

NUEVOS ENFOQUES PARA EL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C EN PACIENTES CON HEMOFILIA

Fabien Zoulim

François Bailly

Departamento de hepatología

Hospices Civils de Lyon, Université de Lyon

Lyon, Francia



FMH

50

AÑOS MEJORANDO EL
TRATAMIENTO PARA TODOS

FEDERACIÓN MUNDIAL DE HEMOFILIA
Fédération mondiale de l'hémophilie
World Federation of Hemophilia

Índice

| | |
|--|---|
| Introducción | 1 |
| Identificación de casos de VHC | 2 |
| Valoración de la gravedad de la enfermedad hepática | 2 |
| Tratamiento de la infección crónica por VHC con interferón pegilado y ribavirina | 3 |
| Pacientes con transaminasas normales..... | 4 |
| Pacientes con cirrosis e insuficiencia hepática | 4 |
| Indicadores de respuesta..... | 4 |
| Pacientes coinfectados con VIH/VHC | 4 |
| Nuevos agentes contra el VHC | 5 |
| Perspectivas | 7 |
| Referencias | 8 |

Este documento fue publicado originalmente en *Haemophilia* (2012), 18 (Suppl. 4), 28–33. Se reimprime con su autorización.

La FMH alienta la redistribución de sus publicaciones por organizaciones de hemofilia sin fines de lucro con propósitos educativos. Para obtener la autorización de reimprimir, redistribuir o traducir esta publicación, por favor comuníquese con el Departamento de Comunicaciones a la dirección indicada abajo.

Esta publicación se encuentra disponible en la página Internet de la Federación Mundial de Hemofilia, www.wfh.org. También pueden solicitarse copias adicionales a:

Federación Mundial de Hemofilia
1425, boul. René-Lévesque O. Bureau 1010
Montréal, Québec H3G 1T7 Canada
Tel.: (514) 875-7944
Fax: (514) 875-8916
Correo electrónico: wfh@wfh.org
Página Internet: www.wfh.org

El objetivo de la serie *Tratamiento de la hemofilia* es proporcionar información general sobre el tratamiento y manejo de la hemofilia. La Federación Mundial de Hemofilia no se involucra en el ejercicio de la medicina y bajo ninguna circunstancia recomienda un tratamiento en particular para individuos específicos. Las dosis recomendadas y otros regímenes de tratamiento son revisados continuamente, conforme se reconocen nuevos efectos secundarios. La FMH no reconoce, de modo explícito o implícito alguno, que las dosis de medicamentos u otras recomendaciones de tratamiento en esta publicación sean las adecuadas. Debido a lo anterior, se recomienda enfáticamente al lector buscar la asesoría de un consejero médico y/o consultar las instrucciones impresas que proporciona la compañía farmacéutica, antes de administrar cualquiera de los medicamentos a los que se hace referencia en esta monografía. Las afirmaciones y opiniones aquí expresadas no necesariamente representan las opiniones, políticas o recomendaciones de la Federación Mundial de Hemofilia, de su Comité Ejecutivo o de su personal.

Editor de la serie *Tratamiento de la hemofilia*
Dr. Johnny Mahlangu

NUEVOS ENFOQUES PARA EL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C EN PACIENTES CON HEMOFILIA

Artículo original

Resumen. La infección por virus de la hepatitis C (VHC) es común en pacientes con hemofilia. Como en otros pacientes, su historia natural se caracteriza por la evolución de la enfermedad hacia la cirrosis y el carcinoma hepatocelular (CHC). Muchos pacientes con trastornos de la coagulación hereditarios infectados con el VHC también lo están con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el cual es un factor de evolución más rápida hacia la enfermedad hepática. En años recientes se han logrado considerables avances en el tratamiento de la hepatitis C mediante el desarrollo de herramientas no invasoras para valorar el estadio de fibrosis hepática, tales como el FibroScan y los biomarcadores. Con estas herramientas, ahora es posible pronosticar con buen grado de precisión el estadio de la enfermedad hepática y tomar decisiones de tratamiento. El panorama de la terapia antiviral ha evolucionado rápidamente, particularmente en el caso de pacientes infectados con el genotipo 1 (G1) del VHC. Recientemente se aprobó la terapia triple con interferón, ribavirina e inhibidores de la proteasa, y los

