

## PEGİINTERFERONLAR

Hakan LEBLEBİCİOĞLU

Dünyada 400 milyondan fazla kişinin kronik hepatit B virüsü (HBV) taşıyıcısı olduğu tahmin edilmektedir (7,15). Akut HBV infeksiyonu sonrası erişkinlerde % 5-10 kronikleşme görüldürken, bu oran yenidoğan döneminde % 90-95'dir. Dünya nüfusunun yaklaşık % 3'ünün (150 milyon kişi) kronik hepatit C virüsü (HCV) taşıyıcısı olduğu tahmin edilmektedir (6). HCV kronik hepatite en sık neden olan, bir RNA virusudur. Kronikleşme riski % 85'dir, ayrıca siroz ve hepatosellüler kanser (HSK)'in de önemli bir nedenidir (6). Hastalığın tamamıyla eradikasyonu güçtür. Antiviral tedavinin amacı viral replikasyonun baskılanması ve kronik hepatitin remisyonunun sağlanarak, siroz ve HSK gibi geç komplikasyonlarının önlenmesidir. Kronik hepatit B (KHB) ve kronik hepatit C (KHC)'nin tedavisinde antivirallerin kullanılması ile hastalığın ilerlemesinin durdurulması ve yanısıra hastaların yaşam kalitesinin de arttığı gösterilmiştir (23). KHB tedavisinde interferon (IFN)  $\alpha$ , lamivudin başarı ile kullanılırken (5,7), KHC'de ise standart olarak IFN + ribavirin kullanılmaktadır (6). IFN  $\alpha$ 'nın polietilen glikol (PEG) ile birleştirilmesi ile peginterferon (PEG-IFN) geliştirilmiştir, 2003 yılında ise kronik hepatit C tedavisinde PEG-IFN + ribavirin kombinasyonu onaylanarak klinik kullanımına girmiştir. PEG-IFN'nun hepatit B'de kullanımı ile ilgili faz 3 çalışmaları devam etmektedir. Bu yazida temel olarak PEG-IFN  $\alpha$  ve tek endikasyon alanı olan KHC'de kullanımı aktarılacaktır.

Kronik hepatit C tedavisinde antiviral tedavi ile hedeflenen başarı kriterleri: tedavi sonunda alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST)'ın normale dönmesi (biyokimyasal yanıt), HCV RNA'nın negatifleşmesi (virojik yanıt) ve karaciğerde nekroinflamasyonun azalması (histolojik yanıt)'dır. Tedavinin 12. haftasında HCV RNA'nın negatifleşmesi veya virus yükünde  $\geq 2$  log azalma erken virojik yanıt olarak kabul edilir. Tedavi sonu yanıtın tedavi bitiminden 6 ay sonra da devam etmesi kalıcı yanıt olarak değerlendirilir (9,14,18).

