

# Gastroenterología y Hepatología

www.elsevier.es/gastroenterologia



## HEPATITIS C

### Terapia triple en pacientes con fibrosis avanzada y cirróticos: aspectos relevantes en la práctica clínica

Agustín Albillos<sup>a</sup>, José Luis Calleja<sup>b</sup>, Esther Molina<sup>c</sup>, Ramon Planas<sup>d</sup>,  
Manuel Romero-Gómez<sup>e</sup>, Juan Turnes<sup>f</sup> y Manuel Hernández-Guerra<sup>g\*</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Gastroenterología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, CIBERehd, Universidad de Alcalá, Madrid, España

<sup>b</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Unidad de Hepatología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, España

<sup>c</sup>Hospital Clínico, Xerencia de Xestión Integrada de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España

<sup>d</sup>Unidad Hepatología, CIBERehd, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona (Barcelona), España

<sup>e</sup>Hospital Universitario Nuestra Señora de Valme, Sevilla, España

<sup>f</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, Pontevedra, España

<sup>g</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, España

#### PALABRAS CLAVE

Boceprevir;  
Cirrosis;  
Interferón pegilado;  
Práctica clínica;  
Recomendaciones;  
Ribavirina;  
Telaprevir;  
Tratamiento;  
Virus de la hepatitis C

#### Resumen

El tratamiento de los pacientes con fibrosis hepática avanzada y cirrosis por el virus de la hepatitis C en su modalidad de terapia triple con boceprevir/telaprevir e interferón pegilado-ribavirina representa actualmente la primera opción terapéutica en la mayoría de los pacientes con genotipo 1. Sin embargo, hay cuestiones que pueden constituir una barrera para iniciar el tratamiento o alcanzar la respuesta viral sostenida en este tipo de pacientes. Estas limitaciones van desde la percepción por parte del médico o paciente sobre la eficacia del tratamiento en la práctica clínica habitual, y que pueden desviarnos de la decisión de iniciar el tratamiento, grado avanzado de enfermedad con hipertensión portal y comorbilidad, hasta su interrupción por la mala adherencia y los efectos adversos, fundamentalmente la anemia. Por otra parte, actualmente se puede identificar pacientes que se benefician de un régimen terapéutico más corto, sin detrimento de una similar tasa de curación.

En la presente revisión se evalúan estos aspectos y su posible interferencia en el uso de triple terapia.

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

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mhernandezguerra@gmail.com (M. Hernández-Guerra).

**KEYWORDS**

Boceprevir;  
Cirrhosis;  
Pegylated interferon;  
Clinical practice;  
Recommendations;  
Ribavirin;  
Telaprevir;  
Treatment;  
Hepatitis C virus

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

The first-line option in the treatment of patients with advanced fibrosis and cirrhosis due to genotype 1 hepatitis C virus is currently triple therapy with boceprevir/telaprevir and pegylated interferon-ribavirin. However, certain limitations could constitute a barrier to starting treatment or achieving sustained viral response in these patients. These limitations include the patient's or physician's perception of treatment effectiveness in routine clinical practice—which can weight against the decision to start treatment—the advanced stage of the disease with portal hypertension and comorbidity, treatment interruption due to poor adherence, and adverse effects, mainly anemia. In addition, it is now possible to identify patients who could benefit from a shorter therapeutic regimen with a similar cure rate.

This review discusses these issues and their possible effect on the use of triple therapy.  
© 2014 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

### ¿Son muy distintos los resultados en cuanto a respuesta viral sostenida entre los estudios de registro y los estudios de práctica clínica habitual en pacientes cirróticos? Factores que se deben considerar a la hora de tratar con la nueva información disponible

En los estudios de registro de la terapia triple con boceprevir (BOC) o telaprevir (TVR)<sup>1-5</sup> el porcentaje de pacientes con cirrosis fue muy bajo (6-26%), por lo que los datos sobre la eficacia y la seguridad en estos pacientes son limitados. Por ello es importante evaluar sus resultados en la práctica clínica habitual.

#### Pacientes previamente no tratados

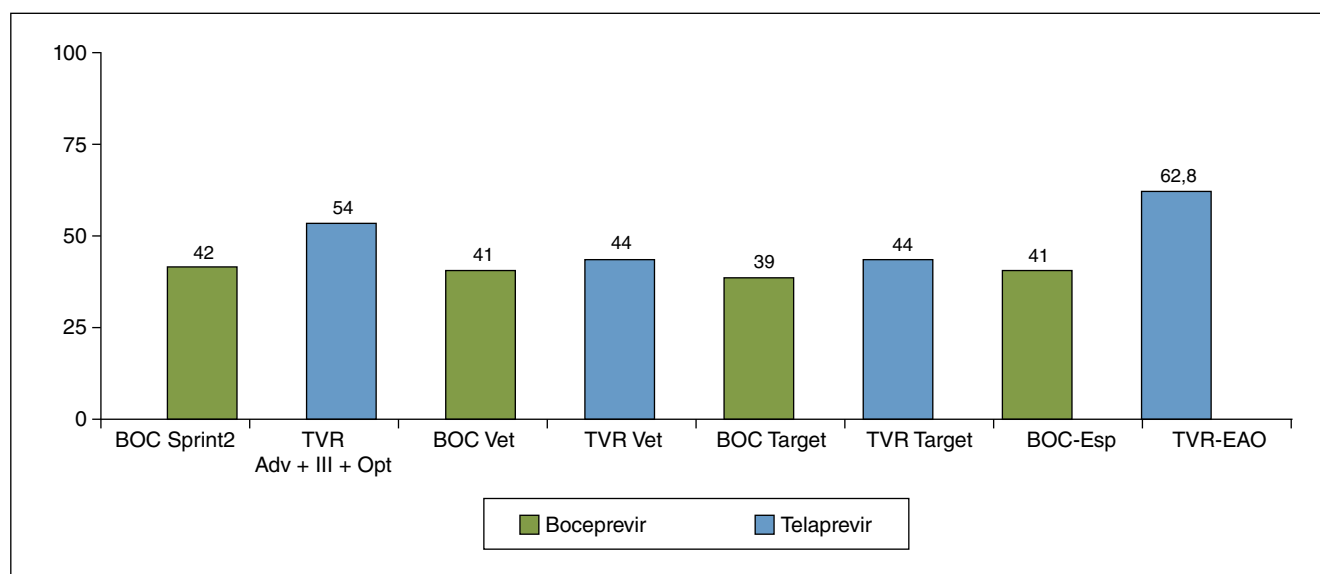
La respuesta viral sostenida (RVS) con BOC en los pacientes F4 fue del 42% en el estudio SPRINT-2, mientras que con TVR

fue del 54% agrupando los 185 pacientes F4 de los estudios ADVANCE, ILLUMINATE y OPTIMIZE<sup>6</sup> (fig. 1).

