

TRATAMENTUL HEPATITEI CRONICE CU VIRUS C

D. Olteanu*, I.M. Greceanu**

REZUMAT

Autorii sintetizează datele actuale privind terapia hepatitei cronice cu virus C (HCC): măsurile generale, terapia antivirală, transplantul hepatic.

Tratamentul antiviral în HCC tinde să se reorienteze astăzi de la monoterapia tradițională cu α -interferon (α -IFN), care induce remisiuni stabile în numai 22% din cazuri, pentru genotipul I, spre asocierea, de la începutul terapiei, de α -IFN cu ribavirin (antiviral nucleozidic).

Cuvinte cheie: Hepatita cronică C, α -interferon, Ribavirin.

ABSTRACT

Treatment of chronic viral hepatitis C

Present data on the treatment of chronic hepatitis C (CHC) are synthesised: general measures, antiviral therapy, hepatic transplantation.

The attitude concerning antiviral therapy of CHC is now oriented from the traditional α -interferon (α -IFN) monotherapy which obtains only 22% stabile remissions, in genotype I, to an association, from the beginning of therapy, of two antiviral drugs (α -IFN + ribavirin).

Key words: Chronic hepatitis C, α -interferon, Ribavirin

Hepatitele cronice cu virus C reprezintă o problemă de sănătate deosebit de importantă la noi în țară, având în vedere incidența mare a infecției cu virus C și evoluția sa, în multe cazuri, spre ciroză sau/și hepatocarcinom. Terapia hepatitelor cronice cu virus C a făcut progrese considerabile în ultimii ani și, de aceea, o prezentare a măsurilor terapeutice actuale și a modului de abordare a tratamentului lor ni se pare utilă.

Hepatita cronică C (HCC) beneficiază de măsuri terapeutice generale, terapie antivirală și transplant de ficat.

Măsuri terapeutice generale

Bolnavul cu hepatită cronică virală poate duce o viață normală, cu o dietă fără restricții și poate desfășura o activitate fizică obișnuită, fiind încurajate, în funcție de toleranța personală, activitățile care asigură o condiție fizică bună. Repausul la pat nu aduce beneficii. Se recomandă evitarea consumului de alcool, dar o cantitate de alcool care nu depășește 10 g pe zi (1 - 2 pahare de bere) (1) pare să nu fie dăunătoare. În schimb, excesul de alcool are efect sinergic cu virusul hepatitei C (HCV) în a produce leziuni hepatice. De asemenea, alcoolul produce alterarea testelor hepatice, perturbând aprecierea severității bolii și a efectelor terapiei antivirale.

Se recomandă evitarea sau reducerea la minimum a oricăror medicamente, datorită riscului crescut de hepatotoxicitate a lor la bolnavii cu hepatită cronică. Această recomandare devine și mai fermă în timpul administrării interferonului. Medicamentele denumite „trofice hepatice“ nu modifică evoluția bolii, iar remediile preparate din plante medicinale nu au fost confirmate ca având un efect semnificativ (2).

Se recomandă efectuarea ecografiei hepatice și dozarea α -fetoproteinei la fiecare 6 luni, pentru a surprinde o eventuală dezvoltare a unui hepatocarcinom în faza rezecabilă.

Terapia antivirală

HCC beneficiază de terapie antivirală cu IFN și ribavirin. Monoterapia tradițională cu IFN are rezultate slabe pentru genotipul 1, întâlnit în Europa și SUA, adică numai aproximativ 10 - 15% remisiuni stabile (folosind criteriul negativării ARN-HCV seric), după 6 luni de tratament, sau aproximativ 22% după 12 luni de tratament.

Din acest motiv, orientarea actuală ar trebui să fie către asocierea IFN + ribavirin încă de la începutul terapiei. Această terapie este costisitoare, dar primele studii indică o rată a remisiunilor de 40% la bolnavii rezistenți la IFN. Sunt însă necesare studii pe loturi mai ample, studii care sunt în curs de realizare.

Interferonul (I.F.N.)

Singurul preparat de IFN aprobat în SUA și Europa pentru tratamentul HCC este interferonul- α -2b recombinat sau limfoblastoid. Nu există dovezi ale superiorității altor forme de IFN.

