

Tedaviye Cevapsız Kronik B Hepatitinde Tedavi

Necati ÖRMECİ¹

¹ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, ANKARA

Kronik hepatit B, serumda HBsAg mevcudiyeti, hepatit B virüsü (HBV)-DNA pozitifliği ve karaciğerde kronik nekroinflamasyonun varlığı ile karakterli bir hastalıktır. HBeAg'nin mevcut olup olmayışına göre iki tipte kronik hepatit B meydana gelir.

HBeAg pozitif kronik aktif hepatit, tipik, prototiptir. Kronik HBV enfeksiyonunun erken döneminde meydana gelir. Avrupa'da ve Kuzey Amerika'da, genotip A ile hakimdir. Israrlı alanin aminotransferaz (ALT) yüksekliği ve hepatit B viremi seviyeleri ile karakterizedir. Eğer HBeAg pozitif kronik aktif hepatit tedavisiz bırakılırsa, %10-12 oranında (%2-24 arasında değişebilir) HBeAg spontan olarak kaybolur, ALT normale döner ve karaciğerde inflamasyon yatışır. Buna karşılık hastaların %88-90'ında ciddi karaciğer nekroinflamasyonu birkaç yıl devam ederek karaciğer sirozu ve siroz olanların %23'ünde hepatoselüler karsinoma ile sonuçlanır.

Akdeniz bölgesi ve Asya'da hakim tip olan HBeAg negatif kronik aktif hepatitlerde, HBV-DNA seviyeleri kısmen düşük olup, 10^4 - 10^8 kopya/mL arasında değişir. Hem HBV-DNA hem de ALT seviyeleri dalgalanmalar gösterir. Buna karşılık spontan remisyon çok nadirdir. Prognozu daha kötü olup, sıklıkla karaciğer sirozuna ve hepatoselüler karsinomaya yol açar (1). Bu nedenlerle hem HBeAg pozitif hem de HBeAg negatif kronik aktif B hepatitli hastalarda tedavi gereklidir. Bugün kronik hepatit B enfeksiyonunun tedavisi için onay almış üç ilaç tedavisi mevcuttur. Bunlar onay sırasına göre;

1. İnterferon-alfa (IFN- α),
2. Lamivudin,
3. Adefovir dipivoksildir.

Wong'un yaptığı meta-analizde, HBeAg pozitif kronik aktif hepatitli 837 hastada, üç-altı aylık IFN- α tedavisini takiben kalıcı viral cevap oranı plaseboya göre %20 daha fazla; HBsAg kaybı ise %6 daha fazla oranda olmaktadır (2). Craxi'nin yaptığı HBeAg pozitif kronik aktif hepatitli 1299 kişilik bir meta-analizde IFN tedavisine cevap olarak ALT normalizasyon oranı %25, HBV-DNA negatifliği %23, HBsAg negatifliği oranı bir yılda %6 bulunmuştur. Olguların %10-15'inde bir yılda reaktivasyon gelişmektedir. Tedaviye cevap alınan grupta hepatoselüler kanser gelişme riski %2.9 iken, kontrol grubunda bu oran %8.7 bulunmuştur (3). Meta-analiz sonuçlarına göre IFN tedavisi hastalığın seyri esnasında dekompanseasyon gelişmesi ve karaciğer kanseri gelişimi üzerinde etkili bulunmamıştır. Buna benzer sonuçlar birçok çalışmada ortaya konulmuştur (4-8). HBeAg negatif kronik aktif hepatitli olgularda IFN- α tedavisi ile elde edilen cevap HBeAg pozitif kronik aktif hepatitli olgulardakine benzer ancak tedavi kesildikten sonra nüks oranı yüksektir (9). Kako ve arkadaşları, HBeAg negatif kronik aktif hepatitli hastaların HBeAg pozitif olanlara oranla daha iyi cevap verdiğini ileri sürmekte ise de bunu destekleyen çalışma yoktur (10). Brunetto ve arkadaşlarının çalışmasında 115 HBeAg negatif kronik hepatit B enfeksiyonlu hastanın günde 9 MU, haftada üç gün, IFN- α 2a ile tedavisine %19 kalıcı cevap alınırken, tedavi edilmeyen grupta kalıcı cevap oranı %0 idi. Buna karşılık tedavi edilen grupta nüks oranı %85.7 iken, kontrol grubunda %19.4 bulunmuştur (10). Prekor mutant HBV seviyesi total vireminin %20'sinin üzerine çıkarsa IFN tedavisine cevap oranı azalmaktadır (11). IFN teda-

