

Actitud ante el paciente con hepatitis C que no ha respondido al tratamiento inicial: retratamiento y tratamiento de mantenimiento

J.M. Sánchez Tapias

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

MAGNITUD DEL PROBLEMA

El tratamiento de los pacientes con hepatitis C crónica que no respondieron satisfactoriamente al tratamiento antiviral constituye un serio problema clínico, por su magnitud y por las dificultades que plantea su solución. De hecho, en el momento actual, no se dispone de recursos terapéuticos de eficacia comprobada en estos pacientes, aunque algunos de ellos pueden beneficiarse de medidas como el retratamiento o el tratamiento de mantenimiento con dosis reducidas de interferón.

Aproximadamente, la mitad de los pacientes infectados por el genotipo 1 y una cuarta parte de los infectados por el genotipo 3 no presentan respuesta virológica sostenida (RVS) al tratamiento con interferón pegilado y ribavirina, administrado durante 48 o 24 semanas, respectivamente. La proporción de no respondedores era mayor en épocas previas, cuando se utilizaba interferón estándar, particularmente si se administraba en forma de monoterapia.

La importancia de este problema adquiere una dimensión mayor si se tiene en cuenta que la ausencia de RVS incide más frecuentemente en los pacientes que, por presentar fibrosis hepática avanzada o cirrosis ya constituida, tienen más posibilidades de presentar complicaciones graves a más corto plazo.

La escasa respuesta al retratamiento de los pacientes que no han conseguido una RVS tras un primer tratamiento se ha documentado en repetidas ocasiones desde los inicios del tratamiento antiviral de la hepatitis C crónica hasta la actualidad. No obstante, aunque los resultados del retratamiento están muy lejos de ser satisfactorios si se consideran globalmente, no es menos cierto que una pequeña proporción de pacientes no respondedores puede alcanzar

una respuesta sostenida cuando vuelven a recibir tratamiento. En la tabla I se describen las circunstancias que permiten estimar la probabilidad de respuesta al tratamiento de los pacientes sin RVS a un tratamiento previo.

TIPOS DE RESPUESTA

La respuesta al tratamiento de la hepatitis C crónica se evalúa atendiendo a los cambios del ácido ribonucleico (ARN)-virus de la hepatitis C (VHC) en el suero. Clásicamente, se han distinguido 4 tipos de respuesta virológica: *a)* RVS, definida por la ausencia de viremia detectable 6 meses después de haber finalizado el tratamiento; *b)* respuesta transitoria o recaída, definida por la reaparición de ARN-VHC al suspender el tratamiento en los pacientes en que se había negativizado durante éste; *c)* reactivación durante el tratamiento o *breakthrough*, definida por la negativización del ARN-VHC durante el tratamiento seguida de su reaparición a pesar de continuar con el tratamiento, y por último, *c)* ausencia de respuesta, que está definida por la persistencia de ARN-VHC detectable durante el tratamiento.

Más recientemente, la implementación generalizada de técnicas para determinar de forma cualitativa y cuantitativa el ARN-VHC en el suero ha permitido refinar estos conceptos, y proponer nuevos tipos de respuesta virológica que se resumen en la tabla II. La identificación más precisa del tipo de respuesta exige la supervisión más atenta de la evolución de la viremia durante el tratamiento. Aunque esta manera de proceder incrementa el coste de la atención al paciente, actualmente ofrece ventajas relevantes, ya que permite tomar decisiones terapéuticas importantes, como la interrupción del tratamiento o su modificación, básicamente en términos de alargarlo o acortarlo, según el tipo de respuesta observado. Por otra parte, conocer con precisión el tipo de respuesta al tratamiento inicial es útil, y probablemente lo será más en el futuro, para tomar decisiones respecto al retratamiento de los pacientes que no alcanzaron una RVS tras el primer tratamiento.

Correspondencia: Dr. J.M. Sánchez Tapias.
Servicio de Hepatología. Hospital Clínic.
Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.
Correo electrónico: sanchez@clinic.ub.es

TABLA I. Factores que influyen en la respuesta al retratamiento

	Favorablemente	Desfavorablemente
Tratamiento previo	IFN monoterapia	IFN y ribavirina
Respuesta al tratamiento previo	Recaída	Sin respuesta
Cumplimiento del tratamiento previo	Malo	Bueno
Genotipo	2-3	1-4
Viremia	Baja	Elevada
Raza	Blanca, asiática	Negra
Lesión hepática	Fibrosis leve	Fibrosis avanzada o cirrosis

IFN: interferón.

