

Hepatitis crònica C: qui es pot estalviar el tractament?

Xavier Fornas i Benhardt

Hospital Clínic. Barcelona.

L'hepatitis crònica C és una malaltia molt prevalent al nostre medi (2% de la població). Atès que es tracta d'una malaltia que cursa sense símptomes en una gran proporció de casos, hi ha molts individus infectats que no han estat diagnosticats. La generalització de les revisions mèdiques per part de metges de capçalera i de metges d'empresa ha fet, però, que cada cop sigui més freqüent el diagnòstic de la malaltia en fases més inicials. És previsible, doncs, que en els propers anys es continuï diagnosticant casos d'hepatitis C i que es plantegi la necessitat o no de tractar als pacients que han estat diagnosticats. Per prendre aquesta decisió, és capdal conèixer la història natural de la malaltia i el seu tractament.

Història natural de la infecció crònica pel virus de l'hepatitis C

La història natural de la infecció pel virus de l'hepatitis C és molt difícil d'estudiar, per diversos motius. Una de les raons és que en molts casos no es coneix el moment d'adquisició de la infecció i, per tant, no hi ha certesa del temps d'evolució de la malaltia. Això és especialment rellevant en el nostre medi, on un elevat percentatge d'individus poden haver estat infectats mitjançant procediments sanitaris en èpoques on no se seguien rutinàriament les mesures de precaució universal (injeccions amb xeringues no estèrils, per exemple). Hi ha bàsicament tres tipus d'estudis que han analitzat la història natural d'aquesta malaltia¹. En primer lloc estudis prospectius que segueixen pacients que han adquirit l'hepatitis C després d'una transfusió de sang. Tot i que en aquests estudis es coneix perfectament la data d'inici de la infecció, en moltes ocasions inclouen pacients amb

patologies de base greus i, per tant, no són representatius de la població general. En qualsevol cas, la proporció de pacients que desenvolupen complicacions (cirrosi) és molt variable depenent dels estudis, i va entre 8 i 24% després d'uns 10 anys de seguiment²⁻⁴ (Taula 1). El segon grup d'estudis són aquells que analitzen l'evolució de la malaltia en individus que ja tenen una hepatitis crònica C al moment del diagnòstic. Com és d'esperar, en molts d'aquests estudis es produeix una selecció de pacients amb més símptomes o amb una alteració més significativa dels enzims hepàtics i, per tant, és possible que se sobreestimi l'aparició de complicacions⁵⁻⁷ (Taula 1). Finalment, hi ha estudis que han avaluat l'evolució de l'hepatitis C en cohorts de pacients que varen adquirir la infecció després de l'exposició al mateix virus a través de lots de productes contaminats, com és el cas de dones que van rebre immunoglobulina anti-D⁸. En aquests estudis és característica la baixa taxa de complicacions de la malaltia després de llargs períodes de seguiment. Les causes d'aquesta baixa morbiditat no són del tot conegudes però és probable que en tractar-se de pacients que van adquirir la infecció en edat molt jove, l'evolució de la malaltia sigui menys agressiva.

A part dels estudis que han analitzat l'aparició de complicacions de l'hepatitis crònica C (cirrosi, descompensació, carcinoma hepatocel·lular), hi ha també treballs que han centrat l'atenció en la velocitat de progressió de la fibrosi, que és en definitiva la lesió histològica que a la llarga desembocarà en una cirrosi. Hi ha diverses maneres d'estimar la progressió de la fibrosi hepàtica. Una d'aquestes maneres és estimar la progressió a partir d'una biòpsia hepàtica assumint que es coneix el

