

## НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ТРОЙНОЙ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫМ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С ГЕНОТИПОМ 1 И ИХ КОРРЕКЦИЯ

Голованова Е. В.

ГУ Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии ДЗ г. Москвы

Инфекция, вызванная вирусом гепатита С (HCV), во всем мире является одной из главных причин развития хронических заболеваний печени [11,17,25], ассоциированных с развитием цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Около 3% (130–210 млн. человек) населения планеты инфицированы HCV.

Актуальной проблемой, связанной с лечением HCV инфекции, является развитие нежелательных явлений (НЯ) и их коррекция. Известно, что на фоне приема противовирусных препаратов (Пэгинтерферона (ПЭГ) и рибавирина (РБВ)) наиболее частыми НЯ являются: анемия и нейтропения, головные боли, раздражительность, тошнота, лихорадка, мышечные боли, депрессия, кожная сыпь.

С учетом известных кожных изменений, ассоциированных с HCV-инфекцией, разграничение побочных эффектов препарата и симптомов вирусной инфекции в клинической практике часто может представлять сложности. Так, одним из проявлений системного действия вируса С является поражение кожных покровов и слизистых оболочек в виде васкулита мелких кровеносных сосудов как следствие криоглобулинемического синдрома. Смешанная криоглобулинемия (СК), по данным проспективного исследования, развивается примерно у 40% пациентов, при этом у 15% из них развиваются клинические признаки васкулита: от пурпуры (иногда с образованием язв на коже), артралгий и астении до поражения почек и нервной системы [3]. С HCV-инфекцией связывают до 80–90% случаев развития СК васкулита [4,6]. С HCV-инфекцией также часто ассоциируется развитие поздней кожной порфирии (ПКП). При ПКП под влиянием ультрафиолетового излучения на коже появляется везикуло-буллезная сыпь, субстратом которой являются отложения уро- и гептакарбоксилпорфирина. Вероятно, высокой солнечной активностью можно объяснить то, что гепатит С обнаруживается у 70–80% больных с ПКП на юге Европы и только у 20% — в северной части, где эта инфекция распространена

в меньшей степени [2,18]. Избыток порфиринов образуется в печени, поэтому нарушение ее функции, связанное с повышением содержания в органе железа на фоне гемолитической рибавирин-ассоциированной анемии, может стать пусковым механизмом развития симптоматической ПКП. Результаты проведенного недавно исследования показали, что частота HCV-инфекции у больных с красным лишаем была более высокой, чем без данной инфекции [12], однако, причинная связь между этими заболеваниями на сегодняшний день не подтверждена. Кроме этого, по данным различных авторов, при HCV-инфекции довольно часто отмечается кожный зуд, который можно объяснить не только наличием инфекции, но и сопутствующими нарушениями со стороны печени [1,3,23].

Нежелательные явления со стороны кожи, возникающие при стандартном комбинированном применении ПЭГ и РБВ, составляют более 10% всех побочных эффектов, связанных с применением интерферонов. Эти НЯ сходны с дерматитами и характеризуются генерализованным кожным зудом, ксерозом кожи, экзематозными поражениями, усугубленными эритематозными папулами и микровезикулами, которые часто вскрываются [13]. Описанные поражения локализуются чаще всего на коже конечностей и туловища. Лечение таких дерматитов проводят аналогично лечению экземы (местные кортикостероиды и смягчающие мази), при этом отмены ПВТ, как правило, не требуется.

Наиболее распространенным в мире генотипом вируса гепатита С является генотип 1, ассоциирующийся, как известно, с недостаточным ответом на стандартную противовирусную терапию (ПВТ) и частыми рецидивами [7]. Именно поэтому актуальной остается задача поиска и внедрения в клиническую практику эффективных лекарственных средств с прямым противовирусным действием.

Так, в США и Европе для больных с генотипом 1 зарегистрирован новый противовирусный

препарат теллапревир, показавший высокую эффективность в качестве третьего компонента к стандартной ПВТ пегилированным интерфероном и рибавирином. Теллапревир является пептидомиметическим ингибитором сериновой протеазы NS3/4A вируса гепатита С. Механизм действия препарата заключается в связывании с NS3/4A протеазой и предотвращении созревания NS полипротеина вследствие ингибирования расщепления вирусного полипротеина на структурные и неструктурные компоненты, необходимые для функционирования вируса.

