

## HEPATITIS C

### Hepatitis crónica por virus C: pacientes con enfermedad leve

Juan Carlos Quer<sup>a</sup>, Moisés Diago<sup>b</sup>, Javier Crespo<sup>c</sup>, Javier García-Samaniego<sup>d</sup>, Rosa Morillas<sup>e</sup>, Raúl Andrade<sup>f</sup> y Miguel Ángel Simón<sup>g\*</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Joan XXIII, Tarragona, España

<sup>b</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General, Valencia, España

<sup>c</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España

<sup>d</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Carlos III, Madrid, España

<sup>e</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona (Barcelona), España

<sup>f</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España

<sup>g</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario, Zaragoza, España

#### PALABRAS CLAVE

Boceprevir;  
Hepatitis crónica;  
Interferón;  
Ribavirina;  
Telaprevir;  
Virus de la hepatitis C

#### Resumen

La infección crónica por el virus de la hepatitis C cursa habitualmente de forma asintomática. El grado de lesión hepática observado en estos pacientes en el momento de su diagnóstico es variable, y la mayoría de ellos presenta una enfermedad leve desde el punto de vista histopatológico. Se han descrito una serie de factores que se correlacionan con la progresión de la fibrosis en los pacientes con fibrosis leve: la edad en el momento del diagnóstico, la duración de la infección, el sexo masculino, la coinfección con el virus de la inmunodeficiencia humana, los niveles de transaminasas durante el seguimiento, el consumo de alcohol, factores metabólicos como la diabetes y el sobrepeso, la actividad necroinflamatoria en la biopsia inicial y el grado de esteatosis.

En los pacientes con genotipo 1, el tratamiento con interferón pegilado y ribavirina ha sido el tratamiento estándar de los pacientes con infección por virus de la hepatitis C. Sin embargo, la asociación con inhibidores de la proteasa de primera generación, boceprevir o telaprevir, aumenta de forma notable la tasa de respuesta. En el caso de los pacientes con fibrosis moderada cabe destacar, además de su eficacia, la buena tolerancia. Actualmente, el tratamiento con biterapia debe reservarse para aquellos pacientes con buenos predictivos basales de respuesta y/o contraindicación para el tratamiento con telaprevir o boceprevir.

En los pacientes con genotipos diferentes al 1, el tratamiento estándar sigue siendo la combinación de interferón pegilado y ribavirina, si bien el desarrollo de nuevos antivirales de acción directa como el sofosbuvir y el simeprevir cambiarán las estrategias en estos pacientes.

La decisión de esperar a los nuevos tratamientos es compleja por cuanto desconocemos la fecha en la que estarán disponibles; asimismo, debemos tener en cuenta que el precio elevado limitará las posibilidades de su uso.

© 2014 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: masimonmarco@gmail.com (M. Á. Simón).

**KEYWORDS**

Boceprevir;  
Chronic hepatitis;  
Interferon;  
Ribavirin;  
Telaprevir;  
Hepatitis C virus

**Chronic hepatitis C: patients with mild disease****Abstract**

Chronic hepatitis C virus infection is usually asymptomatic. The severity of the hepatic lesion in these patients at diagnosis varies and, from the histopathologic point of view, most have mild disease. A series of factors have been described that correlate with the progression of fibrosis in patients with mild fibrosis: age at diagnosis, the duration of the infection, male sex, HIV coinfection, transaminase levels during follow-up, alcohol consumption, metabolic factors such as diabetes and overweight, necroinflammatory activity in the initial biopsy, and the degree of steatosis.

In patients with genotype 1 hepatitis C infection, the standard treatment has been pegylated interferon and ribavirin. However, response rates are markedly increased by concomitant use of first-generation protease inhibitors, boceprevir or telaprevir. In patients with moderate fibrosis, these drugs are well tolerated, in addition to being effective. Currently, dual therapy should be reserved for patients with good baseline predictive factors of response and/or contraindications for treatment with telaprevir or boceprevir.

In patients with genotypes other than genotype 1, the standard treatment continues to be the combination of pegylated interferon and ribavirin, although the development of new direct-acting antiviral agents such as sofosbuvir and simeprevir will change the strategies used in these patients.

The decision to wait for the new treatments is complex because their release date is unknown; likewise, their high cost will limit the possibilities for their use.

© 2014 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Historia natural del paciente con fibrosis leve. ¿Qué factores se asocian con la progresión del daño hepático?

La infección crónica por el virus de la hepatitis C (HC VHC) cursa habitualmente de forma asintomática. El grado de lesión hepática observado en estos pacientes en el momento de su diagnóstico es variable, y la mayoría de ellos presenta una enfermedad leve desde el punto de vista histopatológico, caracterizada por la ausencia de fibrosis (F0) o por su presencia limitada a las áreas portales (F1).

Existen múltiples evidencias de que en los pacientes con HC VHC y fibrosis leve la lesión no siempre se mantiene estable, ya que puede progresar con intensidad y rapidez variables<sup>1-5</sup>. Los datos reportados varían dependiendo del intervalo de tiempo entre las biopsias realizadas. Algunos estudios describen que, tras un período medio de 3,2 años, en un 32% de los casos se producirá progresión del estadio de la fibrosis, pero solo el 2% evolucionarán a grados avanzados de lesión (F3 y F4), mientras que en otros, en los que el intervalo sería más largo (entre 7 y 11 años), estos valores serían del 60% y del 27%, respectivamente<sup>3,5</sup>. Un dato relevante es que el grado de progresión es mayor en pacientes con lesión F1 en la biopsia inicial que en los que son F0, detectándose casos de fibrosis grave solo en este grupo de pacientes, especialmente en aquellos con transaminasas elevadas<sup>5</sup>.

Se han descrito una serie de factores que se relacionan con la progresión de la fibrosis en pacientes con HC VHC y fibrosis leve: la edad del diagnóstico, la duración de la infección, el sexo masculino, la inmunodepresión (virus de la inmunodeficiencia humana, VIH), los niveles de transamina-

sas durante el seguimiento, el consumo de alcohol, factores metabólicos como la diabetes y el sobrepeso, la actividad necroinflamatoria en la biopsia inicial y el grado de esteatosis<sup>6,7</sup>.

La edad de la infección es un factor fundamental en relación con la progresión de la enfermedad; en este sentido, se considera que la probabilidad de progresión anual es hasta 300 veces superior entre los 61 y los 70 años, que entre los 21 y los 40 años<sup>8,9</sup>. Este hecho se ha asociado con la mayor vulnerabilidad a los factores ambientales (especialmente al estrés oxidativo), la inmunodepresión relativa y la asociación de factores metabólicos (sobrepeso, resistencia a la insulina).