resultados de los ensayos clínicos muestran un claro beneficio agregado en términos de respuesta virológica sostenida (RVS) en pacientes sin tratamiento previo, en comparación con la terapia combinada interferón-ribavirina. No obstante, los resultados son menos prometedores en pacientes cirróticos que no respondieron a una terapia anterior, con una tasa mayor de efectos secundarios y una tasa menor de respuesta virológica en pacientes calificados como de respuesta nula a la terapia a base de interferón (IFN). Actualmente se están realizando ensayos clínicos con la terapia triple en pacientes coinfectados con VHC/VIH. Asimismo, actualmente se está valorando un nuevo régimen sin IFN, basado en la combinación de antivirales de acción directa, en pacientes infectados con los genotipos 1 y no 1 del VHC. Estos avances ofrecen nuevas esperanzas para el tratamiento de la hepatitis C crónica, incluso en pacientes con trastornos de la coagulación hereditarios.

Palabras clave: hepatitis C, hemofilia, terapia antiviral, interferón, ribavirina, inhibidores de la proteasa

Introducción

La infección por el VHC contraída a partir de concentrados de factor durante los años setenta y a principios de los ochenta constituye un problema de salud relevante en pacientes con trastornos de la coagulación hereditarios. Un importante número de pacientes ha sido infectado con el VHC a través de la administración de concentrados de factor provenientes de lotes de sangre, de crioprecipitado o de plasma fresco congelado [1]. Cerca del 20 por ciento de los pacientes elimina de manera natural su infección por el VHC. Los pacientes que no eliminan el virus desarrollan una infección crónica. La inflamación crónica del hígado puede dar lugar a fibrosis hepática de evolución lenta y a enfermedad hepática de importancia clínica durante un seguimiento prolongado. Por lo menos 30 por ciento de los pacientes con trastornos de la coagulación e infección crónica ha presentado fibrosis

progresiva que desemboca en cirrosis, enfermedad hepática terminal y carcinoma hepatocelular que puede requerir trasplante de hígado [2]. Un número importante de pacientes con trastornos de la coagulación está coinfectado con el VHC y con el VIH. La terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) ha revolucionado el pronóstico de la infección por VIH, de manera que la infección por el VHC ha cobrado una importancia clínica mayor, dado que la enfermedad hepática es ahora la principal causa de muerte en pacientes coinfectados con VIH/VHC [3].

El principal objetivo del tratamiento contra el VHC es erradicar el virus y prevenir la evolución de la enfermedad. De manera ideal, la cura debería lograrse antes de la aparición de la cirrosis, no solo para evitar la evolución a enfermedad hepática terminal, sino también para reducir el riesgo de CHC.

Identificación de casos de VHC

La mayoría de los pacientes expuestos a hemoderivados y concentrados de factor antes de la introducción de los procedimientos de inactivación viral en los años ochenta han sido sometidos a pruebas de detección del VHC en sus centros de tratamiento. No obstante, es probable que haya un número considerable de pacientes con trastornos moderados que haya recibido concentrados en una o varias ocasiones y que haya contraído el VHC, pero que no ha recibido seguimiento ni ha sido sometido a pruebas de detección.

Todos los pacientes con trastornos de la coagulación que recibieron hemoderivados antes de 1992 deberían ser sometidos a pruebas de detección del anticuerpo del VHC, usando una prueba ELISA de tercera generación. Los pacientes con anticuerpos positivos al VHC deberían someterse a la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (RCP) del ácido ribonucleico (ARN) del VHC a fin de determinar si padecen infección crónica. Se requiere cuantificar el ARN del VHC y determinar el genotipo del VHC para la valoración previa al tratamiento de los pacientes [2]. Los pacientes con resultados negativos al ARN del VHC que han erradicado la infección de manera natural deberían recibir asesoría, aunque generalmente no se requiere su seguimiento hepatológico a largo plazo.

