

Kronik Hepatit B İnfeksiyonlu Hastalarda İnterferon-Alfa ve Lamivudin Kombinasyonu Sağaltımının Etkinliğinin Değerlendirilmesi#

Tansu YAMAZHAN¹, Bilgin ARDA¹, Ekin ERTEM¹, Sercan ULUSOY¹, Demir SERTER¹

¹ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İZMİR

ÖZET

Kronik hepatit B virüsü (HBV) infeksiyonunun sağaltımında interferon-alfa (IFN- α) ya da lamivudin monoterapileri ile kalıcı yanıt oranları düşüktür. İmmünomodülatör ve antiviral iki ilacın birlikte kullanımı ile additif etkinin sağlanması fikri, kronik HBV infeksiyonlarının sağaltımında IFN- α + lamivudin kombinasyonunun uygulanmasını gündeme getirmiştir. Bu çalışmada, kliniğimizde kronik HBV infeksiyonu tanısı alan olgularda kombinasyon sağaltımının etkinliğinin araştırılması amacıyla, 12'si naiv, beşi nüks olmak üzere toplam 17 hastaya, bir yıl süre ile IFN- α + lamivudin uygulanmıştır. Sağaltım sonunda 12 naiv hastanın 11 (%91.6)'inde biyokimyasal ve virolojik yanıt, yine bu gruptan HBeAg'si pozitif olan 8 hastanın 3 (%37.5)'ünde anti-HBe serokonversiyonu saptanmıştır. Nüks hastalar grubunda sağaltım sonunda 3 (%60) olguda biyokimyasal yanıt, 4 (%80) olguda virolojik yanıt gözlenirken, olguların hiçbirinde anti-HBe serokonversiyonu izlenmemiştir. Sağaltım bitiminden altı ay sonra nüks grubundan bir olguda HBV-DNA'nın tekrar pozitif hale geldiği saptanmıştır. Hastaların sağaltım sonrası altıncı ay izlemlerinde kombine sağaltıma tam yanıt oranları naiv ve nüks hastalarda sırasıyla %91.6 ve %60 olarak belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Kronik HBV, interferon-alfa + lamivudin sağaltımı.

SUMMARY

Evaluation of the Effectiveness of Interferon-Alpha and Lamivudine Combination Therapy in Patients with Chronic Hepatitis B Infection

The permanent response rates with interferon-alpha (IFN- α) or lamivudine monotherapies in the management of chronic hepatitis B virus (HBV) infection are low. The idea of providing additive effect by using an immunomodulator together with an antiviral agent proposed the administration of IFN- α + lamivudine combination in the management of chronic HBV infections. The aim of this study was to investigate the efficacy of combination therapy in cases of chronic HBV infection in our clinic. IFN- α + lamivudine were administered for one year on totally 17 patients, of which 12 were naive and 5 were recurrent cases. At the end of the therapy, while biochemical and serological responses were determined in 11 of 12 naive patients (91.6%) anti-HBe seroconversion was determined in only 3 of 8 naive patients who were HBeAg positive initially. In the recurrent cases, biochemical response was observed in 3 (60%) patients and virologic response in 4 (80%) while none showed anti-HBe seroconversion. HBV-DNA was again positive after 6 months from the end of the treatment in one case in the recurrence group. The complete response rates observed in the naive and recurrent patients were 91.6% and 60% respectively.

Key Words: Chronic HBV, interferon-alpha + lamivudine treatment.

Bu makale, 6. Ulusal Viral Hepatit Simpozyumu (Kasım 2002, Ankara)'nda poster bildirisi olarak sunulmuştur.