Diversos estudios relacionan el grado de lesión hepática con las cifras de transaminasas<sup>5,8,10-12</sup>, y han observado que la mayoría de los pacientes con HC VHC que presentan niveles de transaminasas persistentemente normales son F0 (30%) o tienen fibrosis leve (41%). En los enfermos con niveles de transaminasas elevados, estos valores son del 4% y del 26%, respectivamente. Sin embargo, el 18-22% de los pacientes con transaminasas persistentemente normales pueden presentar fibrosis significativa (F2-F3) en la biopsia, especialmente los de mayor edad. Cuando se valora el riesgo de progresión de la fibrosis es importante diferenciar a los pacientes con transaminasas estrictamente normales (por debajo de 26 UI/l en varones y de 23 UI/l en mujeres) de los que presentan cifras consideradas como normales (< 40 UI/l) pero por encima de estos valores, en los que el riesgo de progresión es mayor<sup>13</sup>.

El consumo de alcohol también se asocia con un mayor riesgo de progresión de la enfermedad. Así, se considera

que un consumo superior a 40-50 g de alcohol al día aumenta significativamente este riesgo, especialmente en pacientes con esteatosis<sup>8,14,15</sup>.

Existe controversia en relación con la influencia de la esteatosis en la progresión de la fibrosis. La evolución de la lesión hepática parece ser más rápida cuando existe esteatosis, aunque esta relación se minimiza cuando se ajustan los resultados con respecto al índice de masa corporal (IMC) y la glucemia<sup>16</sup>.

Existen dudas sobre la influencia de los factores relacionados con el virus y el riesgo de progresión, pero se han reportado datos que sugieren que el genotipo 3 se asocia con un mayor riesgo de progresión de la fibrosis que el resto de genotipos, especialmente en la población de adictos a drogas por vía parenteral<sup>17,18</sup>.

En conclusión, en los pacientes con HC VHC y fibrosis leve la lesión puede progresar y hacerlo de forma variable, siendo esta progresión más rápida y frecuente en pacientes que son F1 que en aquellos sin fibrosis (F0) y en los que tienen transaminasas persistentemente elevadas. Hasta un 50% de los pacientes con fibrosis leve evolucionarán a estadios de fibrosis más avanzada (F2-F3) tras un período de 5-10 años, y algunos pueden llegar a desarrollar cirrosis a los 15-20 años. Esta progresión puede acelerarse en los pacientes infectados a mayor edad, en los inmunodeprimidos, en aquellos que consumen alcohol y en los que presentan factores de riesgo metabólico que favorezcan la infiltración grasa del hígado (sobrepeso, resistencia a la insulina, diabetes). El análisis individualizado de cada paciente es importante para establecer el riesgo de progresión de la lesión hepática y fundamental a la hora de tomar decisiones en cuanto a tratar o esperar.

### Los pacientes con genotipo 1 y fibrosis leve, ¿pueden esperar a los nuevos tratamientos o se deben tratar ahora?

Una recomendación de las guías de tratamiento de la HC VHC es que todos los pacientes son candidatos a tratamiento<sup>19</sup>. Con la llegada de la triple terapia este criterio ha sufrido modificaciones, ya que la triple terapia tiene un elevado precio, así como más efectos secundarios, lo que ha llevado a que en algunos países esta se reserve a los pacientes F3 y F4, y en los pacientes con poca fibrosis (F0-F1 y F2) se recomienda esperar a nuevos tratamientos por dos razones:

- La historia natural de la HC VHC muestra una lenta progresión de la enfermedad en la mayoría de los casos y en ausencia de otros cofactores (alcohol, coinfección por el VIH, etc.).

- Además, la existencia de antivirales de acción directa, cuya combinación entre ellos con o sin ribavirina y sin interferón han mostrado elevadas tasas de respuesta y con muy buena tolerancia, ha llevado a dar más consistencia a mantener una actitud expectante en algunos de estos pacientes con lesión más leve.

Ante un paciente con HC VHC genotipo 1 y fibrosis leve en la biopsia o con el Fibroscan®, el médico debe sopesar las

ventajas y los inconvenientes de tratar inmediatamente al paciente o esperar.

Entre las ventajas cabe mencionar:

- La eficacia del tratamiento es superior cuando la fibrosis es leve, lo cual es aplicable tanto con la doble como con la triple terapia. Es destacable la alta eficacia de la triple terapia en pacientes no tratados y en recidivantes.

- La eficacia del tratamiento es superior cuanto más precoz sea el mismo.

- La tolerancia del tratamiento suele ser mejor en el paciente con menos lesión.

Son argumentos en contra de tratar inmediatamente los siguientes:

- Se van a instaurar nuevos tratamientos a medio plazo que presentarán tasas de eficacia superiores y muchos menos efectos adversos. Sin embargo, las dudas acerca de cuándo podremos disponer de ellos, así como la posible imposición de limitaciones a la prescripción por su elevado precio, nos llevan a una gran incertidumbre acerca de su aplicabilidad en muchos países.

- La progresión de la fibrosis en los pacientes con estadios iniciales es lenta.

- Tenemos pacientes intolerantes al interferón o con contraindicación al mismo.

- La triple terapia actual presenta efectos adversos e interacciones importantes en muchos casos que limitan su aplicabilidad.

Finalmente, debemos considerar otros factores:

- La predisposición del paciente, así como la existencia de otros factores como manifestaciones extrahepáticas, planificación de embarazo y pánico a contagiarse, que pueden ser determinantes en la decisión de tratar.

- La posibilidad de administrar triple terapia, que en el caso de España sería a pacientes F2 con genotipos CT o TT.

- El polimorfismo de la IL28: si el paciente tiene genotipo CC, con doble terapia vamos a conseguir una elevada tasa de respuesta, con lo que la disposición al tratamiento es mayor.

- El grado de fibrosis: existe una mayor disposición a tratar al paciente F2, incluso con doble terapia (si no cumple el requisito de triple), en tanto que si el paciente es F1 o F0 se podría, en general, adoptar una actitud de espera y valorar periódicamente la progresión.

### Eficacia y seguridad de la terapia triple en pacientes con fibrosis moderada

Alrededor del 2-3% de la población mundial está infectada por el VHC, lo que representa unos 180 millones de personas infectadas, con 3 millones de nuevos casos de infección anualmente. El 70% padecerá una hepatitis crónica y, de estos, cerca del 25% desarrollará una cirrosis a largo plazo. Esta se asocia con una mortalidad del 3%, tanto por descompensaciones como por un carcinoma hepatocelular. Los nuevos antivirales de acción directa han supuesto un cambio de