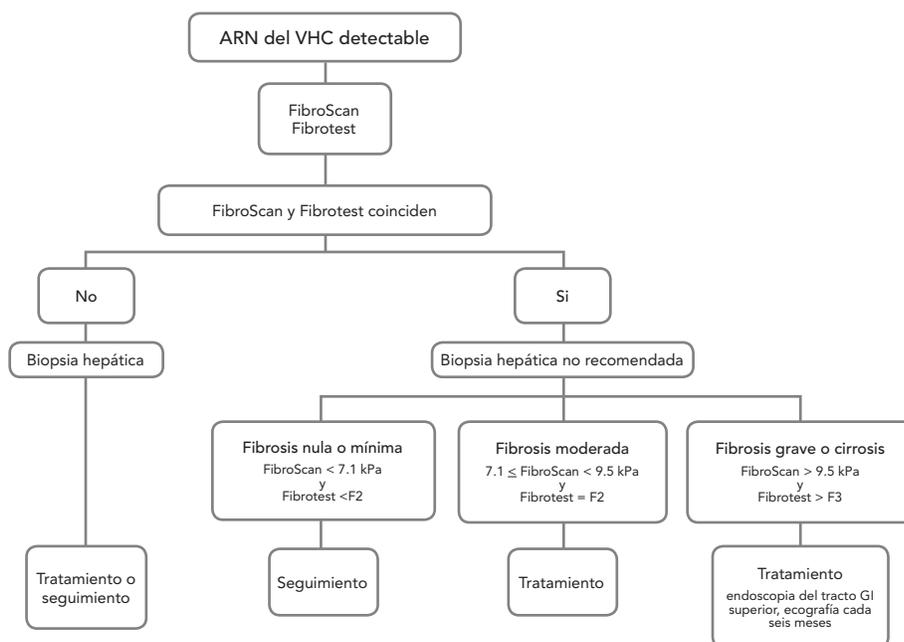
Valoración de la gravedad de la enfermedad hepática

Recientemente se han logrado considerables avances en la investigación y el tratamiento del VHC. Métodos y técnicas no invasoras, tales como los biomarcadores y la elastografía hepática transitoria (FibroScan) han surgido como alternativa a la biopsia hepática para la valoración de la fibrosis hepática ocasionada por el VHC.

Para determinar la gravedad de la enfermedad hepática se han desarrollado varios algoritmos basados en resultados de pruebas bioquímicas, entre ellos el índice aspartato-aminotransferasa (ASAT)/plaquetas (APRI por sus siglas en inglés), el fibrómetro, el FIB-4 y el Fibrotest. Estas pruebas no invasoras son útiles para definir si los pacientes presentan cirrosis o únicamente enfermedad hepática leve, aunque tienen limitaciones en cuanto a la valoración de estadios intermedios de la enfermedad [4]. Se han realizado pocos estudios para valorar estos métodos en el tratamiento de pacientes con hemofilia infectados con el VHC.

La elastografía hepática transitoria (FibroScan) se está convirtiendo en una alternativa a la biopsia hepática y parece ser preferible en pacientes con trastornos de la coagulación hereditarios [5]. Una sonda que emite una

FIGURA 1. Algoritmo propuesto para el tratamiento de pacientes, con base en los resultados de las pruebas Fibrotest y FibroScan [11].



onda ultrasónica pulsátil se coloca sobre el hígado. Se registra el grado de propagación de la onda ultrasónica transversal como un valor numérico, el puntaje FibroScan, el cual es inversamente proporcional a la elasticidad del hígado, de modo que constituye una medida del grado de fibrosis. La elastografía transitoria podría no ser eficaz en pacientes con alto índice de masa corporal en quienes los marcadores de fibrosis o la biopsia hepática podrían representar una alternativa para valorar el estadio de fibrosis hepática. No obstante, ahora está disponible una sonda para la valoración de pacientes obesos (sonda XL).

La combinación de biomarcadores y FibroScan (figura 1) puede ser útil para mejorar la precisión del pronóstico de fibrosis hepática [6]. Ambos métodos indican la gravedad de la fibrosis, pero no la causa de la misma. Cuando la causa de la enfermedad hepática es incierta o multifactorial pudiera ser necesario un examen del tejido hepático.

Tratamiento de la infección crónica por VHC con interferón pegilado y ribavirina

El tratamiento farmacológico del VHC en pacientes con trastornos de la coagulación hereditarios no es diferente del que se administra a otros individuos infectados y debería seguir directrices establecidas, como las recientemente publicadas por la Asociación Estadounidense para el Estudio de Enfermedades Hepáticas [2] y la Asociación Europea para el Estudio del Hígado [7].

La terapia combinada de interferón pegilado (IFN-PEG) o peginterferón (P) y ribavirina (R) es el tratamiento habitual actual para la infección causada por genotipo no 1 del VHC. Este régimen debería ofrecerse a pacientes con enfermedad hepática crónica provocada por el VHC que no han recibido tratamiento previo, y a pacientes que no hubieran respondido o que hubieran presentado una recaída después de una monoterapia anterior con interferón o de una terapia combinada con interferón estándar y ribavirina.

