

Çocuklarda Kronik C Hepatitine Yaklaşım ve Tedavi

Tufan Kutlu

İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı, Prof.Dr.

Dünya üzerinde yaklaşık 500 milyon kişinin kronik hepatit C virusu (HCV) enfeksiyonuna tutulmuş olduğu tahmin edilmektedir (1,2). Türkiye’de yapılan çalışmalarda anti-HCV sıklığı, yaklaşık % 0.3 ile % 1.8 arasında bulunmuş olup, gelişmiş ülkelerden pek farklı değildir (3-5). Eskişehir yöresinde yapılan bir çalışmada çocuklarda anti-HCV sıklığı % 0.5 olarak saptanmıştır (6). Bu değer erişkinlerde bulunandan farklı değildir.

Hepatit C virusu genomik değişiklikler göstermekte olup genetik benzerlikler gözönüne alınarak tip 1-6 arasında sınıflandırılmıştır. Ayrıca a, b, c olarak belirlenen subtipleri de vardır. Genotiplerin tanısız değil epidemiyolojik önemi vardır (7). Kronik C hepatitinde (KCH) tedaviye yanıt tipleri arasında değişiklik gösterir. Erişkinlerde KCH’nin doğal seyrinin ve interferon (IFN) tedavisine yanıtın bazı genotiplerle ilişkisi araştırılmış olup tip 1b’nin varlığında yanıtın daha kötü olduğu gösterilmiştir (8). İtalya’da Bortolotti ve ark. (9) tarafından KCH’li çocuklarda yapılan bir çalışmada tip 1b % 55 oranında saptanmış ancak hastalığın seyrini ağırlaştırmadığı görülmüştür.

Kronik C hepatiti olduğu düşünülen, HCV-RNA pozitif, serum ALT düzeyi yüksek ve karaciğer biyopsisinde kronik hepatit saptanan hastalara, eğer bir kontrendikasyon yoksa tedavi önerilmelidir. Bu hastalarda tedavinin amacı HCV-RNA’yı negatifleştirmek, serum ALT düzeyini normale getirmek, karaciğerde varolan enflamasyonu geriletmek, fibrozise engel olmak ve uzun vadede hepatoselüler kansere engel olmak şeklinde özetlenebilir. Genel olarak, dekompanse sirozlu hastalar, normal ALT düzeyi olanlar, solid organ nakli yapılmış kişiler ve IFN monoterapisi veya ribavirin (RBV) ile kombine tedaviye kontrendikasyon bulunan hastaların tedavi edilmemesi önerilmektedir (10).

İnterferon Alfa

Rekombinan veya lenfoblastoid IFN, KCH tedavisinde etkili olduğu kabul edilen ve en yaygın olarak kullanılan ilk ilaçtır. İnterferon alfa viral enfeksiyonlara yanıt olarak organizma tarafından üretilen ve doğal antiviral etkisi olan bir proteindir. Günümüzde rekombinan formları (IFN alfa-2a, alfa-2b, konsensus IFN) üretilmiş olup KCH tedavisinde kullanılmaktadır (8,11,12). Son yıllarda standart IFN’nin yerini hızla pegile IFN (pegIFN) almaktadır (13-16).

Çocuklarda KCH tedavisinin IFN ile tedavisi ile ilgili olarak yapılmış çalışmaların sayısı erişkinlere göre azdır (9,17-26). Ancak tedavi endikasyonları ve tedaviye iyi yanıt kriterleri erişkinlerden pek farklı değildir. Genel olarak genotip 2 veya 3 ile enfekte olan, viral yükü düşük olan, portal fibrozu olmayan veya minimal olan, dişi cinsiyette, şişman olmayan ve 40 yaşın altındaki KCH’li hastaların tedaviye iyi yanıt verdiği kabul edilir (10,11). Tedavinin erken başlanmasından çocuklar da fayda görür (27). Çoğunlukla, erişkinlerdeki gibi tedavinin ilk 3 ayı içinde yanıt ortaya çıkar.