paradigma, una nueva era, en el tratamiento de la HC VHC genotipo 1. Los estudios en fase III han demostrado que la terapia triple es capaz de inducir la respuesta viral sostenida (RVS) en cerca del 67-75% de los pacientes *naive* y en más del 80% de los pacientes recidivantes<sup>20-24</sup>. Los resultados son más pobres en los pacientes sin respuesta previa al tratamiento antiviral basado en doble terapia. Estos resultados mejoran de forma relevante y significativa la eficacia del tratamiento de la HC VHC genotipo 1 respecto a los regímenes basados en interferón pegilado y ribavirina a expensas de un ligero, pero no despreciable, aumento de la toxicidad (principalmente mayor grado de anemia, reacciones dermatológicas e infecciones)<sup>20-24</sup>. En España, se da la circunstancia de que las autoridades sanitarias, en un contexto de escasez de recursos, han establecido unas guías terapéuticas que favorecen el tratamiento de aquellos pacientes con enfermedad más avanzada (fibrosis F3 y F4) en detrimento de los que tienen una enfermedad menos avanzada (F0-F2)<sup>25</sup>. Durante el último congreso de la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH) se presentaron los resultados de un estudio cuyo objetivo principal fue comparar la eficacia y la seguridad de la triple terapia basada en telaprevir en pacientes con fibrosis igual o inferior a F2 con la eficacia y la seguridad de la triple terapia basada en telaprevir en pacientes con fibrosis avanzada (F3 y F4)<sup>26</sup>. Este trabajo, llevado a cabo en 23 hospitales españoles, incluyó 582 pacientes distribuidos en dos grupos (214 pacientes con fibrosis F2 y 368 pacientes con fibrosis F3 y F4). La eficacia global del tratamiento en términos de RVS en la semana 12 ( $n = 582$ ) fue del 81,6% en los pacientes F2 y del 73,3% en los sujetos F3/F4 ( $p = 0,01$ ). Cuando subdividimos a los pacientes en función del grado de fibrosis y el tipo de respuesta al tratamiento previo, observamos una RVS 12 en el 78,3-60% de los pacientes previamente no tratados (F2 frente a F3/F4), en el 88,7-78% (F2 frente a F3/F4) para los recidivantes, en el 63,5-65% en respondedores previos parciales (F2 frente a F3/F4) y un excelente 66,7-41,5% (F2 frente a F3/F4) en los no respondedores (fig. 1). Las únicas variables que se asociaron de forma independiente con la RVS 12 fueron la existencia de una fibrosis moderada ( $p = 0,014$ ; *odds ratio* [OR] 1,61, intervalo de confianza [IC] del 95% 1,06-2,46) y el tratamiento de pacientes con una recidiva a un tratamiento previo ( $p = 0,0001$ ; OR 2,43; IC del 95% 1,56-3,7). Un análisis específico de eficacia en los pacientes mayores de 60 años no demostró diferencias con respecto a los sujetos más jóvenes. El tratamiento se suspendió en el 16% de los pacientes F2 y en el 26,7% de los pacientes F3/F4 ( $p < 0,0001$ ), siendo asimismo los efectos secundarios más significativos en los pacientes con una fibrosis avanzada.

Este estudio multicéntrico demuestra las elevadas eficacia y seguridad de la triple terapia en la práctica clínica real tanto en pacientes con fibrosis moderada como con fibrosis avanzada, aunque en los primeros los resultados son especialmente brillantes. Y estos datos son de gran relevancia ya que, probablemente, este es el estudio más extenso en práctica clínica real del que se han comunicado resultados definitivos, toda vez que el estudio TARGET (con un número claramente mayor de pacientes) y la cohorte alemana (con un número similar) no han comunicado los resultados definitivos. En general, la comparación de la eficacia (ensa-

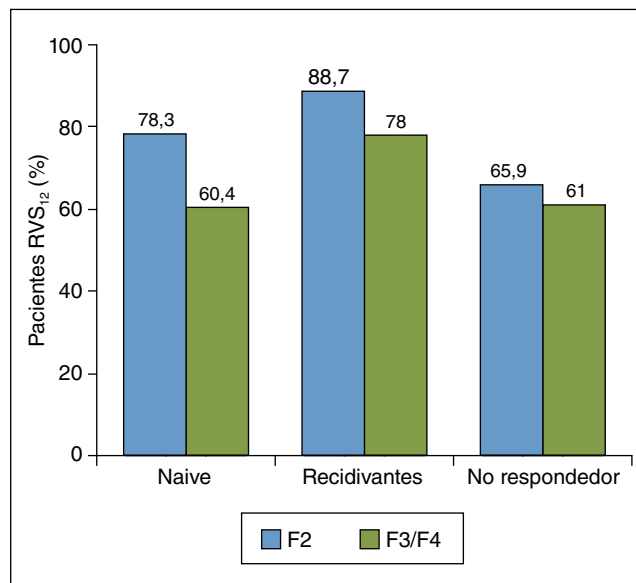


Figura 1 Respuesta viral sostenida (RVS<sub>12</sub>) en pacientes F2 y F3-4 con la terapia triple basada en telaprevir.

ayos clínicos) con la eficiencia (práctica real) suele ser favorable a la primera; sin embargo, un hecho, que desde nuestro punto de vista es de extraordinaria importancia, es la elevada eficiencia obtenida en particular en sujetos con fibrosis moderada. Esta eficiencia es comparable, en cualquier caso, con la eficacia obtenida en los ensayos de registro; y se consigue a pesar de un genotipo de la interleucina 28B (IL28B) desfavorable en la mayoría de los casos e independientemente del subtipo del VHC (1a frente a 1b). Además, se consiguió acortar el tratamiento en la mayoría de los pacientes con fibrosis moderada.

Otro aspecto relevante que observamos fue un número de efectos adversos graves o muy graves bajo en los dos grupos de pacientes, pero particularmente en los sujetos con una enfermedad menos avanzada. Quizás, la gran experiencia de la mayor parte de los médicos que han intervenido en este estudio justifica este resultado. Evidentemente, el conocimiento por parte de los investigadores de los graves efectos secundarios que se observan en los pacientes que presentan simultáneamente unos valores de plaquetas menores de 90.000 mm<sup>3</sup> y albúmina inferior a 35 g/l, motivó que estos pacientes no iniciaran el tratamiento<sup>27</sup>.

Una cuestión básica que los clínicos han afrontado durante los últimos meses, y que probablemente deberán seguir estudiando en los próximos años, es la que se refiere a la posibilidad de tratar a los pacientes en este momento o esperar la llegada de las nuevas generaciones de fármacos. En esta decisión se deben valorar múltiples variables: a la hora de decidir entre esperar nuevas terapias (todavía no accesibles en algunos países de Europa, como el nuestro, y con un elevado precio) es probable que debamos prestar especial atención a algunas de las siguientes variables, algunas de las cuales comentaremos a continuación.