Se recomienda verificar los niveles de ARN del VHC a las 4 y a las 12 semanas de iniciado el tratamiento a fin de valorar las respuestas cinéticas virales iniciales [7, 2]. Una respuesta virológica rápida (RVR, definida como eliminación del VHC a las 4 semanas) es un indicador muy confiable de que se logrará una respuesta virológica sostenida (RVS, definida como ARN del VHC no detectable a

las 24 semanas después de la suspensión del tratamiento) independientemente del genotipo. La respuesta virológica precoz (RVP, definida como una disminución en la carga viral de por lo menos dos en la escala logarítmica) se valora a las 12 semanas. La ausencia de RVP constituye un indicador muy confiable de la imposibilidad de lograr una RVS, particularmente en pacientes con genotipo 1 del virus, y el tratamiento debería ser suspendido. Los pacientes que no logran una RVP completa (VHC no detectable a la semana 12) deberían someterse nuevamente a la prueba a las 24 semanas y, en caso del que el ARN del VHC siguiera siendo detectable, el tratamiento debería suspenderse. Los pacientes con genotipos 2 y 3 del virus, que logran una RVR o una RVP completa deberían recibir tratamiento durante 24 semanas.

Los pacientes afectados por el genotipo 1 que tiene una RVR también pueden suspender el tratamiento a las 24 semanas, sin por ello disminuir sus posibilidades de lograr una RVS. No obstante, la recomendación es que los pacientes con infección causada por el genotipo 1 que no tienen una RVR, pero que logran una RVP completa deberían recibir tratamiento durante un total de 48 semanas.

En pacientes con infección provocada por el genotipo 1 que logran una RVP parcial (disminución en la carga viral de por lo menos dos en la escala logarítmica a las 12 semanas, pero no eliminación total) y eventualmente eliminan el virus entre las semanas 12 y 24, podría considerarse ampliar el tratamiento a 72 semanas a fin de incrementar las posibilidades de lograr una RVS. Sin embargo, la práctica habitual es suspender el tratamiento a las 48 semanas, y si la RVS no se mantuviera, considerar otro tratamiento con medicamentos más nuevos para combatir el VHC.

En pacientes con infección crónica por VHC que ha evolucionado hasta cirrosis, el riesgo de aparición de CHC es de 3-6 por ciento por año [8]. El riesgo relativo de CHC se reduce considerablemente en pacientes que han recibido tratamiento, en comparación con quienes no lo han recibido. Si bien el riesgo relativo en pacientes que han recibido tratamiento eficaz con interferón/ribavirina es bajo en comparación con pacientes que no han respondido al tratamiento, dado que el riesgo permanece, los pacientes con cirrosis que logren una RVS deberían seguir siendo monitoreados a intervalos de seis meses para detectar la aparición de CHC.

Los resultados de un meta análisis del tratamiento de la infección crónica por VHC en pacientes con hemofilia arrojaron que la tasa general de RVS a la terapia IFN-PEG/ribavirina fue de 61 por ciento en pacientes seronegativos al VIH, con una tasa de 45 por ciento para el genotipo 1 y de 79 por ciento para genotipo no 1 [9, 10].

Pacientes con transaminasas normales

Los pacientes con resultados positivos a la prueba de RCP del ARN del VHC y transaminasas (ALT) normales persistentes tienen mayores posibilidades de presentar una evolución más lenta de la enfermedad hepática y estadios tempranos de fibrosis hepática.

No obstante, deberían someterse a una valoración de fibrosis hepática similar a la de pacientes con concentraciones elevadas de transaminasas, con el objeto de que puedan tomarse las decisiones de tratamiento adecuadas.

Pacientes con cirrosis e insuficiencia hepática

El tratamiento de pacientes con cirrosis establecida es particularmente difícil y debería realizarse en unidades hepatológicas especializadas.

Los pacientes con insuficiencia hepática, especialmente los que presentan características conexas como ascitis, hemorragia digestiva por rotura de várices esofágicas, encefalopatía, leucopenia y trombocitopenia, no deberían recibir tratamiento con INF PEG/ribavirina ya que el riesgo de episodios adversos graves, tales como infecciones que pongan en peligro la vida y aceleración de la descompensación hepática, es elevado [11]. Estos pacientes deberían canalizarse a unidades hepatológicas que trabajan con un programa de trasplantes hepáticos.

