3월 13일
게재승인일 : 2013년 3월 13일

바이러스 혈증(viremia)을 억제하여 재감염과 질환의 진행속도를 감소시키는데 있으며 이식 전 지속적 바이러스 반응(sustained virologic response, SVR)의 획득은 HCV 감염의 재발 위험성을 예방한다고 보고된 바 있다(1,2). 또한, 치료 중 바이러스량(viral load)이 검출되지 않으면, HCV 감염의 재발 위험성을 의미있게 낮출 수 있다(2). 그러나, 항바이러스 치료 후 바이러스 활성도는 남은 채농도만 감소한 시킨 경우, 항바이러스 치료가 간이식 후 이득을 줄 수 있는 지에 대한 결과는 확실치 않다. 그러므로, 이식 전 일차 목표는 HCV RNA가 검출되지 않도록 하는 것이다. 현재까지 이식 전 단계에 시행한 항바이러스 치료에 대한 보고에 의하면 Child-Turcotte-Pugh (CTP) A 또는 B등급 간경변증 환자에서 바이러스 반응과 SVR은 유전자 1형에서 약 30% (범위; 18~56%)와 7%, 유전자 2/3형에서는 83% (범위; 82~100%)와 44%였지만(1-6) 기존의 치료에 비해서 치료 성적은 낮았다. 또한 연구 간 치료 기간(2~3개월 vs. 6~14개월)과 치료약제(인터페론 단독, 인터페론/리바비린 병합치료, 페그인터페론/리바비린)은 상이하였지만 결과는 유사하였으며 치료받은 환자의 약 20%에서 재감염이 예방되었다(7). 한편, 간이식 대기 중인 비대상성 간경변증 HCV 환자에서는 항바이러스 치료로 인한 위험성이 높아, 치료 중 약 30%의 환자에서 치료를 중단하게 되고, 용량 감량이 빈번히 발생하였다.

그러므로, CTP 등급 B 이상, Model for End-Stage Liver Disease (MELD) 18점을 초과하는 비대상성 간경변증 환자, 이전 페그인터페론 치료에 무반응인 환자는 제외해야 하며(3), 경증의 비대상성 간경변증 환자나 이전 페그인터페론/리바비린 치료 중 바이러스 반응을 보인 후 재발한 환자에서는 이식 전 항바이러스 치료가 이식 후 재발 예방에 도움이 될 것이다. 한편 McHutchison 등(8)은 eltrombopag과 같은 트롬보포이에틴 수용체 작용제(thrombopoietin receptor agonist)가 혈소판 감소를 동반한 HCV 간경변 환자들에서 이식 전 항바이러스 치료를 가능하게 하는데 효과적이라고 보고한 바 있다.

2) 이식 후 항바이러스 치료(posttransplantation antiviral therapy)

(1) 이식 후 선제적 항바이러스 치료(pre-emptive post-transplant antiviral therapy): 이식 후 HCV RNA 수치는 첫 2주에 감소 추세를 보이다가(9), 3~4개월 후에 최고 수치로 상승하고, 6개월 내에는 간염의 생화학적, 조직학적 소견이 나타나게 된다. 따라서 이론적으로는 이식 후 바이러스 수치가 낮은 초기 2~3주에 선제적 항바

이러스 치료를 시행하면 높은 치료반응을 기대할 수 있다. 그러나, 실제 효과는 부분적으로 SVR은 8~39% (중앙값: 16%)이며(10-13), 유전자형에 따라 1형은 5~33%, 2/3형은 14~100%로 치료반응의 격차가 컸다(10,11,13). 또한, 치료 중단율도 0~57%로 이식 후 혈구 감소, 신기능 이상, 감염 등의 심각한 합병증이 없는 환자에게 선택적으로 치료가 적용되어야 할 것이다. 한편 Kuo 등(14)은 선제적 항바이러스 치료를 받은 환자들에서, 무반응(nonresponse)을 보인 경우까지 포함하더라도, 치료를 받지 않은 환자들에 비하여 이식 후 48개월에 Batts-Ludwig 섬유화 점수(fibrosis score)가 2점 이상 호전된 비율이 49% 대 22% ($P=0.08$)이라고 보고한 바 있다.

