

# Hepatitis C – Tények és dilemmák

Lombay Béla ifj.

**A** korábban non-A, non-B, jelenleg hepatitis C- (HCV) néven ismert, fertőző, vírusos májgyulladás kórokozóját 1989-ben azonosították. Ismeretes, hogy a fertőzöttek mintegy 80%-ában a gyulladás idült formába megy át, majd évtizedek múlva ennek talaján májsugorodás és hepatocellularis carcinoma (HCC) alakulhat ki. Az utóbbi években egyre nagyobb hangsúlyt kaptak a fertőzés szisztémás, extrahepaticus megnyilvánulásai is. Nem teljes körű terápiás lehetőséget az alfa-interferon-alapú kezelés nyújt. 2002-től elsőként a pegilált interferon (PEG-IFN) + ribavirin (RBV) kombinációt alkalmazzuk, amellyel 50-55% körüli tartós vírusmentesség érhető el a zömmel 1b genotípusú, magyar betegek esetében, 12 hónapos kezeléssel. Optimális, nagy hatékonyságú terápia azonban továbbra sem áll rendelkezésünkre.

Jelen munkánk a betegség kivizsgálása, gondozása és kezelése során felmerülő, szakorvosok számára is problémát okozó kérdések ismertetésével foglalkozik.

## Diagnosztikai dilemmák

Magyarország Nyugat-Európához képest valamelyest alacsonyabb fertőzöttségi adatokat mutat, 0,7–1,0% körüli értékkel. A véradoi donorszűrés bevezetése (1992) óta a korábbi legfontosabb fertőzési út, a vérkészítménnyel történő infekció esélye drasztikusan csökkent. A szexuális úton és vertikálisan (anyáról magzatra) leírt terjedési módokkal az átvitel aránya 5% alatti. Korunk veszélye az intravénás droghasználattal, a tetoválással, testékszerrel történő fertőződés, továbbá a koinfekció hepatitis B-vel (HBV) és HIV-vel. Ellentétben a HBV-vel, a HCV-vel szemben nem áll rendelkezésre aktív védőoltás.

A szervezet vírussal való találkozását az anti-HCV ellenanyag jelenléte jelzi, az aktív vírusreplikáció pedig a HCV-RNS kimutatásával, polimeráz láncreakció (PCR) technikával igazolható. A kezelés előtt és alatt fontos a vírus mennyiségi vizsgálata és genotípusának meghatározása is.

A szöveti aktivitás lemerésének gold standardja változatlanul a májbiopszia. A szövettani vizsgálat által megállapított hisztológiai aktivitási index (HAI) alkalmas a staging (gyulladás) és a grading (fibrosis) mértékének megállapítására. A vizsgálatokkal kapcsolatos főbb álláspontokat az alábbiakban ismertetjük.

## Kiket szűrjünk?

Magyarországon a HCV-ellenanyag-szűrés csak a véradok esetében megoldott. Fontos a pozitív májfunkciós próbájú betegek hepatitisvírus-szerológiai vizsgálata (HBsAg, anti-HCV), ez jelenleg is erősen orvosfüggő. A tünetmentes és/vagy normális alanin-aminotranszferáz- (ALT) szinttel rendelkezők vizsgálata is ajánlott, ha az anamnézisben transzfúzió vagy műtét szerepel, illetve az egyén a rizikócsoportba tartozik. Pozitív esetben PCR-vizsgálat igazolhatja az aktív fertőzést. Ezeknek az egyéneknek a szűrése még megoldatlan, a droghasználók, a prostituáltak és egyéb veszélyeztetett csoportok vizsgálata nehézkes, az együttműködési készség minimális. A kiszűrt vírusmarker-pozitív egyéneket a hepatológiai centrumok – ezek száma hazánkban csaknem negyven – egyikebe kell irányítani.

---

A magyar betegpopuláció túlnyomórészt HCV-1b genotípussal fertőzött.