В плацебо-контролируемых исследованиях показаны преимущества применения теллапревира по сравнению с уже существующими схемами лечения хронического гепатита С (ХГС) [10,14,21,22]. Теллапревир в комбинации со стандартной ПВТ существенно повышает частоту достижения устойчивого вирусологического ответа (УВО) как у наивных больных, так и у больных с ХГС генотипом 1с недостаточным ответом на ранее проводимую ПВТ. Добавление теллапревира к стандартной терапии больных ХГС генотип 1 позволяет сократить сроки лечения с 48 до 24 недель (при достижении быстрого вирусологического ответа) у не леченых ранее больных, а также у пациентов с рецидивом. Теллапревир в комбинации со стандартной ПВТ эффективен и у больных с прогрессирующим течением заболевания и выраженным фиброзом (F=1–3 по шкале Metavir). Трехкомпонентная терапия с теллапревиром достоверно повышает эффективность лечения при всех генотипах IL-28. Повышение эффективности лечения ХГС путем добавления теллапревира к стандартной противовирусной терапии пегилированным интерфероном и рибавирином уменьшает риск развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы.

Однако, в ходе клинических исследований при применении новых препаратов с прямым противовирусным действием отмечено развитие большего количества НЯ, чем при проведении стандартной ПВТ. Так, по данным плацебо-контролируемых исследований II/III фазы, применение теллапревира сопровождалось увеличением развития серьезных НЯ, в том числе послуживших поводом для отмены противовирусного препарата (таблица 1). Достоверно чаще в сравнении с контрольной группой при приеме теллапревира развиваются дерматологические НЯ в виде зуда и сыпи (таблица 2). В меньшей степени, но также достоверно чаще в сравнении с контрольной группой, развиваются нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, диарея, геморрой, аноректальный дискомфорт, анальный зуд. Эти НЯ велик отмене препарата менее чем в 0,5–0,8% случаев. Нарушения со стороны кроветворной и лимфатической систем были представлены преимущественно анемией и нейтропенией. Однако, необходимо отметить, что частота отмены всех препаратов вследствие развития НЯ, не превышала 1%.

### КОЖНЫЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ ТЕЛАПРЕВИРОМ

Имеются подробные результаты по безопасности применения теллапревира в ходе плацебо-контролируемых исследований II и III фазы (PROVE-1, PROVE-2, PROVE-3, ADVANCE, REALIZE), в которых принимали участие 2012 больных, получивших как минимум одну дозу теллапревира

Таблица 1

ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ТЕЛАПРЕВИРА II/III ФАЗЫ: РЕЗЮМЕ ПО НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫМ ЯВЛЕНИЯМ НА ФОНЕ ПРИЕМА ТЕЛАПРЕВИРА/ПЛАЦЕБО		
	T12/PR (750 мг q8h) N=1346	Плацебо/PR N=764
Смерти	N=0 <sup>a</sup>	N=0 <sup>a, b</sup>
Серьезные нежелательные явления	7%	3%
Нежелательные явления, послужившие причиной отмены теллапревира/плацебо	14%	4%
Нежелательные явления, послужившие причиной отмены всех препаратов в одно и то же время	8%	4%

<sup>a</sup> Количество пациентов, умерших от НЯ во время фазы терапии с включением теллапревира/плацебо

<sup>b</sup> Включает 1 пациента у которого возникло жизнеугрожающее НЯ, которое не было разрешено на последнем визите исследования. Этот пациент умер из-за развития НЯ

T — теллапревир

PR — пэгинтерферон/рибавирин

Q8h — 3 раза в день каждые 8 часов

Таблица 2

ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ТЕЛАПРЕВИРА II/III ФАЗЫ: РЕЗЮМЕ ПО НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫМ ЯВЛЕНИЯМ НА ФОНЕ ПРИЕМА ТЕЛАПРЕВИРА/ПЛАЦЕБО			
% пациентов	T12/PR (750 мг q8h) N=1346		Отмена всех препаратов* (%)
<b>Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки</b>			
зуд	51	26	0.6%
сыпь	55	33	1%
<b>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</b>			
тошнота	39	29	<0.5
диарея	26	19	<0.5
геморрой	12	3	<0.5
аноректальный дискомфорт	8	2	<0.5
анальный зуд	6	1	<0.5
<b>Нарушения со стороны кровеносной и лимфатической систем</b>			
анемия	29	12	0.8%

Другие часто наблюдаемые нежелательные явления имели похожую или более низкую частоту в группе T12/PR по сравнению с группой плацебо/PR, включая (но не ограничиваясь) нейтропенией (8% против 12% в контроле).

