

Tratamiento antivírico de la hepatitis crónica C en pacientes no respondedores al interferón

J.A. Moreno Monteagudo, L. García Buey, M. Trapero Marugán y R. Moreno Otero

Unidad de Hepatología. Hospital de la Princesa. Universidad Autónoma. Madrid.

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) representa un grave problema de salud pública en todo el mundo debido a su elevada prevalencia, a su curso evolutivo hacia la cronicidad, al riesgo de desarrollar complicaciones irreversibles como cirrosis y hepatocarcinoma, y a la ausencia de un tratamiento efectivo que cure a la totalidad de los enfermos con hepatitis crónica C (HCC). No obstante, la realidad ahora es más optimista porque la evolución de los tratamientos para la HCC en los últimos años ha sido considerable, en especial desde que se introdujo la combinación terapéutica con ribavirina (RIB), un análogo de los nucleósidos activo frente a diversos virus ADN y ARN^{1,2}.

De esta forma, con el tratamiento combinado se han superado ampliamente las tasas de respuesta que se obtenían con las pautas clásicas de monoterapia con interferón alfa (IFN) a dosis de 3 MU tres veces por semana durante un período de 12 a 18 meses, aunque se recomendaba suspenderlo si no se alcanzaba una respuesta favorable en los tres primeros meses. La proporción de respuestas favorables al acabar la pauta terapéutica (respuesta al final del tratamiento [RFT]) oscilaba entre el 40 y el 50%, pero durante el seguimiento posterior de los pacientes quedaba reducida en más de la mitad por el elevado número de recidivas; por tanto, las tasas de respuesta sostenida (RS), definida por transaminasas normales y viremia negativa al sexto mes de seguimiento, para los enfermos tratados por primera vez (*naïves*) se cifraban en el 15-20%^{1,2}.

Con el fin de mejorar las tasas de RS se han analizado numerosos factores que podrían predecir una respuesta terapéutica más favorable; así, en general, se admite que un paciente joven, de sexo femenino, sin sobrepeso, con historia de HCC de corta evolución, infectado por un genotipo vírico distinto del 1, con viremia baja (inferior a 2 10⁶ copias/ml) y con predominio en la biopsia hepática de

inflamación y necrosis hepatocelular, en ausencia de fibrosis, presentaría en principio una mayor opción de respuesta favorable³. Sin embargo, la utilidad clínica de todos estos factores es escasa a la hora de predecir de forma individual la respuesta a cualquier régimen terapéutico. Tampoco la utilización de diferentes pautas y tipos de IFN (alfa estándar o beta) ha conseguido mejorar significativamente las tasas de RS².

Con la introducción de la RIB en pauta combinada con el IFN se ha conseguido aumentar las tasas de RS en los pacientes con HCC, en especial en dos grupos definidos: *a*) en los enfermos *naïves*, en los que se obtiene una tasa de RS del 40%, y *b*) en los enfermos recidivantes, aquellos que presentan una respuesta durante el tratamiento con IFN en monoterapia pero con recidiva de la infección durante el seguimiento, en los que se obtienen unas tasas de RS de entre el 50 y el 67%⁴⁻⁷.

Mención especial requiere la introducción de una nueva presentación farmacológica del IFN para el tratamiento de la HCC. Se denomina interferón pegilado (PEG-IFN) y se obtiene mediante la unión fisicoquímica de una molécula de IFN-alfa recombinante a una molécula de polietilenglicol. Este proceso de conjugación permite retrasar el aclaramiento del fármaco, prolongar y mantener su actividad y, en consecuencia, mejorar la eficacia. El PEG-IFN aumenta significativamente las tasas de RS en pacientes *naïves*, tanto en monoterapia como asociado con la RIB, e incluso en pacientes con cirrosis compensada⁸⁻¹³.

Sin embargo, a pesar de los avances terapéuticos mencionados, las opciones para los enfermos no respondedores (NR) a la monoterapia con IFN, y que suponen más de la mitad del total de pacientes tratados, no están aún bien definidas, en gran parte debido a la ausencia de estudios controlados. La consecuencia es que en muchas ocasiones, en la actualidad, tan sólo se realiza un seguimiento periódico a estos pacientes para vigilar la evolución de la enfermedad hepática y de sus posibles complicaciones, sin ofrecerles una opción terapéutica concreta contra la infección prolongada y resistente por el VHC. Un problema añadido lo constituye el tratamiento de los enfermos con HCC no respondedores a la terapia combinada con IFN más RIB.

