

Hepatitis C in Hemophiliac Patients

ABSTRACT

Hemophiliac patients carry a high risk for blood born viruses particularly hepatitis C virus (HCV) infection. With introducing the new therapeutic modalities for HIV infection, the role of HCV in mortality and morbidity has been more prominent. HIV co-infection is a well-known factor that accelerates the progression of liver injury leading to end stage liver failure. Screening of hemophiliacs has a great importance, since infected patients must be marked, evaluated, followed, and treated if required as soon as possible. The clinicians must periodically screen the patients for anti-HCV Ab in serum. Anti-HCV seropositive cases must be tested for HCV RNA. In addition, HCV genotype identification has a main role in making therapeutic decisions. Combination therapy with Interferon plus Ribavirin is recommended to treat HCV infected patients, and seems to have the comparable results in hemophiliacs as in general HCV infected patients. Recently, a new long acting generation of Interferon called Peg-IFN has been introduced showing better efficacy. *Govaresh* 2003; **8**: 163-71

Keywords: Hepatitis C, Hemophilia, Therapeutics

Alavian SM

Baghiatolah University of
Medical Sciences & Tehran
Hepatitis Center

Hajarizadeh B

Tehran Hepatitis Center

Malekzadeh R

Digestive Disease Research
Center, Tehran University of
Medical Sciences

Corresponding Author:

Seyed Moayed Alavian MD,
P.O. Box: 14153651- 3651,
Tehran, Iran.

Tel: +98 21 8967923

Fax: +98 21 8958048

E-mail:

manager@iranhepgorup.info

هیاتیت C در بیماران هموفیل

دکتر سید مؤید علویان^{۱*}، دکتر بهزاد حجاری زاده^۲، دکتر رضا ملک زاده^۳

^۱ دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)

^۲ مرکز هیاتیت تهران

^۳ مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی تهران

بیماران هموفیل به میزان زیادی در معرض خطر آلودگی با ویروس هیاتیت C (HCV) قرار دارند. پس از معرفی درمانهای جدید HIV، نقش HCV در «میزان مرگ و میر» شاخصتر شده است و توجه پزشکان را بیشتر معطوف به هیاتیت C کرده است. این نکته مشخص شده است که عفونت همزمان با HIV پیشرفت به سمت نارسایی کبدی را در این بیماران سرعت می‌دهد. غربالگری این بیماران بسیار اهمیت دارد، به این علت که بیماران آلوده باید هر چه زودتر شناسایی شوند و به‌طور دقیق مورد ارزیابی و پیگیری قرار گیرند و در صورت لزوم درمان شوند. پزشکان باید بدانند که برای بیماران هموفیل به‌صورت دوره‌ای باید آزمایشهای غربالگری از نظر وجود آنتی‌بادی علیه HCV در سرم انجام شود و در صورت مثبت بودن آزمایشهای اولیه بررسی مولکولی HCV RNA انجام گیرد. از طرف دیگر تعیین ژنوتیپ جهت تصمیم‌گیری درمانی حائز اهمیت اساسی است. هم‌اکنون درمان با اینترفرون و ریباویرین توصیه می‌شود که به نظر می‌رسد در بیماران هموفیلی نتایج مشابه با جمعیت عادی مبتلا به هیاتیت C داشته است. در سالهای اخیر نسل جدید و طولانی اثر اینترفرون به نام پگ-اینترفرون معرفی شده است که اثردهی بیشتری داشته است. گوارش، ۱۳۸۲؛ سال هشتم: ۷۱-۱۶۳

واژه‌های کلیدی: هیاتیت C، هموفیلی، درمان

مقدمه

در دو دهه اخیر تلاشهای فراوانی شده است تا با ارائه شیوه‌های درمانی نوین ناتوانیها و محدودیتهای زندگی در بیماران مبتلا به اختلالات انعقادی خصوصاً هموفیلی کاهش یابد. پیشرفتهای به‌وجود آمده در درمان بیماران هموفیل باعث بهبود چشمگیر در طول عمر و کیفیت زندگی این بیماران شده است. با این حال، استفاده مداوم از فرآورده‌های انعقادی که از خون اهدایی از هزاران اهداکننده تهیه می‌شود، این بیماران را در معرض آلودگی با ویروس‌های قابل انتقال از طریق خون نظیر HIV و انواع ویروس هیاتیت قرار می‌دهد. استفاده روزافزون از واکسن هیاتیت B و تأثیر مفید آن در پیشگیری از ابتلا به این بیماری، باعث کاهش چشمگیر ابتلای بیماران هموفیل به هیاتیت

B شده است. اما به دلیل عدم دسترسی به واکسن هیاتیت C، ابتلا به این بیماری به دنبال تزریق خون و فرآورده‌های خونی به عنوان یک معضل جدی بهداشتی در بیماران هموفیل همچنان باقی است. ویروس هیاتیت C یکی از ۶ ویروس شایع هیاتیت ویروسی است (A, B, C, D, E, G). راه اولیه انتقال این ویروس از طریق خون است و منابع عفونت شامل: معتادان تزریقی، فرورفتن سوزن آلوده و تزریق خون یا فرآورده‌های خونی آلوده می‌باشد. در حال حاضر در ایالات متحده آمریکا این بیماری یک مشکل بهداشت عمومی و یکی از مهمترین علل شناخته شده بیماری مزمن کبد و اولین نیاز به پیوند کبد می‌باشد^(۱). شایعترین علت بیماری مزمن کبدی، سیروز و سرطان سلول کبدی (HCC) نیز در دنیای غرب هیاتیت C است^(۲). ویروس هیاتیت C یک RNA ویروس از خانواده فلاوی ویروسهاست. ژنوم ویروس احتمالاً به علت هتروژنیسیته، قادر به فرار از سیستم ایمنی میزبان است و این امر سبب احتمال بالای مزمن شدن عفونت می‌گردد.

* نویسنده مسئول: دکتر سید مؤید علویان - تهران، صندوق پستی

۱۴۱۵۳۴۵۱-۳۶۵۱

تلفن: ۰۲۱-۸۹۶۷۹۲۳، شماره: ۰۲۱-۸۹۶۷۹۲۳

E-mail: manager@iranhepgorup.info

اپیدمیولوژی

پاتوژنز و بیماریزایی

مطالعات نشان داده است که فاصله زمانی یافته شدن آنتی بادی anti-HCV در سرم از زمان دریافت فرآورده خونی آلوده در بیماران هموفیل بطور متوسط ۱۱ هفته بوده است^(۵). این فاصله تا حدودی کوتاهتر از مواردی است که بیماران به دنبال دریافت خون آلوده می‌شوند و می‌تواند نشان دهنده تلقیح بیشتر ویروس در فرآورده‌های خونی تهیه شده، در مقایسه با خون کامل باشد.

