

Hepatitis crónica C: tratamiento de los pacientes no respondedores y con recaídas

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

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario de La Princesa. Universidad Autónoma de Madrid. España.

La hepatitis crónica C (HCC) supone un problema de salud pública de primer orden, estimándose que afecta a 100-300 millones de personas en todo el mundo y al 2% de la población española, por lo que el manejo diagnóstico y terapéutico es de gran relevancia¹⁻³. A lo largo de los últimos 15 años, se han desarrollado diferentes esquemas terapéuticos frente al virus de la hepatitis C (VHC), como el interferón alfa (IFN α) en monoterapia, o la combinación de éste con la ribavirina. Actualmente, el tratamiento de elección para la HCC consiste en la combinación del interferón alfa pegilado (PEG-IFN α) más la ribavirina⁴. Se han organizado diversas reuniones de expertos en todo el mundo con el fin de establecer un consenso para el diagnóstico y tratamiento de la HCC, así como de sus complicaciones^{5,6}. El presente capítulo trata de exponer, ajustándose a la evidencia científica existente, el manejo de los pacientes con HCC que no han respondido o han recidivado a tratamientos previos.

DEFINICIÓN DE NO RESPUESTA Y RECIDIVA

El objetivo terapéutico fundamental es erradicar del organismo el VHC; es decir, alcanzar una respuesta virológica sostenida (RVS), definida como la ausencia de ARN-VHC en el suero y normalización de las transaminasas tras 6 meses desde la finalización del tratamiento. La normalización de estos parámetros al finalizar la pauta terapéutica se define como respuesta al final del tratamiento (RFT). Aquellos pacientes que logran una RFT pero en los que posteriormente reaparece una viremia positiva, es decir, presentan una recaída, son denominados recidivantes (REC). La mayoría de recidivas ocurren en los primeros meses tras alcanzar una RFT. Aquellos pacientes que

ni tan siquiera logran una RFT (no presentan una viremia negativa durante el tratamiento o al finalizarlo) son considerados no respondedores⁶ (NR).

METODOLOGÍA

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica a través de MedLine y los resúmenes de varios congresos internacionales (EASL, AASLD, DDW). Los resultados se mostrarán de acuerdo con el grado de evidencia científica ya establecido. Los niveles de evidencia se encuentran distribuidos de 1 a 5, representando el 1 los estudios con mayor evidencia, como son los ensayos clínicos aleatorizados, y el 5 basado en la opinión de expertos o en estudios considerados como menos fiables.

INTRODUCCIÓN

Desde principios de los años noventa el tratamiento de la HCC ha ido evolucionando, mejorando las tasas de respuesta al mismo. En los años noventa, los pacientes con HCC recibían IFN α recombinante en monoterapia y alcanzaban una tasa de RVS cercana al 6%, con una proporción de NR del 65-90% si eran tratados durante 6 meses. Si se les trataba durante 1 año, las tasas de RVS y de NR eran del 15-20% y 50-60%, respectivamente. La combinación del IFN α más la ribavirina logró mejorar la tasa de RVS hasta el 40-45% y la de NR disminuyó al 35-40%. Tras la pegilación del IFN α se obtienen actualmente unas tasas de RVS del 55-65% y de NR del 25% al 35%^{7,8}.

Analizando posibles factores predictivos de RVS se ha objetivado que ésta es más elevada en aquellos pacientes que nunca han sido tratados (*naïve*) y en los que han recaído tras monoterapia con IFN α , mientras que los no respondedores a un tratamiento combinado previo tienen menos posibilidades de lograr una RVS⁹⁻¹². A pesar de los últimos avances terapéuticos, las tasas de NR y recidivas continúan siendo elevadas, de ahí la importancia de encontrar estrategias terapéuticas eficaces.

Trabajo realizado con la ayuda del Instituto de Salud Carlos III C03/02.