visi ile kalıcı biyokimyasal cevap oluşması, siroz yokluğu ve genç yaş iyi prognozla ilgili bağımsız faktörlerdir (12,13). HBeAg negatif kronik aktif hepatitli olgularda ileri yaş, viral replikasyonun devamı, hepatik ekzaserasyonların mevcut oluşu, siroz mevcudiyeti kötü prognostik işaretlerdir (14). Batı ülkelerinin aksine kronik aktif hepatitli olgularda IFN tedavisine kalıcı yanıt oranı uzak doğu ülkelerinde düşüktür (15,16). IFN tedavisine cevap alınamayan olgularda;

- Yeniden aynı dozda IFN tedavisi,
 - Yeniden yüksek dozda IFN tedavisi,
 - PEG-IFN ile tedavi,
 - Lamivudin ile tedavi,
 - Adefovir dipivoksil ile tedavi,
 - Kombinasyon tedavileri,
- Kortikosteroid + IFN,
 - IFN + nükleosid analogu

Nükleosid + nükleotid analogu, gündeme gelebilir.

Menesis ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif bir araştırmada 3 MU, haftada üç gün, altı ay süreyle IFN- α 2b ile yeniden tedavi vermenin, başlangıç tedavisinden bağımsız olarak %18.1 oranında ekstra kalıcı cevap meydana getirdiği bildirilmiştir (17). Buna karşılık Janssen ve arkadaşları daha önce altı aylık IFN tedavisine cevap vermeyen 18 hastada günde 1.5 ila 5 MU lenfoblastoid IFN'nin dört ay süreyle verilmesinin düşük oranda kalıcı cevabı arttırdığını bildirmiştir (18). Tedavinin başlangıcında ve tedavi sırasında HBeAg titrasyonlarının izlenmesi tedaviye cevabın önceden belirlenmesi yönünden faydalı olabilir. Tedavinin sekizinci haftasında HBeAg titrasyonu, başlangıç HBeAg titrasyonunun %40'ı veya daha az azalma gösterirse cevapsızlık olacağı anlamına gelir. Eğer HBeAg azalması %50 veya daha fazla olursa kuvvetli olasılıkla tedaviye cevabın alınacağını ifade eder (19).

Hangi olgularda IFN tedavisinin uzatılmasının yararlı olacağı konusunda yapılan bir çalışmada, 16 haftalık IFN tedavisi sonunda serum HBV-DNA seviyelerinin 10 pg/mL'den daha düşük olmasının tedaviye cevabı belirleyen bağımsız bir faktör olduğu belirlenmiştir (20). Carreno ve arkadaşları IFN- α 2a ile tedavi edilen ve tedaviye cevap alınmayan 27 hastada 9 MU IFN- α 2a, haftada üç kez altı ay daha verilerek kalıcı cevabı araştırmışlardır. HBeAg pozitif kronik aktif hepatitli hastalarda tedavinin uzatılmasının %33.3 oranında HBV-DNA'yı ve HBeAg'yi negatifleştirdiğini, %18.5 oranında biyokimyasal remisyon geliştirdiğini, buna karşılık kontrol grubunda bu oranların sırasıyla %10 ve %3.3 olduğunu bildirmişlerdir (21).

Lampertiko ve arkadaşları, HBeAg negatif kronik aktif hepatitli 101 hastayı 24 ay süreyle, günde 6 MU IFN- α 2a, haftada üç gün verilerek tedavi etmiş ve kalıcı cevap oranını %30 bulmuştur. HBsAg negatifliği %15'tir. Tedaviye cevabı belirleyen faktörler hastaların genç yaşta olmaları ve tedavi öncesi anti-HBc IgM seviyesidir (22).

Aynı araştırmacı, 42 hastada 24 aylık tedaviyi randomize etmiş; 6 MU, haftada üç gün tedavi alan grupta (n= 21) kalıcı cevabı %38 bulurken, kontrol grubunda (n= 21) kalıcı cevabı %10 olarak bulmuştur (23).

