



Tractament farmacològic de l'hepatitis C

Manel Rabanal Tornero
Maria José Gaspar Caro
Ricard Solà Lamoglia

Consell Assessor sobre el Tractament Farmacològic
de les Hepatitis Víriques.

Departament de Salut. Generalitat de Catalunya.

Resum

L'hepatitis C crònica constitueix un problema de salut pública important i multidisciplinari. L'efectivitat del tractament farmacològic ha millorat considerablement en els darrers anys i ha arribat a aconseguir valors globals de resposta viral sostinguda del 63% amb la teràpia de combinació de l'interferó pegilat i la ribavirina. Els efectes adversos que es presenten amb aquesta teràpia són importants i, a part de la seva durada, són la causa que es produeixi una reducció del compliment del tractament. És per aquest motiu que la participació d'equips multidisciplinaris és clau per tal de garantir-ne una major efectivitat terapèutica.

Paraules clau: hepatitis C, interferó, ribavirina, resposta viral sostinguda, resposta viral precoç.

Introducció

L'hepatitis C crònica és una malaltia infecciosa causada pel virus de l'hepatitis C (VHC), un virus de tipus RNA de la família dels flavivirus, identificat l'any 1989 com el principal causant de l'hepatitis no A no B.

Actualment, aquesta malaltia constitueix un problema de salut pública important i multidisciplinari. Malgrat que té un curs clínic generalment indolent, pot progressar cap a malalties hepàtiques greus, que són la causa d'una morbiditat i mortalitat importants.

El VHC es transmet fonamentalment per les vies parenteral i nosocomial. El grup de risc principal són els usuaris de drogues per via parenteral. Altres vies de transmissió, actualment menys freqüents, són la vertical i la sexual. Se n'han identificat fins a 6 genotips principals (genotips 1 a 6) del VHC i nombrosos subtipus (fins a 50) descrits com a a,b,c...que, com es detalla més endavant, condicionaran la pauta de tractament.

En una primera etapa, produeix una hepatitis aguda

que en la majoria dels casos (aproximadament un 70%) és asimptomàtica o subclínica, fet que implica un retard en el diagnòstic de la malaltia i un pronòstic pitjor. Una petita proporció de pacients amb infecció aguda (entre el 15 i el 30%) aconsegueix eliminar el virus i que el curs de la malaltia remeti espontàniament, mentre que la resta evolucionarà cap a la forma crònica de la malaltia. Dels pacients que desenvolupen l'hepatitis C crònica, fins a un 20% acaben evolucionant cap a una cirrosi hepàtica passats 20 anys de l'inici de la infecció, i entre l'1 i el 4% desenvolupen un hepatocarcinoma. Actualment, es considera que el període en què la infecció esdevé crònica és de 6 mesos. No es coneixen amb exactitud els factors que predisposen a la persistència i l'evolució de la infecció però s'ha observat que hi intervenen nombrosos factors, tant relacionats amb el pacient (edat, sexe, raça, estat immunològic, grau de lesions o malalties concomitants) i el propi virus (genotip i subtipus i càrrega viral) com externs (consum d'alcohol, tabac i contaminants ambientals).¹

Actualment, la taxa de prevalença mundial es troba al voltant del 3% i afecta, aproximadament, 170 milions de persones a tot el món.² A Europa, la prevalença es troba al voltant de l'1% (2,64% a Catalunya) amb una afectació de 8,9 milions de persones.³⁻⁴

Tractament farmacològic

El tractament farmacològic de l'hepatitis C està encaminat a eliminar la càrrega viral, normalitzar els nivells de transaminases i reduir la inflamació i fibrosi hepàtica, per tal d'aturar d'aquesta manera la progressió cap a estadis més greus de la malaltia. A més, l'eliminació del virus comporta una disminució en el risc de transmissió de la malaltia. Per tant, l'objectiu principal és assolir **una resposta viral sostinguda** (RVS), definida com l'absència de càrrega viral i la normalització de les transaminases 6 mesos després d'haver finalitzat el tractament. S'ha demostrat que l'RVS s'associa a una millor qualitat de vida del pacient i a una disminució o, fins i tot, desaparició de la inflamació i la fibrosi hepàtica present en el fetge abans d'iniciar-se el tractament. El monitoratge mitjançant el nivell de transaminases és insuficient, atès que hi ha pacients que les tenen normalitzades mentre la càrrega viral és alta, i d'altres en què les transaminases es mantenen elevades mentre es negativitza la càrrega viral.