فعلاً ۶ ژنوتیپ مختلف برای HCV مطرح شده است. ژنوتیپ ۱، ۲ و ۳ در اروپای شمالی و آمریکای شمالی غالب است، در حالی که در کشورهای عربی بیشتر ژنوتیپ ۴ شیوع دارد. ژنوتیپ ۵ در آفریقای جنوبی و نوع ۶ در قسمتی از خاور دور غالب است^(۱۲). متأسفانه هنوز مطالعه جامعی برای تعیین ژنوتیپ غالب در ایران انجام نگرفته است. مطالعات دیگر کشورها نشان داده است که اکثر بیماران هموفیلی که از طریق فرآورده‌های خونی آلوده شده‌اند با نوع ۱ یا ۳ آلوده هستند^(۱۳-۱۶)، در حالی که ممکن است ژنوتیپ غالب جمعیت کشور نوع دیگری باشد^(۱۷). این موضوع بیانگر این است که ژنوتیپ HCV در بیماران هموفیل عموماً نشان دهنده ژنوتیپ غالب در جمعیت اهداکننده است و از آنجایی که در بسیاری از کشورها - مخصوصاً کشورهای در حال توسعه - فرآورده های مصرفی از کشورهای دیگر وارد می‌شود، در نتیجه ژنوتیپ غالب در بیماران هموفیل می‌تواند با جمعیت عادی بیماران اختلاف داشته باشد. آلودگی با مخلوط چند ژنوتیپ هم در بیماران هموفیل گزارش شده است. Preston و همکاران در انگلستان در ۷٪^(۱۵) و Suou و همکاران در ژاپن در ۲۰٪^(۱۷) از بیماران هموفیل خود ژنوتیپ مخلوط را گزارش کرده‌اند که در هر دو مورد بسیار بالاتر از این میزان در جمعیت عادی بیماران هپاتیت C در کشورهای مذکور بوده است. این نتایج می‌تواند ناشی از استفاده مکرر و مداوم بیماران هموفیل از فرآورده‌های آلوده باشد. مطالعات متعدد در بیماران هموفیل و غیر هموفیل بیان کرده‌اند که ژنوتیپ ۱ و ۴ با سطح HCV-RNA بالاتر و پاسخ ضعیفتر به درمان همراه است^(۱۳). به هر حال تعیین ژنوتیپ و سطح HCV-RNA سرم از طریق انجام آزمایش RT-PCR کمی (Quantitative)، در ارزیابی بیماری و پیش‌بینی احتمال پاسخ به درمان و همچنین تصمیم‌گیری برای طول مدت درمان بسیار مفید است. البته باید توجه شود که احتمال جهش ویروسی و تغییر ژنوتیپ نیز در بیماران وجود دارد. مطالعه‌ای در انگلستان نشان داد که ژنوتیپ بیماران هموفیل در ۴۰٪ بیماران در طی درمان با اینترفرون آلفا تغییر کرده است^(۱۸). بعد

اهمیت روشهای غیر فعال سازی ویروسی در فرآورده‌های خونی تا اواسط دهه ۱۹۸۰ شناخته نشده بود و به همین دلیل اکثریت این بیماران که در آن زمان فاکتورهای خونی دریافت کرده‌اند شدیداً در معرض ابتلا به عفونتهای HCV و HIV بوده‌اند^(۳)، به‌طوری که در حال حاضر نوجوانان و بالغین هموفیل یکی از بیشترین میزانهای شیوع HCV را در میان گروههای پر خطر دارند. میزان شیوع هپاتیت C در بیماران هموفیل در مطالعات مقطعی در نقاط مختلف جهان تا ۷۵٪ و حتی بیش از ۹۵٪ در بعضی نقاط گزارش شده است^(۴-۶). در ایران متأسفانه آماری از شیوع HCV در بیماران هموفیل کل کشور در دست نیست. بر طبق گزارش مطالعه‌ای مقطعی که در سال ۱۳۷۹ در بیماران هموفیل شهر تهران انجام شد، میزان ابتلا ۶۰/۱۲٪ بوده است^(۲). این در حالی است که شیوع هپاتیت C در جمعیت اهداکنندگان خون شهر تهران تنها ۰/۱۲٪ می‌باشد^(۷).

بیماران هموفیل آلوده به HCV گروه منحصر به فردی از بیماران هپاتیتی را تشکیل می‌دهند که مشخصات ویژه‌ای دارند. تقریباً همگی مذکر هستند، عموماً در سنین کودکی و نوجوانی آلوده شده‌اند و اغلب مکرراً در معرض آلودگی با HCV از طریق اهداکنندگان مختلف قرار داشته‌اند. احتمال ارتباط بین میزان شیوع HCV در بیماران هموفیل با شدت اختلال خونی بیماران نیز مطرح شده است، شاید به این دلیل که بیماران با اختلال انعقادی شدید احتمالاً به مقدار بیشتر و با توالی کوتاهتر از فرآورده‌های خونی استفاده می‌کنند. دکتر Eyster و همکاران در مطالعه‌ای نشان داده‌اند که شیوع HCV در بیماران با اختلال انعقادی شدید بسیار بیشتر بوده است^(۸)، هر چند این نتیجه در طی مطالعات دیگر تأیید نشده است^(۹). در این مطالعه همچنین نشان داده شده است که HCV در بیمارانی که Fresh Frozen Plasma یا Cryoprecipitate مصرف می‌کردند چندان شایع نبوده است^(۸).

با افزایش طول عمر بیماران HIV مثبت با درمانهای دارویی جدید، اهمیت هپاتیت C در این بیماران بیشتر عیان شده است. مطالعات مشخص کرده‌اند که هپاتیت C نقش بسیار فزاینده‌ای در مرگ و میر بیماران هموفیل دارد. مطالعه‌ای در انگلستان بیماری کبدی را به عنوان سومین علت شایع مرگ در بیماران هموفیل این کشور گزارش کرده است^(۱۰). همچنین، بر طبق نتایج مطالعه جامع دیگری در همان کشور مرگ ناشی از بیماری مزمن کبدی در بیماران هموفیل انگلستان حدود ۱۷ مرتبه و مرگ ناشی از سرطان سلول کبدی حدود ۶ مرتبه بیشتر از جمعیت عادی بوده است^(۱۱).

مثبت دچار نارسایی کبدی شدند درحالی که هیچ بیمار HCV مثبت/HIV منفی دچار نارسایی کبد نشده بود، ضمن آنکه شیوع هیپاتومگالی، اسپلنومگالی و بالا بودن پایدار آنزیم‌های کبدی هم در بیماران گروه اول بالاتر بوده است^(۸). در مطالعه دیگر نشان داده‌اند که سطح HCV-RNA نیز در بیماران HCV/HIV مثبت به طور چشمگیری بیشتر بوده است که نشان می‌دهد نقص ایمنی ناشی از ویروس HIV می‌تواند همانندسازی ویروس هیپاتیت C را تسریع کند^(۲۵). ابتلای همزمان با HBV نیز خطر پیشرفت بیماری را بیشتر می‌کند.

هیپاتیت C دارای تظاهرات خارج کبدی با منشا ایمونولوژیک نیز می‌باشد. بیماریهای روماتوئید، کراتوکونژنکتیویت سیکا، لیکن پلان و گلوپرولوبونفریت از نمونه‌های آن هستند.