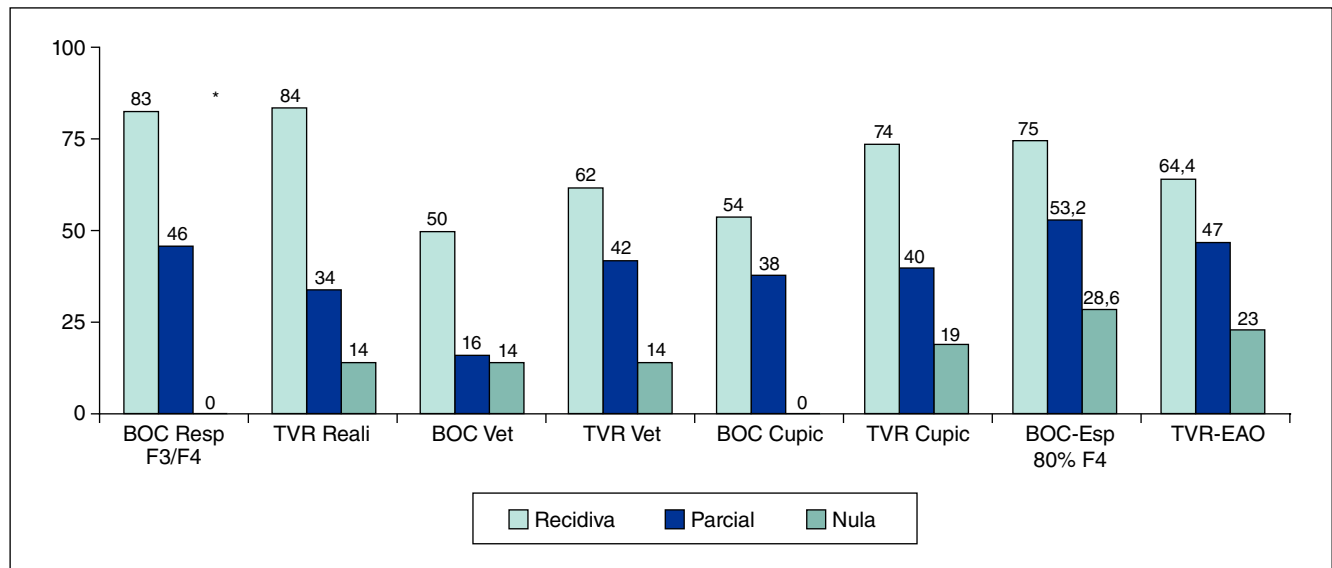
En los estudios de práctica clínica habitual la RVS en los pacientes F4 fue similar. En la Cohorte de Veteranos de Estados Unidos<sup>7</sup>, la RVS con BOC y con TVR fue del 41 y del 44%. En el estudio TARGET<sup>8</sup>, la RVS con BOC y con TVR fue del 39% y del 44%. En el estudio de acceso precoz<sup>9</sup> de TVR, la RVS fue del 63% en 94 pacientes. En el programa de acceso precoz español a BOC<sup>10</sup> (187 pacientes con 80% de cirrosis), la RVS fue del 41% en pacientes previamente no tratados.

#### Pacientes con fracaso al tratamiento previo con biterapia

La RVS fue muy diferente según el tipo de respuesta al tratamiento previo. Con BOC en pacientes F3/F4 con recidiva y respuesta parcial previa, la RVS fue del 83% y del 46%, respectivamente, en el estudio RESPOND-2. En el estudio



**Figura 1** Comparativa de la respuesta viral sostenida en distintos estudios con pacientes previamente no tratados. BOC: boceprevir; TVR: telaprevir.



**Figura 2** Comparativa de la respuesta viral sostenida en distintos estudios con pacientes con fracaso al tratamiento previo. BOC: boceprevir; TVR: telaprevir.

PROVIDE, la RVS a BOC en pacientes con respuesta previa nula fue del 40%, pero es imposible saber la tasa de RVS en fibrosis avanzada (5 de los 52 pacientes incluidos). Con TVR la RVS en el estudio REALIZE fue del 84% en pacientes con recidiva independientemente del grado de fibrosis, mientras que en pacientes F4 con respuesta parcial y nula previas fue del 34% y del 14%, respectivamente<sup>11</sup> (fig. 2).

En los estudios de práctica clínica habitual, la RVS en pacientes F4 también fue similar. En la mencionada Cohorte de Veteranos<sup>7</sup>, la RVS con BOC fue del 50% en recidivantes y del 16% y del 14% en respuesta parcial y nula previas, respectivamente. Con TVR las tasas de RVS fueron del 62%, 42% y 14% en recidivantes, respuesta parcial y nula, respectivamente. En el estudio TARGET<sup>8</sup> con BOC, la RVS en pacientes F4 con fracaso al tratamiento previo con interferón pegilado (PEG) y ribavirina (RBV) fue del 27% y del 53% con TVR. En el International Telaprevir Early Access Program<sup>9</sup> de TVR la RVS fue del 64% en 146 pacientes recidivantes, del 53% en 77 pacientes con respuesta parcial y del 29% en 175 pacientes con respuesta nula. En el programa de acceso precoz español a BOC<sup>10</sup>, la RVS en los pacientes recidivantes, con respuesta parcial y nula previas fue del 75%, 47% y 23%, respectivamente. En el estudio CUPIC<sup>12</sup>, incluyendo solo pacientes cirróticos, la RVS con BOC en pacientes recidivantes, con respuesta parcial y nula previas fue del 54%, 38% y 0%, respectivamente. Las tasas de RVS con TVR fueron del 74%, 40% y 19%, respectivamente.

### Factores que se deben considerar a la hora de tratar

En el metaanálisis de los pacientes cirróticos incluidos en los estudios fase 3 de BOC se resalta la importancia de determinar el ARN del virus de la hepatitis C (VHC) a la semana 8 del tratamiento<sup>13</sup>. Si el ARN-VHC era no detectable, la RVS fue del 89%; si era detectable pero había descendido  $\geq 3$  log respecto al valor basal, fue del 35%; pero si no había

descendido  $> 3$  log fue del 0%, por lo que en estos casos se debería suspender el tratamiento.

En definitiva, la RVS obtenida en pacientes cirróticos en estudios de registro y en los de práctica clínica habitual es muy similar. En pacientes previamente no tratados, recidivantes y con respuesta parcial previa, la RVS es altamente satisfactoria (30-80%), por lo que la terapia triple actual estaría plenamente indicada. Sin embargo, en los pacientes cirróticos con respuesta nula previa la RVS no suele superar el 20%, por lo que en estos pacientes se debería individualizar cuidadosamente la necesidad de tratar con la terapia triple actual o esperar nuevos tratamientos.

### La presencia de hipertensión portal, ¿influye en la respuesta a la triple terapia en pacientes cirróticos? ¿Qué factores se identifican como umbral limitante en el tratamiento?

El pronóstico y la respuesta al tratamiento del paciente con VHC se encuentran estrechamente ligados a la gravedad de la fibrosis. La presencia de hipertensión portal indica que la enfermedad hepática crónica ha alcanzado ya el estadio de cirrosis<sup>14</sup>. La gravedad de la cirrosis es paralela al grado de hipertensión portal, y ello condiciona la respuesta y especialmente la tolerancia al tratamiento. De hecho, la hipertensión portal significativa es un factor de riesgo independiente de no respuesta y de mayor tendencia a desarrollar citopenia en pacientes con cirrosis tratados con PEG y RBV<sup>15</sup>.

La curación de la infección por VHC, definida como RVS, es un objetivo prioritario en pacientes con fibrosis avanzada y cirrosis. En ellos alcanzar la RVS reduce la progresión de la enfermedad hepática y la frecuencia de complicaciones de la hipertensión portal, el riesgo de carcinoma hepatocelular y la mortalidad de causa hepática y por cualquier causa<sup>11,16</sup>. La evidencia sobre la eficacia y los efectos adver-

Los factores del huésped que impactan en las posibilidades de curación de la infección por VHC con terapia antiviral combinada se han clasificado en tres grandes grupos: los factores metabólicos, el estadio de fibrosis y los factores genéticos (fig. 3). La influencia de cada uno de estos factores en la tasa de RVS depende de la potencia antiviral del tratamiento, cuanto más potente es menos impacto de los factores basales, y de la interacción entre el factor del huésped y el mecanismo de acción de los fármacos empleados. La resistencia a la insulina, promovida por el propio virus, genera resistencia al interferón y disminuye las posibilidades de curación<sup>19</sup>. El polimorfismo de la interleucina 28B (IL28B) es un factor crucial en pacientes tratados con PEG y RBV. El efecto de estos factores en pacientes tratados

con terapia triple añadiendo BOC o TVR a la biterapia ha quedado cuestionado en los subanálisis de los estudios de registro de ambos inhibidores de la proteasa. En cambio, la fibrosis sigue siendo un factor predictivo de respuesta en la era de la triple terapia.