Haftada 3 kez 3 MU IFN ile 6-12 boyunca tedavi edilen KCH’li erişkinlerde kalıcı yanıt oranı % 10-25 arasında değişmektedir (8,11). Çocuklarda kullanılmış olan IFN dozu 6-12 ay boyunca haftada 3 kez 3-5 MU/m² olup KCH’li çocuklarda yapılan değişik dozlarda ve sürelerdeki IFN tedavileri sonucunda ortaya çıkan kalıcı virolojik yanıtın % 33 ile % 45 arasında değiştiği ve erişkinlerden daha yüksek olduğu bildirilmiştir (28,29). Jacobson ve ark. (28) tarafından IFN monoterapisi ile ilgili 12 yayın ve 3 özetin incelendiği bir çalışmada 366 KCH’li çocuk ve 105 kontrol olgusunun tedavi sonuçları değerlendirilmiştir. Bu araştırmanın sonucuna göre çocuklarda IFN monoterapisi sonucunda elde edilen ortalama kalıcı virolojik yanıt % 36 olarak bulunmuştur. Kalıcı viral yanıtın genotipe göre değiştiği ve tip 1’de % 27, diğerlerinde ise % 70 olduğu da bu araştırmanın sonucunda görülmüştür. Tarafımızdan yapılan bir ön araştırmanın sonuçlarına göre (her merkezin gönderdiği sonuçların yazar tarafından değerlendirilmesi ile) Türkiye’de çeşitli pediatrik gastroenteroloji merkezlerinde 3-10 MU/m² arasında değişen dozlarda IFN monoterapisi ile 6 ay ile 1.5 yıl arasında değişen sürelerde tedavi edilen 85 KCH’li çocukta kalıcı yanıt oranı yaklaşık % 47 olarak saptanmıştır (yayınlanmamış veriler). Her merkezde genotip tayini yapılamadığı için genotipe göre değerlendirme yapılamamıştır.

İnterferon Alfa/Ribavirin Kombinasyonu

Ribavirin oral bir antiviral ajan olup çok sayıda virusa karşı etkilidir. Ribavirinin HCV’ye karşı tek başına önemli bir etkisi olmamasına rağmen erişkin KCH’li hastalarda IFN tedavisine eklendiği zaman kalıcı yanıt oranını 2-3 kat arttırdığı gösterilmiştir (30-32). Bu nedenle günümüzde KCH tedavisinde kombinasyon tedavisi tercih edilmektedir. İnterferon monoterapisi sadece RBV’nin kullanılmadığı bazı durumlarda uygulanmaktadır (33).

Ribavirinin erişkinlerdeki standard dozu ağırlığı 75 kg altında olan hastalara 1 000 mg/gün, üstündekilere ise 1 200 mg/gün olup oral yoldan 2 doza bölünerek verilir. Optimal RBV dozu genotipe göre de değişir. Genotip 2 veya 3 için günde 800 mg RBV yeterli olurken, genotip 1’de kiloya göre değişmek üzere günde 1 000 veya 1 200 mg RBV gereklidir (30-32). Ribavirinin çocuklarda 15 mg/kg/gün dozunda kullanılması önerilmektedir (34,35).

Poynard ve ark. (8) tarafından yapılan bir çalışmada KCH’li 832 erişkin naif hastaya sırasıyla IFN alfa 2b (3 MU/haftada 3 kez) ve plasebo 48 hafta, IFN alfa 2b (3 MU/haftada 3 kez) ve RBV (1000-1200 mg/gün) 24 hafta, IFN alfa 2b (3 MU/haftada 3 kez) ve RBV (1000-1200 mg/gün) 48 hafta süreyle verilmiş ve kalıcı virolojik yanıtın sırayla % 19, % 35 ve % 43 olduğu görülmüştür. Çocuklarda bu konuda yayınlanmış sadece 5 makale bulunmakta olup bu çalışmalarda toplam 89 KCH’li çocuk ve adolesan IFN (3-5 MU/m²) ve RBV (15 mg/kg/gün) kombinasyonu ile 6-12 ay boyunca tedavi edilmiş olup kalıcı virolojik yanıt oranı % 41.7 ile % 64 arasında değişmektedir (27,34-37). Bu çalışmalardan biri yurdumuzda Süoğlu ve ark. (37) tarafından gerçekleştirilmiş olup IFN alfa (3 MU/m²) monoterapisi

