

## KRONİK HBV VE KRONİK HCV ENFEKSİYONU TEDAVİSİ

Dr. Funda ÖZGENÇ

EÜTF Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme BD.  
e-mail: funda.ozgenc@ege.edu.tr

---

### ABSTRACT

Hepatitis viruses produce significant worldwide morbidity causing acute, fulminant and chronic hepatic disease. Since, the main route of virus transmission is blood and blood products, transfusion dependent population is at greater risk. Viral hepatitis is one of the major causes of liver dysfunction in multiple-transfused children and has become a significant concern in patients with hematological disorders. Prevention has been the mainstay of effort and current therapies for hepatitis B (HBV) virus infection are aimed at viral suppression, while treatment for hepatitis C (HCV) virus can eradicate infection in many treated patients. At the present time, a combination of interferon and lamivudine seem to be the best options for HB infection treatment in the pediatric population, even though they induce the presence of drug-resistant mutations, and new therapies have to be developed to improve reduction and cessation of viral replication and decrease the emergence of mutations. Therapy with interferon and ribavirin seems to offer the best results for children and adolescents. Results from studies on pegylated interferon in pediatric population might lead to better therapeutic responses.

### ÖZET

Hepatit virüsleri, akut, fulminan ve kronik hepatite neden olan yaygın ve ciddi enfeksiyon ajanlarıdır. Temel bulaş yolunun kan ve kan ürünleri olması tekrarlayan transfüzyon ihtiyacı olan hastaların risk grubu olmasına yol açar. Çoklu transfüzyon yapılan hastalarda karaciğer disfonksiyonunun temel nedenlerinden biri viral hepatitlerdir. Temel yaklaşım korunma ve aşı olmalıdır. Günümüzdeki tedavi metodları ile hepatit B (HBV) virus enfeksiyonu baskılanırken hepatit C (HCV) virus enfeksiyonu eradike edilebilmektedir. Çocukluk çağı kronik HBV enfeksiyonu tedavisinde interferon+lamivudin kombinasyonu önerilmektedir; ancak direnç gelişim sorunu vardır ve yeni terapötik ajanlar ile bu sorun aşılmaaya çalışılmaktadır. İnterferon ile ribavirin kombinasyonu pediatrik kronik HCV tedavisinde en iyi sonuçların alındığı tedavi modelidir. Pegile interferon ile yapılan çalışmalar çocuklarda HCV enfeksiyonunda pegile formun ümit verici olduğunu göstermektedir.

### GİRİŞ

Bilimsel çalışmaların oluşturduğu gelişmiş teknikler ile transfüzyon ile geçen patojenler daha iyi tanımlanmış, kan donörleri arasında bu etkenlerin tespiti kolaylaşmıştır. Kan ve kan ürünü alan bireylerde ise donör denetimi ve alıcıda erken viremi göstergeleri, özellikle çoklu transfüzyon ihtiyacı olan hasta gruplarının daha güvenli ve sağlıklı koşullarda izlemine mümkün kılmıştır. Tüm bu gelişmelere rağmen pencere döneminde donasyon, viral varyantların standart teknikler ile saptanamaması, sessiz taşıyıcılık ve test hataları gibi risk faktörleri ile transfüzyon ilintili enfeksiyonlar izlenmektedir. Hepatit B ve hepatit C virüsleri (HBV, HCV) kan ve kan ürünü ile bulaşabilen enfeksiyon ajanlarıdır. Transfüzyon ile HBV bulaş riski İngiltere'de 1:260.000, Kanada'da 1:153.000 ve ABD'de 1:205.000 olarak belirlenmiştir (1-3). Hepatit C bulaş riski ise 2-3 milyon transfüzyonda bir olarak tahmin edilmektedir (1-3). Çoklu transfüzyon ihtiyacı olan hasta grupları bu enfeksiyonlar açısından artmış riske sahiptir.