Dos análisis *post hoc* en pacientes previamente no tratados<sup>20</sup> y en pacientes con fallo a biterapia previa<sup>21</sup> tratados con triple terapia basada en TVR, PEG y RBV, confirmaron que la resistencia a la insulina era un factor asociado con la RVS en pacientes tratados con doble pero no con triple terapia. No obstante, como pone en evidencia la editorial que acompaña al artículo, se trata de cohortes seleccionadas con bajos niveles de resistencia a la insulina, a pesar de tratarse de pacientes recidivantes, con respuesta parcial y respondedores nulos<sup>22</sup>, cuando el nivel medio de HOMA se ha identificado como elemento crucial para definir el impacto de la resistencia a la insulina en la tasa de curación. En grandes series de pacientes tratados en la práctica clínica habitual en Estados Unidos<sup>7</sup> y en Alemania han puesto en evidencia que los factores metabólicos, como la diabetes, recobran importancia cuando las cohortes incluyen pacientes con enfermedad evolucionada. Bakus et al demostraron que la diabetes mellitus era un factor independiente de respuesta al final del tratamiento en pacientes tratados con TVR o BOC. En cambio, estos resultados no se confirmaron cuando se analizó su impacto en la tasa de RVS<sup>23</sup>. No obstante, Jaeckel et al<sup>24</sup> han demostrado que la presencia de diabetes mellitus o de una glucohemoglobina mayor del 6% disminuye la tasa de respuesta viral rápida y de RVS a la mitad desde el 56% al 27%, además de que la RVS fue menor en pacientes con síndrome metabólico. Crismale et al<sup>25</sup> confirmaron que la presencia de diabetes mellitus junto a la fibrosis son los factores de riesgo independientes para el desarrollo de anemia durante la triple terapia basada en TVR. El mecanismo por el que la diabetes mellitus aumenta el riesgo de anemia es controvertido y multifactorial. Se ha especulado que los pacientes con diabetes mellitus sufren un defecto en la síntesis renal de EPO o ligeras formas de nefropatía diabética que podrían aumentar el riesgo de anemia<sup>26</sup>.

La presencia de cirrosis y de hipertensión portal significativa identifica a pacientes con cirrosis con un riesgo alto de presentar complicaciones graves con el tratamiento antiviral. De los 674 pacientes con cirrosis (Child A 98%) incluidos en el estudio CUPIC, el 40% presentó efectos adversos graves, el 6% complicaciones graves (sepsis, descompensación de la cirrosis) y el 51% anemia que requirió eritropoyetina (EPO) o transfusión<sup>17</sup>. Los efectos adversos graves y la muerte se concentraron en los pacientes con mayor hipertensión portal o insuficiencia hepática definidas, respectivamente, por  $< 100.000/\mu\text{l}$  plaquetas o  $< 35 \text{ g/l}$  de albúmina, con un riesgo del 44% en los pacientes en los que coincidían ambos. En el estudio alemán todos los pacientes con plaquetopenia ( $< 100.000/\mu\text{l}$ ) e hipoalbuminemia ( $< 35 \text{ g/l}$ ) presentaron efectos adversos graves y fracaso del tratamiento<sup>18</sup>.

En conclusión, la hipertensión portal, especialmente si es significativa, identifica a pacientes con una cirrosis más evolucionada, en los que el uso de antivirales directos de primera generación conlleva un riesgo inaceptable de fracaso terapéutico y de complicaciones graves. En estos pacientes el tratamiento antiviral debe basarse en regímenes sin interferón.

## ¿Cuánto pesa la presencia de síndrome metabólico o sus componentes en la respuesta viral sostenida con terapia triple en pacientes cirróticos?

Los factores del huésped que impactan en las posibilidades de curación de la infección por VHC con terapia antiviral combinada se han clasificado en tres grandes grupos: los factores metabólicos, el estadio de fibrosis y los factores genéticos (fig. 3). La influencia de cada uno de estos factores en la tasa de RVS depende de la potencia antiviral del tratamiento, cuanto más potente es menos impacto de los factores basales, y de la interacción entre el factor del huésped y el mecanismo de acción de los fármacos empleados. La resistencia a la insulina, promovida por el propio virus, genera resistencia al interferón y disminuye las posibilidades de curación<sup>19</sup>. El polimorfismo de la interleucina 28B (IL28B) es un factor crucial en pacientes tratados con PEG y RBV. El efecto de estos factores en pacientes tratados

con terapia triple añadiendo BOC o TVR a la biterapia ha quedado cuestionado en los subanálisis de los estudios de registro de ambos inhibidores de la proteasa. En cambio, la fibrosis sigue siendo un factor predictivo de respuesta en la era de la triple terapia.

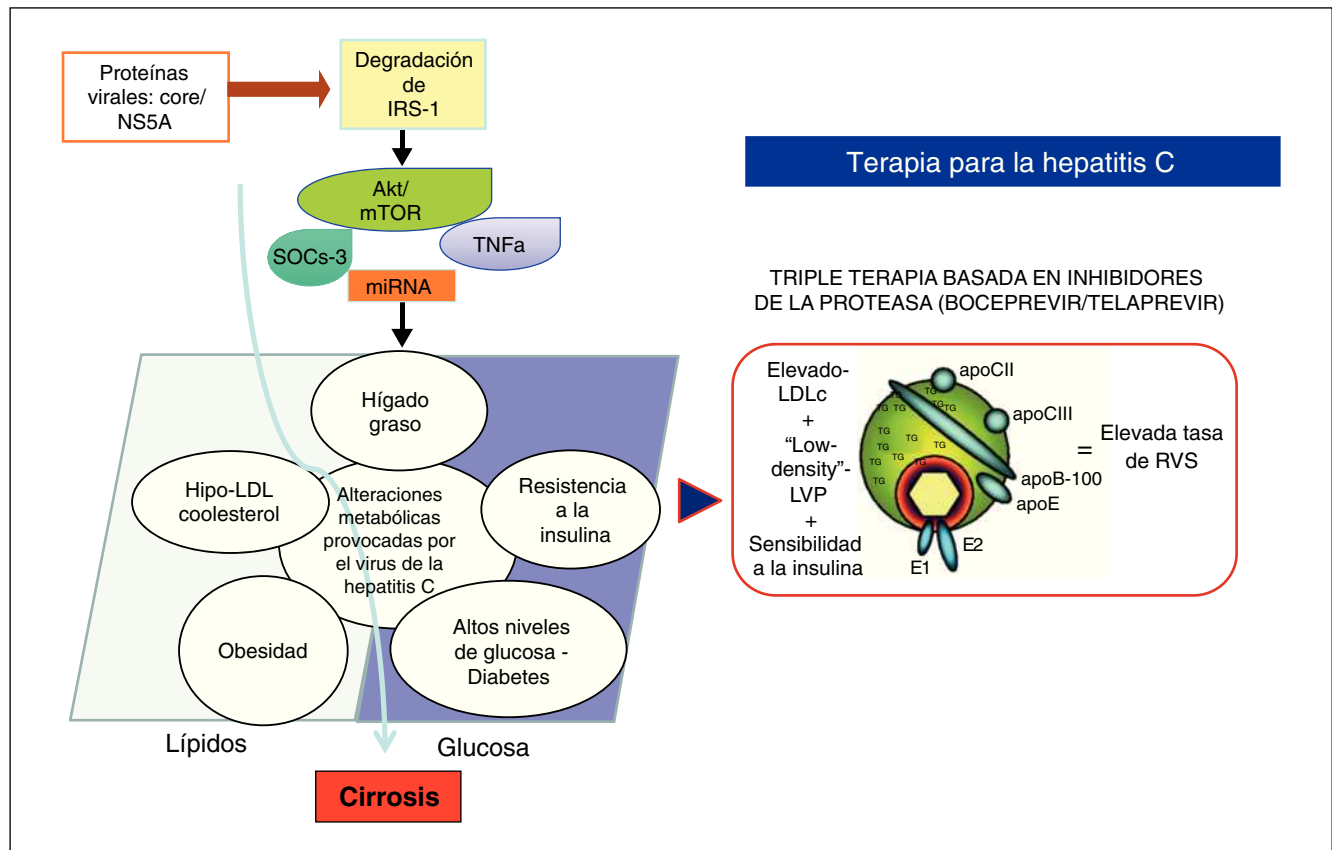
Dos análisis *post hoc* en pacientes previamente no tratados<sup>20</sup> y en pacientes con fallo a biterapia previa<sup>21</sup> tratados con triple terapia basada en TVR, PEG y RBV, confirmaron que la resistencia a la insulina era un factor asociado con la RVS en pacientes tratados con doble pero no con triple terapia. No obstante, como pone en evidencia la editorial que acompaña al artículo, se trata de cohortes seleccionadas con bajos niveles de resistencia a la insulina, a pesar de tratarse de pacientes recidivantes, con respuesta parcial y respondedores nulos<sup>22</sup>, cuando el nivel medio de HOMA se ha identificado como elemento crucial para definir el impacto de la resistencia a la insulina en la tasa de curación. En grandes series de pacientes tratados en la práctica clínica habitual en Estados Unidos<sup>7</sup> y en Alemania han puesto en evidencia que los factores metabólicos, como la diabetes, recobran importancia cuando las cohortes incluyen pacientes con enfermedad evolucionada. Bakus et al demostraron que la diabetes mellitus era un factor independiente de respuesta al final del tratamiento en pacientes tratados con TVR o BOC. En cambio, estos resultados no se confirmaron cuando se analizó su impacto en la tasa de RVS<sup>23</sup>. No obstante, Jaeckel et al<sup>24</sup> han demostrado que la presencia de diabetes mellitus o de una glucohemoglobina mayor del 6% disminuye la tasa de respuesta viral rápida y de RVS a la mitad desde el 56% al 27%, además de que la RVS fue menor en pacientes con síndrome metabólico. Crismale et al<sup>25</sup> confirmaron que la presencia de diabetes mellitus junto a la fibrosis son los factores de riesgo independientes para el desarrollo de anemia durante la triple terapia basada en TVR. El mecanismo por el que la diabetes mellitus aumenta el riesgo de anemia es controvertido y multifactorial. Se ha especulado que los pacientes con diabetes mellitus sufren un defecto en la síntesis renal de EPO o ligeras formas de nefropatía diabética que podrían aumentar el riesgo de anemia<sup>26</sup>.