GİRİŞ

Kronik hepatit B virüsü (HBV) infeksiyonu, tüm yaş gruplarında kronik karaciğer hastalıklarının en önemli nedeni olmayı sürdürmektedir. Siroz ve hepatoselüler kanser gibi ciddi sağlık sorunlarına yol açabilmesi nedeniyle, viral replikasyonun sürdürüğü tüm kronik HBV'li hastaların sağaltımı gereklidir (1). Kronik HBV infeksiyonlarının sağaltımında en çok kullanılan ve dolayısıyla üzerinde en çok deneyim sahibi olunan ilaç, interferon-alfa (IFN- α)'dır. Ancak tek başına IFN- α sağaltımı ile elde edilen yanıt oranları %30-40'ları geçmemektedir (2). IFN'nin yetersiz etkinliği yeni sağaltım seçeneklerini gündeme getirmiş ve son yıllarda kolay uygulanabilirliği ve yüksek güvenilirliği ile bir nükleozid analogu olan lamivudin, bu alandaki yerini almıştır. Ancak, sağaltım kesildiğinde hastalığın yinelemesi, antiviral direnç sorunu ve kullanım süresindeki belirsizlik, lamivudin sağaltımında halen çözüm bekleyen önemli sorunlardır (3).

IFN- α ve lamivudin kombinasyonu, kronik HBV infeksiyonlarının sağaltımında günümüzde en sık uygulanan sağaltım protokollerinden biridir. Antiviral etkili iki ilacın birlikte kullanımının daha yüksek oranda anti-HBe serokonversiyonu sağladığını gösteren çalışmalar olduğu gibi, kombinasyon sağaltımının IFN- α veya lamivudin monoterapilerine herhangi bir üstünlüğünün olmadığını savunan çalışmacılar da bulunmaktadır (4-6). Bu çalışmada kronik HBV tanısı almış hastalarda IFN- α ve lamivudin kombinasyonunun etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

Çalışma Grupları

Çalışmaya, 1999-2001 yılları arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda, kronik HBV infeksiyonu tanısı ile izlenen 17 hasta alınmıştır. Çalışma grubunu oluşturan hastaların 12'sini yeni tanı almış (naiv), beşini ise daha önce altı ay süre ile haftada üç kez 6 MU IFN- α sağaltımına karşın kalıcı yanıtın sağlanamadığı hastalar oluşturmuştur. Hastaların 14'ü erkek, üçü kadın olup, yaş ortalamaları 30.3 (18-45) yıl olarak belirlenmiştir.

Çalışmaya Alınma/Alınmama Kriterleri

Altı aydan uzun süredir HBsAg pozitifliği bulunan, HBV-DNA'sı pozitif ve son altı ay içinde üç kez normalin en az 1.5 katı veya daha yüksek

ALT/AST değerlerine sahip tüm hastalara karaciğer biyopsisi uygulanmış ve modifiye Knodell skorlaması ile histopatolojik değerlendirmeleri yapılmıştır (7). Buna göre kronik HBV infeksiyonu tanısı alan hastalar, yazılı onayları alınarak çalışmaya alınmıştır. HBV infeksiyonu ile birlikte anti-HCV, anti-HDV, anti-HIV veya otoantikör [antinükleer antikör (ANA), anti düzkas antikör (ASMA), anti karaciğer-böbrek antikör (LKM)] pozitifliği olan, ciddi kalp yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği, psikiyatrik ya da malign hastalığı bulunan, gebelik ya da emzirme dönemindeki kadın hastalar ile son altı ay içinde immün sistemi baskılayıcı ilaç kullananlar çalışma dışında bırakılmıştır.

Sağaltım ve İzlem

Sağaltım, bir yıl süreyle haftada üç kez subkütan yolla IFN- α (9-10 MU) ile oral yolla günde 100 mg lamivudin kombinasyonu şeklinde uygulanmıştır. Hastalar sağaltımın ilk ayı içinde, haftada bir, daha sonra ayda bir olmak üzere rutin kan ve ALT ve AST değerleri, 3., 6. ve 12. aylarda ise serolojik ve virolojik göstergeler açısından değerlendirilmiştir. HBV-DNA düzeyleri, hibridizasyon yöntemi ile kantitatif olarak çalışılmıştır. Hastalara kontrol amacıyla karaciğer biyopsisi yapılmamış, ancak sağaltım sonu izlemi için üç ayda bir kontrole çağrılmışlardır. Sağaltım sırasında hiçbir hastada sağaltımı sonlandırmayı gerektirecek düzeyde bir yan etki ile karşılaşmamıştır. Periferik kandaki lökosit sayısı 2000/mm³'ün altına düşen iki olguda doz ayarlaması yapılmıştır.