سرطان سلول کبدی (HCC)

هیپاتیت مزمن مستعد این است که به سمت سیروز و در نهایت سرطان سلول کبدی پیشرفت کند. میزان مرگ به علت HCC در بیماران هموفیل انگلستان حدود ۶ برابر بیشتر از این میزان در جمعیت عادی بوده است^(۱۱). میزان بروز HCC نیز در بیماران هموفیل بیشتر از جمعیت عادی است. در یک مطالعه در ایتالیا^(۲۶)، ۳۸۵ بیمار هموفیل به مدت ۴ سال پیگیری شدند. ۶ بیمار در این مدت مبتلا به HCC شدند که این میزان بسیار بالاتر از میزان مورد انتظار در جمعیت عادی آن کشور (۷ در ۱۰۰/۰۰۰ در سال) بوده است. تومور در هر ۶ بیمار چند کانونی و غیر قابل درمان بود، ضمن آن‌که تمام بیماران شواهد بالینی سیروز را داشتند. به هر حال، سن بالا و گذشت زمان طولانی از ابتلا به هیپاتیت C به همراه ابتلا به سیروز از عوامل خطر بروز HCC می‌باشند.

برخورد با هیپاتیت C در بیماران هموفیل

آزمونهای متعدد سرولوژی و مولکولی جهت تشخیص و پایش HCV به کار می‌رود. آنتی بادی علیه ویروس در سرم با روشهای ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assays) و EIA (Enzyme Immunoassays) یا RIBA (Recombinant Immunoblot Assays) قابل شناسایی است که با عنوان آزمونهای غیر مستقیم طبقه‌بندی می‌شوند. آزمونهای مولکولی یا آزمونهای مستقیم به عنوان آزمایشهای تکمیلی با استفاده از RT-PCR و به روشهای Amplification برای شناسایی HCV RNA انجام می‌شود. آزمونهای ELISA تاکنون در سه نسل معرفی شده‌اند که هم اکنون نسل دوم و سوم

از آن مطالعه دیگری نشان داد امکان تغییر ژنوتیپ در سیر زمان و در غیاب درمان با اینترفرون نیز در بیماران هموفیل آلوده وجود دارد^(۱۹).

تنها حدود ۲۰٪ از بیماران بعد از ابتلا به عفونت حاد از ویروس رهایی پیدا می‌کنند و HCV-RNA در خون آنها منفی خواهد شد^(۲۰،۲۱). در غالب بیماران هیپاتیت حاد C به سمت هیپاتیت مزمن پیش می‌رود و این در حالی است که در اکثر بیماران علائم یا وجود ندارد یا بسیار خفیف و غیر اختصاصی است. در مطالعه‌ای که در ۲۸۳ بیمار هموفیل ایرانی مبتلا به هیپاتیت C انجام شد، ۶۰٪ بیماران بدون علامت بودند و شایعترین شکایت در بیماران شکایات غیر اختصاصی شامل خستگی و ضعف بود^(۲۲).

مشخص کردن دقیق پیش‌آگهی بیماری مشکل است. نتایج مطالعات حاکی از این است که ضایعات کبدی در طول ۱۰ سال قابل توجه خواهند شد و در ۱۷ تا ۳۰ درصد موارد ظرف ۲۰ سال به سمت سیروز پیشرفت خواهند کرد. در یک مطالعه که بر روی ۲۵۵ بیمار هموفیل مبتلا به هیپاتیت C در بیمارستان سلطنتی لندن انجام شد، خطر ابتلا به نارسایی کبدی ۲۰ سال بعد از اولین برخورد بیمار با ویروس، ۱۰/۸٪ بوده است^(۲۳). مطالعه مشابه دیگری بر روی ۱۳۸ بیمار گزارش داد که ۲۲ سال بعد از اولین دریافت فرآورده خونی، سیروز در ۱۹٪ و نارسایی کبدی در ۹٪ بیماران مشاهده شده است^(۲۴). اما چه عواملی در بروز سیروز دخالت دارند؟ به نظر می‌رسد که عوامل مربوط به میزبان نقش داشته باشند. سن بالا، گذشت زمان طولانی از ابتلا به هیپاتیت C، جنس مذکر و وضعیتهای تضعیف سیستم ایمنی مانند آلودگی همزمان با HIV احتمال بروز سیروز را بالا می‌برند.

عفونت همزمان با HCV در بیماران هموفیل HIV مثبت بسیار شایع است. در مطالعه دکتر Eyster و همکاران، مشخص شد که تمامی بیماران HIV مثبت، HCV مثبت هم بودند؛ در صورتی که تنها تعدادی از بیماران HCV مثبت آلودگی همزمان با HIV داشتند^(۸). در مطالعه‌ای که بر روی ۱۷۶ بیمار هموفیل در ایران انجام شد نیز همین نتیجه به دست آمد^(۴). در بیماران، عفونت همزمان با HIV به طور واضحی باعث پیشرفت روند گسترش هیپاتیت C می‌شود و تقریباً تمام مطالعات اپیدمیولوژیک در بیماران هموفیل میزان مرگ و میر بالاتری را در اثر بیماری کبدی در بیماران HIV مثبت نشان می‌دهند. در یک مطالعه خطر مرگ در اثر بیماری کبدی در بیماران هموفیل مبتلا به HCV انگلستان ۲۵ سال بعد از اولین مواجهه با فرآورده‌های خونی در بیماران HIV منفی ۱/۴٪ بوده، درحالی که در بیماران HIV مثبت این میزان ۶/۵٪ بوده است^(۱۱). مطالعه دکتر Eyster در ایالات متحده نشان داده است که حدود ۱۵ سال بعد از اولین مواجهه با فرآورده‌های خونی، ۹٪ از بیماران HCV/HIV

نسل دوم یا سوم درخواست می‌شود و در صورت مثبت بودن این تست HCV RNA به روش RT-PCR باید در سرم ارزیابی شود. خطر انتقال ویروس هپاتیت C از طریق جنسی بسیار پایین است و در مقایسه با HIV بسیار کمتر می‌باشد^(۳۱). اکثر مطالعات بروز مثبت شدن anti-HCV Ab را، در کسانی که رابطه جنسی طولانی مدت با بیماران هموفیل آلوده داشته‌اند، کمتر از ۳٪ بیان کرده‌اند. دکتر Christian Lee در سال ۱۹۹۹ با جمع‌آوری نتایج مطالعات مختلفی که در نقاط مختلف دنیا در این زمینه انجام شده بود، گزارش داد که از مجموع ۷۱۴ بیمار هموفیل HCV مثبت تنها در ۱۳ مورد همسر یا شریک جنسی بیمار آلوده بوده‌است که ۷ نفر از آنها عوامل خطر ساز دیگری هم داشته‌اند^(۶). در مطالعه‌ای که در ۴۲ بیمار هموفیل آلوده به HCV و همسرانشان در ایران انجام شد نیز هیچ‌یک از همسران آلوده نبودند^(۳۲). با این وجود، به دلیل داشتن بالقوه احتمال انتقال، اگر بیماری آزمایش HCV مثبت داشت بهتر است همسر یا شریک جنسی او نیز آزمایش شود. خطر انتقال بیماری در داخل خانواده از راه‌های دیگر بسیار پایین است. با این حال بهتر است در مورد جدا کردن وسایل شخصی از قبیل تیغ اصلاح و مسواک به بیماران توصیه شود. شواهد خیلی کمی از انتقال HCV از مادر به نوزاد وجود دارد. در یک مطالعه در ایران، مادران ۱۸۵ بیمار هموفیل HCV مثبت بررسی شدند. تنها ۳ مادر (۱/۵٪) آلوده بودند که هر سه نفر، عوامل خطر ساز دیگر مثل سابقه تزریق خون و تماس با سوزن سرنگ آلوده را نیز داشتند^(۳۳). با این وجود، دکتر Preston و همکاران در راهنمای UKHCDO پیشنهاد کرده‌اند که آزمایش HCV برای فرزندان مادر آلوده نیز انجام شود^(۲۸).