Correspondencia: Dr. R. Moreno Otero.
Servicio de Gastroenterología y Hepatología. Hospital de la Princesa.
Diego de León, 62. 28006 Madrid.

El desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas eficaces para estos pacientes «difíciles de tratar» es uno de los retos más urgentes para erradicar la infección por el VHC.

TRATAMIENTOS EN PACIENTES NO RESPONDEDORES

El importante número de enfermos que integran en la práctica clínica diaria el grupo de NR a la monoterapia con IFN ha dado lugar a múltiples y variados ensayos terapéuticos. En la mayoría de dichos estudios se incluyó a un escaso número de pacientes y los resultados fueron poco alentadores. Entre los numerosos fármacos utilizados para mejorar la respuesta terapéutica, por lo general de forma empírica y casi siempre asociados al IFN, se incluyen inmunomoduladores (corticoides, timosina o el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos), antioxidantes (N-acetilcisteína), antiinflamatorios (tenoxicam y ketoprofeno), ácidos biliares hidrofílicos y coleréticos indicados en las colestasis crónicas (ácido ursodesoxicólico), isoprinosín u ofloxacino, según referencias detalladas en una revisión reciente y estudios posteriores¹⁴⁻¹⁶. En la mayoría de las ocasiones los ensayos se realizaron en pacientes *naïves*, pero los resultados fueron poco satisfactorios y limitaron el estudio de su posible eficacia en enfermos NR al IFN. Debido a que la sobrecarga férrica es un factor predictivo de mala respuesta al tratamiento, también se han realizado flebotomías previas al tratamiento con IFN, aunque con resultados igualmente poco satisfactorios¹⁷.

Interferón alfa

De todas las estrategias terapéuticas ensayadas en los pacientes NR, la más frecuente ha consistido en incidir en el efecto antivírico repitiendo el tratamiento con IFN como monoterapia. Para ello se han empleado diferentes tipos de IFN y en distintas pautas en cuanto a dosis, frecuencia

de aplicación y duración, aunque obteniendo siempre unas bajas tasas de RS, cifradas tan sólo en el 0-5%^{1,18}.

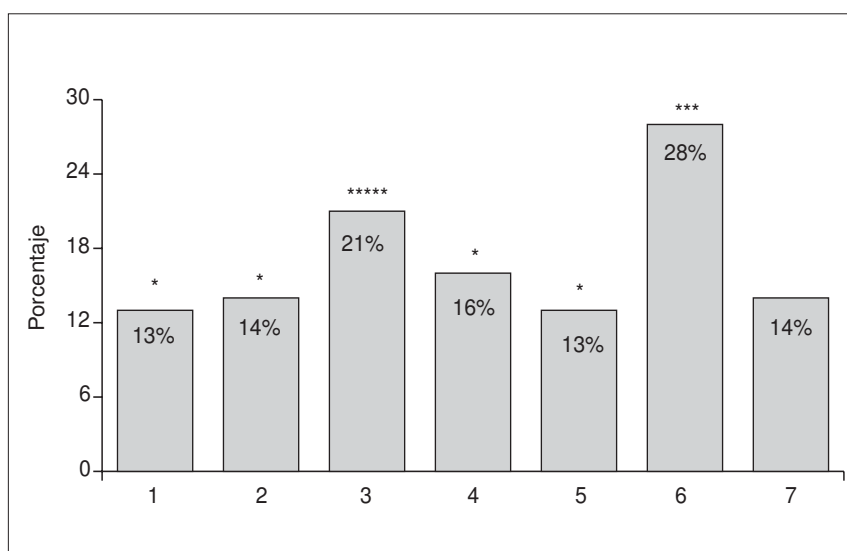
Ribavirina combinada con el interferón alfa

La combinación de RIB e IFN es el tratamiento actualmente indicado para la HCC, incluso para aquellos pacientes NR al IFN. El mecanismo de acción de la RIB es primariamente antivírico, aunque también parece que promueve una cierta respuesta inmune de tipo Th1 mediada por linfocinas proinflamatorias (IFN-gamma, interleucina 2 [IL-2] y factor de necrosis tumoral alfa [TNF-alfa]), considerándose que este efecto inmunomodulador podría potenciar la acción antivírica del IFN en la HCC^{19,20}.

