

Normális szérumszintű, krónikus C-vírus hepatitisben szenvedő betegek kombinált antivirális kezelésével szerzett tapasztalataink

Horváth Gábor, Tolvaj Gyula, Halász Tünde, Stotz Gyula

OUR EXPERIENCE WITH COMBINED ANTIVIRAL TREATMENT IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C WITH PERSISTENTLY NORMAL ALANINE AMINOTRANSFERASE LEVELS

BEVEZETÉS – A krónikus hepatitis C-vírus-fertőzés időtartama alatt az alanin-aminotranszferáz- (ALT-) érték a fertőzöttek egy részénél mindvégig normális lehet. Ez utóbbi esetben sem zárható ki – akár jelentős gyulladási aktivitással járó – krónikus C hepatitis fennállása. Vizsgálatunkban e betegek kezelésével szerzett tapasztalatainkat dolgoztuk fel.

BETEGEK ÉS MÓDSZER – A hisztológiailag igazolt krónikus C hepatitisben szenvedő betegek kombinált antivirális kezelésben részesültek: pegilált interferon (alfa-2a heti $1 \times 180 \mu\text{g}$; illetve alfa-2b heti $1 \times 1,5 \mu\text{g}/\text{tkg}$) és ribavirin (napi 800–1200 mg), 48–52 hétig. Huszonegy beteg (14 nő, hét férfi, életkor: 20–54, átlagéletkor: 38 év) alanin-aminotranszferáz-értéke a megfigyelési időszakban (\geq hat hónap) nem haladta meg a normális érték felső határát (40 U/l). Hepatitis C-vírus-genotípusuk: 1b: 19, 3-as: két eset. Hepatitis-aktivitási indexük: $3,7 \pm 1,75$, a fibrosisindexük: $0,9 \pm 0,64$, kezelés előtti vírustiterük $1,18 \pm 1,12 \times 10^6$ IU/ml, alanin-aminotranszferáz-értékük: $33,51 \pm 7,2$ U/l volt. Kontrollként válogatás nélkül az utolsó 100, kóros alanin-aminotranszferáz-értékű, kezelésbe vont és már értékelhető eredményű beteg (utánkövetési idő: \geq hat hónap) adatai szolgáltak: a kontrollcsoportba 41 nő és 59 férfi (életkor: 18–65, átlagéletkor: 45,65 év) került. Genotípus: 1-es: 98, 3-as: két eset. Hepatitis-aktivitási indexük: $5,44 \pm 4,03$, stage: $1,29 \pm 1,00$, a kezelés előtti vírustiterük: $4,13 \pm 6,25 \times 10^6$ IU/ml volt.

EREDMÉNYEK – A kezelés végén a vizsgálati csoportban valamennyi beteg hepatitis C-vírus-RNS-negatív volt, és egy beteg kivételével a hat hónapos utánkövetési idő végén is azok maradtak (tartós virológiai válasz: 20/21). A kontrollcsoportban ez 36%-nak bizonyult. A vizsgálati csoportban az alanin-aminotranszferáz-szint a kezelés végére szignifikánsan csökkent ($33,51 \pm 7,2$ versus $15,26 \pm 4,9$ U/l – $p < 0,001$), és ez – az egy visszaeső eset kivételével – az utánkövetés alatt is változatlan maradt.

INTRODUCTION – Persistently normal alanine aminotransferase levels, which occur in a fraction of patients chronically infected with hepatitis C virus, do not rule out the presence of chronic hepatitis C, even of that with advanced inflammation and fibrosis. Here we report our results of the treatment of these patients.

