

## Kronik hepatit B enfeksiyonunda lamivudin monoterapisi, interferon alfa monoterapisi ve kombinasyon tedavisi

Lamivudine monotherapy, interferon alpha monotherapy and combination therapy in chronic hepatitis B infection

Necati YENICE, Özgür MEHTAP, Nurten ARICAN, Yasemin GÖKDEN

SSK Okmeydanı Eğitim Hastanesi 3. Dahiliye Kliniği, İstanbul

**Giriş ve amaç:** Bu çalışmada, HBeAg pozitif ve HBeAg negatif kronik hepatit B hastalarında lamivudin monoterapisi, interferon alfa monoterapisi ve bunların kombinasyonunun etkinliklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. **Gereç ve yöntem:** 2002 ve 2004 yılları arasında çalışmaya toplam 128 hasta alınmış [65 HBeAg-pozitif ve 63 HBeAg-negatif]; 21 hastaya lamivudin monoterapisi (HBeAg-pozitif = 11, HBeAg-negatif = 10); 40 hastaya interferon alfa monoterapisi (HBeAg-pozitif = 23, HBeAg-negatif = 17) ve 67 hastaya (HBeAg-pozitif = 29, HBeAg-negatif = 38) kombinasyon tedavisi verilmiştir. Lamivudin monoterapisi alan hastalara beş yıl, interferon monoterapisi ve kombinasyon tedavisi alan gruba bir yıl takip ve tedavi düzenlenmiştir. Hastaların tedavi altında iken altıncı aydaki virolojik yanıtlar, biyokimyasal yanıtlar ve serokonversiyon oranları değerlendirilmiştir. **Bulgular:** HBeAg pozitif hastalarda, lamivudin monoterapisi ile hastaların %36.4'ünde, interferon monoterapisi ile %47.8'inde ve kombinasyon tedavisi ile %89.7'sinde HBV DNA kaybı gözlenmiştir. ( $p < 0.01$ , kombinasyon tedavisi lamivudin ve interferon ile karşılaştırıldığına). Tedavi grupları arasında serokonversiyon ve ALT normalizasyon oranları açısından anlamlı fark yoktur. HBeAg-negatif hastalarda ise HBV DNA kaybı ve serokonversiyon oranları açısından tedavi grupları arasında anlamlı hiçbir fark bulunmamıştır. **Sonuç:** Erken sonuçlarımız lamivudin-interferon kombinasyonunun, tek başına lamivudin ya da interferon ile karşılaştırıldığında, HBeAg pozitif hastalarda daha yüksek virolojik yanıtlar sağlayabileceğini göstermektedir. Ancak prekor mutant vakalarda kombinasyon lehine böyle bir farklılık gözlenmemiştir.

**Anahtar sözcükler:** Kronik hepatit B, lamivudin, interferon, kombinasyon, prekor mutant

**Background/aim:** This study aims to evaluate the efficacy of lamivudine and interferon alpha monotherapies and their combination in HBeAg-positive and HBeAg-negative chronic hepatitis B. **Materials and methods:** Between 2002 and 2004, a total of 128 patients [65 HBeAg-positive and 63 HBeAg-negative] were enrolled; 21 patients received lamivudine monotherapy (HBeAg-positive = 11, HBeAg-negative = 10), 40 received interferon-alpha monotherapy (HBeAg-positive = 23, HBeAg-negative = 17), and 67 received the combination (HBeAg-positive = 29, HBeAg-negative = 38). The virologic responses, biochemical responses, and seroconversion rates were evaluated after 6 months. **Results:** In HBeAg-positive patients, HBV DNA loss was observed in 36.4%, 47.8% and 89.7% of patients after lamivudine monotherapy, interferon monotherapy and combination therapy, respectively ( $p < 0.01$ , combination vs. lamivudine and interferon). There was no significant difference between treatment groups in terms of seroconversion and ALT normalization rates. In HBeAg-negative patients, however, no significant difference was found between treatment groups in terms of HBV DNA loss and seroconversion rates. **Conclusion:** Our early results indicate that lamivudine and interferon combination may provide higher virologic responses in HBeAg-positive patients compared to lamivudine or interferon alone; however, such a difference in favor of combination was not observed for precore mutant cases.

