

Options de traitement pour les patients atteints d'hépatite C chronique

Kelly W. Burak, MD, FRCPC, Samuel S. Lee, MD, FRCPC

L'hépatite C est un grave problème de santé publique et il n'existe pas de thérapie vraiment efficace pour la combattre. Jusqu'à présent, la combinaison d'interféron et de ribavirin semble fournir la meilleure possibilité d'éradiquer le virus. Mais cette thérapie est coûteuse, assortie de nombreux effets secondaires et ne donne de bons résultats que chez la moitié des patients. Il faut développer de nouvelles stratégies pour alléger le fardeau croissant des maladies causées par l'hépatite C. Nous attendons avec impatience l'arrivée de nouveaux médicaments, notamment les inhibiteurs d'hélicase et de protéase.

L'hépatite C (VHC) est l'une des principales causes de maladies du foie chroniques et un grave problème de santé publique. On estime que 170 millions de personnes sont infectées à l'échelle mondiale,¹ dont à peu près 270 000 au Canada. Le fardeau social et sanitaire de cette épidémie pourrait être très lourd. L'hépatite C provoquera la cirrhose du foie chez jusqu'à 20 % des porteurs, après 20 années d'infection.¹ C'est une cause majeure de carcinome hépatocellulaire et elle a aujourd'hui dépassé les maladies du foie causées par l'alcoolisme comme première cause de transplantation du foie en Amérique du Nord. Aux États-Unis, le nombre de décès causés directement chaque année par le VHC pourrait atteindre jusqu'à 10 000 à 12 000. À mesure que la cohorte des personnes infectées par le VHC par injection intraveineuse de drogues dans les années 60 et 70 prend de l'âge, ce nombre va certainement augmenter, certains analystes estimant qu'il pourrait tripler pendant les 10 à 20 prochaines années. Comme il n'existe aucune stratégie de vaccination efficace contre l'épidémie de VHC, la seule option est de traiter les infections

chroniques diagnostiquées, dans l'espoir d'influer sur le cours naturel de la maladie. Hélas, les options thérapeutiques ont jusqu'à présent déçu. L'interféron alpha (IFN α) est le premier médicament à avoir produit une réponse virologique soutenue et à avoir causé une amélioration de l'histologie du foie. Toutefois, la monothérapie IFN α est limitée à cause de son coût, de ses effets secondaires et de son peu d'efficacité. Une thérapie plus prometteuse est la combinaison IFN α - ribavirine, qui est récemment devenue la norme en matière de traitement du VHC chronique. Toutefois, malgré l'amélioration des taux de réponse, plus de la moitié des patients ne répondent pas à cette combinaison. Il est clair que de nouvelles stratégies thérapeutiques sont désespérément requises pour lutter contre le VHC. Dans le présent article, nous examinerons les options thérapeutiques actuellement disponibles ainsi que les nouvelles thérapies envisageables pour l'avenir.

L'interféron

Les interférons sont des substances naturelles ayant des effets antiviraux et modulateurs de réponse immunitaire. L'interféron alpha (IFN α) s'est d'abord avéré comme étant actif contre l'hépatite non A, non B et post-transfusionnelle, avant que l'on découvre que le VHC était la principale cause de ces maladies. On a

ensuite constaté que l'IFN α produisait une amélioration dans les tests biochimiques sériques (ALT) et dans l'histologie du foie, et qu'il produisait la perte d'ARN du VHC chez certains patients atteints du VHC. En 1994, la première ligne directrice canadienne de concertation sur l'hépatite recommandait que les patients chroniquement infectés par le VHC et dont l'ALT était à deux fois la limite supérieure normale (2X ULN) soient traité pendant 6 mois à l'IFN α . Il est ensuite devenu évident que le taux de réponse à la thérapie IFN α dépendait de la durée du traitement; en 1997, des lignes directrices de concertation du Canada et des États-Unis (National Institutes of Health) recommandaient le traitement avec 3 millions d'unités (MU) d'IFN α trois fois par semaine pendant 12 mois.^{2,3} Si les patients n'avaient alors pas normalisé leur ALT ou si leur ARN du VHC restait positif au bout de 8 à 12 semaines, on recommandait de cesser la thérapie car ils seraient peu susceptibles de répondre à la continuation du traitement.