PATIENTS AND METHODS – Patients with histologically confirmed chronic hepatitis C received combined antiviral treatment with pegylated interferon (alfa-2a $1 \times 180 \mu\text{g}/\text{week}$ or alfa-2b $1 \times 1.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{week}$) and ribavirin (800–1200 mg/day) for 48–52 weeks. The alanine-aminotransferase levels of 21 patients (14 females, 7 males, age: 20–54, mean 38 years) did not reach the upper limit of normal (40 U/l) during the period of observation (≥ 6 months). There were 19 and 2 cases with hepatitis C virus genotype 1b and 3, respectively. The patients' hepatitis activity index was 3.7 ± 1.75 , fibrosis score: 0.9 ± 0.64 , baseline viral titer: $1.18 \pm 1.12 \times 10^6$ IU/ml, alanine-aminotransferase level: 33.51 ± 7.2 U/l. The last 100 unselected patients with elevated alanine-aminotransferase levels enrolled in treatment for chronic hepatitis C and who were followed for at least 6 months served as the control group with the following parameters: 41 females and 59 males (age: 18–65, mean: 45.65 years), viral genotypes: 98 and 2 cases of type 1 and 3, respectively, hepatitis activity index: 5.44 ± 4.03 , stage: 1.29 ± 1.00 , baseline viral titer: $4.13 \pm 6.25 \times 10^6$ IU/ml.

RESULTS – In the study group, all patients were hepatitis C virus RNA negative at the end of the treatment and with one exception remained so by the end of the 6-month follow-up period (20/21), while the sustained virologic response was 36% in the control group. The pretreatment normal alanine aminotransferase level decreased significantly (15.26 ± 4.9 vs 33.51 ± 7.2 U/l, $p < 0.001$) by the end of the treatment, and remained at this level during the follow-up in all except one relapse case.

KÖVETKEZTETÉSEK – A normális alanin-aminotranszferáz-szintű betegek rendkívül jól reagálnak a kombinált antivirális kezelésre. Ezt magyarázhatja a betegek viszonylag fiatalabb életkora, a nők nagyobb aránya, az alacsony kiindulási vírustiter, a kevésbé előrehaladott májbetegség (alacsonyabb gyulladási aktivitás és minimális vagy hiányzó fibrosis).

Krónikus hepatitis C-vírus-fertőzés és normális alanin-aminotranszferáz-szint esetén javasoljuk májbiopszia végzését, és krónikus C hepatitis igazolódása esetén kombinált antivirális kezelést, még alacsony gyulladási aktivitás és minimális vagy hiányzó fibrosis esetén is. Tapasztalataink alátámasztják azokat az irodalmi adatokat, amelyek alapján a szérumszint normális felső határértékének újragondolása szükségesnek tűnik.

**krónikus C hepatitis,
normális szérumszintű alanin-aminotranszferáz-szint,
antivirális kezelés, vírustiter, szövettan**

CONCLUSION – The efficacy of the combined antiviral treatment is high in patients with persistently normal alanine aminotransferase levels, possibly due to the relatively younger age, the higher proportion of females, the lower baseline viral titer, and the less advanced liver disease (lower inflammatory activity and less or absent fibrosis) observed in this group. Combined antiviral treatment is recommended for patients with histologically confirmed chronic hepatitis C with normal alanine aminotransferase levels, even with mild inflammatory activity and minimal or absent fibrosis in the liver tissue. The previous suggestions based on published evidence to revise the upper limit of the normal range of alanine aminotransferase level are supported by the results of this study.

**chronic hepatitis C,
normal serum alanine-aminotransferase level,
antiviral treatment, viral load, liver histology**

dr. Horváth Gábor (levelező szerző/correspondent), dr. Tolvaj Gyula:
IRM (BM) Központi Kórház és Intézményei, I. Belgyógyászati Osztály/
1st Department of Internal Medicine, Central Hospital of the Ministry of the Interior;
H-1025 Budapest, Vend utca 24. E-mail: gbhorvath@t-online.hu
dr. Halász Tünde, dr. Stotz Gyula: IRM (BM) Központi Kórház és Intézményei,
Patológiai Osztály/Department of Pathology, Central Hospital of the Ministry of the Interior;
Budapest

Érkezett: 2007. augusztus 3. Elfogadva: 2007. október 9.

A krónikus hepatitis C-vírus- (HCV-) fertőzés világszerte jelentős egészségügyi problémát okoz. Epidemiológiai adatok alapján, óvatos becslés szerint is, Magyarországon körülbelül 70-80 000 krónikus HCV-fertőzöttel kell számolnunk. A krónikus HCV-fertőzés okozta krónikus C hepatitis (CHC) progrediáló májbetegség, amely az esetek jelentős részében májcirrhosis kialakulásához vezet, és jelentősen fokozza a hepatocellularis carcinoma (HCC) kialakulásának kockázatát.

