

치료 전 바이러스 농도가 낮고 조기바이러스 반응이 있는 유전자 1형 만성 C형간염은 24주 페그인터페론과 리바비린 치료도 가능할 수 있다

인제대학교 의과대학 부산백병원 내과학교실

문성수 · 강현구 · 서정아 · 정은욱 · 이상현 · 박성재 · 이연재 · 설상영

24 Weeks Treatment with Pegylated Interferon Alfa Plus Ribavirin May Be Possible in Genotype 1 Chronic Hepatitis C Patients with Rapid Virological Response Who Have Low Pretreatment Viremia

Sung Soo Moon, M.D., Hyoun Gu Kang, M.D., Jeong Ah Seo, M.D., Eun Uk Jung, M.D., Sang Heon Lee, M.D., Sung Jae Park, M.D., Youn Jae Lee, M.D., and Sang Yong Seol, M.D.

Department of Internal Medicine, Busan Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Busan, Korea

Background/Aims: The standard treatment for chronic hepatitis C infected with hepatitis C virus (HCV) genotype 1 is a combination of pegylated interferon alfa and ribavirin over a 48 weeks period. It is unclear if 24 weeks treatment is possible for patients showing a rapid virological response (RVR) without compromising the sustained virological response (SVR) in Korea. **Methods:** Between June 2005 and September 2008, among patients chronically infected with the HCV genotype 1 who were treated with pegylated interferon alfa subcutaneously once weekly plus ribavirin based on body weight, 55 patients who had low pretreatment viral load ($<600,000$ IU/mL) and RVR were enrolled. A total of 55 patients were divided into 24 weeks treatment group (n=29) and the standard treatment group (n=26). The HCV RNA was quantitatively assessed before treatment, and after 12 weeks of treatment, and also qualitatively assessed after 4 weeks of treatment, at end of treatment (24 weeks), and 24 weeks after end of treatment. RVR was defined as undetectable HCV RNA at the 4 weeks of treatment. **Results:** Among the 55 patients, SVR was achieved in 100% (29/29) of the patients in 24 weeks treatment and 96.2% (25/26) of the patients in the standard treatment (p=0.473). **Conclusions:** HCV genotype 1 infected patients with a low baseline HCV RNA concentration who become HCV RNA negative at week 4 may be treated for 24 weeks without compromising sustained virological response. However, an additional trial will be needed to optimize the treatment duration. (*Korean J Gastroenterol* 2010;56:33-38)

Key Words: Hepatitis C; Short term treatment; Rapid virological response; Pegylated interferon; Ribavirin

서 론

C형 간염바이러스(HCV)는 전 세계적으로 약 3% 즉 1억 7

천만여 명이 감염되어 있고, 이들이 지속적인 주요 감염원이 되고 있어 심각한 보건 문제가 되고 있다.¹

HCV에 감염된 환자들 중 55-85%의 환자들이 만성으로

접수: 2010년 1월 13일, 승인: 2010년 4월 29일
연락처: 이연재, 614-735, 부산시 진구 개금동 633-165번지
인제대학교 의과대학 부산백병원 내과
Tel: (051) 890-6270, Fax: (051) 892-0273
E-mail: yjyh0105@dreamwiz.com

Correspondence to: Youn Jae Lee, M.D.
Department of Internal Medicine, Inje University College of Medicine, Paik Hospital, 633-165, Gaegeum-dong, Jin-gu, Busan 614-735, Korea
Tel: +82-51-890-6270, Fax: +82-51-892-0273
E-mail: yjyh0105@dreamwiz.com

진행하여, 간경변증 및 간세포암의 원인이 된다.² 이런 심각한 질병의 진행을 차단하기 위해서는 적극적인 항바이러스 치료가 권고되고 있다. 만성 C형간염의 치료는 인터페론 단독치료로부터 최근의 페그 인터페론과 리바비린의 병합요법에 이르기까지 상당한 발전을 이루어 왔다.^{3,4}