TAULA 1. Història natural de l'hepatitis crònica C

Referència	Nombre de pacients	Anys de seguiment	Cirrosi (%)
Post-transfusional			
Hopf, et al.	86	8	24
Tremolada, et al.	135	7,6	16
Seef, et al.	90	25	17
Hepatitis crònica establerta			
Yano, et al.	155	8,7	30
Tong, et al.	131	4	46
Forns, et al.	94	19	39

moment de la infecció. Aquesta aproximació permet incloure en els estudis un gran nombre de pacients, però per altra banda té certs inconvenients. En primer lloc, la dada d'infecció es pot inferir però és només aproximada en una proporció significativa d'individus. En segon lloc, la progressió de la fibrosi no és lineal al llarg del temps i, per tant, això pot induir a errors. Hi ha diversos estudis que han optat per aquesta aproximació. El més conegut és el publicat per Poynard i col·laboradors el 1997⁹, on s'avaluava la història natural de la progressió de la fibrosi en una cohort de més de 2.000 pacients amb hepatitis crònica C diagnosticada mitjançant biòpsia hepàtica. La durada estimada de progressió a cirrosi des del moment de la infecció va ser de 30 anys, encara que hi havia factors que es relacionaven amb una progressió més ràpida: edat d'adquisició de la infecció de més de 40 anys, sexe masculí i consum d'enol de més de 50 gr diaris. Així, la progressió estimada a cirrosi era només de 13 anys des del moment de la infecció en homes infectats després dels 40 anys, i de fins a 42 anys en dones sense consum enòlic infectades abans dels 40 anys.

Una altra manera d'estudiar la progressió de la malaltia és analitzant cohorts de pacients amb biòpsies seriades. Els inconvenients d'aquest disseny són bàsicament tres: el nombre petit de pacients inclosos en els estudis, el lapse de temps analitzat acostuma a ésser curt, i la introducció d'errors de mostra per biòpsia hepàtica (més evident en tractar-se d'estudis amb cohort petites). En un d'aquests estudis es van incloure 123 pacients amb hepatitis crònica C sotmesos a dues biòpsies hepàtiques separades (de mitjana) uns 4 anys¹⁰ (Taula 2). Més d'una tercera part de pacients van presentar progressió de l'estadi de fibrosi, progressió que va resultar més important en individus d'edat avançada, en aquells que tenien les transaminases més elevades en el moment del diagnòstic i en aquells amb més necrosi periportal a la primera biòpsia. En un estudi publicat recentment es va realitzar una anàlisi similar en una cohort de 214 pacients amb hepatitis crònica C amb biòpsies seriades separades per una mitjana de 2,5 anys¹¹ (Taula 2). També aquí es va constatar progressió de la fibrosi en una tercera part dels pacients, i entre els factors predictius independents de progressió hi havia l'edat i la presència de fibrosi en el moment de la primera biòpsia. En aquest estudi, ni el grau d'inflamació i necrosi a la primera biòpsia ni els nivells de transaminases van resultar variables predictives independents de progressió. És important, però, recalcar que en

el primer estudi els pacients tenien una malaltia significativament més avançada, mentre que en el segon la majoria de pacients tenien una malaltia molt lleu (Taula 2). Això pot explicar la manca de relació entre la progressió de la fibrosi i els nivells de transaminases o el grau necroinflamatori a la primera biòpsia.

De fet, està ben acceptat que els pacients amb transaminases persistentment normals tenen menys lesió hepàtica^{12,13}. Hi ha diversos estudis que ho han analitzat, però possiblement les dades més concloents venen de l'anàlisi de cohorts grans de pacients inclosos en assaigs clínics. Recentment, s'ha analitzat la lesió histològica en pacients amb transaminases normals i elevades tractats amb interferó pegilat alfa-2a i ribavirina en diferents assaigs terapèutics¹⁴. De 480 pacients amb transaminases normals un 26% no tenien fibrosi, un 63% tenien fibrosi restringida a l'espai porta i només un 10% tenien septes fibrosos a la biòpsia. Això contrasta amb l'espectre de lesions en pacients amb transaminases elevades: entre els 2.400 pacients avaluats, només un 4% no tenien fibrosi, un 65% tenien fibrosi restringida a l'espai porta, un 22% septes fibrosos i un 8% cirrosi establerta.