<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/AntiviralDrugsAdvisoryCommittee/UCM252562.pdf>

- **Степень 1** (легкая): локализованное кожное поражение и/или кожное поражение с ограниченным распространением, без/с ассоциированное с зудом
- **Степень 2** (умеренная): диффузное кожное поражение, захватывающее менее 50% площади поверхности тела, с поверхностным шелушением кожи, зудом, или поражением слизистой оболочки или без этих симптомов, без образования язвы
- **Степень 3** (тяжелая): генерализованная сыпь, захватывающая более 50% площади поверхности тела **или**
  - ✓ сыпь, представленная совместно с какой-либо из этих характеристик: сыпь с везикулами (пузыри, волдыри), поверхностное изъязвление слизистых оболочек, отслоение эпидермиса\*, атипичные или типичные поражения органов-мишеней, пальпируемая пурпура/эритема без побеления, лекарственная кожная реакция, сопровождающаяся эозинофилией и системными проявлениями (DRESS), мультиформная эритема (EM), острый генерализованный экзентематозный пустулез (AGEP), или серьезное изменение общего состояния
  - ✓ Кожная сыпь с проявлением новых значительных системных признаков и симптомов, связанных с проявлением и/или прогрессированием кожной сыпи, должна классифицироваться как 3 степень
- **Степень 4** (угрожающая жизни)
  - Токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, генерализованная буллезная сыпь

\* **Отслоение верхнего слоя кожи (эпидермиса) от нижних слоев кожи (дермы)**

Telaprevir French cohort ATU Protocol Available at <http://www.afssaps.fr>

Рисунок 1. Шкала тяжести сыпи, разработанная для оценки степени поражения кожи на фоне приема телапревина

и 764 пациента, получивших как минимум одну дозу плацебо [8,9,15,16,24]. 1346 больных получали стандартную дозу теллапревира: 750 мг каждые 8 часов в течение 12 недель в комбинации с ПЭГ и РБВ с последующим продолжением лечения ПЭГ и РБВ.

Наиболее распространенными НЯ на фоне приема теллапревира, выявленными в ходе клинических исследований II/III фазы являются кожный зуд (51% против 26% в контроле) и сыпь на коже (55% против 33% соответственно).

Для оценки интенсивности сыпи разработана специальная шкала с выделением 4-х степеней тяжести (рисунки 1), в которой учитываются распространенность процесса, характер сыпи, наличие зуда. Более 90% случаев сыпи на фоне лечения теллапревиром оценивались как легкой и средней степени тяжести, редко прогрессировала (менее чем у 10% больных), хорошо поддавалась лечению [8,9,15,16,24]. Из 745 (55%) случаев сыпи 1-ю, 2-ю и 3-ю степени тяжести имели соответственно 37%, 14% и 5% больных, получавших теллапревир. Около половины всех случаев НЯ со стороны кожи возникали в течение первых 4 недель, остальные — между 5 и 12 неделями. Среднее время появления сыпи не зависело от степени ее тяжести и составляло 25 дней. Отмена теллапревира по причине развившихся кожных реакций наблюдалась всего лишь в 6% случаев, после отмены препарата кожные проявления НЯ полностью регрессировали. После окончания фазы лечения теллапревиром частота возникновения кожных НЯ не различалась в группах больных, получавших плацебо и теллапревир [9,24].

Наиболее важное значение имеют серьезные кожные нежелательные реакции (СКНР) (SCAR — serious cutaneous adverse reactions), развивающиеся на фоне лечения теллапревиром. К ним относятся Синдром Стивенса-Джонсона (ССД, Stevens-Johnson syndrome (SJS)), лекарственная реакция с эозинофилией и системными проявлениями (ЛРЭСЦ, Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS-syndrome)), острый генерализованный экзентемагтозный пустулез (ОГЭП, Acute generalised exanthematous pustulosis (AGEP)), большая мультиформная эритема (МЭ, erythema multiforme majus (EMM)) (рис. 2).

