RPDI
Maio > Agosto 2012 / Vol. 8 > N.º 2

ARTIGO DE REVISÃO / *REVIEW ARTICLE*

Polimorfismos Genéticos da IL28B e a Terapêutica da Hepatite C

OIL28B Genetic Polymorphism and hepatitis C Therapy

/ F. Ramalho[1]

[1] Responsável da Unidade de Hepatologia do Hospital Santa Maria
Professor Associado da Faculdade Medicina de Lisboa

Correspondência:

Fernando Ramalho
Unidade de Hepatologia, Hospital de Santa Maria
Av. Professor Egas Moniz
1649-035, Lisboa

e-mails: f-ramalho@netcabo.pt
fernando.ramalho@hsm.min-saude.pt

/ Resumo

A infecção pelo Vírus da Hepatite C (VHC) afecta 170 milhões de indivíduos em todo o mundo. A infecção crónica determina em 20-30% dos casos uma doença hepática crónica progressiva para cirrose hepática e carcinoma Hepatocelular. Actualmente a terapêutica da hepatite C passa pela combinação do Interferão alfa Peguilado e Ribavirina e mais recentemente pela associação com Telaprevir e Boceprevir. Contudo esta terapêutica não determina uma Resposta Virológica Sustentada (RVS) que ultrapasse os 80%. Diferentes factores preditivos foram avaliados na resposta ao tratamento antiviral e mais recentemente um estudo da "genome wide association" identificou polimorfismos Nucleótidos no locus do gene da IL28B, que mostram em vários estudos uma associação entre as variações da IL28B a recuperação espontânea da infecção pelo VHC e a RVS. Nos doentes com o genotipo 1 a terapêutica antiviral com os novos inibidores das proteases, torna necessário redefinir o interesse da IL28B na decisão de tratar os doentes. Naqueles tratados pela primeira vez os Genotipos da IL28B podem identificar quais aqueles com maior ou menor probabilidade de RVS e nos quais o tempo de tratamento pode ser reduzido. Nos doentes já tratados o impacto da IL28B é mais limitado e ultrapassado pela Resposta Virológica Rápida. Em conclusão os estudos da "genome wide association" nos doentes com hepatite crónica C, identificou variações genéticas da IL28B associadas com a clarificação do VHC e a resposta ao tratamento do Interferão alfa Peguilado e Ribavirina nos doentes com Genotipo 1 e 4. A relevância da IL28B para os futuros tratamentos da hepatite C é menos clara, particularmente para os tratamentos sem Interferão.

Palavras-chave: Genome-wide association - IL28B-Tratamento- Hepatite C

/ Abstract

Hepatitis C virus infection (HCV) is estimated to affect 170 million people worldwide. This infection results in 20-30% of the cases with progressive chronic hepatitis to liver cirrhosis and Hepatocelular carcinoma. Currently the most effective viral therapy for viral clearance is the combination of interferon-alpha Peguilated (Peg-INF)) and Ribavirin (RBV), and recently the new direct antiviral agents,

including the two approved proteases inhibitors, Telaprevir and Boceprevir. Even with this therapy a sustained virologic response (SVR) is not achieved in more 80%. Different predictive factors have been evaluated as predictors of SVR. Very recently a genome-wide-association study identified a single nucleotide polymorphism at the IL28B gene locus. An association between variation at the IL28B and HCV spontaneous viral clearance and SVR has been extensively described. In genotype 1 and 4 patients the new approved proteases inhibitors in association with Peg-INF(RBV combination make it necessary to redefine the interest of the IL28B genotype in the decision to treat and how to treat. In treatment-naive patients the IL28B status can certainly identify those with a high probability of achieve SVR and in whom the duration of treatment can be reduced. In experienced patients the impact of IL28 B is limited and cancelled by Rapid Virologic Response. In conclusion the genome –wide – association studies of chronic hepatitis C patients have identified common variants associated with the spontaneous clearance of HCV and outcomes of Peg-INF and RBV of genotype 1 and 4. The relevance of IL28B genotypes to future treatments regimens is uncertain, namely to INF free regimens.