Dünya genelinde incelendiğinde, hepatit B ve C virusuna (HBV, HCV) bağlı kronik enfeksiyonlar, sirozların %60'ı, hepatosellüler karsinom olgularının ise yaklaşık %80'ninden sorumlu tutulmaktadır (4). Her 40 ölümden birinde ölüm nedeni, çoğunluğu HBV ve HCV ilişkili kronik hepatit zemininde gelişmiş son dönem karaciğer hastalığıdır (4). HBV ile enfekte bireylerde hepatit D virüsü (HDV), karaciğer hastalığının ilerlemesi ve siroza gidişte rol oynamaktadır. Gelişen transfüzyon ve şelasyon olanakları talasemik hastaların yaşam beklentisini arttırmıştır. Erişkin yaşlara ulaşan hastalarda, karaciğerde biriken demir yükü, eşlik eden HBV ve HCV enfeksiyonlarının kümülatif riskleri ile kronik karaciğer parankim hastalığı, siroz ve nihayet hepatosellüler kanser gelişmektedir (5). Mortal sonuçlar doğurabilen hepatit enfeksiyonlarından öncelikle korunma ve enfekte bireylerin tedavisi ile viral klirensin sağlanması, sağlıklı bireylerde olduğu gibi çoklu transfüzyon alan hastalarda da temel hedefdir.

### **Kronik HBV Enfeksiyonu Tedavisi**

Hepatit B virusu, akut, fulminan ve kronik hepatite neden olan yaygın ve ciddi bir enfeksiyon ajanıdır. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) raporları ile dünya üzerinde 2 milyar insanın HBV ile karşılaştığı ve bunların 360 milyonunun kronik enfekte olduğu bildirilmektedir (6). Epidemiyolojik açıdan HBV sıklığına göre dünya, düşük, orta ve yüksek endemisite olarak üç coğrafik bölümde incelenmektedir. Türkiye, %3-5 prevalans oranı ile Ortadoğu ve Güney Avrupa ülkeleri ile beraber orta endemik bölgede yer almaktadır (7). HBV enfeksiyonunun prevalansı genellikle virusun geçiş biçimi ile ilintilidir. Yüksek endemik bölgelerde perinatal ve horizontal geçiş sık görülürken Türkiye'nin de içinde bulunduğu orta endemik kuşakta perinatal, horizontal, enfekte tıbbi malzeme, cinsel temas ve diğer bulaş yolları beraber görülebilmektedir. Çoklu transfüzyon, HBV bulaşı yönünden bir risk olmakla beraber Türkiye'de orak hücre anemisi ve talasemili çocuklarda uygulanan donör seçimi ve hasta takip programları ile HBV sıklığı %0.37 oranında bildirilmektedir (8).

Dünya üzerinde yaygın olarak bulunan virus ile mücadelede en etkin ve akılcı yol korunmadır. Enfeksiyonda korunmada kan donörlerinin taranması, şüpheli bulaş öyküsü olan bireylere immunoglobulin ile profilaksi uygulanması gibi önlemlerden bir ölçüde fayda görülse de en etkin koruyuculuk aşı ile sağlanmıştır. Plasma kökenli pürifiye HB yüzey antijeninden (HBsAg) hazırlanmış ilk aşı 1981 yılında lisans almıştır. Ardından rekombinant DNA teknolojisi ile S antijen aşısı üretilmiştir. Klasik tek antijen (HBsAg) içeren aşılardan yanı sıra preS1 ve preS2 bölgesi antijenlerini de içeren aşılar geliştirilmiştir. Üçlü antijen içeren aşılar ile özellikle S antijen aşılarna humoral yanıtın düşük veya sağlanamadığı olgularda etkin yanıt elde edilmiştir (9, 10).

Altı ayı aşan sürede HBsAg'nin müspet seyretmesi kronik HBV enfeksiyonu olarak tanımlanır. Virusun serolojik göstergelerine göre kronik HBV enfeksiyonu üç fazda incelenir. Replikatif fazda, viral yük (HBV DNA) yüksek, HBeAg (+) bulunurken serum alanin transferaz (ALT) düzeyleri normal seyrederek. Viral DNA'nın klirensi, anti-HBe dönüşümü ile serokonversiyon fazına geçilir ve yanıt olarak ALT yükselir. Serokonversiyon sonrası fazda, dolaşımda virus yok ya da az miktarda bulunur ve non-replikatif olarak kabul edilir. Çocukluk çağı kronik HBV enfeksiyonlarının %80-85'i HBeAg (+), replikatif fazdadır. Erişkin yaş dönemine ilerledikçe serokonversiyon siktir. Serokonversiyonun geliştiği hastalarda karaciğer hasarına paralel ALT yükselir; ancak, uzun takipli bir çalışmada bu evrede siroz gelişme sıklığı %3,4 olarak bildirilmektedir (11). Çocukluk çağında tedavisiz spontan remisyon şansı yüksek olarak bildirilmektedir. Ancak; kronik HBV enfeksiyonunun seyri kompleks ve değişken bir süreçtir. Serokonversiyonu takip eden yıllarda %1-3 oranında varyant formları gelişmekte ve bu olgularda siroz riski 2 kat artmakta; 5 yıllık süreçte %17 oranında HCC gelişmektedir (11).