Indicadores de respuesta

Entre los factores que se relacionan con menores posibilidades de lograr una RVS se cuentan elevada titulación del VHC previa al tratamiento, imposibilidad de lograr RVR o RVP, infección causada por el genotipo 1, presencia de cirrosis, mayor edad al momento de la infección y origen racial africano.

Se ha identificado que un polimorfismo genético cercano a la codificación para el interferon- λ -3 del gene IL28B está relacionado con una diferencia doble en la respuesta al tratamiento con IFN PEG/ribavirina [12]. En la mayoría de los centros de referencia hepatológicos, ahora es posible realizar pruebas de polimorfismo del gene IL28B, las cuales pueden ofrecer información útil a fin de decidir qué régimen de tratamiento iniciar.

Pacientes coinfectados con VIH/VHC

El ARN del VHC debería valorarse en todas las personas seropositivas al VIH, ya que aproximadamente 6 por ciento de estos pacientes no presenta anticuerpos del VHC detectables, de modo que un resultado negativo de una prueba de anticuerpos no debería interpretarse como indicador de que el paciente no tiene infección por VHC.

En las directrices de la Organización de Directores de Centros de Hemofilia del Reino Unido (UKHCDO), recientemente se modificó el tratamiento para estos pacientes [10]. Los pacientes coinfectados con VIH y VHC tienen un riesgo aproximadamente dos veces mayor de presentar cirrosis y evolucionar más rápidamente a insuficiencia hepática, en comparación con individuos monoinfectados con el VHC. Por ende, debería enfatizarse la importancia de la necesidad del tratamiento de la infección por VHC en este grupo de pacientes. A fin de optimizar la respuesta al tratamiento contra el VHC, la infección por VIH debería suprimirse totalmente usando TARGA. Los regímenes TARGA no deberían incluir zidovudina (AZT), ya que su administración junto con la ribavirina está contraindicada debido a que podrían provocar una anemia grave. También deberían evitarse la didanosina y la stavudina debido a su interacción con la ribavirina y al riesgo de acidosis láctica potencialmente mortal. En la actualidad se debate sobre el impacto del abacavir en las respuestas al tratamiento como parte de una terapia combinada contra el VHC.

A los pacientes con VIH cuya enfermedad no empeora, que mantienen un conteo normal de CD4, y que no reciben TARGA también debería animárseles a someterse a tratamiento contra el VHC. Los pacientes coinfectados presentan una menor RVS al tratamiento con IFN PEG/ribavirina, en comparación con pacientes monoinfectados. En el meta análisis reportado por

Franchini, los pacientes coinfectados presentaron una RVS general de 29 por ciento [9].

Actualmente se realizan ensayos clínicos de la terapia triple basada en inhibidores de la proteasa en pacientes coinfectados con VIH/VHC a fin de evaluar su seguridad y eficacia, así como las interacciones entre fármacos que pueden ser problemáticas en esta población de pacientes.

Nuevos agentes contra el VHC

Recientemente se aprobaron los primeros antivirales de acción directa pertenecientes al grupo de inhibidores de la proteasa (boceprevir, telaprevir), pero están restringidos al tratamiento de infecciones provocadas por el genotipo 1 del VHC [13]. Como resultado de la variabilidad

genómica viral responsable de la rápida aparición de virus resistentes a los medicamentos cuando estos fármacos se administran como monoterapia, los inhibidores de la proteasa se aprobaron en combinación con el peginterferón y la ribavirina. Las tasas de RVS se incrementaron en 30 por ciento, en comparación con la norma de atención anterior, llegando aproximadamente al 75 por ciento en ensayos clínicos para el tratamiento de pacientes sin tratamiento previo (figuras 2 y 3) [7, 14]. Los resultados de los ensayos sugieren que las terapias combinadas que incluyen peginterferón, ribavirina e inhibidores de la proteasa incrementan las tasas de RVS de pacientes infectados con el genotipo 1 y sin tratamiento previo, en comparación con el tratamiento habitual actual; asimismo, si se utilizan terapias guiadas por la respuesta (TGR) es posible administrar tratamientos más cortos a pacientes infectados con el genotipo 1 que logran una RVR [14, 15].

FIGURA 2. Régimen de telaprevir (T) en pacientes infectados con el G1 del VHC: Tasas de RVS en pacientes sin tratamiento previo y sin cirrosis.