---

## Szükséges-e májbiopszia?

Szakmai körökben nem egységes a májbiopszia szükségességének megítélése (1–3). Támogatói azzal érvelnek, hogy a biokémiai és virológiai paraméterek nem nyújtanak tökéletes támpontot a szöveti folyamat súlyosságának (necroinflammatio, fibrosis) megítéléséhez, továbbá hogy fény derülhet egyéb májbetegségekre is (toxikus, alkoholos károsodás, tárolási betegségek, haemochromatosis stb.). A gyulladás mértéke bizonyosan nem mindig korrelál a szérum-ALT értékével (1, 4, 5). A fentebbiek miatt feltétlenül ajánlott a májbiopszia a normális ALT-szintű, PCR-rel HCV-RNS-pozitívnek bizonyult egyének esetében, különösen az 1. genotípusban. Olasz szerzők (6) viszonylag alacsony betegszám mellett úgy találták, hogy a HAI és a fibrosis pontérték (score) nem korrelál az ALT, a genotípus és a vírusszám eredményeivel emelkedett ALT esetében sem, valamint tartósan normális ALT-jű betegek esetében csak enyhe, legfeljebb közepes májkárosodást találtak, ezért ebben a csoportban nem javasolják a májbiopsziát.

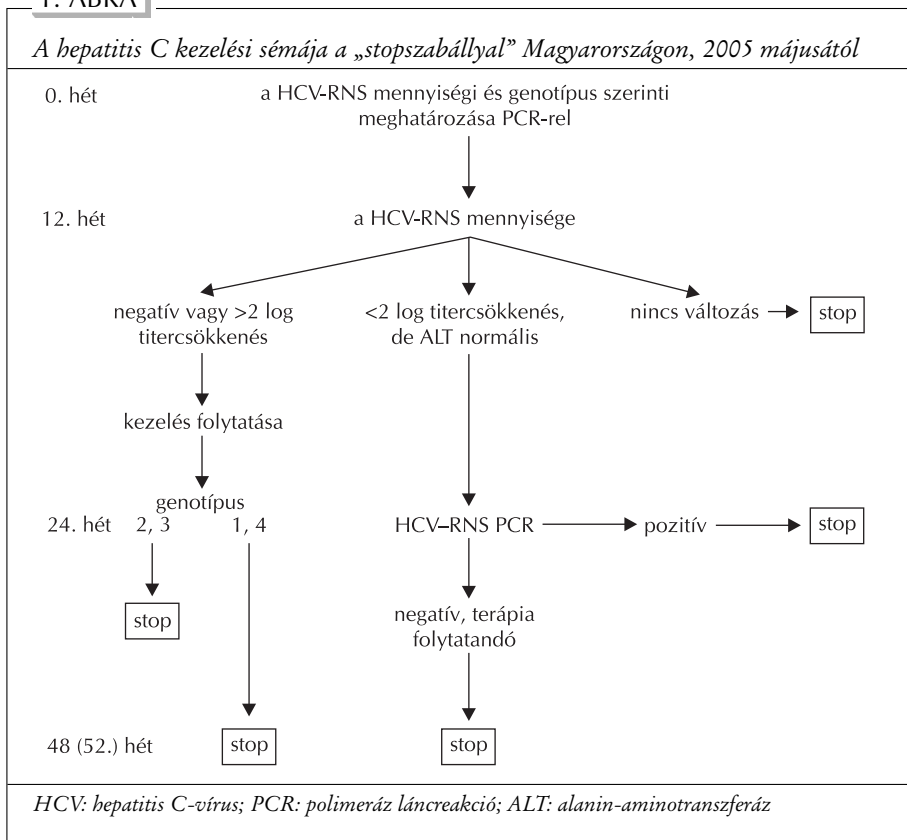
Saját gyakorlatunkban hasznosnak tartjuk és lehetőség szerint minden betegnél elvégezzük a vizsgálatot.

---

Levelezési cím: dr. Lombay Béla ifj., Szent Ferenc Kórház, Belgyógyászat;  
H-3529 Miskolc, Csabai kapu 42. E-mail: lombay@szferenc.hu

1. ÁBRA

A hepatitis C kezelési sémája a „stopszabállyal” Magyarországon, 2005 májusától



HCV: hepatitis C-vírus; PCR: polimeráz láncreakció; ALT: alanin-aminotranszferáz

A honi gyakorlatban nem rutin a kezelést követő kontrollbiopszia a hisztológiai válasz lemérésére (1. lejjebb!).