TABLA II. Tipos de respuesta virológica en la hepatitis C crónica

Tipos de respuesta virológica	Definición
Rápida (RVR)	ARN-VHC negativo (50 U/ml) en la semana 4
Temprana (RVP)	Descenso de la viremia mayor de 2 log ₁₀ respecto a la basal en la semana 12
Temprana y completa	ARN-VHC negativo en las semanas 12 y 24 en pacientes sin RVR
Lenta	Negativización del ARN-VHC por primera vez entre las semanas 12 y 24
Parcial	Descenso de la viremia mayor de 2 log ₁₀ respecto a la basal en la semana 12 con ARN-VHC detectable en la semana 24
No respuesta	Descenso de la viremia menor de 2 log ₁₀ respecto a la basal en la semana 12
Recaída durante el tratamiento (<i>breakthrough</i>)	Reaparición de viremia detectable durante el tratamiento en un paciente con ARN-VHC previamente indetectable
Recaída	Reaparición de la viremia detectable al interrumpir el tratamiento en un paciente con ARN-VHC indetectable al finalizar el tratamiento
Sostenida	ARN-VHC indetectable 24 semanas después de la interrupción del tratamiento

ARN: ácido ribonucleico; VHC: virus de la hepatitis C.

DETERMINANTES DE LA RESPUESTA

La respuesta al tratamiento está bajo la influencia de un número elevado de factores, conocidos en parte. Algunos dependen del propio virus causante; otros dependen del huésped y otros, de las circunstancias en que se desarrolla el tratamiento.

Entre los primeros, el genotipo y la magnitud de la viremia son bien conocidos y no serán objeto de más comentario. Se tiene menos información acerca de la capacidad que parecen tener algunas cepas del VHC para escapar de la acción del interferón. Hace pocos años se dedicaron muchos esfuerzos para esclarecer la influencia de la estructura genética del virus y su organización en cuasiespecies en la respuesta al interferón. Diversos estudios indicaron que la presencia de mutaciones en la región NS5A confería más sensibilidad al interferón, mientras que los pacientes infectados con cepas de virus en los que la región NS5A estaba muy conservada presentaban una resistencia marcada al tratamiento. De forma similar, la

organización en forma de cuasiespecies con alta complejidad se asociaba a resistencia al tratamiento, y viceversa. También se han identificado diversos factores dependientes del huésped que influyen en la respuesta al tratamiento. Es bien conocido que la respuesta de los pacientes de raza negra es claramente inferior a la de los de raza blanca, y posiblemente los pacientes asiáticos responden mejor que los blancos. Menos conocido es el posible papel de los patrones genéticos que regulan la respuesta inmunitaria y el juego entre factores proinflamatorios y antiinflamatorios. Algunos factores de tipo metabólico, como el exceso de peso, la esteatosis hepática o la sobrecarga férrica, comportan una respuesta peor al tratamiento. Algunos datos indican fuertemente que la resistencia a la insulina es probablemente el factor metabólico con más influencia en la respuesta al tratamiento de los pacientes con hepatitis C crónica. Otros factores dependientes del huésped, que ejercen una clara influencia negativa en la respuesta al tratamiento, son la presencia de fibrosis hepática avanzada o la coinfección por el virus de la inmunodeficiencia humana.

Las circunstancias que rodean al tratamiento propiamente dicho tienen gran interés. Hay muchas evidencias de que el buen cumplimiento terapéutico incrementa significativamente la tasa de RVS. La dosificación inadecuada o la reducción de las dosis de interferón o de ribavirina influyen negativamente en la respuesta al tratamiento. El mal cumplimiento puede deberse a motivos de intolerancia subjetiva u objetiva, pero también puede deberse a errores en la prescripción del tratamiento.

El conocimiento de los factores que influyen en la respuesta tiene gran interés cuando se plantea el tratamiento de pacientes que no alcanzaron RVS tras un primer tratamiento, y deben valorarse muy cuidadosamente. Muchos de los factores que ejercen una influencia desfavorable, como el genotipo 1, la viremia elevada, la presencia de cirrosis o la raza negra, no pueden modificarse. Por el contrario, algunos factores desfavorables, como el exceso de peso, la sobrecarga férrica y, tal vez, la resistencia elevada a la insulina, pueden corregirse en sentido favorable. El mal cumplimiento del tratamiento prescrito en el primer tratamiento puede evitarse mediante una información mejor al paciente, apoyo psicológico, una accesibilidad mayor del personal facultativo y el uso racional de fármacos diversos, como los antidepresivos o los factores estimulantes de la hematopoyesis, para combatir la anemia, o la neutropenia y, posiblemente en el futuro, la trombocitopenia.