Bien que l'on ait étudié différents schémas posologiques et diverses durées de thérapie, les taux de réponse globaux à la monothérapie IFN α ont été décevants. Seulement 10 % à 20 % des patients traités à la thérapie IFN α standard auront une réponse soutenue (disparition du virus par test PCR 6 mois après l'arrêt de la thérapie).⁴ La plupart des patients traités à

Liver Unit, University of Calgary, Faculty of Medicine

Correspondance : Dr S.S. Lee, Health Science Centre, 3330 Hospital Drive NW, Calgary (AB) T2N 4N1, Téléc. : 403-270-0995, Courriel : samlee@ucalgary.ca

la monothérapie de l'interféron n'élimineront pas le virus pendant le traitement (non-répondants) ou ne connaîtront qu'une suppression virale temporaire pendant le traitement et feront un rechute virale après avoir cessé de prendre le médicament (récidivants). En fait, une méta-analyse récente d'essais à l'IFN α 2b n'a révélé de réponse soutenue que chez 8 % des patients.⁵ La réponse à l'IFN α peut être prédite à la fois par des facteurs viraux et par des facteurs-hôtes.⁶ Les facteurs virologiques comme un faible niveau d'ARN du VHC avant traitement et des génotypes du VHC autres que de type 1 produisent de meilleurs taux de réponse à la thérapie IFN.^{7,8} Les patients ayant une cirrhose établie et ceux avec immunosuppression coexistante, y compris de VIH, auront des taux de réponse inférieurs à l'IFN α .⁹ Toutefois, si les patients répondent à la thérapie IFN α , la réponse semble être durable. Dans une étude de 80 patients en France suivis pendant une période ayant pu aller jusqu'à 7,6 années après une monothérapie IFN α couronnée de succès, on a constaté que 96 % avaient eu une réponse virologique soutenue et 94 % une amélioration histologique.¹⁰ De plus, on n'a pu identifier d'ARN du VHC dans le foie d'aucun répondant. D'autres études ont confirmé la durabilité de la rémission virologique,¹¹ et il semble qu'il soit possible de « guérir » cette infection virale chronique.

Malgré les taux de réponse généralement faibles et le coût de la monothérapie IFN α , celle-ci s'est quand même avérée être une méthode de gestion rentable. Des études avec modèle d'analyse de décision ont montré qu'une monothérapie IFN α de 6 mois pour l'hépatite C chronique histologiquement modérée augmente l'espérance de vie avec un niveau de rentabilité marginale restant dans la gamme acceptable des interventions médicales.¹² Kim et ses collègues ont comparé la rentabilité de la thérapie IFN α à 6 mois et à 12 mois.¹³ Bien que la thérapie de 12 mois soit plus efficace, la rentabilité marginale est légèrement plus élevée que pour la thérapie de 6 mois (5 000 \$ US contre 4 000 \$ US par année de vie à qualité ajustée gagnée). Ils ont conclu que le coût de la thérapie IFN est justifié, surtout pour

le patient de moins de 60 ans. La thérapie à l'interféron peut aussi améliorer la qualité de vie reliée à la santé des patients atteints d'hépatite C,¹⁴ et peut produire des bienfaits à longue échéance en réduisant les risques d'évolution en cirrhose et de développement d'un carcinome hépatocellulaire.¹⁵⁻¹⁷

Autres essais thérapeutiques

Les taux de réponse décevants à la monothérapie IFN α ont amené à étudier d'autres agents, seuls ou associés à l'IFN α . On a ainsi étudié d'autres interférons, comme l'IFN β et l'interféron consensus (CIFN), un interféron biogénétique.¹⁸⁻²⁰ Des anti-inflammatoires non stéroïdes associés à l'IFN α n'améliorent pas le taux de réponse par rapport à l'IFN α seul.²¹⁻²³ De petites études ont révélé une amélioration minimale en ajoutant de l'ofloxacine à l'IFN α .^{24,25} Les acides biliaires ursodéoxycholiques et tauroursodéoxycholiques augmentent les enzymes du foie des patients infectés par le VHC sans avoir d'effets sur les niveaux virologiques du VHC.^{26,27} Des plantes médicinales et des médicaments traditionnels chinois sont utilisés par de nombreux patients mais il existe peu d'essais randomisés contrôlés de tels agents.^{28,29}

On a enregistré une certaine hausse des taux de réponse lorsque l'interféron a été associé à la thymosine peptide immunomodulatoire.^{30,31} Des essais des médicaments antiviraux amantidine et rimantidine ont révélé leur valeur limitée.³²⁻³⁴ La ribavirine est un analogue de nucléoside avec activité *in vitro* contre de nombreux virus. La monothérapie à la ribavirine ne produit qu'une réponse transitoire dans la biochimie du foie,³⁵ mais l'association de la ribavirine à l'interféron s'est avérée supérieure à tous les autres traitements essayés jusqu'à présent.