**Key words:** Chronic hepatitis B, lamivudine, interferon, combination, precore mutant

### GİRİŞ VE AMAÇ

Dünyada 350 milyon HBV taşıyıcısı bulunmaktadır (1) ve hepatit B dünyayı tehdit eden sağlık unsurları arasındadır. İnaktif HBV aşısının kullanımı ile birlikte bu virus ile mücadelede önemli yol alınmıştır ancak gelişmekte olan ve geri kalmış ülkelerde önemli halk sağlığı sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Kronik hepatit B'nin önemi progresif olarak karaciğer hasarı yaparak son dönem karaciğer yetersizliğine kadar ilerlemesi ve ölümle sonuçlanmasıdır. HBV'ü siroz zemininde

veya siroz olmaksızın HCC gelişimi riskindeki artış yapmaktadır. HBV enfeksiyonunun doğal seyrine bakıldığında enfeksiyon, perinatal ve çocukluk döneminde alındığında %90 oranında kronikleşmekte bu da karaciğer sirozu ve HCC gelişimi ile sonuçlanmaktadır. Bu tablo HBV yüzey antijen taşıyıcılık oranı %5-6 olan ve bu yolla bulaşım önem kazandığı ülkemizde önemli bir halk sağlığı sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır.

Bugün kronik aktif hepatit B tedavisinde kabul gören tedavi ajanları interferonlar (konvansiyonel ve pegile IFN alfa 2a), nükleotid analogu olan lamivudin (LAM) ve nükleotid analogu olan adefovirdir (2). Bu ilaçlar tek başına ya da kombine olarak kullanılabilir. İnterferonlar antiviral immunomodulator ve anti proliferatif etkiye sahipken, nükleozid/nükleotid analogları HBV polimerazını etkileyerek antiviral etki gösterirler (3-5). Tedaviye yanıt değerlendirildiğinde ilk kullanılan ajan olan interferon (IFN) tedavilerinde düşük kalıcı yanıt oranı ve ciddi yan etkiler ortaya çıkmıştır (6, 7). Nükleotid analogu olan lamivudin kullanıldığında başlangıçta yüksek tedavi sonu yanıt ve önemsiz yan etkilerle avantajlı gibi görünse de ilaç kesildiğinde %80-90'lara varan nüks ve uzun süreli ilaç kullanımında ise ilaca rezistans sorunu karşımıza çıkmıştır. İlaç kesme zamanının özellikle AntiHBe pozitif hastalarda daha belirgin olmak üzere bilinmemesi HBV tedavisinin günümüzdeki çıkmazıdır. Bu nedenle de kombinasyon tedavilerinin özellikle IFN'larla kombinasyonun düşük direnç ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir HBV taşıyıcılarının özellikle Akdeniz Ülkelerinde %40-80 oranında precore mutant olduğu bilinmektedir (8). Precor mutant (HBeAg negatif) virus ile enfekte KHB hastalarının progresif kronik karaciğer hastalığı ve siroz oluşum riskinin daha yüksek olduğunu göstermiştir (9, 10). Bu nedenle kronik hepatit B'de e antijeninin önemi vardır.

Biz de bu bilgilerin ışığı altında prospektif olarak yapılan çalışmamızda toplam 133 hastada IFN, LAM monoterapileri ile IFN/LAM kombinasyonunun etkinliğini, HBeAg (-) ve HBeAg (+) hastalardaki virolojik, biyokimyasal parametrelerdeki erken değişiklikleri belirlemeyi amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### Hastalar:

Tablo 1'de özetlendiği gibi Okmeydanı SSK Eğitim Hastanesi 3. Dahiliye Hepatoloji Polikliniği'nde takip edilen toplam 133 hasta çalışmaya alınmıştır, ancak kombine tedavi alan 2 hasta ve LAM alan 1 hasta takiplere gelmediği için, Kombinasyon tedavisi alan 1 hasta ve IFN alan 1 hasta olmak üzere 2 hastanın IFN'a bağlı gelişen pansitopeni nedeni ile tedavileri kesildiği için 128 hasta (LAM monoterapi n=21, IFN monoterapi n=40, kombine tedavi n=67) değerlendirmeye alındı. Çalışmaya alınma kriterleri; 1) HBsAg pozitifliği

**Tablo 1.** Temel özellikler

	Tedavi Grupları		
	Lamivudin	Interferon alfa	Kombinasyon
Hasta sayısı (n)	21	40	67
Yaş, y (ortalama)	39.43	34.17	34.10
Erkek	16	28	51
Kadın	5	12	16
HBeAg-negatif	10	17	38
HBeAg-pozitif	11	23	29