Medicaments disponibles

L'IFN- α fou el primer fàrmac eficaç utilitzat per al tractament de l'hepatitis C. Els interferons foren identificats com a proteïnes secretades per cèl·lules infectades per virus, que són capaces de protegir de la infecció vírica altres cèl·lules no infectades, per tal com l'interferó estimula la producció de proteïnes que inhibeixen la replicació de diferents tipus de virus. Actualment estan autoritzats dos tipus d'IFN: IFN- α -2a (Roferon A[®]) i IFN- α -2b (Intron A[®]). Un tractament de 6 mesos amb IFN- α normalitza les transaminases sèriques i negativitza la viremia, aproximadament en un 40% dels pacients amb hepatitis C crònica. Tanmateix, únicament un 6% dels pacients tractats amb IFN- α durant 24 setmanes i al voltant d'un 13% dels tractats durant 48 setmanes mantenen les transaminases normals i l'absència de càrrega viral 6 mesos després d'haver finalitzat el tractament.⁵

La ribavirina (RBV) (Copegus[®], Rebetol[®]) forma part del denominat grup d'anàlegs de nucleòsids. En concret, és un fals nucleòsid similar a la guanosina, i el seu mecanisme d'acció principal és la inhibició competitiva amb la guanosina natural, que inhibeix la síntesi d'RNA víric i també de l'RNA polimerasa. De tota manera, no es poden utilitzar com a monoteràpia ja que, si bé normalitzen l'alteració funcional, no negativitzen la càrrega viral.⁶ El tractament combinat amb IFN i RBV produeix una RVS del 40% aproximadament, superior, per tant, a l'obtinguda amb la monoteràpia amb IFN, que es troba al voltant del 13%.⁷

L'interferó alfa pegilat (PEG-IFN- α) ha aconseguit millorar la resposta al tractament, ja que la modificació pegilada protegeix la molècula d'interferó de l'atac d'enzims proteolítics i allarga la vida mitjana tant d'absorció com d'eliminació. En l'actualitat, hi ha dos tipus de PEG-IFN autoritzats: PEG-IFN- α -2a (Pegasys[®]) i PEG-IFN- α -2b (Pegintron[®]), que presenten diferències en les indicacions terapèutiques autoritzades, qüestió que cal tenir en compte abans d'iniciar el tractament. De la mateixa manera que en el cas de l'administració en la forma no pegilada, quan s'administra conjuntament amb RBV és quan s'obtenen millors

resultats. En aquest cas, s'han aconseguit valors globals d'RVS del 63% amb PEG-IFN + RBV enfront del 40% amb monoteràpia amb PEG-IFN. Per aquest motiu, és el tractament d'elecció.⁸⁻⁹

Pautes de tractament

Les pautes de tractament estàndard amb interferó alfa en combinació amb ribavirina depenen de diversos factors (vegeu taula 1):

- La pegilació de la molècula d'interferó
- El genotip del virus de l'hepatitis C
- El pes del pacient.

Així mateix, la via d'administració que cal utilitzar és la parenteral: l'interferó alfa 2a (Roferon A[®]) i l'interferó alfa 2b (Intron A[®]) s'administren per via subcutània o per via intramuscular; l'interferó pegilat alfa 2a (Pegasys[®]) i l'interferó pegilat alfa 2b (Pegintron[®]) s'administren per via subcutània. D'altra banda, la ribavirina (Copegus[®], Rebetol[®]) es troba disponible per via oral en càpsules de 200 mg, i es recomana repartir les preses de la manera següent:

- Pacients que requereixin una dosi diària de 800 mg, 400 mg cada 12 hores;
- Pacients que requereixin una dosi diària de 1.000 mg, 400 mg al matí i 600 mg a la nit;
- Pacients que requereixin una dosi diària de 1.200 mg, 600 mg cada 12 hores;
- Als pacients amb pes inferior a 47 kg o que presentin dificultats per a la ingesta de càpsules, se'ls pot administrar ribavirina en solució (Rebetol[®]) en la dosi de 15 mg/kg/dia repartida en intervals de 12 hores.