La cinética viral durante las primeras semanas de tratamiento, la carga viral, el subtipo del VHC, el genotipo de la IL28B, el grado de fibrosis y el tipo de respuesta al tratamiento previo, son algunas de ellas. Es evidente que deter-

minadas combinaciones de estos factores pueden dar como resultado tasas de RVS en la práctica real superiores al 90%, similares a los mejores resultados publicados para los tratamientos libres de interferón<sup>28</sup>. Por otro lado, en los pacientes F2 previamente no tratados y recidivantes se consigue acortar el tratamiento en dos tercios de los casos. E incidiendo más en la posibilidad de acortar el tratamiento, un subgrupo de pacientes con genotipo CC consigue tasas de RVS en tratamientos con una duración de 12 semanas, convirtiéndose a la triple terapia en un tratamiento corto, relativamente cómodo y extraordinariamente eficaz en cerca del 20% de los pacientes *naïve* con fibrosis no avanzada. Por el contrario, los pacientes con alta carga viral, respondedores nulos y cirróticos, probablemente constituyan un subgrupo de pacientes en los que la triple terapia ya no tiene lugar. Pero, sin duda, el potencial retraso en la aprobación de fármacos por los diferentes órganos reguladores de cada país y la posibilidad de progresión de la fibrosis también deben influir en nuestra decisión<sup>29</sup>. Muchos estudios previos han demostrado cómo la HC VHC es capaz de progresar con relativa rapidez en pacientes con fibrosis avanzada. Aunque la información es más escasa en los pacientes con fibrosis moderada, no cabe duda de que está demostrada la relativamente rápida progresión de la misma en algunos casos, particularmente si existe una coinfección por el VIH. Finalmente, siempre existe un riesgo de infraestimación de la fibrosis, que incrementa de forma muy poco adecuada para el paciente el riesgo de cirrosis, descompensación y carcinoma hepatocelular.

Teniendo en cuenta nuestra situación económica y una probabilidad de RVS del 90% en algunos subgrupos de pacientes, la triple terapia puede ser una excelente primera línea de tratamiento para pacientes que toleren el interferón y sean sensibles al mismo, incluso con el advenimiento de las nuevas terapias. Además, y dado que en España no se ha alcanzado el pico de pacientes con cirrosis, el tratamiento inmediato del mayor número de pacientes con fibrosis moderada quizás reduzca la magnitud del pico de pacientes con cirrosis<sup>29</sup>. Expresado de otra forma, aunque los nuevos antivirales directos sean capaces de curar la infección en cualquier estadio de la enfermedad, ¿por qué esperar a que los pacientes desarrollen cirrosis para tratarlos y no poder eliminar por completo el riesgo de carcinoma hepatocelular?

En resumen, los pacientes con una fibrosis moderada tienen una probabilidad mayor de alcanzar la RVS y una menor tasa de efectos adversos y suspensión del tratamiento que los pacientes con una fibrosis avanzada. Probablemente, en este momento y hasta la aprobación de los nuevos antivirales por parte de nuestros organismos reguladores, los pacientes con fibrosis moderada constituyen el subgrupo ideal de tratamiento, con un equilibrio muy adecuado entre riesgo y beneficio del tratamiento.

### **¿Es la biterapia un tratamiento vigente para pacientes con fibrosis leve? ¿Hay diferencias con la triple terapia?**

Hasta hace 2 años, el tratamiento estándar de la HC VHC consistía en la combinación de interferón pegilado y ribavirina. Esta pauta terapéutica conseguía la curación en el 50%

de los pacientes con genotipo 1, el más prevalente en nuestro medio. A finales de 2011 se aprobaron los dos primeros antivirales orales -telaprevir y boceprevir, ambos inhibidores de la proteasa del VHC- para el tratamiento de la hepatitis C, y desde la primera mitad de 2012 ambos fármacos están disponibles en nuestro país para los pacientes con genotipo 1. En esas fechas, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) elaboró un documento de recomendaciones en el que se establecían las indicaciones para la prescripción de las nuevas terapias triples, tanto para enfermos previamente no tratados como para los pretratados<sup>25</sup>. En el caso de los primeros, el tratamiento triple no se recomienda para los pacientes con fibrosis mínima o ausente (F0-F1), y para los pacientes con estadio 2 de fibrosis se contempla la posibilidad de prescribir terapia doble si el paciente presenta un perfil favorable de respuesta (IL28B genotipo CC). Para los enfermos tratados previamente, el documento no establece limitación por el estadio de fibrosis para la indicación de la terapia triple en el caso de los recidivantes, pero no lo recomienda para los pacientes F0-F1 con respuesta parcial o nula.

Las recientes guías de la *European Association for the Study of the Liver*<sup>30</sup> también se refieren al papel potencial de la terapia doble en determinados grupos de pacientes con factores predictivos de respuesta viral rápida (RVR) y, por extensión, de RVS. Algunos de estos pacientes, además, pueden presentar contraindicaciones a los inhibidores de la proteasa o tener otras comorbilidades que pueden requerir tratamientos con medicamentos con interacciones potenciales con aquellos. De los subanálisis de los estudios de registro de boceprevir, sabemos que la tasa de curación en los pacientes con genotipo favorable de la IL28B tratados con terapia doble es similar a la de los que reciben terapia triple con boceprevir, y otro tanto puede decirse de los pacientes que alcanzan una RVR<sup>24,31</sup>. Ello justificaría la realización de *lead-in* y la indicación de terapia doble en todos los pacientes con RVR. A favor de esta estrategia hay obvias razones de coste y seguridad, dado que las pautas de terapia triple con telaprevir o boceprevir provocan un mayor número de efectos adversos que la doble combinación de interferón pegilado y ribavirina. Por el contrario, la principal ventaja de la terapia triple en el grupo de pacientes con fibrosis leve es la posibilidad de acortar el tratamiento en la mayoría de ellos (a 24 semanas con telaprevir y a 28 con boceprevir), mientras que en los regímenes de tratamiento doble el acortamiento del tratamiento solo es posible en los pacientes con RVR que tienen cifras basales de viremia inferiores a 400.000 UI/ml y no tienen otros predictivos negativos de RVR. Además, en los pacientes con el polimorfismo CC de la IL28B todavía es posible acortar aún más el tratamiento, de acuerdo con los datos del estudio CONCISE<sup>32</sup>, en el que una duración de 12 semanas del tratamiento triple con telaprevir en pacientes con genotipo CC con RVR proporcionó una tasa de curación del 87%.

En resumen, los datos disponibles en la actualidad refuerzan el papel de la terapia triple en todos los pacientes con genotipo 1 en comparación con la antigua terapia doble. Esta afirmación cobra aún más valor de cara al próximo escenario de tratamiento de la hepatitis C con antivirales más potentes y mejor tolerados. La combinación de interferón pegilado y ribavirina solo debe reservarse en este mo-

mento para los pacientes con buenos predictivos basales de respuesta y/o contraindicación para el tratamiento con telaprevir o boceprevir.

### Factores predictivos de respuesta en pacientes con fibrosis leve. ¿Son similares para biterapia o terapia triple?

No se ha efectuado ningún estudio dirigido a investigar los factores predictivos de respuesta en pacientes con fibrosis leve infectados por el VHC. Por ello, repasaremos los factores predictivos de respuesta independientemente del grado de fibrosis.