مصرف مداوم و زیاد مشروبات الکلی می‌تواند بیماری مزمن کبدی را در بیماران هپاتیت مزمن تسریع کند. همچنین شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد الکل یک عامل خطر ساز برای بروز سرطان سلول کبدی می‌باشد^(۳۴). از نظر رژیم غذایی بیمار باید به مصرف بیشتر میوه و سبزیجات ترغیب شود. بیماران هموفیل غالباً نیاز به مسکن‌های ضد درد دارند. بیماران غالباً پاراستامول را نسبت به آسپیرین بیشتر ترجیح می‌دهند، اما از مصرف دوزهای بالای این دارو باید خودداری شود.

بیوپسی کبد و بررسی‌های دیگر

از آنجا که ارتباط بسیار ضعیفی بین سطح ترانس آمینازهای خون با پاتولوژی کبد و به عبارتی شدت بیماری کبدی وجود دارد، تنها انجام بیوپسی کبد مشخصاً می‌تواند گسترش بیماری را نشان دهد و برای تصمیم‌گیری در مورد اقدامات بعدی و احیاناً درمان بیمار در بیماران HCV مثبت تنها راه قابل اطمینان است. در بیماران هموفیل

مورد استفاده است. در نسل دوم این آزمایشها آنتی‌بادی ضد پلی پپتیدهای قسمتهای NS3 و NS4 از پروتئین مرکزی ویروس شناسایی می‌شود. در آزمونهای نسل سوم آنتی‌بادی ضد قسمت NS5 نیز شناسایی می‌شود که باعث بالاتر رفتن حساسیت و اختصاصی بودن آزمونهای نسل سوم شده است^(۳۷). آزمونهای ELISA ارزان هستند و توسط FDA تایید شده‌اند. این آزمایشها در غالب مناطق کشور مثل شهرستانهای مختلف قابل استفاده‌اند و اولین آزمونهای غربالگری محسوب می‌شوند. در حال حاضر از نسل سوم این آزمونها استفاده می‌شود که اختصاصی بودن آنها برای anti-HCV Ab در گروههای پر خطر بیش از ۹۹٪ است. حساسیت این آزمونها نیز تا بیش از ۹۹٪ در مطالعات بالینی گزارش شده است^(۳۷). با توجه به نتایج جالب توجه آزمونهای نسل سوم ELISA، در صورت استفاده از این آزمونها برای تشخیص هپاتیت C در افراد با خطر بالا مثل بیماران هموفیل نیاز به RIBA مرتفع شده است^(۳۷). از آزمایش شناسایی HCV RNA در تشخیص نهایی عفونت HCV به عنوان استاندارد طلایی استفاده می‌شود. نوع کیفی این آزمایش به روش RT-PCR که مورد تایید FDA می‌باشد دارای حد پایین (Lower limit) تشخیصی ۵۰ IU/ml است^(۳۷). با توجه به در دسترس بودن آزمونهای شناسایی کمی HCV RNA، استفاده از این آزمونها جهت برخورد دقیقتر تشخیصی و درمانی ارجحیت دارد. به هر حال آزمایش مثبت HCV RNA تایید کننده تکثیر فعال HCV است، ولی باید توجه شود که یک آزمون واحد منفی رد کننده عفونت فعال نیست. اندازه‌گیری ALT سرم آزمایش ساده‌ای است که می‌تواند جهت بررسی فعالیت بیماری به کار رود. ولی باید توجه داشت که ارتباط ضعیفی بین ALT بالا و شدت آسیب بافتی در بیوپسی کبد وجود دارد.

راهنمای جامعی درباره چگونگی تشخیص و برخورد با بیماری مزمن کبدی در بیماران هموفیل توسط UK Haemophilia Centre Directors Organization (UKHCDO) در سال ۱۹۹۵ منتشر شده است^(۲۸). دو راهنمای بالینی نیز در برخورد با هپاتیت C به طور عمومی، یکی توسط National Institutes of Health در سال ۱۹۹۷ در ایالات متحده^(۳۹) و دیگری توسط Royal College of Physicians of London و British Society of Gastroenterology در سال ۲۰۰۱ تهیه شده است^(۳۰).

کلیه بیمارانی که اختلالات انعقادی دارند و با فرآورده‌های خونی درمان می‌شوند، به خصوص آنهایی که قبل از ۱۹۸۵ میلادی فاکتورهای انعقادی دریافت کرده‌اند باید از جهت عفونت با HCV آزمایش شوند. ابتدا آزمایش anti-HCV Ab به روش ELISA

سیروتیک پر خطر شامل: سن بالای ۴۰ سال، مصرف کنندگان مشروبات الکلی و بیماری‌هایی که از ابتلا به هیپاتیت مزمن در آنها بیش از ۱۰-۱۵ سال می‌گذرد، باید هر ۶ تا ۱۲ ماه تحت سونوگرافی و آزمایش تعیین سطح آلفا فتوپروتئین خون قرار بگیرند^(۳۸).

خونریزی از واریس‌های مری یکی از عوارض جدی در بیماران هموفیل است، به‌خصوص بیماری‌هایی که مشکلات جنبی مانند وجود آنتی‌بادی‌های مهار کننده فاکتورهای انعقادی یا ترومبوسیتوپنی ناشی از HIV نیز داشته باشند. به این دلیل آندوسکوپی به صورت روتین باید انجام شود. بیماران بالای ۴۵ سال یا بیماری‌هایی که بیش از ۳۰ سال از ابتلا به HCV در آنها می‌گذرد، باید هر ۵ سال یک بار تحت آندوسکوپی قرار گیرند. در بیماران مبتلا به HIV بهتر است این زمان کوتاه‌تر باشد^(۳۸).

