

*Arleta Kowala-Piaskowska, Magdalena Figlerowicz, Iwona Mozer-Lisewska,
Wojciech Służewski*

WYNIKI LECZENIA DZIECI Z PRZEWLEKŁYM ZAPALENIEM WĄTROBY TYPU C PEGYLOWANYM INTERFERONEM I RYBAWIRYNĄ

III Katedra Pediatrii Klinika Chorób Zakaźnych i Neurologii Dziecięcej Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Kierownik Kliniki: Wojciech Służewski

Wprowadzenie do leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu C pegylowanego IFN α z rybawiryną pozwala uzyskać pełne zahamowanie replikacji HCV u 54-56% chorych dorosłych. U dzieci stosowanie 48-tygodniowej tego typu terapii jest wprowadzane w Polsce w pojedynczych ośrodkach. Na podstawie przeprowadzonych badań można wnioskować, że w wyniku jej zastosowania dochodzi do istotnej poprawy skuteczności leczenia w grupie pediatrycznej, nawet do 80% na zakończenie leczenia. Jednocześnie znalezienie pozytywnych czynników rokowniczych u dzieci wydaje się być dość trudne.

Słowa kluczowe: przewlekłe zapalenie wątroby typu C u dzieci, pegylowany interferon, rybawiryna, leczenie skojarzone

Key words: chronic hepatitis C in children, pegylated interferon, ribavirin, combination treatment

WSTĘP

Materiał genetyczny HCV to jednoniciowy, liniowy RNA, o długości ok. 9,6 tysięcy zasad i polarności mRNA (+)RNA wirus (1). Dotychczas znanych jest 6 podstawowych genotypów HCV (oznaczonych kolejnymi cyframi arabskimi) i ponad 50 podtypów (oznaczonych kolejnymi literami alfabetu). Genotyp 1a i 1b jest powszechny w Stanach Zjednoczonych i Zachodniej Europie, genotypy 4, 5 i 6 dominują w Egipcie, Republice Południowej Afryki, południowo-wschodniej Azji (2).

Przebieg kliniczny ostrej infekcji HCV u około 60-70% pacjentów jest bezobjawowy, 20-30% ma żółtaczkę, u 10-20% występują niespecyficzne objawy, np. zmęczenie, senność, brak apetytu, złe samopoczucie, bóle mięśni, gorączka, mdłości, wymioty, bóle brzucha (3,4). U około 70-80% zakażonych wirus nie zostaje wyeliminowany i rozwija się przewlekłe zapalenie wątroby typu C (pzw C). W obrębie tej grupy u 20-30% pacjentów, po około 20 latach trwania pzw C, dochodzi do rozwoju marskości wątroby, po upływie następnych 5 lat u 20% chorych rozwija się niewydolność wątroby, a u 10% pierwotny rak wątroby (5).

U dzieci pzw C zwykle przebiega bezobjawowo i przez wiele lat nie powoduje poważnych uszkodzeń wątroby. Wydaje się, że może to być związane z brakiem dojrzałości układu immunologicznego w pierwszym okresie życia (6). Aktywność aminotransferaz jest zwykle w granicach normy, u niewielu podwyższona. W jednej z naszych ostatnich prac wykazaliśmy brak korelacji pomiędzy wiremią, aktywnością aminotransferaz i stopniem uszkodzenia wątroby (7). Spostrzeżenia te są zgodne z wynikami innych autorów (8).