La monoterapia con RIB no es eficaz para conseguir el aclaramiento del ARN-VHC; en cambio, combinada con el IFN consigue eliminar la viremia en una elevada proporción de estos pacientes con HCC. De esta forma resulta una mejoría de la lesión histológica hepática y, como cabe esperar, una alteración favorable de la historia natural de la enfermedad. Los resultados beneficiosos de la combinación terapéutica han sido demostrados tanto en pacientes no tratados previamente (*naïves*) como en aquellos que presentaron una recidiva tras una respuesta inicial a la monoterapia con IFN. Las tasas de RS para estos dos grupos de enfermos oscilaron del 40 al 67% y fueron significativamente superiores a las obtenidas en los controles tratados sólo con IFN^{1,4-6}.

En cuanto al tratamiento antivírico de los pacientes NR a un ciclo previo con IFN, en los últimos años se ha publicado un gran número de trabajos que utilizan la combinación terapéutica de IFN más RIB, con resultados en general contradictorios (fig. 1). Las discrepancias estriban en dos aspectos fundamentales: *a*) ausencia de un estudio con un número suficientemente amplio de pacientes que otorgue validez a algunos de los datos obtenidos hasta ahora, y *b*) evidencia de una gran variabilidad en cuanto a las pautas de IFN y RIB en los diferentes estudios²¹⁻³⁹.

Fig. 1. Tasas de respuesta sostenida en diferentes estudios publicados de tratamiento combinado con interferón (INF) más ribavirina (RIB) en pacientes no respondedores al IFN como monoterapia. Panel superior: 6 meses; panel inferior: 12 meses. Panel superior: 1: Sostegni et al²¹ (n = 33); 2: Andreone P et al²²; 4: Bell et al²⁴ (n = 26); 5: Milella et al²⁵ (n = 28); 6: Schiffman et al²⁶ (n = 140); 7: Bresei et al²⁷ (n = 300); 8: Tromm et al²⁸ (n = 44); 9: Cavaletto et al²⁹ (n = 25); 10: Hasan et al³⁰ (n = 26); 11: Enríquez et al³¹ (n = 34); 12: Younossi et al³² (n = 59); 13: Cozzolongo et al³³ (n = 59); 14: Kallinowski et al³⁴ (n = 327); 15: Ferenci et al³⁵ (n = 81); 16: Total (n = 1.038). Panel inferior: 1: Barbaro et al³ (n = 100); 2: Enríquez et al³¹ (n = 35); 3: Barbaro et al³⁶ (n = 100); 4: Lo Iacono et al³⁷ (n = 127); 5: Diago et al³⁸ (n = 63); 6: Di Marco et al³⁹ (n = 40); 7: total (n = 465). *3 MU de IFN 3 veces/semana + 1-1,2 g/día de RIB; **800 mg/día de RIB; ***6 MU de IFN 3 veces/semana; ****pauta de inducción con IFN; *****IFN linfoblástico.



Así, se han utilizado diferentes dosis de IFN (3 MU, 6 MU, pautas de inducción, etc.), o RIB (desde 800 hasta 1.200 mg diarios), y con distinta duración (6 o 12 meses). Las tasas de RS han sido muy variables, oscilando entre el 0 y el 30%, y observando los mejores resultados en aquellos estudios en los que se emplearon dosis altas de RIB (1-1,2 g/día) y con una duración de un año; no parece, en principio, que las dosis de IFN fueran tan determinantes para alcanzar una RS (fig. 1). Como es obvio, estas tasas de respuesta fueron siempre superiores a las conseguidas con IFN como monoterapia^{18,22,25}.