### **Klasik interferonlar**

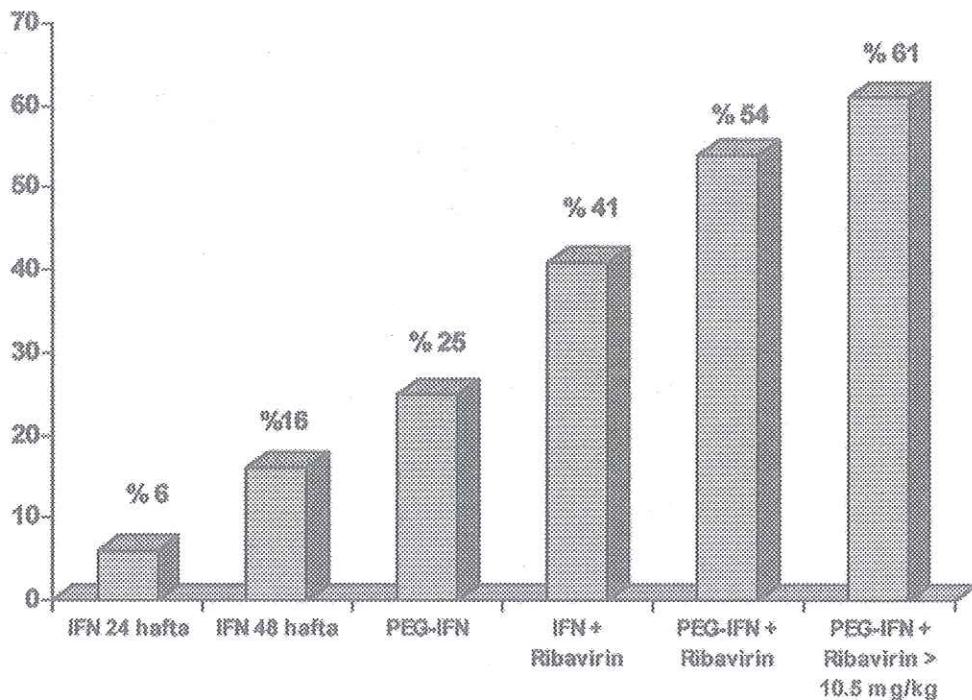
Interferonların HCV viral replikasyonu üzerine etkisi tam olarak bilinmemektedir. IFN  $\alpha$  çift zincirli RNA-aktive proteinkinaz (PKR), 2,5-oligoadenilat sentetazi aktive ederek viral replikasyonu inhibe etmektedir (13). 1997 yılında IFN  $\alpha$  monoterapisi KHC infeksiyonunun standart tedavisi olarak kabul edilmiştir. IFN  $\alpha$  haftada 3 defa 3 milyon ünite (MU) 12-24 ay süreyle kullanılmış, ALT düzeyinde tedavi sırasında normalleşme görülmeye rağmen, tedavi sonu kalıcı biyokimyasal yanıt % 10-20'yi geçmemiştir (13,16). IFN  $\alpha$  mono-

terapisine zayıf yanıt görülmesi üzerine yeni tedavi arayışları devam etmiş ve ribavirinin etkisi araştırılmıştır. Ribavirin viral transkripsiyonu ve ribonükleoprotein sentezini engelleyerek antiviral etki gösterir. Ribavirin monoterapisi KHC tedavisinde etkili bulunmamış ama IFN  $\alpha$  ile birlikte kullanımının viral replikasyon üzerine daha fazla etkili olduğu gösterilmiştir. 1998 yılında kullanıma giren IFN  $\alpha$ -2b (haftada 3 defa 3 milyon Ünite) + ribavirin (1000-1200 mg,  $<75$  kg -  $\geq 75$  kg) kombinasyonu, 1999 yılında yayınlanan European Association for the Study of the Liver (EASL) uzlaşı toplantısı önerilerine göre KHC'de standart tedavi rejimi olmuştur (6). KHC'de IFN + ribavirin kombinasyon tedavisi tek başına IFN tedavisine göre daha etkilidir ve relaps oranı daha düşüktür (12,21,22,25). Kalıcı virojik yanıt tek başına 24 veya 48 hafta IFN kullanılan olgularda sırasıyla % 6 ve % 13-19 iken, kombin tedavide bu oranlar % 31-35 ve % 38-43'dir (22) (Şekil 1). HCV genotip 1'li olgularda başarı oranı diğer genotiplere göre gerek IFN monoterapisinde, gerekse IFN + ribavirin tedavisinde daha düşüktür. Ülkemizde de en sık saptanan genotipin genotip 1 olması sorunu artırmaktadır (28). IFN + ribavirin tedavisinde kalıcı virojik yanıtı artıran faktörler; genotip 1 dışı genotip, minimal hepatik fibrozis, düşük viral yük ( $<2$  milyon kopya/ml),  $< 40$  yaş ve kadın cinsiyettir (22).