Meg kell-e határozni a genotípust?

Honi, reprezentatív adatok (7) szerint a magyar betegpopuláció – Nyugat-Európához és Észak-Amerikához hasonlóan – túlnyomórészt HCV-1b genotípussal fertőzött. A jelenleg érvényben lévő protokoll (1. ábra) szerint a kezelés megkezdésekor PCR-rel meghatározzuk a HCV-RNS mennyiségét és genotípusát, és az utóbbihoz adaptáljuk a terápia elvi időtartamát (8). Az utóbbi időben Nyugat-Európából származó megfigyelések genotípusváltásról számolnak be, amely a nagyszámú ázsiai bevándorlóval, illetve a drogfogyasztás és a tetoválás elterjedésével függhet össze. Bár Magyarországon is rutinszerű a genotípus meghatározása, jelentősége a homogenitás miatt kisebb, valamint az utóbbi időben fellépett finanszírozási problémák miatt is megkérdőjelezhető, noha a modern, költséghatékony kezelési elvek indokolhatják.

A kezelés dilemmái

Elsődleges terápiás cél a tartós vírusmentesség. Megítélésére a vérből történő víruskimutatás szolgál: tartós vírusválaszon a kezelés befejezését követő 24. héten végzett PCR-vizsgálat negatív eredményét értjük (SVR, sustained viral response). A kezelésben a bioké-

miai és szöveti válasz elérése másodlagos, de hasonlóan fontos cél; a májgyulladásának mérséklését, a fibrosis progressziójának lassítását, a májzsugorodás és a májrák megelőzését is kiemelkedő jelentőségűnek tekintjük. A kezelés szükséges időtartamának és sikerességének megállapításához a protokoll szerinti időszakos vírusmeghatározásokat alkalmazzuk (1. ábra); 2006-ban finanszírozási problémák miatt Magyarországon a vizsgálatok kivitelezése és emiatt a kezelési elvek betartása is nagy nehézségekbe ütközött.

A HCV-fertőzött betegeket több csoportba oszthatjuk: naiv betegeknek tekintjük a korábban (interferon)kezelést még nem kapottakat; visszaeső (relapszer) a korábban vírusválaszt mutató, de a kezelés befejezése után újra HCV-RNS-positívvá váló egyén; reagálnak vagy reszpondernek a vírusválaszt mutató, míg nonreszpondernek a kezelés alatt (végén) vírusválaszt nem mutató betegeket tekintjük. A válaszadás jellege a kezelés alatt meghatározott vírusszám alapján többféle lehet, ezt az 1. táblázatban mutat-

juk be. A kezelés alatti sikeres válaszkészség többkomponensű, amelyeket virális és gazdai (host) tényezőkre bonthatunk (2. táblázat). Ma a kezelés előtt az indikáció fennállása és a kontraindikációk kizárása után nem mérlegeljük a fentieket a terápia elindításához: az első választandó terápiás rezsim pegilált interferon-alfa és ribavirin kombinált alkalmazásából áll. A nemzetközi és hazai kezelési tapasztalatokat e folyóiratban magyar szerzők is összefoglalták (7, 9). Az alkalmazott készítmények, a fontosabb ellenjavallatok és egyedi elbírálást igénylő esetek, valamint a terápiás módosítást igénylő mellékhatások részletesen a ma érvényben lévő hazai protokollból ismerhetők meg (8). Komolyan mérlegelendő azoknak a betegeknek a kezelése, akiknél a várható haszon és eredményesség kérdéses, viszont a mellékhatások fellépése bizonyosnak tekinthető.

Normális ALT-szint: kezeljük a beteget vagy ne?