Özen ve arkadaşları, altı aylık IFN tedavisine cevap vermeyen 24 çocuk hastaya 10 mega ünite/m² IFN- α 2a; haftada üç gün, altı ay süreyle vererek kalıcı cevap oranını %33'ten %45.8'e çıkarmıştır (24).

Gürakan ve arkadaşları, 30 çocuk hastada IFN'nin düşük (5 MU/m²) dozları ile yüksek dozlarını (10 MU/m²) karşılaştıran randomize bir çalışmada, yüksek dozda yapılan tedavi ile kalıcı cevabın daha yüksek olduğunu (%60'a karşılık %33) bildirmiştir (25).

Asya pasifik bölgesinde HBeAg pozitif kronik aktif hepatitli 196 hastada yapılan randomize çalışmada PEG-IFN 180 mg haftada bir gün yapılan tedavi ile kalıcı cevap %28 iken, konvansiyonel IFN cevabı %12 bulunmuştur (26). PEG-IFN iyi tolere edilmiş olup, cevabı belirleyen faktörler arasında HBeAg seviyesi, viral genotip ve HBV-DNA seviyeleri bildirilmiştir. HBV-DNA seviyeleri 200 pg/mL'den yüksek olan, ALT seviyeleri normal olan ve hayatın erken döneminde hastalığı kazanan kişilerde IFN tedavisine cevap azalmaktadır. Böyle hastalarda alternatif tedaviler düşünülmelidir. Daha önce IFN tedavisine cevapsız bulunan 238 hasta randomize edilmiştir. Elliiki hafta süreyle lamivudin 100 mg/gün tedavi alan hasta grubunda plaseboya oranla anlamlı histolojik düzelme (%52'ye karşılık %25) sağlanmıştır. HBeAg kaybı yönünden lamivudin plaseboya üstün (%33'e karşılık %13) bulunmuştur. HBeAg serokonversiyonu yönünden plasebo ya da kombine tedavi grubunda anlamlı farklılık bulunmamıştır (27). IFN tedavisinin en önemli avantajı kalıcı cevap oranlarının nükleosid veya nükleotid analoglarına oranla daha yüksek oranda olmasıdır. Buna karşılık ilacın ciddi yan etkileri, %35 olguda doz azaltılması mecburiyeti, %5 olguda ilacın kesilme zorunluluğu, sirozlu ve immün deprese hastalarda kullanılmayışı, pahalı oluşu önemli dezavantajlarıdır.

IFN tedavisine cevap alınamayan olgularda lamivudin tedavisi, seçeneklerden birisidir. Yapılan çok sayıda araştırma sonucunda yeterli deneyim