Początkowo w leczeniu pzw C stosowano interferon alfa (IFN α), efekty terapeutyczne były niesatysfakcjonujące (9-11). Następnie zastosowano terapię skojarzoną – do IFN α dołączono rybawirynę, uzyskując zdecydowanie większą liczbę trwałych odpowiedzi na leczenie, od 43%-45%, a u dzieci nawet do 59% (12-14). Od 1999 roku jest to obowiązujący schemat postępowania z chorymi na pzw C w Europie, a w Polsce u dzieci od 2001 roku. Rybawiryna jest syntetyczną pochodną nukleozydową, działającą przeciwwirusowo jako inhibitor polimerazy i jako czynnik mutagenizujący. W efekcie dochodzi do tzw. „katastrofy z nadmiaru błędów” (15). Interferony α typu I należą do rodziny niewielkich białek o pośrednim działaniu przeciwwirusowym i przeciwnowotworowym. Stworzenie koniugatu półsyntetycznego białka IFN α z polietylenoglikolem (Peg) zwiększyło stabilność preparatu, a tym samym korzystnie wpłynęło na jego czas półtrwania oraz wydłużenie klirensu nerkowego, przy zachowaniu wszystkich korzystnych cech leczniczych (16). Najnowsze doniesienia pokazują, że wprowadzenie do leczenia pzw C pegylowanego IFN α podawanego raz w tygodniu w skojarzeniu z rybawiryną stosowaną codziennie, pozwala uzyskać pełne zahamowanie replikacji HCV u 54-56% chorych dorosłych (17). Nasze ostatnie badania świadczą, iż zastosowania pegylowanego IFN α i rybawiryny u dzieci przyczyni się do dalszego, istotnego podniesienia skuteczności terapii skojarzonej (18).

Celem pracy jest analiza wpływu wyjściowej aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT), wiremii i genotypu HCV na efekty terapeutyczne u dzieci z pzw C leczonych pegylovanym interferonem α 2b i rybawiryną.

MATERIAŁ I METODY

Badaniami objęto 20 dzieci (6 dziewczynek i 14 chłopców) w wieku od 9 do 18 lat (średnia wieku 13,3 roku) z rozpoznaniem pzw C. Rozpoznanie ustalono na podstawie ogólnie przyjętych zasad. Oceny histopatologicznej bioptatu wątroby dokonano na podstawie określenia aktywności zapalnej *grading* (uzyskując współczynnik aktywności histopatologicznej HAI wg punktacji Knodell'a) oraz oceny zasięgu włóknienia *stading* od 0 do 4 punktów (n=10) oraz wg klasyfikacji z 1994 roku (Światowy Kongres Gastroenterologów w Los Angeles), oceniającej zarówno aktywność zapalną jak i zaawansowanie włóknienia w skali od 0 do 4 punktów (n=10).

U wszystkich pacjentów wdrożono 48 tygodniową terapię pegylovanym interferonem α 2b (PegIntron) w dawce 1,5 μ g/kg masy ciała 1 x w tygodniu podskórnie i rybawiryną 15 mg/kg masy ciała na dobę doustnie (nie więcej niż 800 mg/dobę) firmy Schering-Plough. Rodzice wszystkich dzieci oraz dzieci powyżej 12 roku życia wyrazili zgodę na diagnostykę i leczenie. Uzyskano zgodę Uczelnianej Komisji Bioetycznej na prowadzenie leczenia.

Przed wdrożeniem leczenia u wszystkich dzieci wykonywano:

- oznaczenie aktywności ALT – metoda enzymatyczna – norma 40 U/l,
- oznaczenie jakościowe HCV-RNA przy wykorzystaniu zestawu Amplicor HCV™ Monitor Test, Version 2,0 (ROCHE), poziom czułości testu od 50 IU/ml,

- oznaczenie ilościowe HCV-RNA w IU HCV-RNA/ml przy użyciu zestawu Amplicor HCV™ Monitor Test, Version 2,0 (ROCHE) poziom czułości od 600 IU/ml,
- genotyp HCV przy użyciu zestawu HCV II Amplification Procedure INNO-LIPA HCV-II Innogenetics.

Pacjentów objęto opieką w Poradni Hepatologicznej.