현재 표준 치료로 널리 인정되는 페그인터페론 주 1회 피하주사와 리바비린 경구 투여를 병합 치료하였을 때 약 55%의 지속적 바이러스 반응(sustained virological response, SVR)이 보고되었다. 유전자 2, 3형은 24주간 병합요법 치료 시 약 80-90%의 SVR이 보고되고 있으나, 유전자 1형의 경우 48주 간의 치료에도 약 50% 정도의 SVR로 보다 효과적인 치료법이 요구되고 있다.⁵⁻⁷ 또한 치료받은 환자의 75%에서 다양한 전신 부작용 가운데 하나를 경험하게 되고 이로 인해 치료의 순응도가 떨어진다.^{8,9} 순응도는 SVR과 밀접한 연관이 있다.^{10,11} 순응도를 높힘으로 SVR을 높이는 시도들이 최근에 연구되고 있는 데 유전자 1형 만성 C형간염 환자에서 치료 전 HCV RNA 농도가 낮고($\leq 400,000-800,000$ IU/mL), 치료 시작 4주째에 HCV RNA가 음전되는 조기 바이러스 반응(rapid virological response, RVR)을 보이는 환자는 24주간 단기 치료에도 48주 표준치료에 비해 지속적 바이러스 반응에 유의한 차이가 없다는 연구 결과가 보고되고 있다.¹²⁻¹⁵ 하지만 국내에서는 유전자 1형에 대한 단기간 치료에 대한 연구 결과는 아직 보고가 되지 않은 실정이다. 이에 연구자들은 치료 전 HCV RNA 농도가 낮고($\leq 600,000$ IU/mL), 조기 바이러스 반응을 보인 1형 만성 C형간염 환자에서 24주 간의 단기 치료 가능성을 조사하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2005년 6월부터 2008년 9월까지 인제대학교 부산백병원 소화기내과에서 치료한 유전자 1형 만성 C형간염 환자로 페그인터페론과 리바비린 병합요법으로 치료한 환자 중 치료 전 바이러스 양이 낮고(HCV RNA $< 600,000$ IU/mL), 조기 바이러스 반응이 있고 24주 치료에 동의하여 치료한 연속적인 29명을 24주 치료 군으로 하였고, 대조군으로는 같은 조건에 해당하나 24주 치료에 동의하지 않아 표준치료(48주)로 한 26명으로 하였다.

대상 환자들 중에서 조절되지 않는 우울증, 간 이외 장기 이식 수혜자, 자가 면역 간염이나 인터페론으로 악화될 수 있는 질환, 조절이 되지 않은 갑상선기능이상, 심하고 조절되지 않는 빈혈(혈색소 < 10 g/dL), 호중구 감소증(절대호중구 $< 750/\text{mm}^3$), 혈소판감소증(혈소판 $< 50,000/\text{mm}^3$), 임신부 등은 본 연구 대상에서 제외되었다.

2. 방법

167명의 유전자 1형 환자를 치료하였고, 이 중 치료 전 바이러스 양이 낮고(HCV RNA $< 600,000$ IU/mL), 조기 바이러스 반응이 있었던 경우는 55명이었고 24주 치료에 동의하여 치료한 경우는 총 29명이었으며, 표준치료를 한 경우는 26명이었다.

페그인터페론 알파-2a (Pegasys[®]; F. Hoffmann-La Roche, Ltd., Basel, Switzerland) 180 μg 또는 페그인터페론 알파-2b (PegIntron[®]; Schering Plough Corp., Kenilworth, NJ, USA) 1.5 $\mu\text{g/kg}$ 를 주 1회 피하 주사하고, 체중에 따라 리바비린은 1일 1,000 mg (체중 75 kg 미만) 또는 1,200 mg (체중 75 kg 이상)을 복용하도록 하여 24주 또는 48주 동안 치료하였고, 그 이후 24주간 추적 관찰하였다.

치료 전과 치료 12주에 HCV RNA 정량검사(Cobas Amplicor HCV Monitor Version 2.0 [Roche diagnostic, IN, USA])를 시행하였고, 치료시작 4주, 치료 종료 시, 치료 종료 후 24주에 각각 HCV RNA 정성검사(Cobas Amplicor HCV Test Version 2.0 (Roche diagnostic, IN, USA))를 시행하여 치료 반응을 평가 하였다.

또한 치료 시작 후 2주째 HCV RNA가 음전되는 '초조기 바이러스 반응'(Super-rapid virological response, SRVR)도 29명 중 21명에서 평가하였다.