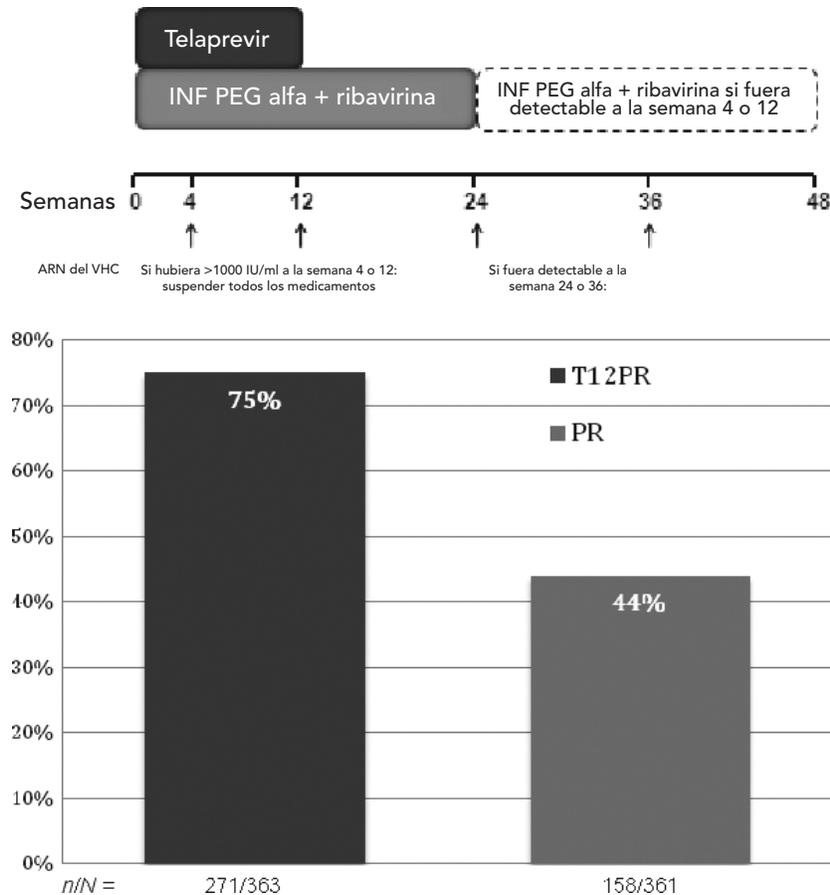


FIGURA 3. Régimen de boceprevir (BOC) en pacientes infectados con el G1 del VHC: Tasas de RVS en pacientes sin tratamiento previo y sin cirrosis