Replikatif fazdaki çocuklar için etkin bir tedavi yoktur (12). Alanin-transaminaz düzeyleri normal değerlerin iki katını geçen olgularda  $\alpha$ -interferon ve nükleozid analogu kullanılabilir. İnterferon, virusa karşı hotsun immun yanıtını uyarır ve 3-6 MU/m2 dozda, 4-6 ay süreyle kullanılması önerilir.

Tedavi sırasında, özellikle ilacın kullanılmaya başladığı ilk ayda, ateş, halsizlik, iştahsızlık, lökopeni ve depresyon gözlenen yan etkilerdir. Yan etkilerine rağmen, daha etkin yanıt elde edilmesi ve dirençli suj gelişimine neden olmaması nükleosid analoglarına karşı avantajdır. Tedaviye yanıt, HBeAg serokonversiyonu ve ALT normalizasyonu olarak tanımlanır. Serokonversiyon oranı interferon tedavisi ile %20–40 elde edilebilmektedir ve tedavisiz izlenen kontrol grubuna göre yüksektir (<sup>13-15</sup>). Çocukluk çağında kronik HBV'nin doğal seyrine bırakılıp tedavisiz izlenen kontrol grubunda uzun dönemde HBeAg serokonversiyonu %65 olguda gelişirken interferon ile tedavi edilen çocuklarda bu oran %60 bulunmuştur ve tedavi verilmesinin serokonversiyon yönünden ek bir avantaj getirmediği izlenmiştir (<sup>16</sup>). Ancak; virusa karşı etkin bağışıklığın göstergesi olarak kabul edilebilecek HBsAg klirensi ve anti-HBs gelişimi interferon ile tedavi edilenlerde belirgin ve anlamlı olarak yüksek oranda sağlanabilmiştir (tedavi grubunda %20, kontrol %0) (<sup>16</sup>). Diğer yandan spontan serokonversiyon beklenen kontrol grubu hastalarında serokonversiyon ve nihayet viral klirens şansı bireysel farklılık gösterir. Bu farklılıkta bilinen temel belirleyici enfeksiyonun kazanıldığı yaş ve annenin hepatit B serolojisidir (<sup>17</sup>). Üç yaşından önce kazanılmış enfeksiyonlarda serokonversiyon şansı çok düşükken büyük çocuklarda bu oran yıllık %5 bildirilmektedir. Tüm verilerin ışığında çocukluk çağında HBV ile kronik enfekte bir çocukta tedavi kararını bireysel hasta bazlı olarak yapılması sonucu çıkmaktadır.

Lamivudin, oral kullanılan bir nükleozid analogudur. Kullanım kolaylığı ve belirgin yan etkisinin olmaması lamivudini avantajlı kılmaktadır; ancak tedavi sırasında gelişen direnç tedavinin temel sorunudur. Önerilen doz 3mg/kg /gün, süre ise interferon gibi net belirli değildir. Elli iki hafta süreyle tekli lamivudin tedavisi hastaların %23'ünde HBeAg serokonversiyonu sağlar. Bu oran plasebo kullanılan grupta %13 bulunmuştur (<sup>18</sup>). Serokonversiyon oranı interferona göre düşük, plasebo grubuna göre ise istenilen yeterlilikte değildir. Yüzey antijen kaybı ve anti-HBs gelişimi ise minimaldir (%2). Tedavi öncesi yüksek ALT ve İnflamasyon skoru olan ve viral DNA yükü düşük bulunan hastalarda yanıt olasılığı daha yüksektir. Tedavi sonrasındaki 1 yıl içerisinde, hastalar yanıtın devamlılığı açısından izlenmiş ve serolojik yanıtı hastaların lamivudin grubunda %71'i plasebo grubunun ise %92'si normal ALT düzeyleri ile seyrettiği bulunmuştur (19). Yanıtın artırılması için ilaç kullanımının 2-5 yıla uzatılan denemeler uygulanmıştır. Lamivudinin 2. yıla uzatılması serolojik yanıtı %5-22 oranında arttırmıştır ve plaseboda bu oran %30'dur. Uzun dönem lamivudin kullanımı beraberinde ikinci yılın sonunda %64-69 oranında direnç sorununu getirmektedir (<sup>19-20</sup>). Ancak; viral yükü düşürerek karaciğer histolojik değişikliklerine özellikle fibrosise etkin olduğu tespit edilmiştir (<sup>20</sup>). Erişkin hastalarda lamivudine alternatif olarak telbivudin, adefovir dipifoxil ve entecavir gibi diğer nükleozid analogları kullanılmaktadır; ancak bu ajanların pediatrik kullanım onayları henüz yoktur ve faz 3 çalışmaları sürmektedir.