Independentment de la presència de lesions més lleus en pacients amb transaminases normals, també interessa conèixer si la progressió de la fibrosi és diferent en aquests individus. Hi ha alguns estudis que ho han analitzat. Hui, et al (12) va comparar la progressió de la fibrosi en dos grups de pacients: el primer (40 individus) amb transaminases persistentment normals i el segon (41 pacients) amb transaminases elevades. Tots els pacients tenien dues biòpsies, separades per una mitjana de 6,3 anys. Es va produir una progressió de la fibrosi en 9 (22%) individus del primer grup i en 17 (42%) del segon grup ($p=0,06$). Aquesta diferència entre els dos grups era encara més important si l'anàlisi es restringia a pacients sense fibrosi o amb fibrosi restringida a l'espai porta a la primera biòpsia.

Malgrat la informació detallada que aporta la biòpsia hepàtica, és evident que la pràctica repetida de biòpsies no és viable com a mètode per avaluar la progressió de la malaltia. Recentment, hi ha hagut un gran interès per avaluar el grau de fibrosi hepàtica mitjançant mètodes no invasius¹⁵. La utilització de marcadors serològics de fibrosi hepàtica, ja sigui directes o indirectes, o de determinats mètodes d'imatge s'ha demostrat útil per diferenciar els pacients amb hepatitis crònica C amb fibrosi lleu o fibrosi significativa (aquella que traspasa els espais

TAULA 2. Progressió de la fibrosi hepàtica en pacients amb hepatitis crònica C amb biòpsies seriades

Referència	N	Biòpsia inicial (estadi F0-1 vs. F2-3)	Anys de seguiment	Progressió (%)
Ghany, et al.	123	45 vs. 78	3,6	39
Ryder, et al.	214	183 vs. 31	2,5	33
Hui, et al.	81	61 vs. 20	5,6	32

porta). És ben conegut que hi ha una sèrie de marcadors serològics que es correlacionen amb l'estadi de fibrosi a la biòpsia hepàtica. Mitjançant models estadístics és possible construir índexs que combinen diversos marcadors i que un cop validats en altres cohorts es podrien aplicar. Les variables que formen part d'aquests índexs van des de paràmetres que formen part de les anàlisis de rutina (transaminases, gammaglutamiltranspeptidasa, colesterol, temps de protrombina, plaquetes) com d'altres més sofisticats (alfa-2-macroglobulina, TIMP-1, àcid hialurònic, ...) ¹⁵⁻¹⁹ (Taula 3). Tanmateix, la utilització de proves d'imatge o la mesura de l'elasticitat del fetge sembla que també seran eines que permetran afinar el diagnòstic de fibrosi ²⁰. L'avantatge d'aquests mètodes és que permetrien fer un seguiment dinàmic de la malaltia i es podrien repetir de forma freqüent. Malgrat tot, amb els mètodes actuals no podem identificar correctament l'estadi de fibrosi en un percentatge significatiu de pacients ni tampoc podem distingir entre els diferents estadis individuals de fibrosi. No obstant, és possible que aquests mètodes es puguin refinar en els propers anys i que, per tant, siguem capaços de fer-ne un ús rutinari.

Un altre aspecte que cal tenir en compte a l'hora de prendre decisions és si el pacient té factors individuals o externs que puguin influir en el curs natural de la malaltia. De tots és conegut que la progressió de la fibrosi no és lineal i que determinades variables s'han associat a una progressió més ràpida ²¹. Entre els factors més importants que s'han descrit estan els que depenen de l'hoste. L'edat en què s'adquireix la infecció, per exemple, és un factor que modula significativament el pronòstic de l'hepatitis crònica. En un estudi publicat per Poynard i cols. ², només el 2% dels pacients que s'havien infectat abans dels 20 anys desenvolupaven cirrosi 20 anys després d'adquirir la infecció, mentre que aquest percentatge pujava al 37% en aquells infectats després dels 40 i fins a un 63% als infectats després dels 50 anys. Molts estudis també han relacionat el sexe amb una diferent evolució de la malaltia. És important recordar que en els estudis mencionats abans en dones que van adquirir la infecció a través d'immunoglobulina RH infectada, només entre un 0,4%-2% tenien cirrosi després d'uns 20 anys de seguiment. No es pot descartar que altres variables com