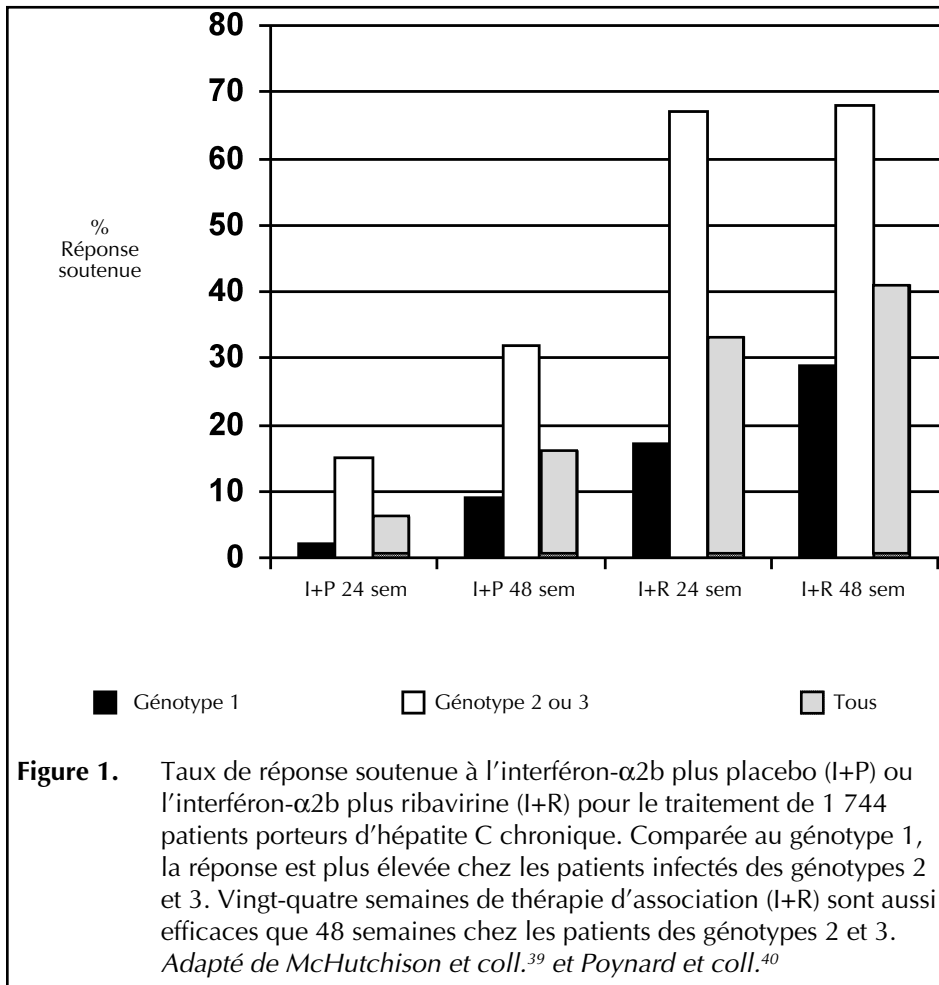
La thérapie d'association interféron-ribavirine