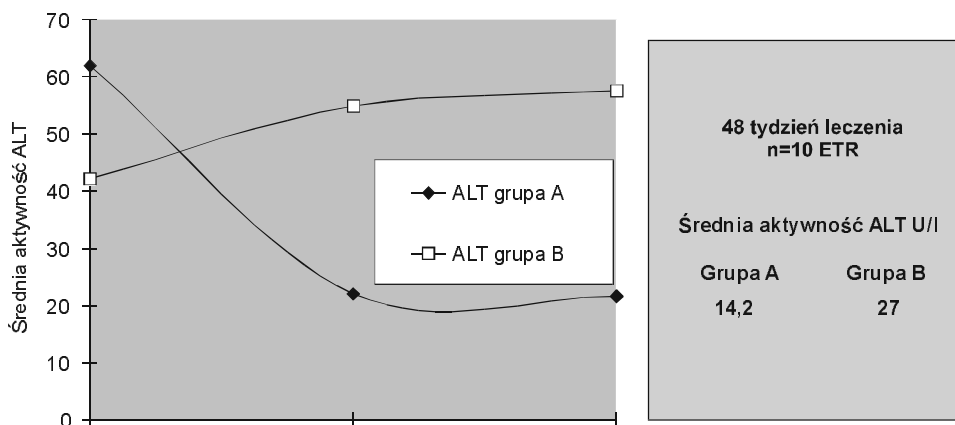
Wszystkie dzieci oceniano w momencie wdrożenia leczenia – test I (n=20, wiremia HCV RNA, ALT), w 12 tygodniu leczenia prowadzonej terapii-early virological response, EVR-test II (n=20, wiremia HCV RNA, ALT), w 24 tygodniu leczenia-test III (n=20, wiremia HCV RNA, ALT). Ponieważ 10 dzieci zakończyło leczenie, oceniono tę grupę w 48 tygodniu terapii-end of treatment response, ETR) – test IV (n=10, wiremia HCV RNA, ALT).

Dokonano podziału na grupę A (n=17), która uzyskała zarówno EVR jak i brak lub wartość poniżej 2 log HCV-RNA IU/ml w surowicy w stosunku do wartości wyjściowej w 24 tygodniu leczenia (8 dzieci z tej grupy oceniono również w 48 tygodniu) oraz grupę B (n=3), która nie odpowiedziała na leczenie (2 dzieci z tej grupy oceniono na zakończenie leczenia – 48 tydzień).

WYNIKI

W momencie wdrażania leczenia średnia aktywność ALT w grupie A n=17, która uzyskała pozytywną odpowiedź na leczenie była wyższa niż w grupie B n=3 (bez odpowiedzi) i wynosiła odpowiednio 62 U/l do 42,2 U/l. W 12 tygodniu leczenia wartości te przedstawiały się następująco: w grupie A 22,1 U/l i w grupie B 54,8 U/l, natomiast w 24 tygodniu terapii odpowiednio 21,7 do 57,5 U/l. Dziesięcioro obserwowanych dzieci zakończyło 48-tygodniowy cykl leczenia osiągając prawidłową aktywność ALT – w grupie A (z ETR) była to wartość 14,2 U/l, a w grupie B (bez ETR) 27 U/l.

Wyjściowa wartość wirerii w grupie A wynosiła $3,31 \times 10^5$ IU/ml, a w grupie B $2,83 \times 10^5$ IU/ml. W badaniu II, w grupie A u większości dzieci nie stwierdzono obecności HCV



Ryc. 1. Średnia aktywność ALT w grupie A i B (n=20) w momencie rozpoczęcia leczenia oraz w 12, 24 i 48 tygodniu

Fig. 1. Mean ALT activity in group A and B (n=20) at the beginning of the treatment, in the 12th and 48th week of treatment

Tabela I. Wiremia HCV RNA i genotyp u pacjentów z grupy A n=17 i grupy B n=3 w poszczególnych okresach obserwacji (w momencie rozpoczęcia leczenia, w 12, 24 i 48 tygodniu)

Table I. HCV-RNA load and genotype in patients from group A n=17 and group B n=3 in respective periods of observation (at the beginning of the treatment, in the 12th and 48th week of treatment)