치료 중 호중구가 $750/\text{mm}^3$ 미만으로 저하되거나 혈소판이 $50,000/\text{mm}^3$ 미만으로 저하되면 페그인터페론은 75%로 감량하고 개선되지 않으면 50%로 감량하였으며, 호중구가 $500/\text{mm}^3$ 미만으로 저하되거나 혈소판이 $30,000/\text{mm}^3$ 미만으로 저하되면 투약을 중단 하였다. 혈색소가 10 g/dL 미만으로 감소되면 리바비린을 600 mg으로 감량하고 8 g/dL 미만으로 감소하면 투약을 중지하였다. 치료 중 독감양 증후군과 우울증, 불면증 등의 부작용이 있는 경우는 각각 비스테로이드소염제와 항우울제 및 수면제 등을 처방하여 보조치료를 하였다.

3. 치료 효과 판정

일차적 치료 효과 판정을 지속 바이러스 반응(sustained virological response, SVR)으로 하였고, 그 외 치료 효과 판정을 조기 바이러스 반응(치료 4주째 HCV RNA가 측정되지 않는 것, RVR), 초기 바이러스 반응(치료 12주째 HCV RNA가 기저치로부터의 감소폭이 $2\log_{10}$ 이상이거나 또는 음전되는 것, early virological response [EVR]), 치료 종료 바이러스 반응(치료 종료 시 HCV RNA가 측정되지 않는 것, end of treatment response [ETR])으로 하였다. 또한 치료 종료 반응은 보였으나 치료 종료 후 6개월 내 다시 HCV RNA가 측정되는 경우를 재발(Relapse)이라 하였다.

Table 1. Baseline Characteristics and Virologic Response of the Enrolled Patients

	Standard treatment	24 weeks treatment	p-value
Patients (N)	26	29	
Age	45.77±10.73	46.24±11.54	0.876 [†]
Sex (M/F)	12/14	21/8	0.047 [†]
BMI	23.5±2.54	23.8±2.26	0.573 [†]
Pretx. HCV RNA (IU/mL)	1.935×10 ⁵ * (1.0×10 ⁴ -5.967×10 ⁵)	1.31×10 ⁵ * (3.4×10 ³ -4.976×10 ⁵)	0.102 [§]
AST (U/mL)	67.58±35.78	64±46.1	0.748 [†]
ALT (U/mL)	103.62±69.55	99.34±132.3	0.88 [†]
SVR	25/26	29/29	0.473 [†]

BMI, body mass index; HCV RNA, hepatitis C virus RNA; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; SVR, sustained virological response.

* Median.

[†] Student t-test.

[‡] Chi-square test.

[§] Mann-Whitney test.

4. 통계방법

각각의 자료는 SPSS version 17.0을 이용하여 통계분석을 하였다. 연속형 변수의 평균값 비교를 위하여 Student t-test를 사용하였고, 극단값을 포함하는 변수의 중앙값 비교를 위해 Mann-Whitney U test를 사용하였다. 환자의 성별과 SVR의 연관관계를 평가하기 위해 Chi-square test를 사용하였다. p값은 0.05 이하인 경우를 의미있는 것으로 하였다.

결 과

1. 치료 전 임상 소견

총 55명 중 24주 치료군(29명)과 표준치료군(26명)의 성별, 나이, 신체질량지수(BMI), 치료 전 HCV 양, AST 및 ALT는 양 군에서 차이가 없었다(Table 1, 2).

2. 바이러스 반응

표준 치료군에서는 26명 모두에서 ETR이 있었으나 1명에서 재발되었다. 24주 치료 군에서는 29명 모두에서 ETR 및 SVR이 있었다(p=0.473). 그리고 24주치료군 29명 중 21명에서 치료 2주째 바이러스 반응을 평가하였고, 이중 17명(80.9%)에서 HCV RNA가 측정되지 않았다(Table 1, 2).

고 찰

유전자 1형의 만성 C형간염 환자에서 페그인터페론 주 1회 피하주사와 리바비린 경구투여를 48주간 병합 치료하였을 경우 지속 바이러스 반응이 50% 정도였으며,⁵⁻⁷ 현재 우

