



# Hepatitis C crónica

INDIVIDUALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO EN PACIENTES NAÏVE *pág. 125* PERSPECTIVAS. NUEVOS FÁRMACOS *pág. 133* MANEJO DE LOS EFECTOS ADVERSOS *pág. 139*

## Puntos clave

Para evaluar al paciente candidato a retratamiento, hay que conocer el tratamiento previo (interferón [IFN] solo o combinado), el grado de cumplimiento (si llegó al 80%) y la respuesta a éste (recidiva o sin respuesta).

Los factores de una respuesta viral sostenida (RVS) mayor en el retratamiento son el tratamiento previo con monoterapia con IFN, tener genotipo 2-3, un cociente aspartato-transaminasa/alanina-aminotransferasa bajo, ausencia de cirrosis y no ser afroamericano.

El retratamiento con IFN pegilado (PEG-IFN) y ribavirina (RBV) de un paciente no respondedor a monoterapia con IFN consigue una RVS del 28%; si es no respondedor a la combinación, la RVS es del 12-14%, y del 38-53% si es recidivante.

Los estudios HALTC y EPIC han mostrado una RVS entre el 6 y el 16% en pacientes no respondedores a la combinación con PEG-IFN y RBV al ser nuevamente tratados con la combinación. La extensión del tratamiento a 72 semanas puede ser útil.

El tratamiento de mantenimiento sigue siendo controvertido, si bien ha mostrado una disminución de los episodios de hemorragia digestiva.

## Retratamiento

MOISÉS DIAGO

Sección de Hepatología. Servicio de Digestivo. Consorcio Hospital General Universitario. Valencia. España.

Los resultados del tratamiento de la hepatitis C crónica han mejorado de forma notable en los últimos años<sup>1-3</sup>, pero aun así, en aproximadamente la mitad de los casos no se consigue erradicar el virus con la combinación de interferón pegilado (PEG-IFN) y ribavirina (RBV). Valorar a un paciente para retratamiento exige conocer el tipo de tratamiento previo, su grado de cumplimiento (mayor o menor del 80% del tiempo y de la dosis prescritos) y la respuesta a éste (no respuesta o recidiva). En general, el retratamiento con intención curativa deberá plantearse cuando se puedan corregir las causas de una mala adherencia al primer tratamiento o cuando haya factores de buena respuesta. En otras situaciones, el tratamiento de mantenimiento con interferón (IFN) o la observación, esperando nuevos tratamientos, puede ser lo más adecuado.

## Definición y tipos de respuesta

La ausencia de virus 6 meses después de interrumpir el tratamiento se conoce como respuesta viral sostenida (RVS). El genotipo, la carga viral, la raza, el grado de fibrosis y la adherencia al tratamiento son factores importantes en la respuesta. Pero la dinámica viral durante el tratamiento determina en gran medida la RVS, de forma que una respuesta rápida se acompaña de posibilidades de curación altas, en tanto que una respuesta lenta las disminuye de forma notable. Las respuestas se pueden clasificar en:

1. Respuesta virológica rápida (RVR): Ácido ribonucleico del virus de la hepatitis C (ARN-

VHC) indetectable en las semanas 4 y 12. En esta situación la tasa de RVS es del 87%.

2. Respuesta virológica temprana completa (RVTc): ARN-VHC mayor de 50 U/ml en la semana 4, pero indetectable en la semana 12. La tasa de RVS es del 68% y de recidiva, del 32%.

3. Respuesta virológica temprana lenta o parcial (RVTp): ARN-VHC mayor de 50 U/ml en la semana 12, pero con una caída superior a  $2 \log_{10}$  respecto a la carga basal. La RVS ocurre en el 27% de los casos y la recidiva, en el 73%. En este grupo es donde se dan un gran número de recidivas y posiblemente podría ser beneficioso alargar el tratamiento a 72 semanas.

4. Sin respuesta virológica (sin RV): Caída de la carga viral en la semana 12 inferior a  $2 \log_{10}$  respecto a la basal. En ellos la tasa de RVS es de sólo el 5%, y es donde se acumula la mayoría de pacientes no respondedores<sup>4</sup> (fig. 1).

Los pacientes ya tratados deben clasificarse, atendiendo a la respuesta previa, en:

1. Recidivantes: Aquéllos en los que se consiguió una carga viral indetectable al final del tratamiento, pero con reaparición posterior del virus al interrumpirlo. Esta recidiva se produce generalmente en los primeros meses de tratamiento y es rara después de los 2 años. Es el grupo con mayores posibilidades de respuesta en el retratamiento.