A krónikus hepatitis C-vírus-fertőzés az esetek döntő többségében teljesen panasz- és tünetmentesen zajlik. Általában véletlenszerűen, szűrés (például véradás) során észlelt hepatitis C-vírus elleni antitest- (anti-HCV-) szeropozitivitás, vagy más okból végzett vizsgálat során felmerülő májkárosodás gyanúja – leggyakrabban kóros laboratóriumi értékek – alapján ismerik fel. A vírushepatitisek által okozott májkárosodás esetén a szérumszintű alanin-aminotranszferáz (ALT = GPT) emelkedése a jellemzőbb, mint az aszpartát-aminotranszferázé (AST = GOT). A krónikus hepatitis C-vírus-fertőzés időtartama alatt az ALT-érték konzekvensen vagy intermittálóan meghaladhatja a normális érték felső határát, de a fertőzöttek egy részénél mindvégig ez alatt lehet (normális ALT – nALT). Irodalmi adatok és saját vizsgálataink is azt igazolták,

hogy e betegek esetében az nALT-szint nem zárja ki – akár jelentős gyulladási aktivitású, fibrosissal járó – krónikus C hepatitis fennállását (1–7). E tapasztalatoknak köszönhető a terápiás szemléletváltás: az utóbbi néhány évben egyre inkább elfogadottá válik az antivirális kezelés a normális ALT-értékű, krónikus C hepatitises betegek esetében is (8, 9). A kezdeti interferon- (IFN-) monoterápiával elért szerényebb eredmények után (10), a pegilált interferon (PEG-IFN) és ribavirin (RBV) kombináció hatásossága megegyező volt az emelkedett ALT-szintű betegek kezelésénél észlelten (7, 11). A klinikai vizsgálatok alapján a PEG-IFN α -2a (40 kD) + RBV kombinációt törzskönyvezték is ebben az indikációban (N-ALT Commission Decision: 2004. október 29.).

A kezelés eredményességét a tartós virológiai válasz (SVR, sustained virological response) jelzi, amely alatt azt értjük, hogy a hepatitis C-vírus a kezelés befejezése után hat hónappal sem mutatható ki a beteg szérumból.

Munkacsoportunk az anti-HCV-szeropozitivitás miatt kiszűrt véradók és családtagjaik vizsgálatának tapasztalatai alapján (5) már az 1990-es évek végén javasolta és – az Interferon Terápiás Bizottság jóváhagyásával – végezte is a hisztológiailag igazolt krónikus C hepatitisben szenvedő normális ALT-értékű betegek anti-

virális kezelését. Jelen munkánkban az e betegek kezelésével szerzett tapasztalatainkat dolgoztuk fel. Eredményeinket emelkedett ALT-értékű, krónikus C hepatitisben szenvedő betegeinkből álló kontrollcsoporthoz hasonlítottuk.

Betegek és módszer

Centrumunkban a szakmai protokoll ajánlásával összhangban a következő vizsgálati és kezelési eljárást alkalmaztuk: a hepatitis C-vírus-positívitás észlelése után legalább hat hónapos megfigyelés következett a hepatitis C-vírus-fertőzés krónikus voltának bizonyítására, ezalatt három-hat alkalommal hátaóztuk meg az ALT-szintet. Krónikus hepatitis C-vírus-fertőzés esetén májbiopsziát végeztünk. Hisztológiailag is igazolt krónikus C hepatitisben szenvedő betegeink kombinált antivirális kezelésben részesültek az érvényes szakmai protokoll ajánlásainak megfelelően: PEG-IFN (alfa-2a heti 1×180 µg; illetve alfa-2b heti 1×1,5 µg/ttkg) és ribavirin (napi 800–1200 mg) 48–52 hétig.

Huszonegy beteg (14 nő, hét férfi, életkor: 20–54, átlagéletkor: 38 év) ALT-értéke a megfigyelési időszakban nem haladta meg a normális érték felső határát (40 U/l). HCV-genotípusuk 19 esetben 1b, két esetben 3-as volt. A hisztológiai vizsgálat minden esetben krónikus C hepatitiset igazolt, a hepatitisaktivitási index (HAI): 1–8, átlag: 3,7±1,75, a fibrosisscore (stage – METAVIR F0–F4): 0–2, átlag: 0,9±0,64 volt. A betegek kezelés előtti hepatitis C-vírus-RNS-titere átlag 1,18±1,12×10⁶ IU/ml (PCR: polymerase chain reaction, Roche, Cobas® TaqMan), ALT-értéke átlag 33,51±7,2 U/l volt.