Interferonlar (interferon  $\alpha$ -2a ve interferon  $\alpha$ -2b) subkutan uygulama sonrasında 1-8 saatte tepe düzeyine ulaşır ve hızla vücuttan uzaklaştırılır (eliminasyon yarı ömrü 3-8 saat). 24 saat sonra vücutta IFN saptanamaz, fakat viremi 24-48 saat sonra tekrarlar. Bu nedenle interferonların sık aralıklla (haftada 3 defa veya her gün) yapılması gereklidir ve kan düzeylerinde fluktasyon görülebilir; kan düzeylerindeki değişme antiviral etkinin azalmasına neden olabilir. Viral yükün sürekli baskı altına alınması tedavi başarısını artırabilir. Klasik IFN tedavisinin bir başka dezavantajı IFN uygulaması ile ortaya çıkan yan etkilerdir. Özellikle IFN'nun serum tepe düzeyine ulaştığı zaman yan etkilerde de artma görülür (26).

### **Peginterferonlar**

Standart interferonların pegilasyonu ile interferonların serum yarı ömrünün uzatılması amaçlanmıştır, ayrıca pegilasyon ile aktif proteinin immunojenitesi de azalır. Pegile interferonlarda interferon mono-metoksi PEG molekülü ile birleştirilmiştir. 40 kd mono-metoksi PEG ile IFN  $\alpha$ 'nın birleştirilmesinden PEG-IFN  $\alpha$ -2a (Pegasys, Roche), 12 kd mono-metoksi PEG ile IFN  $\alpha$ 'nın birleştirilmesiyle PEG-IFN  $\alpha$ -2b (Pegintron, Schering-Plough) oluşturulmuştur. PEG-IFN'ların



Şekil 1. Kronik hepatit C'de antiviral tedavinin etkinliği.

molekül ağırlığının artışı glomerüler filtrasyonun azalması ile interferonların yarı ömründe artışa neden olur. Molekül ağırlığı ile IFN serum yarı ömrü arasında direkt ilişki vardır. PEG-IFN  $\alpha$ -2a'nın yarı ömrü 72-96 saat ve PEG-IFN  $\alpha$ -2b'nin yarı ömrü 40 saat uzamıştır ve interferonların haftada tek doz kullanılabilmesine olanak sağlamıştır (18). HCV'nin yüksek replikasyonu ( $10^{12}$  yeni partükül/gün) gözüne alındığında klasik haftada 3 doz IFN tedavisinde görülen uygulamadan 24-48 sonra görülen viral replikasyonda artış, PEG-IFN tedavisinde ortaya çıkmaz, tüm hafta süresince yeterli IFN düzeyi elde edilir (29). Yapı farklılığı nedeniyile her iki PEG-IFN molekülünün metabolizmaları ve eliminasyonları da farklılık gösterir. PEG-IFN  $\alpha$ -2a karaciğerde metabolize edilirken, PEG-IFN  $\alpha$ -2b başlıca renal yolla atılır. 40 kd PEG-IFN  $\alpha$ -2a kan ve intersiyel sıvıda dağılım gösterirken, 12 kd PEG-IFN  $\alpha$ -2b daha geniş bir dağılım gösterir. PEG-IFN  $\alpha$ -2a uygulamasında kiloya göre doz ayarlanması yapılmasına gerek yoktur (4,29).

İki uluslararası çalışmada PEG-IFN  $\alpha$ -2a ve PEG-IFN  $\alpha$ -2b'nin tek başına kullanımının kronik HCV'li olgularda etkisi araştırılmıştır (17,30). PEG-IFN  $\alpha$ -2a 180  $\mu$ g haftada tek doz kullanılırken, PEG-IFN  $\alpha$ -2b'nin dozu vücut kilosuna göre ayarlanmıştır. PEG-IFN tedavi ile elde edilen yanıt standart IFN monoterapisine göre 2 kat daha fazladır (Tablo 1).

PEG-IFN  $\alpha$ -2a ve PEG-IFN  $\alpha$ -2b'nin ribavirin ile kombinasyonunun KHC'li olgularda etkisi üç uluslararası çalışmada araştırılmıştır. PEG-IFN + ribavirin kombinasyonu, PEG-IFN monoterapisine göre daha başarılıdır (Tablo 1).

Manns ve ark. (19) yaptıkları çalışmada PEG-IFN  $\alpha$ -2b + ribavirin verilen olgularda kalıcı virolojik yanıt % 54'dür. Genotip 2 ve 3 olgularında ise bu oran % 80'dir. Verilerin retrospektif analizinde ribavirinin  $>10.6$  mg/kg kullanılmasının tedavi başarısını artırdığı ve % 61'e çıktıgı saptanmıştır.