La respuesta favorable se ha asociado generalmente a una viremia basal baja y a los genotipos distintos del 1, aunque no se haya observado de forma universal; del mismo modo, el aclaramiento temprano del ARN viral, en los tres primeros meses de tratamiento, parece conducir a una mejor respuesta^{37,38,40}. Sin embargo, las características de las lesiones halladas en la biopsia hepática, esencialmente el estadio de fibrosis, que guardan una estrecha relación con la respuesta al IFN como monoterapia, no parecen ejercer un papel tan determinante en el grupo de pacientes NR que han sido tratados con IFN más RIB^{37,40}.

Al igual que en otros grupos de enfermos (*naïves* y recidivantes), la tolerancia al tratamiento combinado en los pacientes NR fue igualmente buena y sin efectos secundarios más graves que los observados con el IFN como monoterapia, siendo además similar la tasa de abandonos debida a los mismos y, por lo general, atribuible al IFN^{37,40-42}. La anemia hemolítica asociada al uso de la RIB puede condicionar una reducción de la dosis del fármaco, pero en muy pocas ocasiones es motivo obligado para suspender el tratamiento.

En una serie propia con 42 pacientes NR al IFN que fueron tratados con IFN-alfa 2b (3 MU 3 veces/semana) más ribavirina (1-1,2 g/día), se obtuvieron los siguientes resultados: una RFT en 10 enfermos (23,8%) y una RS en 8 (19,0%), observando así una recidiva en dos de los 10 (20%) con RFT⁴⁰. La respuesta favorable se asoció significativamente a una viremia basal baja ($< 1 \cdot 10^6$ copias/ml) y al aclaramiento temprano del ARN viral en los tres primeros meses de tratamiento. La tolerancia a la combinación terapéutica fue buena y sólo tres pacientes

(7%) abandonaron el tratamiento por efectos secundarios graves (hipotiroidismo y trombopenia, reagudización de cuadro asmático y depresión), mientras que no se observó ningún abandono por anemia hemolítica.

En cuanto al análisis coste-efectividad del tratamiento combinado con IFN más RIB en pacientes NR, existen estudios que demuestran el resultado beneficioso de esta combinación terapéutica, especialmente en los enfermos infectados por VHC con genotipo distinto del 1^{43,44}.

Combinación antiviral con amantadina

La amantadina es otro antiviral utilizado recientemente en el tratamiento de la HCC, en dosis estándar de 200 mg al día en una o dos tomas. La mayoría de los estudios se basan en la asociación de la amantadina con el IFN o en la inclusión en una triple terapia con IFN más RIB; los resultados favorables comunicados inicialmente al administrarla como monoterapia (con tasas de RS cercanas al 20%) no se han confirmado en ensayos clínicos posteriores, ya que no se objetivó ninguna respuesta virológica en los pacientes tratados con amantadina sola^{32,45-47}.

Al igual que ocurre con la combinación de IFN más RIB en los pacientes NR al IFN, las publicaciones existentes arrojan resultados contradictorios, de nuevo debido a la falta de uniformidad en la metodología y al hecho de que la gran mayoría de los estudios incluyen un escaso número de pacientes⁴⁸⁻⁵⁴. En la figura 2 se representan las tasas de RS obtenidas en los diferentes estudios en pacientes NR que recibieron tratamiento con amantadina en monoterapia, combinada con IFN o asociada a IFN más RIB. Puede apreciarse que, pese a la existencia de respuesta durante el tratamiento, es característica la ausencia de RS en todos los trabajos, excepto en aquellos en los que se utilizó triple terapia^{32,48-50,54}.

La triple terapéutica antiviral combinando IFN más RIB y amantadina parece muy prometedora para los pacientes NR, obteniéndose casi hasta un 50% de RS^{51,54}. Sin embargo, estos resultados han de tomarse con cautela, pues otros autores con el mismo régimen terapéutico no objetivaron ninguna respuesta virológica^{52,53}. Por tanto, la vali-