Kontrollként válogatás nélkül az utolsó 100, kóros ALT-értékű, kezelésbe vont és már értékelhető (legalább hat hónapos utánkövetési idővel rendelkező) beteg eredményeit vizsgáltuk és elemeztük. E csoportba 41 nő és 59 férfi (életkor: 18–65, átlagéletkor: 45,65 év) került. HCV-genotípusuk: 98 esetben 1-es, két esetben 3-as volt. A májpunktátum hisztológiai vizsgálatának eredménye: HAI: 1–18, átlag: 5,44±4,03, stage: 1–3, átlag: 1,29±1,00, a kezelés előtti vírustiterük: 4,13±6,25×10⁶ IU/ml volt. A kezelés előtti alacsony HCV-RNS-titer (LVL, low viral load) igen fontos – a genotípus után a második legjelentősebb – prediktív faktora a tartós virológiai válasznak (12). Ebből a szempontból is összehasonlítottuk a két csoportot. Az LVL és a magas, kezelés előtti vírustiter (HVL, high viral load) optimális határértéke különböző közleményekben 400 000, 600 000, 800 000 IU/ml (13–16). Esetünkben bármelyik határértéket tekintjük, a normális ALT-értékű betegek között lényegesen nagyobb arányban észleltünk alacsony HCV-RNS-titert (33 versus 16%, 38 versus 24%, illetve 52 versus 29%; 400 000, 600 000, illetve 800 000 IU/ml határérték esetén).

1. TÁBLÁZAT

A normális ALT-értékű betegek (n=21) kezelésének eredményei

	Virológiai válasz		Betegek aránya
	HCV-RNS-positív beteg (fő)	HCV-RNS-negatív beteg (fő)	
A kezelés végén EVR	0	21	21/21
Az utánkövetés végén (6. hónap) SVR	1	20	20/21

EVR: virológiai válasz a kezelés végén; HCV: hepatitis C vírus; nALT: normális alanin-aminotranszferáz-szint; SVR: tartós virológiai válasz

Eredmények

Az egyéves kezelés után PCR vizsgálattal valamennyi normális ALT-értékű beteg hepatitis C-vírus-RNS-negatív volt, és egy beteg kivételével a hat hónapos utánkövetési idő végén is azok maradtak (SVR: 20/21) (1. táblázat).

A kontrollcsoportban a tartós virológiai válasz 36%-nak bizonyult (1. ábra).

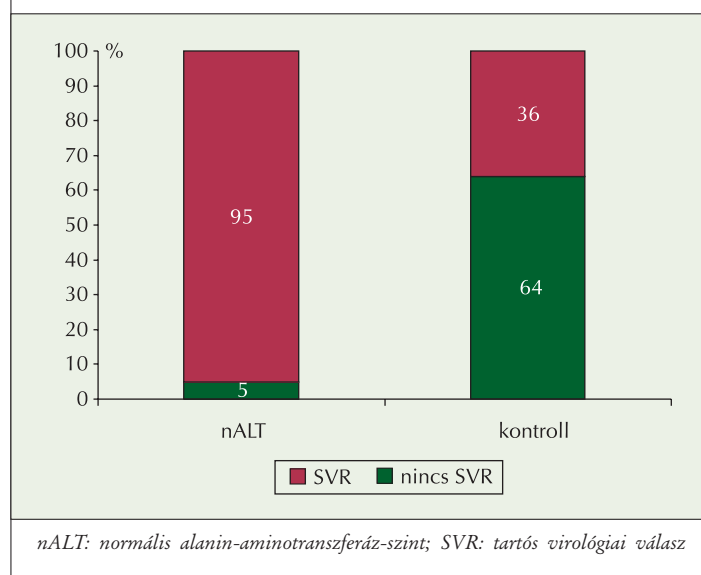
A normális ALT-értékű csoport ALT-szintje a kezelés végére szignifikánsan kevesebb mint a kiindulási érték felére csökkent (33,51±7,2 versus 15,26±4,9 U/l – p<0,001) (2. ábra), és ez a csökkenés – az egy visszaeső eset kivételével – az utánkövetés alatt is változatlan maradt.