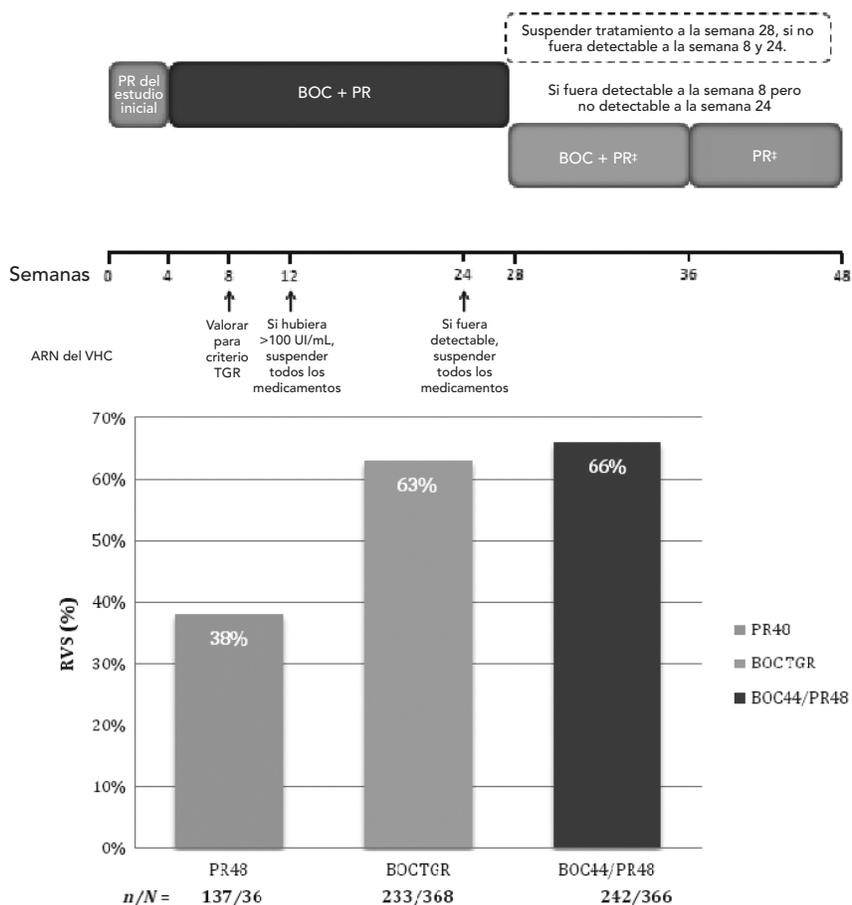
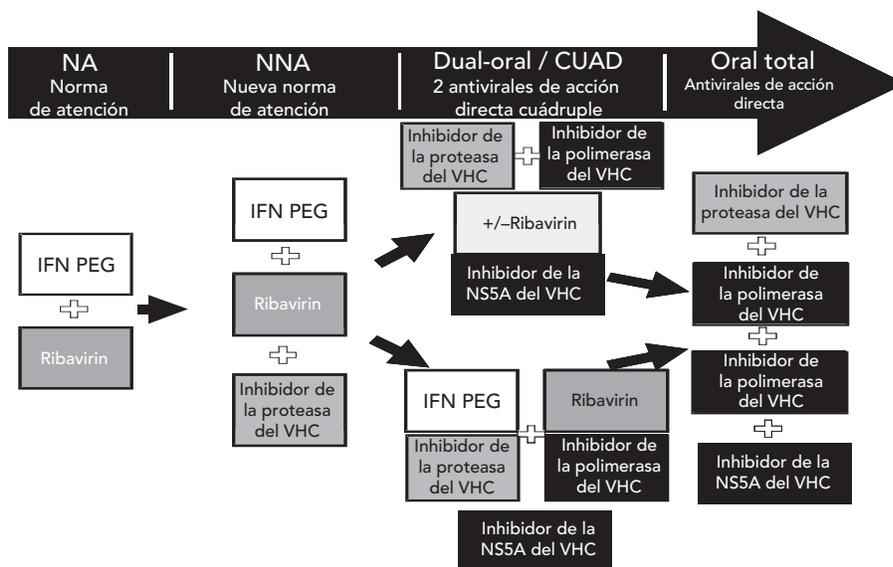


FIGURA 4. Regímenes actuales y futuros para el tratamiento de la infección por VHC.



En pacientes que han recibido tratamiento previo, las tasas de RVS son de aproximadamente 80–90 por ciento en pacientes que presentaron recaídas; de 50 por ciento en pacientes que respondieron parcialmente al tratamiento; y de 30 por ciento en pacientes que no respondieron en absoluto al tratamiento [14, 15]. En la actualidad se realizan ensayos clínicos para el tratamiento de pacientes coinfectados con el VIH. Hasta ahora y hasta donde sabemos, no se ha informado de un estudio específico en pacientes con hemofilia.

Estos regímenes están relacionados con una mayor tasa de efectos secundarios, particularmente en pacientes cirróticos, y están sujetos a interacciones entre fármacos. Por lo anterior se recomienda enfáticamente asesorar al paciente mediante un programa educativo sobre el tratamiento a fin de ofrecerle una atención ideal.

Se están evaluando otras clases de antivirales de acción directa en ensayos clínicos con la esperanza de desarrollar un régimen sin interferón, con tasas de RVS aun mayores para el conjunto de los principales genotipos del VHC. Estos antivirales incluyen inhibidores de la proteasa de nueva generación, inhibidores de la polimerasa nucleósidos y no nucleósidos, inhibidores de la NS5A y otras clases de antivirales. Estos nuevos avances ofrecen la esperanza de que en un futuro cercano la hepatitis C se convierta en una enfermedad curable en la mayoría de los pacientes, incluso en los que ahora son de difícil tratamiento. Un reciente estudio de prueba de concepto ha demostrado, en pacientes sin tratamiento previo, que la combinación de un inhibidor de la proteasa y de un inhibidor de la polimerasa del VHC puede resultar sumamente eficaz para eliminar el VHC, ofreciendo nuevas esperanzas de que en el futuro pueda haber regímenes de tratamiento curativo sin interferón [16]. Otro estudio de prueba de concepto también demostró que en pacientes que no habían respondido en absoluto a un tratamiento

previo con peginterferón y ribavirina, la combinación de inhibidor de la proteasa e inhibidor de la NS5A sin interferón podría resultar en la eliminación de la infección viral en aproximadamente 30 por ciento de estos pacientes de difícil tratamiento, mientras que esta tasa de RVS casi se duplica cuando los pacientes recibieron una terapia cuádruple con peginterferón y ribavirina [17].