Bir yıllık sağaltım sonunda AST ve ALT değerlerinin normale dönmesi; "biyokimyasal yanıt", serumda HBV-DNA'nın kaybı ve/veya HBeAg/anti-HBe serokonversiyonu; "virolojik yanıt" olarak değerlendirilmiştir. Sağaltım sonlandırıldıktan altı ay sonra biyokimyasal ve virolojik yanıtların devam etmesi ise "kalıcı yanıt" olarak adlandırılmıştır. Bir yılın sonunda HBeAg/anti-HBe serokonversiyonu sağlananlarda lamivudin sağaltımı kesilmiş, diğer olgularda ise lamivudin sağaltımına devam edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya alınan naiv ve nüks olguların sağaltım öncesi biyokimyasal değerleri, HBV-DNA düzeyleri, HBeAg/anti-HBe pozitiflikleri, karaciğere ait histolojik aktivite indeksleri ile sağaltım sonrası biyokimyasal ve virolojik yanıtları Tablo 1 ve Tablo 2'de özetlenmiştir.



Tablo 1. Çalışmaya alınan naiv hastaların sağaltım öncesi ve sonrası özellikleri.

Hasta no	Sağaltım başlangıcı				Sağaltım sonrası altıncı ay		
	HBeAg/anti-HBe pozitifliği	ALT-AST (IU/L)	HBV-DNA (pg/mL)	HAI/fibrozis	Biyokimyasal yanıt	Virolojik yanıt	
						HBV-DNA kaybı*	Anti-HBe serokonversiyonu
1	HBeAg	200/97	300	5 (1)	+	+	+
2	HBeAg	120/68	1000	11 (3)	+	+	-
3	HBeAg	257/107	570	10 (3)	+	+	-
4	HBeAg	114/72	34	6 (1)	+	+	+
5	Anti-HBe	112/65	13	8 (1)	+	+	
6	Anti-HBe	70/65	300	4 (1)	+	+	
7	Anti-HBe	89/123	69	15 (3)	-	-	
					(85/73)	(46 pg/mL)	
8	HBeAg	87/85	1000	3 (0)	+	+	+
9	HBeAg	253/127	2000	10 (3)	+	+	-
10	Anti-HBe	184/116	135	10 (1)	+	+	
11	Anti-HBe	209/84	36	8 (1)	+	+	
12	Anti-HBe	87/65	98	8 (1)	+	+	

* Serumda.

Tablo 2. Çalışmaya alınan nüks hastalarının sağaltım öncesi ve sonrası özellikleri.

Hasta no	Sağaltım başlangıcı				Sağaltım sonrası altıncı ay		
	HBeAg/anti-HBe pozitifliği	ALT-AST (IU/L)	HBV-DNA (pg/mL)	HAI/fibrozis	Biyokimyasal yanıt	Virolojik yanıt	
						HBV-DNA kaybı*	Anti-HBe serokonversiyonu
1	HBeAg	79/60	1800	14 (3)	+	+	-
2	Anti-HBe	95/61	23	9 (1)	+	+	
3	Anti-HBe	233/158	2000	16 (3)	-	121	
					(69/65)		
4**	Anti-HBe	98/71	324	13 (3)	-	45	
					(87/90)		
5	HBeAg	87/65	2000	8 (1)	+	+	-

* Serumda.

** Bu hastada sağaltım bitiminde virolojik yanıt olmasına karşın, biyokimyasal yanıt elde edilememiştir.

Bir yıllık sağaltım sonunda naiv gruptaki (n= 12) 11 hastada ALT/AST normalleşmesi ile serumda HBV-DNA kaybı, HBeAg'si pozitif olan 6 hastanın 3 (%50)'ünde anti-HBe serokonversiyonu gözlenmiştir. Bu grupta sağaltım sonrası altıncı ayda yapılan izlemlerde kombinasyon sağaltımına kalıcı yanıt oranının %91.6 olduğu belirlenmiştir.