Correspondencia: Dr. R. Moreno Otero.
Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario La Princesa.
Diego de León, 62. 28006 Madrid. España.
Correo electrónico: rmoreno.hlpr@salud.madrid.org; mtraperomarugan@hotmail.com

En la reunión de consenso que se llevó a cabo por los NIH en 2002⁶, no se establecieron unas recomendaciones terapéuticas claras para estos grupos de enfermos no respondedores y recidivantes. Sin embargo, se establecieron algunos aspectos a tener en cuenta a la hora de plantearse el retratamiento de estos pacientes: evaluar el tipo de tratamiento previo (monoterapia o combinado), gravedad de la afectación hepática (fibrosis), genotipo, tolerancia y adherencia al tratamiento previo, características inmunológicas, etc.

TRATAMIENTO DE PACIENTES NO RESPONDEDORES (NR)

El tratamiento de los pacientes con HCC no respondedores a tratamientos previos supone hoy en día un gran reto. Actualmente no existen claras recomendaciones al respecto y se están desarrollando amplios ensayos clínicos aleatorizados multicéntricos que intentan dar solución a este grupo de enfermos. A continuación se detallan diferentes estudios en los que se trata a pacientes de estas características.

Tratamiento con IFN α en monoterapia en pacientes NR

Se han realizado diversos ensayos clínicos aleatorizados y de cohortes con IFN α convencional a dosis estándar¹³⁻¹⁶, IFN α convencional a altas dosis¹⁷⁻¹⁹, IFN consenso^{20,21} e IFN linfoblastoide²² en pacientes no respondedores a tratamiento previo con IFN α en monoterapia. Todos ellos han obtenido resultados muy pobres, con tasas de RVS comprendidas entre el 0 y el 5%. La tolerancia y adherencia al tratamiento han sido similares sin presentar una elevada incidencia de efectos secundarios. Por tanto, no parece recomendable tratar a pacientes NR y recidivantes a IFN α con un segundo ciclo de IFN α recombinante en monoterapia, ya que apenas se logra un 5% de RVS.

Nivel de evidencia: I, II. Grado de recomendación: A-B.

Tratamiento combinado con IFN α más ribavirina en pacientes NR

La mayoría de estudios realizados en pacientes NR a IFN α en monoterapia se han realizado con el tratamiento combinado de IFN α más ribavirina durante 1 año. La mayoría de estos trabajos se han diseñado como ensayos clínicos aleatorizados, con un buen control de sesgos. Se han obtenido mejores tasas de RVS, aunque persisten en torno al 15-20%^{7,23}.

Cuatro estudios^{18,24-26} se han llevado a cabo utilizando IFN α con dosis de 3 MU tres veces por semana y dosis de ribavirina entre 1-1,2 g/día ajustando en función del peso. En otro estudio se utilizó IFN consenso^{20,21}. Y un único estudio fue llevado a cabo utilizando dosis más elevadas (6 MU tres veces en semana) de IFN α combinado con ribavirina²⁷.

En España se ha realizado un ensayo clínico controlado y aleatorizado²⁸ para analizar la eficacia de la terapia com-

binada en pacientes NR a tratamientos previos con IFN α , analizando distintas dosis de IFN: 3 MU o 5 MU tres veces en semana. Las tasas de RVS obtenidas fueron 21,1% y 29,7%, respectivamente ($p < 0,05$). Al analizar dichas tasas en función del genotipo, se pudo apreciar cómo los genotipos no 1 lograban tasas de RVS superiores frente a los genotipos 1, independientemente de la dosis de IFN α administrada (45% vs. 16,3% para la dosis de 3 MU y 57,1 vs. 26,8% para la dosis de 5 MU). Se encontraron factores predictivos de RVS en pacientes NR a tratamientos previos: genotipo no 1, cifras normales de GGT previas al tratamiento y dosis más elevadas de IFN α , que, por otra parte, fueron toleradas de forma similar a las dosis más bajas.

