대한소화기학회지 1999;33:232 - 239

인터페론 단독 투여에 지속적 치료 효과가 없었던 만성 C형 간염 환자에서의 인터페론과 리바비린의 병용 치료

연세대학교 의과대학 내과학교실, 소화기병연구소*, 임상병리학교실†

이천균 · 한광협 · 정정일 · 최 원 · 최병현 · 김부일*
이 관 식 · 전 재 윤 · 문 영 명 · 김 영 아† · 김 현 숙†

Combined Treatment with Interferon Alpha and Ribavirin for Chronic Hepatitis C in Patients with Previous Non-response or Relapse to Interferon Alone

Chun Kyun Lee, M.D., **Kwang Hyub Han,** M.D., **Jeong Il Jeong,** M.D., **Won Choi,** M.D., **Byung Hyun Choe,** M.D., **Vu Il Kim*, Kwan Sik Lee,** M.D., **Chae Yoon Chon,** M.D., **Young Myoung Moon,** M.D., **Young Ah Kim,** M.D.† and **Hyun Suk Kim,** M.D.†

Departments of Internal Medicine, Clinical Pathology †
and Institute of Gastroenterology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

Background/Aims: Interferon-alpha has been effective in 10-20% of treated patients with chronic hepatitis C (CH-C) on a long term basis. We conducted this study to evaluate the biochemical and virological outcomes of combined treatment with interferon alpha and ribavirin for the patients who had CH-C but showed non-response or relapse to interferon alpha alone. **Methods:** Twenty five patients with CH-C who had not responded or relapsed to interferon alpha alone treatment were enrolled. Eighteen patients were given by the combined treatment of interferon alpha and ribavirin and 7 patients were not given any specific treatment as control. Interferon alpha-2a was given subcutaneously, at a dose of 4.5 MU thrice weekly. Ribavirin was also given orally, at a dose of 900 mg/day for 24 weeks. We quantified serum HCV-RNA levels at the end of treatment. **Results:** The normalization rate of serum ALT at the end of treatment was 47.1% (8/17) in treated group and 14.3% (1/7) in control group and negative conversion of HCV-RNA was noted in all patients. In the treated group, 75% (6/8) of responders at the end of treatment sustained serum ALT level normally during 24 weeks follow-up, but none has responded persistently in the control group. **Conclusions** The combined treatment with interferon alpha and ribavirin is effective and safe for treating chronic

접수: 1997**년** 12**월** 23**일**, **승인**: 1998**년** 7**월** 6**일**
연락처: **한광협**, 120-752, **서울시 서대문구 신촌동** 134**번지**, **연세대학교 의과대학 내과학교실**
Tel: (02) 361-5433, Fax: (02) 393-6884, E-mail: gihankhys@yumc.yonsei.ac.kr

hepatitis C in patients who showed non-response or relapse to interferon alone. **(Kor J Gastroenterol 1999;33:232 - 239)**

Key Words: Chronic C viral hepatitis, Interferon alpha, Ribavirin, Non-response and relapse

서 론

인터페론은 만성 C형 간염에서 공인된 치료제이나 25% 이하의 환자에서만이 지속적인 치료 효과를 기대할 수 있다. 본 교실에서도 만성 C형 간염 환자를 대상으로 3백만 또는 6백만 단위의 인터페론을 24주간 투여하여 치료 종료시 혈중 ALT치의 정상화율을 50%, C형 간염 바이러스 RNA (HCV-RNA)의 음전화율을 35.7%로, 그리고 치료 종료 후 6개월까지 혈중 ALT치가 지속적으로 정상을 유지한 경우를 대상 환자의 25.0%로 보고한 바 있다.1 그러나 현재 인터페론 단독 투여에 지속적 치료 효과가 없었던, 즉 치료에 반응하지 않거나 치료 후 재발된 대다수 환자에서의 효과적인 치료 방법이 정립되어 있지 않은 형편이며 보다 많은 양의 인터페론을 보다 오랜 기간 동안 투여하거나 경구용 nucleoside analogue 등의 항바이러스제제와 인터페론의 병합요법이 시도되고 있다.