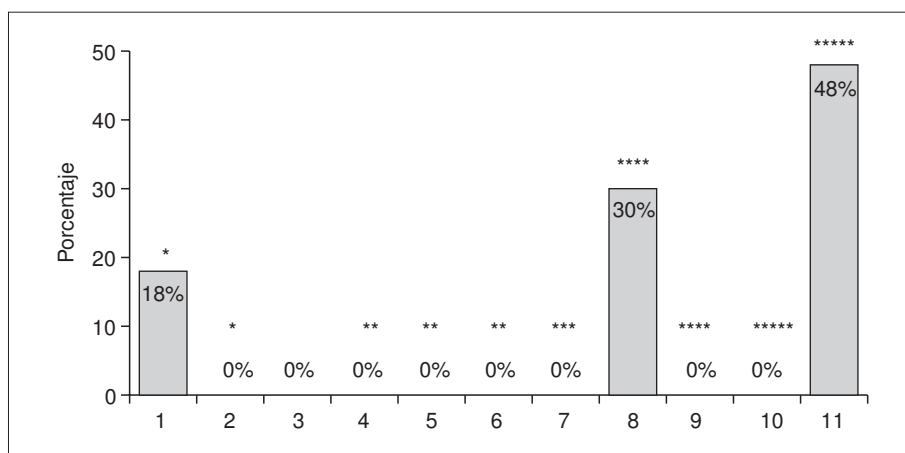


Fig. 2. Tasas de respuesta sostenida en estudios publicados de tratamiento con amantadina en pacientes no respondedores al interferón (IFN) como monoterapia. 1: Smith⁴⁵ (n = 22); 2: Tabone et al⁴⁶ (n = 19); 3: Parolin et al⁴⁷ (n = 18); 4: Younossi et al³² (n = 59); 5: Khalili et al⁴⁸ (n = 15); 6: Gaeta et al⁴⁹ (n = 20); 7: Teuber et al⁵⁰ (n = 26); 8: Brilliati et al⁵¹ (n = 10); Carlsson et al⁵² (n = 13); 10: Berg et al⁵³ (n = 14); 11: Brilliati et al⁵⁴ (n = 40). *Monoterapia con amantadina; **interferón más amantadina durante 6 meses; ***interferón más amantadina durante 12 meses; ****interferón más amantadina más ribavirina durante 6 meses; *****interferón más amantadina más ribavirina durante 12 meses.

dez real de esta opción terapéutica debe ser desarrollada en estudios controlados más amplios^{52,53}. La posible utilidad de la rimantadina para el tratamiento de la HCC, incluyendo a los pacientes NR al IFN, es aún mucho más especulativa⁵⁵.

CONCLUSIONES

Los pacientes NR al IFN constituyen por ahora un problema terapéutico y se incluyen en los grupos conceptuados como «difíciles de tratar». La única opción de tratamiento aprobada en la actualidad es la combinación de IFN más RIB durante un período de 12 meses, aunque los resultados por ahora son poco alentadores y las tasas de RS nunca llegan al 20%. No obstante, el futuro inmediato se asienta únicamente en la terapéutica combinada, doble o triple, con IFN más RIB o/y amantadina. Los resultados de los ensayos clínicos controlados multicéntricos definirán las pautas de tratamiento más eficaces, a la vez que precisarán la verdadera utilidad de las dosis de inducción con IFN en pacientes NR y, fundamentalmente, los posibles efectos beneficiosos del PEG-IFN. La indicación de otros antivirales en la HCC, como los inhibidores de la helicasa, la proteasa o la polimerasa del VHC, es más remota, aunque los estudios para valorar su eficacia y seguridad están en vías de desarrollo y se vislumbra su posible utilización en la clínica en un futuro no muy lejano.