elde edilmiştir. Lamivudin ile 52 haftalık tedavi sonunda HBeAg pozitif hastaların HBV-DNA seviyelerinde yaklaşık 3-4 log azalma ve %17-32 oranında HBeAg negatifleşmesi meydana gelir. Tam HBeAg serokonversiyonu ise %16-18 oranında meydana gelir. Multivaryasyon analizlerine göre tedavi öncesi ALT seviyelerinin yüksekliği ve hepatik aktivite indeksinin yüksek oluşu HBeAg kaybının bağımsız prediktörleridir. Lamivudin tedavisi ile ALT normalleşmesi %41-72 iken, kontrol grubunda %7-24; karaciğer histolojisinde düzelme %49-81 iken, kontrol grubunda %23-25 oranındadır. Altı aylık tedavi sonunda HBV-DNA negatifliği oranı ise %29 olarak bildirilmiştir (28,29). HBeAg negatif kronik aktif hepatitli olgularda 6-12 aylık lamivudin tedavisi ile olguların yaklaşık 2/3'ünde biyokimyasal, virolojik ve histolojik düzelme meydana gelir (30). Ancak bu fayda geçicidir. Lamivudin infeksiyonu veya viremiyi eradike etmez ve tedavi kesilir kesilmez hastalık nükseder (28). Asyalı hastalarda bir yıllık tedavi sonunda tam cevap oranı %15'tir (31). Uzun süreli lamivudin cevabını etkileyen parametreler arasında HBV'nin genotipi (genotip B), yaşı 36'dan küçük olan kişiler ve sekiz aylık ek lamivudin tedavisi görmek sayılabilir (32). Lamivudin tedavisinin IFN'ye üstün olduğu yönler başlıca emniyetli ve kolay tolere edilen bir ilaç olması, dekompanse sirozlu ve immünsüprese olgularda da kullanılabilir olması, oral alınıyor olması ve ucuz olmasıdır. Ancak en büyük dezavantajı yıllar ilerledikçe YMDD mutasyonu sonucu ilaca karşı direnç gelişmesinin %76'lara ulaşmasıdır. Çocuklarda bir yıllık tedavi sonunda YMDD mutasyonu %65'tir (33). Direnç gelişmesi tedavinin yaklaşık sekizinci ayından itibaren ortaya çıkmaya başlar (29). Lamivudin tedavisinden önce hastanın IFN ya da başka bir nükleosid analogu kullanıp kullanmaması lamivudin tedavisinin sonuçlarını etkilemez. Bu nedenle IFN'ye cevapsız olgularda lamivudin kullanılabilir. Lamivudin ile yapılan 6-12 aylık tedavi sonunda elde edilen tam cevap oranı %71-96, virolojik cevap %65-90, biyokimyasal cevap ise %60-96 oranındadır (34,35). Lamivudin tedavisini takiben 1., 2., 3. yıllardaki en az iki puanlık histolojik aktivite indeksindeki düzelme oranları sırasıyla %57, %60 ve %56 olarak bildirilmiştir (36). Tedavi sonu cevap oranlarına bakıldığı zaman HBeAg negatif kronik hepatitli olgularda elde edilen cevap oranları HBeAg pozitif olgulara oranla (%79'a karşılık %28.5) daha yüksektir. Lamivudin kronik hepatitli hastaların ortalama %60'ında histopatolojik aktivite indeksinde en az iki puan düzelme sağlar. Lamivudin tedavisi bir yıldan fazla uzadıkça teda-

vi sonu başarı oranı düşmeye başlar ve ilaca karşı direnç gelişimi nedeniyle üçüncü yılda ortalama cevap oranı %31'dir. Bu nedenle uzun süreli lamivudin tedavisi, hafif veya orta derecede kronik aktif hepatiti bulunan prognozu iyi olgularda YMDD mutasyonu riski nedeniyle verilmemelidir. İlerleyici, prognozu kötü olgularda uzun süreli tedavi endikasyonu düşünülebilir. Lamivudin tedavisinin ne zaman kesileceği ile ilişkili olarak yapılan çalışmalarda, ALT normalizasyonu HBV-DNA ve HBeAg negatifliği sağlandıktan en az üç-altı ay daha tedaviye devam edilmesi tedavinin kesilmesinden sonraki nüks riskini minimale indirmektedir (37). IFN tedavisi lamivudine direnç gelişen hastaların yalnızca %10'unda etkili olmaktadır.

Adefovir dipivoksil adefovirin prodrug'udur. Adefovir ise adenozin monofosfat (AMP)'ın fosfonat nükleotid analogudur. Reseptöre dayalı mekanizmalarla hücre içerisine transport edilirdikten sonra adefovir difosfonat formuna fosforile edilir. Hepadnavirüs, retrovirüs ve herpes virüslerinde DNA polimerazı önemli oranda kompetitif olarak inhibe ederek DNA'nın zincirini sonlandırır ve viral replikasyona engel olur. Yarılanma ömrü yaklaşık beş-yedi saattir. Yirmidört saat içerisinde yaklaşık %90'ı böbrekler yoluyla atılır (38).

HBeAg pozitif kronik aktif hepatitli 515 hastada yapılan randomize çalışmada adefovir 10 mg/gün, 30 mg/gün ve plasebo grubu 48 haftalık tedavi için karşılaştırıldı. Tedavi sonu histopatolojik düzelme oranı sırasıyla %53, %59 ve %25 olarak bildirilmiş olup, plasebo grubuna oranla anlamlı fark ($p < 0.001$) bulunmuştur. HBV-DNA'nın negatifleşmesi yönünden yapılan karşılaştırmada ise oranlar sırasıyla %21, %39 ve %0 olarak bildirilmiş olup, plasebo grubuna göre anlamlı fark ($p < 0.001$) bulunmuştur. HBeAg serokonversiyonu yönünden oranlar sırasıyla %12, %14 ve %6 olarak bildirilmiş olup, istatistiksel açıdan anlamlı fark ($p < 0.001$) bulunmuştur. ALT normalizasyonu yönünden oranlar ise sırasıyla %48, %55 ve %16 olup, istatistiksel açıdan anlamlı fark ($p < 0.001$) bulunmuştur (39). Adefovire karşı elde edilen kalıcı cevabı etkileyen parametrelerin başlıcaları tedavi öncesi ALT seviyeleri, HBV-DNA seviyeleri ve hepatik aktivite indeksidir. Tedavi öncesi ALT seviyesi düşük, hepatik aktivite indeksi düşük, HBV-DNA seviyesi yüksek olan hastalarda tedaviye cevap oranları düşük olmaktadır (40).