Trois petits essais de thérapie à l'IFN α avec ribavirine réalisés en Europe au milieu des années 90 ont produit des résultats encourageants, avec des taux de réponse soutenue d'environ 40 %.³⁶⁻³⁸ En conséquence, deux grands essais multicentres randomisés en double aveugle avec con-

trôle placebo de thérapie d'association ont été entrepris, l'un aux États-Unis et l'autre à l'échelle internationale (comprenant des patients du Canada).^{39,40} La conception des deux essais était similaire, les patients recevant IFN α + ribavirine ou IFN α + placebo pendant 24 ou 48 semaines (l'essai international n'a pas eu de volet IFN α + placebo de 24 semaines parce que 48 semaines d'IFN α seul étaient considérées comme la thérapie standard). Le total des résultats des deux essais a produit des données sur 1 744 patients naïfs (n'ayant pas reçu antérieurement de monothérapie IFN α). Ces résultats sont résumés à la figure 1. Le taux de réponse soutenue fut sensiblement plus élevé avec l'IFN α + ribavirine, soit de 44 % (48 semaines) et 36 % (24 semaines), qu'avec l'IFN α seul, soit 24 % (48 semaines) et 11 % (24 semaines). La réponse à la thérapie a été influencée par le génotype du virus. La réponse soutenue à la thérapie d'association a été de 17 % (24 semaines) et 29 % (48 semaines) pour le génotype 1, contre 67 % (24 semaines) et 65 % (48 semaines) pour le génotype 2 (figure 1). La réponse soutenue était aussi associée à une faible charge virale, une fibrose limitée, le sexe féminin et un âge inférieur à 40 ans. La thérapie d'association améliore la qualité de vie reliée à la santé⁴¹ et elle s'est avérée efficace bien qu'elle soit plus coûteuse.⁴²

D'autres études ont démontré que la thérapie d'association interféron-ribavirine est une option de traitement pour les patients qui étaient non-répondants ou récidivants suite à la monothérapie IFN α . Dans un essai auprès de 345 récidivants, 24 semaines de thérapie d'association ont produit une réponse soutenue de 49 %, contre 5 % pour le groupe de monothérapie IFN α .⁴³ On a aussi constaté une amélioration histologique plus fréquente dans le groupe de la thérapie d'association. Le traitement de récidivants avec l'interféron consensus (CIFN) a produit des résultats similaires, avec un taux de réponse soutenue de 58 % après 48 semaines de CIFN.⁴⁴

Suite à ces résultats, la troisième conférence canadienne de concertation de 1999 sur la gestion de l'hépatite virale a conclu que la nouvelle norme de traitement des patients infectés par le VHC



devrait être 3 millions d'unités sc tiw d'interféron associé à la ribavirine (1 000 mg si <75 kg de poids corporel, et 1 200 mg si >75 kg) po par jour. La thérapie doit être offerte aux personnes infectées par le VHC à niveau d'ALT anormal (1,5 X ULN) à trois occasions sur plus de trois mois. On recommande une biopsie du foie pour établir le degré et le stade de la maladie avant d'entreprendre la thérapie. La durée de la thérapie est déterminée par le génotype du virus, les patients portant le type 2 ou 3 étant traités pendant 24 semaines, et ceux portant le type 1, pendant 48 semaines. À l'ère de la thérapie d'association, certains ont contesté la règle voulant qu'on interrompe la thérapie si l'ARN du VHC reste positif à 12 semaines, et on a recommandé de vérifier le PCR à 24 semaines.⁴⁵ Dans une étude sur 1 010 patients en thérapie d'association, 7,3 % des patients ARN du VHC positifs à 12 semaines sont finalement devenus des répondants soutenus, contre 2,7 % des

PCR positifs à 24 semaines.⁴⁵ Cela veut dire qu'interrompre le traitement à 12 semaines pour les patients PCR positifs n'aurait privé de réponse soutenue que dans 24 des 1 010 patients (2,4 %). Bien que l'on n'ait pas effectué d'analyse formelle de rentabilité, la pratique des auteurs est de traiter les patients pendant 16 à 20 semaines puis d'arrêter le traitement si l'ARN du VHC est positif selon le PCR. Si le PCR est négatif, nous établissons le génotype du virus (à partir d'un échantillon prélevé avant le traitement) pour déterminer si la thérapie doit être interrompue à 24 semaines (génotype 2 ou 3) ou à 48 semaines (génotype 1).