ССД и ЛРЭСЦ имеют различную клиническую картину и различную степень тяжести: ССД и его наиболее тяжелая форма — токсический эпидермальный некролиз (ТЭН), развиваются очень остро, при этом летальность составляет до 25%, в то время как ЛРЭСЦ развивается значительно медленнее, характеризуется меньшей степенью тяжести, летальность составляет до 10% [19,20]. В то время как ССД является лекарственно обусловленной реакцией, (МЭ) обычно возникает после перенесенного инфекционного заболевания и характеризуется своеобразными мишеневидными поражениями, расположенными главным образом на конечностях, в то время как ССД сопровождается

повсеместным расположением пузырьков и пятен [19]. Мишеневидные поражения менее 3 см в диаметре имеют хорошо различимые 3 зоны: центральную зону темной эритемы или пурпуры (иногда везикула), среднюю, более бледную, зону отека и хорошо различимую внешнюю границу (кольцо) эритемы [5]. Все мишеневидные поражения без четкого разделения на зоны, следует считать атипичными. При подозрении на МЭ целесообразно рассмотреть необходимость отмены теллапревира и отменить его, если возникшее НЯ отличается от обычного дерматита (что дает основание заподозрить ССД, ТЭН или ЛРЭСЦ) или его тяжесть прогрессирует. ОГЭП обычно характеризуется острой распространенной отечной эритемой с образованием мелких нефолликулярных пустул, располагающихся преимущественно на лице и в складках кожи. Сыпь сопровождается гипертермией и нейтрофилезом в течение нескольких суток.

Среди 2012 пациентов в 221 случае развилась сыпь 3 степени, а также серьезные НЯ, потребовавшие отмены препарата. В 94% случаев эти НЯ развились у больных, получавших теллапревир. Сообщалось о 13 больных с подозрением на тяжелые НЯ со стороны кожи: в 3 случаях развился синдром ССД и еще в 11 — ЛРЭСЦ. У одного из пациентов зарегистрированы обе патологии одновременно. В одном случае синдром Стивенса-Джонсона развился через 11 недель после отмены препарата, поэтому был признан не связанным с теллапревиром. Все описанные в исследованиях случаи ССД и 10 случаев эозинофильной реакции разрешились, связь с одним больным утрачена.

С целью успешной коррекции и нивелирования нежелательных дерматологических реакций, возникающих на фоне приема теллапревира, был разработан и внедрен план ведения больных с НЯ со стороны кожи. Этот план позволяет свести к минимуму влияние кожных реакций на проведение ПВТ и, по возможности, продлить ее [9,24]. Так, частота отмены лечения в исследованиях вследствие развития НЯ со стороны кожи была ниже в исследованиях III фазы в сравнении со II фазой.

Практическому врачу, решая вопрос об отмене ПВТ, необходимо убедиться в правильности диагноза и в том, что приняты все необходимые меры. В случае обоснованных подозрений на развитие ССД, ТЭН или ЛРЭСЦ, ОГЭП все противовирусные препараты необходимо полностью отменить.

Очень важно правильно провести дифференциальную диагностику между теллапревир-ассоциированным дерматитом и SCAR. Сыпь, ассоциированная с лечением HCV-инфекции, характеризуется появлением в любом периоде лечения, кожным зудом, сухостью кожи, экзематозными высыпаниями, стабильностью или



Рисунок 2. Серьезные кожные нежелательные реакции (СКНР) на фоне приема талапревира.



Рисунок 3. Рекомендации по отмене талапревира при кожных поражениях различной степени тяжести.

незначительным прогрессирующим. Пациенты, у которых обнаружена сыпь, проявления которой отличаются от вышеизложенных, подлежат обследованию на наличие симптомов, указывающих на возможное развитие ЛРЭСП. Врача должны насторожить: начало через 5–10 недель после получения первой дозы, быстро прогрессирующая кожная сыпь, длительная гипертермия выше 38,5°C и отек лица. Подтверждающими симптомами являются: увеличение лимфатических узлов, эозинофилия, атипичные лимфоциты, повышение уровня аланиновой трансаминазы, щелочной фосфатазы, креатинина. При выявлении этих клинических симптомов необходимо немедленно прекратить лечение всеми противовирусными препаратами и направить больного на лечение к дерматологу. Такая же тактика должна применяться в отношении пациентов, у которых обнаружено поражение слизистой хотя бы в двух местах или среди элементов сыпи имеются пузырьки и обнаруживается отслойка эпидермиса.

С целью безопасного ведения больных с сыпью на фоне теллапревира разработаны специальные рекомендации (рисунки 3) [9,24]. Так, при сыпи 1 степени тяжести прекращения приема противовирусных препаратов не требуется. При сыпи 2 степени в случае ее прогрессирующего вначале отменяют теллапревир, в случае неэффективности этой меры в течение 7 дней рекомендуется отменить рибавирин.