La llegada de nuevas combinaciones de fármacos antivirales directos con tasas de curación superiores al 95% acabarán definitivamente con todos los factores basales predictivos de respuesta, pero mientras tanto, los factores metabólicos siguen desempeñando un papel importante en la predicción de la eficacia y la seguridad en la era de la triple terapia.

## Importancia de la adherencia en el tratamiento con terapia triple con antivirales directos

Existen numerosas evidencias de que la falta de adherencia al tratamiento de la infección crónica por VHC con PEG y RBV, entendida como la administración de menos del 80% de la dosis prescrita de cada uno de los fármacos por interrupción precoz o disminución de dosis<sup>27,28</sup>, ha supuesto una disminución significativa de la tasa de RVS<sup>29-31</sup>.

Disponemos de menos datos acerca del impacto de la adherencia en el aclaramiento viral con el tratamiento combi-



**Figura 3** Alteraciones metabólicas provocadas por el virus de la hepatitis C.

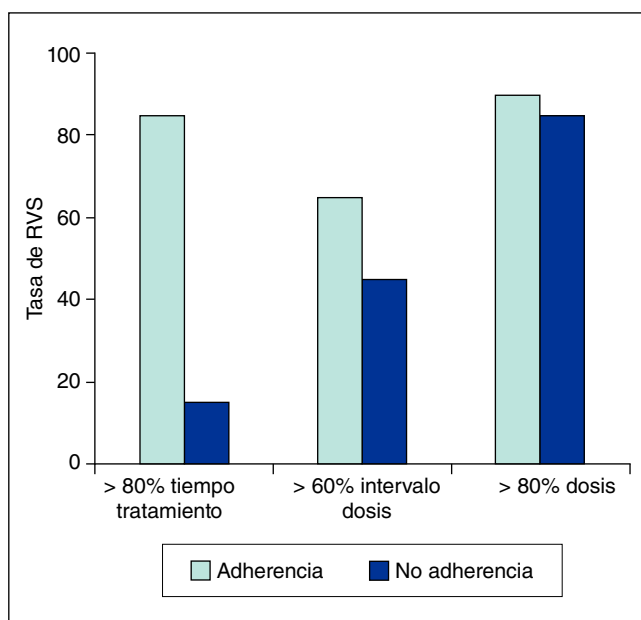
La proteína del *core* promueve la degradación de IRS1 mediante un mecanismo dependiente del genotipo viral (Akt/mTOR o SOCS-3) favoreciendo la aparición de resistencia a la insulina e incrementando la expresión de TNF $\alpha$ . NS5A desempeña un papel fundamental en la interacción con el metabolismo de lípidos del huésped. Los cambios en la vía de señalización de la insulina promueven la aparición de resistencia a la insulina, esteatosis, obesidad y diabetes tipo 2, facilitando la progresión de la fibrosis a cirrosis (panel de la izquierda). Los altos niveles de LDL-colesterol junto con lipovirpartículas de baja densidad en circulación ( $\leq 1,07$  g/ml) y sensibilidad normal a la insulina son factores asociados con una alta probabilidad de éxito al tratamiento con triple terapia (panel derecho).

APO-proteína: apolipoproteínas; IRS1: *insulin receptor substrate 1*; LVP: lipoviro-partícula; miRNA: microRNA; RVS: respuesta viral sostenida; SOCS-3: *suppressor of cytokine signaling 3*; TNF $\alpha$ : tumor de necrosis factor alfa.

nado de esta biterapia con BOC o TVR. Si bien no será completamente extrapolable a lo que ocurre en biterapia, parece razonable que la falta de adherencia en pautas más complejas, con fármacos de vida media definida y posibilidad de desarrollo de resistencias, así como con una tasa superior de eventos adversos, principalmente en pacientes con fibrosis avanzada<sup>17</sup>, supondrá una reducción en la eficacia de la terapia triple. Así se ha afirmado en el subanálisis de adherencia realizado en los ensayos de registro de BOC tanto en pacientes previamente no tratados como con fracaso al tratamiento previo<sup>32</sup> (fig. 4). En este estudio, que incluyó 1.500 individuos infectados por VHC, un 63-71% de los pacientes cumplieron más del 80% de tiempo de tratamiento con terapia triple, observándose en ellos una tasa significativamente mayor de RVS con respecto a aquellos que no cumplieron dicho tiempo de tratamiento (86-90% frente al 8-32%;  $p < 0,0001$ ), tanto en pacientes previamente no tratados como con fallo al tratamiento previo. Evaluado el porcentaje de dosis administrada, no se observaron

diferencias en la tasa de RVS entre aquellos que recibieron  $> 80\%$  de la dosis prescrita frente a aquellos que recibieron  $< 80\%$  de la dosis prescrita siempre y cuando el tiempo de tratamiento fuese superior al 80% del programado según la cinética viral. Ello podría deberse a que en aquellos pacientes en los que no fue suspendido el tratamiento por falta de eficacia o eventos adversos, se consiguió un elevado cumplimiento en la dosis administrada de los tres fármacos.