2. Con rebote virológico (*breakthrough*): Pacientes que negativizan el virus, pero con reaparición de la viremia durante el tratamiento.

3. No respondedores: En éstos se debe distinguir entre los que no se produce una disminución en la carga viral de al menos  $2 \log_{10}$  respecto a la basal en la semana 12 (*null respon-*

## Lectura rápida

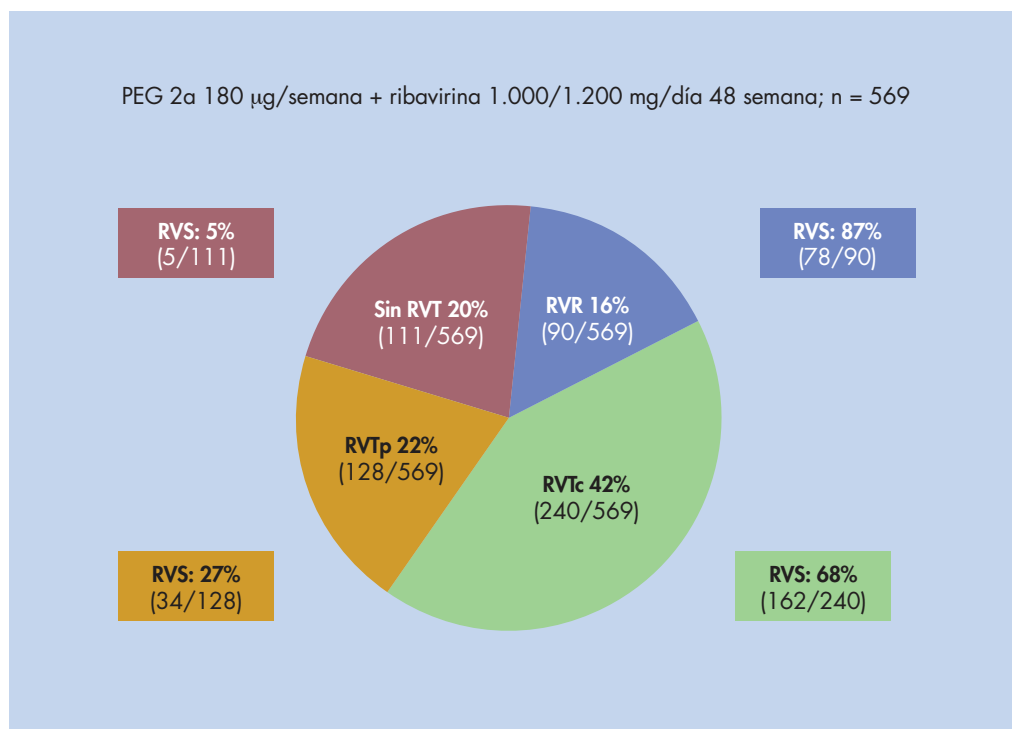


A pesar de la mejoría en la eficacia del tratamiento de la hepatitis C crónica, en la mitad de los pacientes no se consigue erradicar el virus con los regímenes terapéuticos actuales.

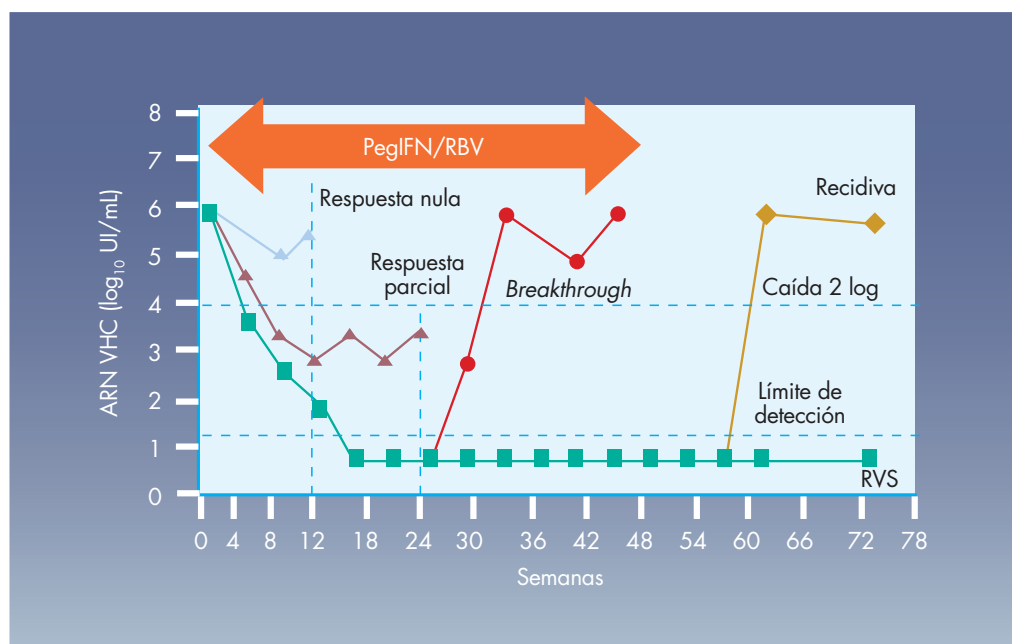
Entre los mecanismos de no respuesta al tratamiento, se han implicado factores genéticos, proteínas del virus y un aumento de la resistencia a la insulina.