Durada del tractament

La durada del tractament farmacològic dependrà de diversos factors, el principal dels quals és el genotip viral. En els pacients amb **genotip 1 i 4** el tractament amb PEG-IFN + RBV recomanat és de 48 setmanes, amb una dosi de 1.200 mg de ribavirina, que ofereix una RVS del 50%.⁹ Un valor predictiu de l'eficàcia del tractament en els genotips 1 i 4 és el que s'anomena

Taula 1. Pautes de tractament en pacients amb hepatitis C crònica

TIPUS D'IFN	GENOTIP VIRAL	PES	DOSI D'IFN	DOSI DE RIBAVIRINA
IFN α -2a	1 / 4	<75 kg	3.000.000 UI 3 cops/setmana	1000 mg/dia
	1 / 4	>75 kg	3.000.000 UI 3 cops/setmana	1200 mg/dia
	2 / 3	tots	3.000.000 UI 3 cops/setmana	800 mg/dia
PEGINF α -2a	1 / 4	<75 kg	180 μ g/setmana	1000 mg/dia
	1 / 4	>75 kg	180 μ g/setmana	1200 mg/dia
	2 / 3	tots	180 μ g/setmana	800 mg/dia
IFN α -2b	tots	<65 kg	3.000.000 UI 3 cops/setmana	800 mg/dia
	tots	65-85 kg	3.000.000 UI 3 cops/setmana	1000 mg/dia
	tots	>85 kg	3.000.000 UI 3 cops/setmana	1200 mg/dia
PEGINF α -2b	tots	<65 kg	1,5 mg/kg/setmana	800 mg/dia
	tots	65-85 kg	1,5 mg/kg/setmana	1000 mg/dia
	tots	>85 kg	1,5 mg/kg/setmana	1200 mg/dia

resposta viral precoç (RVP), definida com l'absència de càrrega viral o disminució superior a dues unitats logarítmiques en la setmana 12 del tractament. S'ha observat que el 98% dels pacients que no mostren una RVP no arriben a obtenir una RVS.¹⁰ A la figura 1 es recull l'algoritme de tractament tenint en compte segons l'RVP.

Als pacients amb **genotip 5 i 6**, pràcticament d'incidència nul·la en el nostre entorn, i als que presenten un genotip no tipificable, se'ls recomana una pauta de tractament com la que se segueix en el cas del genotip 1 i 4.¹¹

En els pacients amb **genotip 2 i 3**, els percentatges d'RVS arriben fins al 84% amb un tractament de 24 setmanes i dosis de 800 mg de ribavirina.⁹ Atès que el 97% d'aquests pacients assoleixen l'RVP, no se'n fa necessària la determinació en la setmana 12. Alguns estudis recents mostren que, en pacients amb càrrega viral baixa, una resposta viral ràpida en la setmana 4 pot ser una variable de pronòstic eficaç que, a la llarga, podria permetre escurçar determinats tractaments.¹²⁻¹³

Circumstàncies clíniques especials

Aproximadament un 30% dels pacients que pateixen hepatitis C crònica presenten els nivells de transaminases persistentment normals. Actualment, es considera el seu tractament, atès que un 20-30% d'aquests pacients acabaran presentant nivells de transaminases elevats i, a més a més, la infecció pel VHC incrementa la susceptibilitat per patir determinats desordres metabòlics, com ara síndrome dismetabòlica, resistència a la insulina, esteatosi, hiperlipidèmia. En estudis realitzats amb PEG-IFN-a-2a + RBV s'observa una eficàcia i tolerabilitat similars en pacients amb ALT normal, en comparació amb els que presenten ALT elevades. Recentment s'ha autoritzat el tractament en pacients adults.¹⁴ En els pacients amb **coïnfecció pel VIH**, la malaltia hepàtica pel VHC és més greu i evoluciona de forma més ràpida que en els malalts sense coïnfecció pel