리나라에서 표준치료로 이용되고 있다. 하지만 많은 환자들이 장기간의 치료에 따른 여러 부작용을 경험하게 되고, 이것이 치료 순응도를 떨어뜨리는 원인이 된다.^{8,9} McHutchison 등¹⁰과 Davis 등¹¹은 만성 C형간염 환자에서 전체 치료기간과 용량의 80%를 치료 순응도의 기준으로 하여 순응도가 떨어지는 경우 치료 반응률이 저하됨을 보고하였다. 그러나 치료기간을 단축시켜 순응도를 높이기 위해 다양한 시도가 진행되고 있다. 몇몇 보고¹²⁻¹⁵에서 치료 전 바이러스 양이 적고($\leq 400,000$ -800,000 IU/mL), 초기 4주째 HCV RNA가 음성인 되는 초기 바이러스 반응을 보이는 경우 24주간의 치료에도 SVR이 88-89%로 이는 48주 간의 치료 결과와도 차이가 없었다고 보고하고 있다. 저자들은 치료 전 HCV RNA 양이 600,000 IU/mL 이하이고 초기 바이러스 반응이 있는 경우에서만 단축치료를 시도하였고 그 결과는 29명 치료하여 29명 전원에서 지속 바이러스 반응이 나타났다. 전향적 연구가 아니고 비교군도 무작위 배정이 되지 않았기 때문에 한계가 있지만, 두 군 간에 차이가 없었고(p=0.473) (Table 1), 본교실에서 이전에 보고한 유전자 1형의 SVR이 70.6% (37/59)이었던 점을 고려하면 조건에 합당한 환자에서의 24주 치료는 충분히 가능할 것으로 생각된다.¹⁶

Zeuzem 등¹²은 치료 전 HCV RNA농도가 600,000 IU/mL 이하이더라도 초기 바이러스 반응에 도달하지 못하면 지속적 바이러스 반응이 48주 표준치료에 비해 현저히 떨어진다 고 보고하였다. 또한 치료 전 바이러스 농도가 높은 경우 (800,000 IU/mL 이상)에서는 초기 바이러스 반응을 보였더라도 지속적 바이러스 반응률에 있어서 48주 표준 치료에 비해 크게 떨어진다고 보고하였다. 저자들의 경험에서도 초기 바이러스 반응을 보였지만 치료 전 바이러스양이 1,310,000-1,170,000 IU/mL를 보인 2예에서 각각 심한 무력

Table 2. Baseline Characteristics and Virological Response of 24 Weeks Treatment Patients

	Sex	Age	BW (kg)	Height (cm)	Titer (IU/mL)	AST (U/mL)	ALT (U/mL)	SRVR	RVR	EVR	ETR	SVR
pt1	M	60	60	169	80,700	45	36	N-C	Y	Y	Y	Y
pt2	F	30	56	160	36,600	23	36	N-C	Y	Y	Y	Y
pt3	F	47	65	158	131,000	94	47	Y	Y	Y	Y	Y
pt4	M	65	68	170	248,000	81	168	Y	Y	Y	Y	Y
pt5	F	48	52	160	4,100	28	5	Y	Y	Y	Y	Y
pt6	M	35	70	170	379,300	77	228	N	Y	Y	Y	Y
pt7	M	40	72	170	234,500	79	124	Y	Y	Y	Y	Y
pt8	M	26	82	178	148,300	180	250	N	Y	Y	Y	Y
pt9	M	31	85	172	282,100	63	198	Y	Y	Y	Y	Y
pt10	M	36	70	173	134,800	51	77	Y	Y	Y	Y	Y
pt11	M	37	70	170	237,200	141	121	Y	Y	Y	Y	Y
pt12	M	37	65	176	249,300	36	87	N	Y	Y	Y	Y
pt13	M	64	77	174	3,400	44	19	Y	Y	Y	Y	Y
pt14	F	62	53	153	20,000	35	54	N-C	Y	Y	Y	Y
pt15	M	49	76	178	497,600	68	105	Y	Y	Y	Y	Y
pt16	M	50	80	175	54,100	28	29	N-C	Y	Y	Y	Y
pt17	F	41	64	158	469,000	21	10	Y	Y	Y	Y	Y
pt18	M	39	70	170	3,400	213	701	Y	Y	Y	Y	Y
pt19	M	62	66	168	427,600	100	95	N-C	Y	Y	Y	Y
pt20	M	51	55	175	8,000	41	39	N-C	Y	Y	Y	Y
pt21	M	48	71	169	23,200	76	24	N-C	Y	Y	Y	Y
pt22	F	44	64	161	48,600	40	46	N-C	Y	Y	Y	Y
pt23	F	57	61	155	3,400	53	38	Y	Y	Y	Y	Y
pt24	M	48	59	154	48,300	23	15	Y	Y	Y	Y	Y
pt25	M	30	72	172	62,000	40	68	Y	Y	Y	Y	Y
pt26	M	37	75	172	179,300	39	67	N	Y	Y	Y	Y
pt27	M	47	72	170	379,300	68	97	Y	Y	Y	Y	Y
pt28	F	55	55	150	172,100	23	25	Y	Y	Y	Y	Y
pt29	M	65	57	171	106,900	46	72	Y	Y	Y	Y	Y
Mean±SD		46.2±11.5	67.0±8.9	167.3±8.0	131,000* (3400-497600)	64.0±46.1	99.3±132.3					