#### Factores predictivos de respuesta a la biterapia

Se han identificado diferentes circunstancias relacionadas con la ausencia de respuesta: factores dependientes del virus (genotipos 1 y 4 y carga viral elevada) y factores dependientes del huésped (edad > 40 años, presencia de síndrome metabólico, fibrosis avanzada y factores genéticos) (tabla 1)<sup>27</sup>. En cuanto al sexo, las mujeres parecen presentar mejor respuesta. El polimorfismo de la IL28B es el factor predictivo basal más potente de RVS<sup>33-37</sup>. El valor predictivo de la IL28B mejora más si se determinan los valores séricos de la IP-10 (interferón- $\gamma$ -inducible proteína 10)<sup>38</sup>. Así, la RVS del genotipo CC de la IL28B aumenta del 79% si la IP-10 es superior a 600 pg/ml al 89% si es inferior a 600 pg/ml y, lo que es más importante, aumentan las posibilidades de RVS en los pacientes portadores de los alelos no favorables de la IL28B (del 20% al 48% en el genotipo TT según la IP-10 sea mayor o menor de 600 pg/ml, y del 24% al 64% en el genotipo CT). Recientemente, los anticuerpos anti-E1E2 parecen relacionarse estrechamente con el resultado y predecir la eliminación completa de VHC<sup>39</sup>.

**Tabla 1** Factores predictivos de respuesta al tratamiento con interferón pegilado y ribavirina

Factores dependientes del virus
- Genotipo virus de la hepatitis C
- Carga viral basal
Factores dependientes del huésped
- Raza
- Edad
- Sexo
- Índice de masa corporal/Obesidad
- Resistencia a la insulina
- Estadio de fibrosis
- Esteatosis
- Niveles basales de $\gamma$ -glutamyl-transferasa y de plaquetas
- Coinfección virus de la inmunodeficiencia humana
- Genotipo de la IL28B (CC, TT o CT)
Factores relacionados con el tratamiento
- Respuesta viral rápida
- Respuesta viral temprana completa o parcial

**Tabla 2** Factores predictivos de respuesta a la triple terapia con telaprevir

Edad menor de 40 años
Sexo femenino
Genotipo 1b
Ausencia de cirrosis
Genotipo IL28B CC
Respuesta viral durante el tratamiento:
- Presentar una respuesta viral rápida expandida, ARN-VHC indetectable en la semana 4 y la semana 12 de triple terapia

**Tabla 3** Factores predictivos de respuesta a la triple terapia con boceprevir

Ausencia de cirrosis
Genotipo IL28B CC
Carga viral basal baja ( $\leq 400.000$ UI/ml)
Respuesta viral durante el tratamiento:
- Disminución en el nivel de ARN del VHC de 1 $\log_{10}$ o más al final de las 4 semanas de <i>lead in</i>
- Nivel de ARN-VHC indetectable en la semana 8 (4 semanas después de iniciar la administración de boceprevir)

En cuanto a la cinética de la respuesta viral durante el tratamiento, conseguir una RVR (ARN-VHC indetectable a la semana 4 del tratamiento) es el factor predictivo más importante de RVS<sup>40</sup>. Además, se ha observado que la variación en la IL28B también influye en la cinética de la respuesta viral al tratamiento<sup>41,42</sup>.

#### Factores predictivos de respuesta a la terapia triple

Los factores pretratamiento predictivos de RVS en los pacientes tratados con telaprevir (tabla 2) se han analizado en los estudios fase III. La RVS se asoció a edad < 40 años, sexo femenino, ausencia de fibrosis avanzada, IMC < 25 kg/m<sup>2</sup> y genotipo 1b frente a 1a<sup>43</sup>. La IL28B es también un factor predictivo importante de respuesta al tratamiento. En el estudio ADVANCE, la RVS con terapia triple fue del 90%, 71% y 73% en los pacientes con genotipos CC, CT y TT, respectivamente<sup>44</sup>.

Tanto en el estudio ADVANCE<sup>43</sup> como en el ILLUMINATE<sup>45</sup> la respuesta viral durante el tratamiento se correlacionó intensamente con la probabilidad de RVS, siendo la RVRe (respuesta viral rápida extendida: ARN-VHC indetectable en las semanas 4 y 12) el principal factor predictivo para conseguir una RVS. Los resultados de estos estudios indican que cuando se obtiene una RVRe con telaprevir, la posibilidad de RVS es muy elevada, alrededor del 90%, y que es suficiente un tratamiento de 24 semanas.

Los factores predictivos de respuesta a la triple terapia con boceprevir (tabla 3) se analizaron en el estudio SPRINT-2<sup>24</sup>.



La tasa de RVS fue superior en los pacientes con IL28B CC (80%), en comparación con los pacientes con genotipos CT (71%) y TT (59%). Un estudio retrospectivo sobre factores predictivos de respuesta en los pacientes *naive* tratados con boceprevir identificó la carga viral basal baja ( $\leq 400.000$  UI), la IL28B CC, la ausencia de cirrosis, el genotipo 1b y no ser afroamericano como factores predictivos independientes de RVS<sup>46</sup>. Además, una disminución en el nivel de ARN-VHC  $\geq 1 \log_{10}$  al final de las 4 semanas de *lead in*<sup>46,47</sup>, independientemente del genotipo de IL28B, y obtener un nivel de ARN-VHC indetectable en la semana 8 (4 semanas después de iniciar tratamiento con boceprevir) son variables fuertemente predictivas de RVS.

### Factores predictivos de respuesta. ¿Son similares para biterapia o terapia triple?

Los factores pretratamiento predictivos de RVS en los pacientes tratados con terapia triple son bastante similares a los de los pacientes tratados con biterapia, a excepción de la resistencia a la insulina. Mientras que en pacientes tratados con biterapia la resistencia a la insulina es un factor predictivo negativo de RVS, no parece tener un impacto significativo sobre la RVS en los pacientes tratados con terapia triple con telaprevir<sup>48</sup>. Si bien en la biterapia la IL28B es el factor predictivo pretratamiento basal más potente de RVS, su relevancia es más limitada en la terapia triple<sup>39</sup>.

En cuanto a la respuesta viral durante el tratamiento, la eficacia de la RVR en predecir la RVS es el principal factor predictivo de conseguir una RVS tanto en pacientes tratados con biterapia como con terapia triple. Conseguir una RVR durante el tratamiento con interferón pegilado y ribavirina, una RVR durante el tratamiento con telaprevir o una disminución del ARN-VHC  $\geq 1 \log_{10}$  tras las 4 semanas de *lead in* y obtener un nivel de ARN-VHC indetectable en la semana 8 (4 semanas después de iniciar el tratamiento con boceprevir) en los pacientes tratados con boceprevir, se correlaciona intensamente con la probabilidad de conseguir una RVS.