VIH. Així mateix, alguns estudis realitzats amb PEG-IFN- α -2a + RBV mostren que aquests pacients responen pitjor al tractament que els pacients infectats només pel VHC. En concret, s'observen RVS globals del 40% en els pacients que presenten coïnfeccions enfront del 63% en els monoinfectats.¹⁵ En tots els genotips virals s'observa una resposta millor després del tractament de 48 setmanes i amb dosis de 1.200 mg d'RBV.¹⁶⁻¹⁷ Per tant, sempre que aquests malalts es mantinguin estables clínicament, cal plantejar-se el tractament amb PEG-IFN-a-2a, tot i que cal vigilar les possibles interaccions amb altres fàrmacs antiretrovirals.¹¹ En aquest cas, els pacients infectats amb VIH més VHC, genotip 2 o 3, es tracten durant 12 mesos.

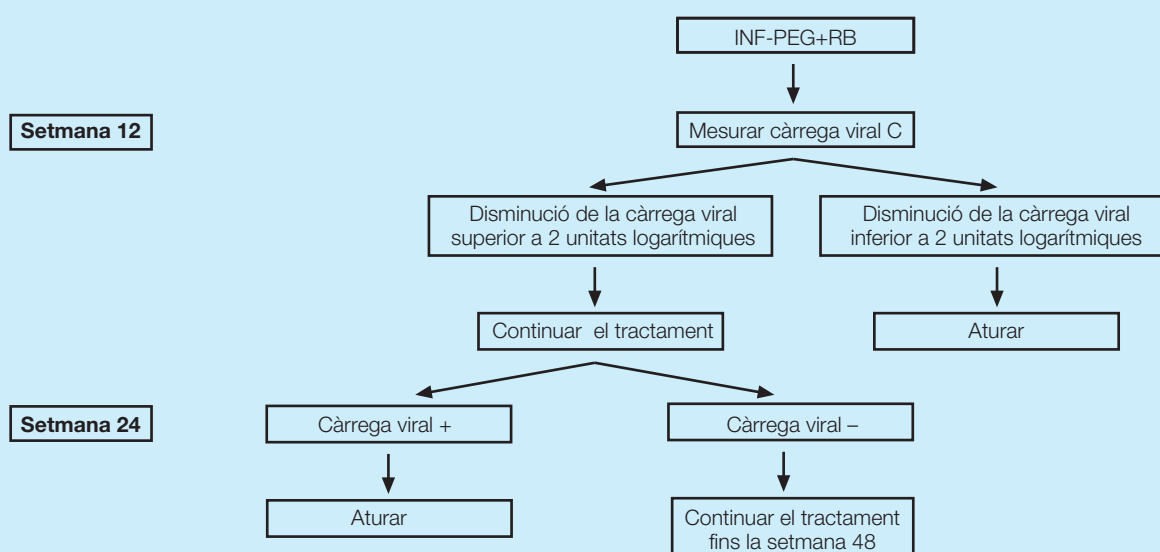
En els **malalts sotmesos a hemodiàlisi**, el tractament d'elecció és l'IFN sol, ja que cal tenir una precaució especial amb l'administració d'RBV pel possible risc d'induir una hemòlisi greu. En els **trasplantats hepàtics** es pot utilitzar el tractament combinat, però en els **trasplantats renals** no està recomanat l'IFN perquè presenta un risc elevat d'insuficiència renal amb possible pèrdua de l'empelt.

En els **pacients que no responen** o no van respondre al tractament, o que van presentar recidiva després d'un tractament amb interferó sol (monoteràpia), es recomana fer un nou tractament amb PEG-IFN + RBV, atès que el 30-35%, aproximadament, responen al tractament. En canvi, no està indicat el retractament en els pacients que no responen al tractament o que presenten una recidiva després d'un tractament combinat complet, tenint en compte que només una proporció molt baixa d'aquests pacients aconsegueix una nova RVS.