Nüks hasta grubunda ise sağaltım bitiminde dört hastada serumda HBV-DNA kaybı, üç hastada

AST/ALT normalleşmesi gözlenmiştir. Bu gruptan sağaltım bitiminde serumda HBV-DNA kaybı olan ancak AST/ALT değerlerindeki yükseklik devam eden bir olgunun, sağaltım sonrası beşinci ay izlemlerinde HBV-DNA'nın tekrar olumlu hale geldiği saptanmıştır. Nüks hasta grubunda sağaltım sonrası altıncı ayda yapılan izlemlerde kombinasyon sağaltımına yanıt oranı %60 olarak belirlenmiştir.

TARTIŞMA

IFN- α ve lamivudin kronik HBV infeksiyonlarının sağaltımında lisans almış ilaçlardır. Ancak her iki ilacın tek başına kullanımları ile elde edilen kalıcı yanıt oranları %50'nin altındadır (8). Monoterapilerde yaşanan sağaltım başarısızlıkları, farklı etki mekanizmaları ile etkili olan ilaçların birlikte kullanılmalarını gündeme getirmiştir. Böylece iki ilacın additif etkisinden yararlanılmasının, sağaltım süresinin kısaltılmasına ve olası ilaç direncinin yenilmesine de yardımcı olacağı düşünülmüştür (9).

Kronik HBV infeksiyonu olan hastalarda IFN- α ve lamivudin kombinasyon sağaltımı ile ilgili ilk geniş serili çalışma Schalm ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir (10). Bu çalışmada, kronik HBV infeksiyonu olan 230 hasta üç gruba ayrılmış ve bir gruba 52 hafta boyunca 100 mg/gün lamivudin, ikinci gruba 16 hafta boyunca 10 MU haftada üç gün IFN- α , üçüncü gruba sekiz haftalık 100 mg/gün lamivudin arkasından 16 hafta boyunca diğer gruplardaki dozlarda lamivudin ve IFN verilmiştir. Elliiki haftanın sonunda HBeAg serokonversiyonu hedef nokta olarak seçilmiştir. Sonuçta, kombine sağaltım alanlarda serokonversiyon oranı %29 olarak bulunurken, lamivudin grubunda bu oran %18, IFN grubunda ise %19 olarak saptanmıştır. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsız olmasına karşın kombine sağaltımın daha yüksek oranda HBeAg serokonversiyonu sağladığı bildirilmiştir. ALT'nin normale dönmesi ve HBV-DNA'nın kaybı açısından gruplar arasında farklılık saptanmamıştır.

Barbaro ve arkadaşlarının HBeAg'si pozitif kronik HBV infeksiyonlu hastalarda IFN- α + lamivudin kombinasyonu ile lamivudin monoterapisini karşılaştırdıkları çalışmalarında, bir gruba 24 hafta süresince kombinasyon sağaltımı, bir gruba da 52 hafta lamivudin sağaltımı verilmiş ve hastalar sağaltım bitiminden sonra 48 hafta süresince izlenmiştir (11). Kombinasyon sağaltımı uygulanan grupta %33, monoterapi grubunda ise %15 kalıcı yanıt sağlanmış, histolojik iyileşme kombinasyon grubunda %46, monoterapi grubunda ise %27 olarak bulunmuştur. Altı aylık kombinasyon sağaltımının bir yıllık lamivudin monoterapisine göre anlamlı olarak etkin olduğu ve kalıcı HBeAg serokonversiyon oranını arttırdığı saptanmıştır.