La adherencia al tratamiento antiviral en la infección crónica por VHC depende de numerosos factores interrelacionados y que conciernen al virus, el equipo prescriptor, la pauta de tratamiento y su eficacia precoz, las características del paciente y la aparición y tratamiento de eventos adversos, entre otros (fig. 5). La experiencia del personal sanitario encargado de la prescripción y seguimiento del paciente se ha relacionado con la adherencia al tratamiento en otras infecciones virales<sup>33</sup>, habiéndose referido recientemente el beneficio del tratamiento y seguimiento por un equipo multidisciplinar en la adherencia a la terapia an-



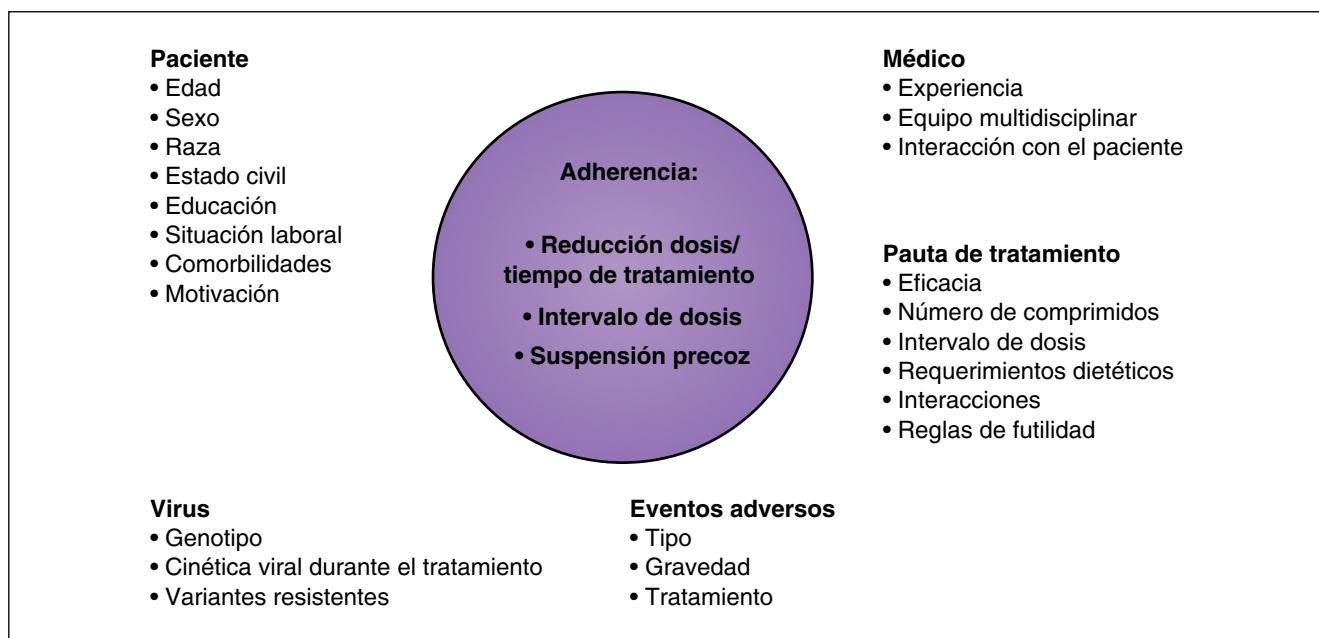
**Figura 4** Tasa de respuesta viral sostenida (RVS) según el tipo y el grado de adherencia en pacientes incluidos en el estudio RESPOND-2.

tiviral en la hepatitis C. Recientemente, en la serie de Carrión et al<sup>34</sup> se observó un aumento significativo del porcentaje de adherencia en el grupo tratado por un equipo multidisciplinar con respecto al grupo control (95% frente al 79%;  $p < 0,001$ ), lo que se traduce en un aumento de la tasa de RVS en este grupo de pacientes (77% frente al 62%;  $p < 0,05$ ).

Es conocido que el número de comprimidos y el aumento en la frecuencia de la dosis se asocian con una disminución

de la adherencia al tratamiento<sup>35</sup>, hecho que se ha modificado claramente en los tratamientos con terapia triple con pautas más complejas, de elevado número de comprimidos, mayor frecuencia de dosis en algunos casos, necesidad de modificaciones dietéticas y posibles interacciones con otros fármacos. Debe evaluarse el impacto que estas pautas pueden tener en la adherencia a la terapia triple, puesto que no disponemos de datos al respecto. Hasta conocer dicha influencia, parece recomendable ofrecer una adecuada información sobre la pauta de tratamiento, simplificarla en la medida de lo posible y de acuerdo con los hábitos del paciente y realizar refuerzos periódicos en la adherencia a través de la información. Entre la escasa información disponible con respecto a la pauta de tratamiento, en el subanálisis realizado por Gordon et al<sup>32</sup> de los ensayos de registro con BOC, se observó que una adherencia del intervalo de dosis menor del 60%, definida por el porcentaje de dosis realizadas cada 7-9 horas, se asoció con una tasa inferior de aclaramiento viral solo en pacientes con fracaso a un tratamiento previo (69-71% frente al 48-50%;  $p < 0,005$ ). Esta disminución en el porcentaje de RVS desaparece cuando es posible cumplir más del 80% del tiempo de tratamiento. En este estudio se observó que la falta de adherencia al intervalo de dosis, así como la adherencia al tiempo de tratamiento o a la dosis, no se relacionó con un aumento en la selección de variantes resistentes al tratamiento.

Con respecto a la aparición de mutantes que confieren resistencia al tratamiento, debe recordarse la necesidad de suspender el tratamiento cuando se cumplen las reglas de futilidad con BOC o TVR, hecho que afecta a la adherencia al tratamiento. La continuación del mismo cuando no se consigue una supresión viral adecuada, además de una falta de respuesta, conlleva un riesgo de selección de variantes resistentes, de aparición de eventos adversos y un aumento de costes. A pesar de la obviedad de esta recomendación, Di Bisceglie et al<sup>8</sup> han comunicado que en una serie obser-



**Figura 5** Factores que influyen en la adherencia al tratamiento.

vacional de 2.012 pacientes se disponía de carga viral en la semana 4 en el 84% de los pacientes tratados con TVR y en el 73% en la semana 12 de aquellos tratados con BOC. De estos, 35 pacientes cumplían las reglas de futilidad, a pesar de lo cual el tratamiento continuó para suspenderse de forma tardía o completarse en 21 de ellos (60%).

La motivación y las características del paciente como la edad, sexo, raza, estado civil, situación laboral, nivel educacional, comorbilidad y haberse sometido a tratamiento previo, entre otros factores, se han relacionado con la adherencia a la biterapia en diferentes series. Se desconoce su influencia en la terapia triple, donde quizás el aumento de la eficacia de los antivirales directos disminuya la influencia de estos factores, en muchos casos no modificables<sup>31,36,37</sup>.

La aparición de eventos adversos es probablemente el factor de mayor influencia en la adherencia al tratamiento antiviral de la hepatitis C, principalmente en las pautas de terapia triple en las que es menos probable una suspensión por ausencia de respuesta precoz debido al aumento de la potencia antiviral. Entre los eventos adversos, la toxicidad hematológica, principalmente la anemia, es la responsable del porcentaje más elevado de reducción de dosis de RBV e interferón que afectan a la adherencia al tratamiento. Se ha observado la aparición de anemia, que podría requerir una reducción de dosis de RBV hasta en el 20% de los pacientes tratados con TVR en los ensayos de registro<sup>38</sup>, y de más del 30% en la práctica clínica real, obligando a la reducción o suspensión de la RBV en esta última serie en más del 15% de los pacientes según el inhibidor de proteasa empleado<sup>17</sup>. No se dispone de datos suficientes para conocer la influencia del descenso de la dosis de PEG o de la suspensión por aparición o tratamiento de otros eventos adversos en la tasa de RVS.

En conclusión, es probable que el tratamiento antiviral con terapia triple, de mayor complejidad y asociado con una tasa más elevada de eventos adversos, influya en la adherencia al mismo, pero disponemos todavía de escasa evidencia sobre la influencia de la misma en el porcentaje de aclaramiento viral. Es conveniente, por tanto, realizar estudios en la práctica clínica real orientados a reevaluar dicho impacto, de modo que hasta entonces es conveniente proporcionar una información adecuada a cada paciente con respecto al tratamiento y a la aparición de eventos adversos, a ser posible en el marco de un equipo multidisciplinar.

### **Factores pronósticos de anemia grave en cirróticos tratados con triple terapia. ¿Cuál es la mejor estrategia preventiva? ¿Influye el tipo de antiviral?**

La anemia es el principal efecto adverso en pacientes tratados con triple terapia, fundamentalmente en los pacientes con fibrosis avanzada, ya que complican su manejo y constituyen un reto para el clínico.

