

Selección de candidatos y criterios de eficacia del tratamiento antiviral en la hepatitis C crónica. Valor de la respuesta virológica precoz

X. Forns y J.M. Sánchez-Tapias

Servicio de Hepatología. IDIBAPS. Hospital Clínic. Barcelona. España.

El tratamiento de la hepatitis C crónica en los últimos años ha experimentado avances significativos, de los cuales la introducción de la ribavirina y los interferones pegilados han sido los más importantes. La adición de la ribavirina al tratamiento con interferón supuso una mejora muy importante en la eficacia antiviral, especialmente por la reducción de la recidiva de la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) al suspender el tratamiento. La contribución de los interferones pegilados ha sido doble: en primer lugar, una mejor farmacocinética, que se traduce en un incremento en la eficacia terapéutica, y en segundo lugar, una mayor comodidad para los pacientes, al reducirse el número de inyecciones.

El esquema terapéutico en pacientes con hepatitis C crónica es muy sencillo. Los individuos infectados con genotipo 1 o 4 del VHC reciben un año de tratamiento con interferón pegilado y ribavirina (ajustada por peso), mientras que los pacientes infectados por los genotipos 2 o 3 del VHC reciben tratamiento durante 6 meses¹⁻³. Sin embargo, hace ya algunos años se introdujo el concepto de individualización del tratamiento antiviral en la hepatitis C crónica, el llamado «tratamiento a la carta». Diversas razones justifican un manejo más individualizado del tratamiento antiviral. En primer lugar, el hecho de que los fármacos actualmente disponibles para el tratamiento de la hepatitis C crónica (y de forma particular el interferón) no tienen un efecto antiviral directo, sino que activan en el huésped una serie de mecanismos antivirales. Es razonable pensar, pues, que además del genotipo existen variables del huésped que influyen en el tipo de respuesta al tratamiento. De hecho, diversos estudios han demostrado que existen muchas variables que modulan la respuesta al

tratamiento antiviral y que entre los infectados por un mismo genotipo la respuesta al tratamiento es heterogénea⁴ (fig. 1). Entre estos factores cabe destacar la edad del paciente, la existencia de fibrosis avanzada o cirrosis, la carga viral, la elevación de las enzimas de colestasis, el índice de masa corporal y la resistencia a la insulina, entre otros. Por lo tanto, incluso antes de iniciar el tratamiento antiviral, es posible identificar a individuos con mayor o menor probabilidad de respuesta. Pero quizá la cinética precoz de eliminación del VHC durante el tratamiento sea la variable que más influye en las decisiones terapéuticas. Un descenso significativo y precoz de la carga viral (más de 2 log₁₀ tras 12 semanas de tratamiento) es indicativo de una alta probabilidad de respuesta, mientras que la ausencia de una reducción significativa de la carga viral tras 12 semanas de tratamiento es práctica-

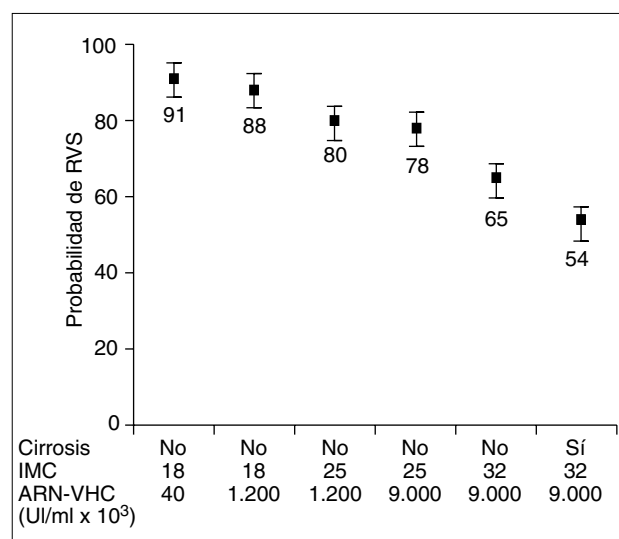


Fig. 1. Probabilidad individual estimada de conseguir respuesta virológica sostenida en pacientes con hepatitis C crónica infectados por genotipo 3 y tratados con interferón pegilado y ribavirina durante 24 semanas. IMC: índice de masa corporal.