HBeAg negatif kronik aktif hepatitli hastalarda spontan remisyon nadir olup, sıklıkla progresif seyredir. Siroz ve hepatoselüler karsinoma HBeAg pozitif kronik hepatitli hastalara göre daha fazla-

dır. Karaciğer biyopsisinde hastaların yaklaşık %40'ında siroz bulunur. IFN'ye kalıcı biyokimyasal cevap hepatoselüler karsinom ve ölüm oranlarında azalma ile ilişkilidir.

HBeAg negatif kronik aktif hepatitli 185 hastada 48 haftalık adefovir tedavisi plasebo ile karşılaştırılmıştır. Tedavi sonu histopatolojik düzelme yönünden yapılan karşılaştırmada adefovir grubunda %64 düzelme görülürken, plasebo grubunda %33 olmuştur. HBV-DNA negatifliği yönünden %51'e karşılık %0, ALT normalizasyonu yönünden %72'ye karşılık %29 oranında bulunmuştur. Her üç parametrede bulunan değerler istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (41).

Adefovir sadece naiv kronik B hepatitli hastalarda değil aynı zamanda lamivudine direnç gelişen mutant hastalarda, pre ve posttransplantlı hastalarda, fibrozan kolestatik hepatitli hastalarda da virolojik, biyokimyasal ve klinik parametrelerde düzelme sağlamaktadır (42-46). Adefovir ile tedaviye başladıktan itibaren ilk dört hafta içerisinde serum HBV-DNA düzeylerinde hızlı bir düşüş olmakta daha sonra 48. haftaya kadar tedrici bir azalma meydana gelmektedir. Adefovire karşı direnç gelişimi oldukça düşük olup birinci yılda %0, ikinci yılda %2 olarak bulunmuştur (47-49). Adefovir tedavisi sırasında gelişen nefrotoksisite doz kısıtlayıcı en önemli faktördür. Transplantasyon sırası bekleyen kronik hepatitli hastalardan adefovir kullananların %31'inde nefrotoksisite geliştiği bildirilmiştir (40). Bu durum tedavide göz önünde bulundurulmalıdır ve hastaların dikkatli takibi gerekmektedir.

Tek başına IFN veya tek başına lamivudin tedavileri kronik aktif B hepatiti tedavisinde olguların ancak %10-40'ında olumlu cevap gösterirken %60-90 olguda cevapsızlık mevcuttur. Bu nedenle böyle olgularda immün moderatör bir ilaç olan IFN ile antiviral etkili nükleosid veya nükleotid ilaçların kombinasyonunun mantiken daha etkili olabileceği düşünülerek kombine tedaviler denenmiştir (50,51).

IFN tedavisine direnç gelişen 29 hastada lamivudin ile kombine tedavi uygulanmış, ancak hastaların 19'unda tedavi kesilir kesilmez nüks ortaya çıkmıştır. HBeAg serokonversiyonu ancak bir hastada gerçekleşmiştir (52). Yapılan çalışmalarda, IFN + lamivudin kombinasyon tedavisinin tek başına lamivudin tedavisine üstünlüğü yoktur (53-55). IFN tedavisine cevap alınamayan olgularda önce 20 hafta lamivudin verildikten sonra dört hafta süreyle lamivudin + IFN- α 2b kombine verilip daha sonra da altı ay süreyle IFN'nin tek başına verilmesinin kalıcı cevap oranını arttırdığı bil-