Grupa/ pacjent	HCV RNA (IU/ml $\times 10^5$)				Genotyp HCV	
	Test I n=20	Test II n=20	Test III n=20	Test IV n=10		
A	1	2,96	BDL	BDL	BDL	1a
	2	2,72	BDL	BDL	BDL	1a
	3	2,97	BDL	BDL	BDL	1a+1b
	4	2,76	BDL	BDL	BDL	1a+1b
	5	3,21	BDL	BDL	BDL	1a
	6	2,84	BDL	BDL	BDL	1b+4
	7	2,93	BDL	BDL	BDL	1a
	8	2,96	BDL	BDL	BDL	1a
	9	4,455	5,4 $\times 10^4$	BDL		1a
	10	4,4	BDL	BDL		1a
	11	3,861	2,67 $\times 10^4$	3,51 $\times 10^3$		1a
	12	4,191	BDL	BDL		1b
	13	4,91	BDL	BDL		1a
	14	2,876	BDL	BDL		1a
	15	2,776	BDL	BDL		1a
	16	2,859	+	BDL		1a
	17	2,644	BDL	BDL		1a
B	1	2,97	3,5	4,24	+	1b
	2	2,91	3,29	3,48	3,28 $\times 10^4$	1a
	3	2,611	+	2,124 $\times 10^4$		1a

BDL – poniżej poziomu wykrywalności/below detection limit

+* – pomiędzy 50 IU/ml a 600 IU/ml/between 50 IU/ml and 600 IU/ml

■ – grupa pacjentów n=10, u których oceny dokonano w momencie wdrażania leczenia oraz w 12 i 24 tygodniu trwania terapii/ group of patients that was evaluated at the beginning of the treatment and in the 12th and 24th week of the therapy

RNA w surowicy lub nastąpiło znaczne obniżenie wiremii. Natomiast w grupie B n=3 doszło u dwojga dzieci do wzrostu wiremii, a u jednego dziecka poziom ten kształtował się między 50 a 600 IU/ml. W badaniu III, w grupie A n=17 u 16 dzieci uzyskano wynik ujemny, a u jednego dziecka obniżenie wiremii z 3,861 $\times 10^5$ do 3,51 $\times 10^3$. W grupie B natomiast u dwojga dzieci wzrosła wiremia, a u trzeciego dziecka była niższa w stosunku do badania I, ale wyższa niż w 12 tygodniu terapii.

Wszyscy pacjenci byli zakażeni genotypem 1 (15 dzieci – 1a, 2 pacjentów – 1b), niekiedy mieszanymi jego podtypami a i b (2 dzieci), jedno dziecko typem 1b i 4. U chorych, którzy nie odpowiedzieli pozytywnie na terapię (n=3) stwierdzono genotyp 1a (2 dzieci) i 1b (1 dziecko).

Badanie histopatologiczne bioptatów wątroby pokazało niewielkie zaawansowanie zmian w zakresie aktywności zapalnej w obu grupach A i B. Największe zmiany oceniono

na 5 punktów (wg HAI) i dotyczyły 3 dzieci z grupy A oraz 2 punkty wg klasyfikacji z 1994 roku u 5 dzieci. U pacjentów z grupy B nie przekroczyły 2 punktów, u pozostałych nasilenie zapalenia było jeszcze mniejsze. Włóknienie w obu grupach było miernie wyrażone, najwyżej w grupie A – u jednego dziecka oceniono na 2 punkty (wg HAI), a wg klasyfikacji z 1994 roku u żadnego nie przekroczyło 2 punktów, natomiast w grupie B zaawansowanie włóknienia było jeszcze mniej wyrażone.