Correspondencia: Dr. X. Forns.
Servicio de Hepatología. IDIBAPS. Hospital Clínic.
Villarroya, 170. 08036 Barcelona. España.
Correo electrónico: xforns@clinic.ub.es

mente sinónimo de falta de respuesta (valor predictivo negativo, 98-100%)^{1-3,5}. Esta regla, que se utiliza sólo en pacientes infectados por genotipo 1, tiene algunos matices. En primer lugar, la determinación cuantitativa del ARN del VHC no es aplicable en todos los centros y, en segundo lugar, la técnica tiene una variabilidad intrínseca que puede dificultar la toma de decisiones. En cualquier caso, es una regla útil que evita prolongar el tratamiento de forma innecesaria.

El estudio de la cinética viral ha sido de gran ayuda no sólo para su aplicación en el tratamiento de la hepatitis crónica C, sino también para entender los mecanismos de producción y eliminación del virus en el organismo⁶. Durante la infección crónica por el VHC, la cantidad de ARN del VHC se mantiene relativamente estable, y ello es consecuencia del equilibrio entre la producción y la eliminación de viriones. La administración de tratamiento antiviral rompe este equilibrio. De forma característica, durante las primeras 24-48 h tras iniciarse el tratamiento, se produce una caída muy significativa en la carga viral (1-2 log en genotipo 1; 2-4 log en genotipo 2). Tras esta fase, se produce un descenso más lento de la carga viral. Lógicamente estas fases varían mucho en función del grado de respuesta de los pacientes, y en individuos no respondedores pueden ser totalmente aplanadas. La reducción de la carga viral que se produce en la primera fase es consecuencia del bloqueo en la producción de viriones en las células infectadas. La eficacia del tratamiento en el bloqueo de la producción de virus depende no solamente del régimen terapéutico, sino también de otras variables como el genotipo y la raza. La segunda fase de disminución de la carga viral en pacientes que responden al tratamiento refleja básicamente la pérdida de células infectadas. Desde un punto de vista clínico, los modelos de cinética han permitido cuantificar el efecto antiviral del tratamiento y comparar la eficacia antiviral de diferentes regímenes terapéuticos.

SELECCIÓN DE CANDIDATOS AL TRATAMIENTO

Como se ha comentado anteriormente, existen diversas variables que influyen en la decisión de iniciar o no un tratamiento antiviral en pacientes con hepatitis C crónica. Algunas de estas variables no tienen relación directa con la probabilidad de respuesta al tratamiento: las contraindicaciones relativas, la ansiedad que la infección produce en el paciente, la profesión, etc. Así, no estaría indicado iniciar el tratamiento antiviral en un paciente de 65 años sin fibrosis hepática y con antecedentes de cardiopatía isquémica, aunque las variables virológicas (genotipo y carga viral) fueran favorables. Muy distinta es la situación ante un paciente de edad similar con una biopsia hepática que demuestra la presencia de fibrosis en puentes. Una vez se ha indicado el tratamiento en un paciente, sería extremadamente útil predecir el tipo de respuesta al tratamiento incluso antes de iniciarlo. A pesar de que conocemos muchas variables que, independientemente del genotipo, influyen en la respuesta al tratamiento, prácticamente no hay estudios que hayan aplicado modelos esta-