El genotipo, la carga viral, la raza, el estadio de fibrosis y la adherencia al tratamiento son factores importantes en la respuesta. Pero la dinámica viral durante el tratamiento determina en gran medida la respuesta viral sostenida (RVS).

Una respuesta viral rápida supone mayores posibilidades de RVS, que si es lenta. La mayoría de pacientes sin respuesta en la semana 12 serán recidivantes o no respondedores.



**Figura 1.** Tasas de respuesta viral sostenida (RVS) según cinética viral durante el tratamiento en pacientes naïve. RVT: respuesta virológica temprana; RVTc: RVT completa; RVTp: RVT parcial. Tomada de Marcellin et al<sup>4</sup>.



**Figura 2.** Tipos de respuesta al tratamiento en la hepatitis C crónica. ARN: ácido ribonucleico; PEG-IFN: interferón pegilado; RBV: ribavirina; RVS: respuesta viral sostenida; VHC: virus de la hepatitis C.

ders) y los respondedores parciales en los que la reducción la carga viral es superior a 2 log<sub>10</sub> en la semana 12, pero que no llegan a negativizar la viremia en la semana 24 (*partial responders*), todo ello acompañado de un cumplimiento terapéutico superior al 80% (fig. 2).

## Mecanismos de no respuesta

Se ha invocado que proteínas del virus C antagonizan la actividad antiviral del IFN, mientras

que factores genéticos y la presencia de resistencia a la insulina provocan una respuesta menor a éste. La respuesta a PEG-IFN y RBV en pacientes genotipo 1 es de 60% en aquéllos sin resistencia a la insulina y de un 20% en pacientes con resistencia a la insulina elevada<sup>5</sup>. Por tanto, modificar la resistencia a la insulina podría mejorar la tasa de RVS. Tarantino et al<sup>6</sup> mostraron una RVS mayor en pacientes genotipo 1 con síndrome metabólico que se sometieron a dieta y ejercicio previamente al inicio del tratamiento antiviral. Un estudio español, en el que se añadió metformina al tratamiento estándar, ha mostrado el efecto beneficioso de esta estrategia en la RVS, al disminuir la resistencia a la insulina<sup>7</sup>.

## Objetivos y resultados del retratamiento

Los objetivos ante un paciente que no ha respondido al tratamiento son la erradicación viral o, en su defecto, el tratamiento de mantenimiento para frenar la progresión de la fibrosis y evitar la aparición de descompensaciones y el desarrollo de hepatocarcinoma.

Se han realizado 2 grandes estudios con el objetivo de conocer, de una parte, la tasa de RVS con la combinación de PEG-IFN y RBV en no respondedores a tratamientos previos y, de otra, establecer si es posible detener la progresión de la fibrosis con dosis bajas de PEG-IFN a largo plazo como mantenimiento en los que no se consigue la erradicación. Uno de ellos es el HALT-C (Hepatitis C Long-term Treatment against Cirrhosis) con PEG IFN alfa-2a<sup>8</sup> y el otro, el EPIC (Evaluation of PEG-Interferon alfa-2b in Control of Hepatitis C Cirrhosis) con PEG-IFN alfa-2b<sup>9</sup>.

En el estudio HALT-C se incluyó a pacientes no respondedores a IFN estándar en mono-

terapia o en combinación con RBV, a los que se trató con PEG-IFN alfa-2a más RBV. Los pacientes con respuesta, definida por la ausencia de ARN-VHC, en la semana 20 siguieron tratamiento hasta completar 48 semanas, mientras que a los que no habían respondido se distribuyó de forma aleatorizada en un grupo que recibió tratamiento con dosis bajas de PEG-IFN alfa-2a (90 µg/semana durante 3,5 años) y en otro que se mantuvo sin tratamiento. La RVS fue del 18% (el 28% en los tratados previamente con IFN en monoterapia y el 12% en los tratados con combinación). Los factores que se asociaron con una RVS mayor fueron el tratamiento previo con monoterapia con IFN, la infección por genotipo 2 o 3, un cociente aspartato-transaminasa/alanina-aminotransferasa bajo, ausencia de cirrosis y no ser afroamericano. Si había varios factores desfavorables, la RVS era de un 6%. La reducción de la dosis de RBV del 80 al 60% en las primeras 20 semanas de tratamiento se tradujo en un descenso en la RVS del 21 al 11%<sup>8</sup>.