Key-words: *Genome-wide-association – IL28B – Interferon-Ribavirin Treatment.*

A infecção estimada pelo vírus da Hepatite C [VHC) a nível Mundial é de 170 milhões de indivíduos[1]. Esta resulta numa infecção crónica em mais de 80% dos doentes, dos quais 20-30% desenvolvem fibrose hepática progressiva, cirrose hepática e carcinoma Hepatocelular[2]. Apenas 10-20% dos infectados pelo VHC espontaneamente eliminam o vírus. O tratamento standard da hepatite crónica C com Interferão Peguilado e Ribavirina resulta numa resposta Virológica sustentada (RVS) de menos de 50% nos doentes infectados com os Genotipos 1 e 4, em contraste com os 70-90% dos doentes infectados com os Genotipos 2 e 3[3-4]. As características virais e do hospedeiro podem influenciar aquela resposta, mas a ancestralidade é também um factor a ter em conta, já que os Afro Americanos com infecção crónica pelo VHC têm menor RVS quando comparado com aqueles doentes de origem Europeia (caucasianos). Esta diferença não é só explicável por características sócio demográficas ou aderência ao tratamento [5]. Outros factores predizem a resposta como, a carga viral, a Rápida Resposta Virológica (RVR), a idade, o sexo, o peso e o grau de fibrose hepática.[6-8]

Os dados apontavam para que houvesse uma base genética que explicasse estas diferenças de resposta entre os doentes. É agora possível correr todo o genoma humano à procura de variações genéticas que influenciem a evolução das doenças e a farmacoterapia. A sequência do genoma humano difere em 0.1% de pessoa para pessoa. Convictos destas diferenças genéticas entre os doentes respondedores e não respondedores ao tratamento antiviral da hepatite C, levou a que os investigadores utilizassem ferramentas genéticas na procura da variabilidade dos genes candidatos que codificam os elementos chave da resposta imune inata antiviral. Um trabalho exaustivo da "Genome-Wide Association Study" permitiu identificar 500.000 a 2 milhões de Polimorfismos Nucleótidos (PN) distribuídos no genoma humano e posteriormente compará-los com os indivíduos normais e os doentes com hepatite C[9-11]. Foi possível identificar polimorfismos, localizados no cromossoma 19, nos genes da família do Interferão Lambda (INF λ), próximo do gene da IL28B que codifica o Interferão λ 3 . Aqueles são o principal factor predizente de resposta terapêutica ao Interferão Peguilado e Ribavirina entre os diferentes grupos étnicos infectados com o Genotipo 1 do VHC, assim como da clarificação viral espontânea da infecção aguda pelo VHC que ocorre apenas em 15-50% de todos os doentes infectados[12-13] e a descoberta

da associação entre a variação da Inosina Trifosfatase e a anemia hemolítica induzida pela Ribavirina.

Vários estudos independentes no final de 2009 e início de 2010 [9-11,14], forneceram dados que apoiam o papel do Genotipo da IL28B na patogenese e no efeito predizente da resposta à terapêutica. O estudo do polimorfismo genético na região rs12979860 do gene da IL28B e as frequências dos alelos C versus T mostram uma distribuição mundial[15]. As maiores frequências dos alelos protectores CC foram observadas na Ásia, enquanto que são intermédias na Europa e mais baixas em África. Os dados portugueses (observação pessoal) apontam para uma baixa frequência deste alelo e maior frequência do alelo T. Em 100 doentes avaliados 62% têm os alelos CT, 22% TT e apenas 16% os alelos CC. Este estudo está de acordo com outros que mostram que a frequência do alelo C versus T é menor no Genotipo 1 comparativamente aos Genotipos 2 e 3[16-19].

O polimorfismo genético da região rs12979860 está fortemente associado à RVS entre os doentes Europeus e Africanos[15,20] e em particular o alelo C. Nos doentes caucasianos Europeus com Genotipo C/C, 80% clarificam o vírus enquanto apenas 30% o fazem em portadores do Genotipo TT. O Genotipo C/C é mais comum nos Americanos descendentes de Europeus (39%) do que nos Afro--Americanos (16%). Entre os Europeus caucasianos a RVS ocorre em 27% dos doentes com o Genotipo T/T, em 33% com Genotipo C/T e em 69% com Genotipo C/C. Nos Afro-Americanos a tendência é igual. Em análise logística de regressão dos factores pré-tratamento o *status* IL28B demonstra ser o factor predizente mais significativo.

Na população Asiática, dois polimorfismos da IL28B foram identificados, rs12980275 e rs8099917 e fortemente associados com RVS[21].