(2) 이식 후 조기 항바이러스 치료(early posttransplant antiviral therapy): 일반적으로 이식 3~4개월 후 첫 HCV 재발 징후를 보일 때 치료를 시작하며, 치료반응은 보고자에 따라 치료 종료 바이러스반응(end-of-treatment virologic response, ETR)은 35~63%, SVR은 19~35%이다(15,16). 환자는 선제적 치료보다 치료에 순응도가 좋으며, 중단율도 낮다. 하지만, 현재로서는 이식 후 선제적 혹은 조기 항바이러스 치료가 낮은 안전성과 치료 효과로 인해 간이식 후 HCV의 치료로 권장되지 않는 실정이다.

(3) 이식 후 재발한 C형 간염의 항바이러스 치료(post-transplant antiviral therapy for recurrent disease): 현재 간이식을 받은 환자에서 HCV 감염을 치료하는데 가장 많이 사용되는 전략은 병적으로 진행하거나 심각한 병리 조직소견이 나타났을 때 치료를 시작하여 HCV를 제거하는 것이다. 조직검사서 염증 정도(3 또는 4)가 심하거나 섬유병기가 2 이상인 경우가 치료 시점에 해당되며(17) SVR을 획득하면 무반응 환자에 비해서 생존기간이 연장된다(18,19). 이식 후 치료 기간은 HCV 유전자형과 관계 없이 약 48~52주 정도이며 페그인터페론/리바비린 치료 후 SVR은 유전자형 1형에서 12~40%, 2형에서 71~100%로 보고되었다(4,18-28). 약제 용량 감소 및 중단율은 각각 약 70%와 약 30%로 보고되었으며 리바비린에 의한 투여 의존적(dose dependent) 용혈성 빈혈이 주요 원인이었다. 따라서 통상적으로 리바비린은 400~600 mg 정도의 용량부터 시작하여 부작용 여부를 관찰하며 서서히 증량하며 적혈구 생성 촉진 인자 및 골수자극인자(erythropoietin or granulocyte colony stimulating factor)를 보조적으로 사용하게 된다(18-20, 22-24,26,27). SVR 증가에 영향을 미치는 인자들로는 비-1형 유전자형, 낮은 치료 전 바이러스량 및 섬유화 단계, 나이 적은 제공자, 과거 인터페론 치료 경력이 없는 경우,

시클로스포린(cyclosporine) 기반의 면역억제요법, 초기 바이러스반응(early virologic response)과 4주째 초기 바이러스반응(rapid virologic response)이 있는 경우가 보고되었다(29-34). 이식 후 인터페론 치료는 면역 변조 효과(immune-modulatory effect)로 인한 급성 거부 반응(acute cellular rejection)과 연관 있으며 이는 평균 12% 정도에서 발생한다. 또한 동종면역 간염(alloimmune hepatitis)은 HCV RNA가 소실된 경우에 발생할 위험성이 증가하므로(35) 이식 후 항바이러스 치료 시에는, 특히 HCV RNA가 소실되었을 때, 면역억제제 혈청 농도를 면밀히 감시하는 것이 중요하다고 하겠다.

3) 향후 전망(future perspectives)

최근 만성 C형 간염의 치료에는 많은 발전이 있었으며 앞으로는 인터페론을 제외한 다른 약제들만으로도 치료가 가능할 것이라는 전망이 우세하다. 그 중 protease inhibitor인 asunaprevir와 NS5A inhibitor인 daclatasvir의 병합 치료는 효과적이라고 증명된 첫 all oral, interferon-free 치료 요법이다. Lok 등(36)이 기존 치료(페그인터페론/리바비린)에 대해 무반응인(null responders) 11명의 유전자형 1a 또는 1b 환자를 대상으로 asunaprevir와 daclatasvir 24주 병합치료를 시행한 결과 그 중 4명의 환자에서 SVR이 관찰되었으며 Chayama 등(37)이 11명의 유전자형 1b, 무반응 환자들을 대상으로 같은 치료를 시행한 결과 9명(82%)의 환자에서 SVR이 관찰되었다. 또 Suzuki 등(38)은 21명의 무반응 환자와 고령, 인터페론 치료 후 우울증, 골수 억제 등이 발생하여 기존 치료에 부적합하였던 22명 등, 총 43명의 유전자형 1b 환자들을 대상으로 asunaprevir와 daclatasvir 병합 치료를 시행하여 무반응 환자들에서는 SVR 90%, 기존 치료 부적합 환자에서는 SVR 64%를 보고한 바 있다. 그 외에도 최근에는 각각 다른 viral protein을 표적으로 하는 2가지 이상의 direct acting agents (DAA)에 의한 좋은 치료 결과도 보고되었는데 총 11명 환자 중 10명(91%)에서 SVR이 관찰되었다(39). 간이식과 관련하여 DAA 등으로 치료한 보고는 아직 없으나 Soriano 등(40)이 treatment-naïve 유전자형 1형 간경변 환자들을 NS3 protease inhibitor (faldaprevir), nonnucleoside NS5B inhibitor (BI207127), 리바비린으로 병합치료하여 치료 종료 12주 후에 약 60%의 SVR이 관찰되었다는 보고가 있다.