El estudio EPIC incluyó a pacientes recidivantes y no respondedores a IFN más RBV o PEG-IFN más RBV, a los que se trató con PEG-IFN alfa-2b más RBV. Si en la semana 12 había respuesta virológica, definida por ausencia de ARN-VHC en suero, completaban un año de tratamiento y, en caso contrario, se aleatorizaban para observación o monoterapia con PEG-IFN alfa-2b (0,5 µg/kg /semana). La RVS fue del 14% en no respondedores y del 38% en recidivantes. El genotipo y el estadio de fibrosis previa fueron los factores predictivos más importantes de RVS (tabla 1). En los pacientes en los que no se obtuvo un descenso en la viremia  $\geq 2 \log_{10}$  respecto a la basal en la semana 12, la tasa de RVS fue del 0%<sup>10</sup>.

En un estudio español se evaluó la utilidad del retratamiento con dosis doble de PEG-IFN alfa-2a durante las primeras 12 semanas. Con esta estrategia se consiguió una RVS del 38%

### Lectura rápida



En la valoración del paciente candidato a retratamiento debe valorarse: el tipo de tratamiento previo (óptimo o no), el tipo de respuesta (recidiva, *breakthrough*, respuesta nula o respuesta parcial) y las características basales del paciente (fibrosis, síndrome metabólico) y del virus (carga viral y genotipo).

Tener genotipo 2-3, una carga viral baja, ser recidivante a cualquier tratamiento o ser respondedor parcial son factores de respuesta favorable en el retratamiento.

El tratamiento con interferón pegilado (PEG-IFN) y ribavirina (RBV) está indicado en todos los pacientes con un tratamiento previo subóptimo.

Los pacientes recidivantes a monoterapia o a tratamiento combinado y los no respondedores a interferón en monoterapia deben tratarse de nuevo con PEG-IFN y RBV.

**Tabla 1.** Tasas de respuesta viral sostenida en el estudio EPIC según genotipo (G), fibrosis (F), tratamiento previo y respuesta a éste (EASL, 2008), con el retratamiento con pegilado alfa 2b

| Paciente | Sin respuesta<br>PEG-IFN 2a (%) | Sin respuesta<br>PEG-IFN 2b (%) | Recidiva<br>PEG-IFN 2a (%) | Recidiva<br>PEG-IFN 2b (%) |
|----------|---------------------------------|---------------------------------|----------------------------|----------------------------|
| G1-F2    | 8                               | 4                               | 37                         | 27                         |
| G1-F3    | 4                               | 2                               | 29                         | 10                         |
| G1-F4    | 5                               | 2                               | 18                         | 20                         |
| G2/3-F2  | 57                              | 50                              | 75                         | 50                         |
| G2/3-F3  | 50                              | 33                              | 63                         | 62                         |
| G2/3-F4  | 0                               | 33                              | 36                         | 58                         |

EPIC: Evaluation of PEG-IFN alfa-2b in Control of Hepatitis C Cirrhosis; PEG-IFN: interferón pegilado.



## Lectura rápida



Los pacientes no respondedores a PEG-IFN y RBV deben ser valorados en cuanto a necesidad de nuevo tratamiento, que parece clara en aquéllos con estadios altos de fibrosis.