Embora os estudos originais dos polimorfismos da IL28B tivessem sido efectuados nos doentes com Genotipo 1, estudos recentes da associação do polimorfismo genético rs12979860 com a RVS foram realizados em doentes caucasianos com Genotipos 2 e 3[22]. Os resultados e conclusões foram semelhantes aos do Genotipo 1. Em contraste com a observações prévias de doentes da América do Norte com Genotipo 1[23], a presença de um único alelo C confere um beneficio clínico significativo. Na infecção com Genotipo 1 os efeitos benéficos estão praticamente associados à homozigotia CC da IL28B. Portanto um efeito biológico poderá existir, mas sob o ponto de vista prático o Genotipo da IL28B é claramente menos relevante para as decisões de tratamento da maioria dos doentes infectados com o Genotipos 2 e 3. A associação entre a RVR, isto é RNA-VHC sérico negativo à 4.ª semana de tratamento, mas não necessariamente com a RVS, foi igualmente demonstrada. A variação da IL28B influencia a cinética viral, já que os doentes que iniciam tratamento com INF Peguilado + Ribavirina e Genotipo C/C têm uma maior queda da carga viral entre os 0-28 dias, do que os outros Genotipos, C/T, T/T. Nos doentes infectados com Genotipos 2 e 3 a RVS não é diferente entre os diferentes polimorfismos da IL28B[24]. As diferenças são notórias entre aqueles doentes que não obtêm RVR (CC,87%; CT , 67%; TT,29%)[22]. Mais recentemente um trabalho envolvendo doentes infectados com Genotipo 4 e tratados com Interferão Peguilado e Ribavirina e com um predomínio de polimorfismos da IL28B, CT e TT (77%) vs 23% CC , mostra uma RVS semelhante aqueles doentes infectados com Genotipo 1, isto é um predomínio de RVS nos doentes com Genotipo CC [25]. Por seu lado foi observada uma maior RVR do que nos outros polimorfismos e menores taxas de recidivas. Contudo à semelhança dos estudos prévios [26-28], a IL28B não é o único factor predizente de resposta, já que quando o "end point" é a RVR, a Resposta Virológica Sustentada é independente dos polimorfismos da IL28B. Estes dados mais uma vez reforçam a importância e o papel dominante da Resposta Virológica Rápida. O mecanismo pelo qual a variação da IL28B influencia o declínio viral e o final do tratamento mantém-se por identificar.

Alguns estudos comparando a variação genética da IL28B com a indução dos genes estimulados do Interferão a nível hepático e que são responsáveis pela actividade antiviral na hepatite crónica C, mostra uma correlação antes do tratamento. Os alelos TT do polimorfismo rs8099915 estão associados com uma menor expressão dos genes do Interferão, enquanto que os alelos TG e GG estão associados a uma maior expressão dos genes do Interferão. Estes estudos sugerem que a IL28B possa regular a expressão dos genes estimulados do Interferão no fígado, determinando diferentes resultados finais na terapêutica da hepatite C[29].

O tratamento dos doentes com hepatite crónica C, Genotipo 1, está em crescente desenvolvimento. A terapêutica tripla envolvendo a combinação dos inibidores das proteases com Interferão Peguilado e Ribavirina são o novo tratamento standard, com os primeiros fármacos aprovados, o Boceprevir e o Telaprevir [30 -33]. Nos ensaios da fase 3 o status da IL28B e o resultado final da terapêutica, foram avaliados quer em doentes "naive" quer em doentes que falharam previamente ao tratamento. Os polimorfismos da IL28B demonstraram ser o factor predizente de resposta mais importante nos doentes tratados com terapêutica tripla [30], assim como na possibilidade da redução do tempo de tratamento [34]. Embora o polimorfismo da IL28B ainda esteja relacionado com o resultado final do tratamento, o potente efeito antiviral destes agentes atenua a forte relação observada anteriormente entre a IL28B e a resposta na terapêutica dupla com Interferão Peguilado e Ribavirina.