향후 DAA 치료의 내약성(tolerability), 안전성 및 치료 후 바이러스돌파현상(viral breakthrough)와 내성 등에 대한 추가 연구가 필요한 실정이나 B형 간염 바이러스에 대한 항바이러스 치료와 마찬가지로 앞으로는 HCV에 대

해서도 이식 전후로 안전하고 효과적인 경구 항바이러스 치료를 시행하여 이식 후 HCV 재활성화를 막을 수 있기를 기대해 본다.

결 론

위에서 기술한 것처럼 현재로서는 HCV로 이식받은 환자의 중점관리는 이식 후 HCV 재발을 치료하는 것이다. 이식 전 항바이러스 치료는 유전자 2/3형이면서, 낮은 바이러스 농도로, 중등도 비대상성 간경변증 상태로 이식 대기 중인 환자에서 선택적으로 시행되어야 한다. 이식 후 치료의 적절한 시기에 대한 지침은 없지만, 선제적 또는 조기 치료는 추천되지 않고 병적으로 진행하거나 심각한 병리 조직소견이 나타났을 때 치료를 시작하는 것으로 보고되어있다. 치료 반응은 SVR 20~30%, ETR 35~60% 정도로 보고되고 있으며, SVR을 획득하면 생존기간이 연장되므로 치료반응은 중요하다. 이러한 치료반응의 예측인자로 유전자형, 바이러스량, 제공자 나이, 과거 인터페론 치료 경력 등이 있으며, 최근에는 12주째의 초기 바이러스반응과 4주째 초기 바이러스 반응이 중요하다고 보고되었다. 그러나, 페그인터페론/리바비린 치료 후 심각한 부작용이 빈번하게 발생하며 거부 반응 및 동종 면역 간염 등에 대한 면밀한 감시가 필요하므로 간이식 후 C형 간염의 치료는 전문센터에서 조심스럽게 이루어져야 할 것이다.

또한 최근 개발된 HCV 복제주기의 특정부위에 대한 표적치료제들이 추가적인 연구를 통하여 간이식 전후의 항바이러스 치료 효과 및 안전성을 높일 것으로 기대해 본다.

REFERENCES

- 1) Everson GT. Treatment of patients with hepatitis C virus on the waiting list. *Liver Transpl* 2003;9:S90-4.
- 2) Forns X, Navasa M, Rodés J. Treatment of HCV infection in patients with advanced cirrhosis. *Hepatology* 2004;40:498.
- 3) Crippin JS, McCashland T, Terrault N, Sheiner P, Charlton MR. A pilot study of the tolerability and efficacy of antiviral therapy in hepatitis C virus-infected patients awaiting liver transplantation. *Liver Transpl* 2002; 8:350-5.
- 4) Iacobellis A, Siciliano M, Perri F, Annicchiarico BE, Leandro G, Caruso N, et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin in patients with hepatitis C virus and decompensated cirrhosis: a controlled study. *J Hepatol* 2007;46: 206-12.