alan 10 çocuk ile IFN alfa (3 MU/m²) ve RBV (15 mg/kg) kombinasyonu ile 12 ay tedavi edilen 12 çocuk karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada kombinasyon tedavisi alan grupta kalıcı yanıt oranı % 41.7, monoterapi alan grupta ise % 30 olarak saptanmıştır. Tarafımızdan yapılan bir anket sonucunda yurdumuzdaki değişik merkezlerde IFN (3-10 MU/m²) ve RBV (15 mg/kg/gün) kombinasyonunun 60 KCH'li çocuk hastaya 1-4 yıl arasında değişen sürelerde uygulanması ile ortalama % 68.3 oranında kalıcı yanıt elde edildiği anlaşılmıştır (yayınlanmamış veriler).

Pegile Interferon/Ribavirin Kombinasyonu

Pegile interferon polietilen glikol isimli bir molekül eklenmesiyle kimyasal değişikliğe uğrayan bir IFN'dir. Bu değişiklik sonrasında PegIFN'nin yarı ömrü uzamakta ve haftada bir kez kullanılması ile sabit bir kan düzeyi sağlanabilmektedir (38-40). Standart IFN'de ise kan düzeyi haftada 3 kez yapılan enjeksiyonlara bağlı olarak oynamalar göstermektedir. Bu nedenle pegIFN HCV inhibisyonunda daha etkili olup tedavi sonrası kalıcı yanıtı da arttırmaktadır (13,41). Kullanım kolaylığı ve daha etkili olması nedeni ile pegIFN hem monoterapi hem de kombinasyon tedavisinde standart IFN'nin yerini almıştır.

Günümüzde iki değişik pegIFN geliştirilmiş ve geniş hasta serilerinde denenmiştir: pegIFN alfa-2a (Pegasys, Hoffman La Roche) ve pegIFN alfa-2b (Pegintron, Schering-Plough Corporation). Bu iki ürünün etkisi birbirine çok yakın olsa da değişik dozlarda kullanılırlar. PegIFN alfa-2a erişkinlere subkutan yoldan haftada 180 mikrogram, pegIFN alfa-2b ise yine subkutan yoldan haftada 1.5 mcg/kg (haftada 75 - 150 mcg arasında) dozunda kullanılır (14-16, 38,40).

Optimal tedavi süresi IFN monoterapisi veya kombinasyon tedavisi oluşuna göre değişebileceği gibi HCV genotipi ile de ilgilidir. Pegile IFN monoterapisi uygulanan hastalara, HCV genotipi ne olursa olsun, 48 haftalık süre önerilmektedir. Kombinasyon tedavisi uygulanan hastalara önerilen optimal tedavi süresi ise virusun genotipine göre değişir. Bu nedenle kombinasyon tedavisi uygulanacak hastalarda tedavi süresini belirlemek amacıyla HCV genotipi araştırılması önerilir (10,13-16).

Erişkin KCH'li hastalarda Fried ve ark. (13) tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada 48 hafta uygulanan standart IFN/RBV kombinasyonu ile pegIFN/RBV kombinasyonu karşılaştırılmış olup kalıcı virolojik yanıtın pegIFN kullanılmasıyla % 44'ten % 56'ya çıktığı görülmüştür. Yine bu çalışmada genotip 2 veya 3 ile enfekte hastalarda pegIFN/RBV kombinasyonu ile kalıcı yanıtın % 76'ya ulaştığı bildirilmiştir.

Hadziyannis ve ark. (14) genotip 2 veya 3 ile enfekte KCH'li erişkin hastalarda pegIFN/RBV (800 mg/gün) kombinasyonu ile 24 haftalık tedavinin yeterli olduğunu ve bu hastalarda % 84 oranında kalıcı yanıt oluştuğunu belirtmişlerdir. Yine aynı çalışmada genotip 1 ile enfekte KCH'li erişkin hastaların pegIFN/RBV (1000-1200 mg/gün) kombinasyonu ile 48 hafta tedavi edilmeleri sonucunda % 52 oranında kalıcı yanıt elde edilmiştir. Diago ve ark. (42) ise genotip 4 ile enfekte hastaların pegIFN/RBV kombinasyon ile 48 hafta tedavi edilmeleri sonucunda % 79 oranında yanıt elde edildiğini bildirmişlerdir.