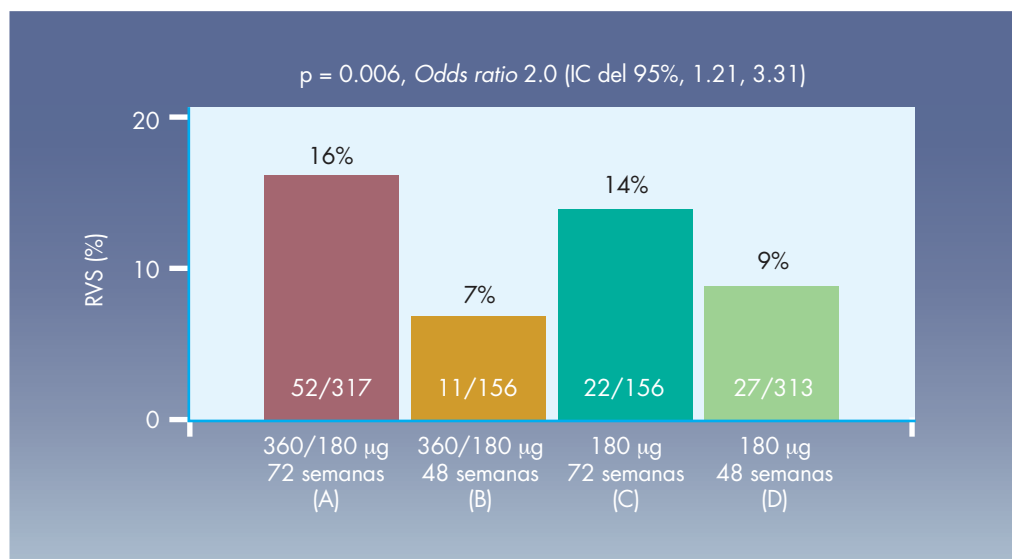
El retratamiento con PEG-IFN y RBV de pacientes no respondedores a PEG-IFN y RBV consigue respuesta entre el 6 y el 16%.

El tratamiento durante 72 semanas en los pacientes que han respondido en la semana 12 puede ser una opción terapéutica, mientras que éste debe suspenderse en dicha semana si no hay respuesta.

Los regímenes de inducción, con dosis más altas de interferón en las primeras semanas, no ha mostrado ventajas claras en estos pacientes.

La combinación de PEG-IFN y RBV con inhibidores de polimerasa y proteasa se está ensayando actualmente y puede ser una opción a medio plazo (3-5 años), sobre todo para respondedores nulos.

El tratamiento de mantenimiento en los que no erradican el virus sigue controvertido, si bien disminuye los episodios de hemorragia digestiva por varices esofágicas.



**Figura 3.** Tasas de respuesta viral sostenida (RVS) en el estudio REPEAT. IC: intervalo de confianza.

en pacientes no respondedores a la combinación estándar<sup>11</sup>. Por otra parte, se conoce que la dosis de RBV es crucial para consolidar la respuesta, de modo que una dosis inferior al 80% de la recomendada supone una posibilidad de recidiva alta<sup>12</sup>. La utilización de dosis superiores a las recomendadas de RBV se ha mostrado eficaz en pacientes *naïve*. Así, en un estudio piloto con 10 pacientes, Lindahl et al<sup>13</sup> obtuvieron una RVS del 90% utilizando dosis doble de RBV, pero con unos requerimientos elevados de eritropoyetina y transfusiones por la anemia.

Por tanto, el retratamiento con PEG-IFN y RBV de un paciente no respondedor a monoterapia con IFN consigue una RVS del 28%; si el paciente es no respondedor al tratamiento combinado, la RVS es del 12-14%, y del 38-53% si el paciente es recidivante. Estos resultados son aceptables para pacientes recidivantes y no respondedores a monoterapia, pero pobres para los no respondedores al tratamiento combinado.

## No respondedores a pegilado y ribavirina

Constituyen el grupo más difícil de tratar. En el estudio EPIC, los pacientes no respondedores a PEG-IFN y RBV al ser retratados con PEG-IFN alfa-2b más RBV tuvieron una RVS del 6% (4% en genotipo 1 y fibrosis marcada y 56% en genotipo 2 con fibrosis escasa) (tabla 1). En pacientes recidivantes, la tasa de RVS fue del 33% (14% en genotipo 1 con fibrosis y 61% en genotipo 2 y 3 con escasa fibrosis).

El estudio REPEAT (RE-treatment with Peginterferon alfa-2a [40 KD] in pATients not responding to prior peginterferon alfa-2b [12

KD]/ribavirin combination therapy) ha estudiado el impacto de la inducción (360 µg/kg/semana de PEG-IFN alfa-2a durante 12 semanas) y de la prolongación del tratamiento a 72 semanas<sup>14</sup>. Se incluyó a 950 pacientes y las tasas de RVS variaron entre el 7 y el 16%, donde el factor predictivo de respuesta más importante fue la duración del tratamiento, y no la inducción (fig. 3). Una viremia inferior a 50 U en la semana 12, que era lo que presentaba un 17% de los pacientes, suponía una RVS del 57% con el tratamiento de 72 semanas y del 35% con el de 48 semanas, mientras que la no respuesta en la semana 12 suponía una RVS del 4%<sup>15</sup>.