Fried ve ark. (9) PEG-IFN  $\alpha$ -2a (180  $\mu$ g haftada tek doz) + ribavirin (1000-1200 mg/gün) tedavisi ile kalıcı virolojik yanıtı % 56 olarak saptamıştır (Tablo 1). Genotip 1 olgularında ise bu oran % 46'dır. Bu çalışmada 12. haftada HCV RNA'da negatifleşme veya viral yükte  $\geq 2$  log düşme görülmeyenlerde kalıcı virolojik yanıtın % 3 olduğu belirlenmiş ve genotip 1 olgularında PEG-IFN  $\alpha$ -2a + ribavirin tedavisi 12 haftada erken virolojik yanıt alınamayan olgularda tedavinin kesilmesi önerilmiştir (1,24).

PEG-IFN + ribavirin kombinasyonu genotip 1 dışı olgularda genotip 1'e göre daha başarılıdır; bununla birlikte özellikle genotip 1 olgularında IFN + ribavirin kombinasyonuna göre tedaviye yanıt oranını artırmaktadır (20). Hadziyannis ve ark. (10) PEG-IFN  $\alpha$ -2a ile birlikte tedavi süresi ve ribavirin dozunun etkisini araştırmışlardır (Tablo 1). Bu çalışma sonuçlarına göre genotip 2 ve 3 olgularında 24 hafta tedavi süresinin yeterli olduğu ve ribavirin 800 mg/gün kullanılabileceği belirtilmiştir. Genotip 1 olgularında ise ribavirin dozu 1000-1200 mg/gün olmalı ve tedavi 48 hafta sürdürmelidir. PEG-IFN kullanımında genotip ile birlikte tedavi yanıtını etkileyen prognostik faktörler tablo 2'de gösterilmiştir (13,14,24).

Tablo 1. Kronik HCV tedavisinde IFN ile PEG-IFN tedavilerinin karşılaştırılması.

Kaynak	N	İlaç	Dоз	Süre	Kalıcı virolojik yanıt	
					Tümü	Genotip 1
Zeuzem ve ark. (30)	264	IFN α-2a	3 x 6 Milyon Ünite (MU) 12 hafta sonra 3 x 3 MU	48 hafta	% 19	% 7
	267	PEG-IFN α-2a	180 µg haftada tek doz	48 hafta	% 39	% 28
Lindsay ve ark. (17)	303	IFN α-2b	3 x 3 MU	48 hafta	% 12	% 6
	315	PEG-IFN α-2b	0.5 mg/kg haftada tek doz	48 hafta	% 18	% 10
	295	PEG-IFN α-2b	1 mg/kg haftada tek doz	48 hafta	% 25	% 14
	304	PEG-IFN α-2b	1.5 mg/kg haftada tek doz	48 hafta	% 23	% 14
Manns ve ark. (19)	505	IFN α-2b + ribavirin	3 x 3 MU ribavirin (1000-1200 mg/gün)	48 hafta	% 47	% 33
	514	PEG-IFN α-2b + ribavirin	1.5 mg/kg haftada tek doz 4 hafta sonra 0.5 µg/kg ribavirin (800 mg/kg)	48 hafta	% 47	% 34
	511	PEG-IFN α-2b + ribavirin	1.5 mg/kg haftada tek doz ribavirin (800 mg/kg)	48 hafta	% 54	% 42
Fried ve ark. (9)	224	PEG-INF α-2b +	180 µg/kg haftada tek doz	48 hafta	% 29	% 21
	444	INF-α-2b + ribavirin	3 x 3 MU ribavirin (1000-1200 mg/gün)	48 hafta	% 44	% 36
	453	PEG-INF α-2a + ribavirin	180 µg haftada tek doz ribavirin (1000-1200 mg/gün)	48 hafta	% 56	% 46
Hadziyannis ve ark. (10)	207	PEG-INF α-2a + ribavirin	180 µg haftada tek doz ribavirin (800 mg/gün)	24 hafta	% 78*	% 29
	280	PEG-INF α-2a + ribavirin	180 µg haftada tek doz ribavirin (1000-1200 mg/gün)	24 hafta	% 78*	% 41
	361	PEG-INF α-2a + ribavirin	180 µg haftada tek doz ribavirin (800 mg/gün)	48 hafta	% 73*	% 40
	436	PEG-INF α-2a + ribavirin	180 µg haftada tek doz ribavirin (1000-1200 mg/gün)	48 hafta	% 77*	% 51