이에 저자 등은 인터페론 단독 투여에 지속적 치료 효과가 없었던 만성 C형 간염 환자에서의 인터페론과 경구용 nucleoside analogue인 리바비린의 병용 투여시 치료 성적을 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

만성 C형 간염으로 3백만 또는 6백만 단위의 알파 인터페론(Intermax α®, LG화학)을 주 3회, 최소 12주 이상 투여 받았으나 치료 효과가 없었던 20명과 치료 종료 후 6개월 이내에 재발한 5명의 환자를 대상으로 하였다. 이중 18명에서는 450만 단위의 알파 인터페론(Roferon-α®, Roche Co.)을 주 3회씩 24주간 피하 주사하였으며 리바비린을 매일 900 mg씩 24주간 경구 복용하였다. 나머지 7명은 대조군으로 동일한 기간 동안 특별한 치료를 시행받지 않았다. 치료군과 대조군 사이의 환자의 특성은 Table 1과 같다.

2. 방 법

치료 전, 치료 기간 중, 그리고 치료 종료 후 6개월까지 매월 혈액학적 검사와 혈액 생화학적 검사를 시행하였으며 치료 전과 치료 종료시에 혈액을 채취하여 혈청을 분리한 후 -70℃에서 냉동 보관하였던 검체에서 nested-RT PCR (reverse transcription polymerase chain reaction) 법을 이용하여 HCV-RNA 양성 유무를 확인하였다. 즉 검체에서 RNA를 추출한 후 AMV reverse transcriptase를 이용하여 cDNA를

Table 1. Subject Characteristics of Treated and Control Group

	Treated	Control
Male/Female	14/4	4/3
Age (years)*	47.0±11.1	34.6±8.9
ALT (IU/L)*	155.1±72.1	87.7±66.9
HCV RNA titer* (105 copies/mL)	2.5±2.6	NC †
Previous Treatment response (NR/RE)‡	13/5	7/10

*, Mean±SD; †, not checked; ‡, NR-Non response/RE-Relapse.

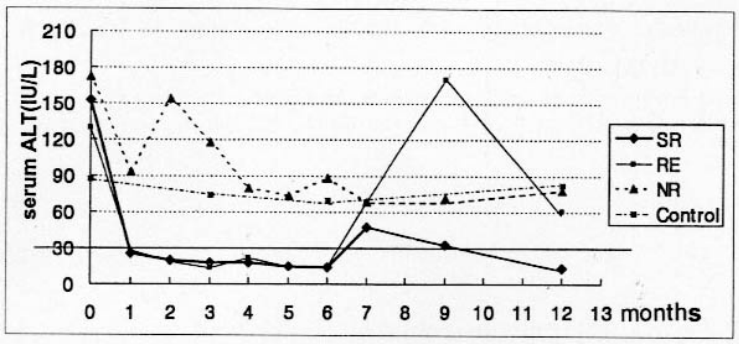

Fig. 1. Change of mean serum ALT in treated and control group. SR; sustained rsponse; RE, relapse; NR, non-response.

합성하고 5'-untranslated region에서 선택하여 자체 제작한 2쌍의 시발체로 nested PCR을 시행하였으며 그 산물 260 base pair의 합성물을 관찰함으로써 HCV-RNA 양성 유무를 확인하였다. 한편 같은 검체에서 copy number를 알고있는 quantitation standard를 RT-PCR로 함께 증폭시킨 후 colorimetric micro-well plate detection을 통해 HCV-RNA를 정량하는 AmplicorTM HCV Monitor test (Roche Diagnostic System, Branchburg, NJ, USA)를 사용하여 치료 전과 치료 종료 시점에서의 HCV-RNA를 정량하였다.

결 과

1. 대조군과 치료군에 있어서 혈중 ALT치의 변화

치료군 18명 중 1명은 치료 3개월째 치료 거부로 치료를 중단하였으며 나머지 17명은 치료를 종료할 수 있었다. 이들 중 치료 종료시 혈중 ALT치가 정상화된 경우는 8명(47.1%)이었다. 즉 인터페론 단독 전치료에 반응을 보이지 않은 경우는 12명 중 5명(41.6%)에서, 치료 종료 후 재발한 경우는 5명 중 3명(60.0%)에서 혈중 ALT치가 정상화되었다. 반면 대조군에서는 7명 중 1명(14.3%)에서 혈중 ALT치가 정상화되었다(Fig. 1, 2).