Egységes az álláspont a naiv, emelkedett ALT-szintű, PCR-positív betegek kezelési indikációjában ellenjavallat hiányában. Az újabb kutatási eredmények azonban azt is bizonyították, hogy nem ajánlott a normális ALT-értékű egyének rutinszerű kizárása a kezelésből. Jacobson és Zeuzem nagy betegszámú tanulmányukban vizsgálták az SVR elérésének meghatározó faktorait; az eredmények hasonlóak az emelkedett ALT-szintű betegekéhez (4, 5). A betegség súlyosságának megítélésében ezekben az esetekben a májbiopszia elvégzése nyújthat támpontot, bár ez is vitatott (6). Az inter-

## 1. TÁBLÁZAT

Az interferon-ribavirin kezelésre adott vírusválaszok típusai HCV-infekcióban

Gyors válaszadó	4. hét végén PCR-negatív, jó válaszkészség, SVR rövid kezelés mellett is jó eséllyel
Korai válaszadó	12. hét végén PCR-negatív vagy $>2 \log_{10}$ vírusszámcsökkenés, tartós kezelés mellett SVR jó eséllyel
Részleges és/vagy lassú válaszadó	bizonyos mérvű vírusszámcsökkenés és/vagy biokémiai válasz a terápia folyamán, tartós kezelés mellett is bizonytalan SVR
Nem reagáló	érdemi vírusválasz hiánya; SVR nem várható
Visszaeső	korábbi vírusválaszt követő ismételt PCR-pozitivitás

PCR: polimeráz láncreakció; SVR: sustained virological response (tartós vírusválasz)

## 2. TÁBLÁZAT

Az interferon-ribavirin kezelés iránti válaszkészség főbb tényezői HCV-infekcióban

Fontosabb kedvező virális faktorok	non-1 genotípus, alacsony vírusszám, HBV/HIV koinfekció hiánya
Fontosabb kedvező gázdai faktorok	rövid fertőzöttségi periódus/ fiatal életkor, női nem, alacsony testsúly, inzulinrezisztencia hiánya, fibrosis/cirrhosis/steatosis hiánya, teljes dóziszú tartós kezelés kivitelezhetősége, alkoholos vagy egyéb májbetegség hiánya, alacsony szöveti vastartalom

HBV: hepatitis B-vírus; HIV: humán immundeficienciavírus

feronterápia mind virológiai, mind biokémiai részpon-  
dereken csökkenti a hepatocellularis carcinoma kiala-  
kulásának gyakoriságát, valamint a tartósan normális  
ALT-szintű betegek 30%-ában válik szükségessé antivir-  
ális kezelés ötéves utánkövetésben (10). Egyre több  
ismeretünk van arról is, hogy a normális ALT-tartom-  
ányon belüli alacsonyabb értékek is kedvező faktor-  
nak tekinthetők, valamint felmerült a normáltartom-  
ány felső határának újragondolása (csökkentése) is,  
tekintettel a bővülő szövettani tapasztalatokra. A tar-  
tósan normális ALT-értékű, HCV-pozitív egyének szo-  
ros nyomon követése tehát feltétlenül javasolt, kezelé-  
se pedig egyénileg mérlegelendő.

Visszaesők és nem reagálók:  
ki igényel újkezelést?

A megítélést árnyalja az a tény, hogy a korábbi idő-  
szakban kezelt betegek jelentős része csak mono-  
terápiában (standard interferon) részesült és ezzel  
szemben bizonyult relapszernek vagy nonreszpon-  
dernek. Fried, Hadziyannis és Manns munkatársaival  
több multicentrikus, nemzetközi vizsgálatban bizonyí-  
tották a kombinált kezelés (standard vagy pegilált in-  
terferon+ribavirin) szignifikánsan magasabb SVR-t  
eredményező hatását (11–13), emiatt a korábban csak  
monoterápiában részesült nem reagálók ismételt, kom-  
binált kezelése ajánlott. Bonyolultabb a kérdés az  
előzőleg standard IFN+RBV kezelésben részesült  
relapszer vagy nonreszponder betegeknél, akiknél a  
PEG-IFN+RBV-vel ismételt kezelés genotípustól is  
függően csak részben hozott szignifikáns különbséget  
az SVR-arányban (11, 13), kedvező faktorok az ala-

csony vírusszám és gamma-GT-érték (14), több a lassú  
reszponder. Virológiai választ nem mutató betegekkel  
foglalkozik a HALT-C study, amelyben a peginterferon  
tartós adásának kedvező hatását vizsgálták a súlyos  
májkárosodás kialakulásának megelőzésére (15). A  
nonreszpondereken belül a virológiai válasz teljes hiá-  
nyát (null-reszponder) inkább vírusdeterminálnak,  
mint gázdai faktoroktól függőnek gondolják (16).