\* Genotip 1 olgular.

Tablo 2. Peginterferon tedavisine yanıtı artıran faktörler.

- Genotip 1 dışı
- Düşük viral yük < 2 milyon kopya/ml
- Yaş ≤ 40 y
- Vücut ağırlığı ≤ 85 kg
- Siroz olmaması
- Minimal fibrozis (Histolojik aktivite indeksi ≤ 10)
- 12. haftada viral yükte ≥ 2 log azalma

PEG-IFN  $\alpha$ -2a monoterapisi sirozlu olgularda da kullanılmıştır (11). Kalıcı virolojik yanıt IFN verilen grupta % 8, 90  $\mu$ g PEG-IFN grubunda % 15 ve 180  $\mu$ g PEG-IFN grubunda % 30'dur. Histolojik yanıt ise sırasıyla % 31, % 44 ve % 54 olarak saptanmıştır.

Standart IFN  $\pm$  ribavirin tedavisine yanıt vermeyen olgularda PEG-IFN + ribavirin tedavisi ile % 15-20 kalıcı virolojik yanıt elde edilebilir. Genotip 2-3 olgularında tedavi yanıtı genotip 1'e göre daha iyidir (1).

#### PEG-IFN $\alpha$ + ribavirin tedavisinin yan etkileri

PEG-IFN tedavisi sırasında görülen yan etkilerin tipi ve sıklığı klasik IFN tedavisine benzerlik göstermektedir (17,30). Interferonun başlıca yan etkileri grip benzeri belirtiler, halsizlik, kas ağrısı, baş ağrısı, kilo kaybı, iştahsızlık, irritabilité, anksiyete, depresyon, saç dökülmesi, trombositopeni ve lökopenidir (3). Nadir yan etkileri akut psikoz, konfülsiyon, otoimmun reaksiyon, hipertiroidi ve anti-interferon antikorlarının gelişmesidir. İnterferona bağlı ateş, halsizlik, kas ağrısı gibi yan etkiler ilk dozda şiddetlidir, daha sonra şiddeti azalır. PEG-IFN'nun yan etkileri standart IFN tedavisi sırasında görülen yan etkilere benzer. Başlangıçta uygulama sonrası; halsizlik, kas ağrısı, artralji, iştahsızlık, üzüme, titreme ve ateş gibi grip benzeri semptomlar görülebilir. Genellikle 1-2 gün sürer, nadiren 2 haftadan uzun devam edebilir. Asetominofen (< 4 g/gün) veya nonsteroid antienflamatuar kullanımı semptomların hafiflemesinde yararlıdır. Hastalar bol sıvı almalıdır ve kafein gibi diüretik etkisi olan madde alınmamalıdır.

IFN ve PEG-IFN tedavisi verilen olgular yan etkiler açısından klinik ve laboratuvar olarak izlenmelidir. Tedavi sırasında nötropeni veya trombositopeni gelişebilir. İlk ay her hafta daha sonra ise ayda bir kan sayımı yapılmalıdır. Nötrofil sayısı  $750/\text{mm}^3$ 'ün altına düşerse interferon dozu yarıya düşürülmelidir. Doz azaltımı ile genellikle nötropeni düzelir, eğer nötrofil sayısı  $< 500/\text{mm}^3$  olursa tedavi kesilmelidir (8). Trombosit sayısı için sınır değer  $70,000/\text{mm}^3$ 'dir. Trombositopeni de PEG-IFN'nun dozunun azaltılması ile düzellebilir, eğer trombosit sayısı  $< 50,000/\text{mm}^3$  olursa IFN tedavisi kesilmelidir (3). Takipte bu parametrelerde düzelleme olursa tekrar ideal doz ile tedaviye devam edilebilir. Tedavi sırasında her üç ayda bir tiroid fonksiyonları değerlendirilmelidir.