dirilirken, diğer bir çalışmada arada anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir (56,57). Daha önce IFN'ye cevap alınamayan HBeAg negatif viremik hastalarda, IFN + ribavirin kombinasyonu kalıcı cevap oranını arttırmaktadır (58,59). Barbaro ve arkadaşlarının yaptığı multisentrik bir çalışmada, lamivudin + IFN- α kombinasyon tedavisinin tek başına lamivudin tedavisine oranla HBV-DNA negatifliği ve ALT normalizasyonu yönünden daha fazla cevap meydana getirdiği bildirilmiştir (60). Ancak uzun süreli sonuçlar bildirilmediği için sonucun ihtiyatla karşılanması gerekir. Daha önce IFN tedavisine cevapsız beş olguda IFN + famsiklovir kombinasyonu yapılmış HBV-DNA süpresyonunda etkili olduğu bildirilmiştir (61). Lamivudin direnci gelişen hastalarda tedaviye adefovir eklenmesi veya tek başına adefovir ile tedavi edilmesi biyokimyasal, virolojik ve histolojik düzelme sağlar (62).

Bütün bu çalışmalar göz önüne alındığında, IFN'ye cevapsız olgularda hangi tedavinin uygulanacağına karar vermeden önce hastaların yaşı, B virüs genotipi, tedavi öncesi ALT, HBeAg, HBV-DNA seviyeleri, karaciğer biyopsisindeki hepatik aktivite indeksi, siroz bulunup bulunmaması ve kar-zarar ilişkisi göz önüne alınmalı ve hastaya en uygun olan optimal tedavi uygulanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Hadziyannis SJ. Treatment options for chronic hepatitis B not responding to interferon. *J Hepatol* 2003; 38: 853-5.
2. Wong DK, Cheung AM, O'Rourke K, et al. Effect of alpha-interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Ann Intern Med* 1993; 119: 312-23.
3. Craxi A, Di Bona D, Camma C. Interferon-alpha for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2003; 39 (Suppl 1): 99-105.
4. Lin SM, Sheen IS, Chien RN, et al. Long-term beneficial effect of interferon therapy in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 1999; 29: 971-5.
5. Niederau C, Heintges T, Lange S, et al. Long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with interferon alpha for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1996; 334: 1422-7.
6. Lau DT, Everhart J, Kleiner DE, et al. Long-term follow-up patients with chronic hepatitis B treated with interferon alpha. *Gastroenterology* 1997; 113: 1660-7.
7. Tine F, Liberati A, Craxi A, et al. Interferon treatment in patients with chronic hepatitis B: A meta-analysis of the published literature. *J Hepatol* 1993; 18: 154-62.