La recidiva a PEG-IFN más RBV se ha explorado en un estudio de Berg et al<sup>16</sup>, en el que se incluyó a 64 pacientes que recidivaron después de tratarse con PEG-IFN alfa-2a más RBV durante 24 semanas. El retratamiento con la misma combinación durante 1 año obtuvo una tasa de RVS del 55%.

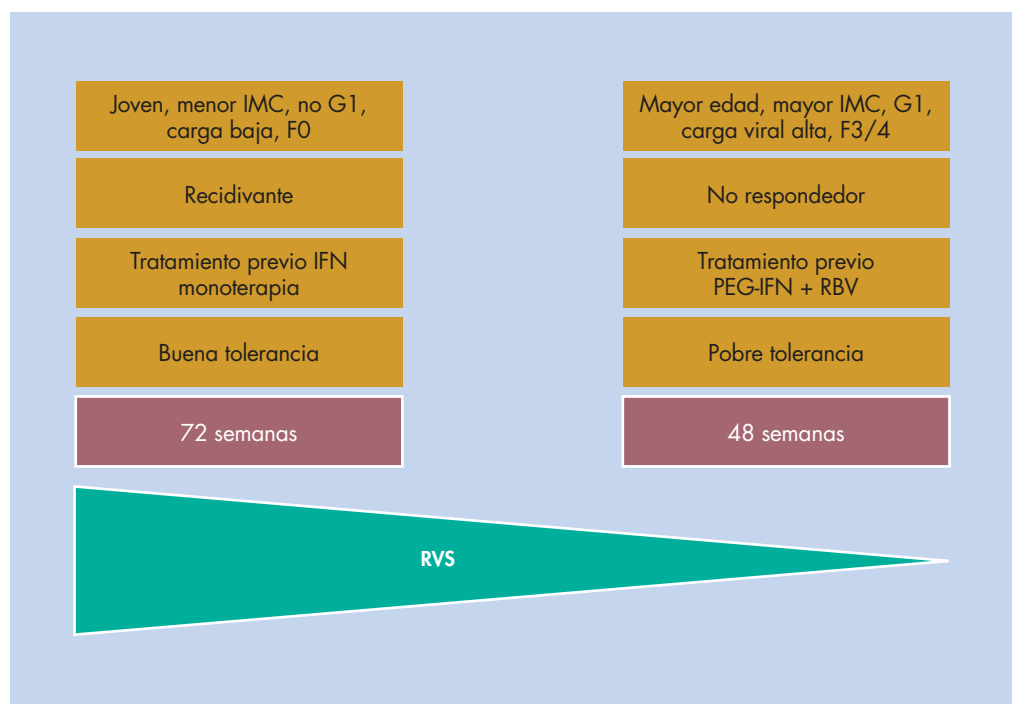
Los inhibidores de proteasa/polimerasa actualmente en estudio están mostrando buenos resultados en estos pacientes en asociación con PEG-IFN y RBV<sup>17,18</sup>.

Son factores desfavorables de respuesta en el retratamiento el paciente mayor, con índice de masa corporal mayor, o el paciente respondedor, ya tratado con PEG-IFN más RBV y que ha tenido mala tolerancia previa (fig. 4).

## Tratamientos de mantenimiento

Si no se consigue respuesta virológica, se ha postulado el tratamiento de mantenimiento para evitar la progresión de la fibrosis, basa-





**Figura 4.** Factores de respuesta sostenida en el retratamiento de no respondedores. IFN: interferón; IMC: índice de masa corporal; PEG-IFN: interferón pegilado; RBV: ribavirina; RVS: respuesta viral sostenida.

do en que incluso en no respondedores se ha observado una regresión de ésta. Esto se ha evaluado en los estudios HALT-C, EPIC y COPILOT, este último diseñado a 4 años con tratamiento de mantenimiento (0,5 µg/kg/semana PEG-IFN alfa-2b frente a colchicina). Este estudio ha mostrado que el tratamiento de mantenimiento con PEG-IFN alfa-2b se asocia a menos episodios de hemorragia digestiva por varices esofágicas<sup>19</sup>. El tratamiento antiviral ha mostrado una disminución significativa de la presión portal asociado a una mejoría de las lesiones histológicas<sup>20</sup>. Este descenso en la presión portal podría ser la causa de la disminución de los episodios de hemorragia digestiva encontrados en el estudio COPILOT.