Megbeszélés

A normális ALT-értékű krónikus hepatitis C-vírus-fertőzött egyének „tünetmentes hordozó” voltát, és ebből következően antivirális kezelésük szükségtelenségét az utóbbi években számos közlemény cáfolta,

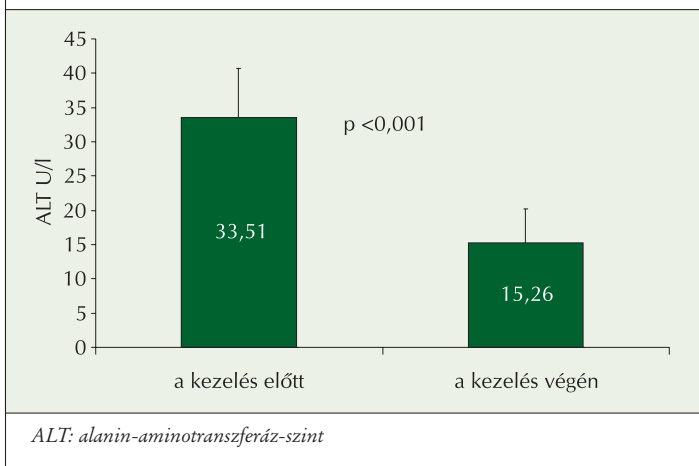
1. ÁBRA

A tartós virológiai válasz két betegcsoportban



2. ÁBRA

Az ALT-értékek átlaga



vagy legalábbis megkérdőjelezte. Munkacsoportunk már hivatkozott vizsgálatában 79, anti-HCV-szeropozitivitás miatt kiszűrt, igazoltan krónikus HCV-fertőzésben szenvedő betegen végzett májbiopsziát. Közülük 25 beteg volt normális ALT-értékű. Hisztológiai vizsgálatuk minden esetben krónikus C hepatitiszt igazolt, egy esetben súlyos (HAI >9), egy esetben közepesen súlyos (HAI: 7–9), 14 esetben mérsékelten súlyos (HAI: 3–6), kilenc esetben enyhe (HAI <3) elváltozás igazolódott (5). Egy spanyol munkacsoport krónikus HCV-fertőzésben szenvedő, normális ALT-értékű betegek 41%-ában észlelt előrehaladott fibrosist (F >2) (1). Kínai szerzők kezelés nélkül 40, normális ALT-értékű beteg 22,5%-ában észlelték a hisztológiai kép, a fibrosis progresszióját átlagosan hatéves követés után végzett kontrollbiopszia során (2), míg 82, normális ALT-értékű krónikus C hepatitiszes beteg nyolcéves utánkövetése során az esetek 7,3%-ában észlelték dekompenzált májcirrhosis kialakulását (3).

E betegcsoport kezelése során kezdetben elért szerényebb eredmények a kétkedők álláspontját erősítették, azonban a pegilált interferon-ribavirin kezelés eredményessége döntő áttörést hozott. Kétszázötven HCV 1-es genotípusú, normális ALT-értékű, krónikus C hepatitiszes beteg egyéves kezelésével 40%-os tartós virológiai választ sikerült elérni (7).

Saját eredményeink lényegesen jobbák a normális ALT-értékű betegek esetében, mint a kontrollcsoportban; ezt – legalábbis részben – magyarázhatja e betegek fiatalabb életkora, a nők magasabb aránya (67%), az alacsonyabb kiindulási vírustiter, a kevésbé előrehaladott májbetegség (alacsonyabb gyulladási aktivitás és minimális vagy hiányzó fibrosis), és az – előzőekből következően is valószínűsíthető – rövidebb ideje fennálló betegség.