8. Di Bisceglie AM, Fong TL, Fried MW, et al. A randomised, controlled trial of recombinant alpha-interferon therapy for chronic hepatitis B. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 1887-92.
9. Oliveri F, Santantonio T, Bellati G, et al. Long term response to therapy of chronic anti-HBe-positive hepatitis B is poor independent of type and schedule of interferon. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1366-72.
10. Kako M, Kanai K, Aikawa T, et al. Response to interferon alpha2a in patients with e antigen-negative chronic hepatitis B. *J Clin Gastroenterol* 1997; 25: 440-5.
11. Brunetto MR, Giarin M, Saracco G, et al. Hepatitis B virus unable to secrete e antigen and response to interferon in chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 1993; 105: 845-50.
12. Papatheodoridis GV, Manesis E, Hadziyannis SJ. The long-term outcome of interferon-alpha treated and untreated patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2001; 34: 306-13.
13. Di Marco V, Lo Iacono O, Camma C, et al. The long-term course of chronic hepatitis B. *Hepatology* 1993; 30: 257-64.
14. Brunetto MR, Oliveri F, Coco B, et al. Outcome of anti-HBe positive chronic hepatitis B in alpha-interferon treated and untreated patients: A long-term cohort study. *J Hepatol* 2002; 36: 263-70.
15. Lok AS, Chung HT, Liu VW, Ma OC. Long-term follow-up of chronic hepatitis B patients treated with interferon alpha. *Gastroenterology* 1993; 105: 1833-8.
16. Yuen MF, Hui CK, Cheng CC, Wu CH, Lai YP, Lai CL. Long-term follow-up of interferon alpha treatment in Chinese patients with chronic hepatitis B infection: The effect on hepatitis B e antigen seroconversion and the development of cirrhosis-related complications. *Hepatology* 2001; 34: 139-45.
17. Manesis EK, Hadziyannis JS. Interferon alpha treatment and retreatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2001; 121: 101-9.
18. Janssen HL, Schalm SW, Berk L, de Man RA, Heijtkink RA. Repeated courses of alpha-interferon for treatment of chronic hepatitis type B. *J Hepatol* 1993; 17 (Suppl 3): 47-51.
19. Heijtkink RA, Janssen HL, Hop WC, Osterhaus AD, Schalm SW. Interferon-alpha therapy in chronic hepatitis B: Early monitoring of hepatitis B e antigen may help to decide whether to stop or to prolong therapy. *J Viral Hepat* 2000; 7: 382-6.
20. Janssen HL, Gerken G, Carreno V, et al. Interferon alpha for chronic hepatitis B infection: Increased efficacy of prolonged treatment. *Hepatology* 1999; 30: 238-43.
21. Carreno V, Marcellin P, Hadziyannis S, et al. Retreatment of chronic hepatitis B e antigen-positive patients with recombinant interferon alpha-2a. *Hepatology* 1999; 29: 277-82.
22. Lampertico P, Del Ninno E, Vigano M, et al. Long-term suppression of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B by 24-month interferon therapy. *Hepatology* 2003; 37: 756-63.
23. Lampertico P, Del Ninno E, Manzin A, et al. A randomized, controlled trial of a 24-month course of interferon alpha 2b in patients with chronic hepatitis B who had hepatitis B virus DNA without hepatitis B e antigen in serum. *Hepatology* 1997; 26: 1621-5.
24. Ozen H, Kocak N, Yuce A, Gurakan F. Retreatment with higher dose interferon alpha in children with chronic hepatitis B infection. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 694-7.
25. Gurakan F, Kocak N, Ozen H, Yuce A. Comparison of standard and high dosage recombinant interferon alpha 2b for treatment of children with chronic hepatitis B infection. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 52-6.
26. Cooksley WG. Treatment with interferons (including pegylated interferons) in patients with hepatitis B. *Semin Liver Dis* 2004; 24 (Suppl 1): 45-53.
27. Schiff ER, Dienstag JL, Karayalcin S, et al. Lamivudine and 24 weeks of lamivudine/interferon combination therapy for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B in interferon nonresponders. *J Hepatol* 2003; 38: 818-26.
28. Wright LT. Clinical trial results and treatment resistance with lamivudine in hepatitis B. *Semin Liver Dis* 2004; 24 (Suppl 1): 31-6.
29. Lau DT, Khokhar MF, Doo E, et al. Long-term therapy of chronic hepatitis B with lamivudine. *Hepatology* 2000; 32: 828-34.
30. Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL, et al. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. *N Engl J Med* 1999; 341: 1256-63.
31. Liaw FY. Results of lamivudine trials in Asia. *J Hepatol* 2003; 39: 111-5.
32. Chien RN, Yeh CT, Tsai SL, Chu CM, Liaw YF. Determinants for sustained HBeAg response to lamivudine therapy. *Hepatology* 2003; 38: 1267-73.
33. Hartman C, Berkowitz D, Shouval D, et al. Lamivudine treatment for chronic hepatitis B infection in children unresponsive to interferon. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 224-9.
34. Rizzetto M, Marzano A, Lagget M. Treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B with lamivudine. *J Hepatol* 2003; 39: 168-71.
35. Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV, Dimou E, Laras A, Papaioannou C. Efficacy of long-term lamivudine monotherapy in patients with hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2000; 32: 847-51.
36. Dienstag JL, Goldin RD, Heathcote EJ, et al. Histological outcome during long-term lamivudine therapy. *Gastroenterology* 2003; 124: 105-17.