Selectarea bolnavilor pentru terapia cu IFN

Decizia de a trata sau nu un anumit bolnav cu IFN se ia după ce au fost considerate indicațiile și contraindicațiile acestui tratament și după ce au fost cântăriți factorii care prognosticează un răspuns favorabil sau, dimpotrivă, lipsa de răspuns la tratamentul cu IFN.

Indicații, contraindicații, factori predictivi pentru răspuns

Tratamentul cu interferon este **indicat** la bolnavii cu transaminaze crescute cel puțin 6 luni, dovezi histologice de hepatită cronică și dovezi ale prezenței virusului C (anticorpi anti-HCV și ARN-HCV prezenți în ser).

Contraindicațiile terapiei cu IFN. Tratamentul cu IFN

* Profesor Dr. Dan Olteanu, Medic primar Medicină Internă și Gastroenterologie

** Asistent Dr. Ioan-Mihai Greceanu, Medic primar Medicină Internă UMF Carol Davila București, Clinica Medicală II, Spitalul Universitar București

este contraindicat în prezența insuficienței hepatice (albumine serice sub 3 g/dl, icter, prelungirea timpului de protrombină cu mai mult de 3 s față de martor) deoarece insuficiența hepatică se poate agrava sub tratament printr-o reacție de tip „hepatită acută”, care poate evolua letal. Alte contraindicații sunt ciroza decompensată, prezența hepatitei autoimune (interferonul favorizează fenomenele autoimune), abuzul actual de alcool, tratamentul imunosupresor anterior, hipersensibilitatea la IFN, prezența unor afecțiuni cardiace sau pulmonare grave, afecțiuni ale măduvei hematogene, prezența leucopeniei (sub 1.500/mm³) sau a trombopeniei (sub 75.000/mm³), prezența unor boli neurologice sau psihice (depresie, psihoze), disfuncția tiroidiană (Înainte de inițierea terapiei cu IFN ar trebui căutată prezența anticorpilor antimicrozomi tiroidieni, decelarea lor contraindicând această terapie).

Există situații în care, deși nu este contraindicat, tratamentul cu IFN nu aduce beneficii. Astfel, persoanele care au depășit vârsta de 65 de ani răspund slab la terapie și, în plus, decesul acestora este rareori legat de afecțiunea hepatică. Persoanele cu transaminaze persistente normale, chiar cu leziuni histologice evidente, răspund prost la terapie sau pot prezenta chiar o creștere a transaminazelor (3). La bolnavii cu transplant de organe, terapia cu IFN este nesatisfăcătoare. La cei cu transplant renal, IFN poate induce rejețul, iar la cei cu transplant hepatic, deși riscul de rejeț este mic, beneficiul este redus și incomplet investigat.

Răspunsul susținut (remisiunea stabilă) se afirmă când transaminazele serice sunt normalizate și ARN-HCV este negativ la 6 luni (4) de la terminarea terapiei. Aceste fenomene trebuie să fie susținute de o ameliorare histologică. Reducerea transaminazelor este etichetată ca răspuns parțial.

Factorii predictivi pentru un răspuns susținut sau pentru lipsa de răspuns nu se suprapun peste indicațiile și contraindicațiile terapiei cu IFN. Acești factori predictivi se iau în considerație mai ales în cazul unei decizii dificile privind terapia cu IFN, decizie care se ia la fiecare bolnav în parte.

Factorii predictivi pentru un răspuns susținut (remisiune stabilă) sunt: vârsta sub 45 de ani, durata infecției virale mai mică de 5 ani, absența cirozei, absența unui grad mare de activitate a bolii (răspund mai bine pacienții cu o HCC cu grad ușor sau mediu de activitate), gama-glutamiltanspeptidaza normală, transaminazele moderat crescute, nivelurile joase ale viremiei (sub 100.000 de viruși/ml), infecția cu virus din genotipurile 2 și 3, heterogenitate redusă a virusului, concentrația redusă a fierului din ficat, imunocompetența păstrată, lipsa coinfecției cu virus B, lipsa consumului mare de alcool, sexul femeiesc, absența obezității. Pacienții cu HCV din genotipurile 2 și 3 prezintă răspunsuri susținute în 40% din cazuri, în timp ce numai 22% din cei cu genotip 1 răspund astfel la tratament cu IFN.