Para el BOC y el TVR se han identificado como factores predictores de anemia grave (hemoglobina < 8 g/dl) la edad avanzada, el sexo femenino, la hemoglobina basal baja (< 12 g/dl para mujeres y < 13 g/dl para varones) e iniciar el tratamiento con dosis de RBV superiores a 1.200 mg<sup>26,39</sup>.

En concreto, para los pacientes en tratamiento con BOC el uso de estatinas, un aclaramiento de creatinina < 80 ml/min y una disminución de más de 3 g/dl de hemoglobina durante la fase de lead in son también factores predictores de anemia<sup>40,41</sup>. Para los que reciben TVR influye tener un índice de masa corporal menor de 25 kg/m<sup>2</sup> y padecer diabetes mellitus<sup>25,42</sup>. Más recientemente se ha demostrado que mostrar un déficit del gen de la inosina-trifosfato-pirifosfatasa (ITPA) es un factor protector en el desarrollo de la anemia grave asociada a RBV<sup>43</sup>.

El principal gesto terapéutico será identificar a pacientes con estos factores de riesgo basales para desarrollar anemia, hacer un seguimiento estrecho y así anticiparse a su aparición. Es importante también calcular de forma adecuada la dosis de RBV, ajustándola al peso, y tener especial cuidado en pacientes que han desarrollado anemia en tratamientos previos<sup>26</sup>.

Si bien es conocida la influencia del descenso de la dosis de RBV en la tasa de RVS durante el tratamiento con biterapia<sup>29</sup>, este punto no se ha podido confirmar en los ensayos de registro ni en un estudio aleatorio diseñado para explorar el manejo de la anemia. Así, en el subanálisis de los ensayos de registro con TVR<sup>38</sup> y BOC<sup>41,44</sup> no se ha demostrado que el descenso de las dosis de RBV hasta 600 mg/día, hecho que impacta en la adherencia al tratamiento, disminuya la tasa de RVS. Así pues, en aquellos pacientes que durante el tratamiento presenten hemoglobina menor de 10 g/dl hay que prever que la anemia pueda seguir empeorando, y en estos casos la primera intervención que se ha de realizar será la disminución de la dosis de RBV. La pauta de reducción será de 200 mg en 200 mg hasta llegar a 600 mg<sup>26</sup>.

En caso de que los valores de hemoglobina no mejoren, se administrará EPO alfa-epoetina a dosis de 40.000 UI/semana o darbopoetina 1,5 mg/kg/semana. Hay que tener en cuenta que el efecto no es inmediato, sino que se demora alrededor de 3 semanas<sup>26</sup>, por lo que debe emplearse antes del desarrollo de una anemia grave. Si el paciente no responde a las medidas previas, progresando la anemia por debajo de 7,5 g/dl y/o empeore la sintomatología, se deberá recurrir a la transfusión de hemoderivados.

Se ha demostrado que tanto la reducción de dosis de RBV (independientemente de la semana de tratamiento y la carga viral) como la administración de EPO son eficaces en el control de la anemia y no influyen en la RVS<sup>40</sup>.

Tanto en los estudios de registro como en los de práctica clínica real se ha observado que ambos inhibidores de la proteasa provocan anemia en porcentaje similar<sup>10,17,23,45-47</sup>. La anemia con TVR suele presentarse de forma repentina y suele mejorar al suspender el tratamiento en el tercer mes; por el contrario, con BOC es de curso más progresivo y persiste durante todo el tratamiento.

En conclusión, fibrosis avanzada, sexo femenino, edad avanzada, hemoglobina basal baja, alteraciones genéticas del gen ITPA y dosis altas de RBV son en general factores predictores de anemia durante el tratamiento triple y en estos pacientes se deberá llevar un seguimiento más estrecho.

La primera estrategia preventiva deberá ser anticiparse al desarrollo de la anemia, disminuyendo en primer lugar la dosis de RBV seguida del empleo de EPO y la transfusión sanguínea en última instancia.

Ambos fármacos producen tasas de anemia semejantes, por lo que esto no debería influir en la elección de uno u otro.

No hay que olvidar que la fase de *lead in* puede ser útil para predecir el desarrollo de anemia grave en algunos pacientes de alto riesgo.

### ¿Es posible un régimen más corto de duración de tratamiento en el paciente cirrótico previamente no tratado o con respuesta previa? Factores que se deben considerar

La cinética viral durante el tratamiento es el factor pronóstico más importante para predecir la RVS. Aquellos pacientes con una RVR, independientemente del tratamiento utilizado y el grado de fibrosis, presentan unas elevadas probabilidades de curación. En este sentido, varios estudios han analizado el impacto de alcanzar una RVR en pacientes previamente no tratados con genotipo 1 y fibrosis F3/F4 tratados con PEG y RBV, demostrando que, si bien la probabilidad de RVR es baja (12-25%), la probabilidad de curación es del 80-90%<sup>48,49</sup>. Utilizando la RVR en combinación con otros factores basales de buen pronóstico como el polimorfismo de la IL28B y el nivel de carga viral basal podemos identificar subgrupos de pacientes con probabilidades de curación próximas al 100% con biterapia durante 48 semanas (RVR + IL28B CC + carga viral basal < 400.000 UI/ml)<sup>50</sup>.

Los regímenes de tratamiento basados en TVR o BOC han supuesto un avance cualitativo en nuestra capacidad para curar la hepatitis C. Esta mayor eficacia de tratamiento tiene un beneficio añadido en forma de acortamiento de la duración del tratamiento de 48 a 24-28 semanas en algunos subgrupos de pacientes (previamente no tratados y que han recaído a un tratamiento previo en el caso de TVR y previamente no tratados en pautas con BOC) caracterizados por una respuesta viral rápida extendida. El reciente estudio CONCISe con TVR ha demostrado que la probabilidad de curación en pacientes previamente no tratados y que han recaído, que presentan RVR y tienen el polimorfismo CC de la IL28B, es similar tanto si se tratan 12 (TVR 12 + PR 12) como 24 semanas (TVR 12 + PR 24): RVS del 86% frente al 92%, respectivamente<sup>51</sup>. La aplicabilidad de un régimen de tratamiento de 12 semanas bajo estas condiciones no es desdeñable, ya que la prevalencia del polimorfismo CC de la IL28B en pacientes caucásicos previamente no tratados es del 30-40%<sup>52</sup> y del 28% en pacientes que han recaído a un tratamiento previo (REALIZE)<sup>53</sup>. Sin embargo, la principal limitación de estos estudios es su escasa validez externa al considerar su aplicabilidad a pacientes con cirrosis. Ello se debe al bajo porcentaje de pacientes con cirrosis incluidos en los ensayos clínicos fase III de TVR y BOC (6-26% en los ensayos de registro, 0% en el CONCISe). De hecho, las posibilidades de acortamiento del tratamiento contempladas en las fichas técnicas de TVR y BOC aprobadas por la *European Medicines Agency* excluyen explícitamente a los pacientes con cirrosis.

En los estudios de registro de BOC se observó que en los pacientes con ARN del VHC indetectable a la semana 8 se podía acortar la duración total del tratamiento a 28 semanas sin que ello supusiera una pérdida de eficacia<sup>1,2</sup>. En ambos estudios, las probabilidades de alcanzar la RVS en el subgrupo de pacientes con fibrosis avanzada/cirrosis (F3/F4)

era tres veces superior en los pacientes que cumplían el criterio de respuesta rápida extendida respecto a los que no lo lograban, y comparable a la de los pacientes con fibrosis leve o moderada. Un metaanálisis reciente de los cinco estudios fase III realizados con BOC demuestra que la probabilidad de curación en pacientes cirróticos con ARN del VHC negativo a la semana 8 era del 89%, si bien sólo el 43% de los pacientes con cirrosis presentaban esta respuesta virológica favorable a la semana 8. Aunque el grupo de pacientes con cirrosis que se podría beneficiar de estas elevadas probabilidades de curación es relativamente bajo, no es desdeñable. La principal limitación para extraer recomendaciones aplicables a nuestra práctica clínica real es el número de pacientes con cirrosis analizados, incluso al agrupar cinco fases III en un metaanálisis. El nivel de la evidencia es más sólido al analizar los datos agregados de pacientes con fibrosis F3/F4 en los que al evaluar los pacientes con ARN del VHC negativo a la semana 8 se observa que sus probabilidades de curación son similares si se tratan durante 28-40 semanas en comparación con  $\geq 40$  semanas (87% frente al 92%, respectivamente)<sup>13,54</sup>.