dísticos para la predicción de la respuesta. Recientemente, un estudio multicéntrico en el que han participado diversos centros españoles estudió esta posibilidad⁷. Se construyeron dos modelos predictivos que pretendían predecir la respuesta al tratamiento antes de iniciarlo (modelo 1) y a las 4 semanas de haberse iniciado (modelo 2). Los modelos se estimaron en una cohorte de 104 pacientes infectados con genotipo 1 tratados con interferón pegilado alfa 2b y ribavirina en un mismo centro. La validación de los modelos se efectuó en una cohorte comparable de 141 pacientes pertenecientes a otros centros y que habían recibido el mismo tratamiento antiviral. Los modelos predictivos se calcularon a partir de las variables asociadas de forma independiente a la respuesta al tratamiento. En el modelo 1 (previo al tratamiento) de predicción de respuesta se incluyeron las siguientes variables: cociente AST/ALT, colesterol, carga viral basal y un índice de estimación de fibrosis hepática (Forns *score*)⁸. Para este modelo se establecieron unos puntos de corte óptimos para identificar a los pacientes con alta o baja probabilidad de respuesta (fig. 2). Una puntuación inferior a 7 se asoció a respuesta virológica sostenida (valor predictivo positivo [VPP] en el grupo de validación, 90%), mientras que la puntuación superior a 9,70 se asoció a falta de respuesta (VPP en el grupo de validación, 90%). Cerca de la mitad de los individuos presentaban puntuaciones inferiores a 7 o superiores a 9,70, por lo tanto, era posible predecir con fiabilidad la respuesta al tratamiento antes de iniciarlo. La aplicación clínica de estos (u otros) modelos facilita la toma de decisiones y podría utilizarse en un futuro para la aplicación de esquemas terapéuticos más individualizados.

RESPUESTA VIROLÓGICA PRECOZ Y TRATAMIENTO INDIVIDUALIZADO

Como se ha mencionado anteriormente, la cinética de eliminación del VHC es la variable que más influye en la respuesta al tratamiento. En pacientes infectados por el genotipo 1 del VHC, la respuesta virológica precoz (semana 12) se utiliza para la toma de decisiones terapéuticas. Hasta hace poco se había asumido que los pacientes con hepatitis C crónica infectados con genotipos 2 y 3 eran tributarios de tratamiento antiviral durante 6 meses y que la respuesta en estos individuos era homogénea. Sin embargo, varios estudios han demostrado que es posible distinguir a pacientes con perfiles de respuesta diferentes. En un primer estudio piloto⁹ se analizó si un tratamiento corto de 14 semanas era eficaz en pacientes infectados con genotipos 2 o 3. En este estudio se incluyó a 122 pacientes no tratados infectados por genotipos 2 o 3; los pacientes recibieron tratamiento con interferón pegilado alfa-2b en dosis de 1,5 µg/kg/semana y ribavirina ajustada por peso (800-1.400 mg/día). El tratamiento se suspendía en la semana 14 a los pacientes que habían alcanzado una respuesta virológica precoz, definida como la ausencia de ARN del VHC la semana 4 de tratamiento (sensibilidad del método, 50 UI/ml). La mayoría de los pacientes (78%) fueron respondedores precoces y, por tanto, reci-