l'edat jove, el menor consum d'enol o l'obesitat actuïn com a variables de confusió. Recentment s'ha despertat un gran interès en la influència que l'obesitat i la hiperglicèmia tenen en la història natural de l'hepatitis crònica C. De fet, hi ha suficients dades per afirmar que aquelles condicions que s'associen a esteatosis hepàtica (i entre elles hi ha tant l'obesitat com la hiperglicèmia) són profibrogèniques i, per tant, tindrien una influència negativa en la progressió de la malaltia ²¹⁻²³.

Hi ha altres variables que també s'han relacionat amb la velocitat de progressió de la malaltia ²¹. És evident que el consum d'alcohol, fins i tot un consum moderat (superior a 30 g/d) seria suficient per afavorir una progressió més ràpida de la fibrosi hepàtica. Entre altres cofactors que influeixen negativament en l'evolució de la malaltia hi ha la coinfecció pel virus de l'hepatitis B i totes aquelles circumstàncies associades a immunodepressió, com són la coinfecció pel virus de la immunodeficiència humana i la recurrència de la infecció pel VHC després d'un trasplantament hepàtic. Pel que fa a factors estrictament virològics, no sembla que la càrrega viral o el genotipus del VHC tinguin un paper per si sols en l'evolució de la malaltia.

Tractament actual de l'hepatitis crònica C

Lògicament, a més de la història natural de la malaltia, el segon aspecte que s'ha de tenir en compte a l'hora de prendre decisions terapèutiques és l'eficàcia i els efectes adversos dels medicaments dels que disposem. El tractament actual de l'hepatitis crònica C és l'interferó pegilat combinat amb la ribavirina. Hi ha dos grans estudis que han analitzat l'eficàcia del tractament amb interferó pegilat i ribavirina (Fig 1). En el primer dels estudis ²⁴ van participar un total de 1.530 pacients i es va avaluar l'eficàcia i seguretat del tractament amb interferó pegilat alfa-2b en combinació amb ribavirina (dosis altes o baixes d'interferó), comparant-lo amb el tractament amb interferó convencional i ribavirina. Globalment, en els pacients tractats amb la dosi alta d'interferó pegilat (1,5 µg/Kg/sem) i ribavirina es va produir una resposta virològica sostinguda en un 54%, resposta que va resultar significativament superior a l'obtinguda en pacients tractats amb dosis baixes d'interferó pegilat (0,5 µg/Kg/sem) o

TAULA 3. Índexs que utilitzen marcadors no invasius per mesurar l'estadi de fibrosi al fetge en pacients amb hepatitis crònica C

Referència	Paràmetres inclosos a l'índex	Nivell de discriminació	Pacients ben classificats*
Forns, et al.	Edat, colesterol, plaquetes i GGT	F0-F1 vs. F2-F4	45%
Wai, et al.	GOT, plaquetes	F0-F1 vs. F2-F4	44%
Sud, et al.	GOT, edat, resistència a la insulina (HOMA), ingesta enol, colesterol	F0-F1 vs. F2-F4	62%
Guechot, et al.	Àcid hialurònic	F0-3 vs. F4 (cirrosi)	60%

*El percentatge fa referència a aquells pacients que han estat correctament classificats en fibrosi lleu o significativa sobre el global de pacients analitzats. Evidentment, el percentatge varia en funció de la composició de la mostra.