درمان

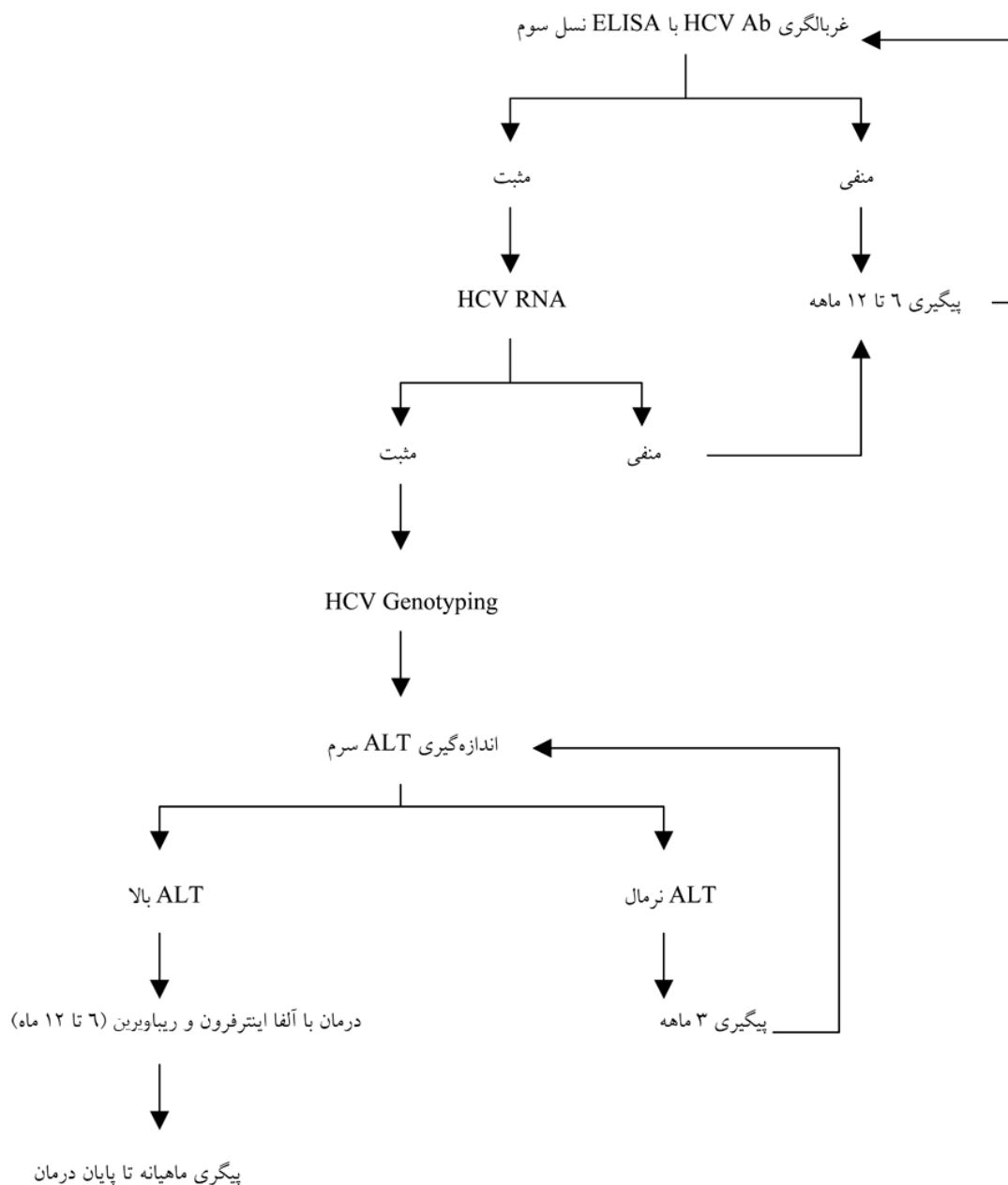
خلاصه‌ای از روش برخورد و درمان هیپاتیت C در بیماران هموفیل در الگوریتم ۱ آورده شده است. بیماران anti-HCV Ab مثبت اما HCV-RNA منفی نباید تحت درمان قرار بگیرند. در این بیماران باید آزمون‌های کبدی و HCV-RNA شش ماه بعد تکرار شود.

درمان برای بیماران HCV-RNA مثبت که آنزیم‌های کبدی در آنها به طور مداوم بالاست (۳ آزمایش در طول ۶ ماه) پیشنهاد شده است^(۳۹،۳۰). اساس درمان هیپاتیت C بر داروی آلفا اینترفرون (INF alpha) استوار است. تفاوتی که بیماران هموفیل با دیگر بیماران هیپاتیت C دارند در این است که اولاً به دلیل مواجهه‌های مکرر با فاکتورهای انعقادی که از اهداکنندگان گوناگون تهیه شده، ژنوتیپ‌های مخلوط HCV در این بیماران بعضاً وجود دارد و ثانیاً عفونت همزمان با HIV در بعضی بیماران، باعث بالارفتن (Load) ویروس HCV شده است. تمام اینها احتمال پاسخ به درمان را ضعیف می‌کند^(۶)، با این حال اولین مطالعه تصادفی که در مورد بررسی اثر درمانی اینترفرون در بیماران هموفیل انجام شد نتایجی تقریباً مشابه اثر این دارو در بیماران عادی را گزارش کرد^(۳۸).

در ابتدا دارو به مدت ۶ ماه برای بیماران تجویز می‌شد. در این روش پاسخ پایدار به دارو (SVR: Sustained Virology Response) به این معنی که باعث طبیعی شدن آنزیم‌های کبدی و منفی شدن HCV-RNA و باقی ماندن این حالت در طول حداقل ۶ ماه پیگیری بعد از خاتمه دوره درمان شود، بسیار پایین بود. افزایش طول مدت درمان تا ۱۲ ماه میزان ایجاد پاسخ پایدار در بیماران را بالاتر برد^(۳۹). در مطالعه‌ای که دکتر Rumi و همکاران اختصاصاً در بیماران

عوارض خونریزی دهنده احتمالی به دنبال انجام بیوپسی همواره نگران کننده بوده است. مطالعات اولیه بیان می‌کردند که احتمال مرگ در بیماران هموفیل بعد از انجام بیوپسی کبد حدود ۱٪ است، در حالی که این نسبت در بیماران غیر هموفیل کمتر از ۰/۰۱٪ می‌باشد^(۳۴). مطالعات اخیر با چنین ارقامی موافق نیستند و اکثراً بیان می‌کنند که بیوپسی کبد در بیماران هموفیل با انجام اقدامات اولیه مناسب بدون عوارض قابل توجه قابل انجام است، مگر بیماری‌هایی که آنتی‌بادی مهار کننده فاکتورهای انعقادی در خونشان داشته باشند^(۳۵-۳۷). اما به هر حال همین مطالعات نیز اعلام می‌کنند که انجام بیوپسی در این بیماران بسیار گران است. با توجه به اینکه باید قبل از انجام بیوپسی با تزریق فاکتور، سطح فاکتورهای انعقادی به ۱۰۰٪ برسد و تا ۴۸ ساعت بعد از آن هم سطح فاکتور بالای ۵۰٪ نگهداشته شود، هزینه این کار در حدود ۳۰۰۰ تا ۷۵۰۰ دلار برای هر بیمار برآورد می‌شود و به این رقم باید هزینه‌های بستری در بیمارستان نیز اضافه شود^(۳۷). در نتیجه هنوز توافق مشخصی در مورد انجام بیوپسی کبد در بیماران هموفیل وجود ندارد. البته راهنمای UKHCDO نیز بیان کرده است که در اکثر بیماران هموفیل نیازی به انجام بیوپسی برای پیگیری هیپاتیت وجود ندارد^(۳۸) اما به هر حال این نظر عمومیت ندارد و در تعدادی از مراکز پزشکی در دنیا بیوپسی به صورت رایج در بیماران هموفیل مبتلا به هیپاتیت ویروسی انجام می‌شود^(۳۷). به نظر می‌رسد برای انجام بیوپسی باید در مورد هر مریض جداگانه تصمیم گرفت و حتماً قبل از آن در مورد خطرات احتمالی با بیمار صحبت کرد و در صورت تصمیم به انجام بیوپسی ترجیحاً از روشهای با خطر کمتر، مانند روش ترانس جوگولار استفاده شود.