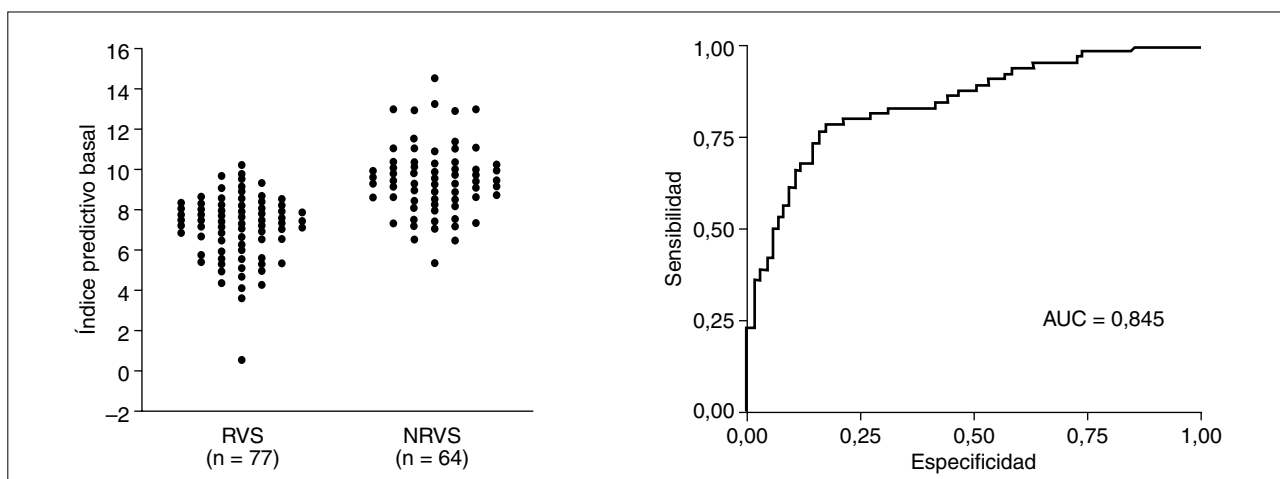


Fig. 2. Índice predictivo basal que utiliza el cociente AST/ALT, el colesterol, la carga viral basal y un índice de estimación de fibrosis hepática (Forns score) para la predicción de la respuesta virológica sostenida en pacientes infectados por genotipo 1. Clasificación de los pacientes en función de la respuesta virológica sostenida (RVS) o falta de respuesta virológica sostenida (NRVS). Curva ROC para evaluar la fiabilidad del índice para la predicción de respuesta al tratamiento. AUC: área bajo la curva.

bieron tratamiento durante 14 semanas. Los demás individuos recibieron tratamiento estándar durante 24 semanas. Con este esquema terapéutico se obtuvo una respuesta virológica sostenida en 85 (90%) de los 95 pacientes con tratamiento corto y en 15 (56%) de los 27 pacientes con tratamiento largo. De los pacientes infectados con genotipo 3 tratados durante 14 semanas, la respuesta sostenida fue significativamente mejor en aquellos con carga viral basal baja (< 600.000 UI/ml) que en aquellos con carga viral basal alta (el 98 frente al 79%; $p = 0,019$). Por lo tanto, y aunque se trata de un estudio no controlado, los resultados señalan que la negativización precoz del ARN del VHC durante el tratamiento identifica a un subgrupo de pacientes en los que un tratamiento corto de 14 semanas es suficiente para obtener la eliminación del virus.

Recientemente, los resultados del estudio anterior se han reproducido (con algunas modificaciones) en un ensayo controlado¹⁰. En éste, se trató a 153 pacientes infectados por genotipos 2 (39) o 3 (114) con interferón pegilado alfa-2a y ribavirina (800-1.200 mg/día, ajustada por peso). Los pacientes con una respuesta virológica precoz (ARN del VHC < 600 UI/ml en la semana 4 de tratamiento) fueron aleatorizados para recibir tratamiento 16 o 24 semanas, mientras que los individuos que no eran respondedores rápidos recibían tratamiento estándar durante 24 semanas. La mayoría de los pacientes (93%) fueron respondedores rápidos y la respuesta virológica sostenida fue similar entre los pacientes que recibieron 16 semanas (82%) y los de 24 semanas (80%). Un dato interesante fue la eficacia terapéutica en pacientes infectados por genotipo 3 y carga viral elevada (> 800.000 UI/ml) comparada con la de aquellos con menor carga (el 85 frente al 59%; $p < 0,05$). De hecho, en el subgrupo de pacientes con carga elevada la respuesta fue mejor entre quienes recibieron un tratamiento largo, aunque las diferencias no alcanzaron significación estadística (el 54 frente al 67% para los tratamientos de 16 y 24 semanas, respectivamente).

La respuesta virológica sostenida fue muy baja (36%) en los pocos individuos que no respondieron de forma precoz al tratamiento. Los datos del estudio indican que algunos pacientes infectados por genotipo 3 podrían beneficiarse de esquemas terapéuticos de duración superior a 24 semanas, aunque para ello son necesarios estudios controlados.

Un diseño similar llevó a Mangia et al¹¹ a evaluar un pauta de tratamiento corto en pacientes infectados con genotipo 2 o 3 (fig. 3). Los resultados fueron similares a los ya reseñados. En los individuos con una respuesta virológica rápida (ARN del VHC no detectable la semana 4 del tratamiento), la eficacia terapéutica es comparable independientemente de la pauta terapéutica utilizada.