Pegile IFN henüz çocuklarda kullanım için ruhsat almamıştır. Bu nedenle sadece kontrollü klinik çalışmalarda denenmektedir. Ribavirinin çocuklarda kullanımı Amerika Birleşik Devletleri'nde FDA tarafından onaylanmış olup şurup biçiminde de satılmaktadır. Yurdumuzda henüz çocuklarda kullanımı için ruhsat alınmamıştır. Kronik C hepatitli çocuklarda kombinasyon tedavisi ile ilgili çok az bilgi vardır, ancak yapılan çalışmalar monoterapiye oranla başarı oranını arttırdığını göstermiştir. Kendi kişisel deneyimlerimize göre standart IFN veya pegIFN'ye eklenen RBV'nin tedavinin yan etkilerini IFN monoterapisine göre çok arttırmadığı ancak başarı oranını 2 kat arttırdığı görülmüştür.

Kimler Tedavi Edilmelidir?

Anti-HCV ve HCV-RNA pozitif, serum ALT düzeyleri yüksek olan ve karaciğer biyopsisinde kronik hepatit saptanan hastalara eğer kontrendikasyon yoksa alfa IFN ve RBV kombinasyon tedavisi önerilmelidir. "The National Institutes of Health Consensus Development Conference Panel" sonucunda KCH tedavisinin sadece histolojik olarak ilerleyici karaciğer hastalığı olanlara yapılması önerilmiştir. Buna göre karaciğer biyopsisinde fibrozis veya ılımlı-ağır arasında enflamasyon ve nekroz saptanan olguların tedavi edilmesi ve histolojik olarak daha hafif lezyon saptanan hastaların tedavisinde ise her hastanın diğer özelliklerine göre karar verilmesi önerilmiştir. Hastaların tedavi için seçilmesinde semptom varlığı ya da yokluğuna, bulaş yoluna, HCV RNA genotipine veya serum HCV RNA düzeyine göre karar verilmemelidir (10-12,29).

Karaciğer biyopsisi sonucunda siroz tespit edilen hastalara eğer asit, sarılık, varis kanaması veya hepatik ansefalopati gibi dekompanse belirti yoksa tedavi önerilebilir. Ancak sirozlu hastalarda IFN veya kombinasyon tedavisinin hastaların sağkalım oranını arttırdığı gösterilememiştir (14).

Hepatit C virusu ve HIV (Human immunodeficiency virus) enfeksiyonu birlikte olan kişilere kontrendikasyon olmadığı sürece tedavi önerilmelidir. Böyle hastalarda hepatit C daha ciddi ve hızlı ilerleyici olup son dönem karaciğer hastalığına bağlı ölüm sıklığıdır. Bu nedenle HIV pozitif C hepatitli hastalara erken dönemde ve hafif seyirli hastalıkta bile tedavi uygulanmalıdır (43). HIV enfeksiyonu ilerlese tedavi komplikasyonları daha ağır olduğu gibi cevap oranı da azalır. Ribavirinin diğer antiretroviral ilaçlarla ciddi etkileşimlere girebileceği unutulmamalıdır.

Kesin karar verilemediği durumlarda tedavi edip etmeme kararı belirli aralarla gözden geçirilmelidir çünkü günümüzdeki hızlı gelişmelerin ışığında yakın gelecekte daha etkili bir tedavi söz konusu olabilir.

Kimler Tedavi Edilmemelidir?

Kontrollü klinik çalışmalar haricinde, KCH'ye bağlı dekompanse siroz, normal transaminaz değerleri olan hastalar, solid organ transplantasyonu olmuş olanlar, monoterapi veya kombine tedaviye karşı kontrendikasyon bulunan hastalar tedavi edilmemelidir (10).

İnterferon tedavisinin kontrendikasyonları arasında ağır depresyon, nöropsikiyatrik sendromlar, ilaç veya alkol alışkanlığı, iyi tedavi edilememiş otoimmün hastalıklar (romatoid artrit, lupus eritematozus veya psoriasis) ve kemik iliği yetersizliği de sayılabilir. Ri-

bavirin kullanımının kontrendikasyonları arasında belirgin anemi, böbrek yetersizliği ve koroner veya serebrovasküler hastalıklar sayılabilir (10).