SRVR, super-rapid virological response, HCV RNA negative at treatment week 2; RVR, rapid virological response, HCV RNA negative at treatment week 4; EVR, early virological response, HCV RNA negative at treatment week 12; ETR, end of treatment response, HCV RNA negative at the end of treatment; SVR, sustained virological response, HCV RNA negative 24 weeks after the end of treatment; Titer, HCV RNA titer; N-C, not checked; Y, yes; N, no.

* Median (range).

감과 우울증으로 24주 간만 치료하였는데 지속적 바이러스 반응을 획득하는 데는 실패하였다.

Jensen 등¹³과 Yu 등¹⁵은 24주 간의 단기 치료치료에 있어서 지속적 바이러스 반응에 도달하기 위한 가장 중요한 인자로 초기 바이러스 반응의 획득을 보고했으며, 초기 바이러스 반응을 도달하기 위한 독립적 인자로서 치료 전 낮은 농도의 HCV RNA, HCV genotype 1b 등이 관계되어 있다고 보고 하였다. 본 연구에서도 바이러스 양이 중앙값으로 131,000(범위: 3,400-497,600) IU/mL로 상대적으로 낮고, 29예 모두에서 유전자 1b이었던 것이 치료율이 높은 이유가 될 수 있었을 것으로 생각된다. 그리고 2주 치료 후 혈중바

이러스가 측정되지 않는 ‘초조기 바이러스 반응’을 보인 경우도 29명 중 21명에서 조사되었고 이중 17예(80.9%)에서 관찰된 것도 좋은 결과를 얻게 된 요인으로 작용하였을 것으로 생각되고 이렇게 초조기 바이러스 반응이 있는 경우 치료기간을 더 줄일 수 있을 지는 앞으로 연구해야 할 과제라고 생각한다.

또한, C형간염에 대한 항바이러스 치료 시 치료결과에 영향을 미치는 요인들 중 체중, 알코올, 순응도(adherence) 등은 어느 정도의 조절이 가능하다. 특히 순응도는 지속적 바이러스 반응과 아주 밀접한 연관성이 있음은 잘 알려진 사실이다.^{10,11} 그러므로 순응도를 높이기 위한 노력들은 결과

적으로 지속적 바이러스 반응을 높이는 것이 될 수 있다. 가능한 경우라면 치료기간을 짧게 하여 부작용을 최소화함으로써 순응도를 높일 수 있다. 환자의 생활습관에 따른 맞춤형 치료, 백혈구, 혈소판 감소 및 빈혈에 대한 적절한 조치, 독감증상에 대한 아세트아미노펜 투여, 우울증에 대한 적절한 투약, 소양증에 대해서는 적절한 수분섭취와 항히스타민제 또는 저용량의 스테로이드 투여 등으로 환자가 느끼는 불편감을 최소화하여 순응도를 또한 높혀 지속 바이러스 반응을 향상시킬 수 있을 것으로 생각된다. 본 연구에서도 치료기간 단축 및 적절한 보조치료로 24주간 치료 시 치료 중단할 만한 어떠한 심각한 부작용은 나타나지 않았다.

이상의 결과에서 유전자 1형의 만성 C형간염 환자에서 치료 전 바이러스 농도가 낮고, 조기 바이러스 반응이 있는 경우 24주 간의 단기 치료로도 좋은 반응을 보일 수 있는 가능성을 보였다. 이는 치료 기간을 줄임으로써 환자와 사회의 경제적 손실과 환자들의 치료 순응도를 높일 수 있을 것이다. 하지만 아직 만성 C형간염의 치료 기간, 치료 용량을 적정화하기 위해서는 향후 더 많은 환자들을 대상으로 한 다기관적 전향적 연구가 필요할 것으로 생각되고, 이때 이 연구 결과가 기초자료로 이용될 수 있을 것으로 생각된다.