Un aspecto destacable es la posible utilidad del *lead in* para incrementar el número de pacientes candidatos a acortar el tratamiento. En los estudios fase II y III realizados con BOC se demostró que el *lead in* no influye sobre la RVS, pero su utilización incrementa el porcentaje de pacientes que alcanzan una RVR tras 4 semanas de triple terapia (semana 8 de tratamiento): 62% frente al 38% ( $p < 0,001$ ), lo que potencialmente podría incrementar el número de pacientes previamente no tratados candidatos a acortar el tratamiento a 28 semanas de duración total<sup>1</sup>. No disponemos de estudios que evalúen el impacto del *lead in* sobre el acortamiento del tratamiento en pacientes previamente no tratados con TVR. Sin embargo, en el subgrupo de pacientes que recayeron a un tratamiento previo del estudio REALIZE se observó un incremento de la probabilidad de negativizar el ARN del VHC a la semana 4 de terapia triple en comparación con aquellos pacientes que no recibieron *lead in* (89% frente al 70%, respectivamente,  $p < 0,05$ )<sup>5</sup>.

En conclusión, aunque no se puede establecer una recomendación con carácter general, en pacientes con cirrosis que negativizan el ARN del VHC a la semana 8 (semana 4 de triple terapia con BOC) y que presenten problemas de tolerancia al tratamiento, este podría suspenderse después de la semana 28, sin que ello repercutiera significativamente sobre la efectividad<sup>13</sup>. De modo similar, la reducción de la eficacia en pacientes con cirrosis desaconseja la utilización generalizada de pautas de acortamiento del tratamiento en los regímenes basados en TVR (tanto a 24 como a 12 semanas). La utilización del *lead in*, tanto con BOC como con TVR, podría ser una herramienta para aumentar el número de pacientes candidatos a tratamientos cortos de 24-28 semanas<sup>55</sup>, pero desconocemos el impacto que podría tener esta estrategia sobre la efectividad en pacientes con cirrosis.

### Conflicto de intereses

Agustín Albillos declara no tener ningún conflicto de interés.

José Luis Calleja declara no tener ningún conflicto de interés.

Esther Molina ha realizado trabajos de consultoría, ponencias o clases para Janssen, MSD, Gilead, BMS, Roche y Astellas.

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

Manuel Romero-Gómez ha recibido becas de investigación u honorarios por ponencias o consultorías para Roche Farma, Gilead, BMS, Janssen, Umeocrine, GSK, Ferrer y MSD.

Juan Turnes ha recibido fondos por ponencias para Roche, Janssen, MSD y Advisory Boards de Roche, Janssen, BMS y Abbvie.

Manuel Hernández-Guerra: ha recibido fondos por ponencias para ROCHE.

## Bibliografía

- 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.
- 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.
- Bronowicki JP, Davies M, Flamm S, Lawitz E, Yoshida E, Galati J et al. Sustained virological response in prior peginterferon/ribavirin treatment failures after retreatment with boceprevir + PR: PROVIDE study interim results. *J Hepatol*. 2012;S6.
- 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.
- Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med*. 2011;364:2417-28.
- Zeuzem S, DeMasi R, Foster G. Telaprevir and peginterferon alfa-2a and ribavirin in treatment-naïve patients with genotype 1 HCV and mild to moderate liver disease. *Hepatology* 2013; 58:1129A.
- Backus LI, Belperio PS, Shahoumian TA, Cheung R, Mole LA. Comparative effectiveness of the hepatitis C virus protease inhibitors boceprevir and telaprevir in a large U.S. cohort. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39:93-103.
- Di Bisceglie AM, Kuo A, Rustgi VK, Sulkowski MS, Sterling RK, Stewart T, et al. Virologic outcomes and adherence to treatment algorithms in a longitudinal study of patients with chronic hepatitis C treated with boceprevir (BOC) or telaprevir (TVR) in the United States (HCV-TARGET). *Hepatology*. 2013;58 (Suppl):227A.
- Abrao Ferreira PR, Colombo M, Urbanek P. Treatment of hepatitis C genotype 1 patients with severe fibrosis or compensated cirrhosis: Efficacy results to week 16 on 1587 patients from the International Telaprevir Early Access Program. *Hepatology*. 2013;58:1108A.
- Calleja JL, Pascasio J, Ruiz-Antoran B. Efficacy and safety of triple therapy with peginterferon, ribavirin, and boceprevir within Early Access Program in Spanish patients with hepatitis C genotype 1 with severe fibrosis. SVRW 12 analysis. *Hepatology*. 2013;58:116A.
- Bruno S, Mangia A. Futility of antiviral treatments for hepatitis C: an evolving concept entering the direct antiviral agents era. *Dig Liver Dis*. 2013;45:356-61.
- Fontaine H, Hezode C, Dorival C. Efficacité (RVS12) et tolérance de la trithérapie incluant du boceprevir ou telaprevir chez 485 patients cirrhotiques traités dans la cohorte CUPIC (ANRS CO20). *AFEF*, 3 Octobre 2013:CO-26.
- Vierling JM, Zeuzem S, Poordad F, Bronowicki JP, Manns MP, Bacon BR, et al. Safety & efficacy of boceprevir/peginterferon/ribavirin for HCV G1 compensated cirrhotics: Meta-analysis of 5 trials. *J Hepatol*. 2014 [Epub ahead of print].
- Albillos A, Garcia-Tsao G. Classification of cirrhosis: the clinical use of HVPG measurements. *Dis Markers*. 2011;31:121-8.
- Reiberger T, Rutter K, Ferlitsch A, Payer BA, Hofer H, Beinhardt S, et al. Portal pressure predicts outcome and safety of antiviral therapy in cirrhotic patients with hepatitis C virus infection. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9:602-8.
- Van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour JF, Lammert F, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA*. 2012;308:2584-93.
- Hezode 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)- NCT01514890. *J Hepatol*. 2013;59:434-41.
- Petersen J, Olah K, Unger S, Lorenzen T, Kuhlendahl F, Plettenbergh A, et al. Real world experience with triple therapy for HCV GT1 patients in difficult to treat patients: Severe adverse events and treatment failure in cirrhotic patients with advanced portal hypertension. *Hepatology*. 2013;58:1120A.
- Eslam M, Aparcero R, Kawaguchi T, Del Campo JA, Sata M, Khatlab MA, et al. Meta-analysis: insulin resistance and sustained virological response in hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34:297-305.
- Serfaty L, Forns X, Goeser T, Ferenci P, Nevens F, Carosi G, et al. Insulin resistance and response to telaprevir plus peginterferon alpha and ribavirin in treatment-naïve patients infected with HCV genotype 1. *Gut*. 2012;61:1473-80.
- Younossi Z, Negro F, Serfaty L, Pol S, Diago M, Zeuzem S, et al. Homeostasis model assessment of insulin resistance does not seem to predict response to telaprevir in chronic hepatitis C in the REALIZE trial. *Hepatology*. 2013;58:1897-906.
- Romero-Gómez M, Del Campo JA. Insulin resistance, telaprevir, and virological response in hepatitis C: the debate must go on. *Hepatology*. 2013;58:1874-6.
- Belperio PS, Hwang EW, Thomas IC, Mole LA, Cheung RC, Backus LI. Early virologic responses and hematologic safety of direct-acting antiviral therapies in veterans with chronic hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11:1021-7.
- Jaekel E, Teuber G, Schifflholz W, et al. Elevated glucose, metabolic syndrome and diabetes predict lower treatment response to triple therapy with telaprevir in HCV. *Hepatology*. 2013;58:1948A.
- Crismale JF, Martel-Laferrriere V, Bichoupan K, Schonfeld E, Pappas A, Wyatt C, et al. Diabetes mellitus and advanced liver fibrosis are risk factors for severe anaemia during telaprevir-based triple therapy. *Liver Int*. 2013 [Epub ahead of print].
- Romero-Gómez M, Berenguer M, Molina E, Calleja JL. Management of anemia induced by triple therapy in patients with chronic hepatitis C: challenges, opportunities and recommendations. *J Hepatol*. 2013;59:1323-30.
- Weiss JJ, Brau N, Stivala A, Swan T, Fishbein D. Review article: adherence to medication for chronic hepatitis C-building on the model of human immunodeficiency virus antiretroviral adherence research. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;30:14-27.
- McHutchison JG, Manns M, Patel K, Poyndar T, Lindsay KL, Trepo C, et al. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2002;123:1061-9.
- Reddy KR, Shiffman ML, Morgan TR, Zeuzem S, Hadziyannis S, Hamzeh FM, et al. Impact of ribavirin dose reductions in hepatitis C virus genotype 1 patients completing peginterferon alfa-