U wszystkich dzieci obserwowano, głównie w początkowej fazie leczenia, objawy uboczne o różnym nasileniu. W kolejnych tygodniach nie dotyczyły wszystkich dzieci i głównie była to gorączka, dreszcze, bóle stawowo-mięśniowe, bóle głowy, wypadanie włosów, gorszy apetyt, osłabienie, u dwojga zawsze obserwowano zaczerwienienie wokół miejsca wkłucia o średnicy ok. 5 cm, niebolesne, utrzymujące się kilka dni. Przez około 12-15 tygodni leczenia miał miejsce spadek masy ciała do wartości nie większej niż ok. 10% w stosunku do masy wyjściowej, dotyczyło to 12 dzieci. Głównymi objawami ubocznymi stwierdzonymi badaniami laboratoryjnymi było obniżenie liczby leukocytów, a szczególnie granulocytów, z tego względu u 7 pacjentów z grupy A zredukowano lub odstawiano okresowo jedną dawkę PegIntronu, natomiast jedno dziecko z grupy B dość często wymagało korekty dawki lub jej całkowitego odstawienia. Obniżenie wartości hemoglobiny wymagało redukcję dawki rybawiryny u 2 dzieci z grupy A.

DYSKUSJA

W momencie wdrażania kuracji, w grupie dzieci, które w kolejnych badaniach (II, III) uzyskały eliminację HCV RNA, stwierdzono nieco wyższą aktywność ALT w stosunku do grupy bez odpowiedzi – odpowiednio 78,6 do 31 U/l. W literaturze istnieją sprzeczne doniesienia dotyczące wartości prognostycznej aktywności ALT, głównie dotyczą chorych leczonych interferonem i rybawiryną. Część autorów uważa, że lepiej odpowiadają na leczenie chorzy z wyjściowo wysoką aktywnością ALT, ale istnieją doniesienia przeczące temu stanowisku (14, 19). W jednej z naszych ostatnich prac wykazaliśmy brak korelacji pomiędzy wiremią, aktywnością aminotransferaz i stopniem uszkodzenia wątroby (7). Spostrzeżenia te są zgodne z wynikami innych autorów (8). Na podstawie doświadczeń własnych zaobserwowano, że wiremia w analizowanej grupie należała do niższych. Jednak wyjściowa wiremia w grupie A była wyższa niż w grupie B – odpowiednio $3,31 \times 10^5$ do $2,83 \times 10^5$ IU/ml. Doniesienia literaturowe wskazują na prognostycznie duże znaczenie tego parametru dla uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej. Uważa się, że im wiremia niższa w momencie rozpoczęcia leczenia, tym bardziej prawdopodobna jest pozytywna odpowiedź (20). Również zaobserwowaliśmy to zjawisko w jednej z naszych ostatnich prac (18). Jednak obecnie, w analizowanej grupie, pozytywnie na leczenie zareagowały dzieci z nieco wyższą wiremią, w stosunku do grupy bez odpowiedzi. Wydaje się, że są to zbyt mało liczne grupy, by móc jednoznacznie wykazać prognostyczną wartość tego parametru, jednocześnie te rozbieżności skłaniają do szukania innych czynników, które być może mają większe znaczenie prognostyczne. Wszyscy analizowani pacjenci byli zakażeni genotypem 1 (różne warianty) i mimo tego, w 24 tygodniu leczenia aż u 85% dzieci uzyskano eliminację HCV RNA lub obniżenie wiremii zgodnie z przyjętymi zasadami oceny. EVR dotyczyła aż 18 dzieci, co stanowi 90% i jest bardzo zadowalającą wartością. Spośród 10 dzieci z obserwowanej grupy, które zakończyły leczenie, u 80% osiągnięto

ETR. Wiadomo, że chorzy z genotypem 1 lub 4 najgorzej odpowiadają na leczenie, wymagają bezwzględnie 48 tygodniowej terapii (17,21,22).