Ribavirin tüm hastalarda eritrositlerde değişik derecelerde hemolize yol açar. Bu nedenle daha önceden anemi veya hemoliz varlığı bilinen hastalarda RBV kullanılmamalıdır. Kombinasyon tedavisi sırasında sitopeni saptanan hastalarda eritropoetin veya granülosit stimüle edici faktörlerin kullanımının yararlı olduğu bildirilmiştir.

Ribavirin çoğunlukla böbrekler yoluyla atılır. Böbrek hastalığı olan hastalarda tedavi sırasında hemoliz gelişebilir ve bu durum hayatı tehdit edebilir. Bu nedenle serum kreatinin düzeyi 2 mg/dL üzerinde olan hastalar RBV ile tedavi edilmemelidir.

Tedavinin Yan Etkileri

Kronik C hepatitli hastaların IFN veya pegIFN ile tedavisi sırasında ortaya çıkan yan etkiler KBH tedavisi sırasında görülenlerden farklı değildir. Kombinasyon tedavisi uygulanan hastalarda RBV'nin de yan etkileri nedeniyle kombinasyon tedavisi IFN monoterapisinden daha zor tolere edilir. Ribavirin en sık yan etkileri anemi, yorgunluk, irritabilite, kaşıntı, deri döküntüsü, burun tıkanıklığı, sinüzit ve öksürüktür. Ribavirin eritrositlerde doza bağlı olarak hemoliz yapar ve kombinasyon tedavisi ile hemoglobin değeri 2-3 g/dL, hematokrit ise % 5-10 arasında düşüş gösterir. Bu düşüş tedavinin 1 ile 4. haftaları arasında başlar ve hızlı seyredebilir. Bazı hastalarda anemiye bağlı olarak yorgunluk, nefes darlığı, çarpıntı ve baş ağrısı görülebilir. Bu belirtiler hastaların % 10-20 sinde görülür. Bu belirtilerin RBV ile ilişkisi iyi araştırılmalıdır çünkü doz azaltılmasını veya tedavinin erken dönemde kesilmesini gerektirebilirler (10).

Çok nadir görülen bir yan etki ise hastalığın alevlenmesidir. Bu durumun nedeni tam olarak bilinmeyen bir şekilde otoimmün hepatit oluşması ile ortaya çıktığı kabul edilmektedir. Bu olasılık nedeni ile transaminaz değerleri dikkatli bir şekilde izlenmelidir. Eğer ALT değerleri başlangıç değerlerinin 2 katını aşarsa tedavi sonlandırılmalıdır. Bu hastaların bir kısmı kortikosteroid tedaviden yarar görebilir.

Tedaviye Yanıt Vermeyen Hastalar İçin Seçenekler

Tedaviye cevap vermeyen veya verdikten sonra relaps gelişen hastalar için az sayıda seçenek vardır. İnterferon monoterapisinden sonra relaps gelişen hastalar için (özellikle tedavi sırasında HCV-RNA negatifleşmiş ve tedavi süresince değişmemişse) kombinasyon tedavisi seçeneği uygundur (44). Tedaviye yanıtız veya relaps gelişen hastalar için tedavi dozları, süresi ve tedaviye yanıt yüzdeleri henüz çok netleşmemiştir.

Tedaviye yanıt vermeyen hastalar için deneysel bir seçenek uzun süreli IFN kullanımınıdır. Bu tedavi eğer pegIFN daha önce iyi tolere edilmiş ve ALT düzeyleri veya karaciğer histolojisinde belirgin iyileşme sağlamışsa (HCV-RNA üzerine etkili olmasa da) yararlı olabilir.

Yeni Tedaviler

KCH tedavisinde amantadin gibi antiviral ilaçlar denenmiş ve IFN yanıtız hastalarda % 18 oranında kalıcı yanıt oluşturduğu gösterilmiştir (42). Diğer taraftan slimarinin de kronik hepatitli hastalarda yararlı olduğuna dair yayınlar vardır. Ancak bu ilaçların etkisinin kontrollü çalışmalarla gösterilmesi gerekmektedir.