LA EFECTIVIDAD DEL RETRATAMIENTO

En los pacientes que no respondieron o recayeron tras la monoterapia con interferón no pegilado, el retratamiento con dosis adecuadas de interferón pegilado y ribavirina puede lograr una RVS en alrededor del 20-40% de los casos¹.

Si los pacientes habían recibido tratamiento combinado con interferón estándar y ribavirina, la respuesta que puede esperarse al retratamiento con interferón pegilado y ribavirina es inferior, de alrededor del 15% para los pacien-

tes con genotipo 1 y del 30% en los pacientes con genotipo 3. En los pacientes incluidos en el estudio HALT-C, no respondedores a monoterapia con interferón estándar o en combinación con ribavirina, y que tenían una fibrosis hepática avanzada o cirrosis, el retratamiento con interferón pegilado alfa-2a y ribavirina logró una RVS global del 18%, que incluye a un 12% en los tratados inicialmente con tratamiento combinado y a un 28% en los que habían recibido monoterapia^{2,3}. En este estudio, se observó una vez más la marcada influencia del genotipo del VHC en la tasa de RVS, que fue del 14% en los infectados con el genotipo 1, del 65% en los infectados con el genotipo 2 y del 54% en los infectados con el genotipo 3. La presencia de cirrosis, el cociente aspartato-transaminasa/alanina-aminotransferasa elevado y la raza negra influyeron negativamente en la respuesta, y en los pacientes que presentaron varios factores desfavorables, la tasa de RVS sostenida fue únicamente del 6%. La reducción de dosis de interferón en las primeras 20 semanas de tratamiento comportó una reducción sustancial de la RVS, que cayó al 11% en los pacientes que recibieron menos del 80% de la dosis prevista; por el contrario, la reducción de interferón pegilado o de ribavirina después de la semana 20, cuando la viremia era indetectable, no tuvo un efecto negativo significativo en la respuesta³.

La exploración de la efectividad del retratamiento con interferón pegilado, en este caso alfa-2b, y ribavirina, es también objetivo del estudio EPIC, aún en curso⁴. En este estudio, se ha incluido a más de 1.300 pacientes no respondedores o que recidivaron tras un tratamiento con interferón estándar y ribavirina. Los resultados, presentados en términos de RVS, se parecen a los del estudio HALT, un 14% en los no respondedores y un 40% en los que había recidivado. El genotipo viral, el tipo de respuesta previa y el grado de fibrosis y la viremia se asociaron a la respuesta.

Otros estudios que incluyeron un número de pacientes más reducido han mostrado resultados similares⁵⁻⁸.

La respuesta virológica durante el retratamiento tiene un valor predictivo alto del resultado final del tratamiento. Un subanálisis de las observaciones del estudio EPIC mostró que más de la mitad los pacientes (281 de 501) con ARN-VHC indetectable (< 29 U/ml), tras 12 semanas de retratamiento, presentaron RVS, lo que no ocurrió en ninguno de los 582 que presentaban ARN-VHC superior a 750 U/ml en este momento del retratamiento⁹. El alto valor predictivo negativo respecto a la consecución de RVS de la presencia de ARN-VHC detectable tras 12 semanas de retratamiento se ha comunicado en otro estudio multicéntrico de menor envergadura realizado en hospitales franceses¹⁰.

Un estudio piloto realizado recientemente en España, indica que la tasa de RVS de los pacientes con genotipo 1 no respondedores a interferón convencional más ribavirina podría incrementarse sustancialmente si su retratamiento incluyera dosis más elevadas de interferón pegilado durante las primeras 12 semanas de tratamiento¹¹.

Los pacientes que no respondieron al tratamiento con interferón pegilado y ribavirina presentan más dificultades.

La no respuesta al tratamiento se define por la caída insuficiente de la viremia tras 12 semanas de tratamiento y/o por la persistencia de ARN-VHC detectable tras 24 semanas. En estos pacientes, se han efectuado diversos estudios cuyo objetivo principal ha sido evaluar la efectividad del retratamiento con interferón pegilado, con interferón consenso o con interferón asociado a albúmina, siempre en combinación con ribavirina.