هیپاتیت مزمن مستعد این است که به سمت سیروز و در نهایت سرطان سلول کبدی پیشرفت کند. به این علت به منظور شناسایی این عوارض در مراحل اولیه، برای بیماران باید سونوگرافی و آزمایش تعیین سطح خونی آلفا فتوپروتئین به طور روتین انجام گیرد. البته مطالعه‌ای در ایتالیا نشان داده است که این آزمایشها حساسیت کافی برای کشف نشانه‌های اول بدخیمی را ندارند^(۳۶). ۳۸۵ بیمار هموفیل طی یک دوره ۴ ساله با انجام سونوگرافی و اندازه گیری سطح آلفا فتوپروتئین خون به طور سالیانه پیگیری شدند که در ۶ نفر سرطان سلول کبدی تشخیص داده شده است. این تشخیص در کلیه موارد در مراحل پیشرفته بیماری صورت گرفت و سطح سرمی آلفا فتوپروتئین تنها در یک بیمار بالا بود. از طرفی غربالگری همه بیماران سیروتیک با اندازه گیری سطح آلفا فتوپروتئین به تنهایی، به دلیل نتایج مثبت کاذب، منجر به ایجاد نگرانی بی‌جهت در بیماران و انجام اقدامات تشخیصی غیر لازم خواهد شد. در نتیجه تنها بیماران



الگوریتم ۱: برخورد با بیماران هموفیل از نظر آلودگی با HCV

دارویی با اینترفرون همراه بوده است^(۴۴،۴۳). در حال حاضر رژیم پیشنهادی برای درمان هپاتیت C، درمان ترکیبی آمپول اینترفرون آلفا با دوز ۳ میلیون واحد، سه بار در هفته، تزریق زیر جلدی به همراه داروی ریبویرین با دوز ۱۵-۱۰ mg/kg در روز، به صورت خوراکی می‌باشد^(۲۹،۳۰). طول مدت درمان و دوز دقیق ریبویرین طبق جدیدترین مطالعات بر مبنای نوع ژنوتیپ تعیین می‌شود. قبل از این

هموفیل انجام دادند پاسخ پایدار در ۱۳٪ بیماران به دنبال درمان گزارش شد^(۱۶). اضافه کردن داروی ریبویرین به رژیم درمانی پاسخ پایدار را تا دو برابر افزایش داده است و در مطالعات ۳۵٪ تا ۴۵٪ پاسخ پایدار گزارش شده است^(۴۰-۴۲). مطالعات اخیر نشان داده‌اند که در بیماران هموفیل نیز اضافه کردن ریبویرین به رژیم درمانی با میزان SVR بسیار بالاتری حتی در بیماران مقاوم به رژیم تک

Pegylated interferon (Peginterferon) شامل آلفا اینترفرون با وزن مولکولی بیشتر و نیمه عمر طولانیتر است و در نتیجه هفته‌ای یک بار تزریق می‌شود. این دارو در سالهای اخیر معرفی و توسط FDA تایید شده است. نتایج مطالعات کارآزمایی بالینی که با هدف مقایسه این دارو با اینترفرون استاندارد انجام شده، حاکی از اثر بخشی بهتر در Peg INF بوده است. SVR به دنبال مصرف این دارو ۵۴٪ تا ۵۶٪ و در ژنوتیپ ۲ و ۳ حتی تا ۸۲٪ گزارش شده است^(۴۷،۴۶). اگر چه نتایج مطالعات استفاده از Peg INF در بیماران هموفیل هنوز گزارش نشده است، به نظر می‌رسد که میزان پاسخدهی مشابه این میزان در بیماران غیر هموفیل باشد^(۴۸).

سندرم شبیه آنفولانزا به طور شایعی به فاصله کمی پس از شروع درمان با اینترفرون دیده می‌شود که غالباً با ادامه درمان به زودی از بین می‌رود. عوارض دارویی جدی شامل بیماریهای اتوایمیون (به خصوص تیروئیدیت اتوایمیون)، افسردگی، نارسایی قلبی و سیتوپنی خوشبختانه بسیار نادر هستند. درمان با اینترفرون در صورت بروز این عوارض باید قطع گردد^(۳۰،۲۹). از آنجایی که اینترفرون پدیده‌های خودایمونی را تشدید می‌کند ممکن است منجر به تشکیل آنتی بادی علیه خود اینترفرون و در نهایت شکست درمان در بیماران شود. در یک مطالعه در ۵ نفر از ۱۳ بیمار هموفیل که تحت درمان اینترفرون قرار گرفته بودند، آنتی بادی ضد اینترفرون تشکیل شد که در ۳ بیمار منجر به تشدید ناگهانی هیپاتیت شد^(۴۹).

در سال ۱۹۹۴ و ۱۹۹۷ مواردی از تشکیل آنتی‌بادی مهارکننده بر ضد فاکتور VIII به دنبال مصرف اینترفرون گزارش شد^(۵۰،۵۱،۳۶). اما مطالعات آینده نگری که با هدف بررسی این موضوع در دو گروه تحت درمان با اینترفرون و بدون درمان انجام گرفت نشان دادند که اختلافی از نظر تشکیل آنتی بادی مهارکننده جدید در دو گروه وجود ندارد^(۵۲).

پیوند کبد

درمان نهایی برای بیماران در مرحله انتهایی نارسایی کبدی، پیوند کبد است. در یک مطالعه مروری با استفاده از بانک اطلاعاتی پیوند کبد انگلستان^(۵۳)، ۲۶ بیمار هموفیل پیوند شده بودند که در ۶۹٪ آنها علت نارسایی کبد هیپاتیت C بوده است. ۹ ماه بعد از پیوند، در ۳۰٪ بیماران هیپاتیت C مجدداً عود کرد. بقای بعد از پیوند کاملاً خوب گزارش شده است، به خصوص در بیمارانی که همزمان آلوده با HIV نبودند. به علاوه، بزرگترین فایده پیوند کبد در بیماران هموفیل، درمان فتوتیپی بیمار و برطرف شدن اختلال انعقادی است. کبد پیوندی در عرض ۱۲ تا ۲۴ ساعت بعد از پیوند فاکتورهای انعقادی

برای تمام بیماران درمان ۴۸ هفته‌ای انجام می‌گرفت، اما طبق مطالعات اخیر در بیماران با ژنوتیپ ۲ و ۳، درمان به مدت ۲۴ هفته با دوز ۸۰۰ میلی‌گرم در روز ریبویرین کفایت می‌کند. SVR در این گروه ۶۶ درصد ذکر شده است^(۴۲). در بیماران با ژنوتیپ ۱، درمان ریبویرین به مدت ۴۸ هفته با دوز ۱۰۰۰ تا ۱۲۰۰ میلی‌گرم در روز توصیه می‌شود. در این گروه ۲۹ درصد به SVR می‌رسند^(۴۳). در مورد سایر انواع ژنوتیپ (۴، ۵، ۶ و ژنوتیپهای غیر قابل تشخیص) هنوز اطلاعات کافی وجود ندارد.