### **Kronik HCV Enfeksiyonu Tedavisi**

Hepatit C virusunun tanımlanması ile 1980'lerin sonuna kadar non A- non B hepatiti olarak bilinen hepatitlerin %90'nın HCV enfeksiyonu olduğu görülmüştür (<sup>21</sup>). Birey bir kez HCV ile karşılaştığında kronikleşme şansı %60-80'dir (<sup>21</sup>). Aşı çalışmaları sürmekle beraber halen kullanımda aşının da olmaması HCV enfeksiyonunu, klinik uygulamalarda önemli bir sorun haline getirmektedir. Tanısal testlerden antikor testleri geçirilmiş veya süregelen enfeksiyon ayırımını yapamamaktadır; ancak gelişen polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) teknolojisi ile virus RNA'sı araştırılabilmekte ve süregen enfeksiyon tanısı konulabilmektedir. Virusun temel bulaş yolu kandır. İlaç bağımlıları, kan-kan ürünü ihtiyacı olan hastalar ve HCV enfeksiyonlu anne bebekleri başlıca risk gruplarıdır. Hepatit C prevalansı Batı'da %0,5–2 iken yüksek endemik bölge olan Afrika ve Doğu Asya'da %5-15'e çıkmaktadır (<sup>22</sup>). Tarama metodlarındaki gelişmelerle kan ve kan ürünleri ile HCV bulaşı kontrol altına alınmaya çalışılsa da tekrarlayan transfüzyon ihtiyacı olan malignite, hematolojik bozukluklar ve kronik dializ hastalarında HCV sıklığı %20–65 oranında bildirilmektedir (<sup>8-23</sup>).

Çocukluk çağında kronik HCV enfeksiyonunun seyri genellikle asemptomatiktir; ancak sessiz seyrine rağmen takip eden 15–20 yıl içerisinde histolojik karaciğer hasarı geliştiği bilinmektedir (<sup>24</sup>). Eşlik

eden karaciğer hastalığı olmayan çocuklarda seyir asemptomatik iken talasemi, kanser gibi altta yatan başka hastalığı olan çocuklarda karaciğer hasarlanması ve fibrosis gelişimi hızlanır<sup>(25)</sup>. Hepatit C enfeksiyonunun uzun dönemde gelişen siroz ve kanser gibi ciddi sorunları da göz önüne alındığında temel uğraş alanı yeni bireylerin enfekte olmasını engelleyecek korunma olmakla beraber mevcut hastaların tedavisi önemli ve gereklidir.

Erişkin hasta popülasyonundaki tedavi deneyimleri, standart interferon monoterapisi ile %10-20 oranında viral klirens göstermektedir<sup>(24)</sup>. Tedavi alanındaki gelişmeler, pegile interferonların keşfi ve ribarinin kronik HCV tedavisinde interferon ile kombinasyonu ile başarı oranları %50'ye çıkarılmıştır<sup>(26)</sup>. Tedavisi en zor genotip I'dir; genotip II ve III'de ise tedavi ile %80 oranında viral klirens sağlanabilmektedir. Pediatrik hastalarda pegile interferon henüz lisans almamıştır; ancak standart interferon ile başarı şansı erişkin gruba kıyasla daha yüksektir. İnterferon monoterapisi ile 366 çocuk hastanın %36'sında viral klirens sağlanmış ve tedavinin sonlandırılmasından sonraki 6 aylık takipte de bu yanıtın süregeldiği izlenmiştir<sup>(27)</sup>. İnterferon tedavisinin ribavirin (15mg/kg/gün) ile kombinasyonu sonucu çocukların %50'sinde HCV eradike edilmiştir. Kombinasyon tedavisinin izlenen üstünlüğü ile pediatrik kronik HCV tedavisinde de interferon+ribavirin kombinasyonu önerilmektedir<sup>(28)</sup>. İnterferonun pegile formu uzun süre etkin kan düzeyi sağlaması nedeniyle hem etkinlik hem haftada bir kez enjeksiyon nedeniyle uygulama kolaylığı hem de yan etki yönünden standart forma göre üstündür. Çocukluk döneminde kullanım lisansı olmayan pegile interferon ile faz 3 pediatrik çalışma deneyimleri biriktirmektedir. Pegile interferonun çocuklarda iyi tolere edildiği, beklenmedik yan etki izlenmediği ve etkinlik açısından umut verici olduğu bildirilmektedir<sup>(29-30)</sup>.