При развитии тяжелых кожных НЯ (сыпь 3 и 4 степени) тактика ведения больного меняется: при 3 степени требуется немедленная отмена теллапревира, в случае неэффективности этой меры в течение 7 дней или ранее в случае прогрессирующего сыпи необходимо отменить РВВ. После отмены теллапревира возобновление его приема противопоказано. При развитии сыпи 4 степени необходима полная и долговременная отмена всей терапии, проводимой пациенту.

Кроме рекомендаций по отмене противовирусных препаратов, разработаны также общие рекомендации по ведению больных с сыпью [9,24], включающие:

1. Применение смягчающего крема или лосьона, содержащего липиды;
2. Применение топических кортикостероидов (преимущественно крема или лосьона): количество крема на 1 кончике пальца эквивалентно 0,5 г, достаточного для лечения пораженной кожи обеих рук;
3. Совместное применение теллапревира и системных кортикостероидов может привести к снижению терапевтического эффекта препарата;
4. Применение местных или системных антигистаминных препаратов (астемизол и терфенадин противопоказаны для одновременного применения с теллапревиром);
5. Регулярное наблюдение за больными до полной регрессии сыпи.

## НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ СО СТОРОНЫ ОРГАНОВ КРОВЕТВОРЕНИЯ ПРИ ПРИЕМЕ ТЕЛЛАПРЕВИРА

При добавлении теллапревира в качестве третьего компонента ПВТ анемия развивалась в 29% случаев (12% в контроле), частота развития и степень тяжести анемии достоверно повышались в сравнении с контрольной группой (плацебо): снижение уровня гемоглобина менее 100 г/л отмечено в 34% случаев (14% в контроле), менее 85 г/л — в 8% случаев (2% в контроле). По данным плацебо-контролируемых исследований выявлено, что наиболее выраженное снижение уровня гемоглобина наблюдается на 4–6 неделях лечения. Отмена рибавирина из-за развития анемии потребовалась в 21,6% случаев в группе, получавших теллапревир и в 9,4% случаев пациентов контрольной группы. Отмена только теллапревира потребовалась всего лишь в 1,9% случаев, всех противовирусных препаратов в 0,9% и 0,5% случаев соответственно. Трансфузии компонентов крови проводились в 4,6% и 1,6% случаев соответственно [14,21,22].

Соблюдение довольно простых рекомендаций по ведению больных, получающих трехкомпонентную терапию с теллапревиром, позволит предупредить развитие и/или выявить гематологические НЯ на ранних этапах. К ним относится прежде всего тщательный отбор пациентов для проведения ПВТ: исходные значения гемоглобина должны составлять не менее 120 г/л у женщин и 130 г/л у мужчин. Кроме этого, необходим регулярный мониторинг уровня гемоглобина во время лечения: не реже, чем через 2, 4, 8 и 12 недель. При необходимости (по усмотрению врача) мониторинг должен проводиться чаще. При развитии гемолитической анемии снижают дозу рибавирина вплоть до полной его отмены. В этом случае необходимо отменить также и теллапревир. В случае отмены только теллапревира стандартная ПВТ (ПЭГ и РВВ) может быть продолжена. Необходимо отметить, что доза теллапревира не должна снижаться, а после отмены этого препарата из-за анемии повторное лечение теллапревиром невозможно.

Важно, что при развитии анемии на фоне лечения теллапревиром, частота УВО не снижалась (74%) в сравнении с группой пациентов без анемии (73%). Интересным представляется также тот факт, что при снижении дозы рибавирина из-за развития анемии у больных, получающих трехкомпонентную терапию с теллапревиром, доля УВО не снижалась и была сопоставима с таковой у больных, которым доза рибавирина не редуцировалась (рисунки 4).