Timozin alfa da KCH tedavisinde erişkinlerde tek başına veya alfa IFN ile kombine edilerek kullanılmıştır (43). Haftada 2 enjeksiyon şeklinde kullanılır ve yan etkisi neredeyse hiç yoktur. Ancak çok pahalı bir tedavi yöntemi olup yaygın olarak kullanıma geçememiştir. İnterferona yanıtız hastalarda bir alternatif oluşturabilir.

Kronik C hepatiti tedavisinde HCV'nin proteaz, helikaz, polimeraz inhibitörü gibi çeşitli enzimlerinin spesifik inhibitörlerinin kullanılması gelecekte umut vadeden tedavilerdendir. Hepatit C virusu replikasyonunun diğer aşamalarını inhibe eden ilaçlar, RNA'dan HCV antijenlerinin yapımını bloke ederek (IRES inhibitörleri), HCV proteinlerinin normal işlemesine engel olarak (glikozilasyon inhibitörleri) veya HCV'nin hücre içine girmesini bloke ederek (reseptörünü inhibe ederek) C hepatiti tedavisinde etkili olabilir. İlave olarak nonspesifik sitoprotektif ajanlar HCV tarafından oluşturulan hücre hasarına engel olarak hepatit C tedavisinde yardımcı olabilir. Diğer taraftan ribozimler ve antisens oligonükleotidler kullanılarak viral replikasyonu engellemeye yönelik çalışmalar deneysel düzeyde devam etmektedir.

Kaynaklar

1. Davison S. Chronic hepatitis. In: Kelly DA (Ed). Diseases of the liver and biliary system in children. Blackwell Science. London. 1999:97-123.
2. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Hepatitis C virus infection. Pediatrics 1998;101:481-5.
3. Badur S. Hepatitis C enfeksiyonunun serolojik tanısı. Klimik Dergisi 1990;3:58-62.
4. Yenice N, Çolakoğlu E, Gül K, Çanoruç F. Diyarbakır'da kan donörlerinde hepatit C virus antikor prevalansı. Gastroenteroloji 1993;4:41-2.
5. Mıstık R, Balık İ. Türkiye'de viral hepatitlerin epidemiyolojisi: bir meta-analiz. Kılıçturgay K (Ed). Viral Hepatit 98.1998:10-39.
6. Uçar B, Akgün N, Akgün Y et al. Eskişehir yöresinde çocuklarda hepatit C seroepidemiyolojisi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 1998;41:233-40.
7. Bréchet C. Hepatitis C virus genetic variability: clinical implication. Am J Gastroenterol 1994;89:41-7.
8. Poynard T, Leroy V, Cohard M et al. Meta-analysis of interferon randomized trials in the treatment of viral hepatitis C: effects of dose and duration. Hepatology 1996;24:778-9.
9. Bortolotti F, Giacchino R, Vajro P, et al. Recombinant interferon-alpha therapy in children with chronic hepatitis C. Hepatology 1995;22:1623-7.
10. NIH Consensus Statement on Management of Hepatitis C: 2002. NIH Consensus State Sci Statements. 2002;19:1-46. Review.
11. Hoofnagle JH, Di Bisceglie AM. The treatment of chronic viral hepatitis. N Engl J Med 1997;336:347-52.
12. Ahmed A, keeffe EB. Treatment strategies for chronic hepatitis C: update since the 1997 National Institutes of Health Consensus Development Conference. J Gastroenterol Hepatol 1999;14(suppl):S12-8
13. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C infection. N Engl J Med 2002;347:972-82.