El estudio REPEAT ha analizado la eficacia y la seguridad del retratamiento con interferón pegilado alfa-2a y ribavirina en pacientes que no habían respondido al tratamiento con interferón pegilado alfa-2b y ribavirina¹². El estudio incluyó a 942 pacientes, de los que más del 90% estaba infectado con el genotipo 1. Los pacientes fueron separados al azar en 4 grupos para recibir tratamiento durante 48 o 72 semanas con dosis estándar (180 μ g/semana) de interferón pegilado durante todo el tratamiento o con una dosis doble (360 μ g/semana) durante las primeras 12 semanas. Se administró una dosis de 1.000-1.200 mg/día de ribavirina. Aproximadamente, el 30% de los pacientes tenía una fibrosis hepática avanzada y la viremia media fue de 6,4 \log_{10} U/ml. Aunque la respuesta a las 12 semanas fue superior en los pacientes tratados con una dosis inicial elevada de interferón, la respuesta al final del tratamiento fue similar en todos los grupos. Sin embargo, la tasa de recaída fue menor en los pacientes tratados durante 72 semanas y, por ello, la tasa de RVS en estos pacientes fue mayor que la observada en los tratados durante 48 semanas (tabla III). La diferencia alcanzó significación estadística cuando se agruparon los pacientes según la duración del tratamiento (el 16 frente al 8%; $p = 0,0006$). El tipo y la frecuencia de efectos adversos fue similar en todos los brazos del estudio, la tasa de abandonos fue superior (43%) en los pacientes tratados durante 72 semanas que en los tratados durante 48 semanas (27%). Aunque es preciso conocer más detalles del estudio, sus resultados están claramente en la línea de observaciones previas que indicaban que la prolongación del tratamiento permite aumentar la tasa de RVS en una pequeña proporción de pacientes, que son los que presentan una respuesta lenta inicial¹³.

Un estudio reciente ha explorado la eficacia y la seguridad del retratamiento de pacientes no respondedores al interferón pegilado y la ribavirina utilizando dosis diarias de interferón consenso y ribavirina¹⁴. En el estudio se incluyó a pacientes que en el tratamiento previo habían presentado un descenso de la viremia inferior a 2 \log_{10} o que presentaron ARN-VHC detectable tras, al menos, 24 semanas de tratamiento. El 94% estaba infectado por genotipo 1 y el 59% tenía fibrosis hepática avanzada. Los pacientes recibieron tratamiento durante 48 semanas con ribavirina y con dosis de 9 o 15 μ g/día de interferón consenso y la tasa de RVS fue baja, del 5 y el 10%, respectivamente. Ninguno de los pacientes con cirrosis presentó RVS. No obstante, el 26% de un pequeño subgrupo de pacientes sin cirrosis y que había presentado una respuesta parcial en el tratamiento previo (descenso de la viremia superior a 2 \log_{10}) alcanzó RVS tras recibir tratamiento con la dosis alta de interferón consenso.

TABLA III. Respuesta virológica observada en el estudio REPEAT

Respuesta virológica (%)	Dosis elevada de interferón pegilado		Dosis estándar de interferón pegilado	
	72 semanas (n = 317)	48 semanas (n = 156)	72 semanas (n = 156)	48 semanas (n = 313)
Temprana	62	58	49	42
Fin del tratamiento	31	33	31	28
Recaída	49	78	59	67
Sostenida	16	7	14	9

PEG: polietilenglicol.

Recientemente, se han presentado los resultados de un estudio en fase II en el que se exploró la eficacia y la seguridad del tratamiento con ribavirina e interferón alfa-2b en fusión con albúmina (albuferón) en pacientes que no habían respondido a tratamientos combinados previos con interferón estándar o interferón pegilado¹⁵. Se estudiaron distintas dosis de albuferón (900, 1.200 1.500 y 1.800 mg/día) administrados cada 2 semanas y de una dosis de 1.200 mg/día administrada cada 4 semanas. Ninguno de los grupos de estudio incluyó a más de 24 pacientes. La tasa de RVS global fue del 17%, con variaciones relacionadas con el grado de resistencia individual de cada paciente, valorado por genotipo, tratamiento previo y respuesta al tratamiento previo, de forma que la tasa de RVS fue del 10% en pacientes con genotipo 1 que se habían tratado con interferón pegilado.