L'association de ribavirine à l'IFNα augmente le profil des effets secondaires et la ribavirine provoque l'hémolyse de manière prévisible. La surveillance comprend une formule sanguine hebdomadaire pendant le premier mois, et mensuelle ensuite. La dose de ribavirine devrait être réduite si le

taux d'hémoglobine tombe en dessous de 100 g/L. La TSH devrait être surveillée une fois tous les trois mois étant donné que la thérapie à l'interféron comporte un risque de thyroïdite. Il est essentiel d'analyser les risques et les bienfaits pour chaque patient avant d'entreprendre une thérapie d'association. Les contre-indications absolues à la thérapie d'association comprennent l'hépatopathie décompensée, l'abus actif d'alcool ou de drogues, ainsi que la grossesse ou l'inaptitude à pratiquer une contraception adéquate, la ribavirine étant tératogène.

Orientations futures

Les options de traitement futures peuvent être classées en deux catégories commodes : « avenir proche » et « à développer ». Dans la première catégorie, on peut inclure les médicaments et méthodes de traitement qui ont déjà été mis au point et, dans certains cas, assujettis à des essais cliniques de phase III mais qui ne sont pas encore agréés ou acceptés pour un usage clinique de routine. Cette catégorie comprend les nouveaux interférons α auxquels est attachée une fraction de polyéthylène glycol (« pégylatés »). Deux formes font actuellement l'objet d'études : un interféron 40 kDa ramifié PEG-α2a (Pegasys®) et un interféron 12 kDa linéaire PEG-α2b (Peg-Intron®). Il est clair que la pégylation augmente de manière spectaculaire la demi-vie de circulation des interférons, d'une moyenne de 9 heures pour α2a-IFN à 77 heures pour PEG-IFN α2a.⁴⁶ Une telle augmentation devrait déboucher sur un niveau plus stable et constamment élevé d'IFN, ce qui devrait normalement améliorer les taux de réponse antivirale. De fait, des études préliminaires avec le PEG-α2a portent à croire qu'une dose de 180µg sc une fois par semaine produit approximativement les mêmes taux de réponse soutenue (36 %) que le traitement d'association IFN-ribavirine.⁴⁷ Des essais randomisés à plus grande échelle sont en cours avec les deux interférons pégylatés associés à la ribavirine pour déterminer si les associations PEG-IFN et ribavirine peuvent accroître les taux de réponse soutenue jusqu'à 50 % ou plus.

D'autres méthodes d'administration d'IFN standard continuent de susciter

l'intérêt et donnent des résultats prometteurs, mais elles ne sont pas encore largement acceptées pour un usage de routine. Au Japon, les médecins utilisent de manière routinière des schémas posologiques à dose quotidienne élevée d'IFN induction comprenant typiquement 5-6 millions d'unités d'IFN α par jour pour le premier mois de thérapie.⁴⁸ En Occident, on a toujours supposé que les taux de réponse soutenue supérieurs signalés par nos collègues japonais s'expliquaient par des différences dans la distribution des génotypes mais il semble que les taux de réponse du Japon soient plus élevés pour chaque génotype. L'apparition d'interférons pégylatés rendra bientôt désuète l'induction quotidienne à dose élevée puisque la pégylation produit une concentration sanguine constante d'IFN similaire ou supérieure.

Malgré l'échec de la monothérapie à l'amantidine chez les patients atteints du VHC, une étude pilote de patients italiens a récemment produit des résultats prometteurs au moyen d'une triple thérapie IFN, ribavirine et amantidine chez un petit nombre de patients non-répondants.⁴⁹ Dans cette étude, la triple thérapie a été associée à une réponse soutenue dans 3 des 10 non-répondants à la monothérapie IFN. Des études antérieures de non-répondants IFN traités d'autres manières, par exemple au CIFN ou à la combinaison IFN-ribavirine, ont produit des résultats décourageants, avec des taux soutenus d'environ 10 %.^{44,50} En conséquence, il faudra attendre que les résultats prometteurs de l'étude pilote soient confirmés par un essai contrôlé à plus grande échelle.