En un metaanálisis realizado por Cheng²⁹, en el que se incluyen 18 estudios controlados y 62 estudios no controlados, se obtuvieron unas tasas de RVS respectivas de 13,2% y 14,6%. En otro metaanálisis realizado por San Miguel³⁰, en el que sólo se recogen ensayos clínicos aleatorizados, la tasa de RVS fue del 12,6%. Camma et al han publicado otro metaanálisis en el que se analizan los datos individuales de un total de 581 pacientes consecutivos NR a IFN α obteniendo una tasa de RVS de 15,7%³¹. En este trabajo los autores encontraron una serie de factores predictivos de RVS: edad menor de 48 años, cifras de gamma glutamil-transpeptidasa (GGT) previas al tratamiento dentro del rango normal, y una dosis total de IFN α mayor de 432 MU.

En definitiva, el tratamiento antiviral combinado de IFN α más ribavirina en pacientes NR a IFN α en monoterapia logra unas tasas de RVS del 15-20%. Una dosis más elevada de IFN α , la infección por el VHC genotipo no 1 y unas cifras de GGT previas al tratamiento dentro de la normalidad suponen factores predictivos independientes favorables de RVS^{7,12,29,30,32}.

Nivel de evidencia: I, II. Grado de recomendación: B.

Tratamiento con PEG-IFN α más ribavirina en pacientes NR

Se han llevado a cabo diversos estudios en pacientes NR a tratamientos previos y otros se están aún desarrollando. Algunos de ellos utilizan pautas similares y otros llevan a cabo las denominadas pautas de mantenimiento tratando de analizar la eficacia de la prolongación del tratamiento más allá de las 48 semanas en pacientes que fueron NR a tratamientos previos, como sucede en los estudios HALT-C³³, REPEAT^{34,35} y EPIC.

En el ensayo clínico aleatorizado multicéntrico HALT-C se trataron más de 1.000 pacientes NR a IFN α (en monoterapia o combinado con ribavirina) con PEG-IFN α -2a más ribavirina durante 24 semanas, momento en el que se determinaba la carga viral^{10,11,33}. Si ésta era positiva, el paciente continuaba tratamiento únicamente con PEG-IFN α -2a a la mitad de dosis; y si la viremia era negativa, el paciente continuaba hasta completar las 48 semanas de tratamiento. Se pudo apreciar que la tasa de RVS variaba según el paciente hubiera sido tratado previamente con

IFN α en monoterapia o en combinación con ribavirina: los primeros lograban una tasa de RVS de 28%, frente al 12% de los segundos (12%). De nuevo, analizando los resultados en función del genotipo, se pudo apreciar cómo los genotipos 2 y 3 alcanzaban una tasa de RVS del 60% frente al 14% de los genotipos 1, 4 y 5.

En otro ensayo clínico aleatorizado multicéntrico denominado EPIC se han incluido más de 2.000 pacientes NR y REC a IFN α más ribavirina. Estos pacientes fueron tratados con PEG-IFN α -2b (1,5 μ g/kg/semana) más ribavirina (0,8-1,4 g/día) durante 12 semanas. En ese momento, si el paciente presentaba una carga viral negativa, continuaba el mismo tratamiento hasta completar las 48 semanas; en cambio, si la viremia era positiva, el paciente permanecía en tratamiento con dosis bajas de PEG-IFN α -2b (0,5 μ g/kg/semana) en monoterapia durante 3 o 5 años. En el análisis de la respuesta virológica precoz (RVP) a la semana 12, se apreció una tasa media de RVS del 40% (tasa RVP de los NR 28% frente a 70% de los pacientes recidivantes); si se analiza la respuesta precoz en función de los genotipos, los pacientes con genotipo 1 consiguieron un 31% frente al 82% de los genotipos 2 y 3.