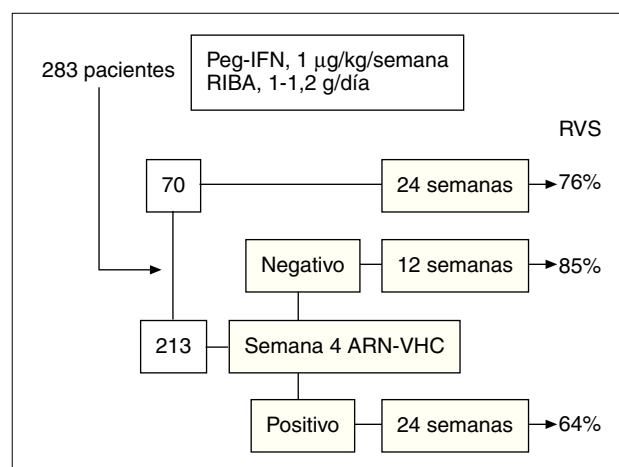


Fig. 3. Estudio diseñado por Mangia et al para evaluar una pauta de tratamiento corta en pacientes con hepatitis C crónica infectados con genotipo 2 o 3. En los individuos con una respuesta virológica rápida (ARN del VHC indetectable la semana 4 del tratamiento), la eficacia terapéutica es comparable a la de la pauta terapéutica estándar. Peg-IFN: interferón pegilado; RVS: respuesta virológica sostenida.

Aunque los datos que se han presentado se refieren a pacientes con hepatitis C crónica infectados por genotipos 2 y 3, hay suficientes datos en la literatura médica para decir que la selección de candidatos y el tratamiento también pueden individualizarse en individuos infectados por genotipo 1, el más frecuente en nuestro medio. En efecto, hay indicios, derivados de estudios que utilizan interferón estándar y ribavirina, de que hay pacientes con genotipo 1 y carga viral baja que pueden alcanzar la curación con tratamientos más cortos. La experiencia individual también pone en evidencia que determinados pacientes infectados con genotipo 1 en los que, por efectos adversos graves debe suspenderse el tratamiento de forma precoz o muy precoz, pueden alcanzar una respuesta virológica sostenida. Zeuzem et al¹² realizaron un estudio en el que 235 pacientes infectados con hepatitis C crónica, genotipo 1 y carga viral baja (definida como < 600.000 UI/ml) recibieron tratamiento con interferón pegilado alfa 2b, a razón de 1,5 µg/kg/semana y ribavirina (800-1.400 mg/día, según peso) durante 24 semanas. Aunque en ese estudio todos los pacientes recibieron el mismo tratamiento, se comparó los resultados obtenidos con controles históricos. Así, se pudo constatar que, si bien la tasa de respuesta virológica al final de tratamiento era similar a la obtenida en otros ensayos terapéuticos, la proporción de pacientes que recidivaron al finalizar el tratamiento era claramente superior (el 37 frente al 4%). Sin embargo, el estudio sirvió para constatar que los pacientes incluidos en el estudio en los que se produjo una respuesta virológica precoz (ARN del VHC indetectable la semana 4 de tratamiento) sí se beneficiaron de una pauta corta de 24 semanas: en éstos, la eficacia terapéutica (respuesta sostenida) fue similar a la obtenida en otros estudios (el 89 frente al 85%). Resultó interesante observar que hubo un paralelismo muy patente entre la carga viral antes de iniciar el tratamiento y la respuesta virológica precoz; en otras palabras, la negativización precoz del ARN del VHC fue más frecuente en pacientes que partían de una menor carga viral basal (< 250.000 UI/ml). Estos datos concuerdan con los obtenidos en el estudio DITTO¹³. En ese estudio se cuantificaba el ARN del VHC de forma frecuente durante las primeras semanas de tratamiento y los pacientes se clasificaban en respondedores rápidos, lentos, muy lentos o no respondedores. El esquema terapéutico variaba en función del tipo de respuesta precoz y se constató que, en pacientes infectados con genotipo 1 y respuesta rápida, la tasa de curación era similar independientemente de la duración del tratamiento (24 o 48 semanas), siempre que la carga viral previa al tratamiento fuera baja (< 800.000 UI/ml). Todos los estudios que se han presentado indican, tal y como lo hace el estudio DITTO, que tras la negativización rápida del ARN del VHC (semana 4), el papel del genotipo infectante es poco relevante. Es evidente que en todos esos estudios la clasificación de los pacientes es algo arbitraria, por cuanto la cinética viral no es la misma en un paciente con una carga viral basal de 100.000 UI/ml que en otro con viremia basal de 3.000.000 UI/ml, aunque en ambos se produzca una reducción de la carga viral hasta niveles indetectables