Jednym z ważnych czynników mających wpływ na uzyskanie pozytywnej odpowiedzi na leczenie jest stopień zaawansowania zmian zapalno-martwiczych i włóknienia w ocenie histopatologicznej biopsji wątroby (23). U dorosłych szczególną uwagę przypisuje się zaawansowaniu włóknienia. W ocenianej grupie dzieci włóknienie było zdecydowanie mniej nasilone niż zmiany zapalno-martwicze. Uważa się, że u dzieci zmiany histopatologiczne są mniej nasilone, może to być wynikiem krótszego czasu, jaki upłynął od zakażenia do momentu oceny histopatologicznej. Jednak *Garcia-Monzon* i wsp. zaobserwowali mniejsze zaawansowanie zmian u dzieci niż u dorosłych przy porównywalnym czasie od zakażenia (24). Można przypuszczać, że właśnie małe nasilenie zmian o charakterze włóknienia w badanej grupie dzieci mogło mieć wpływ na osiągnięcie tak wysokiego odsetka eliminacji materiału genetycznego wirusa w surowicy. W trakcie stosowanego leczenia obserwowano działania uboczne, jednak ich nasilenie nie było większe, niż podczas stosowania IFN α i rybawiryny, co znalazło potwierdzenie literaturowe (25).

WNIOSKI

1. Skojarzona terapia pegylovanym interferonem i rybawiryną pozwala wyeliminować HCV RNA w połowie leczenia u 85% dzieci zakażonych genotypem 1. Wydaje się, że podobny procent osiągnięć ETR.

2. Aktywność ALT, ładunek wirusa HCV oraz zaawansowanie włóknienia w badaniu histopatologicznym mają niejednoznaczny wpływ na eliminację HCV RNA – zjawisko to wymaga dalszych badań.

3. Objawy uboczne nie są silnie wyrażone, a zaburzenia biochemiczne nie są powodem trwałego przerwania leczenia.

A Kowala-Piaskowska, M Figlerowicz, I Mozer-Lisewska, W Szłuzewski

EFFECTS OF TREATMENT WITH PEGYLATED INTERFERON AND RIBAVIRIN IN CHILDREN WITH CHRONIC HEPATITIS C

SUMMARY

Objective: The aim of his study is to evaluate the influence of the baseline ALT activity, HCV viral load and genotype on the effects of the treatment with pegylated interferon alpha 2 b and ribavirin in children with CHC. **Methods:** Twenty children with chronic hepatitis C were enrolled to the study. All were treated with pegylated interferon alpha and ribavirin for 48 weeks. Viral genotype, advancement of changes in histopathological examination and ALT activity with HCV-RNA viral load in respective periods of the treatment were analyzed. **Main observations and Results:** All children were infected with genotype 1. The advancement of inflammatory changes and fibrosis in the liver was mediocre. On the basis of the outcome of treatment in the 24th week of the treatment the study group was divided to group A n=17, which eliminated HCV, and group B n=3 without elimination. In some of the patients n=10 viral response was assessed directly after the therapy. In 8 children HCV elimination was confirmed, however in 2 patients replication was still present. ALT activity decreased with the decline of the viral load. **Conclusions:** During the treatment HCV RNA

elimination occurs in 85% of children infected with genotype 1. ETR seem to achieve similar ratio. The influence of ALT activity, HCV viral load and the advancement of changes in histopathological examination on the HCV RNA elimination remains unclear. The adverse effects are not significant and abnormalities in clinical chemistry do not cause permanent cease of the therapy.