BIBLIOGRAFÍA

1. Keffe EB, Hollinger FB. Therapy of hepatitis C: consensus interferon trials. Consensus Interferon Study Group. *Hepatology* 1997;26(Suppl 1):101-7.
2. Lee WM, Reddy KR, Tong MJ, Black M, Van Leeuwen DJ, Hollinger FB, et al. The Consensus Interferon Study Group. Early hepatitis C virus-RNA responses predict interferon treatment outcomes in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1998;28:1411-5.
3. Chemello L, Cavalletto L, Noventa F, Bonetti P, Casarin C, Bernardinello E, et al. Predictors of sustained response, relapse and no response in patients with chronic hepatitis C treated with interferon-alpha. *J Viral Hepat* 1995;2:91-6.
4. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med* 1998;339:1485-92.
5. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ideo G, et al. Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha-2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT). *Lancet* 1998;352:1426-32.
6. Davis GL, Esteban-Mur R, Rustgi V, Hoefs J, Gordon SC, Trepo C, et al. Recombinant interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin for retreatment of relapse of chronic hepatitis C. International Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med* 1998;339:1493-9.
7. Moreno-Monteagudo JA, Castro A, De Pedro A, Lorenzo JA, Fernández-Bermejo M, López S, et al. Interferon alpha plus ribavirin treatment for 12 months increases the sustained response rates in chronic hepatitis C relapser patients [en prensa]. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:243-9.
8. Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J, Heathcote EJ, Lai MY, Gane E, et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 2000;343:1666-72.
9. Heathcote EJ, Shiffman ML, Cooksley WG, Dusheiko GM, Lee SS, Balart L, et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *N Engl J Med* 2000;343:1673-80.
10. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:958-65.
11. Reddy KR, Wright TL, Pockros PJ, Shiffman M, Everson G, Reindollar R, et al. Efficacy and safety of pegylated (40-kd) interferon alpha-2a compared with interferon alpha-2a in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001;33:433-8.
12. Lindsay KL, Trepo C, Heintges T, Shiffman ML, Gordon SC, Hoefs JC, et al. A randomized, double-blind trial comparing pegylated interferon alfa-2b to interferon alfa-2b as initial treatment for chronic hepatitis. The Hepatitis Interventional Therapy Group. *Hepatology* 2001;34:395-403.
13. Zeuzem S. Treatment of chronic hepatitis C virus infection in patients with cirrhosis. *J Viral Hepat* 2000;7:327-34.
14. Moreno-Monteagudo JA, García-Buey L, Moreno-Otero R. Tratamiento de la hepatitis crónica C en pacientes no respondedores al interferón. *Gastroenterol Hepatol* 2000;23(Suppl 1):1-6.
15. Andreone P, Cursaro C, Gramenzi A, Fiorino S, Di Giammarino L, Miniero R, et al. Interferon alpha plus ketoprofen or interferon alpha plus ribavirin in chronic hepatitis C non-responder to interferon alpha alone: results of a pilot study. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999;31:688-94.
16. Tsubota A, Kumada H, Arase Y, Chayama K, Saitoh S, Ikeda K, et al. Combined ursodeoxycholic acid and glycyrrhizin therapy for chronic hepatitis C virus infection: a randomized controlled trial in 170 patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:1077-83.
17. Fong TL, Han SH, Tsai NC, Morgan TR, Mizokami M, Qian D, et al. A pilot randomized, controlled trial of the effect of iron depletion on long-term response to alpha-interferon in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1998;28:369-74.
18. Alberti A, Chemello L, Noventa F, Cavalletto L, De Salvo G. Therapy of hepatitis C: re-treatment with alpha interferon. *Hepatology* 1997;26(Suppl 1):137-42.
19. Patterson JL, Fernández-Larsson R. Molecular mechanisms of action of ribavirin. *Rev Infect Dis* 1990;12:1139-46.
20. Tam RC, Pai B, Bard J, Lim C, Averett DR, Phan UT, et al. Ribavirin polarizes human T cell responses towards a Type 1 cytokine profile. *J Hepatol* 1999;30:376-82.
21. Sostegni R, Ghisetti V, Pittaluga F, Marchiaro G, Rocca G, Borghesio E, et al. Sequential versus concomitant administration of ribavirin and interferon alfa-n3 in patients with chronic hepatitis C not responding to interferon alone: results of a randomized, controlled trial. *Hepatology* 1998;28:341-6.
22. Andreone P, Gramenzi A, Cursaro C, Sbolli G, Fiorino S, Di Giammarino L, et al. Interferon-alpha plus ribavirin in chronic hepatitis C resistant to previous interferon-alpha course: results of a randomized multicenter trial. *J Hepatol* 1999;30:788-93.
23. Barbaro G, Di Lorenzo G, Belloni G, Ferreri L, Paiano A, Del Poggio P, et al. Interferon alpha-2b and ribavirin in combination for patients with chronic hepatitis C who failed to respond to, or relapsed after, interferon alpha therapy: a randomized trial. *Am J Med* 1999;107:112-8.
24. Bell H, Hellum K, Harthug S, Myrvang B, Ritland S, Maeland A, et al. Treatment with interferon alpha-2a alone or interferon-alpha-2a plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C previously treated with interferon alpha-2a. CONSTRUCT Group. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:194-8.
25. Milella M, Santantonio T, Pietromatera G, Maselli R, Casalino C, Mariano N, et al. Retreatment of non-responder or relapser chronic hepatitis C patients with interferon plus ribavirin vs interferon alone. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999;31:211-5.
26. Shiffman ML, Hofmann CM, Gabbay J, Luketic VA, Sterling RK, Sanyal AJ, et al. Treatment of chronic hepatitis C in patients who failed interferon monotherapy: effects of higher doses of interferon and ribavirin combination therapy. The Virginia Cooperative Hepatitis Treatment Group. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2928-35.
27. Bresci G, Parisi G, Bertoni M, Scatena F, Capria A. Interferon plus ribavirin in chronic hepatitis C non-responders to recombinant alpha-interferon. *J Viral Hepat* 2000;7:75-8.