Feltűnően jobbák az eredményeink, mint a már hivatkozott nagy nemzetközi, nyílt, randomizált, kontrollált vizsgálatban elérték. Nyilvánvaló, hogy a lényegesen kisebb esetszám (21 versus 210) eleve nem teszi lehetővé messzemenő következtetések levonását, és önmagában is magyarázhatja a tartós virológiai válasz arányában a két csoport közötti igen jelentős eltérést.

Saját, jobb eredményeinket – ezen túlmenően, legalábbis részben – magyarázhatja még betegek fiatalabb életkora (38 ± 10 versus $43,9 \pm 9,7$ év) és alacsonyabb fibrosisindexük ($0,9 \pm 0,64$ versus $1,2 \pm 1,0$).

Figyelemre méltó azonban a hasonlóság a saját és a Zeuzem és munkatársai által vizsgált normális ALT-értékű betegek demográfiai és betegségükre vonatkozó adatai között. A 210, 48 hétig kezelt beteg között lényegesen több (61%) volt a nő (saját vizsgálatunkban 67%), a gyulladási aktivitás (HAI: $3,5 \pm 1,8$ versus $3,7 \pm 1,75$) és a kezelés előtti vírustiter ($1,055 \pm 1,462 \times 10^6$ versus $1,176 \pm 1,119 \times 10^6$ IU/ml) hasonlóan alacsonyabb, míg az alacsony HCV-RNS-titer [60,5% versus 52% (határérték: 800 000 IU/ml)] aránya hasonlóan magasabb volt, mint a kóros ALT-értékű esetekben észlelhető. Megjegyzendő, hogy e vizsgálat másik két karjába (24 hétig kezelt, illetve kontroll) tartozó 212, illetve 69 beteg adatai a részletezett csoport adataival csaknem teljesen megegyezők (7). Mindezek alapján, egyrészt a tartós virológiai válasz szempontjából pozitív prediktív faktorok megléte nagy valószínűséggel várható a normális ALT-értékű betegek között, másrészt e betegek nagy részénél kezelés nélkül a májbetegség progressziójára kell számítani, így e betegek kombinált antivirális kezelése indokolt.

Tapasztalataink megerősítik azokat az irodalmi adatokat, amely szerint az ALT jelenleg elfogadott normális felső határa kritikával illelhető. Egyetértünk ugyanakkor azzal a véleménnyel is, amely szerint a normális felső határ csökkentése alapos megfontolást igényel. Ugyan emelné a vírushepatitisz szűrésének szenzitivitását, de jelentősen csökkentené a specificitást, és – figyelembe véve a hazánkban is igen nagy prevalenciájú obesitást, zsír- és szénhidrátanyagcsere-zavart, amelyekhez nagy arányban társul steatosis, steatohepatitis, továbbá a gyógyszer- és alkoholfogyasztási szokásokat – nagyságrendekkel emelné a májbetegség gyanúja miatt kivizsgálásra szoruló egyének számát (4).

Eredményeink alátámasztják azt a megállapítást is, hogy az ALT abszolút értéke nem korrelál a májbetegség súlyosságával, de változása (például az antivirális kezelés során) alkalmas a májbetegség aktivitásának követésére, és ez a megállapítás igaz a normális ALT-értékű betegek esetében is.

Következtetések

Saját – bár viszonylag kisszámú beteg vizsgálatával nyert – tapasztalataink alapján a normális ALT-értékű, krónikus C hepatitisben szenvedő betegek rendkívül jól reagálnak a kombinált antivirális kezelésre. Természetesen 21 beteg kezelésével szerzett tapasztalataink alapján nem állítjuk, nem is állíthatjuk, hogy a normális ALT-értékű betegek esetében általában ilyen jó eredmények érhetőek el, de munkánkkal fel kívántuk hívni a figyelmet e betegek átvizsgálásának és kezelésének szükségességére, és arra, hogy – néhány korábbi közlemény adatain alapuló vélekedéssel szemben – a kezelés várható eredményessége legalábbis nem rosszabb e betegcsoportban.

Igen jó eredményeinket magyarázhatja betegek vi-

szonylag fiatalabb életkora, a nők nagyobb aránya, az alacsony kiindulási vírustiter, a kevésbé előrehaladott májbetegség (kisebb gyulladáshoz vezető aktivitás és minimális vagy hiányzó fibrosis), és az – előzőekből következően is valószínűsíthető – rövidebb ideje fennálló betegség.