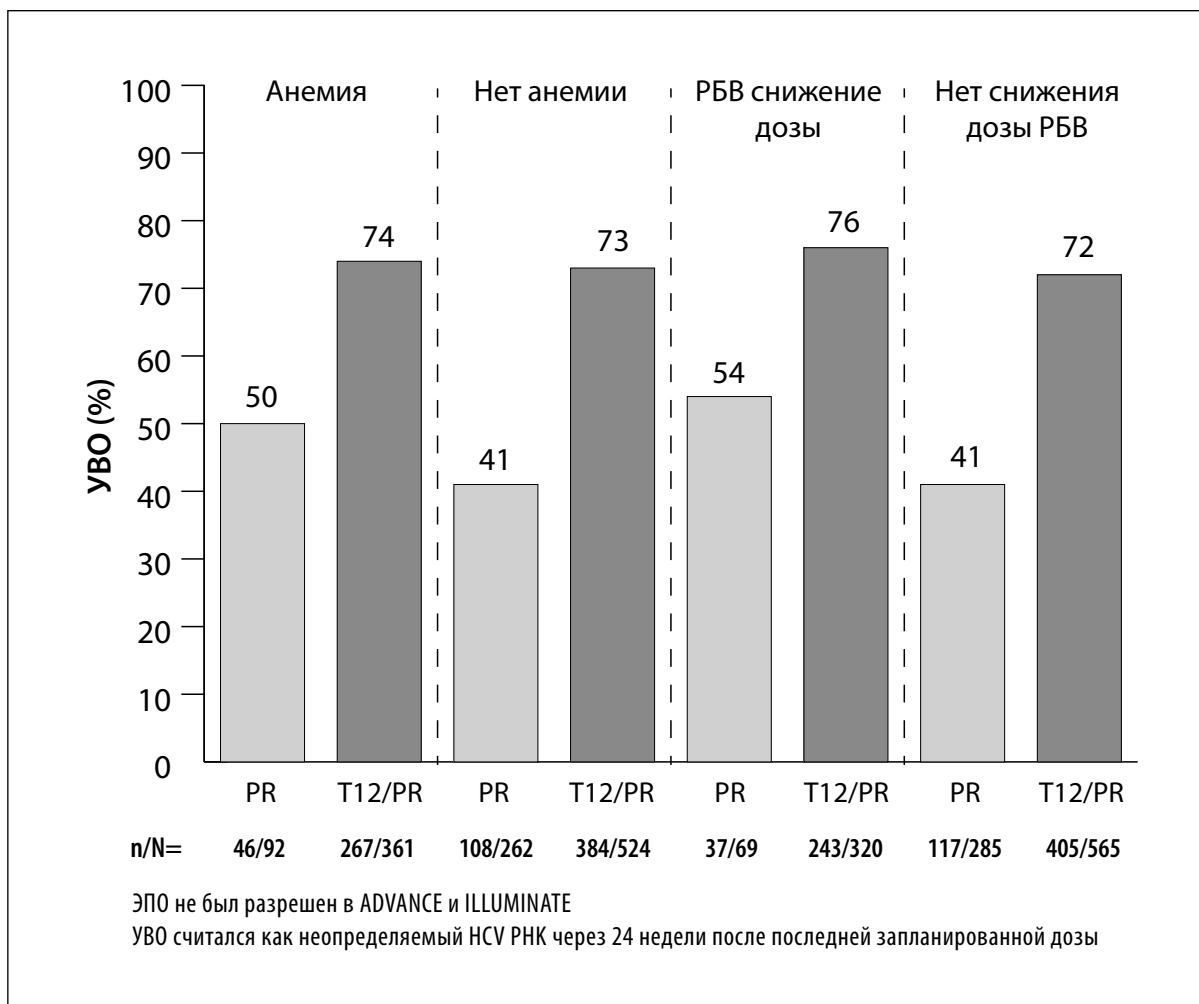


Рисунок 4. ADVANCE и ILLUMINATE (телапревир): показатели УВО в соответствии с наличием анемии и снижением дозы РБВ.

### НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ СО СТОРОНЫ ОРГАНОВ ЖКТ ПРИ ПРИЕМЕ ТЕЛАПРЕВИРА (АНОРЕКТАЛЬНЫЕ СИМПТОМЫ)

К аноректальным симптомам, развивающимся на фоне приема телапревира, относятся: анальный зуд, аноректальный дискомфорт, геморрой. Эти НЯ возникают, как правило, в первые 2 недели лечения. Механизм возникновения аноректальных симптомов неизвестен. Очевидной связи с генерализованным кожным зудом и/или кожной сыпью в исследованиях не выявлено. При лечении этих НЯ используется стандартная симптоматическая терапия: противо-геморроидальные средства (комбинация препаратов), топические кортикостероиды, антигистаминные препараты, местно — топические анестетики.