### Pacientes con genotipos 2, 3 y 4 y fibrosis leve. ¿Debemos tratar a estos pacientes?

El tratamiento actual de los pacientes con hepatitis crónica C y genotipo diferente al 1 (2, 3 y 4) fue establecido mediante ensayos clínicos realizados hace una década<sup>27,49</sup>, y se basa en la combinación de interferón pegilado y ribavirina. En el estudio de Haziannis et al<sup>49</sup> se demostró que el tratamiento dual durante 24 semanas en los pacientes con genotipos 2 y 3 tenía una eficacia similar al de 48 semanas, y que una dosis fija de ribavirina de 800 mg/día fue tan eficaz como una dosis ajustada al peso, y por ello este régimen ha permanecido como el estándar de tratamiento en este subgrupo de pacientes con tasas de eficacia del 76% al 82%. Estudios posteriores han evaluado la eficacia de regímenes duales de duración más corta basándose en la cinética viral. Una RVR, que es altamente predictiva de RVS, se consigue en el 66% de los pacientes con genotipos 2 y 3. Consecuentemente, en algunos estudios se han evaluado regímenes de 12 a 16 semanas<sup>50,51</sup>. En estos estudios, en los que la ribavirina se administró ajustada al peso, las tasas de RVS fueron

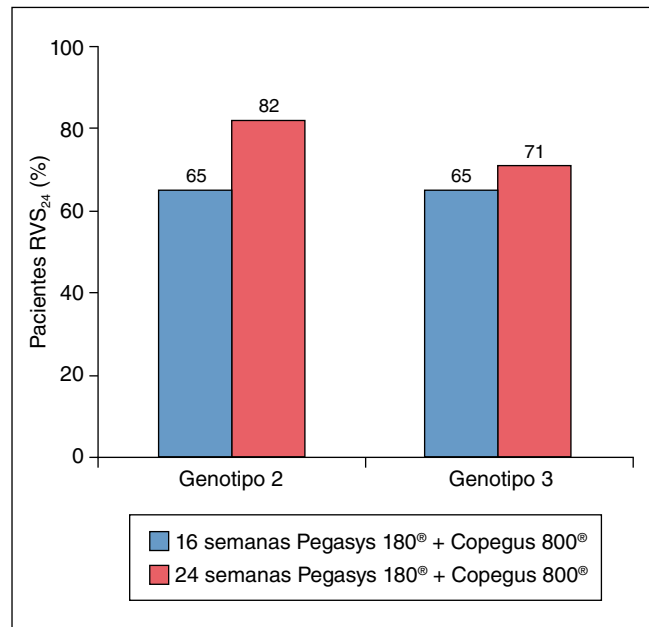


Figura 2 Ensayo ACCELERATE: respuesta viral sostenida según el genotipo.

equivalentes a las alcanzadas con el régimen de 24 semanas, aunque la tasa de recidiva fue significativamente más elevada (hasta un 30%)<sup>50,51</sup>. Los factores asociados a RVS utilizando los regímenes de corta duración fueron genotipo 2, baja carga viral basal ( $\leq 800.000$  UI/ml) y ausencia de cirrosis o fibrosis en puentes<sup>52</sup>. El ensayo ACCELERATE, que incluyó una cohorte muy amplia de pacientes, no consiguió confirmar la eficacia equivalente de los regímenes de corta duración<sup>53</sup>, probablemente porque en este último se usaron dosis fijas de 800 mg de ribavirina. En un amplio estudio de práctica clínica llevado a cabo en Europa, la pauta de 16 semanas se mostró igual de eficaz que la de 24 semanas cuando la ribavirina se administró ajustada al peso, pero solo cuando los pacientes habían alcanzado una RVR, aunque nuevamente la recidiva fue del 30% (casi doblando la del régimen de 24 semanas)<sup>54</sup> (fig. 2). Por ello, las guías de práctica clínica no recomiendan pautas de corta duración en los genotipos 2 y 3, excepto cuando el paciente muestre mala tolerancia al interferón y siempre que haya alcanzado una RVR y no existan otros factores predictivos de mala respuesta como fibrosis avanzada o resistencia insulínica<sup>19,55</sup>. En pacientes con genotipo 3 y alta carga viral, la respuesta al régimen dual de 24 semanas es pobre y se recomienda considerar una pauta de 48 semanas<sup>19</sup>. La dosis de ribavirina deberá ajustarse al peso cuando el IMC sea  $> 25$  o existan factores de mala respuesta como edad, fibrosis avanzada, síndrome metabólico o resistencia insulínica<sup>19</sup>.

El genotipo 4 es predominante en Egipto y minoritario en España y occidente en general. Un metaanálisis de seis ensayos aleatorios concluyó que la combinación de interferón pegilado alfa-2a y ribavirina ajustada al peso durante 48 semanas era el régimen más adecuado para este genotipo, con tasas de RVS que oscilan entre el 43% y el 70%<sup>56</sup>. Un estudio posterior demostró una eficacia similar de una pauta con interferón pegilado alfa-2b y 36 semanas de duración<sup>57</sup>.

La llegada de la primera generación de inhibidores de la proteasa, telaprevir y boceprevir, asociados a la terapia dual ha mejorado las tasas de curación de pacientes con genotipo 1<sup>58</sup>, aunque la priorización en España de pacientes con fibrosis avanzada suponga una reducción esperable de la eficacia. No obstante, el desarrollo de nuevos antivirales orales para genotipos distintos al 1 sigue un curso más lento. Esto plantea la disyuntiva para casos de fibrosis leve o moderada de si tratar a los pacientes con dichos genotipos con las pautas actuales o esperar. En pacientes con genotipo 2 que responden excelentemente a la terapia dual no parece justificada la espera<sup>59</sup>, al menos en aquellos que sean tolerantes al interferón. El genotipo 3 se ha convertido actualmente en el genotipo de más difícil curación. En 2014 estará disponible la primera combinación libre de interferón para pacientes con genotipo 3, la asociación de sofosbuvir y ribavirina, que cuando fue administrada durante 12 semanas en distintos ensayos aleatorios (ELECTRON, POSITRON y FISSION) y 16 semanas en el estudio FUSION<sup>60,61</sup>, no mejoró los resultados en pacientes previamente no tratados y pretratados con la terapia dual de 24 semanas, y los resultados fueron especialmente pobres en pacientes con cirrosis<sup>62</sup>. Aunque un ensayo fase II (LONESTAR-2) mostró que la asociación de interferón pegilado al sofosbuvir y la ribavirina durante 12 semanas incrementó sustancialmente (83%) la RVS en pacientes con genotipo 3, invitando a adoptar una actitud expectante en casos de fibrosis leve<sup>59</sup>, una adecuada selección de régimen dual en duración y dosificación de ribavirina en función de las características basales del paciente es la opción más recomendable a fecha de hoy<sup>19</sup>, debiendo únicamente diferirse el tratamiento en pacientes intolerantes al interferón. De igual modo, para el genotipo 4 la terapia dual durante 48 semanas con la ribavirina ajustada al peso continúa siendo el estándar<sup>19</sup>, toda vez que la escasez de pacientes en ensayos clínicos hace muy improbable acumular suficiente evidencia con este genotipo para que a corto plazo dispongamos de alternativas con antivirales de nueva generación. En el ensayo NEUTRINO de 28 pacientes tratados con terapia triple, incluyendo sofosbuvir durante 12 semanas, un 96% obtuvo RVS<sup>61</sup>. Estos resultados son esperanzadores<sup>63</sup>, pero hasta que sean confirmados parece razonable no diferir el tratamiento con terapia dual de los pacientes con genotipo 4 con independencia de cómo sea su grado de fibrosis<sup>59</sup>. En definitiva, una adecuada selección de los pacientes y de la pauta terapéutica dual garantiza unos resultados óptimos de erradicación viral en genotipos 2, 3 y 4, especialmente en pacientes con fibrosis leve/moderada. Si además consideramos que el coste previsiblemente muy elevado de los antivirales en desarrollo hace improbable su aceptación por las autoridades sanitarias como tratamiento de primera línea<sup>59</sup>, no parece justificado diferir el tratamiento de esta población de pacientes.