Os efeitos adversos e alguns muito significativos da actual terapêutica antiviral para a hepatite crónica C tem levado ao estudo de novos inibidores da polimerase (mericitabina) e da protéase (danoprevir) em tratamento combinado sem a intervenção do Interferão. Esta associação mostra uma rápida e profunda queda da replicação do vírus da hepatite C que se mantem através das duas primeiras semanas de tratamento[35]. O estudo da IL28B mostra nestes doentes à semelhança de outros estudos da terapêutica standard, que o Genotipo CC têm uma maior redução da carga viral e uma resposta mais robusta que os outros polimorfismos. Os primeiros estudos apontam para que a IL28B continue a ter um papel importante, mesmo nos novos tratamentos sem Interferão.



A questão que se coloca é, até que ponto o conhecimento do Genotipo da IL28B afecta as decisões clínicas e qual o impacto da decisão médica em iniciar o tratamento ou escolher um tratamento ou outro.

Para os doentes "naive" certamente o polimorfismo da IL28B pode identificar aqueles que têm uma maior probabilidade de RVS. Este facto é não só importante para o médico como também para as autoridades de saúde (custos da terapêutica). A genotipagem da IL28B tem um potencial papel na prática clínica corrente do tratamento da hepatite crónica C. Nos doentes "naive" com Genotipo C/C pode decidir-se rapidamente pela terapêutica dada a altíssima probabilidade de RVS. Nos doentes C/T ou T/T sem fibrose significativa e também nos países com escassos recursos económicos, pode-se deferir o tratamento até ao aparecimento de novos fármacos. Nos doentes sem resposta viral adequada e Genotipo T/T poder-se-á interromper o tratamento. Outro motivo potencial para considerar a genotipagem da IL28B nos doentes "naive", será o de não iniciar "ab initio" os novos inibidores das proteases: poder-se-á argumentar que aqueles com Genotipo CC poderão obter o mesmo resultado com Interferão Peguilado e Ribavirina do que com a terapêutica tripla e desta forma ter um tratamento menos dispendioso e com menos efeitos adversos.

Todavia, o Genotipo da IL28B não deve ser o único factor de decisão terapêutica, já que alguns doentes com Genotipo desfavorável podem obter RVS. Embora os dados apontem para que a genotipagem da IL28B seja o factor predizente mais significativo, a RVR à 4.ª semana é igualmente um factor a ter em linha de conta. Alguns estudos apontam para que esta tenha um maior valor preditivo positivo e uma melhor especificidade para a RVS do que a IL28B [36], pois os doentes com RVR obtêm uma maior RVS independente dos Genotipos da IL28B.

Assim uma proposta coerente será de nos doentes com Polimorfismos da IL28B CT e TT que iniciaram terapêutica dupla e que não obtiveram uma RVR e/ou Resposta Virológica Precoce (RNA VHC negativo às 12 semanas), devem parar o tratamento e iniciarem terapêutica tripla.

Nos doentes não respondedores Genotipo 1, com Genotipo não C/C da IL28B a terapêutica passa pela associação do Interferão Peguilado e Ribavirina com os novos inibidores das proteases.

Nos doentes com Genotipo 1 e Genotipo favorável da IL28B, poderão no futuro vir a reduzir o tratamento das 48 para as 24 semanas e por isso são esperados estudos nesse sentido.

No estado actual a grande decisão passa por tratar ou não tratar os doentes com hepatite crónica C. As decisões devem ter em linha de conta a gravidade da doença, a obesidade, a resistência à insulina, a tolerância aos fármacos, os custos, a aderência ao tratamento e não só a probabilidade de RVS, embora seja um dos factores mais relevantes a ter em linha de conta.

Os polimorfismos da IL28B mostram ser o factor predizente de resposta mais eficaz nos doentes infectados como Genotipo 1. Contudo foi estimado que as variações da IL28B contribuem apenas para cerca de 15% da variabilidade inter-individual da RVS, um achado que suporta a importância de factores adicionais

predizentes de resposta ao tratamento. Entre estes conta-se o mais recente , o deficit de vitamina D. Num estudo de 2011 foram comparados os polimorfismos da IL28B e os níveis de vitamina D em 52% de doentes com Genotipo 1 e 4 e 38% Genotipos 2 e 3 nos doentes tratados com Interferão Peguilado e Ribavirina. [37]. Em análise multivariada a RVS foi prevista pelo Genotipo do VHC, o polimorfismo da IL28B e os níveis séricos da vitamina D em particular nos doentes com genótipos 1 e 4. Por outro lado separando os doentes com Genotipo CC com nível sérico de vitamina D > ou < a 20 ng/ml e Genotipos C/T , TT com níveis séricos de vitamina D > ou < a 20 ng/ml, foi observada uma maior RVS naqueles com níveis mais elevados de vitamina D, independentemente dos polimorfismos da IL28B. Este estudo confirma o possível papel dos níveis séricos da vitamina D em predizer o resultado final do tratamento da Hepatite crónica C, pois a sua deficiência está associada com uma reduzida probabilidade de obter uma RVS. A sua determinação deve ser complementar da IL28B de forma a obter um correcto valor preditivo de resposta ao tratamento dos doentes "naive" com hepatite crónica C.