Hastalarda IFN kullanımına bağlı psikiyatrik yan etkiler (anksiyete, irritabilité, depresyon, libido azalması, intihara eğilim, uyku bozukluğu, konsantrasyon güçlüğü, deliryum, psikoz) gözlenebilir. Bu tür hastalık hikayesi olan hastaların psikiyatrik muayenesinin yapılmasında yarar vardır. Şiddetli depresyon, intihar eğilimi (düşüncesi) olan olgularda tedavi kesilmelidir.

Ribavirinin en önemli yan etkisi hemolitik anemidir ayrıca kaşıntı, döküntü ve nefes darlığına neden olabilir. Ribavirin teratojeniktir (3).

Ribavirin tedavisi sırasında % 10 olguda doza bağımlı, geri dönüşümlü hemolitik anemi görülür. Çoğu hastada tedavinin ilk 4-8 haftası içerisinde hemoglobin düzeyinde 2-3

g/dl düşme olabilir. Eğer hemoglobin düzeyi 10 g/dl'nin altına düşerse ribavirin dozu yarıya düşürülmelidir, 8.5 g/dl'nin altına düşerse ribavirin tedavisi kesilmelidir (27).

PEG-IFN  $\alpha$ -2a ve ribavirin kullanılan olgularda yan etkiye bağlı ilaç bırakma oranı (% 10), IFN  $\alpha$ -2b + ribavirin tedavisi (% 11) benzerdir (9). Yan etki nedeniyle doz azaltımı veya ilaçların kesilme oranları ise sırasıyla % 32 ve % 27'dir. Doz azaltımının en sık nedenleri nötropeni, anemi ve trombositopenidir. PEG-IFN  $\alpha$ -2b ve ribavirin kullanılan olgularda ilaç bırakma oranı % 14 iken karşılaştırma kolunda (IFN  $\alpha$ -2b + ribavirin) % 13'dür (19). Yan etki sıklığı açısından her iki PEG-IFN molekülü birbirine benzerlik göstermektedir.

Hamilelik açısından PEG-IFN  $\alpha$  kategori C, ribavirin kategori X'de yer almaktadır. İnterferon ribavirin tedavisi verilecek olan hasta ve eşine tedavi süresince hamile kalınmaması konusunda uyarı yapılmalıdır ve bu süre boyunca doğum kontrol yöntemlerinden birisi uygulanmalıdır. Etkili doğum kontrol yöntemi uygulayamayacak olan kişilere tedavi verilmemelidir (2,6).

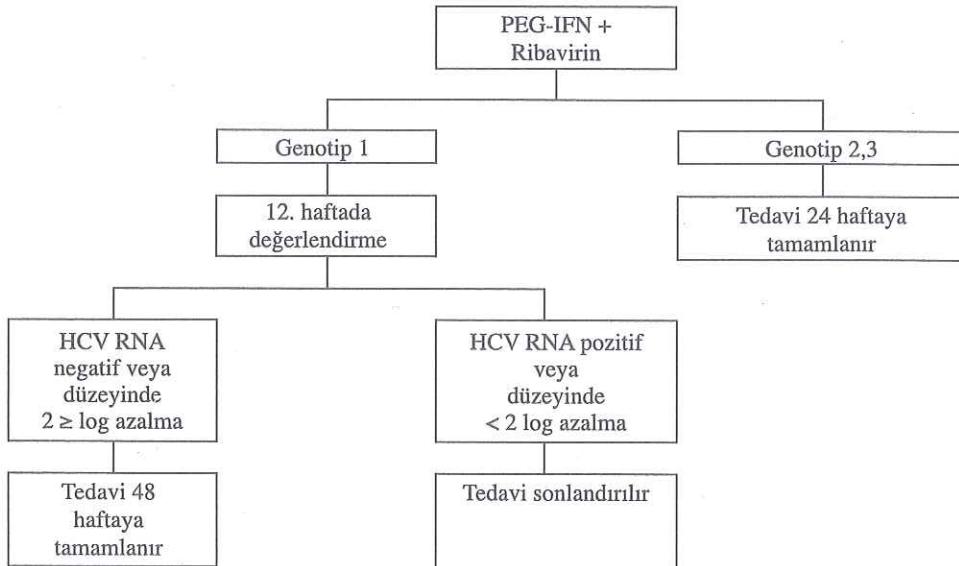
PEG-IFN  $\alpha$  + ribavirin tedavisi, hepatik dekompanseyon, otoimmun hepatitis, hemoglobinopati, hamileler ve eşi hamile olan erkeklerde kontrendikedir. Nöropsikiyatrik hasatalığı olan kişilerde ise dikkatli kullanılmalıdır.