Todos los estudios precedentes indican que la probabilidad de conseguir erradicar la infección en los pacientes que no han respondido a un primer tratamiento es realmente baja. No obstante, una serie de circunstancias permite valorar en qué pacientes puede ser razonable indicar un segundo tratamiento. Entre ellas está, como se ha indicado más arriba, el tipo y el grado de cumplimiento del tratamiento inicial, el tipo de respuesta, el genotipo del virus, el grado de viremia, y la presencia de cirrosis o de fibrosis avanzada. Desafortunadamente, la tasa de RVS en los pacientes con enfermedad avanzada es desalentadoramente baja.

TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO

La baja probabilidad de alcanzar una RVS en la gran mayoría de los pacientes con fibrosis hepática avanzada que no han respondido al tratamiento convencional ha hecho necesaria la búsqueda de otras estrategias terapéuticas. En el momento actual, y a la espera de que los nuevos fármacos en desarrollo determinen un aumento significativo de la eficacia del tratamiento antiviral, el tratamiento de mantenimiento aparece como una opción racional y abierta para el tratamiento de estos pacientes.

La base racional de esta estrategia reside en estudios previos en los que se observó que la administración de interferón parece enlentecer la progresión de la fibrosis hepática, incluso en algunos pacientes en los que no se conseguía la erradicación del virus¹⁶. Otra observación muy interesante la aportó un grupo español que comprobó que la presión portal disminuía en pacientes cirróticos tratados con interferón, incluso en ausencia de respuesta virológica¹⁷.

Shiffman et al¹⁸ evaluaron el tratamiento de mantenimiento en un estudio prospectivo que incluyó a 53 pacientes con fibrosis avanzada, que habían presentado mejoría de la inflamación hepática en ausencia de respuesta virológica tras 24 semanas de tratamiento con interferón. En este momento, se aleatorizó a los pacientes para continuar en monoterapia con interferón durante 2 años o sin tratamiento, y se comprobó que los pacientes tratados presentaban mejoría bioquímica, descenso del grado de ARN-VHC y de la inflamación hepática. La fibrosis hepática mejoró en los pacientes tratados y empeoró en los no tratados, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa, quizá por el reducido tamaño de la muestra estudiada. El estudio, como era de esperar, no mostró diferencias entre los pacientes tratados y los controles en relación con la aparición de complicaciones clínicas asociadas a la progresión de la enfermedad.

Un estudio comunicado muy recientemente confirma que el tratamiento de mantenimiento con dosis bajas de interferón pegilado alfa-2b (0,5 µg/kg/semana), administrado durante 3 años a pacientes no respondedores y con fibrosis hepática avanzada, ejerce un efecto favorable en la progresión de la fibrosis hepática en comparación con el empeoramiento que se observa en pacientes no tratados¹⁹. En el 60% de los pacientes tratados se comprobó un descenso de la viremia superior a 1 log₁₀, que llegó a ser indetectable en algunos casos, pero estos efectos no se mantuvieron al suspender el tratamiento. En este estudio no se pudo apreciar ningún efecto del tratamiento en la aparición de complicaciones clínicas, que fueron poco frecuentes.

Con el objeto de evaluar con más precisión la influencia del tratamiento a largo plazo con interferón en la historia natural de la hepatitis C, en pacientes con fibrosis hepática avanzada y que no habían presentado respuesta a tratamientos previos, se han diseñado 3 grandes estudios multicéntricos cuyas principales características se presentan en el tabla IV.

El estudio EPIC está en curso y no se han comunicado resultados preliminares acerca del objetivo principal del estudio.

El estudio COPILOT incluyó a 537 pacientes y ya se ha terminado, pero sus resultados finales no se han comunicado todavía. Un análisis preliminar efectuado cuando los pacientes llevaban 2 años en tratamiento mostró que la incidencia de hemorragia digestiva por varices (1 frente a 11) y de empeoramiento de la puntuación de Child (13 frente a 20) fue menor en los pacientes que recibieron tratamiento de mantenimiento con dosis bajas de interferón

TABLA IV. Principales características del diseño de los estudios sobre el tratamiento de mantenimiento en pacientes no respondedores al tratamiento