A kezelés időtartama: költséghatékonyság  
és szekunder prevenció együtt?

## Fókuszban a víruskinetika és a genotípus

Korunk gyógyítómunkájának meghatározó szemléle-  
te a bizonyítékokon alapuló orvoslás (EBM) mellett a  
költséghatékonyság. A gyakori finanszírozási problé-  
mák közepette a takarékoság alapgondolata könnyen  
akceptálható, hiszen a gyógyításban használt készít-  
mények ára (4–5 M Ft/év) ezt maxi-  
málisan indokolja. Jelenlegi tudásunk  
szerint a kevésbé reagáló 1. és 4. geno-  
típusú, nehezen kezelhető betegek  
esetében az optimális kezelési időtar-  
tam 48 (esetleg 72) hét, míg a 2. és 3.  
genotípusnál 24 hét terápia is nagy  
arányban sikeres (12, 15, 17, 18). A  
késői eredményeket illetően azonban  
megoszlanak a vélemények és nem  
egységesegek a szakmai állásfoglalások az 1. ábrán be-  
mutatott, illetve előbb részletezett kezelési elvekkél  
kapcsolatban. Sokan vitatják a kezelés korai felfüg-  
gését pusztán a virológiai-víruskinetikai (és bio-

Elsődleges  
célnak  
a huzamos  
vírusmentes-  
séget tartjuk.

kémiai) paraméterek alapján. A bizonyítékokon alapuló orvoslás szellemében a 12. héten meghatározott korai vírusválaszt (EVR, early viral response, 1. ábra) figyelembe vevő protokollt támogatók az úgynevezett prediktív értékek tapasztalatával és költséghatékony kezeléssel érvelnek (19–21), mivel a negatív predikción alapuló nonreszponder jelleg nagyon nagy arányban (95% felett) becsülhető EVR hiányában. Másrészt önmagában a 0. és 12. (esetleg 4.) heti vírusszám sem tekinthető abszolút prediktív tényezőnek, noha az egyik legfontosabb ezek között (22, 23). Magas vírusszám mellett létezik azonban csekély májkárosodás és fordítva. Egyes közlések (24) szerint a kezelés alatti vírusszám-változás nem az ALT-vel, hanem a fibrosisra jellemző

Nem ajánlott a normális ALT-értékű egyének rutinszerű kizárása a kezelésből.

gamma-GT-értékekkel függ össze. Zeuzem és munkatársai vizsgálatában a szintén támogatható és a jövő útjának tekintett, egyénre szabott kezelési sémák alkalmazása a víruskinetikához adaptálva nem javította az SVR-arányokat sem a PEG-IFN monoterápiás, sem a ribavirinnel kombinált csoportban (25). A fertőzött sejtek eliminációját serkentette a ribavirin dózisának emelése (12), ez viszont a mellékhatások gyakoriságát növelte. A közelmúltban publikált vizsgálatokban azt találták, hogy válogatott betegcsoportok (alacsony kiindulási vírusszám, továbbá a már a 4. héten vírusnegatívvá válók) esetében

Néhány lassú rezponder egyén esetében a kezelés idejekorán véget ér.

24 hetes kezelés is elegendő lehet a legnehezebben kezelhető 1b genotípusú betegekben is (26, 27). Bonyolítja a helyzetet a szisztémás (extrahepaticus) manifesztációk jelenléte, amely nem bizonyosan korrelál a májbaj súlyosságával, itt a kezelés időtartama teljesen egyénre szabott kell, hogy legyen. A komoly problémát tehát az jelenti, hogy néhány lassú rezponder egyén esetében a kezelés idejekorán véget ér; a másik oldalról viszont a komoly finansziális vonzattal járó kezelést nonreszponder esetben forszírozva a jól reagáló betegek terápiája késhet vagy maradhat el. Ugyancsak válogatott lassú reagálók esetében 72 hetes kombinált kezelés viszont javuló SVR-t eredményezett (18). A kezeléseket kivitelező hepatológusok számára nem könnyű feladat ezen gyakran módosuló szempontoknak a betegek felé történő kommunikálása, különösen ma, amikor az internet révén a páciensek tájékozottsága jelentősen javult.