Santantonio ve arkadaşları yaptıkları bir başka çalışmada, HBeAg negatif hastalarda 12 aylık lamivudin monoterapisine ile IFN- α + lamivudin kom-

binasyonu karşılaştırılmış ve kombinasyon sağaltımının lamivudin sağaltımı kadar etkin olduğu, ayrıca YMDD mutasyonunu belirgin olarak engellediği sonucuna varılmıştır (12).

Kombinasyon sağaltımlarını destekleyen yayınlar olduğu gibi, her iki ilacın birlikte kullanımının çok az additif, fakat kesinlikle sinerjistik olmadığını savunan yayınlar da mevcuttur. Daha önce IFN monoterapisine uygulanmış, ancak yanıt alınmamış HBeAg'si pozitif hastalara 52 hafta süre ile plasebo, lamivudin ve IFN- α + lamivudin kombinasyonunun uygulandığı bir çalışmada, HBeAg serokonversiyon oranları sırasıyla %13, %12 ve %18 olarak bulunmuştur (13). Sonuçlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur.

Çalışmamızda tedavi sonrası altıncı ayda naiv ve nüks hastalarda kombine sağaltım ile sırasıyla %91.6 ve %60 gibi oldukça yüksek oranlarda yanıt elde edilmiştir. Ancak bu oranları sürekli kalıcı yanıt olarak değerlendirmek yanlıştır. Tatulli ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, prekor mutasyonu olan kronik hepatit B'li hastalara bir yıl süre ile IFN- α ve lamivudin kombinasyonu sağaltımı uygulamışlar ve sağaltım sonu virolojik ve biyokimyasal yanıt oranını oldukça yüksek (%93) bulmuşlardır (5). Ancak, sağaltım sonu 104. haftada kalıcı yanıt oranının %14'e indiğini saptamışlardır. Bu nedenle, sağaltım sonrası gerçek kalıcı yanıt oranları ancak hastaların iki-beş, hatta 10 yıl gibi uzun süreli izlemlerinde saptanabilecektir.

Kronik HBV infeksiyonlarında IFN- α sağaltımına en iyi yanıt oranları, yüksek ALT (> 100 IU/mL), düşük HBV-DNA (< 200 pg/mL) düzeylerine sahip, biyopside orta veya şiddetli inflamatuvar aktivite ile düşük fibrozis gösteren hastalarda alınmaktadır (14). Naiv ve nüks hastalar olarak ikiye ayırdığımız çalışma grubumuzda naiv hastaların çoğunlukta olması ve bu gruptaki hastaların yukarıda sayılan IFN sağaltımına iyi yanıt kriterlerine uygun olmalarının, (ALT ortalama 148.5, fibrozis ortalama 1.58) sağaltım sonrası yanıt oranlarının yüksek bulunmasında etkili olduğunu düşünmekteyiz.

IFN sağaltımına iyi yanıt verme kriterlerinden birisi de başlangıçtaki HBeAg pozitifliğidir. Naiv hastalarımızın altısı, nüks olgularının ise üçü prekor mutant infeksiyonu olduğu düşünülen anti-HBe'leri pozitif olan hastalardı. anti-HBe pozitif olan naiv olguların biri, nüks olgularının ise ikisi yanıtız olarak değerlendirilmiştir. Prekor mutant infeksiyonlu olgularda IFN sağaltımına yanıt oranının düşük, nükslerin ise yüksek oranda



görüldüğü bilinmekle birlikte, çalışmalarda çok farklı sonuçlar da bildirilmektedir (15). Özellikle ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda, prekor mutant infeksiyonlu olguların IFN sağaltımına iyi yanıt verdikleri ve bu olgularda kalıcı yanıt oranlarının yüksek olduğu belirtilmektedir (16-18). Bu çalışmada olgu sayısının az olması nedeniyle bu konuda bir karşılaştırma yapılması mümkün olmamıştır.