28. Tromm A, Greving I, Griga T, Mankel K, Huppe D. Interferon-alpha-2b + ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in non-responders to interferon-alpha-monotherapy. *Z Gastroenterol* 2000;38:159-64.
29. Cavalletto L, Chemello L, Donada C, Casarin P, Belussi F, Bernardinello E, et al. The pattern of response to interferon alpha (alpha-IFN) predicts sustained response to a 6-month alpha-IFN and ribavirin retreatment for chronic hepatitis C. *TVVH Study Group. J Hepatol* 2000;33:128-34.
30. Hasan F, Asker H, Al Shamali M, Al Kalaoui M, Al Nakib B. Interferon-alpha plus ribavirin combination therapy for the treatment of chronic hepatitis C in interferon non-responders. *Hepatogastroenterology* 2000;47:1642-4.
31. Enríquez J, Gallego A, Torras X, Pérez-Olmeda T, Diago M, Soriano V, et al. Retreatment for 24 vs 48 weeks with interferon-alpha 2b plus ribavirin of chronic hepatitis C patients who relapsed or did not respond to interferon alone. *J Viral Hepat* 2000;7:403-8.
32. Younossi ZM, Mullen KD, Zakko W, Hodnick S, Brand E, Barnes DS, et al. A randomized, double-blind controlled trial of interferon alpha-2b and ribavirin vs interferon alpha-2b and amantadine for treatment of chronic hepatitis C non-responder to interferon monotherapy. *J Hepatol* 2001;34:128-33.
33. Cozzolongo R, Cuppone R, Giannuzzi V, Amati L, Caradonna L, Tamborrino V, et al. Combination therapy with ribavirin and alpha interferon for the treatment of chronic hepatitis C refractory to interferon. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:129-35.
34. Kallinowski B, Liehr H, Moeller B, Stremmel W, Wechsler JG, Wiese M, et al. Combination therapy with interferon-alpha 2b and ribavirin for the treatment of relapse patients and non-responders with chronic HCV infection. *Z Gastroenterol* 2001;39:199-204.
35. Ferenci P, Stauber R, Steindl-Munda P, Gschwandler M, Fickert P, Datz C, et al. Treatment of patients with chronic hepatitis C not responding to interferon with high-dose interferon alpha with or without ribavirin: final results of a prospective randomized trial. *Austrian Hepatitis Study Group. Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:699-705.
36. Barbaro G, Di Lorenzo G, Soldini M, Giancaspro G, Pellicelli A, Grisorio B, et al. Intravenous recombinant interferon-beta versus interferon-alpha-2b and ribavirin in combination for short-term treatment of chronic hepatitis C patients not responding to interferon-alpha. *Multicenter Interferon Beta Italian Group Investigators. Scand J Gastroenterol* 1999;34:928-33.
37. Lo Iacono O, Castro A, Diago M, Moreno-Monteagudo JA, Fernández-Bermejo M, Vega P, et al. Interferon alfa-2b plus ribavirin for chronic hepatitis C patients who have not responded to interferon monotherapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:463-9.
38. Diago M, Luján M, Valeros D, Tuset C, Marcaida G, García V, et al. Long-term response to interferon plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C refractory to interferon. *Rev Esp Enferm Dig* 2001;93:353-63.
39. Di Marco V, Vaccaro A, Ferraro D, Alaimo G, Rodolico V, Parisi P, et al. High-dose prolonged combination therapy in non-responders to interferon monotherapy for chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:953-8.
40. Moreno-Monteagudo JA, García-Buey L, Fernández-Bermejo M, Sanz P, Borque MJ, Lo Iacono O, et al. Effectiveness of interferon (IFN) plus ribavirin (RBV) in IFN non-responder patients with chronic hepatitis C (CHC) [abstract]. *J Hepatol* 1999;30(Suppl 1):230.