- 5) Tekin F, Gunsar F, Karasu Z, Akarca U, Ersoz G. Safety, tolerability, and efficacy of pegylated-interferon alfa-2a plus ribavirin in HCV-related decompensated cirrhotics. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:1081-5.
- 6) Thomas RM, Brems JJ, Guzman-Hartman G, Yong S, Cavaliere P, Van Thiel DH. Infection with chronic hepatitis C virus and liver transplantation: a role for interferon therapy before transplantation. *Liver Transpl* 2003;9: 905-15.
- 7) Roche B, Samuel D. Hepatitis C virus treatment pre- and post-liver transplantation. *Liver Int* 2012;32(Suppl 1):120-8.
- 8) McHutchison JG, Dusheiko G, Shiffman ML, Rodriguez-Torres M, Sigal S, Bourliere M, et al. Eltrombopag for thrombocytopenia in patients with cirrhosis associated with hepatitis C. *N Engl J Med* 2007;357:2227-36.
- 9) Garcia-Retortillo M, Forns X, Feliu A, Moitinho E, Costa J, Navasa M, et al. Hepatitis C virus kinetics during and immediately after liver transplantation. *Hepatology* 2002;35:680-7.
- 10) Chalasani N, Manzarbeitia C, Ferenci P, Vogel W, Fontana RJ, Voigt M, et al. Peginterferon alfa-2a for hepatitis C after liver transplantation: two randomized, controlled trials. *Hepatology* 2005;41:289-98.
- 11) Mazzaferro V, Tagger A, Schiavo M, Regalia E, Pulvirenti A, Ribero ML, et al. Prevention of recurrent hepatitis C after liver transplantation with early interferon and ribavirin treatment. *Transplant Proc* 2001;33:1355-7.
- 12) Shergill AK, Khalili M, Straley S, Bollinger K, Roberts JP, Ascher NA, et al. Applicability, tolerability and efficacy of preemptive antiviral therapy in hepatitis C-infected patients undergoing liver transplantation. *Am J Transplant* 2005;5:118-24.
- 13) Sugawara Y, Makuuchi M, Matsui Y, Kishi Y, Akamatsu N, Kaneko J, et al. Preemptive therapy for hepatitis C virus after living-donor liver transplantation. *Transplantation* 2004;78:1308-11.
- 14) Kuo A, Tan V, Lan B, Khalili M, Feng S, Roberts JP, et al. Long-term histological effects of preemptive antiviral therapy in liver transplant recipients with hepatitis C virus infection. *Liver Transpl* 2008;14:1491-7.
- 15) Castells L, Esteban JI, Bilbao I, Vargas V, Allende H, Ribera E, et al. Early antiviral treatment of hepatitis C virus recurrence after liver transplantation in HIV-infected patients. *Antivir Ther* 2006;11:1061-70.
- 16) Zimmermann T, Böcher WO, Biesterfeld S, Zimmermann A, Kanzler S, Greif-Higer G, et al. Efficacy of an escalating dose regimen of pegylated interferon alpha-2a plus ribavirin in the early phase of HCV reinfection after liver transplantation. *Transpl Int* 2007;20:583-90.
- 17) Wiesner RH, Sorrell M, Villamil F; International Liver Transplantation Society Expert Panel. Report of the first International Liver Transplantation Society expert panel consensus conference on liver transplantation and hepatitis C. *Liver Trans* 2003;9:S1-9.
- 18) Berenguer M, Palau A, Aguilera V, Rayón JM, Juan FS, Prieto M. Clinical benefits of antiviral therapy in patients with recurrent hepatitis C following liver transplantation. *Am J Transplant* 2008;8:679-87.
- 19) Picciotto FP, Tritto G, Lanza AG, Addario L, De Luca M, Di Costanzo GG, et al. Sustained virological response to antiviral therapy reduces mortality in HCV reinfection after liver transplantation. *J Hepatol* 2007;46:459-65.
- 20) Angelico M, Petrolati A, Lionetti R, Lenci I, Burra P, Donato MF, et al. A randomized study on peg-interferon alfa-2a with or without ribavirin in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C. *Journal of hepatology. J Hepatol* 2007;46:1009-17.
- 21) Carrión JA, Navasa M, García-Retortillo M, García-Pagan JC, Crespo G, Bruguera M, et al. Efficacy of antiviral therapy on hepatitis C recurrence after liver transplantation: a randomized controlled study. *Gastroenterology* 2007;132:1746-56.
- 22) Castells L, Vargas V, Allende H, Bilbao I, Luis Lázaro J, Margarit C, et al. Combined treatment with pegylated interferon (alpha-2b) and ribavirin in the acute phase of hepatitis C virus recurrence after liver transplantation. *J Hepatol* 2005;43:53-9.
- 23) Dumortier J, Scoazec JY, Chevallier P, Boillot O. Treatment of recurrent hepatitis C after liver transplantation: a pilot study of peginterferon alfa-2b and ribavirin combination. *J Hepatol* 2004;40:669-74.
- 24) Fernández I, Meneu JC, Colina F, García I, Muñoz R, Castellano G, et al. Clinical and histological efficacy of pegylated interferon and ribavirin therapy of recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Liver Transpl* 2006;12:1805-12.
- 25) Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) Hepatitis C Working Party, McCaughan GW, Omata M, Amarapurkar D, Bowden S, Chow WC, et al. Asian Pacific Association for the Study of the Liver consensus statements on the diagnosis, management and treatment of hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:615-33.
- 26) Mukherjee S, Lyden E. Impact of pegylated interferon alpha-2B and ribavirin on hepatic fibrosis in liver transplant patients with recurrent hepatitis C: an open-label series. *Liver Int* 2006;26:529-35.
- 27) Neumann U, Puhl G, Bahra M, Berg T, Langrehr JM, Neuhaus R, et al. Treatment of patients with recurrent hepatitis C after liver transplantation with peginterferon alfa-2B plus ribavirin. *Transplantation* 2006;82:43-7.
- 28) Sharma P, Marrero JA, Fontana RJ, Greenson JK, Conjeevaram H, Su GL, et al. Sustained virologic response to therapy of recurrent hepatitis C after liver transplantation is related to early virologic response and dose adherence. *Liver Transpl* 2007;13:1100-8.
- 29) Berenguer M, Aguilera V, Prieto M, Ortiz C, Rodríguez M, Gentili F, et al. Worse recent efficacy of antiviral therapy in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C: impact of donor age and baseline cirrhosis. *Liver Transpl* 2009;15:738-46.