- 2a/ribavirin treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5:124-9.
30. Shiffman ML, Ghany MG, Morgan TR, Wright EC, Everson GT, Lindsay KL, et al. Impact of reducing peginterferon alfa-2a and ribavirin dose during retreatment in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2007;132:103-12.
  31. Lo RV III, Teal V, Localio AR, Amorosa VK, Kaplan DE, Gross R. Relationship between adherence to hepatitis C virus therapy and virologic outcomes: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2011;155:353-60.
  32. Gordon SC, Yoshida EM, Lawitz EJ, Bacon BR, Sulkowski MS, Davis M, et al. Adherence to assigned dosing regimen and sustained virological response among chronic hepatitis C genotype 1 patients treated with boceprevir plus peginterferon alfa-2b/ribavirin. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38:16-27.
  33. Horberg MA, Hurley LB, Towner WJ, Allerton MW, Tang BT, Catz SL, et al. Influence of provider experience on antiretroviral adherence and viral suppression. *HIV AIDS (Auckl).* 2012;4:125-33.
  34. Carrión JA, González-Colominas E, García-Retortillo M, Cañete N, Cílera I, Coll S, et al. A multidisciplinary support programme increases the efficiency of pegylated interferon alfa-2a and ribavirin in hepatitis C. *J Hepatol.* 2013;59:926-33.
  35. Di Bisceglie AM, Fan X, Chambers T, Strinko J. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and hepatitis C viral kinetics during antiviral therapy: the null responder. *J Med Virol.* 2006;78:446-51.
  36. Evon DM, Esserman DA, Bonner JE, Rao T, Fried MW, Golin CE. Adherence to PEG/ribavirin treatment for chronic hepatitis C: prevalence, patterns, and predictors of missed doses and non-persistence. *J Viral Hepat.* 2013;20:536-49.
  37. Marcellin P, Chousterman M, Fontanges T, Ouzan D, Rotily M, Varastet M, et al. Adherence to treatment and quality of life during hepatitis C therapy: a prospective, real-life, observational study. *Liver Int.* 2011;31:516-24.
  38. Sulkowski MS, Roberts S, Afdhal N, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy K, et al. Ribavirin dose modification in treatment-naïve and previously treated patients who received telaprevir combination treatment: no impact on sustained virologic response in phase 3. *J Hepatol.* 2011;56:S459.
  39. Strasser SI, Wedemeyer H, Urbanek P, et al. Management and outcomes of anemia in 1587 patients with hepatitis C genotype 1 infection from the International Telaprevir Early Access Program. *Hepatology.* 2013;58:1516A.
  40. Poordad F, Lawitz E, Reddy K, et al. A randomized trial comparing ribavirin dose reduction vs. erythropoietin for anemia management in previously untreated patients with chronic hepatitis C receiving boceprevir plus peginterferon/ribavirin. *J Hepatol.* 2012;56:S559.
  41. Sulkowski MS, Poordad F, Manns MP, Bronowicki JP, Rajender RK, Harrison SA, et al. Anemia during treatment with peginterferon alfa-2b/ribavirin and boceprevir: Analysis from the serine protease inhibitor therapy 2 (SPRINT-2) trial. *Hepatology.* 2013;57:974-84.
  42. Zeuzem S, De Masi R, Baldini A, et al. Factors predictive of anemia development in treatment-experienced patients receiving telaprevir (T; TVR) plus peginterferon/ribavirin (PR) in the REALIZE trial. *Hepatology.* 2012;56:564A.
  43. Escudero A, Rodríguez F, Serra M, et al. ITPA genotyping before triple therapy enables identification of chronic hepatitis C patients with a higher risk of developing early severe anemia when on therapy. *Hepatology.* 2013;58:1913A.
  44. Lawitz E, Zeuzem S, Nyren O, Nelson DR, Rossaro L, Balart L, et al. Boceprevir (BOC) combined with peginterferon alfa-2b/ribavirin (P/RBV) in treatment-naïve chronic HCV genotype 1 patients with compensated cirrhosis: sustained virologic response (SVR) and safety subanalyses from the Anemia Management Study. *Hepatology.* 2012;56:216A.
  45. Hezode C, Fontaine H, Barthe Y, Carrat F, Bronowicki JP. Reply to: "From the CUPIC study: Great times are not coming (?)". *J Hepatol.* 2014;60:900-1.
  46. Colombo M, Fernandez I, Abdurakhmanov D, Ferreira P, Strasser SI, Urbanek P. Management and outcomes of anemia in the international telaprevir early access program, for patients with hepatitis C genotype 1 infection. *J Hepatol.* 2013;58:S329.
  47. Llop E, Cabezas J, Selmo J, Revilla J, Martínez S, Menéndez F, et al. Anemia in a cohort of patients with chronic hepatitis C on triple therapy. *J Hepatol.* 2013;58:S853.
  48. Marcellin P, Cheinquer H, Curescu M, Dusheiko GM, Ferenci P, Horban A, et al. High sustained virologic response rates in rapid virologic response patients in the large real-world PROPHECY cohort confirm results from randomized clinical trials. *Hepatology.* 2012;56:2039-50.
  49. Di M V, Calvaruso V, Grimaudo S, Ferraro D, Pipitone RM, Di SR, et al. Role of IL-28B and inosine triphosphatase polymorphisms in efficacy and safety of peg-interferon and ribavirin in chronic hepatitis C compensated cirrhosis with and without oesophageal varices. *J Viral Hepat.* 2013;20:113-21.
  50. Andriulli A, Di M V, Margaglione M, Ippolito AM, Fattovich G, Smedile A, et al. Identification of naïve HCV-1 patients with chronic hepatitis who may benefit from dual therapy with peginterferon and ribavirin. *J Hepatol.* 2014;60:16-21.
  51. Nelson DR, Poordad F, Feld JJ, Fried MW, Jacobson IM, Pockros PJ, et al. Efficacy and tolerability of a 12-week telaprevir regimen in treatment-naïve and prior relapsers patients with genotype 1 HCV infection and IL28B CC genotype: results of the CONCISE study. *Global Antiviral J.* 2013;9(Suppl 2):S118.
  52. Clark PJ, Thompson AJ, McHutchison JG. IL28B genomic-based treatment paradigms for patients with chronic hepatitis C infection: the future of personalized HCV therapies. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:38-45.
  53. Pol S, Aerssens J, Zeuzem S, Andreone P, Lawitz EJ, Roberts S, et al. Limited impact of IL28B genotype on response rates in telaprevir-treated patients with prior treatment failure. *J Hepatol.* 2013;58:883-9.
  54. Boccaccio V, Bruno S. Management of HCV patients with cirrhosis with direct acting antivirals. *Liver Int.* 2014;34(Suppl 1):38-45.
  55. Pascale A, Serfaty L. Triple therapy with first generation HCV protease inhibitors: lead-in or no lead-in phase? *J Hepatol.* 2013;58:391-4.