Seguretat del tractament

El tractament actual amb interferó amb o sense ribavirina presenta efectes secundaris importants. Aquests efectes adversos obliguen a suspendre el tractament aproximadament en el 10-15% dels casos.¹⁸

Figura 1. Monitorització virològica pels pacients Genotip 1 i 4



Taula 2. Principals efectes adversos immediats en el tractament amb PEGIFN α + RB.

Efectes adversos	Mesures terapèutiques
Síndrome pseudogripal	Paracetamol, ibuprofè, hidratació
Eritema en el lloc de la injecció	Rotació del lloc de la injecció, aplicació de fred
Astènia	Exercici aeròbic moderat
Nàusees i vòmits	Domperidona. Evitar menjar abundants
Diarrees	Hidratació, loperamida
Miàlgies, artràlgies	Exercici moderat, paracetamol

Efectes adversos immediats

Entre els efectes adversos hem de diferenciar els efectes adversos immediats i els tardans.¹⁹ Són aquells que apareixen una o dues setmanes després d'haver iniciat el tractament. A la taula 2 es recullen els principals efectes adversos d'acció immediata i les mesures terapèutiques per intentar minimitzar-los.

Generalment, aquest tipus d'efectes secundaris no comporten la reducció o suspensió del tractament.

Efectes adversos tardans

Són els que es presenten després de 14 dies de tractament i, en aquests casos, sí que poden requerir una reducció o suspensió del tractament. En destaquen els següents:

- Efectes sistèmics: astènia, anorèxia, pèrdua de pes. Serien com una continuació dels efectes adversos immediats, tot i que acostumen a ser més atenuats. S'acostuma a seguir les mesures terapèutiques recollides en la taula 2.
- Efectes hematològics: tant anèmia com leucopènia o trombopènia. Són la causa més freqüent de reducció o, fins i tot, suspensió del tractament. És per aquest motiu que s'ha de fer un seguiment exhaustiu als pacients seleccionats. Així, doncs, en el moment d'iniciar el tractament, és convenient fer un hemograma cada 15 dies durant el primer mes de tractament. Posteriorment, els controls es fan cada 2-3 mesos i, després de finalitzar-lo, cada 3 mesos.¹¹ En la taula 3 es recullen les modificacions principals en la dosificació davant d'alteracions sanguínies importants amb les pautes d'interferó i ribavirina.

- Efectes cardiovasculars: angina de pit, fibril·lació auricular, taquicàrdia, fibril·lació ventricular.
- Efectes dermatològics: sequedat de pell, pruija, urticària, alopecia, psoriasi, vitiligen i reaccions de fotosensibilitat.
- Efectes endocrins: alteracions de la glàndula tiroide (hipotiroïcisme o hipertiroïcisme), diabetis insulínoddependent. Per aquest motiu, s'ha de fer la determinació de la funció tiroïdal cada 3 mesos durant el tractament i cada 6 mesos després del tractament.¹¹
- Efectes neurològics: parestèsies, confusió, afàsia, ceguesa cortical, deliri, síndrome piramidal, convulsions.
- Trastorns psiquiàtrics: es divideixen fonamentalment en tres grups:
 - Trastorns de l'estat d'ànim, com la depressió.
 - Trastorns d'ansietat, com l'angoixa o l'ansietat generalitzada.
 - Trastorns d'adaptació.

Es tracta d'efectes secundaris greus que generalment requereixen una disminució de la dosi o, fins i tot, la retirada del tractament. Per tant, s'aconsella avaluar en cada visita l'estat emocional del pacient i, especialment, l'existència de depressió, atès que s'han descrit intents de suïcidi en malalts tractats amb interferó.²⁰

- **Embaràs:** les pacients en edat reproductiva han de seguir algun mètode anticonceptiu durant tot el tractament i fins a 6 mesos després de finalitzar-lo, a causa dels possibles efectes teratògens de la ribavirina.²¹
- En els **malalts amb coinfecció pel VIH**, els efectes secundaris de l'interferó convencional o pegilat són semblants als descrits en la població sense coinfecció, tret d'una disminució transitòria del recompte de CD4 sense increment paral·lel dels nivells d'RNA-VIH. Tanmateix, s'ha

Taula 3. Pautes de dosificació en pacients amb alteracions hematològiques.