a la semana 4 del tratamiento. Además, todavía no está bien definido qué punto de corte se utiliza para la clasificación de los pacientes en función de la carga viral basal. Hasta aquí se ha presentado los datos encaminados a reducir la duración del tratamiento. En el otro extremo del espectro están los pacientes que quizá puedan beneficiarse de un tratamiento más prolongado. Este fue el objetivo del estudio TERAVID, un ensayo terapéutico en el que participó un gran número de centros españoles (fig. 4)¹⁴. El diseño del estudio contemplaba la individualización del tratamiento en función de la respuesta virológica precoz. Los pacientes en quienes no se producía la negativización del ARN del VHC en la semana 4 del tratamiento (el 90% estaba infectado por el genotipo 1) eran aleatorizados a recibir 48 o 72 semanas de tratamiento. El estudio pretendía demostrar que en individuos sin respuesta virológica precoz (semana 4) la prolongación del tratamiento se asociaba a una mayor eficacia terapéutica. De hecho, un estudio clásico que utilizaba monoterapia con interferón ya señalaba que era posible mejorar las tasas de respuesta adaptando el esquema terapéutico en función del momento en que el ARN del VHC se hacía indetectable. A pesar de las limitaciones del estudio debido a la utilización de dosis de ribavirina subóptimas, los datos del estudio TERAVID demuestran un aumento significativo de la respuesta virológica sostenida en los pacientes respondedores lentos que prolongaron el tratamiento durante 72 semanas.

Pero el ajuste del tratamiento puede mejorar incluyendo más parámetros que la respuesta virológica precoz. Éste fue el objetivo del estudio presentado más arriba, en el que se estimaron y validaron dos modelos de predicción de respuesta basados en parámetros basales (modelo 1) y variables obtenidas en la semana 4 del tratamiento (modelo 2)⁷. Como ya se ha mencionado, se construyó un índice de predicción de respuesta basado en variables recogidas antes de iniciar el tratamiento (que incluía el cociente AST/ALT, la concentración de colesterol, la car-

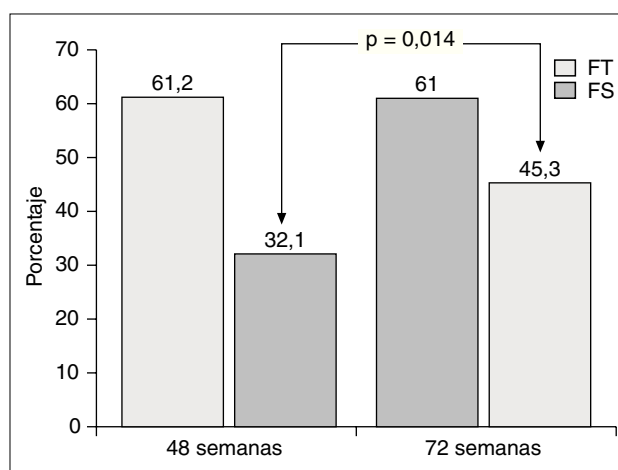


Fig. 4. Resultados del estudio TERAVID. Proporción de pacientes con ARN del VHC indetectable en función del tratamiento realizado (48 o 72 semanas). FT: final del tratamiento; FS: final del seguimiento.