A megfigyelések a tartós kezelés szerepét hangsúlyozzák a víruskinetikai alapú kezelési elvekkel szemben.

Ugyancsak nagyon fontos kérdés a terápiás adherencia, amelyen a betegek kezeléshez való kötődését és együttműködését értjük; e tényezők nagyobb tanulmányban tartós kezelés mellett jelentősen befolyásolták az SVR elérését (28). Az életminőséget a rez-

ponder jelleg függvényében vizsgáló tanulmányok általában a vírusválaszt mutató betegek jobb életminőségi mutatóit találták (29).

*A sikeres prevenció kulcsa a tartós kezelés?*

A teljes HCV-fertőzött populációban a májcirrhosis valószínűsége 20% körüli, a HCC relatív rizikója pedig mintegy 20–50-szeres a nem fertőzöttekhez képest. A tartósan alfa-interferonnal kezelt nem reagálók körében végzett ismételt májbiopsziás vizsgálatok a gyulladásoz aktivitás jelentős csökkenését és a fibrosis lassulását mutatták, hasonlóan a rezponderekhez; ez bizonyosan csökkenti a cirrhosis és a hepatocellularis carcinoma kialakulásának valószínűségét (10, 30, 31). Virologiailag nonreszponder, de a kezelést követően biokémiai választ mutatókban lényegesen alacsonyabb HCC-incidencia jelentkezett, főleg férfi és idős betegek körében (32). A súlyosabb fibrosis a már kezeltékben is magasabb HCC-frekvenciával jár (33). A kezelés utáni magasabb kockázat további főbb tényezői: 65 év feletti életkor és alkoholos májbetegség egyidejű jelenléte (34). Ezek a megfigyelések a tartós kezelés szerepét hangsúlyozzák a víruskinetikai alapú kezelési elvekkel szemben: magunk megfontolandónak tartjuk a kevés kedvező faktorról, általában hosszú fertőzöttségi periódussal és 1b genotípussal bíró magyar populáció egységes 48 hetes kezelési elvét, illetve a fentebb már tárgyalt egyénre illesztett terápiás elvek bevezetését. A jelenleg mintegy 50%-os SVR-arány feltétlenül javítandó. Magának a gyógyulás szónak a használatát pedig megkérdőjelezheti az a közlemény, amelyben kanadai szerzők spontán vagy sikeres gyógyszeres eradikációt követően a perifériás vér mononukleáris sejteiben rendkívül alacsony mértékben, de perzisztáló HCV-genomot észleltek a vizsgált minták 100%-ában, bár valamennyi beteg PCR-negatív volt (35). Terminológiailag tehát helyesebb lenne a tartós vírusmentesség vagy remisszió kifejezés alkalmazása, ez utóbbi pedig a rendelkezésre álló adatok szerint egyenesen arányosnak tűnik a kezelés időtartamával. A jövő útja a kevés mellékhatással és optimális hatékonysággal adható készítmények alkalmazása (proteázgátlók, újabb nukleozidanalógok, polimerázinhibitorok, timozin) lehet.

## Összegzés

A krónikus C-vírus hepatitis optimális és sikeres kezelése továbbra sem tekinthető teljes mértékben megoldottnak, ugyanakkor jelentős javulás észlelhető a tartós vírusválasz eredményeiben, döntően az utóbbi hat-nyolc év kezelési sémáinak alkalmazásával. Nagy betegpopulációkat érintő prospektív vizsgálatok szükségesek a mind betegoldalról, mind költséghatékonyág szempontjából legalkalmasabb, egyénre szabott kezelési módszerek kidolgozására. A primer prevenció, azaz a fertőzés megelőzése mellett fontos a

szekunder prevenció, vagyis a súlyos szövődmények (cirrhosis, hepatocellularis carcinoma) kialakulásának megelőzése is; erre ma legalkalmasabb a pegilált interferonnal és ribavirinnel végzett kombinált kezelés. Szükséges a kezelés során jelentkező mellékhatások nyomon követése, a betegekkel folytatott gyakori konzultáció. Folyamatban van olyan terápiás eljárások, új gyógyszerek kifejlesztése, amelyek az eddigieknél kevesebb mellékhatással és nagyobb effektivi-

tással alkalmazhatók a krónikus C-vírus hepatitis kezelésében.