Factorii predictivi pentru lipsa de răspuns la tratament sunt: prezența cirozei (deși uneori se obține un răspuns inițial, un răspuns susținut este foarte puțin probabil), durata lungă a bolii (care este însoțită, de obicei, de o viremie ridicată, heterogenitate mai mare a virusului, selecția de mutații rezistenți la IFN, persistența extrahepatică a virusului și leziuni histologice mai avansate), vârsta mai înaintată a bolnavului, genotipul 1, heterogenitate mare a virusului, niveluri mari ale viremiei (peste 200.000 de viruși/ml), concentrație mare a fierului în ficat. Un bolnav vârstnic,

cu viremie mare, cu ciroză hepatică, chiar compensată, cu infecție cu virus din genotipul 1 are probabilitate foarte mică de a obține o remisiune stabilă.

Doze, rezultate

a) Schema uzuală

Schema de tratament cea mai folosită este: IFN 3 M.U. de 3 ori pe săptămână i.m., timp de 6 luni. Cu acest tratament se obțin remisiuni inițiale la 40 - 50% din pacienți, dar 50% dintre aceștia vor prezenta o recădere în decurs de 6 luni de la oprirea terapiei. Astfel, utilizând numai criteriul normalizării transaminazelor, numai 20 - 25% din bolnavii tratați vor prezenta remisiune după 6 luni, dar, utilizând criteriul dispariției ARN - HCV, numai 10 - 15% vor prezenta remisiuni susținute. Nu se cunoaște însă cu certitudine dacă pacienții cu transaminaze normale dar cu ARN-HCV prezent vor evolua defavorabil, dar unii autori afirmă că aceștia vor prezenta o recidivă tardivă, la 12 luni de la terminarea terapiei (4, 5).

b) Terapia de lungă durată

Cura cu IFN, 3 M.U. de 3 ori pe săptămână, timp de 12 luni, ameliorează rata răspunsurilor susținute și are cel mai bun raport eficiență/risc la bolnavii netratați anterior (6). Răspunsurile susținute, apreciat inclusiv prin negativarea ARN-HCV la 6 luni, apar la 22% dintre pacienți, față de cel mult 15% în cazul tratamentului scurt (7, 8). Acest tratament de lungă durată este indicat în special la pacienții cu viremie ridicată.

Prelungirea tratamentului până la 24 de luni (8) aduce un plus de beneficiu, dar acesta trebuie pus în balanță alături de prețul crescut al terapiei și reacțiile adverse mai importante. Creșterea duratei terapiei la 18 luni poate aduce un spor al remisiunilor de 10% față de terapia cu durată de 6 luni, dar costul terapiei se ridică la 10.000 \$, la care se adaugă costul vizitelor medicale și al investigațiilor. În plus, aproximativ 25% din pacienți nu tolerează o terapie mai lungă de 12 luni.

Răspunsul favorabil inițial, constând în normalizarea transaminazelor și negativarea ARN-HCV, apare la 85-95% din cazuri, și se manifestă în primele 3 luni de tratament (de obicei în prima lună). Dacă după primele 3 luni de tratament nu a apărut o remisiune, un răspuns susținut este improbabil să apară ulterior și majoritatea specialiștilor recomandă sistarea terapiei. Totuși, unii autori afirmă persistența șansei de remisiune stabilă la 10 - 15% dintre acești pacienți.

Răspunsul incomplet al transaminazelor (scăderea la 1,5 ori normalul) se însoțește, de obicei, de persistența ARN-HCV în ser.

Răspunsul inițial apare, în HCV, fără o reacție de acutizare cu creșterea transaminazelor, cum se întâmplă în HCB.

Având în vedere valoarea celor două criterii simultane (normalizarea transaminazelor și negativarea ARN-HCV) în afirmarea răspunsului susținut, se poate renunța la o a doua PBH la 6 - 12 luni de la terminarea terapiei. Pacienții care sunt ARN-HCV negativi la 6 luni de la terminarea curei pot fi considerați vindecați de infecția cu HCV (4). S-ar putea să se dovedească faptul că dispariția ARN-HCV din țesutul hepatic este un indicator mai sigur al remisiunii stabile, ceea ce ar duce la necesitatea celei de-a doua PBH (9).

c) Alte scheme terapeutice

Creșterea dozei de IFN nu aduce beneficii semnificative sau este prost tolerată. Astfel, doze de 5 - 6 M.U. de 3 ori

pe săptămână sau zilnic cresc puțin rata răspunsurilor susținute dar sunt adesea prost tolerate.