Otro ensayo clínico multicéntrico³⁶ ha incluido pacientes NR a IFN α en monoterapia o en combinación con ribavirina tratados durante 48 semanas. Al igual que en el estudio HALT-C, se pudo apreciar que la tasa de RVS variaba según el tipo de tratamiento previo realizado: los pacientes NR a IFN α en monoterapia alcanzaban una tasa de RVS del 35%, mientras que los pacientes NR a IFN α más ribavirina obtenían una tasa de RVS de tan sólo el 10%. Además, analizando estos datos en función del genotipo del VHC, se pudo apreciar que los pacientes con genotipos 2 y 3 alcanzaban cifras de RVS del 37% y los genotipos 1 de un 0%. Además se compararon la tasa de RVS en pacientes NR sin cirrosis (32%) frente a los NR que presentaban cirrosis (0%), siendo significativamente diferentes³⁷. También se han realizado otros estudios con menor número muestral y un nivel de evidencia científica menor, aunque permiten establecer un grado de recomendación C. Dalke et al³⁸ seleccionan 195 pacientes NR y REC a tratamiento con IFN α más ribavirina y los aleatorizan para recibir PEG-IFN α -2b a la dosis de 0,5 μ g/kg/semana o 1,5 μ g/kg/semana más ribavirina a la dosis de 0,8 g/día durante 48 semanas. Utilizando la dosis estándar de PEG-IFN α -2b 1,5 μ g/kg/sem. obtuvieron una tasa de RVS del 52% en los pacientes REC a tratamiento previo, frente a un 24% en los pacientes NR. Otro ensayo clínico aleatorizado llevado a cabo por Gaglino et al³⁹ en 454 pacientes NR a tratamientos antivirales previos retratándolos con PEG-IFN α -2b a dosis de 1,5 μ g/kg/semana más ribavirina a dosis de 0,8 g/día durante 1 año obtuvieron unas tasas de RVS del 36% en pacientes NR a IFN α en monoterapia y del 40% en pacientes NR a IFN α más ribavirina. Bapin et al⁴⁰ diseñaron un ensayo clínico aleatorizado en el que trataban pacientes NR a tratamientos previos con dosis de PEG-IFN α -2b 1,5 μ g/kg/semana o con una dosis de inducción de 2 μ g/kg/semana de PEG-IFN α -2b durante las primeras 12 semanas (y posteriormente la dosis estándar de 1,5 μ g/kg/semana) asociando ribavirina a dosis de

1-1,2 g/día ajustándola al peso hasta completar las 48 semanas de tratamiento. Los pacientes NR a IFN α en monoterapia alcanzaron una tasa de RVS del 35% frente al 20% de los NR frente a IFN α más ribavirina. Al analizar las distintas dosis de PEG-IFN α , el tratamiento de inducción logró una mayor tasa de RVS, estadísticamente significativa, frente al esquema terapéutico convencional (28% vs. 21%). Diago et al realizaron un ensayo clínico aleatorizado en pacientes NR a tratamiento combinado de IFN α más ribavirina, con tres ramas terapéuticas: una convencional usando PEG-IFN α -2a 180 μ g/kg/semana más ribavirina, otra con 270 μ g/kg/semana de PEG-IFN α -2a durante 12 semanas y posteriormente la dosis de 180 μ g/kg/semana más ribavirina, y una tercera con 360 μ g/kg/semana de PEG-IFN α -2a durante 12 semanas y posteriormente la dosis de 180 μ g/kg/semana, más ribavirina⁴¹. Las tasas de respuesta virológica precoz, a la semana 12 de tratamiento, y de RVS fueron, 46%, 35% y 21%, respectivamente. Se han llevado a cabo otros estudios en pacientes no respondedores a tratamientos previos con similares tasas de RVS y NR⁴²⁻⁴⁴.

En cuanto al retratamiento de pacientes NR a PEG-IFN α -2b más ribavirina, se está llevando a cabo el ensayo clínico multicéntrico *REPEAT* que trata de analizar la eficacia del PEG-IFN α -2a más ribavirina en dichos pacientes^{34,35}. Se han aleatorizado 950 pacientes en cuatro ramas: dos de ellas con dosis de inducción de 360 μ g/kg/semana durante 12 semanas y posteriormente una dosis estándar de 180 μ g/kg/sem. durante 48 o 72 semanas, y otras dos ramas sin dosis de inducción, durante 48 o 72 semanas. Se ha demostrado que la dosis de inducción logra una mayor tasa de RVP (62% vs. 45%, $p < 0,05$).