Gerek HBV gerekse HCV'nin kronik kalıcı karaciğer hasarına neden olduğu bilinen bir gerçektir. Kullanılan tedavilerin antiproliferatif mekanizmaları kullanması nedeniyle büyüyen-gelişen çocuk organizmasındaki yan etkileri temel çekincelerin başında gelmektedir. Tüm gelişme ve umut verici sonuçlara rağmen temel toplum sağlığı hedefi, koruyucu önlemlere gerekli dikkatin verilmesi ve HBV açısından Dünya Sağlık Örgütü'nün önerdiği aşılama oranlarına ulaşılmasıdır.

#### Kaynaklar

1. Soldan K, Barbara JA, Ramsay ME, Hall AJ. Estimation of the risk of hepatitis B virus, hepatitis C virus and human immunodeficiency virus infectious donations entering the blood supply in England, 1993-2001. *Vox Sang* 2003;84(4):274-86.
2. O'Brien SF, Fearon MA, Yi QL, Fan W, Scalia V, Muntz IR, Vamvakas EC. Hepatitis B virus DNA-positive, hepatitis B surface antigen-negative blood donations intercepted by anti-hepatitis B core antigen testing: the Canadian Blood Services experience. *Transfusion* 2007;47(10):1809-15.
3. Kleinman SH, Kuhns MC, Todd DS, Glynn SA, McNamara A, DiMarco A, Busch MP; Retrovirus Epidemiology Donor Study. Frequency of HBV DNA detection in US blood donors testing positive for the presence of anti-HBc: implications for transfusion transmission and donor screening. *Transfusion* 2003;43(6):696-704.
4. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJ, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol* 2006; 45:529-38.
5. Mancuso A, Sciarrino E, Renda MC, Maggio A. A prospective study of hepatocellular carcinoma incidence in thalassemia. *Hemoglobin* 2006;30(1):119-24.
6. Coursaget P, Leboulleux D, Gharbi Y, Enogat N, Ndao MA, Coll-Seck AM, Kastally R. Etiology of acute sporadic hepatitis in adults in Senegal and Tunisia. *Scand J Infect Dis* 1995;27(1):9-11.
7. Bayram A, Eksi F, Mehli M, Sözen E. Prevalence of hepatitis E virus antibodies in patients with chronic hepatitis B and chronic hepatitis C. *Intervirology* 2007; 50(4): 281-6.
8. Ocak S, Kaya H, Cetin M, Gali E, Ozturk M. Seroprevalence of hepatitis B and hepatitis C in patients with thalassemia and sickle cell anemia in a long-term follow-up. *Arch Med Res* 2006;37(7):895-8.