37. Ito K, Tanaka Y, Orito E, et al. Predicting relapse after cessation of lamivudine monotherapy for chronic hepatitis B virus infection. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 490-5.
38. Hadziyannis SJ, Papatheodoridis VG. Treatment of HBeAg negative chronic hepatitis B with new drugs (adefovir and others). *J Hepatol* 2003; 39: 172-6.
39. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003; 348: 808-16.
40. Dusheiko G. Adefovir dipivoxil for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B: A review of the major clinical studies. *J Hepatol* 2003; 39: 116-23.
41. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003; 348: 800-7.
42. Perrillo R, Schiff E, Yoshida E, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B mutants. *Hepatology* 2000; 32: 129-34.
43. Marugan BR, Gomez CL, Serrano LP. Use of adefovir in the treatment of the chronic hepatitis B virus infection with resistance to lamivudine. *Transplantation Proceedings* 2003; 35: 1841-3.
44. Schiff ER, Lai CL, Hadziyannis S, et al. Adefovir dipivoxil therapy for lamivudine-resistant hepatitis B in pre-and post-liver transplantation patients. *Hepatology* 2003; 38: 1419-27.
45. Walsh KM, Woodall T, Lamy P, Wight DG, Bloor S, Alexander GJ. Successful treatment with adefovir dipivoxil in a patient with fibrosing cholestatic hepatitis and lamivudine resistant hepatitis B virus. *Gut* 2001; 49: 436-40.
46. Qaish RB, Mattes KA, Ritchie DJ. Adefovir dipivoxil: A new antiviral agent for the treatment of hepatitis B virus infection. *Clin Ther* 2003; 25: 3084-99.
47. Yang H, Westland CE, Delaney WE 4th, et al. Resistance surveillance in chronic hepatitis B patients treated with adefovir dipivoxil for up to 60 weeks. *Hepatology* 2002; 36: 464-73.
48. Dando MT, Plosker LG. Adefovir dipivoxil a review of its use in chronic hepatitis B. *Drugs* 2003; 63: 2215-34.
49. Westland CE, Yang H, Delaney WE 4th, et al. Week 48 resistance surveillance in two phase 3 clinical studies of adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *Hepatology* 2003; 38: 96-103.
50. Schalm SW. Combination therapy for chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2003; 39: 146-50.
51. van Nunen AB, Janssen HL, Wolters LM, Niesters HG, de Man RA, Schalm SW. Is combination therapy with lamivudine and interferon-alpha superior to monotherapy with either drug? *Antiviral Res* 2001; 52: 139-46.
52. Mutimer 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.
53. Schalm SW, Heathcote J, Cianciara J, et al. Lamivudine and alpha interferon combination treatment of patients with chronic hepatitis B infection: A randomised trial. *Gut* 2000; 46: 562-8.
54. Tatulli I, Francavilla R, Rizzo GL, et al. Lamivudine and alpha-interferon in combination long term for precore mutant chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2001; 35: 805-10.
55. Farrell G. Hepatitis B e antigen seroconversion: Effects of lamivudine alone or in combination with interferon alpha. *J Med Virol* 2000; 61: 374-9.
56. Serfaty L, Thabut D, Zoulim F, et al. Sequential treatment with lamivudine and interferon monotherapies in patients with chronic hepatitis B not responding to interferon alone: Results of a pilot study. *Hepatology* 2001; 34: 573-7.
57. Hasan F, al-Khaldi J, Asker H, et al. Treatment of chronic hepatitis B with the sequential administration of interferon and lamivudine. *Hepatogastroenterology* 2003; 20: 2040-2.
58. Cotonat T, Quiroga JA, Lopez-Alcorocho JM, et al. Pilot study of combination therapy with ribavirin and interferon alpha for the retreatment of chronic hepatitis B e antibody-positive patients. *Hepatology* 2000; 31: 502-6.
59. Carreno V, Rico MA, Pardo M, Quiroga JA. Extended follow-up of anti-HBe-positive patients with chronic hepatitis B retreated with ribavirin and interferon-alpha. *Antiviral Res* 2001; 52: 147-52.
60. 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. An Italian multicenter, randomized trial. *J Hepatol* 2001; 35: 406-11.
61. Marques AR, Lau DT, McKenzie R, Straus SE, Hoofnagle JH. Combination therapy with famciclovir and interferon-alpha for the treatment of chronic hepatitis B. *J Infect Dis* 1998; 178: 1483-7.
62. Peters MG, Hann HW, Martin P, et al. Adefovir dipivoxil alone or in combination with lamivudine in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2004; 126: 91-101.

YAZIŞMA ADRESİ

Dr. Necati ÖRMECİ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Gastroenteroloji Bilim Dalı
ANKARA