amb interferó convencional (47%). Les dades d'eficàcia i seguretat van ser similars en l'altre gran estudi²⁵, on es comparava el tractament amb interferó pegilat alfa-2a en monoteràpia enfront del tractament combinat amb interferó pegilat alfa-2a o interferó alfa-2b estàndard i ribavirina. En aquest estudi es van incloure 1.121 pacients, i el tractament més eficaç va ser la combinació d'interferó pegilat i ribavirina, que va assolir una resposta sostinguda en el 56% des pacients, enfront del 44% dels pacients que van rebre tractament combinat amb interferó convencional o del 29% dels individus tractats amb monoteràpia. Lògicament, en ambdós estudis, es van confirmar les diferències en eficàcia en relació al genotip infectant (Figura 1). En un estudi publicat posteriorment utilitzant interferó pegilat alfa-2a es va procedir a analitzar quina era la millor pauta de tractament en funció del genotip infectant; de l'estudi va quedar clar que aquells pacients infectats amb el genotip 1 han de rebre tractament amb interferó pegilat i ribavirina a dosis ajustades al pes durant 12 mesos, mentre que els pacients infectats per genotip 2 o 3 han de poder ésser tractats durant 6 mesos amb ribavirina a dosi baixa (800 mg/d)²⁶.

Quant a la tolerància i als efectes secundaris, és obvi que el tractament actual de l'hepatitis C no és idoni. Entre els efectes secundaris més freqüents associats a l'administració d'interferó hi ha fatiga (50%), febre o febrícula (40-50%), mals de cap (50%), mialgies (40%), insomni (30-40%), artràlgies (30%), irritabilitat (20-30%), caiguda de cabell (30%), depressió (20%), neutropènia (20%), pèrdua d'apetit (20%) i plaquetopènia (5-10%). A més, hi ha efectes adversos menys freqüents però més greus, com són els trastorns del tiroides, les depressions majors amb resultat de suïcidi, la sarcoidosi i excepcionalment l'aparició de diabetis mellitus, entre d'altres. Quant a la ribavirina, l'efecte advers més important és l'anèmia hemolítica (25%), però n'hi ha d'altres com els trastorns gastrointestinals i la tos.

Amb totes les dades esmentades abans, resulta clar que la presa de decisions pel que fa al tractament de l'hepatitis C ha de ser individualitzada. En la majoria de casos, aquesta decisió serà fàcil de prendre. No hi ha dubte, per exemple, que aquells pacients amb hepatitis crònica C i elevació de les transaminases infectats per genotip 2 o 3 són tributaris de tractament. Tanmateix, aquells pacients amb hepatitis crònica i transaminases elevades infectats pel genotip 1 amb una biòpsia hepàtica que demostrï una fibrosi significativa han de rebre tractament.

Hi ha però algunes situacions on es planteja dubte. Val a dir que, actualment, el fet que la resposta virològica precoç (baixada de més de 2 logaritmes o negativització de l'ARN del VHC a la setmana 12) tingui un valor predictiu de no resposta de pràcticament el 100% facilita la presa de decisions^{24,25}: en aquells pacients que no assoleixen una resposta virològica precoç no serà necessari perllongar innecessàriament el tractament. En qualsevol cas, el problema de si tractar o no els pacients es pot plantejar

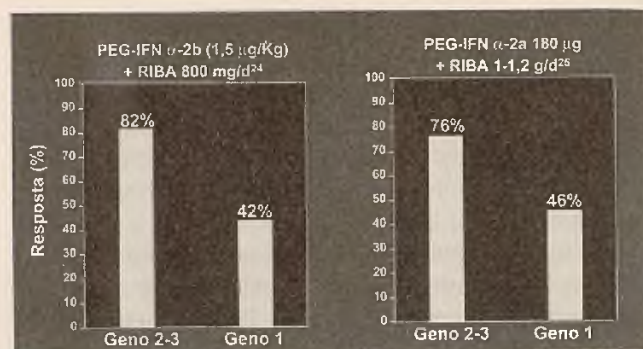


FIGURA 1. Resposta virològica sostinguda en pacients amb hepatitis crònica C tractats amb interferó pegilat i ribavirina

en una sèrie de situacions, on hauríem de combinar tota la informació esmentada abans (probabilitat de progressió de la malaltia, efectes adversos) amb l'opinió del pacient (tenint en compte tant la disposició a tractar-se com l'ansietat o limitacions que li produeixi la malaltia).