	Reduir ribavirina a 600 mg	Reduir PEGIFN α -2a (135/90/45 μ g)	Reduir IFN α -2a o IFN α -2b a la meitat	Reduir PEGIFN α -2b a la meitat	Suspendre tractament combinat
Hb en absència de cardiopatia	<10g/dl >8,5 g/dl				<8,5g/dl
Hb en pacients amb cardiopatia estable		Disminució de la Hb \geq 2g/dl durant 4 setmanes			<12g/dl després de 4 setmanes a dosi reduïda
Neutròfils		<0,75x10 ⁹ /L	<0,75x10 ⁹ /L	<0,75x10 ⁹ /L	<0,5x10 ⁹ /L
Leucòcits		<1,5x10 ⁹ /L	<1,5x10 ⁹ /L	<1,5x10 ⁹ /L	<1,0x10 ⁹ /L
Plaquetes		<50x10 ⁹ /L >25x10 ⁹ /L	<50x10 ⁹ /L >25x10 ⁹ /L	<50x10 ⁹ /L >25x10 ⁹ /L	<25x10 ⁹ /L

d'anar amb compte amb l'administració conjunta d'IFN + RBV en aquells pacients amb coinfecció que reben tractament amb un inhibidor de la transcriptasa inversa anàleg de nucleòsid, i controlar fonamentalment els marcadors de toxicitat mitocondrial i d'acidosi làctica. En concret, no es recomana l'administració conjunta d'RBV amb didanosina o estavudina, a causa del risc de toxicitat mitocondrial. Així mateix, l'administració conjunta d'IFN + RBV amb zidovudina pot incrementar el risc d'anèmia. Per tant, cal vigilar l'administració conjunta d'aquest grup d'inhibidors de la transcriptasa inversa i RBV, i considerar la possibilitat de canviar la pauta de tractament antiretroviral abans d'iniciar el tractament de l'hepatitis C crònica.²¹ Igualment, s'han de prendre precaucions especials amb els malalts que abans d'iniciar el tractament presenten un recompte de CD4 < 200 cèl·lules/ μ L.

Compliment del tractament

El compliment del tractament és un concepte ampli que fa referència a totes les persones implicades en el procés de la malaltia, des del mateix malalt fins a familiars, personal sanitari, etc., i que té com a objectiu principal vetllar pel compliment terapèutic correcte. En aquest sentit, hi ha dos factors molt importants a l'hora d'establir uns mecanismes de compliment correctes, com són les característiques de la malaltia i el tipus de tractament que rebrà el pacient.

En el cas de l'hepatitis C, s'ha estimat que entre el 25 i el 50% dels pacients no compleixen el tractament. Dos dels factors negatius fonamentals són els efectes secundaris que comporta el tractament i que aquest no és efectiu en tots els pacients. Alguns estudis recents demostren que els pacients que es tracten amb un mínim del 80% de la dosi total d'IFN i ribavirina, durant almenys el 80% del temps prescrit per al tractament, presenten una major RVS (63% respecte al 54% de pacients amb intenció de tractar). Aquest fet indica la importància que els pacients compleixin al màxim el temps prescrit.¹⁸

Existeixen diferents estratègies per incrementar el compliment del tractament:

- Potenciar la informació: és fonamental preparar el pacient abans d'iniciar el tractament perquè tingui constància tant de la importància del compliment com dels seus efectes beneficiosos i perjudicials, i ajustar les expectatives el màxim possible a la realitat.
- Adaptar el tractament al seu estil de vida: s'ha d'ajudar el pacient a detectar quins són els possibles factors que poden dificultar-li prendre correctament la medicació.
- Incrementar el grau de satisfacció i participació del pacient: implicar el pacient en la presa de decisions pel que fa a les proves que caldrà dur a terme, com la biòpsia, i a l'inici, la continuació o la retirada del tractament.
- Una bona relació entre el personal sanitari i el pacient: s'ha de procurar que el personal sanitari que realitzi les visites i els controls sigui sempre

el mateix i que hi hagi un sistema de contacte fluid per consultar dubtes sobre el tractament o els efectes secundaris que puguin sorgir i que el pacient no sàpiga com resoldre.