Nivel de evidencia: I. Grado de recomendación: A.

Triple terapia con PEG-IFN más ribavirina más otro fármaco en pacientes NR

Desde hace unos años se viene realizando pequeños estudios piloto en los que se añaden otros fármacos a la combinación estándar existente de PEG-IFN α más ribavirina. Se han utilizado principalmente la amantadina⁴⁵⁻⁵⁰ y la timalfasina⁵¹.

Maynard et al han realizado un ensayo clínico multicéntrico en el que han aleatorizado 200 pacientes NR a IFN α recombinante más ribavirina para tratarlos durante 48 semanas con PEG-IFN α -2b 1,5 μ g/kg/semana más ribavirina (0,8-1,2 g/día) más amantadina (0,2 g/día) en una rama y en la otra rama sustituyendo la amantadina por placebo⁴⁵. La tasa de RVS en los pacientes tratados con la triple terapia fue del 24% frente al 16% en los tratados con la doble terapia más placebo, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0,22$). Herrine et al utilizaron diferentes combinaciones terapéuticas de PEG-IFN α -2a más ribavirina o micofenolato mofetil, amantadina o triple terapia con PEG-IFN α -2a, ribavirina y amantadina en grupos de 30 pacientes NR a tratamiento previo con IFN α más ribavirina⁴⁶. Obtuvieron unas tasas de RVS del 13% en el grupo de pacientes tratados con

PEG-IFN α -2a más ribavirina y del 10% en los que recibieron triple terapia. Fargion et al trataron a un grupo de pacientes NR a IFN α más ribavirina con IFN α más ribavirina más amantadina y a otro grupo de pacientes también NR con PEG-IFN α más ribavirina más amantadina⁴⁷. Las tasas de RVS fueron del 19% y 24%, respectivamente. Lawitz et al⁵⁰ aleatorizan 642 pacientes NR a IFN α en monoterapia o combinado con ribavirina en dos grupos: al primero se le administró PEG-IFN α -2b 1,5 μ g/kg/semana más ribavirina (0,8-1,4 g/día) y al otro grupo se le suplementó amantadina (0,2 g/día), todos ellos con una pauta terapéutica durante 48 semanas. En el primer grupo se logró una tasa de RVS del 23%, mientras que el segundo, que recibió la triple terapia, la tasa de RVS fue del 32%.

Nivel de evidencia: II-III. Grado de recomendación: B-C.

Nuevos fármacos

Se están investigando fármacos inhibidores de la polimerasa (NM 283, Vertex), inhibidores de la proteasa (503034, Schering), fármacos homólogos a la ribavirina pero con mayor potencia y menores efectos secundarios (viramidina, levovirina, merimepodib-VX 497), así como «nuevos interferones» (albuferón). En su mayoría se encuentran en fases I-III y, por tanto, pendientes de su aprobación y comercialización, que permitirán tratar a pacientes NR y REC a regímenes terapéuticos previos.

Nivel de evidencia: III. Grado de recomendación: D.

CONCLUSIONES

Los pacientes NR y REC son difíciles de tratar y debemos individualizar el enfoque terapéutico. La RVS depende del tipo de terapia previa realizada (obteniendo tasas de RVS más elevadas los pacientes tratados con IFN α recombinante en monoterapia frente a los tratados con terapias combinadas), el genotipo del paciente (los genotipos 2 y 3 presentan mayor probabilidad de lograr una RVS que los genotipos 1, 4 y 5), el tipo de no respuesta (el verdadero NR frente al falso NR –respondedor lento– a tener pocas posibilidades de eliminar el VHC) y el daño histológico (los pacientes NR con cirrosis tienen tasas de RVS más bajas que los no cirróticos, independientemente del régimen terapéutico utilizado), así como la adherencia y el mantenimiento del tratamiento durante tiempo más prolongado.