치료 종료 후 6개월까지의 경과 관찰 중 치료군 8예 중 6명에서 혈중 ALT치가 계속 정상이었으나 대조군에서는 혈중 ALT치의 정상 소견을 보였던 예는 없었다.

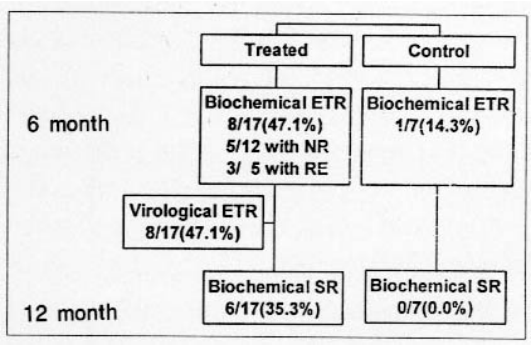

Fig. 2. Biochemical and virological response in treated and control group. ETR, response at end of treatment; SR, sustained response.

한편 치료군 중 치료 종료시 혈중 ALT치가 정상화된 8명의 경우 6명(75.0%)은 치료 1개월째 혈중 ALT치가 정상화되어 치료 종료시까지 유지되었으며 각각 1명의 환자에서 치료 5개월과 6개월째 혈중 ALT치가 정상화되었다. 그러나 대조군의 경우 혈중 ALT치가 정상화한 1명의 경우도 경과 관찰 6개월째 일시적으로 혈중 ALT치가 정상화되었다.

2. 치료군에서 혈중 HCV-RNA의 변화

17명의 치료군 중 혈중 ALT치가 정상화된 8명의 경우 모두에서 치료 종료시 nested-RT PCR법에 의해 HCV-RNA가 검출되지 않았다. 반응군의 치료 전 HCV-RNA 양은 85,000-480,000 copies/mL이었으며 치료 후 24.6-40.6 copies/mL로 현저한 감소를 보였다. 반면 비반응군의 경우는 치료 전과 치료 후의 HCV-RNA 양이 각각 70,000-790,000 copies/mL와

Table 2. Characteristics of the Patients according to Response at End of Treatment

	Response (n=8)	Non-response (n=9)
Male/Female	6/2	7/2
Age (years)*	44.4±12.5	48.0±10.1
ALT (IU/L)*	146.6±63.9	172.6±77.8
HCV RNA titer (105 copies/mL)	2.1±1.5	3.6±3.6
Previous treatment response (NR/RE)†	5/3	7/2

*, Mean±SD; †, NR-Non response/RE-Relapse.

Table 3. Characteristics of the Patients according to Sustained Response

	Sustained response (n=6)	Relapse (n=2)
Male/Female	5/1	1/1
Age (years)	41.2±12.8	54.0±4.2
ALT (IU/L)	152.3±74.1	129.5±20.5
HCV RNA titer (105 copies/mL)	1.3±3.9	3.7±1.5
Previous treatment response (NR/RE)	3/3	2/0
HCV RNA titer at ET* (105 copies/mL)	34.5±7.6	30.5±0.4

*, end of treatment.

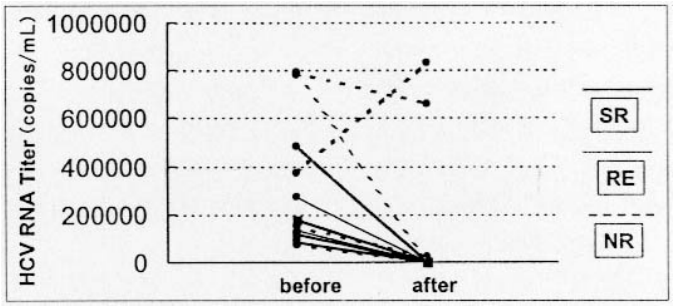

Fig. 3. Change of HCV-RNA titer in treated group before and after treatment. SR, sustained response; RE, relapse; NR, non-response.

28.5-830,000 copies/mL로 치료 후 변화가 다양하였다(Fig. 2, 3).