La meilleure manière de gérer cette population de non-répondants demeure un problème difficile à résoudre. Les recommandations de la conférence canadienne de concertation de 1999 suggèrent que les non-répondants à la monothérapie IFN α soient traités par une thérapie d'association IFN α -ribavirine ou CIFN. Toutefois, les taux de réponse virologique ont tendance à être désespérément bas. Une autre manière d'aborder le problème a récemment été proposée par Shiffman et ses collègues qui ont traité des non-répondants par une monothérapie IFN prolongée d'entretien (3 MU tiw) pendant 30

mois.⁵¹ La justification de cette étude est que l'IFN a des effets anti-inflammatoires qui peuvent être indépendants de son effet antiviral. Dans cette étude, on a constaté une amélioration histologique des patients traités à l'IFN dans le cadre d'une thérapie d'entretien, malgré la virémie continue.⁵¹ En attendant l'arrivée de nouveaux médicaments dans la catégorie « à développer », la thérapie d'entretien peut être envisagée pour ceux des non-répondants dont l'histologie du foie montre une activité nécro-inflammatoire marquée, avec une certaine fibrose, risquant de développer une cirrhose en quelques années s'ils ne sont pas traités.

« À développer »

Étant donné que les structures génomique et cystallographique à rayons X de plusieurs enzymes critiques dans la réplication et l'assemblage du VHC ont récemment été éclaircies, les pharmaciens et les fabricants de médicaments tentent avec énergie de synthétiser des composés qui pourraient bloquer de telles enzymes.⁵² Ces enzymes comprennent l'hélicase de l'ARN du VHC qui est responsable du déroulement ou du déploiement de l'hélice de l'ARN pour permettre à la réplication de commencer, et plusieurs sérines protéases qui coupent les grandes protéines virales en protéines plus petites qui vont ensuite former un complexe avec d'autres protéines virales pour s'assembler finalement dans le virion complet.

Malheureusement, le travail concernant ces inhibiteurs enzymatiques est freiné par l'absence d'une culture cellulaire adéquate ou d'un modèle de réplication du VHC sur petit animal. De plus, bien que plusieurs inhibiteurs d'hélicase et de protéase candidats aient été mis au point et testés sur des animaux, des préoccupations subsistent au sujet de la toxicité médicamenteuse et du manque d'efficacité. Après tout, bon nombre de fonctions humaines essentielles comme la coagulation dépendent de l'action de sérines protéases, et tout médicament antagoniste devrait être extrêmement spécifique pour les protéases virales. Toutefois, considérant le grand nombre de laboratoires et de ressources utilisés pour étudier cette question, nous pensons qu'un inhibiteur d'hélicase ou de

protéase efficace et non toxique sera mis au point dans les trois à six prochaines années.

RÉFÉRENCES

1. Marcellin P. Hepatitis C: The clinical spectrum of the disease. *J Hepatol* 1999;31(Suppl 1):9-16.
2. Sherman M. Management of viral hepatitis: Clinical and public health perspectives - a consensus statement. CASL Hepatitis Consensus Group. Association canadienne pour l'étude du foie. *Can J Gastroenterol* 1997;11:407-16.
3. National Institutes of Health Consensus Development Conference Panel Statement: Management of Hepatitis C. *Hepatology* 1997;23(3 Suppl 1):2S-10S.
4. Poynard T, Leroy V, Cohard M, et al. Meta-analysis of interferon randomized trials in the treatment of viral hepatitis C: Effects of dose and duration. *Hepatology* 1996;24(4):778-89.
5. Carithers RL, Emerson SS. Therapy of hepatitis C: Meta-analysis of interferon alfa-2b trials. *Hepatology* 1997;26(3 Suppl 1):83S-88S.
6. Mabee CL, Crippin JS, Lee WM. Review article: Interferon and hepatitis C - factors predicting therapeutic outcome. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12(6):509-18.
7. Martinot-Peignoux M, Boyer N, Pouteau M, et al. Predictors of sustained response to alpha interferon therapy in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1998;29:214-23.
8. Shiratori Y, Kato N, Yokosuka O, et al. Predictors of the efficacy of interferon therapy in chronic hepatitis C virus infection. *Gastroenterology* 1997;113(2):558-66.
9. Spengler U, Rockstroh JK. Hepatitis C in the patient with human immunodeficiency virus infection. *J Hepatol* 1998;29(6):1023-30.
10. Marcellin P, Boyer N, Gervais A, et al. Long-term histologic improvement and loss of detectable intrahepatic HCV RNA in patients with chronic hepatitis C and sustained response to interferon- α therapy. *Ann Intern Med* 1997;127:875-81.
11. Sim H, Yim C, Krajden M, Heathcote J. Durability of serological remission in chronic hepatitis C treated with interferon-alpha-2B. *Am J Gastroenterol* 1998;93(1):39-43.
12. Bennett WG, Inoue Y, Beck JR, et al. Estimates of the cost-effectiveness of a single course of interferon- α 2b in patients with histologically mild chronic hepatitis C. *Ann Intern Med* 1997;127:866-74.
13. Kim WR, Poterucha JJ, Hermans JE, et al. Cost-effectiveness of 6 and 12 months of interferon- α therapy for chronic hepatitis C. *Ann Intern Med* 1997;127:866-74.
14. Bonkovsky HL, Woolley JM. Reduction of health-related quality of life in chronic hepatitis C and improvement with interferon therapy. The Consensus Interferon Study Group. *Hepatology* 1999;29(1):264-70.
15. Mazzella G, Accogli E, Sottili S, et al. Alpha interferon treatment may prevent hepatocellular carcinoma in HCV-related liver cirrhosis. *J Hepatol* 1996;24:141-47.
16. Ajello A, Freni MA, Spadaro A, et al. Ten year follow-up of patients with chronic hepatitis C treated with interferon. *Hepatogastroenterology* 1999;46(28):2447-50.
17. Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M, et al. Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma: National surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. *Ann Intern Med* 1999;131(3):174-81.