Kronik HBV infeksiyonlarında, IFN'ye yanıt vermeyen veya yanıt verse de daha sonra nüks gözlenen olguların sağaltımı önemli bir problemdir. Bu hastalar için günümüzde kabul edilen kesin bir sağaltım şekli bulunmamaktadır. Nüks eden hastalarda lamivudin, daha uzun süreli ya da yüksek doz IFN- α veya IFN- α + lamivudin kombinasyonu, günümüzde denenenekte olan sağaltım yaklaşımlarıdır. Carreno ve arkadaşları, IFN sağaltımına yanıt vermemiş ve HBeAg/HBV-DNA pozitifliği devam eden hastalara ikinci kez IFN sağaltımı uygulandığında yanıt oranının (%33), kontrol grubuna göre (%10) daha yüksek olduğunu saptamışlardır (19). Ancak daha önce IFN sağaltımına yanıt vermeyen hastalarda sağaltım süresini uzatmanın ve tekrar IFN uygulamasının faydalı olmadığını savunan yayınlar da mevcuttur (8,20). Çalışmamızda hasta gruplarının yeterli ve eşit sayıda olgu içermemesi nedeniyle naiv ve nüks hastalarda kombine sağaltıma yanıt oranları karşılaştırılamamıştır. Ancak beş nüks olgusunun ikisinde kombinasyon sağaltımına yanıt alınamamış olması, bu görüşü destekler niteliktedir.

Çalışmamızda bir yıllık sağaltım sonunda anti-HBe serokonversiyonu sağlanan üç hastada lamivudin sağaltımı kesilmiş, diğer hastalarda yan etki gelişmediği sürece lamivudin sağaltımının devamına karar verilmiştir. Kombinasyon sağaltımının sonunda lamivudinin ne kadar süre ile kullanılacağı konusunda görüş birliği yoktur. HBsAg kaybı ile HBeAg/anti-HBe serokonversiyonunun lamivudin sağaltımının kesilmesi için kriter olarak alınmasını savunan yayınlar vardır (21). Ancak lamivudin sağaltımı ile HBeAg kaybı (anti-HBe serokonversiyonu ile birlikte veya değil) olan hastalar için bile, yanıtın kalıcılığı bir sorundur. Lamivudin sağaltımı sonrası HBeAg kaybının kalıcılığının, bir yayında %50, diğerinde %73 olduğu bildirilmektedir (22,23). Serokonversiyon sağlanamayan hastalarda lamivudin sağaltımının devamı, direnç gelişiminin de artışına neden olmaktadır. Bu nedenle, uzun süreli lamivudin sağaltımının güvenilirliği ve

yararı, bu alanda halen sürdürülmekte olan çalışmaların sonuçları alındıktan sonra anlaşılacaktır.

Sonuç olarak kronik HBV infeksiyonu olan hastalarda IFN- α ve lamivudin kombinasyonunun etkinliğinin monoterapilerden üstün olup olmadığı, halen araştırılmakta olan bir konudur. Bu çalışmadaki hasta sayımız kısıtlı olmakla birlikte, kombinasyon sağaltımının erken dönem sonuçlarının oldukça iyi olduğunu düşünmekteyiz. Bu konuda ülkemizde çok sayıda hastayı kapsayan, uzun süreli ve karşılaştırmalı çalışmaların yapılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Lee WM. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1997; 337: 1733-45.
2. Wong DKH, Cheung AM, O'Rourke K, Naylor CD, Detsky AS, Heathcote J. Effect of alpha-interferon treatment in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1993; 119: 1887-92.
3. Santantonio T, Mazzola M, Iacovazzi T, Miglietta A, Guastadisegni A, Pastore G. Long-term follow-up of patients with anti-HBe/HBV DNA-positive chronic hepatitis B treated for 12 months with lamivudine. *J Hepatol* 2000; 32: 300-6.
4. Nunen AB, Janssen HLA, Wolters LM, Niesters HG, Schalm SW. Is combination therapy with lamivudine and interferon-alpha superior to monotherapy with either drug? *Antiviral Research* 2001; 52: 139-46.
5. Tatulli I, Francavilla R, Rizzo LG, et al. Lamivudine and alpha-interferon in combination long term for precore mutant chronic hepatitis B. *Journal of Hepatology* 2001; 35: 805-10.
6. Multimer D, Naoumov N, Honkoop P, et al. Combination alpha-interferon and lamivudine therapy for alpha-interferon-resistant chronic hepatitis B infection: Results of a pilot study. *J Hepatol* 1998; 28: 923-9.
7. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981; 1: 431-5.
8. Lau DTY, Everhart J, Kleiner DE, et al. Long-term follow-up of patients with chronic hepatitis B treated with interferon alpha. *Gastroenterology* 1997; 113: 1660-7.
9. Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagle HB. Management of hepatitis B: 2000-Summary of a workshop. *Gastroenterology* 2000; 120: 1828-53.
10. Schalm SW, Heathcote J, Cianciaria J, et al: International Lamivudine Study Group. Lamivudine