Probablemente, a la hora de optimizar el tratamiento en estos pacientes deberemos utilizar dosis más elevadas, durante más tiempo y, probablemente, añadir a la combinación estándar de peginterferón más ribavirina otros fármacos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Global surveillance and control of hepatitis C. Report of a WHO Consultation organized in collaboration with the Viral Hepatitis Prevention Board, Antwerp, Belgium. *J Viral Hepat.* 1999;6:35-47.

2. Echevarría JM, Leon P, Pozo F, Avellón A. Follow-up of the prevalence of hepatitis C virus genotypes in Spain during a nine-year period (1996-2004). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2006;24:20-5.
3. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2001;345:41-52.
4. Pawlotsky JM. Current and future concepts in hepatitis C therapy. *Semin Liver Dis.* 2005;25:72-83.
5. EASL International Consensus Conference on hepatitis C. Paris, 26-27 February 1999. Consensus Statement. *J Hepatol.* 1999;31(Suppl 1):3-8.
6. NIH Consensus Statement on Management of Hepatitis C: 2002. *NIH Consens State Sci Statements.* 2002;19:1-46.
7. Kjaergard LL, Krogsgaard K, Glud C. Interferon alfa with or without ribavirin for chronic hepatitis C: systematic review of randomised trials. *BMJ.* 2001;323:1151-5.
8. Chander G, Sulkowski MS, Jenckes MW, Torbenson MS, Herlong HF, Bass EB, et al. Treatment of chronic hepatitis C: a systematic review. *Hepatology.* 2002;36:S135-44.
9. Di Bisceglie AM, Thompson J, Smith-Wilkaitis N, Brunt EM, Bacon BR. Combination of interferon and ribavirin in chronic hepatitis C: re-treatment of nonresponders to interferon. *Hepatology.* 2001;33:704-7.
10. Shiffman ML. Retreatment of chronic hepatitis C virus infection in patients who failed to achieve sustained virologic response. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2004;50:37-49.
11. Shiffman ML, Di Bisceglie AM, Lindsay KL, Morishima C, Wright EC, Everson GT, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C who have failed prior treatment. *Gastroenterology.* 2004;126:1015-23; discussion 947.
12. Dantzer TE, Lawitz EJ. Treatment of chronic hepatitis C in nonresponders to previous therapy. *Curr Gastroenterol Rep.* 2003;5:78-85.
13. Bonkovsky HL, Clifford BD, Smith LJ, Allan C, Banner B. High-dose interferon-alpha 2b for re-treatment of nonresponders or relapsing patients with chronic hepatitis C. A controlled randomized trial. *Dig Dis Sci.* 1996;41:149-54.
14. Spadaro A, Freni MA, Ajello A, Alessi N, Barbaro E, Resta ML, et al. Interferon retreatment of patients with chronic hepatitis C. A long-term follow-up. *Hepatogastroenterology.* 1999;46:3229-33.
15. Picciotto A, Campo N, Brizzolara R, Sinelli N, Torre F, Cipriani AG, et al. Interferon retreatment in chronic hepatitis C: which patients to choose, and what schedule to use. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1999;11:649-53.
16. Cummings KJ, Lee SM, West ES, Cid-Ruzafa J, Fein SG, Aoki Y, et al. Interferon and ribavirin vs interferon alone in the re-treatment of chronic hepatitis C previously nonresponsive to interferon: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA.* 2001;285:193-9.
17. Alberti A, Chemello L, Noventa F, Cavalletto L, De Salvo G. Therapy of hepatitis C: re-treatment with alpha interferon. *Hepatology.* 1997;26:137S-42S.
18. Barbaro G, Di Lorenzo G, Soldini M, Giancaspro G, Bellomo G, Belloni G, et al. Interferon-alpha-2B and ribavirin in combination for chronic hepatitis C patients not responding to interferon-alpha alone: an Italian multicenter, randomized, controlled, clinical study. *Am J Gastroenterol.* 1998;93:2445-51.
19. Barbaro G, Di Lorenzo G, Belloni G, Ferrari 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.
20. Cornberg M, Hadem J, Herrmann E, Schuppert F, Schmidt HH, Reiser M, et al. Treatment with daily consensus interferon (CIFN) plus ribavirin in non-responder patients with chronic hepatitis C: a randomized open-label pilot study. *J Hepatol.* 2006;44:291-301.
21. Barbaro G, Barbarini G. Consensus interferon for chronic hepatitis C patients with genotype 1 who failed to respond to, or relapsed after, interferon alpha-2b and ribavirin in combination: an Italian pilot study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2002;14:477-83.
22. Chemello L, Cavalletto L, Donada C, Bonetti P, Casarin P, Urban F, et al. Efficacy of a second cycle of interferon therapy in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 1997;113:1654-9.