3. 치료 종료시 반응과 반응의 지속성에 따른 환자 특성의 비교

치료 종료시 반응의 유무 따른 반응군과 비반응군 사이에서 연령, 성별, 치료 전 혈중 ALT치, 치료 전 혈중 HCV-RNA 양에 있어서 의의 있는 차이는 없었으며(Table 2), 치료 종료 후 경과 관찰 기간 중의 반응의 지속성에 따른 반응 지속군과 재발군 사이에서도 연령, 성별, 치료 전 ALT치, 치료 전 혈중 HCV-RNA 양에 있어서 의의 있는 차이를 관찰할 수는 없었다. 그러나 반응 지속군에서의 치료 전 HCV-RNA 양이 1.3±3.9×105 copies/mL로 재발군의 3.7±1.5×105 copies/mL에 비해 낮은 경향을 보였다(Table 3).

4. 부작용

치료 중 근육통이 8예로 가장 많았으며 발열(7예), 불면(5예), 모발 감소(4예), 피부 발진(2예), 두통(1예) 등을 호소하였으나 보존적 치료로 조절할 수 있었다. 혈액학적 이상으로 빈혈(Hb<12g/dL)이 5예(39.4%)에서 발생하였고 백혈구 감소증(WBC<3,000/ul)이 4예, 혈소판 감소증(platelet<10⁵/ul)이 3예에서 관찰되었으나 이로 인해 치료를 중단한 경우는 없었다.

고 찰

C형 간염 바이러스는 급성 감염 이후 약 80%에서 만성 간염을 일으키며 이중 약 20%에서 간경변으로 진행하고 간암 발생의 중요한 인자로서 작용한다. 따라서 C형 간염 바이러스에 대한 일차적인 예방법이 아직 마련되지 않은 현 시점에서 만성 C형 간염에 대한 적절한 항바이러스 치료에 대한 활발한 연구가 계속되고 있다.

현재 만성 C형 간염의 치료제로 가장 활발히 연구되고 사용 중인 것은 인터페론이다. 3백만 단위의 인터페론 알파를 주 3회씩 6개월 동안 피하 주사하는 방법이 현재까지 추천되어 왔는데 이의 치료 효과를 보면 약 40-50%에서 치료 종료시 혈중 ALT치가 정상화되며 30-40%에서 혈중 HCV-RNA가 소실된다. 그러나 치료 종료 후 이들의 50% 이상에서 재발하여 치료 종료 6개월 이상 혈중 ALT치가 지속적으로 정상화되는 경우는 대상 환자의 약 15-20%, 혈중 HCV-RNA가 소실된 경우 또한 10-20%로 보고되고 있다. 본 교실에서도 만성 C형 간염 환자를 대상으로 3백만 또는 6백만 단위의 알파 인터페론을 주당 3회씩 24주간 피하 주사하여 치료 종료시 혈중 ALT치의 정상화율을 50%, HCV-RNA의 음전화율을 35.7%로, 그리고 치료 종료 후 6개월까지 혈중 ALT치가 지속적으로 정상화를 유지한 경우를 대상 환자의 25.0%로 보고한 바 있다.[1] 3백만 또는 6백만 단위의 인터페론을 6개월 또는 12개월 동안 투여하여 치료 종료시 혈중 ALT치의 정상화율을 63.0%, HCV-RNA 음전화율을 56.7%로, 그리고 지속적인 혈청 ALT치의 정상화율을 40%, HCV-RNA 음전화율을 30%로 보고[2]한 예도 있고, 3백만 단위의 알파 인터페론을 매일 또는 격일로 12 또는 24주간 투여하여 치료 종료시 혈중 ALT치의 정상화율을 45.5%로, 치료 종료 후 6개월까지 지속적으로 정상화를 유지한 경우를 대상환자의 36.4%로 보고[3]하고 있어 국내에서도 비슷한 효과가 보고되고 있다.