Recent, s-a propus utilizarea unei doze de 10 M.U. zilnic, pentru tratarea infecției cu virus din genotipul 1 (10), mai sensibil la tratamentul zilnic. În aceste cazuri, remisiunea (negativarea ARN-HCV) apărută în prima lună de tratament este corelată cu o rată mare a răspunsului susținut și reprezintă un criteriu precoce de estimare a terapiei zilnice (10). Se investighează posibilitatea continuării terapiei cu doze mici după o terapie inițială cu doze mari, sau sistarea dozelor mari după apariția remisiunii.

d) Situații speciale

Terapia cu IFN la copiii cu HCC nu este încă bine evaluată. Folosind o doză de 3 M.U./m² suprafață corporală, de 3 ori pe săptămână, timp de 6 luni (11) sau de 5 (12, 13) M.U./m², timp de 12 luni s-au obținut rezultate comparabile cu cele de la adult. Altă schemă: 0,1 M.U./kg corp zilnic 14 zile apoi de 3 ori pe săptămână, 6 luni. La copii se recomandă terapia cu IFN chiar dacă leziunea hepatică este ușoară și boala este asimptomatică deoarece previne evoluția spre ciroză. După instalarea cirozei, răspunsul la IFN este slab.

Pacienții cu HCC și infecție cu HIV răspund mai slab la terapia cu IFN, dar aceasta poate fi încercată. Nu se vor trata însă cei cu ciroză și HIV pozitiv.

În crioglobulinemia mixtă prevalența anticorpilor anti-HCV este de 90 - 98% (14), iar a ARN-HCV este de 71 - 86%. Prevalența crioglobulinemiei mixte în HHC este de 35 - 55%, în aceste cazuri hepatita fiind de tip periportal (activă), cu evoluție mai lungă de 3 ani. Cea mai mare parte din bolnavii cu infecție cu HCV și crioglobulinemie mixtă (80%) sunt asimptomatici și numai 2% prezintă manifestări de vasculită, de tip leucocitoclastic, cu pANCA pozitivi în ser: purpură, mononevrită multiplex, artrită, urticarie cronică, glomerulonefrită (de obicei hipocomplementemică, cu sindrom nefrotic) (15, 16).

Cura standard cu α -2b-INF, 3 M.U. de 3 ori/săpt., 6 sau 12 luni, determină, în 60% din cazuri, remisiuni inițiale, caracterizate prin dispariția ARN-HCV și anti-HCV din ser, scăderea nivelului crioglobulinelor, ameliorarea histologiei hepatice, remisiunea vasculitei cu ameliorarea artritei și a manifestărilor renale (proteinurie, retenție azotată). Uneori scade proteinuria dar funcția renală nu se ameliorează semnificativ (17). La 50% dintre pacienți apar însă recidive la 6 luni de la terminarea tratamentului, iar la 12 luni remisiunile ating 100% (18). Aceste recidive se tratează cu o nouă cură de IFN sau cu asociere IFN+ribavirin.

În glomerulonefrite se poate recomanda, după completarea terapiei standard, continuarea terapiei cu IFN în doze mici (300.000 - 1.000.000 U de 3 ori pe săpt.) timp de 12 - 18 luni sau nedefinit (15, 19). Uneori, se recomandă asocierea corticoterapiei (în pulstherapie), plasmaferezei și ciclofosfamidei. Ciclofosfamida se va administra numai în asociere cu IFN, pentru că, alfel, poate crește replicarea virală cu agravarea bolii hepatice.

Tratamentul cazurilor cu anti-HCV, HC periportală la PBH și prezența anticorpilor anti-LKMI (anticorpi antimicrozomali hepatici și renali). În aceste cazuri este greu de stabilit dacă hepatita cronică este virală sau

autoimună (sugerată de prezența anti-LKM). Hipergamaglobulinemia din hepatita autoimună poate genera rezultate fals pozitive pentru anticorpii anti-HCV. În hepatita autoimună (HAI), terapia cu IFN este periculoasă, tratamentul corect fiind cel cu corticosteroizi. Infecția reală cu HCV poate fi confirmată numai în prezența anticorpilor anti-HCV evidențiați prin RIBA (recombinat immunoblot assay) sau/și a ARN-HCV în ser. În această situație, diagnosticul probabil va fi cel de HCC și nu de HAI, terapia indicată fiind cea cu IFN. Dacă diagnosticul diferențial nu se poate face cu certitudine, se poate începe un tratament de probă. Administrarea IFN va duce la ameliorare în HCC și va determina creșterea transaminazelor în HAI, caz în care se va sista terapia și se va utiliza corticoterapia. Tratamentul cu prednison, în schimb, poate determina o ameliorare în ambele cazuri, dar numai în HAI va persista remisiunea după scăderea dozei de prednison la 15 mg/zi.