Sonuç olarak, standart interferonların (interferon  $\alpha$ -2a ve interferon  $\alpha$ -2b) pegilasyonu ile farmakolojik aktivitesi ve antiviral etkisi artmış, tedaviye uyum daha fazlalaşmıştır. Her iki PEG-IFN'nun antiviral etkisi birbirine benzerdir; özellikle genotip 2-3 olgularında kalıcı virolojik yanıt % 80'e çıkmıştır.

#### Öneriler

KHC tedavisi ile ilgili olarak 2002 yılında yapılan iki ulusal toplantı sonunda KHC tedavisi ile ilgili yapılan öneriler aşağıda özetlenmiştir (1,24):

- KHC'li olgulardan HCV RNA pozitifliği ( $> 50 \text{ IU/ml}$ ) varsa, karaciğer biopsisinde portal veya köprüleşme fibrozisi, inflamasyon ve nekroz saptanın ve devamlı ALT yüksekliği olan olgular tedavi edilmelidir.
- Artmış kalıcı virolojik yanıt nedeniyle PEG-IFN + ribavirin günümüzde KHC'nin standart tedavisidır.
- Tedavi öncesi genotipin tayin edilmesi tedavi süresi ve ribavirin dozunun saptanması için yararlıdır. Genotip 2, 3 olgularında PEG-IFN + ribavirin 24 hafta süreyle kullanılabilir. Bu olgulara ribavirin düşük dozda (800 mg/gün) verilebilir. Genotip 1 olgularında ise tedavi süresi 48 hafta olmalıdır ve standart dozda ribavirin (1000-12000 mg/gün) verilmelidir.
- Genotip 1 olgularında 12. haftada erken virolojik yanıt elde edilmemişse PEG-IFN + ribavirin tedavisiinin sürdürülmesine gerek yoktur (Şekil 2).
- Standart IFN + ribavirin tedavisi yanıt vermeyen olgularda PEG-IFN + ribavirin tedavisi verilebilir.
- Tedavi sırasında alkol alımından kaçınılmalıdır, viral yükün artmasına neden olabilir.
- Bağışık olmayan olgulara hepatitis B ve hepatitis A aşısı yapılmalıdır.



Şekil 2. Kronik HCV'de tedavi yaklaşımı.