- and alpha interferon combinaton treatment of patients with chronic hepatitis B infection: A randomised trial. *Gut* 2000; 46: 562.
11. Barbaro G, Zechini F, Pellicelli AM, et al. Long-term efficacy of interferon alpha-2b and lamivudine in combination compared to lamivudine monotherapy in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2001; 35: 406-11.
 12. Santantonio T, Niro AG, Sinisi E, et al. Lamivudine/interferon combination therapy in anti-HBe positive chronic hepatitis B patients: A controlled pilot study. *J Hepatol* 2002; 36: 799-804.
 13. Schiff ER, Karayalcin S, Grimm I, et al: International Lamivudine Investigator Groupe. A placebo controlled study of lamivudine and interferon alpha-2b in patients with chronic hepatitis B who previously failed interferon therapy (abst). *Hepatology* 1998; 28: 388A.
 14. Wong JB, Koff SF, Tine F, Pauker SG. Cost-effectiveness of interferon-alfa2b treatment for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Ann Intern Med* 1995; 122: 664-75.
 15. Brunetto MR, Olivieri F, Rocca G, et al. Naturel course and responce to interferon of choronic hepatitis B accompanied by antibodies to hepatitis B e antigen. *Hepatology* 1998; 10: 198-202.
 16. Sünbül M, Leblebicioğlu H, Köksal İ ve ark. Prekor mutan ve mutan olmayan kronik hepatit B infeksiyonlarında interferon tedavisine yanıt. *Viral Hepatit Dergisi* 2001; 2: 286-9.
 17. Lok ASF, Akarca U, Greene S. Predictive value of precore hapatitis B virus mutations in spontaneous and interferon-induced hepatitis B e antigen clearance. *Hepatology* 1995; 21: 19-24.
 18. Kaymakoğlu S. Kronik B hepatitinde INF tedavisi. 3. Ulusal Hepatoloji Kongresi, Kronik B ve Delta Hepatiti Tanı ve Tedavisi Ulusal Uzlaşma Toplantısı Kongre Kitabı. İstanbul: Karaciğer Araştırmaları Derneği, 1999: 25-8.
 19. Carreno V, et al. Retreatment of chronic hepatitis B e antigen-positive patients with recombinant interferon alfa-2a. *Hepatology* 1999; 1: 277-82.
 20. Perrillo RP. Chronic hepatitis B: Problem patients (including patients with decompansated disease). *J Hepatol* 1995; 22 (Suppl 1): 45-9.
 21. Akarca US. Kronik B hepatitinde interferon dışı tedaviler ve interferon ile yapılan kombinasyonlar. Kılıçturgay K, Badur S (editörler). *Viral Hepatit 2001. Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını*, 2001: 152-73.
 22. Song BC, Suh DJ, Lee HC, Chung YH, Lee YS. Hepatitis B e antigen seroconversion after lamivudine therapy is not durable in patients with chronic hepatitis B in Korea. *Hepatology* 2000; 32: 803-6.
 23. Liaw YF, Leung NWY, Chang TT, et al. Effects of extended lamivudine therapy in Asian patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2000; 119: 172-80.

YAZIŞMA ADRESİ

Dr. Tansu YAMAZHAN

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
İZMİR