	HALT-C	COPILOT	EPIC3
Estadio de fibrosis a la inclusión	Ishak 3-6	Ishak 3-6	Metavir 2-4
Tratamiento inicial	Interferón pegilado alfa-2a	No	Interferón pegilado alfa-2b
Tratamiento de mantenimiento	Ribavirina 800 mg/día	Interferón pegilado alfa-2b	Ribavirina
	Interferón pegilado alfa-2a (90 µg/semana)	(0,5 µg/kg/semana)	Interferón pegilado alfa-2b (0,5 µg/kg/semana)
Control	No tratamiento	Colchicina	No tratamiento
Duración del tratamiento	3,5 años	4 años	3,5 años
Situación del estudio	Finalizado	Finalizado	Selección finalizada
	Presentado en parte	Análisis intermedio presentado	En curso

TABLA V. Principales hallazgos del estudio HALT-C

	Tratados (n = 517)	Controles (n = 533)
Pacientes con fibrosis (Ishak 3-4)		
Cualquier acontecimiento	36,6	35,5
Muerte	2,6	0,6
Carcinoma hepatocelular	2,6	1,6
Puntuación de Child > 7	3,2	3,2
Pacientes con cirrosis (Ishak 5-6)		
Cualquier acontecimiento	30,1	31,1
Muerte	2,4	2,7
Carcinoma hepatocelular	1,9	4,6
Puntuación de Child > 7	17,8	14,6

pegilado alfa-2b, que en los tratados con colchicina. La incidencia de carcinoma hepatocelular fue igual en los 2 grupos²⁰. El tratamiento fue bien tolerado, en general. Parte de los resultados finales del estudio HALT-C se ha comunicado recientemente²¹. En comparación con los pacientes que no recibieron tratamiento, los pacientes tratados con peginterferón alfa-2a (90 µg/semana) durante 3,5 años presentaron una reducción significativa de la viremia y de la actividad necroinflamatoria, pero en ellos no se observó una reducción significativa de la fibrosis hepática ni de la incidencia de complicaciones graves, incluido el desarrollo de carcinoma hepatocelular o el fallecimiento (tabla V). No se han comunicado todavía los resultados de un análisis más profundo que permita establecer si algún subgrupo de pacientes, como por ejemplo los que normalizan las transaminasas o presentan un descenso significativo de la viremia, puede beneficiarse de un tratamiento de mantenimiento prolongado. En resumen, el tratamiento de mantenimiento puede ofrecer perspectivas favorables, pero la bondad de sus resultados no está todavía bien documentada, ni se dispone aún de suficiente información para establecer qué pacientes pueden beneficiarse de éste. En los próximos meses se dispondrá de más información sobre los resultados de los últimos estudios comentados, que probablemente dará respuesta a algunos de los interrogantes que se plantean en estos momentos.