18. Castro A, Suarez D, Inglada L, et al. Multicenter randomized, controlled study of intramuscular administration of interferon-beta for the treatment of chronic hepatitis C. *J Interferon Cytokine Res* 1997;17(1):27-30.
19. Barbaro G, Di Lorenzo G, Soldini M, et al. Intravenous recombinant interferon-beta versus interferon-alpha-2b and ribavirin in combination for short-term treatment of chronic hepatitis C patients not responding to interferon-alpha. *Scand J Gastroenterol* 1999;34(9):928-33.
20. Heathcote J. Consensus interferon: A novel interferon for the treatment of hepatitis C. *J Vir Hepat* 1998;5(Suppl 1):13-18.
21. Anderson FH, Zeng L, Yoshida EM, Rock NR. Failure of ketoprofen and interferon combination therapy to improve interferon-resistant chronic hepatitis C. *Can J Gastroenterol* 1997;11(4):294-97.
22. Zarski JP, Maynard-Mute M, Chousterman S, et al. Tenoxicam, a non-steroid anti-inflammatory drug, is unable to increase the response rate in patients with chronic hepatitis C treated by alpha interferon. *Hepatology* 1998;27(3):862-67.
23. Fabris P, Tositti G, Negro F, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ketoprofen as treatment for interferon-naive chronic hepatitis C patients. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13(10):1329-34.
24. Tsutsumi M, Takada A, Takase S, Sawada M. Effects of combination therapy with interferon and ofloxacin on chronic type C hepatitis: A pilot study. *J Gastroenter Hepatol* 1996;11(11):1006-11.
25. Komatsu M, Ishii T, Ono T, et al. Pilot study of ofloxacin and interferon-alpha combination therapy for chronic hepatitis C without sustained response to initial interferon administration. *Can J Gastroenterol* 1997;11(6):507-11.
26. Tanaka K, Kondo M, Sakaguchi T, et al. Efficacy of ursodeoxycholic acid in combination with interferon-alpha in treating chronic hepatitis C: Results of a long-term follow-up trial. *J Gastroenterol Hepatol* 1996;11(12):1155-60.
27. Crosignani A, Budillon G, Cimino L, et al. Tauroursodeoxycholic acid for the treatment of HCV-related chronic hepatitis: A multicenter placebo-controlled study. *Hepatogastroenterology* 1998;45(23):1624-29.
28. van Rossum TG, Vulto AG, de Man RA, et al. Review article: Glycyrrhizin as a potential treatment for chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12(3):199-205.
29. Patrick L. Hepatitis C: Epidemiology and review of complementary/alternative medicine treatments. *Altern Med Rev* 1999;4(4):220-38.
30. Sherman KE, Sjogren M, Creager RL, et al. Combination therapy with thymosin alpha 1 and interferon for the treatment of chronic hepatitis C infection: A randomized, placebo-controlled double-blind trial. *Hepatology* 1998;27(4):1128-35.
31. Moscarella S, Buzzelli G, Romanelli RG, et al. Interferon and thymosin combination therapy in naive patients with chronic hepatitis C: Preliminary results. *Liver* 1998;18(5):366-69.
32. Smith JP. Treatment of chronic hepatitis C with amantadine. *Dig Dis Sci* 1997;42(8):1681-87.
33. Tabone M, Ercole E, Zaffino C, et al. Amantadine hydrochloride decreases serum ALT activity without effects on serum HCV-RNA in chronic hepatitis C patients. *Italian J Gastroenterol Hepatol* 1998;30(6):611-13.
34. Fong TL, Fried MW, Clarke-Platt J. A pilot study of rimantadine for patients with chronic hepatitis C unresponsive to interferon therapy. *Am J Gastroenterol* 1999;94(4):990-93.