در بیماران HIV مثبت باید ابتدا آزمایش شمارش CD4 انجام شود. اگر تعداد CD4 کمتر از ۲۰۰ / ml باشد، ابتدا باید HIV تحت درمان قرار گیرد و پس از افزایش تعداد CD4 اقدام به درمان HCV کرد^(۵۵). ضمناً در بیماران با آنزیم‌های کبدی بالا در صورتی که CD4 بیمار بالا باشد و هنوز درمان ضد HIV شروع نشده باشد، درمان هیپاتیت C باید شروع شود.

برای کلیه بیماران در طول درمان باید به صورت ماهیانه آزمایشهای CBC و اندازه‌گیری سطح ترانس آمینازهای خون انجام شود. هر سه ماه یکبار آزمایش سنجش آنزیم TSH در سرم جهت تشخیص بروز احتمالی عوارض تیروئیدی توصیه می‌شود. پس از سه ماه از شروع درمان جهت بررسی (Early Virology Response) EVR آزمایش HCV RNA انجام می‌شود. اگر این آزمایش منفی باشد احتمال ایجاد پاسخ پایدار زیاد خواهد بود^(۳۰).

عواملی که می‌توانند پیش‌بینی کننده پاسخ ضعیف به درمان باشند شامل: ژنوتیپ ۱ و ۴ و ویروس، HCV-RNA بیش از ۲ میلیون کپی در میلی‌لیتر، سیروز، سن بالا و عفونت همزمان با HIV هستند و برعکس ژنوتیپ ۲ و ۳ و ویروس، HCV-RNA کمتر از ۱ میلیون در میلی‌لیتر، عدم وجود سیروز، سن پایین و HIV منفی عواملی هستند که پیش‌بینی کننده پاسخ بهتر به درمان می‌باشند^(۳۰،۲۸،۱۳).

شکست درمان زمانی اطلاق می‌شود که در درمان با اینترفرون و ریبویرین، بعد از ۳ تا ۶ ماه آنزیم‌های کبدی هنوز بالا و HCV-RNA مثبت باقی مانده باشد. در این صورت پاسخ به درمان بسیار نامحتمل است و درمان باید قطع شود. این بیماران به درمان مجدد با اینترفرون پاسخ نخواهند داد^(۴۵). بیمارانی که به این ترتیب به درمان پاسخ نداده‌اند نباید مجدداً با همین رژیم درمانی درمان شوند، اما می‌توان آنها را با رژیم‌های دیگر درمانی که تا به حال معرفی شده‌اند مانند Peginterferon به‌علاوه ریبویرین یا Zadoxin (thymosin alpha) تحت درمان قرار داد^(۳۰،۲۹). البته بیمارانی هم هستند که بعد از پایان دوره درمان در مدت پیگیری متعاقب خاتمه درمان مجدداً دچار عود بیماری می‌شوند. در این بیماران ممکن است یک دوره درمانی دیگر مؤثر باشد^(۳۰،۲۹،۴۵).

کیفیت بهتر را تجربه کند، و به علاوه با این عمل ۳۰/۰۰۰ پوند در سال به ازای هر بیمار به علت عدم استفاده از فاکتورهای انعقادی صرفه‌جویی اقتصادی خواهد شد^(۵۴).

تولید می‌کند. در نتیجه به نظر می‌رسد پیوند کبد انتخاب درمانی مناسبی برای این بیماران باشد. به عقیده دکتر Lee حتی اگر بیمار آلودگی همزمان با HIV داشته باشد و HCV نیز بعد از پیوند مجدداً عود کند، باز هم پیوند کبد موجب می‌شود که بیمار یک زندگی با

مراجع

- Alter MJ. Epidmiology of hepatitis C. *Hepatology* 1997; **26**: 625-56.
- Aach RD, Stevense CE, Hollinger FB. Hepatitis C virus infection in post-transfusion hepatitis. *N Engl J Med* 1991; **325**: 1325-9.
- Fried MW. Management of hepatitis C in the hemophilia patient. *Am J Med* 1999; **107** (6B): S85-9.
- Alavian SM, Ardeshiri A, Hajarizadeh B. Seroprevalence of anti-HCV Ab among Iranian hemophilia patients. *Transfusion Today* 2001; **49**: 4-5.
- Lim SG, Lee CA, Charman H *et al.* Hepatitis C antibody assay in a longitudinal study of haemophiliacs. *Br J Haematol* 1991; **78**: 398-402.
- Lee CA. Hepatitis and hemophilia. In: Zuckerman AG, Thomas HC, editors. *Viral Hepatitis*. 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1998. p. 515-26.
- Alavian SM, Gholami B, Massarrat S. Hepatitis C risk factors in Iranian volunteer blood donors, a case control study. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; **17**: 1092-7.
- Eyster ME, Diamondstone LS, Lien JM *et al.* Natural history of hepatitis C infection in multitransfused hemophiliacs: Effect of coinfection with human immunodeficiency virus. *J Acquire Immune Defic Syndr* 1993; **6**: 602-10.
- Kitchen AD, Barbara JAJ. Prevention. In: Zuckerman AG, Thomas HC, editors. *Viral Hepatitis*. 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1998. p. 347-56.
- Darby SC, Ewart DW, Giangrande PLF *et al.* Mortality before and after HIV infection in the complete UK population of haemophiliacs. *Nature* 1995; **377**: 79-82.
- Darby SC, Ewart DW, Giangrande PLF *et al.* Mortality from liver cancer and liver disease in haemophiliac men and boys given blood products contaminated with hepatitis C. *Lancet* 1997; **350**: 1425-31.
- Simmonds P, Alberti A, Alter HJ *et al.* A proposed system for the nomenclature of hepatitis C viral genotypes. *Hepatology* 1994; **19**: 1321-4.
- Telfer PT, Devereux H, Savage K *et al.* Chronic hepatitis C virus infection in haemophiliac patients: clinical significance of viral genotype. *Thromb Haemost* 1995; **74**: 1259-64.
- Jarvis LM, Watson HG, McOmish F *et al.* Frequent reinfection and reactivation of hepatitis C genotypes in multitransfused hemophiliacs. *J Infect Dis* 1994; **170**: 1018-22.
- Preston FE, Jarvis LM, Markis M *et al.* Heterogeneity of hepatitis C genotypes in hemophilia: Relationship with chronic liver disease. *Blood* 1995; **85**: 1259-62.
- Rumi MG, Santagostino E, Morfini M *et al.* A multicenter controlled randomized, open trial of interferon alpha 2b treatment of anti-human immunodeficiency virus negative hemophilic patients with chronic hepatitis C. *Blood* 1997; **89**: 3529-33.
- Suou T, Kawatani T, Nishikawa K *et al.* High prevalence of hepatitis C virus genotype 1a in Japanese hemophiliacs. *International Hepatology Communication* 1996; **4**: 301-4.
- Devereux H, Telfer P, Brown D *et al.* Longitudinal genotype analysis and quantification of hepatitis C virus in hemophilic patients receiving interferon-alpha therapy. *J Viral Hepat* 1996; **3**: 43-8.
- Eyster ME, Sherman KE, Goedert JJ *et al.* Prevalence and changes in hepatitis virus genotypes among multitransfused persons with hemophilia: The Multicenter Hemophilia Cohort Study. *J Infect Dis* 1999; **179**: 1062-9.
- Alter HJ. To C or not to C: these are the questions. *Blood* 1995; **85**: 1681-95.
- Mausser-Bunschoten EP, Bresters D, van Drimmelen AAJ *et al.* Hepatitis C infection and viremia in Dutch hemophilia patients. *J Med Virol* 1995; **45**: 241-6.
- Alavian SM, Raissi F. Liver profile of Iranian hemophiliacs with hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; **15** suppl: I209.
- Telfer P, Sabin C, Devereux H *et al.* The progression of HCV-associated liver disease in a cohort of haemophilic patients. [Letter]. *Br J Haematol* 1994; **87**: 555-61.
- Makris M, Preston FE, Rosendaal FR *et al.* The natural history of chronic hepatitis C in hemophiliacs. *Blood* 1996; **94**: 746-52.
- Eyster ME, Fried MW, Di Bisceglie AM *et al.* Increasing hepatitis C virus RNA levels in