A szakmai ajánlásnak megfelelően hangsúlyozzuk krónikus hepatitis C-vírus-fertőzés esetén – az ALT-szinttől függetlenül – a májbiopszia elvégzésének szükségességét, és ha krónikus C hepatitis igazolódik, javasoljuk a kombinált antivirális kezelést, még alacsony HAI és minimális vagy hiányzó fibrosis esetén is.

Tapasztalataink alátámasztják azokat az irodalmi adatokat, amelyek alapján az ALT normális felső határának újragondolása szükségesnek tűnik.

Köszönetnyilvánítás

A munka elvégzéséhez nyújtott segítségükért köszönettel tartozunk következő munkatársainknak: dr. Farkas Anna, Bálint Anikó, Horváthné Cserna Gabriella, Lelesz Ágnes, Szarvashegyi Márta, Varga Jánosné (I. Belgyógyászati Osztály), valamint Gerlei Ildikó, Kalocsáné Piurkó Violetta (Patológiai Osztály).

IRODALOM

1. Aznar UE, Sánchez MI, Irigoin RR, Rivero VF, Moreno FN, Fernández GG, et al. Liver biopsy in patients with chronic hepatitis C virus infection: experience in a district hospital. *Gastroenterol Hepatol* 2006;29:443-6.
2. Hui CK, Belaye T, Montegrande K, Wright TL. A comparison in the progression of liver fibrosis in chronic hepatitis C between persistently normal and elevated transaminase. *J Hepatol* 2003;38:529-32.
3. Hui CK, Zhang HY, Shek T, Yao H, Yueng YH, Leung KW, et al. Disease progression in Chinese chronic hepatitis C patients with persistently normal alanine aminotransferase levels. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:1283-92.
4. Hunyady B. A szérumban alanin-aminotranszferáz-értéke krónikus C hepatitisben. *LAM* 2007;17(4-5):283-7.
5. Osztrogonác H, Stotz Gy, Horváth G, Tolvaj Gy, Dávid K. Véradás során kiszűrt hepatitis C-vírus antitest szeropozitív véradók és hozzátartozóik vizsgálata. *Orv Hetil* 2004;145:1171-5.
6. Shiffman ML, Diago M, Tran A, Pockros P, Reindollar R, Prati D, et al. Chronic hepatitis C in patients with persistently normal alanine transaminase levels. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:645-52.
7. Zeuzem S, Diago M, Gane E, Reddy KR, Pockros P, Prati D, et al. Peginterferon α -2a (40 kilodalton) and ribavirin in patients with chronic hepatitis C and normal aminotransferase levels. *Gastroenterology* 2004;127:1724-32.
8. Ghany MG, Kleiner DE, Alter H, Doo E, Khokar F, Promrat K, et al. Progression of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterol* 2003;124:97-104.
9. Schiffman ML. Hepatitis C with normal liver enzymes: to treat or not to treat. A balancing view: a decision to be shared with patients. *Am J Gastroenterol* 2004;99:975-6.
10. Marcellin P, Levy S, Erlinger S. Therapy of hepatitis C: patients with normal aminotransferase levels. *Hepatology* 1997;26:1335-136S.
11. Bini EJ, Mehandru S. Sustained virological response rates and health-related quality of life after interferon and ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C virus infection and persistently normal alanine aminotransferase levels. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:777-85.
12. Poynard T, Marcellin O, Lee S, Niederau C, Minuk GS, Ideo G. For the International Hepatitis Interventional Therapy Group (HIT): Randomised trial of interferon α 2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon α 2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet* 1998;352:1426-32.
13. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncalves Jr FR, et al. Peginterferon α 2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-82.
14. Hadziyannis SJ, Sette Jr H, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon α 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.
15. Manns MP, McHutchinson JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman ML, Reindollar R, et al. Peginterferon α 2b plus ribavirin compared with interferon α 2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:958-65.
16. Zeuzem S, Hultcrantz R, Bourliere M, Gooser T, Marcellin P, Sanchez-Tapias J, et al. Peginterferon α 2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in previously untreated patients infected with HCV genotypes 2 or 3. *J Hepatol* 2004;40:993-9.