23. Min AD, Jones JL, Esposito S, Lebovics E, Jacobson IM, Klion FM, et al. Efficacy of high-dose interferon in combination with ribavirin in patients with chronic hepatitis C resistant to interferon alone. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:1143-9.
24. Enriquez J, Gallego A, Torras X, Pérez-Olmeda T, Diago M, Soriano V, et al. Retreatment for 24 vs 48 weeks with interferon-alpha2b plus ribavirin of chronic hepatitis C patients who relapsed or did not respond to interferon alone. *J Viral Herat*. 2000;7:403-8.
25. Lo Iacono O, Castro A, Diago M, Moreno 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.
26. Diago M, Lujan 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.
27. Marco VD, Almasio P, Vaccaro A, Ferraro D, Parisi P, Cataldo MG, et al. Combined treatment of relapse of chronic hepatitis C with high-dose alpha2b interferon plus ribavirin for 6 or 12 months. *J Hepatol*. 2000;33:456-62.
28. Moreno-Otero R. Estudio comparativo de interferón alfa-2b más ribavirina en pacientes afectados de hepatitis crónica C (HCC) no respondedores a IFN. *Gastroenterol Hepatol*. 2003;26:53.
29. Cheng SJ, Bonis PA, Lau J, Pham NQ, Wong JB. Interferon and ribavirin for patients with chronic hepatitis C who did not respond to previous interferon therapy: a meta-analysis of controlled and uncontrolled trials. *Hepatology*. 2001;33:231-40.
30. San Miguel R, Guillén F, Cabases JM, Buti M. Meta-analysis: combination therapy with interferon-alpha 2a/2b and ribavirin for patients with chronic hepatitis C previously non-responsive to interferon. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16:1611-21.
31. Camma C, Bruno S, Schepis F, Lo Iacono O, Andreone P, Gramenzi AG, et al. Retreatment with interferon plus ribavirin of chronic hepatitis C non-responders to interferon monotherapy: a meta-analysis of individual patient data. *Gut*. 2002;51:864-9.
32. Papatheodoridis GV, Cholongitas E. Chronic hepatitis C and no response to antiviral therapy: potential current and future therapeutic options. *J Viral Hepat*. 2004;11:287-96.
33. Lee WM, Dienstag JL, Lindsay KL, Lok AS, Bonkovsky HL, Shiffman ML, et al. Evolution of the HALT-C Trial: pegylated interferon as maintenance therapy for chronic hepatitis C in previous interferon nonresponders. *Control Clin Trials*. 2004;25:472-92.
34. Jensen DM, Marcellin P. Rationale and design of the REPEAT study: a phase III, randomized, clinical trial of peginterferon alfa-2a (40 kDa) plus ribavirin in non-responders to peginterferon alfa-2b (12 kDa) plus ribavirin. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2005;17:899-904.
35. Marcellin P, Freilich B, Andreone P, Brandao-Mello C, Di Bisceglie A, Rai R, et al. Interim safety analysis of patients enrolled in the randomized, international retreatment with Pegasys in patients not responding to prior peginterferon alfa-2b/ribavirin (RBV) combination therapy (REPEAT) study. *Hepatology*. 2005;42:657A.
36. Marrache FRM, Consigny Y, Cazalshaten D, Boyer N, Martinot M, et al. Safety and efficacy of peginterferon alpha2b plus ribavirin in precirrhotic and cirrhotic aptients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2003;124:123.
37. Marrache F, Consigny Y, Ripault MP, Cazals-Hatem D, Martinot M, Boyer N, et al. Safety and efficacy of peginterferon plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C and bridging fibrosis or cirrhosis. *J Viral Hepat*. 2005;12:421-8.