- hemophiliacs: relationship to human immunodeficiency virus infection and liver disease. *Blood* 1994; **84**: 1020-3.
- 26- Tradati F, Colombo M, Mannucci PM *et al.* and the Study Group of the Association of Italian Hemophilia Centers. *Blood* 1998; **91**: 1173-7.
- 27- Pawlotsky JM. Use and Interpretation of virological tests for hepatitis C. *Hepatology* 2002; **36**: S65-73.
- 28- Preston FE, Dusheiko G, Lee CA *et al.* Guidelines on the diagnosis and management of chronic liver disease in haemophilia. *Haemophilia* 1995; **1** suppl 4: 42-4.
- 29- National Institutes of Health Consensus Developing Conference Panel Statement. Management of Hepatitis C. *Hepatology* 1997; **26** suppl 1: S2-10.
- 30- Booth JCL, O'Grady J, Neuberger J *et al.* Clinical guidelines on the management of hepatitis C. *Gut* 2001; **49** suppl 1: I1-21.
- 31- Wyld R, Robertson JR, Brettle RP *et al.* Absence of hepatitis C virus infection transmission but frequent transmission of HIV-1 from sexual contact with doubly-infected individuals. *J Infect* 1997; **35**: 163-6.
- 32- Alavian SM, Raissi F. Intrafamilial transmission of hepatitis C virus in mothers and spouses of hemophiliac patients. *Transfusion Today* 2000; **45**: 10.
- 33- Donato F, Tagger A, Chiesa R *et al.* Hepatitis B and C virus infection, alcohol drinking, and hepatocellular carcinoma: a case control study in Italy. *Hepatology* 1997; **26**: 579-84.
- 34- Aledort LM, Levine PH, Hilgartner M *et al.* A study of liver biopsies and liver disease among hemophiliacs. *Blood* 1985; **66**: 367-72.
- 35- Ahmed MM, Mutimer DJ, Elias E *et al.* A combined management protocol for patients with coagulation disorders infected with hepatitis C virus. *Br J of Haematol* 1996; **95**: 383-5.
- 36- Markis M, Preston FE. Interferon-alpha treatment and formation of factor VIII antibodies [Letter]. *Ann Intern Med* 1997; **126**: 829.
- 37- Vencataramani A, Behling C, Rond R *et al.* Liver biopsies in adult hemophiliacs with hepatitis C: a United States center's experience. *Am J Gastroenterol* 2000; **95** (9): 2374-6.
- 38- Markis M, Preston M, Triger DR *et al.* A randomized controlled trial of recombinant interferon-alpha in chronic hepatitis C in hemophiliacs. *Blood* 1991; **78**: 1672-7.
- 39- Farrell GC. Therapy of hepatitis C: interferon alpha-n1 trials. *Hepatology* 1997; **26** suppl 1: S96-100.
- 40- McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER *et al.* Interferon alpha2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998; **339**: 1485-92.
- 41- Poynard T, Marcellin P, Lee SS *et al.* Randomized 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. *Lancet* 1998; **352**: 1426-32.
- 42- Di Bisceglie AM, Hoofnagle JH. Optimal therapy of hepatitis C. *Hepatology* 2002; **36**: S121-7.
- 43- Fried MW, Peter J, Hoots K *et al.* Hepatitis C in adults and adolescents with hemophilia: a randomized control trial of interferon alfa-2b and ribavirin. *Hepatology* 2002; **36** (4): 967-72.
- 44- Santagostino A, Rumi MG, Rivi M *et al.* Sustained suppression of hepatitis C by interferon and ribavirin in hemophiliac patients not responding to interferon monotherapy. *Blood* 2002; **99**: 1089-91.
- 45- Alberti A, Chemello L, Noventa F *et al.* Therapy of hepatitis C: re-treatment with alpha interferon. *Hepatology* 1997; **26** suppl 1: S137-42.
- 46- 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 randomized trial. *Lancet* 2001; **358**: 958-65.
- 47- Fried MW, Shiffmen ML, Reddy R *et al.* Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for chronic hepatitis C infection. *N Eng J Med* 2002; **347**: 975-82.
- 48- Strader DB. Understudied populations with hepatitis C. *Hepatology* 2002; **36**: S226-36.
- 49- Hanley JP, Jarvis LM, Simmonds P *et al.* Development of anti-interferon antibodies and breakthrough hepatitis during treatment for HCV infection in haemophiliacs. *Br J Haematol* 1996; **94**: 551-6.
- 50- Castenkold EC, Colvin BT, Kelsey SM. Acquired factor VIII inhibitor associated with chronic interferon-alpha therapy in a patient with haemophilia A. *Br J Haematol* 1994; **87**: 434-6.
- 51- Stricker RB, Barlogie B, Kiprov DD. Acquired factor VIII inhibitor associated with chronic interferon-alpha therapy. *J Rheumatol* 1994; **21**: 350-2.
- 52- Mauser-Bunschoten EP, Damen M, Reesink HW *et al.* Formation of antibodies to factor VIII in patients with hemophilia A who are treated with interferon for chronic hepatitis C. *Ann Intern Med* 1996; **125**: 298.
- 53- Gordon FH, Mistry PK, Sabin CA *et al.* Outcome of orthotopic liver transplantation in patients with hemophilia. *Gut* 1998; **42**: 744-9.
- 54- Lee CA. Liver transplantation for haemophiliacs with hepatitis C cirrhosis. *Gut* 1996; **39**: 887-8.
- 55- Thomas DL. Hepatitis C and human immunodeficiency virus infection. *Hepatology* 2002; **36**: S201-9.