### Conflicto de intereses

Juan Carlos Quer ha realizado trabajos de asesoría, conferencias y ayudas científicas para Roche-Farma, MSD y Janssen.

Moises Diago ha realizado trabajos de asesoría y conferencias, y/o ha recibido ayudas científicas de Roche-Farma, MSD, Janssen, BMS, Gilead y Abbvie.

Javier Crespo ha realizado trabajos de asesoría, conferencias y/o ha recibido ayudas científicas de Roche-Farma, MSD, Janssen, BMS, Gilead y Abbvie.

Javier Garcia Samaniego ha actuado como consultor y conferenciante para Roche Pharma.

Rosa Morillas ha realizado trabajos de asesoría y/o conferencias para Roche Pharma, Janssen, MSD, Gilead, Abbvie y Bristol Meyers Squibb.

Raúl J. Andrade ha realizado trabajos de asesoría, conferencias y/o ha recibido ayudas científicas de Abbvie, Aegerion Pharmaceuticals, AMGEM, Boehringer, BMS, Gilead, Janssen, Madaus, MSD, NicOx, Novartis, Roche y Schawabe Pharmaceuticals.

Miguel Angel Simón ha realizado trabajos de asesoría, conferencias y/o ha recibido ayudas científicas de Roche-Farma, MSD, Janssen, BMS, Gilead y Abbvie.

### Bibliografía

1. Marcellin P, Asselah T, Boyer N. Fibrosis and disease progression in hepatitis C. *Hepatology*. 2002;36(Suppl 1):S47-56.
2. Ghany MG, Kleiner DE, Alter H, Doo E, Khokar F, Promrat K, et al. Progression of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2003;124:97-104.
3. Hui CK, Belaye T, Montegrando K, Wright TL. A comparison in the progression of liver fibrosis in chronic hepatitis C between persistently normal and elevated transaminase. *J Hepatol*. 2003;38:511-7.
4. Ryder SD, on behalf of the Trent Hepatitis C Study Group. Progression of hepatic fibrosis in patients with hepatitis C: a prospective repeat liver biopsy study. *Gut*. 2004;53:451-5.
5. Boccato S, Pistis R, Noventa F, Guido M, Benvegnù L, Alberti A. Fibrosis progression in initially mild chronic hepatitis C. *J Viral Hepat*. 2006;13:297-302.
6. Alberti A, Benvegnù L, Boccato S, Ferrari A, Sebastiani G. Natural history of initially mild chronic hepatitis C. *Dig Liver Dis*. 2004;36:646-54.
7. Massard J, Ratziu CV, Thabut D, Moussalli J, Lebray P, Benhamou Y, et al. Natural history and predictors of disease severity in chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2006;44:S19-24.
8. Poynard T, Ratziu V, Charlotte F, Goodman Z, McHutchison J, Albrecht J. Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2001;34:730-9.
9. Deuffic-Burban S, Poynard T, Valleron AJ. Quantification of fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C using a Markov model. *J Viral Hepat*. 2002;9:114-22.
10. Shiffman ML, Stewart CA, Hofmann CM, Contos MJ, Luketic VA, Sterling RK, et al. Chronic infection with hepatitis C virus in patients with elevated or persistently normal serum alanine aminotransferase levels: comparison of hepatic histology and response to interferon therapy. *J Infect Dis*. 2000;182:1595-601.
11. Pradat P, Alberti A, Poynard T, Esteban JI, Weiland O, Marcellin P, et al. Predictive value of ALT levels for histologic findings in chronic hepatitis C: a European Collaborative Study. *Hepatology*. 2002;36:973-7.
12. Hui CK, Monto A, Belaye T, Lau E, Wright TL. Outcomes of interferon alpha and ribavirina treatment for chronic hepatitis C in patients with normal serum aminotransferase. *Gut*. 2003;52:1644-8.
13. Sinn DH, Gwak GY, Shin J, Choi MS, Lee JH, Koh KC, et al. Disease progression in chronic hepatitis C patients with normal alanine aminotransferase levels. *World J Gastroenterol*. 2013;19:2256-61.