Cost-efectivitat

El cost aproximat d'un tractament amb interferó i ribavirina durant tres mesos és d'uns 4.000 euros, mentre que el tractament combinat amb interferó pegilat (180 mg/setmana) i ribavirina (1 g) oscil·la entre els 6.000 i 7.000 euros. Tanmateix, el tractament combinat amb l'interferó pegilat és el que presenta una millor relació de cost-efectivitat, atès que les probabilitats de curació són majors i, per tant, redueix significativament les complicacions produïdes per la progressió de la malaltia cap a estadis més avançats i de pronòstic pitjor. Així mateix, es recomana que el tractament comenci al més aviat possible, especialment en els pacients més joves, en què l'esperança de vida es pot veure afectada de forma més important, ja que es millora notablement la relació de cost-efectivitat.²²

Conclusions

El tractament d'elecció de l'hepatitis C és la combinació de PEG-IFN- α amb RBV, que pretén aconseguir una RVS. L'eficàcia depèn en gran mesura del genotip viral i del fet que es respecti la durada del tractament: 48 setmanes en pacients amb genotip 1 i 4, i 24 setmanes en pacients amb genotip 2 i 3, independentment dels nivells de transaminases.

El tractament combinat amb PEG-IFN- α + RBV té un cost elevat, però malgrat això és el que presenta una millor relació de cost-efectivitat.

Cal destacar que un bon compliment del tractament proporciona una major possibilitat de curació terapèutica, motiu pel qual és molt rellevant la participació multidisciplinària.

Bibliografia

- 1 Patel K, Muir AJ, McHutchison JG. Diagnosis and treatment of chronic hepatitis C infection. *BMJ* 2006; 332:1013-7.
- 2 Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis* 2005; 5:558-67.
- 3 Wong T, Lee S. Hepatitis C: a review for primary care physicians. *CMAJ* 2006; 174:649-59.
- 4 Solà R, Cruz de Castro E, Hombrados M, Planas R, Coll S, Jardí R, Sunyer J, Covas MI, Marrugat J. Prevalence of hepatitis B and hepatitis C viruses in different counties of Catalonia, Spain: cross-sectional study. *Medicina Clínica* 2002; 119:90-5.
- 5 McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK, Goodman ZD, Ling MH, Cort S, Albrecht JK. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Eng J Med* 1998; 339:1485-92.
- 6 Gane EJ, Lo SK, Riordan SM, Portmann BC, Lau JY, Naoumov NV, Williams R. A randomized study comparing ribavirin and interferon alfa monotherapy for hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Hepatology* 1998; 27:1403-7.
- 7 Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ideo G, Bain V, Heathcote J, Zeuzem S, Trepo C, Albrecht J. Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT). *Lancet* 1998; 352:1426-32.