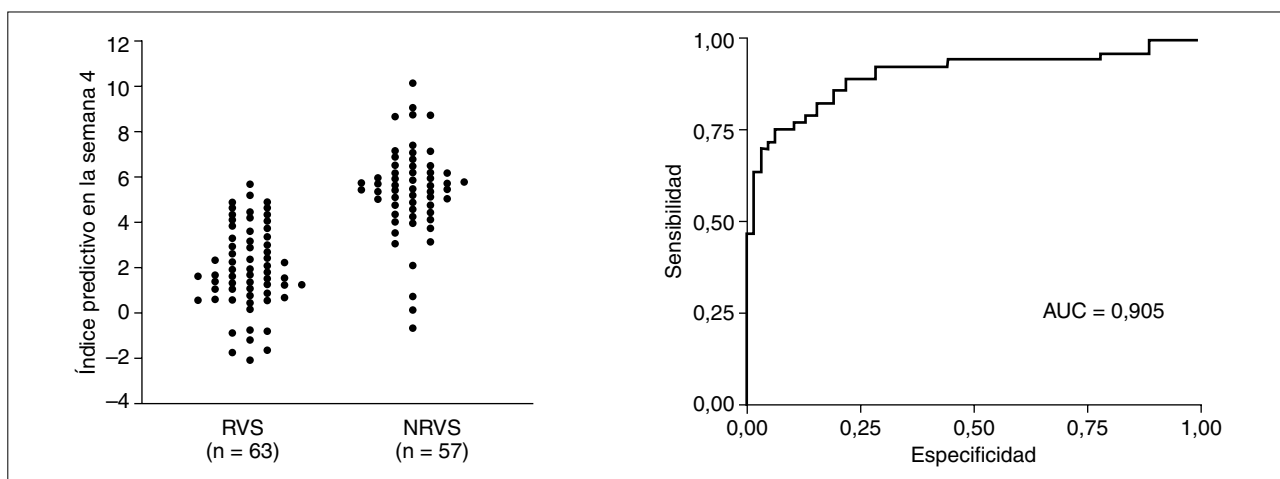


Fig. 5. Índice predictivo de la respuesta virológica sostenida que utiliza el índice basal (véase la fig. 2) y la presencia o ausencia de ARN del VHC la semana 4 de tratamiento en pacientes infectados por genotipo 1. Clasificación de los pacientes en función de la respuesta virológica sostenida (RVS) o falta de respuesta virológica sostenida (NRVS). Curva ROC para evaluar la fiabilidad del índice en la predicción de la respuesta al tratamiento. AUC: área bajo la curva.

ga viral basal y el índice de estimación de fibrosis hepática (Forns score). El modelo de predicción de respuesta de la semana 4 incluía el índice de predicción basal y la negativización (o no) del ARN del VHC en la semana 4. Se establecieron unos puntos de corte óptimos para identificar a los pacientes con alta o baja probabilidad de respuesta (fig. 5). Una puntuación inferior a 3,20 se asociaba a respuesta virológica sostenida (VPP en el grupo de validación, 92%), mientras que una superior a 5,60 se asociaba a falta de respuesta (VPP en el grupo de validación, 97%). La puntuación inferior a 3,20 en la semana 4 predecía la respuesta virológica sostenida con mejor fiabilidad que la negativización del ARN del VHC en la semana 12. Además, cerca de 2/3 individuos presentaban puntuaciones inferiores a 3,20 o superiores a 5,60 y, por lo tanto, era posible predecir con fiabilidad la respuesta al tratamiento a la semana 4 del tratamiento.

Todos los datos presentados hasta aquí apoyan la individualización del tratamiento antiviral e indican que la variable más relevante a la hora de diseñar un tratamiento a la carta es la respuesta virológica precoz. Sin embargo, también se han presentado datos que apoyan la inclusión de otras variables para un ajuste más fino de los esquemas terapéuticos. Datos publicados recientemente señalan que el estudio de la cinética viral en fases más precoces podría permitir la predicción del tipo de respuesta con anterioridad a la semana 4 de tratamiento^{15,16}.

CARACTERÍSTICAS DEL VIRUS Y LA RESPUESTA VIROLÓGICA PRECOZ

Un tema que todavía resulta controvertido es la influencia de determinadas características del virus infectante en el tipo de respuesta al tratamiento. Independientemente del genotipo, hay indicios sobre la influencia de determinadas mutaciones en la respuesta al tratamiento con interferón. Hace unos años, un grupo japonés observó que entre

los pacientes infectados por el genotipo 1, aquellos con un virus que presentaba muchas mutaciones en una zona de la región NS5A (llamada región determinante de sensibilidad al interferón), la respuesta al tratamiento era muy superior a la de los infectados sin estas mutaciones¹⁷. Las diferencias entre estos grupos no residía en el tipo de mutaciones (por tanto, no se trataba de aislados diferenciados desde un punto de vista filogenético), sino en la cantidad de las mutaciones en la región NS5A. Si bien estos resultados fueron reproducidos en otras zonas geográficas¹⁸, en otras no se pudo validar este hecho. Recientemente, se ha señalado que la presencia de mutaciones en otra zona (V3) perteneciente a la región NS5A del genoma viral influía en la cinética precoz de eliminación viral durante el tratamiento^{18,19}.