Perspectivas

Durante los últimos cinco años se han logrado importantes avances en el tratamiento de la hepatitis C crónica. El uso de metodologías no invasoras para la valoración de la gravedad de la enfermedad hepática ha mejorado el acceso a la atención y el tratamiento de los pacientes; esto ha tenido un impacto evidente en el tratamiento de pacientes con trastornos de la coagulación hereditarios. Se han validado nuevos algoritmos de tratamiento basados en factores pronósticos de respuesta previos al tratamiento y durante el mismo, a fin de optimizar las posibilidades de éxito del tratamiento y de acortar su duración. La reciente introducción de nuevos antivirales de acción directa (inhibidores de la proteasa del VHC) en combinación con peginterferón y ribavirina ofrece una opción de tratamiento inmediata para los pacientes de más difícil tratamiento que necesitan una terapia (pacientes infectados con el genotipo 1 del VHC y con fibrosis avanzada). Se están realizando más estudios en poblaciones de pacientes especiales, entre ellos pacientes coinfectados con VIH/VHC, a fin de incrementar la tasa de RVS. Todavía hay muchos desafíos para disminuir el riesgo de efectos secundarios e interacciones entre fármacos. Por otro lado, actualmente se realizan ensayos clínicos con antivirales pertenecientes a clases más nuevas, con la esperanza de lograr regímenes de tratamiento sin interferón y actividad pangenotípica (figura 4). Sin duda, los pacientes con trastornos de la coagulación hereditarios deberían beneficiarse de estos nuevos avances en un futuro cercano. 🌐

Referencias

1. Alter HJ, Klein HG. The hazards of blood transfusion in historical perspective. *Blood* 2008; 112: 2617–26.
2. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009; 49: 1335–74.
3. Soriano V, Sherman KE, Rockstroh J et al. Challenges and opportunities for hepatitis C drug development in HIV-hepatitis C virusco-infected patients. *AIDS* 2011; 25: 2197–208.
4. Boursier J, de Ledinghen V, Zarski JP et al. Comparison of eight diagnostic algorithms for liver fibrosis in hepatitis C: new algorithms are more precise and entirely noninvasive. *Hepatology* 2012; 55:58–67.
5. Castera L, Foucher J, Bernard PH et al. Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13,369 examinations. *Hepatology* 2010; 51: 828–35.
6. Castera L, Bedossa P. How to assess liver fibrosis in chronic hepatitis C: serum markers or transient elastography vs. liver biopsy? *Liver Int* 2011; 31(Suppl 1): 13–7.
7. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011; 55: 245–64.
8. Lok AS, Seeff LB, Morgan TR et al. Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis C-related advanced liver disease. *Gastroenterology* 2009; 136: 138–48.
9. Franchini M, Mengoli C, Veneri D, Mazzi R, Lippi G, Cruciani M. Treatment of chronic hepatitis C in haemophilic patients with interferon and ribavirin: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61: 1191–200.
10. Wilde JT, Mutimer D, Dolan G et al. UKHCDO guidelines on the management of HCV in patients with hereditary bleeding disorders 2011. *Haemophilia* 2011; 17: e877–83.
11. Castera L, Vergniol J, Foucher J et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005; 128: 343–50.
12. Ge D, Fellay J, Thompson AJ et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 2009; 461: 399–401.
13. Manns MP, Foster GR, Rockstroh JK, Zeuzem S, Zoulim F, Houghton M. The way forward in HCV treatment—finding the right path. *Nat Rev Drug Discov* 2007; 6: 991–1000.
14. Sarrazin C, Hezode C, Zeuzem S, Pawlotsky JM. Antiviral strategies in hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2012; 56: S88–100.
15. Reddy KR, Lin F, Zoulim F. Response-guided and -unguided treatment of chronic hepatitis C. *Liver Int* 2012; 32: 64–73.
16. Gane EJ, Roberts SK, Stedman CA et al. Oral combination therapy with a nucleoside polymerase inhibitor (RG7128) and danoprevir for chronic hepatitis C genotype 1 infection (INFORM-1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. *Lancet* 2010; 376: 1467–75.
17. Lok AS, Gardiner DF, Lawitz E et al. Preliminary study of two antiviral agents for hepatitis C genotype 1. *N Engl J Med* 2012; 366: 216–24.