## KAYNAKLAR

- 1- ANAES: Consensus conference. Treatment of hepatitis C, *Gastroenterol Clin Biol* 26 (Spec No 2):B303 (2002).
- 2- Booth JC, O'Grady J, Neuberger J: Clinical guidelines on the management of hepatitis C, *Gut* 49 (Suppl 1):11 (2001).
- 3- Chutaputti A: Adverse effects and other safety aspects of the hepatitis C antivirals, *J Gastroenterol Hepatol* 15 (Suppl):E156 (2000).
- 4- Cornberg M, Wedemeyer H, Manns MP: Treatment of chronic hepatitis C with PEGylated interferon and ribavirin, *Curr Gastroenterol Rep* 4:23 (2002).
- 5- Di Bisceglie AM: Combination therapy for hepatitis B, *Gut* 50:443 (2002).
- 6- EASL: EASL International Consensus Conference on Hepatitis C. Paris, 26-28, February 1999, Consensus Statement. European Association for the Study of the Liver, *J Hepatol* 30:956 (1999).
- 7- Esteban R: Management of chronic hepatitis B: an overview, *Semin Liver Dis* 22 (Suppl 1):1 (2002).
- 8- Fried MW: Side effects of therapy of hepatitis C and their management, *Hepatology* 36 (Suppl 1):S237 (2002).
- 9- Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR et al: Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection, *N Engl J Med* 347:975 (2002).
- 10- Hadziyannis SJ, Cheinquer H, Morgan TR: Peginterferon alfa-2a (40kd) in combination with ribavirin: efficacy and safety results from a phase 3, randomized, double blind, multicenter study examining the effect of duration of treatment, and the RBV dose, *37th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver*, Abstract 536, Madrid (2002).
- 11- Heathcote EJ, Shiffman ML, Cooksley WG et al: Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis, *N Engl J Med* 343:1673 (2000).
- 12- Kjaergard LL, Krogsbaard K, Gluud C: Ribavirin with or without alpha interferon versus no intervention, placebo or alpha interferon for chronic hepatitis C (Cochrane Review), *Cochrane Database Syst Rev* (1):CD002234 (2002).
- 13- Layden JE, Layden TJ: Viral kinetics of hepatitis C: new insights and remaining limitations, *Hepatology* 35:967 (2002).
- 14- Lee S, Heathcote E, Reddy K et al: Prognostic factors and early predictability of sustained viral response with peginterferon alfa-2a (40KD), *J Hepatol* 37:500 (2002).
- 15- Lee WM: Hepatitis B virus infection, *N Engl J Med* 337:1733 (1997).
- 16- Leung NW: Management of viral hepatitis C, *J Gastroenterol Hepatol* 17 (Suppl):S146 (2002).
- 17- Lindsay KL, Trepo C, Heintges T et al: A randomized, double-blind trial comparing pegylated interferon alfa-2b to interferon alfa-2b as initial treatment for chronic hepatitis C, *Hepatology* 34:395 (2001).
- 18- Luxon BA, Grace M, Brassard D, Bordens R: Pegylated interferons for the treatment of chronic hepatitis C infection, *Clin Ther* 24:1363 (2002).
- 19- 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* 358:958 (2001).
- 20- McHutchison JG: Hepatitis C advances in antiviral therapy: What is accepted treatment now? *J Gastroenterol Hepatol* 17:431 (2002).

- 21- McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER et al: Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group, *N Engl J Med* 339:1485 (1998).
- 22- McHutchison JG, Poynard T: Combination therapy with interferon plus ribavirin for the initial treatment of chronic hepatitis C, *Semin Liver Dis* 9 (Suppl 1):57 (1999).
- 23- McHutchison JG, Ware JE Jr, Bayliss MS et al: The effects of interferon alpha-2b in combination with ribavirin on health related quality of life and work productivity, *J Hepatol* 34:140 (2001).
- 24- NIH: National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of hepatitis C: 2002, *Hepatology* 36 (Suppl 1):S3 (2002).
- 25- Poynard T, Marcellin P, Lee SS et al: Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT), *Lancet* 352:1426 (1998).
- 26- Rajender RK, Modi MW, Pedder S: Use of peginterferon alfa-2a (40 KD) (Pegasys) for the treatment of hepatitis C, *Adv Drug Deliv Rev* 54:571 (2002).
- 27- Shad JA, McHutchison JG: Current and future therapies of hepatitis C, *Clin Liver Dis* 5:335 (2001).
- 28- Sönmez E, Taşyaran MA, Kızılıkaya N et al: Hepatit C virusu (HCV) ile infekte 59 hastada HCV genotiplerinin dağılımı, *Flora* 1:92 (1996).
- 29- Wedemeyer H, Wiegand J, Cornberg M, Manns MP: Polyethylene glycol-interferon. Current status in hepatitis C virus therapy, *J Gastroenterol Hepatol* 17 (Suppl 3):S344 (2002).
- 30- Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J et al: Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C, *N Engl J Med* 343:1666 (2000).