- 30) Cescon M, Grazi GL, Cucchetti A, Vetrone G, Ravaioli M, Ercolani G, et al. Predictors of sustained virological response after antiviral treatment for hepatitis C recurrence following liver transplantation. *Liver Transpl* 2009;15:782-9.
- 31) Oton E, Barcena R, Moreno-Planas JM, Cuervas-Mons V, Moreno-Zamora A, Barrios C, et al. Hepatitis C recurrence after liver transplantation: viral and histologic response to full-dose PEG-interferon and ribavirin. *Am J Transplant* 2006;6:2348-55.
- 32) Roche B, Sebagh M, Canfora ML, Antonini T, Roque-Afonso AM, Delvart V, et al. Hepatitis C virus therapy in liver transplant recipients: response predictors, effect on fibrosis progression, and importance of the initial stage of fibrosis. *Liver Transpl* 2008;14:1766-77.
- 33) Selzner N, Renner EL, Selzner M, Adeyi O, Kashfi A, Therapondos G, et al. Antiviral treatment of recurrent hepatitis C after liver transplantation: predictors of response and long-term outcome. *Transplantation* 2009;88: 1214-21.
- 34) Wang CS, Ko HH, Yoshida EM, Marra CA, Richardson K. Interferon-based combination anti-viral therapy for hepatitis C virus after liver transplantation: a review and quantitative analysis. *Am J Transplant* 2006;6:1586-99.
- 35) Selzner N, Guindi M, Renner EL, Berenguer M. Immune-mediated complications of the graft in interferon-treated hepatitis C positive liver transplant recipients. *J Hepatol* 2011;55:207-17.
- 36) Lok AS, Gardiner DF, Lawitz E, Martorell C, Everson GT, Ghalib R, et al. Preliminary study of two antiviral agents for hepatitis C genotype 1. *N Engl J Med* 2012; 366:216-24.
- 37) Chayama K, Takahashi S, Toyota J, Karino Y, Ikeda K, Ishikawa H, 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.
- 38) Suzuki Y, Ikeda K, Suzuki F, Toyota J, Karino Y, Chayama K, et al. Dual oral therapy with daclatasvir and asunaprevir for patients with HCV genotype 1b infection and limited treatment options. *J Hepatol* [in press 2012 Nov 23].
- 39) Lawitz E, Poordad F, Kowdley KV, Cohen DE, Podsadecki T, Siggelkow S, et al. A phase 2a trial of 12-week interferon-free therapy with two direct-acting antivirals (ABT-450/r, ABT-072) and ribavirin in IL28B C/C patients with chronic hepatitis C genotype 1. *J Hepatol* [in press 2013 Feb 21].
- 40) Soriano V, Gane EJ, Angus P, Stickel F, Bronowicki JP, Roberts S, et al. Efficacy and safety of the interferon (IFN)-free combination of BI 201335 + BI 207127 ± ribavirin (RBV) in treatment-naïve patients with HCV genotype (GT) 1 infection and compensated liver cirrhosis: results from the SOUND-C2 study. *Hepatology* 2012;56(Suppl 1):234A.