Es evidente que en los últimos años se han producido cambios muy importantes en el tratamiento de la hepatitis C crónica. Posiblemente, y antes de que dispongamos de tratamientos más eficaces, uno de los objetivos en este campo deba ser una mejor selección de los pacientes tributarios de tratamiento. Además, es fundamental una mayor individualización del tratamiento. Esto significa básicamente un ajuste más racional de los esquemas terapéuticos, atendiendo a las características basales de cada paciente y al tipo de respuesta virológica precoz. Todo ello va a redundar en una mayor eficacia terapéutica y también en un uso más coherente de nuestros recursos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fried MW, Shiffman M, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2002;347:975-82.
2. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med.* 2004;140:346-55.

3. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, 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.
4. Weiland O, Fried MW, Hadziyannis S, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C and genotype 2 or 3 infection: individual estimated probability of sustained virological response. *J Hepatol*. 2005;42:226.
5. Ferenci P, Fried MW, Shiffman ML, et al. Predicting sustained virological responses in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alfa-2a (40 KD)/ribavirin. *J Hepatol*. 2005;43:425-33.
6. Neumann AU, Lam NP, Dahari H, et al. Hepatitis C viral dynamics in vivo and the antiviral efficacy of interferon-alpha therapy. *Science*. 1998; 282:103-7.
7. Martínez-Bauer E, Crespo J, Romero-Gomez M, et al. Development and validation of two models for early prediction of response to therapy in genotype 1 chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2006 [en prensa].
8. Forns X, Ampurdanes S, Llovet JM, et al. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology*. 2002;36:986-92.
9. Dalgard O, Bjoro K, Hellum KB, et al. Treatment with pegylated interferon and ribavirin in HCV infection with genotype 2 or 3 for 14 weeks: a pilot study. *Hepatology*. 2004;40:1260-5.
10. Von Wagner M, Huber M, Berg T, et al. Peginterferon-alpha-2a (40KD) and ribavirin for 16 or 24 weeks in patients with genotype 2 or 3 chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2005;129:522-7.
11. Mangia A, Santoro R, Minerva N, et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin for 12 vs. 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med*. 2005;352:2609-17.
12. Zeuzem S, Buti M, Ferenci P, et al. Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pretreatment viremia. *J Hepatol*. 2006;44:97-103.
13. Zeuzem S, Pawlotsky JM, Lukasiewicz E, et al. International, multicenter, randomized, controlled study comparing dynamically individualized versus standard treatment in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2005;43:250-7.
14. Sanchez-Tapias J, Diago M, Escartin P, et al. Prolonged treatment with peginterferon alfa-2a (40 KD) plus ribavirin in chronic hepatitis C patients without a rapid virological response. The TeraVIC-4 study. *J Hepatol*. 2005;42:126.
15. Buti M, Sánchez-Ávila F, Lurie Y, et al. Viral kinetics in genotype 1 chronic hepatitis C patients during therapy with 2 different doses of peginterferon alfa-2b plus ribavirin. *Hepatology*. 2002;35:930-6.
16. Carlsson T, Reichard O, Norkrans G, et al. Hepatitis C virus RNA kinetics during the initial 12 weeks treatment with pegylated interferon-alpha 2a and ribavirin according to virological response. *J Viral Hepat*. 2005;12:473-80.
17. Enomoto N, Sakuma I, Asahina Y, et al. Comparison of full-length sequences of interferon-sensitive and resistant hepatitis C virus 1b. Sensitivity to interferon is conferred by amino acid substitutions in the NS5A region. *J Clin Invest*. 1995;96:224-30.
18. Saiz JC, López-Labrador FX, Ampurdanes S, et al. The prognostic relevance of the nonstructural 5A gene interferon sensitivity determining region is different in infections with genotype 1b and 3a isolates of hepatitis C virus. *J Infect Dis*. 1998;177:839-47.
19. Layden-Almer JE, Kuiken C, Ribeiro RM, et al. Hepatitis C virus genotype 1a NS5A pretreatment sequence variation and viral kinetics in African American and white patients. *J Infect Dis*. 2005;192:1078-87.