Neste contexto os modelos de previsão da RVS que inclua uma variedade de parâmetros em combinação com os polimorfismos da IL28B podem ser valiosos, pois mostraram uma maior capacidade em predizer o tratamento do que isoladamente a IL28B. Portanto as decisões clínicas não devem ser baseadas apenas na genotipagem da IL28B e um Genotipo isolado de previsão de má resposta ao tratamento na Hepatite C, nunca deverá ser argumento para recusar a terapêutica a um doente.

Resta ainda um subgrupo de doentes para os quais as novas terapêuticas em estudo para a Hepatite C (inibidores da polimerase associados aos inibidores das proteases) são desejáveis, já que os doentes com genotipo 1 e 4 com polimorfismos TT da IL28B e não respondedores à terapêutica standard, em muitos casos terão uma resposta pouco satisfatória à terapêutica tripla, Interferão Peguilado, Ribavirina e inibidores das proteases.

São necessários estudos de custo-eficácia na estratégia do tratamento da hepatite C em função dos polimorfismos da IL28B, embora um estudo preliminar em doentes com Genotipo CC mostre que o tratamento com Interferão Peguilado e Ribavirina seguido de terapêutica tripla com Telaprevir naqueles que recidivaram, seja uma estratégia terapêutica de melhor custo-benefício do que tratamento triplo logo de início. Parece que no futuro com as novas terapêuticas antivirais, a IL28B se torne menos relevante na avaliação da eficácia do tratamento, embora se possa manter clinicamente importante na triagem para os novos fármacos. Serão bem vindos ensaios clínicos no futuro e em particular nos Genotipos favoráveis da IL28B, que avaliem a possibilidade de redução do tempo de tratamento para 12 semanas na terapêutica tripla.

/ Bibliografia

1. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C virus infection. World J Gastroenterol 2007; 13: 2436-41.

2. Sangiovanni A, Prati GM, Fusani P et al The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus. A 17-year cohort study of 214 patients. Hepatology 2006; 43: 1303-10.

3. Manns MP, McHutchinson JG, Gordon SC, et al. Perginterferon alfa 2-b plus Ribavirin compared with interferon alfa 2-b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. Lancet 2001; 358: 958-65.

4. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR et al. Perginterferon alfa 2-a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. N Eng J Med. 2002; 347: 975-82.

5. Conjeevaram HS, Fried MW, Jeffers LJ et al. Perginterferon plus ribavirin treatment in African American ans Caucasian American patients with hepatitis C genotype 1 . Gastroenterology 2006; 131: 470-77.

6. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management and treatment of hepatitis C. Hepatology 2004; 39: 1147-71.

7. Harrinson SA. Insulin resistance among patients with chronic hepatitis C: etiology and impact in treatment. Clin Gastroenterol Hepatol 2008; 6: 864-76.

8. Charlton MR, Pockros P, Harrison SA. Impact of obesity on treatment of chronic hepatitis C. Hepatology 2006; 43: 1177-86.

9. Ge D, Fellay J, Thompson AJ et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. Nature 2009; 461: 399-401.

10. Suppiah V, Moldovan M, Ahlenstiel G et al. IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy. Nat Genet 2009; 41: 1100-14.

11. Rauch A, Kutalik Z, Descombes P 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.

12. Christian ML, Zeuzem S. IL28B single nucleotide polymorphism in the treatment of hepatitis C. J Hepatol 2011; 55:692-701.

13. Tillmann HL, Thompson AJ, Patek K et al. A polymorphism near IL28B is associated with spontaneous clearance of acute hepatitis C virus and jaundice. Gastroenterology 2010; 139: 1586-92.

14. Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M et al. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. Nat Genet 2009; 41: 1105-09.