Pacients amb infecció crònica pel VHC i transaminases normals. Avui en dia sabem que el tractament antiviral té la mateixa eficàcia en pacients amb transaminases elevades que en pacients amb transaminases normals. Malgrat això, també és conegut que l'hepatitis crònica és més lleu i que la progressió és més lenta en aquest darrer grup. És per aquest darrer motiu que en el nostre àmbit, el tractament de pacients amb transaminases normals no està aprovat. Malgrat tot, en casos especials (com professionals que tinguin risc de transmetre la malaltia, pacients als quals la malaltia els creï gran ansietat) es pot procedir al tractament.

Pacients amb hepatitis crònica lleu (fibrosi no significativa) d'edat avançada (més de 60 anys). En aquests casos, l'actitud més adient sembla l'abstenció terapèutica. Encara que l'esperança de vida ha augmentat molt a les darreres dècades, la probabilitat que un pacient de més de 60 anys amb una hepatitis lleu presenti complicacions de la seva malaltia és molt baixa.

Pacients joves amb hepatitis crònica lleu (fibrosi no significativa) i factors virològics de mala resposta al tractament (genotip 1 i càrrega viral elevada). Es tracta d'individus amb una probabilitat de resposta d'entre un 30-40%. En aquests casos serà molt important discutir amb el pacient les probabilitats d'obtenir una resposta amb el tractament actual, els possibles efectes adversos i el risc de progressió de la malaltia en cas de no realitzar el tractament o de no obtenir una resposta. Com que la resposta virològica precoç (setmana 12) serà determinant a l'hora de decidir continuar o no el tractament, sembla lògic intentar tractar els pacients, a no ser que hi hagi contraindicacions o resistència per part del malalt.

Pacients amb indicació clara de tractament però amb contraindicacions relatives. No entra dins els objectius d'aquesta revisió discutir amb detall la possibilitat de tractament en cas de contraindicacions relatives (depressió lleu, leucopènia i plaquetopènia, alteracions

tiroïdals, etc.). En aquest cas, és fonamental posar a la balança els riscos derivats de la instauració del tractament amb la probabilitat de progressió de la malaltia. És clar que en aquells pacients amb un bon pronòstic a llarg termini (biòpsia hepàtica amb hepatitis lleu, transaminases normals o poc elevades) no és aconsellable realitzar el tractament. En pacients amb lesions més avançades (fibrosi en ponts o cirrosi), especialment si són joves, s'haurà d'assumir un cert risc i intentar iniciar el tractament.

REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

1. Seeff LB. Natural history of hepatitis C. *Hepatology* 1997;26(3 Suppl 1):21S-28S.
2. Hopf U, Moller B, Kuther D, Stemerowicz R, Lobeck H, Ludtke-Handjery A, et al. Long-term follow-up of posttransfusion and sporadic chronic hepatitis non-A, non-B and frequency of circulating antibodies to hepatitis C virus (HCV). *J Hepatol* 1990;10(1):69-76.
3. Seeff LB, Hollinger FB, Alter HJ, Wright EC, Cain CM, Buskell ZJ, et al. Long-term mortality and morbidity of transfusion-associated non-A, non-B, and type C hepatitis: A National Heart, Lung, and Blood Institute collaborative study. *Hepatology* 2001;33(2):455-463.
4. Tremolada F, Casarin C, Alberti A, Drago C, Tagger A, Ribero ML, et al. Long-term follow-up of non-A, non-B (type C) post-transfusion hepatitis. *J Hepatol* 1992;16(3):273-281.
5. Forn X, Ampurdanes S, Sanchez-Tapias JM, Guilera M, Sans M, Sanchez-Fueyo A, et al. Long-term follow-up of chronic hepatitis C in patients diagnosed at a tertiary-care center. *J Hepatol* 2001;35(2):265-271.
6. Tong MJ, El Farra NS, Reikes AR, Co RL. Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. *N Engl J Med* 1995;332(22):1463-1466.
7. Yano M, Yatsuhashi H, Inoue O, Inokuchi K, Koga M. Epidemiology and long term prognosis of hepatitis C virus infection in Japan. *Gut* 1993;34(2 Suppl):S13-S16.
8. Kenny-Walsh E. Clinical outcomes after hepatitis C infection from contaminated anti-D immune globulin. *Irish Hepatology Research Group. N Engl J Med* 1999;340(16):1228-1233.
9. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet* 1997;349(9055):825-832.
10. Ghany MG, Kleiner DE, Alter H, Doo E, Khokar F, Promrat K, et al. Progression of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2003;124(1):97-104.
11. Ryder SD, Irving WL, Jones DA, Neal KR, Underwood JC. Progression of hepatic fibrosis in patients with hepatitis C: a prospective repeat liver biopsy study. *Gut* 2004;53(3):451-455.
12. 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(4):511-517.
13. Mathurin P, Moussalli J, Cadranet JF, Thibault V, Charlotte F, Dumouchel P, et al. Slow progression rate of fibrosis in hepatitis C virus patients with persistently normal alanine transaminase activity. *Hepatology* 1998;27(3):868-872.
14. Shiffman M, Zeuzem S, Diago M, Tran A, Pockros P. Natural history of chronic hepatitis C in patients with persistently normal ALT levels in the multinational peginterferon alfa-2a plus ribavirin study: comparison of baseline histology with baseline data from patients with elevated ALT levels enrolled in phase III studies. *Hepatology* 2004 (Abstract);40:397A.
15. Forn X, Bataller R. Can we identify liver fibrosis in HCV-infected patients without a liver biopsy? *Current hepatitis reports* 2; 2004;145-151.
16. Forn X, Ampurdanes S, Llovet JM, Aponte J, Quinto L, Martinez-Bauer E, et al. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology* 2002;36(4):986-992.
17. Guechot J, Laudat A, Loria A, Serfaty L, Poupon R, Giboudeau J. Diagnostic accuracy of hyaluronan and type III procollagen amino-terminal peptide serum assays as markers of liver fibrosis in chronic viral hepatitis C evaluated by ROC curve analysis. *Clin Chem* 1996;42(4):558-563.
18. Sud A, Hui JM, Farrell GC, Bandara P, Kench JG, Fung C, et al. Improved prediction of fibrosis in chronic hepatitis C using measures of insulin resistance in a probability index. *Hepatology* 2004;39(5):1239-1247.
19. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38(2):518-526.
20. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol* 2003;29(12):1705-1713.
21. Marcellin P, Asselah T, Boyer N. Fibrosis and disease progression in hepatitis C. *Hepatology* 2002;36(5 Suppl 1):S47-S56.
22. Adinolfi LE, Gambardella M, Andreana A, Tripodi M, Utili R, Ruggiero G. Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlates with specific HCV genotype and visceral obesity. *Hepatology* 2001;33(6):1358-1364.
23. Monto A, Alonzo J, Watson JJ, Grunfeld C, Wright TL. Steatosis in chronic hepatitis C: relative contributions of obesity, diabetes mellitus, and alcohol. *Hepatology* 2002;36(3):729-736.
24. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358(9286):958-965.
25. Fried MW, Shiffman M, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncalves F, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-982.
26. Hadziyannis SJ, Sette H, Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. 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):346-355.