요 약

목적: 유전자 1형의 만성 C형간염 환자에서 페그인터페론과 리바비린을 병합한 48주 치료가 현재 표준 치료로 받아들여지고 있다. 하지만 많은 환자에서 부작용 등으로 인해 치료의 순응도가 떨어지고 있는 것이 사실이다. 최근 유전자 1형 만성 C형간염 환자에서 치료 시작 4주째 HCV RNA가 음전되는 조기 바이러스 반응(rapid virological response, RVR)을 보이고 치료 전 바이러스 농도가 낮을 경우 24주 간의 단기 치료로도 48주 표준치료와 비교하여 지속 바이러스 반응(sustained virological response, SVR)에 유의한 차이가 없다는 연구 결과들이 보고되고 있다. 이에 24주 단기간으로 치료한 만성 C형간염 환자의 치료 성적을 조사하였다. **대상 및 방법:** 2005년 6월부터 2008년 9월까지 본원 소화기 내과에서 페그인터페론과 리바비린 병합요법으로 치료받은 유전자 1형 만성 C형간염 환자 중 치료 전 바이러스양이 적고, 조기 바이러스 반응을 보인 55명을 대상으로 24주 치료군 29명과 표준치료군 26명을 분석하였다. **결과:** 총 55명을 대상으로 하였고, 24주 치료군은 29명의 환자 중 29명(100%)에서 지속 바이러스 반응을 보였고, 표준치료군은 26명 중 25명(96.2%)에서 지속 바이러스 반응이 관찰되었다($p=0.473$). **결론:** 유전자 1형의 만성 C형간염 환자에서 치료 전 HCV RNA양이 낮고 조기 바이러스 반응이 있는 경

우 24주 간의 단기치료로도 좋은 반응을 보였다. 만성 C형간염 환자의 치료 기간, 치료 용량을 적정화하기 위해서는 향후 더 많은 환자를 대상으로 다기관적 전향적 연구가 필요할 것으로 판단된다.

색인단어: C형간염, 단기치료, 조기 바이러스 반응, 페그인터페론, 리바비린

참고문헌

1. Global surveillance and control of hepatitis C. Report of a WHO consultation organized in collaboration with the Viral Hepatitis Prevention Board Antwerp, Belgium. *J Viral Hepatol* 1999;6:35-47.
2. Seeff LB. Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002;36(suppl 1):S35-S46.
3. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB; American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004;39:1147-1171.
4. EASL international consensus conference on hepatitis C. Paris, 26-28, February 1999, Consensus Statement. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 1999;30:956-961.
5. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, 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;358:958-965.
6. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-982.
7. Hadziyannis SJ, Sette Jr H Jr, Morgan TR, et al. Peginterferon-alfa2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140:346-355.
8. Russo MW, Fried MW. Side effects of therapy for chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2003;124:1711-1719.
9. Fried MW. Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology* 2002;36(suppl):S237-S244.
10. McHutchison JG, Manns M, Patel K, et al. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002;123:1061-1069.
11. Davis GL, Wong JB, McHutchison JG, Manns MP, Harvey J, Albrecht J. Early virologic response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:645-652.

12. Zeuzem S, Buti M, Ferenci P, et al. Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pretreatment viremia. *J hepatol* 2006;44:97-103.
 13. Jensen D, Morgan T, Marcellin P, et al. Rapid virological response at week 4(RVR) of peginterferon alfa-2a(40KD) (PEGASIS) plus ribavirin(RBV, COPEGUS) treatment predicts sustained virological response(SVR) after 24 weeks in genotype 1 patients. *Hepatology* 2005;42(suppl 1):650A.
 14. Ferenci P, Bergholz U, Laferl H, et al. Is shorter treatment with peginterferon alfa-2a(40KD)(PEGASIS) plus ribavirin (COPEGUS) possible in HCV genotype 1'super-responder'? preliminary results of a prospective randomized clinical trial. *Hepatology* 2005;42(suppl 1):218A.
 15. Yu ML, Dai CY, Huang JF, et al. Rapid virological response and treatment duration for chronic hepatitis C genotype 1 patients: a randomized trial. *Hepatology* 2008;47:1884-1893.
 16. Kang MJ, Jung EU, Park SW, et al. Effects of interferon and ribavirin in Korean patients with chronic hepatitis C virus infection. *Korean J Hepatol* 2008;14:318-330.
-