15. Thomas DL, Thio CL, Martin MP et al. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis c virus. Nature 2009; 461: 798-01.

16. Rauch A, Kutalic Z, Descombes M 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.

17. McCarthy JJ, Li JH, Thompson A, et al. Replicated association between an IL28B gene variant and a sustained response to pegylated interferon and ribavirin. Gastroenterology 2010; 138: 2307-14.

18. Montes-Cano MA, Garcia-Lozano JR, Abad-Molina C et al. Interleukine-28B genetic variants and hepatitis virus infection by different viral genotypes. Hepatology 2010; 52: 33-7.

19. Serrazin C, Susser S, Doerhing A et al. Importance of IL28B gene polymorphisms in hepatitis C virus genotype 2 and 3 infected patients. J Hepatol 2011; 54: 1099-06.

20. Dongliange Ge, Fellay J, Thompson AJ et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. Nature 2009; 461: 399-01.

21. Seto WK, tanaka Y, Liu K et al. The effects of IL28B and ITPA polymorphisms on treatment of hepatitis C virus genotype 6. Am J Gastroenterol 2011; 106: 1007-8.

22. Mangia A, Thompson AJ, Santoro R et al. An IL28B polymorphism determines treatment response of hepatitis C virus genotype 2 or 3 patients who do not achieve a rapid virologic response. Gastroenterology 2010; 139: 821-27.

23. Thompson AJ, Muir A, Sulkowski M et al. Genome wide analysis of patients from the IDEAL study identifies polymorphism upstream of the IL28B gene that is strongly associated with SVR in patients with HCV-1. Hepatology 2009;50: LB5

24. Alexander JT. Genetic factor and hepatitis C virus infection. Gastroenterology 2012; 142:1335-9.

25. Nicola De S, Aghemo A, Rumi MG et al. Interleukin 28B polymorphism predicts pegylated interferon plus ribavirin treatment outcome in chronic hepatitis C genotype 4. Hepatology 2012; 55: 336-42.

26. Thompson AJ, Muir AJ, Sulkowski MS et al. Interleukin 28 B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pre-treatment and is the stronger pre-treatment predictor of sustained virologic response in genotype 1 hepatitis C virus. Gastroenterology 2010; 139: 120-9.

27. Mangia A, Thmpson AJ, Santoro R e tal. Limited use of interleukin 28B in the setting of response-guided treatment with detailed on-treatment virological monitoring. Hepatology 2011; 54: 772-80.

28. Fattovich G, Covolo L, Bibert S et al. IL28B polymorphisms IP-10 and viral load predict virological response to therapy in chronic hepatitis C. Aliment Pharmacol Ther 2011; 33: 1162-72.

29. Honda M, Sakai A, Yamashita T et al. hepatic ISG expression is associated with genetic variation in interleukin 28B and the outcome of INF therapy for chronic hepatitis C. Gastroenterology 2010; 139: 499-09.

30. oordad F, McCone J Jr, Bruno S et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. N Eng J Med 2011; 364: 1195-06.

31. Jacobson IM, McHutchinson JG, Dusheiko G et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. N Eng J Med 2011; 364: 2405-16.

32. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. N Eng J Med 2011; 364: 1207-17.

33. Zeuzem S, Andreone P, pol S et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. N Eng J Med 2011; 364: 2417-28.

34. Akuta N, Suzuki F, Hirakawa M et al. Amino acid substitution in hepatitis C virus core region and genetic variation near the interleukin 28B gene predict viral response to Telaprevir with Perginterferon and ribavirin. Hepatology 2010; 52: 421-9.

35. Chu TW, Kulkarni R, Gane EJ et al. Effect of IL28B genotype on early viral kinetics during interferon-free treatment of patients with chronic hepatitis C. Gastroenterology 2012; 142: 790-5.

36. Lindh M, Laggnig M, Arnholm B et al. IL28B polymorphisms determine early viral kinetics and treatment outcome in atients receiving peginterferon/ribavirin for chronic hepatitis C genotype 1. J Viral Hepat 2011; 18: 325-31.

37. Bitteto D, Fattovich G, Fabris C et al. Complementary role of vitamin deficiency and the interleukine-28B rs12979860 C/T polymorphism in predicting antiviral response in chronic hepatitis C. Hepatology 2011; 53: 1118-26