14. Poynard T, Bedossa P, Opolon P, for the OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR and DOSVIRC Groups. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet*. 1997;349:825-32.
15. Wiley TE, McCarthy M, Breidi L, McCarthy M, Layden TJ. Impact of alcohol on the histological and clinical progression of hepatitis C infection. *Hepatology*. 1998;28:805-9.
16. Ratziu V, Munteanu M, Charlotte F, Bonyhay L, Poynard T, LIDO Study Group. Fibrogenic impact of high serum glucose in chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2003;39:1049-55.
17. Bochud P, Cai T, Overbeck K, Bochud M, Dufour JF, Müllhaupt B, et al. Genotype 3 is associated with accelerated fibrosis progression in chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2009;51:655-66.
18. Larsen C, Bousquet V, Delarocque E, Pioche C, Roudot F, Desenclos JC. Hepatitis C virus genotype 3 and the risk of severe liver disease in a large population of drug users in France. *J Med Virol*. 2010;82:1647-54.
19. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2014;60:392-420.
20. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2011;364:1207-17.
21. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2011;364:2405-16.
22. Jacobson IM, Pawlowsky JM, Afdhal NH, Dusheiko GM, Forns X, Jensen DM, et al. A practical guide for the use of boceprevir and telaprevir for the treatment of hepatitis C. *J Viral Hepat*. 2012;19(Suppl 2):1-26.
23. McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC, Jacobson IM, Sulkowski M, Kauffman R, et al. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2009;360:1827-38.
24. Poordad F, McCone J, Jr., Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2011;364:1195-206.
25. Criterios y recomendaciones generales para el tratamiento con boceprevir y telaprevir de la hepatitis crónica C (VHC) en pacientes mono infectados. Informe de Utilidad Terapéutica UT/V1/28022012. Disponible en: [aemps.es](http://aemps.es) (Consultado: marzo 2013).
26. Crespo J, Diago M, Cabezas J, Berenguer M, Broquetas T, Serra MA, et al. Triple terapia basada en telaprevir en pacientes con fibrosis moderada. Estudio multicéntrico en práctica clínica real. *Gastroenterol Hepatol*. 2014;37(Especial Cong 1):9-13.
27. Hézode C, Fontaine H, Dorival C, Larrey D, Zoulim F, Canva V, et al. Triple therapy in treatment-experienced patients with HCV-cirrhosis in a multicentre cohort of the French Early Access Programme (ANRS CO20-CUPIC). *J Hepatol*. 2013;59:434-41.
28. Hadziyannins SJ, Sette Jr H, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon alpha 2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med*. 2004;140:346-55.
29. Deuffic-Burban S, Deltenre P, Buti M, Stroffolini T, Parkes J, Muhlberger N, et al. Predicted effects of treatment for HCV infection vary among European countries. *Gastroenterology*. 2012;143:974-85 e14.
30. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2014;60:392-420.
31. Poordad F, Bronowicki JP, Gordon SC, Zeuzem S, Jacobson IM, Sulkowski MS, et al. Factors that predict response of patients with hepatitis C virus infection to boceprevir. *Gastroenterology*. 2012;143:601-5.
32. Estudio CONCISA.
33. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature*. 2009;461:399-401.
34. McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, Muir AJ, Galler GW, McCone J, et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med*. 2009;361:580-93.
35. Suppiah V, Moldovan M, Ahlenstiel G, Berg T, Weltman M, Abate ML, et al. IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy. *Nat Genet*. 2009;41:1100-4.
36. Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, Kurosaki M, Matsuura K, Sakamoto N, et al. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alfa and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet*. 2009;41:1105-9.
37. Rauch A, Kutalik Z, Descombes P, Cai T, Di Iulio J, Mueller T, et al. Genetic variation in IL28B is associated with chronic hepatitis C and treatment failure: a genome-wide association study. *Gastroenterology*. 2010;138:1338-45.
38. Darling JM, Aerssens J, Fanning G, McHutchison JG, Goldstein DB, Thompson AJ, et al. Quantification of pretreatment serum interferon- $\gamma$ -inducible protein-10 improves the predictive value of an IL28B gene polymorphism for hepatitis C treatment response. *Hepatology*. 2011;53:14-22.
39. Arnaud C, Trépo C, Petit MA. Predictors of the therapeutic response in hepatitis C. A 2013 update. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2014;38:12-7.
40. Fried MW, Hadziyannis SJ, Shiffman ML, Messinger D, Zeuzem S. Rapid virological response is the most important predictor of sustained virological response across genotypes in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2011;55:69-75.
41. Thompson AJ, Muir AJ, Sulkowski MS, Ge D, Fellay J, Shianna KV, et al. Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pretreatment predictor of sustained virologic response in genotype 1 hepatitis C virus. *Gastroenterology*. 2010;139:120-9.
42. Neumann A, Bibert S, Haagsmans R. IL28B polymorphism is significantly correlated with IFN anti-viral effectiveness already on first day of pegylated interferon-alfa and ribavirin therapy of chronic HCV infection. *J Hepatol*. 2010;52(Suppl 1):S468.
43. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G et al. Telaprevir in combination with peginterferon and ribavirin in genotype 1 HCV treatment-naive patients: final results of phase 3 ADVANCE study. *Hepatology*. 2010;52:S427.
44. Jacobson IM, Catlett I, Marcellin P, Bzowej NH, Muir AJ, Adda N, et al. Telaprevir substantially improved SVR rates across all IL28B genotypes in the Advanced trial. *J Hepatol*. 2011;54:S542-3.
45. Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, Nelson DR, Sulkowski MS, Everson GT, et al. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2011;365:1014-24.
46. Poordad F, Bronowicki JP, Gordon SC, Zeuzem S, Jacobson IM, Sulkowski MS, et al, SPRINT-II and RESPOND-2 Investigators. Factors that predict response of patients with HCV infection to boceprevir. *Gastroenterology*. 2012;143:608-18.
47. Kwo P, McCone J, Schiff E et al. High sustained virologic response (SVR) in genotype 1 (G1) null responders to peg.interferon alfa 2b (P) plus ribavirin (R) when treated with boceprevir (BOC) combination therapy. *Hepatology*. 2009;50:A62.
48. Serfaty L, Forns X, Goeser T, Ferenci P, Nevens F, Carosi G, et al. Insulin resistance and response to telaprevir plus peginterferon and ribavirin in treatment-naive patients infected with HCV genotype 1. *Gut*. 2012;61:1473-80.
49. Ferenci P, Fried MW, Shiffman ML, Smith CI, Marinos G, Goncalves FL Jr, et al. Predicting sustained virological responses in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alfa-2a (40 KD)/ribavirin. *J Hepatol*. 2005;43:425-33.
50. Dalgard O, Bjoro K, Hellum KB, Myrvang B, Ritland S, Skaug K, et al. Treatment with pegylated interferon and ribavirin in

- HCV infection with genotype 2 or 3 for 14 weeks: a pilot study. *Hepatology*. 2004;40:1260-5.
51. Mangia A, Santoro R, Minerva N, Ricci GL, Carretta V, Persico M, et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin for 12 vs. 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med*. 2005;352:2609-17.
  52. Von Wagner M, Huber M, Berg T, Hinrichsen H, Rasenack J, Heintges T, et al. Peginterferon-alpha-2a (40KD) and ribavirin for 16 or 24 weeks in patients with genotype 2 or 3 chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2005;129:522-7.
  53. Shiffman ML, Suter F, Bacon BR, Nelson D, Harley H, Sola R, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 16 or 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med*. 2007;357:124-34.
  54. Manns M, Zeuzem S, Sood A, Lurie Y, Cornberg M, Klinker H, et al. Reduced dose and duration of peginterferon alfa-2b and weight-based ribavirin in patients with genotype 2 and 3 chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2011;55:554-63.
  55. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB; American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management and treatment of hepatitis C: and update. *Hepatology*. 2009;49:1335-74.
  56. Khuroo MS, Khuroo MS, Dahab ST. Meta-analysis: a randomized trial of peginterferon plus ribavirin for the initial treatment of chronic hepatitis C genotype 4. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20:931-8.
  57. Kamal SM, El Kamary SS, Shardell MD, Hashem M, Ahmed IN, Muhammad M, et al. Pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin in patients with genotype 4 chronic hepatitis C: The role of rapid and early virologic response. *Hepatology*. 2007;46:1732-40.
  58. Ghany MG, Liang TJ. Current and future therapies for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2013;369:679-80.
  59. Shiffman ML, Benhamou Y. HCV F1/F2 patients: treat now or continue to wait. *Liver Int*. 2014;34(Suppl 1):79-84.
  60. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, Yoshida EM, Rodríguez-Torres M, Sulkowski M, et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med*. 2013;368:1867-77.
  61. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodríguez-Torres M, Hassanein T, Stuart C, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med*. 2013;368:1878-87.
  62. Pol S, Vallet-Pichard A, Corouge M. Treatment of hepatitis C virus genotype 3-infection. *Liver Int*. 2014;34(Suppl 1):18-23.
  63. Koff RS. Review article: the efficacy and safety of sofosbuvir, a novel, oral nucleotide NS5B polymerase inhibitor, in the treatment of chronic hepatitis C virus infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39:478-87.