- 8 Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman ML, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. *Lancet* 2001; 358:958-65.
- 9 Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon-a-2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C. A randomised study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004; 140:346-55.
- 10 Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncalves FL Jr, Haussinger D, Diago M, Carosi G, Dhumeaux D, Craxi A, Lin A, Hoffman J, Yu J. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *New Engl J Med* 2002; 347:975-82.
- 11 Instrucció 1/2006. Criteris d'indicació del tractament de les hepatitis víriques. Direcció General de Recursos Sanitaris. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya.
- 12 Von Wagner M, Huber M, Berg T, Hinrichsen H, Rasenack J, Heintges T, Berg T, Bernsmeier C, Haussinger D, Hermann E, Zeuzem S. Peginterferon-alpha-2a (40KD) and ribavirin for 16 or 24 weeks in patients with genotype 2 or 3 chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005; 129: 522-7.
- 13 Mangia A, Santoro R, Minerva N, Ricci GL, Carretta V, Persico M, Vinelli F, Scotto G, Bacca D, Annese M, Romano M, Zechini F, Sogari F, Spirito F, Andriulli A. Peginterferon alfa-2b and ribavirin for 12 vs. 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med* 2005; 352:2609-17.
- 14 Zuezem S, Diago M, Gane E, Reddy KR, Pockros P, Prati D, Shiffman M, Farci P, Gitlin N, O'Brien CB, Lamour F, Lardelli P, Pegasys Study NR16071 Investigator Group. Peginterferon alfa-2a (40 kilodaltons) and ribavirin in patients with chronic hepatitis C and normal aminotransferase levels. *Gastroenterology* 2004; 127:1724-32.
- 15 Torriani FJ, Rodríguez-Torres M, Rockstroh JK, Lissen E, González-García J, Lazzarin A, Carosi G, Sasadeusz J, Katlama C, Montaner J, Seete H Jr, Passe S, De Pamphilis J, Duff F, Schrenk UM, Dieterich DT, APRICOT Study Group. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2004; 351:438-50.
- 16 Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV. Peginterferon-alpha2a (40 kDa) for chronic hepatitis C. *Expert Opin Pharmacother* 2003; 4:541-51.
- 17 Laguno M, Murillas J, Blanco JL, Martínez E, Miquel R, Sánchez-Tapias JM, Bargalló X, García-Criado A, de Lazzari E, Larrousse M, Leon A, Lonca JM, Milinkovic J, Gatell JM, Mallolas J. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of HIV/HCV co-infected patients. *AIDS* 2004; 18:F27-36.
- 18 McHutchison JG, Manns M, Patel K, Poynard T, Lindsay KL, Treppe CH, Dienstag J, Lee WM, Mak C, Garaud JJ, Albrecht JK. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype 1 infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002; 123:1061-9.
- 19 Diago M, Moreno-Otero R. Situaciones clínicas en el manejo de las hepatitis virales. Ed. Grupo Acción Médica. Madrid. 2005.
- 20 Renault PF, Hoofnagle JH, Park Y, Mullen KD, Peters M, Jones B, Rustgi V, Jones A. Psychiatric complications of long-term interferon alfa therapy. *Arch Intern Med* 1987; 147:1577-80.
- 21 Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Fitxa tècnica de Rebeto.
- 22 Buti M, Casado MA. Análisis coste beneficio del tratamiento combinado de la hepatitis C crónica. *Enf Emerg* 2003; 5(2):90-6.

Data de redacció: **agost 2006**

En el proper número: **Interaccions entre antiretrovirals i altres medicaments**

Butlletí d'informació terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.

Director: Rafael Manzanera i López. **Subdirector:** Joan Serra i Manetas. **Coordinadora general:** Neus Rams i Pla.

Coordinador editorial: Xavier Bonafont i Pujol

Comitè científic: Rafael Albertí, Joan Altimiras, Xavier Bonafont, Fina Camós, Arantxa Catalán, Joan Costa, Eduard Diogène, Begoña Eguileor, M^a José Gaspar, Pilar López, Julio González, Carles Llor, Rosa Madridejos, M^a Antònia Mangués, Eduard Mariño, Rosa Monteserin, Neus Rams, Emília Sánchez, Joan Serra.

Avaluació fàrmaco-econòmica: Lourdes Girona i Brumós

Secretària tècnica: Adela Perisé i Piquer

CedimCat. Coordinador: Josep Monterde i Junyent

Composició i impressió: Ampans - Dip. Legal B. 16.177-87

ISSN 0213-7801

El Butlletí d'Informació Terapèutica és membre de la INTERNATIONAL SOCIETY OF DRUG BULLETINS

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Subdirecció General de Farmàcia i Productes Sanitaris**, Gran Via de les Corts Catalanes, 587, 08007 Barcelona.

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:

<http://www.gencat.net/salut/depsan/units/sanitat/html/ca/publicacions/spbit.htm>