PIŚMIENNICTWO

1. Choo QL, Richman KH, Han JH, i in. Genetic organization and diversity of hepatitis C virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:2451-5.
2. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *N Eng J Med* 2001;345:41-52.
3. Schwimmer JB, Balistreri WF. Transmission, natural history, and treatment of hepatitis C virus infection in the pediatric population. *Seminars in Liver Disease* 2000;20(1):37-46.
4. Orland JR, Wright TL, Cooper S. Acute hepatitis C. *Hepatology* 2001;33:321-7.
5. Lawrence SP. Advances in the treatment of hepatitis C. *Adv Intern Med* 2000;45:65-105.
6. Tovo PA, Newell ML. Hepatitis C in children. *Curr Opin Infect Dis* 1999;12:245-50.
7. Figlerowicz M, Służewski W, Kowala-Piaskowska A, i in. Interferon alfa and ribavirin in the treatment of children with chronic hepatitis C. *Eur J Pediatr* 2004;163: 65-7.
8. Azzari C, Resti M, Bortolotti F. Serum levels of hepatitis C virus RNA in infants and children with chronic hepatitis C. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;Sep. 29(3):314-17.
9. Regenstejn F. New approaches to the treatment of chronic viral hepatitis B and C. *Am J Med* 1994;96 (Suppl):47-51.
10. Cianciara J, Hryniewicz H, Stańczak W, i in. Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C preparatami rekombinowanego interferonu alfa. Dwuletnia obserwacja po leczeniu. *Hepatoł Pol* 1997;4:147-51.
11. Woźniakowska-Gęsicka T, Zeman K, Wiśniewska-Ligier M, i in. Ocena skuteczności zastosowania interferonu alfa w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u dzieci. *Hepatoł Pol* 1998;5.
12. Służewski W, Figlerowicz M, Mozer-Lisewska I. Interferon alfa i rybawiryna w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu C u dzieci. *Ped Prakt* 2001;9(2):47-50.
13. Wirth S, Lang T, Gehring S, i in. Recombinant alfa-interferon plus ribavirin therapy in children and adolescents with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:1280-84.
14. Woźniakowska-Gęsicka T, Kupś J, Kubacki J. Ocena rocznej skojarzonej terapii IFN- α i rybawiryną dzieci z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C. *Ped Pol* 2003;11:961-7.
15. Crotty S, Maag D, Arnold JJ, i in. The broad-spectrum antiviral ribonucleoside ribavirin is an RNA virus mutagen. *Nature Medicine* 2000;6:1375-9.
16. Wang YS, Youngster S, Grace M, i in. Structural and biological characterization of pegylated recombinant interferon alfa-2b and its therapeutic implications. *Adv Drug Delivery Rev* 2002;54:547-70.
17. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, i in. 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.
18. Kowala-Piaskowska A, Służewski W, Figlerowicz M, i in. Wczesna odpowiedź wirusologiczna (EVR) u dzieci z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C leczonych pegylovanym interferonem i rybawiryną. *Ped Pol* 2004;79,11:878-84.
19. Martin J, Navas S, Quiroga JA, i in. Quantitation of hepatitis C virus in liver and peripheral blood mononuclear cells from patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Med Virol* 1998;54(4):265-70.
20. Poynard T, Yuen MF, Ratziu V, i in. Viral hepatitis C. *Lancet* 2003 Dec 20;362(9401):2095-100.
21. Baker DE. Pegylated interferon plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C. *Rev Gastroenterol Disord* 2003 Spring; 3(2):93-109.

22. Koshy A, Marcellin P, Martinot M, i in. Improved response to ribavirin interferon combination compared with interferon alone in patients with type 4 chronic hepatitis C without cirrhosis. *Liver* 2000;20:335-59.
23. Poynard T, McHutchison J, Manns M, i in. Biochemical surrogate markers of liver fibrosis and activity in a randomized trial of peginterferon alfa-2b and ribavirin. *Hepatology* 2003;38(2): 481-92.
24. Garcia-Monzon, Jara P, Fernandez-Bermejo M, i in. Chronic hepatitis C in children: a clinical and immunohistochemical comparative study with adult patients. *Hepatology* 1998;28:1696-701.
24. Vogel W. Peginterferon-alfa 2a (40 kDa)/ribavirin combination for the treatment of chronic hepatitis C infection. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2003;1(3):423-31.

Adres autora:

dr n. med. Arleta Kowala-Piaskowska
Klinika Chorób Zakaźnych i Neurologii Dziecięcej
ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań
tel. (61) 849 13 62 (służbowy)