En el estudio HALT-C se ha concluido que el tratamiento de mantenimiento con dosis bajas de PEG-IFN alfa-2a (90 µg/kg/semana) no reduce la tasa de progresión de la enfermedad, ya que los episodios de muerte, descompensaciones y hepatocarcinoma fueron similares en el grupo de tratamiento que en el control. Estos hallazgos no dan soporte al tratamiento de mantenimiento<sup>21</sup>, aunque el estudio es criticable, ya que los pacientes incluidos tenían hepatitis crónicas poco evolucionadas. Los pacientes en los que se consiguió una reducción intensa de la carga viral ( $> 4 \log_{10}$ ) en el retratamiento con dosis plenas de PEG y RBV tenían menos episodios de descompensación<sup>22</sup>.

En 17 pacientes no respondedores a los que se mantuvo monoterapia con RBV, Hoofnagle et

al<sup>23</sup> observaron mejoría en los valores de alanina-aminotransferasa y en el grado de necroinflamación, sin que se observaran cambios en la carga viral, ni en la fibrosis<sup>23,24</sup>. En definitiva, el retratamiento deberá realizarse en los pacientes que no cumplieron bien el primer régimen o que presentan más posibilidades de respuesta. Por otra parte, el tratamiento de mantenimiento sigue siendo controvertido.

## Bibliografía

**GH** [www.ghcontinuada.com](http://www.ghcontinuada.com)  
Encontrará enlaces a los  
resúmenes de esta bibliografía

● Importante ●● Muy importante  
■ Ensayo clínico controlado

1. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncales FL, et al. Peginterferon alfa 2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2002;347:975-82.
2. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rutschi 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.
3. Hadziyannis SJ, Sette HJr, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon alfa 2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C. A randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med*. 2004;140:346-55.
4. Marcellin P, Jensen D, Hadziyannis S, Ferenci P. Improved prediction of SVR by differentiating early virologic response (EVR) into rapid virologic response (RVR), complete EVR (cEVR) and partial EVR (pEVR) in genotype 1 patients treat-

## Bibliografía recomendada

Afdhal NH, Levine R, Brown R, Freilich B, O'Brien M, Brass C. Colchicine versus peg- interferon alfa 2b long term therapy: Results of the 4 year copilot trial. *J Hepatol*. 2008;48(Suppl 2):S4.

*Recoge los resultados del estudio COPILOT que estudia el tratamiento de mantenimiento con interferón pegilado alfa-2b frente a colchicina en pacientes que no erradican el virus.*

Jensen D, Freilich B, Andreone P, DiBisceglie A, Brandao-Mello C, Reddy R, et al. Pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in prior non responders to pegylated interferon alfa 2b/rib: Final efficacy and safety outcomes of the REPEAT study. *Hepatology*. 2007;46:291A.

*Recoge los resultados del estudio REPEAT: Pacientes no respondedores a interferón pegilado (PEG-IFN) 2b que son retratados con PEG-IFN alfa2a, y se estudia el impacto de la inducción (dosis doble durante 12 semanas) y de la prolongación del tratamiento hasta las 72 semanas.*

## Bibliografía recomendada

Poynard T, Schiff E, Terg R, Moreno Otero R, Flamm S, Schmidt W, et al. Sustained viral response is dependent on baseline characteristics in the retreatment of previous alfa interferon/ ribavirin non responders: Final results from the EPIC program. *J Hepatol.* 2008;48(Suppl 2):S369.

*Recoge los resultados del estudio EPIC en lo referente a erradicación viral: Pacientes recidivantes o no respondedores a tratamientos previos que son retratados con interferón pegilado más ribavirina con objetivo de erradicación.*

Shiffman M, Di Bisceglie A, Lindsay K, Morishima C, Wright E, Everson G, et al. Peginterferon alfa 2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C who have failed prior treatment. *Gastroenterology.* 2004;126:1015-23.

*Recoge los resultados de tratamiento con interferón (IFN) pegilado más ribavirina (RBV) en no respondedores a IFN o IFN más RBV con finalidad de erradicar el virus.*