9. McMahon BJ, Alward WL, Hall DB, Heyward WL, Bender TR, Francis DP, Maynard JE. Acute hepatitis B virus infection: relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state. *J Infect Dis* 1985;151(4):599-603.
10. Chen HL, Chang CJ, Kong MS, Huang FC, Lee HC, Lin CC, Liu CC, Lee IH, Wu TC, Wu SF, Ni YH, Hsu HY, Chen DS, Chang MH. Pediatric fulminant hepatic failure in endemic areas of hepatitis B infection: 15 years after universal hepatitis B vaccination. *Hepatology* 2004;39(1):58-63.
11. Giovanna F, Bortolotti F, Francesco D. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol* 2008;48(2):335-52.
12. Chang MH. Hepatitis B virus infection. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006;12(3):160-7.
13. Sokal EM, Conjeevaram HS, Roberts EA, Alvarez F, Bern EM, Goyens P, Rosenthal P, Lachaux A, Shelton M, Sarles J, Hoofnagle J. Interferon alfa therapy for chronic hepatitis B in children: a multinational randomized controlled trial. *Gastroenterology* 1998;114(5):988-95.
14. Dikici B, Ozgenc F, Kalayci AG, Targan S, Ozkan T, Selimoglu A, Doganci T, Kansu A, Tosun S, Arslan N, Kasirga E, Bosnak M, Haspolat K, Buyukgebiz B, Aydogdu S, Girgin N, Yagci RV. Current therapeutic approaches in childhood chronic hepatitis B infection: a multicenter study. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19(2):127-33.
15. Ozgenc F, Dikici B, Targan S, Doganci T, Akman S, Aydogdu S, Yagci RV. Comparison of antiviral effect of lamivudine with interferon-alpha2a versus -alpha2b in children with chronic hepatitis B infection. *Antivir Ther* 2004;9(1):23-6.
16. Bortolotti F, Jara P, Barbera C, Gregorio GV, Vegnente A, Zancan L, Hierro L, Crivellaro C, Vergani GM, Iorio R, Pace M, Con P, Gatta A. Long term effect of alpha interferon in children with chronic hepatitis B. *Gut* 2000;46(5):705-8.
17. Chang MH, Sung JL, Lee CY, Chen CJ, Chen JS, Hsu HY, Lee PI, Chen DS. Factors affecting clearance of hepatitis B e antigen in hepatitis B surface antigen carrier children. *J Pediatr* 1989;115(3):385-90.
18. Jonas MM, Mizerski J, Badia IB, Areias JA, Schwarz KB, Little NR, Greensmith MJ, Gardner SD, Bell MS, Sokal EM; International Pediatric Lamivudine Investigator Group. Clinical trial of lamivudine in children with chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2002;346(22):1706-13.
19. Sokal EM, Kelly DA, Mizerski J, Badia IB, Areias JA, Schwarz KB, Vegnente A, Little NR, Gardener SD, Jonas MM. Long-term lamivudine therapy for children with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2006;43(2):225-32.
20. Ozgenç F, Arikan C, Sertoz RY, Nart D, Aydogdu S, Yagci RV. Effect of long-term lamivudine in chronic hepatitis B virus-infected children. *Antivir Ther* 2004;9(5):729-32.
21. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C in the West. *Semin Liver Dis* 1995; 15(1):5-14.
22. Williams R. Global challenges in liver disease. *Hepatology* 2006;44(3):521-6.
23. Di Marco V, Bronte F; Sicily Group for the Study of Thalassemia, Capra M, Gerardi C, Maggio A, Malizia R, Rizzo M. HCV clearance among hemophiliacs and beta-thalassemics. *Gastroenterology* 2007;132(4):1634.
24. Fischler B. Hepatitis C virus infection. *Semin Fetal Neonatal Med* 2007;12(3):168-73.
25. Inui A, Fujisawa T, Miyagawa Y, Sekine I, Hanada R, Yamamoto K, Shihara H, Inui M. Histologic activity of the liver in children with transfusion-associated chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1994;21(5):748-53.
26. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, Goodman ZD, Koury K, Ling M, Albrecht JK. 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):958-65.
27. Jacobson KR, Murray K, Zellos A, Schwarz KB. An analysis of published trials of interferon monotherapy in children with chronic hepatitis C. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;34(1):52-8.
28. González-Peralta RP, Kelly DA, Haber B, Molleston J, Murray KF, Jonas MM, Shelton M, Mieli-Vergani G, Lurie Y, Martin S, Lang T, Baczkowski A, Geffner M, Gupta S, Laughlin M; International Pediatric Hepatitis C Therapy Group. Interferon alfa-2b in combination with ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in children: efficacy, safety, and pharmacokinetics. *Hepatology* 2005;42(5):1010-8.
29. Jara P, Hierro L, de la Vega A, Díaz C, Camarena C, Frauca E, Miños-Bartolo G, Díez-Dorado R, de Guevara CL, Larrauri J, Rueda M. Efficacy and safety of peginterferon-alpha2b and ribavirin combination therapy in children with chronic hepatitis C infection. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27(2):142-8.
30. Murray KF, Rodrigue JR, González-Peralta RP, Shepherd J, Barton BA, Robuck PR, Schwarz KB; PEDS-C Clinical Research Network. Design of the PEDS-C trial: pegylated interferon +/- ribavirin for children with chronic hepatitis C viral infection. *Clin Trials* 2007;4(6):661-73.