#### Köszönetnyilvánítás

Köszönet illeti a Roche céget a Roche Magyarország Kft. pályázatán 2005-ben első díjat nyert dolgozat aktualizált formájának elkészítéséhez nyújtott támogatásért. A szerző ugyancsak köszönetét fejezi ki Rácz Zsuzsannának a kézirat elkészítésében nyújtott segítségével.

#### IRODALOM

1. Pár A. Hepatitis C vírus infekció – 12 év után. Haladás a krónikus C hepatitis terápiájában. *Orv Hetil* 2002;48:2667-74.
2. Poynard T, Yuen MF, Ratzou V, et al. Viral hepatitis C. *Lancet* 2003;362(9401):2095-100.
3. Saadeh S, Cammell G, Carey WD, et al. The role of liver biopsy in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001;33(1):196-200.
4. Jacobson IM, Ahmed F, Russo MW, et al. Interferon alpha-2b and ribavirin for patients with chronic hepatitis C and normal ALT. *Am J Gastroenterol* 2004;99(9):1700-705.
5. Zeuzem S, Diago M, Gane E, et al. Peginterferon-alfa2 (40 kilodalton) and ribavirin in patients with hepatitis C and normal aminotransferase levels. *Gastroenterology* 2004;127:1724-32.
6. Pasquale G, Sagnelli E, Coppola N, Scarano F, Scolastico C, Sagnelli C, et al. Usefulness of liver biopsy in patients with hepatitis C virus chronic infection and persistently normal aminotransferase levels. *Infez Med* 2003;11(1):11-7.
7. Gervain J, Nemesánszky E, Csepregi A. A krónikus C hepatitis kezelésének újabb lehetőségei: a pegilált interferonok. *LAM* 2003;13(7):521-6.
8. Protokoll a chronicus vírus hepatitisek antivirális kezelésére. Magyar Gasztroenterológiai Társaság és Szakmai Kollégium, Infektológiai Szakmai Kollégium Hepatitis Bizottság 2004. szeptember–2005. május.
9. Tornai I, Dalmi L, Gervain J, Horváth G, Nagy I, Nemesánszky E, et al. A pegilált interferon alfa-2a- és ribavirinkezelés hatékonysága krónikus C-vírus hepatitises betegekben. *LAM* 2005;15(11):807-13.
10. Okanue T, Minami M, Makiyama A, Sumida Y, Yasui K, Itoh Y. Natural course of asymptomatic hepatitis C virus-infected patients and hepatocellular carcinoma after interferon therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3(10Suppl2):S89-91.
11. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C infection. *New Engl J Med* 2002;347:975-82.
12. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR and the Pegasis International Study Group. Peginterferon alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140(5):345-55.
13. Manns MP, McHutchinson JG, Gordon SC, et al. Peginterferon-alfa2b plus ribavirin compared with interferon-alfa2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358(9286):958-65.
14. Taliani G, Gemignani G, Ferrari C, Aceti A, Bartalozzi D, Blanc PL, et al. Pegylated interferon alfa-2b plus ribavirin in the retreatment of interferon-ribavirin nonresponder patients. *Gastroenterology* 2006;130(4):1098-106.
15. Shiffman ML, DiBisceglie AM, Lindsay KL, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C who have failed the prior treatment. *Gastroenterology* 2004;126:1015-23.
16. Di Bisceglie AM, Fan X, Chambers T, Strinko J. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and hepatitis C viral kinetics during antiviral therapy: the null responder. *J Med Virol* 2006;78(4):446-51.
17. Cornberg M, Huppe D, Wiegand J, et al. Treatment of chronic hepatitis C with PEG-interferon alpha-2b and ribavirin: 24 weeks of therapy are sufficient for HCV genotype 2 and 3. *Z Gastroenterol* 2003;41(6):517-22.
18. Berg T, von Wagner M, Nasser S, Sarrazin C, Heintges T, Gerlach T, et al. Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1: comparing 48 versus 72 weeks of peginterferon alfa-2a plus ribavirin. *Gastroenterology* 2006;130(4):1086-97.