41. Schalm SW, Hansen BE, Chemello L, Bellobuono A, Brouwer JT, Weiland O, et al. Ribavirin enhances the efficacy but not the adverse effects of interferon in chronic hepatitis C. *Meta-analysis of individual patient data from European centers. J Hepatol* 1997;26:961-6.
42. Moreno-Monteagudo JA, Fernández-Bermejo M, García-Buey L, Sanz P, Lo Iacono O, García-Monzón C, et al. Interferon alpha with ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in non-responders or relapsers to interferon monotherapy. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:717-23.
43. Bresci G, Parisi G, Bertoni M, Capria A. High-dose interferon plus ribavirin in chronic hepatitis C not responding to recombinant alpha-interferon. *Dig Liver Dis* 2000;32:703-7.
44. Koff RS. Cost-effectiveness of treatment for chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1999;31(Suppl 1):255-8.
45. Smith JP. Treatment of chronic hepatitis C with amantadine. *Dig Dis Sci* 1997;42:1681-7.
46. Tabone M, Ercole E, Zaffino C, Sallio Bruno F, Pera A, Bonino F, et al. Amantadine hydrochloride decreases serum ALT activity without effects on serum HCV-RNA in chronic hepatitis C patients. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1998;30:611-3.
47. Parolin MB, Lacerda MA, Lopes RW. Amantadine-HCL in the treatment of chronic hepatitis C in non-responders to alpha-interferon. Effect on ALT serum levels and viral load. *Arq Gastroenterol* 1999;36:63-7.
48. Khalili M, Denham CB, Perrillo RP. Interferon and ribavirin versus interferon and amantadine in interferon nonresponders with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1122-4.
49. Gaeta GB, Stornaiuolo G, Stanzione M, Ascione T, Pasquazzi C, Taliani G, et al. Interferon-alpha plus amantadine in chronic hepatitis C resistant to interferon alone: a pilot randomized study. *J Viral Hepat* 2001;8:284-6.
50. Teuber G, Berg T, Naumann U, Raedle J, Brinkmann S, Hopf U, et al. Randomized, placebo-controlled, double-blind trial with interferon-alpha with and without amantadine sulphate in primary interferon-alpha nonresponders with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2001;8:276-83.
51. Brillanti S, Folli M, Di Tomaso M, Gramantieri L, Masci C, Bolondi L. Pilot study of triple antiviral therapy for chronic hepatitis C in interferon alpha non-responders. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999;31:130-4.
52. Carlsson T, Lindahl K, Schvarcz R, Wejstal R, Uhnöo I, Shev S, et al. HCV RNA levels during therapy with amantadine in addition to interferon and ribavirin in chronic hepatitis C patients with previous nonresponse or response/relapse to interferon and ribavirin. *J Viral Hepat* 2000;7:409-13.
53. Berg T, Naumann U, Wiedenmann B, Hopf U. Pilot study of interferon-alpha high-dose induction therapy in combination with ribavirin plus amantadine for nonresponder patients with chronic hepatitis C. *Z Gastroenterol* 2001;39:145-51.
54. Brillanti S, Levantesi F, Masi L, Folli M, Bolondi L. Triple antiviral therapy as a new option for patients with interferon non-responsive chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001;33:1014-5.
55. Fong TL, Fried MW, Clarke Platt J. A pilot study of rimantadine for patients with chronic hepatitis C unresponsive to interferon therapy. *Am J Gastroenterol* 1999;94:990-3.