Efectele adverse ale terapiei cu IFN

Efectele adverse provocate de IFN (**tabelul 1**) sunt reversibile, dar uneori necesită reducerea dozei sau chiar sistarea terapiei.

Efectele adverse severe, potențial letale, apar la mai puțin de 2% din pacienți. Acestea sunt depresia psihică profundă cu posibilitatea suicidului (la bolnavii cu afecțiuni psihice, contraindicația tratamentului cu IFN este fermă), convulsii, insuficiență cardiacă acută, insuficiență renală acută, infecție bacteriană severă (mai frecvent în prezența cirozei).

Terapia pacienților rezistenți la IFN, cu recidive sau la care IFN nu s-a putut administra

● În cazul recidivei la IFN se poate obține un răspuns stabil la o a doua cură de IFN în doze standard sau cu doze mai mari (6 M.U. de 3 ori/săpt.), dar numai dacă la prima cură bolnavii au prezentat negativarea ARN-HCV (20).

● Asocierea flebotomiilor la tratamentul cu IFN poate favoriza, în cazurile refractare, un răspuns persistent, la a doua cură (21). Prezența depozitelor de fier în hepatocite, chiar în lipsa hemocromatozei, favorizează lipsa de răspuns la terapia cu IFN, datorită stării oxidative pronunțate care crește susceptibilitatea la apariția leziunilor celulare (22).

● Asocierea IFN cu antiinflamatorii nesteroidiene crește efectul antiviral al IFN la pacienții refractari la terapia inițială (23). Pacienții la care au apărut anticorpi anti-IFN sau cei la care au apărut mutații în genomul HCV rămân refractari la această terapie.

● Monoterapie cu ribavirină (analog de nucleozid purinic, inhibitor al replicării virusilor ADN și ARN), în doză de 1.000 - 1.200 mg/24 ore, oral, în 2 prize, timp de 12 luni, reduce transaminazele serice la 35% din bolnavi, dar nu determină dispariția ARN-HCV seric (24). Transaminazele vor crește după oprirea terapiei și, de aceea, monoterapia cu ribavirină nu este indicată.

Tabelul 1.

Efectele adverse ale terapiei cu interferon

Efecte adverse precoce**Sindromul pseudogripal**

(Apar la majoritatea pacienților)

Apare la 4-8 ore după prima injecție și în cursul primei săptămâni. Se manifestă cu febră, frisoane, cefalee, artralгии, mialgii, slăbiciune, greață. Aceste manifestări durează mai puțin de 12 ore și rareori impun oprirea terapiei, devenind, cu timpul, mai puțin severe. Se pot preveni prin administrarea paracetamolului, 0,5 - 1 g, cu 30 de minute înaintea injecției de IFN. Pot fi utile și alte AINS, dar, în prezența cirozei, există riscul afectării circulației renale.

Efecte adverse tardive**Depresie medulară**

(Apar la un număr mic de bolnavi, sunt reversibile la scăderea dozei sau oprirea terapiei)

Mai frecvent leucopenie (moderată), rar pancitopenie prin aplazie medulară. Apare în special în primele 4 săptăm. Răspunde la oprirea terapiei.

Mialgii, diaree, vărsături, scădere ponderală, astenie.**Hipotensiune arterială**(Mai ales la γ -IFN, rar la α și β -IFN).**Căderea părului****Scăderea libidoului****Manifestări autoimune**

(IFN stimulează producerea de autoanticorpi și de anticorpi anti IFN)

La 4-6 luni de la începutul terapiei - tiroidită (2 - 5%), anemie hemolitică, AAN, AAM, agravarea lichenului plan, purpură trombocitopenică, sindrom lupic, artrită reumatoidă, diabet zaharat tip I.