35. Dusheiko G, Main J, Thomas H, et al. Ribavirin treatment for patients with chronic hepatitis C: Results of a placebo-controlled study. *J Hepatol* 1996;25(5):591-98.
36. Schvarcz R, Yun AB, Sönnnerborg A, Weiland O. Combined treatment with interferon alpha-2b and ribavirin for chronic hepatitis C in patients with a previous non-response or non-sustained response to interferon alone. *J Med Virol* 1995;46:43-47.
37. Schalm SW, Hansen BE, Chemello L, et al. Ribavirin enhances the efficacy but not the adverse effects of interferon in chronic hepatitis C: Meta-analysis of individual patient data from European centers. *J Hepatol* 1997;26:961-66.
38. Reichard O, Norkrons G, Fryden A, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of interferon alpha-2b with and without ribavirin for chronic hepatitis C. *Lancet* 1998;351:83-87.
39. McHutchison J, Gordon S, Schiff E, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998;339:1485-92.
40. Poynard T, Marcellin P, Lee S, et al. Randomized trial of interferon 2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon 2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet* 1998;352:1426-32.
41. Ware JE Jr, Bayliss MS, Mannocchia M, Davis GL. Health-related quality of life in chronic hepatitis C: Impact of disease and treatment response. The Interventional Therapy Group. *Hepatology* 1999;39(2):550-55.
42. Younossi Z, Singer M, McHutchison J, Shermock K. Cost effectiveness of interferon 2b combined with ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C. *Hepatology* 1999;30:1318-24.
43. Davis G, Esteban-Mur R, Rustgi V, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998;339:1493-99.
44. Heathcote J, Keeffe E, Lee S, et al. Re-treatment of chronic hepatitis C with consensus interferon. *Hepatology* 1998;27:1136-43.
45. Poynard T, McHutchison J, Goodman Z, et al. Is an "A la carte" combination interferon alfa-2b plus ribavirin regimen possible for the first line treatment in patients with chronic hepatitis C? *Hepatology* 2000;31:211-18.
46. Xu Z, Hoffman J, Patel I, Joubert P. Single-dose safety/tolerability and pharmacokinetic/pharmacodynamics following administration of ascending subcutaneous doses of pegylated-interferon (PEG-IFN) and interferon α 2a (IFN- α 2a) to healthy subjects. *Hepatology* 1998;28(Suppl):702A.
47. Shiffman ML, Pockros PJ, Reddy RK, et al. A controlled, randomized, multicenter descending dose phase II trial of pegylated interferon α 2a vs standard interferon α 2a in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 1999;116(suppl):A1275.
48. Nakamura H, Ito H, Ogawa H, et al. Initial daily interferon administration can gain more eradication of HCV-RNA in patients with chronic hepatitis C, especially with serum intermediate viral load. *Hepatogastroenterology* 1999;46(26):1131-39.
49. Brillanti S, Folli M, Di Tomaso M, et al. Pilot study of triple antiviral therapy for chronic hepatitis C in interferon alpha non-responders. *Italian J Gastroenterol Hepatol* 1999;31(2):130-34.
50. Schalm SW, Brouwer JT, Bekkering FC, van Rossum TGJ. New treatment strategies in non-responder patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1999;31(Suppl 1):184-88.
51. Shiffman ML, Hofmann CM, Contos MJ, et al. A randomized, controlled trial of maintenance interferon therapy for patients with chronic hepatitis C virus and persistent viremia. *Gastroenterology* 1999;117(5):1164-72.
52. Gish R. Future directions in the treatment of patients with chronic hepatitis C virus infection. *Can J Gastroenterol* 1999;13(1):57-62.