따라서 기존의 초치료에 반응을 보이지 않거나 반응 후 재발한 환자에서 인테페론을 이용한 재치료에 대한 연구가 이루어지고 있다. 현재 시도되고 있는 방법으로는 크게 인터페론 단독 치료와 다른 항바이러스제와의 병용 투여가 있다. 첫째, 인터페론 단독 치료의 경우 초용량을 동일 기간 재투여하는 것은 치료 효과가 없는 것으로 보고되고 있으며 이 경우 인터페론의 용량을 증량하거나 투여 기간을 연장하는 방법 등이 시도되고 있다.[4-7] 치료 성적은 치료 대상에 따라 비반응군과 재발군의 경우 각기 상이한 효과가 보고되고 있다. 초치료에 비반응군의 경우에는 치료 방법-고용량(천만단위) 유도 치료에 따라서 치료 종료시의 반응률을 높게는 60%까지도 보고한 바가 있으나, 지속적인 반응을 보이는 경우는 치료 방법에 무관하게 10% 이하로 보고하고 있다.[4-7] 반면 재발군에서는 초용량의 2배를 투여하거나 12개월 동안 재투여함으로써 75-85%에서 치료 종료시 혈중 ALT치가 정상화되며 30-40%에서 혈중 ALT치가 지속적으로 정상화된다고 보고하고 있다.[4-7]

둘째는 인터페론과 다른 항바이러스제와의 병용 치료이다. 이에 사용되는 항바이러스제로 리바비린이 있는데 리바비린은 guanosine analogue의 합성물질로서 다양한 DNA와 RNA 바이러스에 작용하여 바이러스의 증식을 억제하는 것으로 알려져 있다. 리바비린의 작용 기전은 거의 알려져 있지 않으며 RNA-dependent RNA polymerase를 억제하거나 inosine monophosphate dehydrogenase를 억제하여 세포 내의 guanosine-triphosphate의 결핍을 유도함으로써 바이러스의 핵산 합성을 저해하는 것으로 여겨지고 있다.[8] 리바비린을 이용한 초기의 연구는 치료를 받은 과거력이 없는 만성 C형 간염 환자에서 단독 투여되었으며 Reichard 등[9]이 처음 보고한 이래 여러

연구가 진행되어 투여 중에는 혈중 ALT치가 현저히 감소하나 투여 중단시 재발하며 바이러스 RNA에는 효과를 보이지는 못하는 것으로 보고되었다.[8-10] 이에 리바비린과 인터페론의 병용 투여에 대한 여러 실험 연구[11-15]가 진행되었다. 3백만 단위의 인터페론과 800-1,200 mg의 리바비린을 24주간 병용 투여한 무작위 대조 연구들에 대한 meta- analysis를 통해 비반응군에서는 62%의 환자에서 치료 종료시 혈중 ALT치가 정상화되고 42%에서 HCV-RNA가 음전화되었으며 치료 종료 후 6개월 이후에도 21%에서 HCV-RNA의 음전이 유지되었고, 재발군에서는 60%의 환자에서 HCV-RNA의 음전이 지속적으로 유지되었다는 보고[16]가 있다. 본 연구에서도 비반응군과 재발군에서 각각 41.6%와 60%에서 치료 종료시 혈중 ALT치가 정상화 및 HCV-RNA의 음전이 유도되었으며 25%와 60%에서 지속적인 혈중 ALT치의 정상화가 유지되었다. 이는 고용량 인터페론의 장기 투여에 비해 반응률이 비슷하거나 높은 결과였다. 인터페론과 리바비린의 병용 투여시 그 작용 기전이 아직 밝혀지지는 않았으나 리바비린이 인터페론에 내성을 보이는 바이러스나 인터페론의 접근이 어려운 세포내의 바이러스에 작용하여 인터페론의 작용을 상승시키는 효과가 있을 것으로 추정한 보고[17]가 있다. 그러나 아직 비반응군에서 리바비린과 인터페론의 치료 효과에 대해서는 서로 다른 보고[18]가 계속되고 있으며 이들 환자를 대상으로 한 병용 치료에 대해서는 추시가 필요하리라 생각된다.