19. Carlsson T, Reichard O, Norkrans G, et al. Hepatitis C virus RNA kinetics during the initial 12 weeks treatment with pegylated interferon-alpha 2a and ribavirin according to virological response. *J Viral Hepat* 2005;12(5):473-80.
20. Davis GL, Wong JB, McHutchinson JG, et al. Early virologic response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38(3):645-52.
21. Napoli N, Giannelli G, Parisi CV, et al. Predictive value of early virological response to treatment with different interferon-based regimens plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *New Microbiol* 2005;28(1):13-21.
22. Berg T, Sarrazin C, Herrmann E, et al. Prediction of treatment outcome in patients with chronic hepatitis C: significance of baseline parameters and viral dynamics during therapy. *Hepatology* 2003;37(3):600-609.
23. Ferenci P, Fried MW, Shiffman ML, Smith CI, Marinos G, Goncalves FL Jr, et al. Predicting sustained virological responses in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon-alfa2a (40 KD)/ ribavirin. *J Hepatol* 2005;43(3):425-33.
24. Kronenberger B, Herrmann E, Micol F, von Wagner M, Zeuzem S. Viral kinetics during antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C and persistently normal ALT levels. *Hepatology* 2004;40(6):1442-9.
25. Zeuzem S, Pawlotsky JM, Lukasiewicz E, von Wagner M, Goulis I, Lurie Y, et al. International, multicenter, randomized, controlled study comparing dynamically individualized versus standard treatment in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2005;43(2):250-57.
26. Zeuzem S, Buti M, Ferenci P, Sperl J, Horsmans Y, Ciancra J, et al. Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with genotype 1b and low pretreatment viraemia. *J Hepatol* 2006;44(1):97-103.
27. Jensen DM, Morgan TR, Marcellin P, Pockros PJ, Reddy KR, Hadziyannis SJ, et al. Early identification of HCV genotype 1 patients responding to 24 weeks peginterferon alfa-2a (40 KD)/ ribavirin therapy. *Hepatology* 2006;43(5):954-60.
28. McHutchinson JG, Manns M, Patel K, et al. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype1-infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002;123:1061-9.
29. Hassanein T, Cooksley G, Sulkowski M, et al. The impact of peginterferon-alfa2a plus ribavirin combination therapy on health-related quality of life in chronic hepatitis C. *J Hepatology* 2004;40(4):675-81.
30. Camma C, Di Bona D, Schepis F, et al. Effect of peginterferon alfa-2a on liver histology in chronic hepatitis C: a meta-analysis of individual patient data. *Hepatology* 2004;39(2):333-42.
31. Soga K, Shibasaki K, Aoyagi Y. Effect of interferon on incidence of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C. *Hepatogastroenterology* 2005;52(64):1154-8.
32. Kasahara A, Hayashi N, Mochizuki K, Hiramatsu N, Sasaki Y, Kakamu S, et al. Clinical characteristics of patients with chronic hepatitis C showing biochemical remission, without hepatitis C virus eradication, as a result of interferon therapy. The Osaka Liver Disease Study Group. *J Viral Hepat* 2000;7(5):343-51.
33. Kim KI, Sasane N, Taniguchi M, Mita K, Kim SR, Tanaka K, et al. Prediction of efficacy of interferon treatment of chronic hepatitis C and occurrence of HCC after interferon treatment by a new classification. *Intervirology* 2005;48(1):52-8.
34. Tokita H, Fukui H, Tanaka A, Kamitsukasa H, Yagura M, Harada H, et al. Risk factors for the development of hepatocellular carcinoma among patients with chronic hepatitis C who achieved a sustained virological response to interferon. *Therapy J Gastroenterol Hepatol* 2005;20(5):752-8.
35. Pham T, MacParland SA, Mulrooney PM, et al. Hepatitis C virus persistence after spontaneous or treatment-induced resolution of hepatitis C. *J Virol* 2004;78(11):5867-74.