38. Dalke DDJ, Mailiard M, Monsour H. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for retreatment of chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2004;126:123.
39. Gaglio PJ, Zimmerman D, Heller L, Brown RSJ. Pegylated interferon (alpha-2b) and ribavirin (rebetol) for the treatment of HCV infected patients who failed prior therapy: sustained response data. *Gastroenterology*. 2004;126:M1230.
40. Bapin CF-PP, Hachemane S, Larrey D. Retreatment with pegylated interferon alpha 2b and ribavirin in patients with chronic hepatitis c non responders to interferon monotherapy or interferon and ribavirin combination. A prospective randomized pilot study of two regimens: induction versus regular dose pegylated interferon. *Gastroenterology*. 2003;124:M1231.
41. Diago M. High-dose peginterferon alfa2a (40 KD) (Pegasys) and ribavirin (copegus) in patients infected with hepatitis c virus (HCV) genotype 1 who failed to respond to interferon alfa and ribavirin. *Hepatology*. 2003;38:740A.
42. Sherman M, Yoshida EM, Deschenes M, Kradjen M, Bain V, Peltekian K, et al. Peginterferon alfa2a (40 kD) plus ribavirin in chronic hepatitis C patients who failed previous interferon-based therapy: results of a multicentre open-label expanded access program in Canada. *J Hepatol*. 2005;42:220.
43. Taliani GAA, Capanni M, Ferrari C, Forte P, Framarin L, et al. Pegylated interferon alfa2b plus ribavirin in the re-treatment of patients non responsive to IFN/RBV. *J Hepatol*. 2005;42:222.
44. Rothstein KKR, Fernández A, Singh S, Hargove H, Araya V, et al. High dose consensus interferon and ribavirin is effective for treatment of chronic hepatitis c infection in patients who are resistant to peg-interferon and ribavirin. *Gastroenterology*. 2005;128:S1536.
45. Maynard M, Pradat P, Bailly F, Rozier F, Nemoz C, Si Ahmed SN, et al. Amantadine triple therapy for non-responder hepatitis C patients. Clues for controversies (ANRS HC 03 BITRI). *J Hepatol*. 2006;44:484-90.
46. Herrine SK, Brown RS, Jr., Bernstein DE, Ondovik MS, Lentz E, Te H. Peginterferon alpha-2a combination therapies in chronic hepatitis C patients who relapsed after or had a viral breakthrough on therapy with standard interferon alpha-2b plus ribavirin: a pilot study of efficacy and safety. *Dig Dis Sci*. 2005;50:719-26.
47. Fargion S, Bruno S, Borzio M, Battezzati PM, Bissoli F, Ceriani R, et al. Sustained response to combination therapy in patients with chronic hepatitis C who failed to respond to interferon. *J Hepatol*. 2003;38:499-505.
48. Lim JK, Wooten D, Siegel R, Cheung RC. Amantadine in treatment of chronic hepatitis C virus infection? *J Viral Hepat*. 2005;12:445-55.
49. Mangia ACL, Persico M, Demelia L, Rumi M, Spinzi G, et al. Enhanced response to peginterferon alfa2a-based triple therapy in previously non-responsive chronic hepatitis c: final results of PRETTY study. *J Hepatol*. 2005;42:200.
50. Lawitz JHA, Cantu N, Kadakia S, Gashappe KP, Adams F. The effect of amantadine on sustained virological response when added to pegylated interferon alfa2b + weight based ribavirin in previous non responders and relapsers. *Gastroenterology*. 2004;126:S1162.
51. Poo JL, Sánchez-Ávila F, Kershenobich D, García-Samper X, Góngora J, Uribe M. Triple combination of thymalfasin, peginterferon alfa-2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C who have failed prior interferon and ribavirin treatment: 24-week interim results of a pilot study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2004;19:S79-81.