인터페론 치료에 대한 반응 유무를 예측하는 인자로는 치료 전의 HCV-RNA 양과 유전자아형으로 알려져 있으며 치료 전 HCV-RNA의 양이 적거나 Simmonds의 분류법상 1b형 이외의 유전자아형에서 인터페론의 치료 효과가 좋은 것으로 생각되고있다.[19] 그러나 인터페론 초치료의 비반응군이나 재발군에서의 병용 치료에 대한 예측인자에 대한 보고는 거의 없으며, 이는 현재까지의 보고가 적은 환자를 대상으로 한 실험 연구 수준이었기 때문으로 생각된다. 단지 Brillanti 등[12]의 보고에서는 재발군에서의 병용 치료에 있어서 치료 전 C형 바이러스의 유전자아형은 치료 반응에 의의있는 영향을 미치지 못하였다. 본 연구에서도 반응군과 비반응군 사이에서 연령, 성별, 치료 전 혈중 ALT치의 의의있는 차이를 관찰할 수 없었으며 치료 전 혈중 HCV-RNA양도 반응군의 경우 2.1±1.5×105 copies/mL로 비반응군의 3.6±3.6×105 copies/mL에 비해 의의있는 차이가 없었다. 그러나 본 연구 역시 대상 환자가 충분치 못하다는 한계를 지니고 있으며 추후 보다 많은 환자를 대상으로 한 병용 치료의 반응 예측인자에 대한 평가가 필요하리라 생각된다.

리바비린의 부작용으로는 경도의 용혈성 빈혈이 알려져 있으나 인터페론 단독 투여시에 비해 부작용의 정도가 더 심하지는 않은 것으로 평가되고 있다. 본 연구에서도 5예에서 경도의 빈혈이 관찰되었으나 이로 인해 치료가 중단되거나 리바비린의 용량을 감량한 경우는 없었으며 치료 종료 후 회복되었다.

이상으로 인터페론 단독 투여로 지속적인 치료 효과가 없는 환자에서 인터페론과 리바비린의 병용 투여는 유용하고 안전하리라 기대되며 보다 많은 대상에서의 연구가 필요하리라 생각된다.

요 약

목적: 인터페론은 만성 C형 간염에서 25%이하의 환자에서만이 지속적인 치료 효과를 기대할 수 있다. 그러나 현재 인터페론 단독 투여에 반응하지 않거나 치료 후 재발된 대다수 환자에서의 효과적인 치료 방법이 정립되어 있지 않은 형편이다. 이에 저자 등은 이들에서 인터페론과 경구용 nucleoside analogue인 리바비린의 병용 투여시 치료 성적을 알아보고자 본 연구를 시행하였다. 대상 및 방법: 만성 C형 간염으로 3백만 또는 6백만 단위의 알파 인터페론을 주 3회, 최소 12주 이상 투여 받았으나 치료 효과가 없었던 20명과 치료 종료 후 6개월 이내에 재발한 5명의 환자를 대상으로 하였다. 이중 18명에서는 450만 단위의 알파 인터페론을 주 3회씩 24주간 피하 주사하였으며, 리바비린을 매일 900 mg씩 24주간 경구 복용하였다. 나머지 7명은 대조군으로 특별한 치료를 시행 받지 않았다. 치료 전, 치료 기간 중, 그리고 치료 종료 후 6개월까지 매월 혈액학적 검사와 혈액 생화학적 검사를 시행하였으며 Amplicor™ HCV Monitor test를 사용하여 제조

사의 술식대로 치료 전과 치료 종료시 HCV-RNA**를 정량하였다. 결과: 치료군 중 치료 종료시 혈중** ALT**치가 정상화된 경우는** 8**명이었으며**(47.1%) **대조군에서는** 7**명 중** 1**명**(14.3%)**이었다. 그리고 치료군 중 혈중** ALT**치가 정상화된** 8**명의 경우 모두에서 치료 종료시 혈중** HCV-RNA**가 음전되었다. 치료 종료 후** 6**개월까지의 경과 관찰 중 치료군에서는** 6**명에서 혈중** ALT**치가 계속 정상이었으나 대조군에서는 치료 종료시 혈중** ALT**치의 정상 소견을 보였던 예가 없었다. 치료에 따른 반응군과 비반응군 사이에서 연령, 성별, 치료 전 혈중** ALT**치, 치료 전 혈중** HCV-RNA **양에 있어서 의의 있는 차이는 없었으며 반응 지속군에서의 치료 전** HCV-RNA **양이 재발군에 비해 낮은 경향을 보였다. 결론: 인터페론 단독 투여로 지속적인 치료 효과가 없는 환자에서 인터페론과 리바비린의 병용 투여는 유용하고 안전하리라 기대되며 보다 많은 대상에서의 연구가 필요하리라 생각된다.**