Hipertrigliceridemie(Numai la α -IFN)**Susceptibilitate la infecții bacteriene**

(bronșite, furuncule, sinuzite, infecții urinare, pneumonii, abcese pulmonare și cerebrale, peritonite, septicemie)

Exacerbarea acută a hepatitei

cu creșterea transaminazelor, uneori insuficiență hepatică.

Tulburări psihice (15% din bolnavi) și neurologice

(în special la doze mari). Parastezii, hipoacuzie și tinitus, ataxie, iritabilitate, anxietate, depresie până la suicid, tulburări de personalitate, idei paranoide, confuzie, pierderea atenției, convulsii, delir.

Tulburări respiratorii

Dispnee, tuse, pneumonită, bronșită obstructivă

Tulburări cardiace

Aritmii, insuficiență cardiacă.

Tulburări renale

Proteinurie, sd. nefrotic, nefrită interstițială, insuficiență renală acută

Afectare oculară

Hemoragii retiniene, ocluzia arterei retiniene, nevrită optică.

Reacții de hipersensibilizare

● **Asocierea IFN + ribavirin este cea mai eficientă terapie indicată în recidive (25).** IFN, 3 M.U. de 3 ori pe săptămână + ribavirin, 1.000 - 1.200 mg/zi, timp de 6 luni, determină răspunsuri stabile la 40% din pacienți. Ribavirina este bine tolerată oral. Ca efecte secundare se semnalează hemoliză (care poate crește fierul hepatic), hieruricemie, sindrom dispeptic, risc mutagen și teratogen (se recomandă contracepție în timpul terapiei și 6 luni după încetarea acesteia).

● **Administrarea INF + ribavirin ca terapie inițială în HCC** determină ameliorarea ratei răspunsurilor stabile - normalizări ale transaminazelor la 60% și dispariția ARN-HCV la 50%.

La bolnavii care nu răspund la asocierea IFN + ribavirin sau la cei la care IFN nu poate fi folosit, singura „terapie” posibilă deocamdată este încurajarea și reexaminarea periodică.

Alte metode terapeutice, insuficient evaluate, sunt imunizarea cu peptide (tmozina alfa 1), vaccinul cu epitop antigenic din învelișul viral, acidul ursodeoxicolic. Acesta din urmă poate normaliza transaminazele pentru perioade

lungi de timp (26), scădea γ -glutamyltranspeptidaza serică și ameliorea leziunile histologice, dar nu poate duce la dispariția ARN-HCV.

Transplantul hepatic

Transplantul hepatic poate fi indicat în cazul apariției insuficienței hepatice, indiferent de prezența cirozei. Deși infecția reapare în ficatul transplantat (virusul se păstrează în limfocite) aceasta nu este, de obicei, gravă. Eficiența terapiei cu IFN pe ficatul transplantat este în curs de evaluare.

BIBLIOGRAFIE

1. Sheila Sherlock, James Dooley: Disease of the liver and biliary system, 10th ed., Blackwell Science, 1997
2. Thygarajan S.P., Subramanian S., Thirnalasundari T., Venkateswaren P.S., Blumberg B.S.: Effects of phyllanthus amarus on chronic carriers of hepatitis B virus. *Lancet*, 1986; 2: 1017;