BIBLIOGRAFÍA

- Shiffman ML, Di Bisceglie AM, Lindsay KL, Morishima C, Wright EC, Everson GT, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin in patients who have failed previous treatment. *Gastroenterology*. 2004;126:1015-23.
- Bonkovsky HL, Naishadman D, Lambretch RW, Cheng RT, Hoefs JC, Nash SR, et al. Roles of iron and HFE mutations on severity and response to therapy during retreatment of advanced chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2006;131:1440-51.
- Shiffman M, Ghany MG, Morgan TR, Wright E, Everson G, Lindsay K, et al. Impact of reducing peginterferon alfa-2a and ribavirin dose during retreatment in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2007;132:103-12.
- Poynard T, Schiff E, Terg R, Goncales F, Diago M, Reichen J, et al. Sustained virological response in the EPIC3 trial: week 12 virology predicts SVR in previous interferon/ribavirin treatment failures receiving PEG Intron/Rebetol weight based dosing. *J Hepatology*. 2005;42 Suppl 2:40 (abstract).
- Jacobson IM, Gonzales SA, Ahmed F, Lebovics E, Min AD, Bodenheimer HC Jr, et al. A randomized trial of pegylated interferon alfa-2b plus ribavirin in the retreatment of chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:2453-62.
- Krawit EL, Ashikaga T, Gordon SR, Ferrentino N, Ray MA, Lidofsky SD; New York New England Study Team. Peginterferon alfa 2b and ribavirin for treatment of refractory chronic hepatitis C. *J Hepatology*. 2005;43:243-9.
- Taliani G, Gemignani G, Ferrari C, Aceti A, Bartolozzi D, Blanc PL, et al. Pegylated interferon alfa-2b plus ribavirin in the treatment of interferon-ribavirin nonresponders. *Gastroenterology*. 2006;130:1098-106.
- Basso M, Torre F, Grasso A, Percario G, Azzola E, Artioli S, et al. Pegylated interferon and ribavirin in re-treatment of responder-relapser patients. *Dig Liver Dis*. 2007;39:47-51.
- Poynard T, Schiff E, Terg R, Goncales F, Diago M, Reichen J, et al. HCV-RNA negativity after 12 weeks of therapy is the best predictor of sustained virological response in the retreatment of previous interferon alfa/ribavirin non responders: Results from the EPIC3 program. *Hepatology*. 2006;44 Suppl 1:606A (Abstract).
- Moucarri R, Ripault MP, Oulès V, Martinot-Peignoux M, Asselah T, Boyer N, et al. High predictive value of early viral kinetics in retreatment with peginterferon and ribavirin of chronic hepatitis C patients non-responders to standard combination therapy. *J Hepatology*. 2007;46:596-604.
- Diago M, Crespo J, Oliveira A, Pérez R, Bárcena R, Sánchez-Tapias JM, et al. Clinical trial: pharmacodynamics and pharmacokinetics of re-treatment with fixed-dose induction of peginterferon alfa-2a in hepatitis C virus genotype 1 true non-responder patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26:1131-8.
- Jensen DM, Freilich B, Andreone P, DiBisceglie A, Brandão-Mello CE, Reddy K, et al. Pegylated interferon alfa-2a (40 kd) plus ribavirin (RBV) in prior non-responders to pegylated interferon alfa-2b (12 kd)/ (RBV): final efficacy and safety outcomes of the REPEAT study. 58 Annual Meeting of the AASL, Boston 2007. Abstract LB4.
- Sánchez-Tapias JM, Diago M, Escartín P, Enríquez J, Romero-Gómez M, Bárcena R, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for 48 versus 72 weeks in patients with detectable HCV-RNA at week 4 of treatment. *Gastroenterology*. 2006;131:451-60.
- Bacon B, Regev A, Galib RH, Morelli G, Rothstein KD, Shiffman ML, et al. The DIRECT trial (Daily-dose consensus interferon and ribavirin: efficacy of combined therapy): treatment of non-responders to previous pegylated interferon plus ribavirin:

- sustained virologic response data. *Hepatology*. 2007;46 Suppl 1:311A-312A.
15. Nelson DR, Rutski VK, Balan V, Sulkowski M, Davis GL, Muir A, et al. Sustained virological response with albinterferon alfa-2b /ribavirin treatment in prior interferon therapy non-responders. *Hepatology*. 2007;46 Suppl 1:256A.
 16. Poynard T, McHutchison J, Davis GL, Esteban-Mur R, Goodman Z, Bedossa P, et al. Impact of interferon alfa-2b and ribavirin on progression of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2000;32:1131-7.
 17. Rincón D, Ripoll C, Iacono OL, Salcedo M, Catalina MV, Álvarez E, et al. Antiviral therapy decreases hepatic venous pressure gradient in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:2269-74.
 18. Shiffman ML, Hofmann CM, Contos MJ, Luketic VA, Sanyal AJ, Sterling RK, et al. A randomized, controlled trial of maintenance interferon therapy for patients with chronic hepatitis C virus and persistent viremia. *Gastroenterology*. 1999;117:1164-72.
 19. Kaiser S, Lutze B, Sauter B, Bissinger L, Werner C, Hass H, et al. Long-term low dose treatment with pegylated interferon alfa 2b leads to a significant reduction in fibrosis and inflammatory score in chronic hepatitis C non-responder patients with fibrosis or cirrhosis. *Hepatology*. 2007;46 Suppl 1: 820A.
 20. Curry M, Cárdenas A, Afdhal N. Effect of maintenance PEG-Intron therapy on portal hypertension and its complications: results of the COPILLOT study. *J Hepatol*. 2005;42 Suppl 2:40.
 21. DiBisceglie AM, Shiffman ML, Everson GT, Lindsay KL, Everhart JE, Wright EC, et al. Prolonged antiviral therapy with peginterferon to prevent complications of advanced liver disease associated with hepatitis C: results of the hepatitis C Antiviral Long-term Treatment against Cirrhosis (HALT-C) trial. *Hepatology*. 2007;46 Suppl 1: 290A.