Подводя итоги по изучению результатов безопасности лечения больных ХГС генотип 1 с применением телапревира, необходимо отметить, что профиль безопасности препарата, изученный в нескольких клинических исследованиях, существенно не различался. С момента одобрения телапревира FDA (23 мая 2011г) в США более 17 тысяч пациентов с гепатитом С приняло препарат. При этом не было выявлено новых серьезных нежелательных явлений, соотношение риск/польза остается без изменений.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Berk DR, Mallory SB, Keeffe EB, et al. Dermatologic disorders associated with chronic hepatitis C: effect of interferon therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:142–151.
2. Bonkovsky HL, Poh-Fitzpatrick M, Pimstone N, et al. Porphyria cutanea tarda, hepatitis C and HFE gene mutations in North America. *Hepatology* 1998;27:1661–9.
3. Cacoub P, Poynard T, Ghilliani P, et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. *Arthritis Rheum* 1999;42:2204–12.
4. Cacoub P, Saadoun D. Hepatitis C virus infection induced vasculitis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2008;35:30–9.
5. Cox NH, Coulson JH. Diagnosis of skin disease (Chapter 5). In: Rook's textbook of dermatology, Volume 1. 2010, Blackwell Publishing Limited.
6. Dupin N, Chosidow O, Lunel F, et al. Essential mixed cryoglobulinemia. A comparative study of dermatologic manifestations in patients infected or noninfected with hepatitis C virus. *Arch Dermatol* 1995;131:1124–7.
7. Foster GR, et al. *Hepatology* 2011;5 (Suppl. 1):14
8. Hezode C, Forestier N, Dusheiko GM, et al. Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2009;360:1839–50.
9. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko GM, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011;364:2405–2416.
10. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko GM, et al. Telaprevir in combination with peginterferon and ribavirin in genotype 1 HCV treatment-naïve patients: final results of Phase 3 ADVANCE study. *Hepatology* 2010;52 (suppl):427A.
11. Khan MH, Farrell GC, Byth K, et al. Which patients with hepatitis C develop liver complications? *Hepatology* 2003; 31: 513–20.
12. Lodi G, Pellicano R, Carrozzo M, et al. Hepatitis C virus infection and lichen planus: a systematic review with meta-analysis. *Oral Dis* 2010;16:601–12.
13. Lubbe J. Dermatological side effects. *Hot Topics in Viral Hepatitis* 2008;9:29–35.
14. Manns MP, Muir A, Adda N, Jacobson I, Afdhal N, Heathcote EJL, et al. Telaprevir in hepatitis C genotype 1 infected patients with prior nonresponse, viral breakthrough or relapse to peginterferon-alfa-2a/b and ribavirin therapy: SVR results of the PROVE3 study. *J Hepatol* 2009; 50S: 379.
15. McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC, et al. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2009;360:1827–38.
16. McHutchison JG, Manns MP, Muir AJ, et al. Telaprevir for previously treated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2010;362:1292–303.
17. Olynyk JK, Reddy KR, Di Bisceglie AM, et al. Hepatic iron concentration as a predictor of response to interferon-alfa therapy in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 1995; 108: 1104–09.
18. Reborna A. Skin diseases associated with hepatitis C virus: facts and controversies. *Clin Dermatol* 2010;28:489–96.
19. Roujeau JC, SAtern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med* 1994;331:12172–85.
20. Roujeau JC, Allanore L, Liss Y, et al. Severe Cutaneous Adverse Reactions to drugs (SCAR): definitions, diagnostic criteria, genetic predisposition. *Dermatol Sinica* 2009;27:203–9.
21. Sullivan J. Evolution of Treatment-Emergent Resistant Variants in Telaprevir Phase 3 Clinical Trials (ADVANCE, ILLUMINATE, REALIZE) — Oral Presentation 1783, EASL International Congress, Berlin, 2011.
22. Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, et al. Telaprevir in combination with peginterferon alfa2a and ribavirin for 24 or 48 weeks in treatment-naïve genotype 1 HCV patients who achieved an extended rapid viral response: final results of Phase 3 ILLUMINATE study. *Hepatology* 2010;52 (suppl):401A.
23. Sterling R, Bralow S. Extrahepatic manifestations of hepatitis C virus. *Curr Gastroenterol Rep* 2006;8:53–59.
24. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011;364:2417–2428.
25. Zeuzem S. Interferon-based therapy for chronic hepatitis C: current and future perspectives. *Nature Clinical Practice. Gastroenterology and Hepatology* 2008; 5: 610–22.