14. Hadziyannis SJ, Sette H, Morgan TR, et al. Peginterferon-_{2a} and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C. *Ann Intern Med* 2004;140:346-55.
15. Schalm SW, Weiland O, Hansen BE, et al. Interferon-ribavirin for chronic hepatitis C with and without cirrhosis: analysis of individual patient data of six controlled trials. *Gastroenterology* 1999;117:408-13.
16. Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J, et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 2000;343:1666-72.
17. Iorio R, Pensati P, Porzio S, Fariello I, Guida S, Vegnente A. Lymphoblastoid interferon alfa treatment in chronic hepatitis C. *Arch Dis Child* 1996;74:152-6.
18. Jonas MM, Ott MJ, Nelson SP, Badizadegan K, Perez-Atayde AR. Interferon-alpha treatment of chronic hepatitis C virus infection in children. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:241-6.
19. Ko JS, Choe YH, Kim EJ, Lee EH, Jang JJ, Seo JK. Interferon-alpha treatment of chronic hepatitis C in children with hemophilia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;32:41-4.
20. Majda-Stanislawaska E, Szaflik I, Omulecka A. Interferon alpha for eradication of HCV and remission of chronic hepatitis in children. *Med Sci Monit* 2000;6:1142-7.
21. Nakashima E, Fujisawa T, Kimura A, et al. Efficacy of interferon-alpha treatment in Japanese children with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:411-4.
22. Pensati P, Iorio R, Botta S, et al. Low virological response to interferon in children with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1999;31:604-11.
23. Ruiz-Moreno M, Rua MJ, Castillo I et al. Treatment of children with chronic hepatitis C with recombinant interferon-alpha: a pilot study. *Hepatology* 1992;16:882-5.
24. Sawada A, Tajiri H, Kozaiwa K, et al. Favorable response to lymphoblastoid interferon-alpha in children with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1998;28:184-8.
25. Jonas MM. Children with hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:173-8.
26. Yüce A, Koçak N, Gürakan F, Özen H. Interferon-alpha treatment for chronic hepatitis C in children. *Turk J Pediatr* 2000;42:34-8.
27. Hartman C, Berkowitz D, Rimon N, Shamir R. The effect of early treatment in children with chronic hepatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;37:252-7.
28. Jacobson KR, Murray K, Zellos A, Schwarz KR. An analysis of published trials of interferon monotherapy in children with chronic hepatitis C. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;34:52-8.
29. Jonas MM. Challenges in the treatment of hepatitis in children. *Clin Liver Dis* 2001;5:1063-71.
30. Lai MY. Firstline treatment for hepatitis C: combination interferon/ribavirin versus interferon monotherapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15(suppl):130-3.
31. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998;339:1485-92.
32. Reichard O, Norkrans G, Fryden A, Braconier JH, Sonnerborg A, Weiland O. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of interferon a-2b with and without ribavirin for chronic hepatitis C. *Lancet* 1998;351:83-7.
33. Zoulim F, Haem J, Ahmed SS, et al. Ribavirin monotherapy in patients with chronic hepatitis C: a retrospective study of 95 patients. *J Viral Hepat* 1998;5:193-8.
34. Lackner H, Moser A, Deutsch J, et al. Interferon-alpha and ribavirin in treating children and young adults with chronic hepatitis C after malignancy. *Pediatrics* 2000;106:53.
35. Wirth S, Lang T, Gehring S, Gerner P. Recombinant alfa-interferon plus ribavirin therapy in children and adolescents with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:1280-4.
36. Christensson B, Wiebe T, Akesson A, Widell A. Interferon-alpha and ribavirin treatment of hepatitis C in children with malignancy in remission. *Clin Infect Dis* 2000;30:585-6.
37. Süoğlu Ö, Elkabes B, Sökücü S, Saner G. Does interferon and ribavirin combination therapy increase the rate of treatment response in children with hepatitis C? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;34:199-206.
38. Cooksley WG, Piratvisuth T, Lee SD, et al. Peginterferon alpha-2a (40 kDa): an advance in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2003;10:298-305.
39. Craxi A, Cooksley WG. Pegylated interferons for chronic hepatitis B. *Antiviral Research* 2003;60:87-9.
40. Nieforth KA, Nadeeau R, Patal IH, Mould D. Use of an indirect pharmacodynamic simulation model of MX protein induction to compare in vivo activity of interferon alfa-2a and a polyethylene glycol-modified derivative in healthy subjects. *Clin Pharm Therap* 1996;59:636-46.
41. 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;358:958-65.
42. Smith JP. Treatment of chronic hepatitis C with amantadine. *Dig Dis Sci* 1997;42:1681-7.
43. Rasi G, Di Virgilio D, Mutchnik MG, et al. Combination thymosin α and lymphoblastoid interferon treatment in chronic hepatitis C. *Gut* 1996;39:679-83.
44. Barbaro G, Di Lorenzo G, Belloni G, et al. Interferon alpha-2B and ribavirin in combination for patients with chronic hepatitis C who failed to respond to, or relapsed after, interferon alpha therapy: a randomized trial. *Am J Med* 1999;107:112-8.