색인단어: 만성 C**형 간염, 인터페론, 리바비린, 비반응 및 재발군**

참 고 문 헌

1. **최 원, 한광협, 오순남 등. 만성** C**형 간염 환자에서 알파 인터페론 단독 치료 및 리바비린과의 병용치료 대한내과학회지** 1996;51(suppl 1):174.
2. **권소영, 연종은, 김진호, 박영태, 변관수, 이창홍. 만성** C**형 간염환자에서** Interferon-alpha **치료의 효과. 대한내과학회지** 1996;51:168-177.
3. Yoon SK, Kim SS, Park YM, et al. Predictive factors for beneficial response to interferon alfa therapy in chronic hepatitis C. Korean J Intern Med 1995;10:94-102.
4. Adams G, Casey DL, Trivedi M, et al. High dos induction therapy with interferon alfa 2b for chronic hepatitis C patients unresponsive to conventional therapy. Hepatology 1996;24(4 Pt 2):A273.
5. Cotler SJ, Gretch DR, Carithers RL Jr. Efficacy o escalating to daily interferon dosing in patients who do not respond to intermittent dosing regimen. Hepatology 1996;.24(4 Pt 2):A400.
6. Fuschi P, Almasio P, Di Marco V, et al. Should patients with chronic hepatitis C who relapse afte interferon (IFN) be retreated? J Hepatol 1997;26 (suppl 1):192.
7. Chow WC, Marcellin P, Martinot M, et al. Virolo gical factors are not predictive of sustained response to retreatment with interferon in patients with chronic hepatitis C. J Hepatol 1997;26(suppl 1): 192
8. Trepo C, Bailly F, Bizollon T. Treatment of chronic hepatitis C: another therapeutic option. Nephrol Dia Transplant 1996:11(suppl 4):62-64.
9. Reichard O, Andersson J, Schvarcq R, Weiland O Ribavirin treatment for chronic hepatitis C. Lance 1991;337:1058-1061.
10. Bodenheimer H, Lindsay KL, Davis GL, et al. To lerance and efficacy of oral ribavirin treatment o chronic hepatitis C: a multicenter trial. Hepatology 1994;20:A207.
11. Brillanti S, Garson J, Foli M, et al. A pilot study o combination therapy with ribavirin plus interferon alfa for interferon alfa-resistant chronic hepatitis C Gastroenterology 1994;107:812-817.
12. Brillanti S, Miglioli M, Barbara L. Combination antiviral therapy with ribavirin and interferon alfa in interferon alfa relapser and non-responders: Italian experience. J Hepatol 1995;23(suppl 2):13-16.
13. Lai MY, Yang PM, Kao JH, Wang JT, Lee HS Chen DS. Combination therapy of alfa-interferon and ribavirin in patients with chronic hepatitis C: an interim report. Hepatology 1993:18(4 part 2):A93.
14. Schvarcz R, Yun Z-B, Sonnerborg A, Weiland O Combined treatment with interferon alpha-2a and ribavirin for chronic hapatitis C in patients with a previous non-response or non-sustained response to interferon alone. J Med Virol 1995;46:43-47.
15. Schvarcz R, Ando Y, Sonnerborg A, Weiland O Combination treatment with interferon alfa-2b and ribavirin for chronic hepatitis C in patients who have failed to achieve sustained response to interferon alone: Swedish experience. J Heaptol 1995;23 (supple 2):17-21

16. Schalm SW, Brouwer JT, Chemello L, et al. Interferon-ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C. Dig Dis Sci 1996;41(suppl):131S-134S.
17. Chemello L, Cavalletto L, Bernardinello E, Guido M, Pontisso P, Alberti A. The effect of interferon alfa and ribavirin combination therapy in naive patients with chronic hepatitis C. J Hepatol 1995;23 (suppl 2):8-12.
18. Dienstag JL. The natural history of chronic hepatiti C and what we should do about it. Gastroenterology 1997;112:651-655.
19. Yoshioka K, Kakumu S, Wakita T, et al. Detection of hepatitis C virus by polymerase chain reaction and response to interferon alfa therapy: response to genotypes of hepatitis C virus. Hepatology 1992 16:293-299.