3. **Serfaty L., Chazouilleres O., Pawlotsky J.M., Andreani T., Pellet C., Poupon R.:** Interferon alfa therapy in patients with chronic hepatitis C and persistently normal aminotransferase activity. *Gastroenterology*, 1996; 110: 291 - 295;
4. **Chemello L., Cavalletto L., Casarin C. et al.:** Persistent hepatitis C viremia predicts late relapse after sustained response to interferon alfa in chronic hepatitis C. *Ann. Intern. Med.* 1996; 124: 1058 - 1060;
5. **Lau Jyn, Mizokami M., Ohno T., Diamond D.A., Kiniffen J., Davis G.L.:** Discrepancy between biochemical and virological responses to α IFN in CHC, *Lancet*, 1993; 342: 1208 - 1209;
6. **Poynard Th.:** The value of long-term therapy with IFN α 2b and Ribavirin combination therapy for maintenance of response. Advances in the treatment of hepatitis C, Satellite Symposium; Held during the 32nd Annual Meeting of EASL 10 Apr. London, U.K.;
7. Chronic hepatitis C infection, *Public health threat and emerging Consensus Educational Symposium, 1995, October 27 - 28, Vienna, Austria;*
8. **Poynard T., Bedossa P., Chevallier M. et al.:** A comparison of three interferon alfa -2b regimens for of long-term treatment of chronic non-A, non-B hepatitis. *N. Engl. J. Med.*, 1995; 332: 1457;
9. **Shindo M., Arai K., Sokawa Y. et al.:** Hepatic hepatitis C virus RNA as a predictor of a long-term response to interferon alfa therapy. *Ann. Intern. Med.*, 1995; 122: 586
10. **Gretch D.R.:** Therapy implications of HVC reproduction rates and prospects with daily therapy. Advances in the treatment of hepatitis C, *Satellite Symposium; Held during the 32nd Annual Meeting of EASL 10 april London, U.K.;*
11. **Ruiz-Moreno M., Rua M.J., Castillo I. et al.:** Treatment of children with chronic hepatitis C with recombinant interferon alpha: a pilot study. *Hepatology*, 1992; 16: 882 - 885;
12. **Bartolotti F., Giacchino R., Vajro P. et al.:** Recombinant interferon-alfa therapy in children with CHC. *Hepatology*, 1995; 22: 1623;
13. **Bartolotti Foarte, Cadrobbi P., Crivellaro C. et al.:** Long-term outcome of chronic type B hepatitis in patients who acquire hepatitis B virus infection in childhood. *Gastroenterology*, 1990; 99: 805;
14. **Misiani R., Bellavita P., Fenili D. et al.:** Hepatitis C virus infection in patients with essential mixed cryoglobulinemia, *Ann. Intern. Med.*, 1992; 117: 573;
15. **Fattovich G., Forci P., Rugge M. et al.:** A randomised controlled trial of interferon alfa in patients with chronic hepatitis B lacking HBEEAg, *Hepatology*, 1992; 15: 584;
16. **Grellier L., Mutimer D., Ahmed M. et al.:** Lamivudine prophyllaxis against reinfection in liver transplantation for hepatitis B cirrhosis. *Lancet*, 1996; 348: 1212;
17. **Missiani R., Bellavita P., Venili D. et al.:** Interferon alfa-2 a in cryoglobulinemia associated with hepatitis C virus, *N. Engl. J. Med.*, 1994; 330: 751;
18. **Fried M.W.:** Therapy of chronic viral hepatitis, *Medical Clinics of North America*; 1996; 805: 957;
19. **Lai C.L., Liaw Y.F., Leung N.W.Y et al.:** 12 months of Lamivudine (100 mg qd) therapy improves liver histology: results of a placebo controlled multicenter study in Asia. *J. Hepatol.* 1997; 26: suppl. 1: 79. abstract;
20. **Korba B.E., Gerin J.L.:** Use of a cell culture assay to asses activities of nucleoside analogs against HBV replication. *Antiviral Res.* 1992, 19: 55;
21. **Hayashi H., Takikava T., Nishimura N. et al.:** Improvement of serum aminotransferase levels after phlebotomy in patients with chronic hepatitis C and excess hepatic iron. *Am. J. Gastroenterol.* 1994; 89: 986
22. **Farinati F., Cardin R., De Maria N. et al.:** Iron storage lipid peroxidation and glutathione turnover in chronic anti HCV positive hepatitis. *J. Hepatol.* 1995; 22: 449;
23. **Andreone P., Cursoro C., Gromeri A., et al.:** Pilot study of interferon and ketoprofen combined therapy in non-responder patients with chronic hepatitis C; *Gastroenterology*, 1994, 106: 859 A;
24. **Di Bisceglia A. M., Conjeevaram H.J., Fried H.W. et al.:** Ribavirin as therapy for chronic hepatitis C, *Ann. Intern. Med.* 1995; 123: 897;
25. **Reichard O., Norkrans G., Fryden A., et al.:** Interferon-alpha and ribavirin versus interferon-alpha alone as therapy for chronic hepatitis C - a randomised double-blind placebo controlled study. *Hepatology*, 1996; 24: suppl.: 356 A. abstract;
26. **Boucher E., Jouanolle H., Andre P. et al.:** Interferon and ursodeoxycholic acid combined therapy in the treatment of chronic virus C hepatitis: results from a controlled randomised trial in 80 patients. *Hepatology*, 1995; 21: 322;