- ed with peginterferon alfa-2a (40KD) and ribavirin. Comunicación oral 18 Congreso de APASL. Seul. 2008.
5. Romero M, Vilorio NM, Andrade R, Salmeron J, Diago M, Fernandez C, et al. Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology.* 2005;128:636-41.
6. Tarantino G, Conca P, Artello M, Mastrolia M. Does a lower insulin resistance affect antiviral therapy response in patients suffering from HCV related chronic hepatitis? *Gut.* 2006;55:585.
7. Romero-Gomez M, Diago M, Andrade R, Calleja JL, Salmeron J, Fernandez Rodriguez C, et al. Metformin with peginterferon alfa-2a and ribavirin in the treatment of naïve genotype 1 chronic hepatitis C patients with insulin resistance (TRIC-1): Final results of a randomized and double-blinded trial. Comunicación oral. Congreso AASLD 2008.
8. ●● Shiffman M, Di Bisceglie A, Lindsay K, Morishima C, Wright E, Everson G, et al. Peginterferon alfa 2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C who have failed prior treatment. *Gastroenterology.* 2004;126:1015-23.
9. Poynard T, Schiff E, Terg R, Goncalves F, Diago M, Reichen J, et al. Sustained virologic response in the EPIC3 trial: week 12 virology predicts SVR in previous interferon/ribavirin treatment failures receiving PEG-Intron®/Rebetol™ weight based dosing. *Journal Hepatol.* 2005;42 (Sup 2):40.
10. ● Poynard T, Schiff E, Terg R, Moreno Otero R, Flamm S, Schmidt W, et al. Sustained viral response is dependent on baseline characteristics in the retreatment of previous alfa interferon/ribavirin non responders: Final results from the EPIC program. *J Hepatol.* 2008;48(Suppl 2):S369.
11. Diago M, Crespo J, Oliveira A, Perez R, Barcena R, Sanchez-Tapias JM, et al. Clinical trial: Pharmacodynamics and pharmacokinetics of re-treatment with fixed-dose induction of peginterferon alpha-2a in hepatitis C virus genotype 1 true non-responder patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26:1131-5.
12. Reddy KR, Shiffman ML, Morgan TR, Zeuzem S, Hadziyannis S, Hamzeh FM, et al. Impact of ribavirin dose reductions in hepatitis C virus genotype 1 patients completing peginterferon alfa-2a/ribavirin treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5:124-9.
13. Lindahl K, Stahle L, Bruchfeld A, Schvarcz. High dose ribavirin in combination with standar dose peginterferon for treatment of patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2005;41:275-9.
14. Jensen D, Marcellin P. Rational and design of the REPEAT study: a phase III randomized, clinical trial of peginterferon alfa 2a plus ribavirin in non responders to peginterferon alfa 2b plus ribavirin. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2005;17:899-904.
15. Jensen D, Freilich B, Andreone P, DiBisceglie A, Brandao-Mello C, Reddy R, et al. Pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in prior non responders to pegylated interferon alfa 2b/rib: Final efficacy and safety outcomes of the REPEAT study. *Hepatology.* 2007;46:291A.
16. Berg C, Goncalves FL Jr, Bernstein DE, Sette H Jr, Rasenack J, Diago M, et al. Re-treatment of chronic hepatitis C patients after relapse: Efficacy of peginterferon-alpha-2a (40 kDa) and ribavirin. *J Viral Hepat.* 2006;13:435-40.
17. Schiff E, Poordad F, Jacobson I, Flamm S, Bacon B, Lawitz E. Boceprevir combination therapy in null responders : Response dependent on interferon responsiveness. *J Hepatol.* 2008;48(Suppl 4):S46.
18. Poordad F, Shiffman M, Sherman K, Smith J, Yao M, George S, et al. A study of telaprevir with peginterferon alfa 2a and ribavirin in subjects with well documented prior null response, non response or relapse: Preliminary results. *J Hepatol.* 2008;48 (Suppl 4):S374.
19. ●● Afdhal NH, Levine R, Brown R, Freilich B, O'Brien M, Brass C. Colchicine versus peg-interferon alfa 2b long term therapy: Results of the 4 year copilot trial. *J Hepatol.* 2008;48(Suppl 2):S4.
20. Rincon D, Ripoll C, Lo Iacono O, Salcedo M, Catalina MV, Alvarez 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.
21. ● DiBisceglie A, Shiffman M, Everson G, Lindsay K, Everhart J, Wright E, et al. Prolonged antiviral therapy with peginterferon to present complications of advanced liver disease of the hepatitis C antiviral Long term treatment against cirrhosis (HALT-C) trial. *Hepatology.* 2007;46(Suppl 1):290A.
22. Shiffman M, Morishima C, Lindsay K, Hoefs J, Dienstag JL, Szabo G, et al. Supresión of serum HCV RNA levels during maintenance peginterferon alfa 2a therapy and clinical outcomes in the HALT C trial. *J Hepatol.* 2008;48(Suppl 4):S62.
23. Hoofnagle J, Chany M, Kleiner D, Doo E, Heller T, Promrat K, et al. Maintenance therapy with ribavirin in patients with chronic hepatitis C who fail to respond to combination therapy with interferon alfa and ribavirin. *Hepatology.* 2003;38:66-74.
24. Patel K, Dev A, Muir A, McHutchison J. Ribavirin as maintenance therapy for hepatitis C patients: An interim peace-keeper? *Hepatology.* 2003;38:21-4.