2) serum ALT seviyesi >70 U/L üzerinde olan hastalar (1,5 kat daha yüksek olan) 3) Başlangıç DNA düzeylerinin PCR ile pozitifliği 4) HCV, HDV, HIV antikoru veya antijeni negatifliği 5) Asit, özofagus varisleri, HCC belirti ve bulguları yokluğu 6) Hastaların daha önceden IFN veya antiviral kullanımı öyküsünün olmaması olarak belirlendi. Bütün hastalarda başlangıç HBeAg ve antiHBe Ag değerlendirildi. IFN alan grupta 12 kadın 28 erkek (yaş ortalaması 34,1) LAM alan grupta 5 kadın 16 erkek (yaş ortalaması 39,4) LAM+IFN alan grupta 16 kadın 51 erkek (yaş ortalaması 34,1) tespit edildi. Hastalar e antijenine göre incelendiğinde LAM alan 10, IFN alan 17, LAM+IFN alan 38 hastanın e antijeni negatif olarak saptandı (precore mutant). Çalışma içindeki her bir hasta bilgilendirilerek rızaları alınmış çalışma protokolü 1975 Helsinki Deklarasyonunun etik kurallarına bağlanmıştır. Okmeydanı Eğitim Araştırma Hastanesi etik kurulu onayı alınarak çalışma başlatılmıştır.

### Değerlendirme ve Takip:

LAM monoterapisi alan grup 5 yıllık takip ve tedavi, IFN ve kombinasyon alan gruba ise 1 yıllık tedavi ve sonunda takip planlanmıştır. Tüm hastaların karaciğer biyopsileri yapılmış olup en az evre 1 fibrozis tespit edilmiştir. Bütün hasta grupları tedavilerinin 6. ayında değerlendirildi. LAM 100 mg/gün P. O., IFNalfa 2b10 MÜ 3 gün/hafta subkutan uygulandı. IFN alan tüm hastalar ilk 1 ayda 2 haftada 1 kez HCT, WBC, PLT, ALT, AST, üre, kreatinin tayini yapıldı. hematolojik yan etki (ciddi trombositopeni, anemi, lökopeni) görülmeyen olgularda tedaviye devam edildi ve ayda 1 defa WBC, PLT, HCT ALT, AST, üre kreatinin tayinleri yapıldı. LAM tedavisi alan hastalarda WBC, PLT, HCT ALT, AST, üre kreatinin düzeyleri ayda 1 defa ölçüldü. Bütün hastaların HBV DNA düzeyleri 6 ayın sonunda PCR ile değerlendirildi. Yine 6 ay sonunda bütün hastalardan HBeAg ve Anti HBe değerlendirildi. ALT düzeylerinin normal sınırlar içerisine dönmesi (biyokimyasal

yanıt), DNA'nın PCR ile negatif hale gelmesi (virolojik yanıt), HBe Ag (+) olan olgularda e antikor oluşumu (serokonversiyon) tedavi yanıtını değerlendirmede kullanıldı. Hastaların tamamında 6 ay sonunda HBsAg değerleri incelendi.

Bütün hastaların başlangıç ve tedavi sonrası tiroid fonksiyon testleri değerlendirildi.

### Serolojik Viral Markırlar ve Biyokimyasal Testler:

Hastalarda AntiHBe, HBeAg, HBsAg, Anti HCV, Anti HDV ve Anti HİV ELİSA yöntemi ile Okmeydanı SSK Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji ve Seroloji Laboratuvarları'nda değerlendirildi. Hastaların ALT değerleri aynı merkezde biyokimya laboratuvarlarında standart kiter ile spektrofotometrik olarak değerlendirildi.

### HBV DNA Tespiti:

Günümüzde hastaların tedavi öncesi ve tedavi boyunca DNA düzeyi ölçümlerinde PCR yöntemi uygulanması önerilmektedir (11). Serum HBV DNA düzeyleri duyarlılığı  $10^2$  copy/ml olan 'in house' PCR metodu kullanılarak değerlendirilmiştir.

### İstatistiksel Analiz:

Tüm hastaların istatistiksel değerlendirmesi Pearson Chi-Square ve Fisher's Exact test yöntemi ile değerlendirildi. p değeri 0.05'in altındaki veriler istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

## SONUÇLAR

Tüm hastalar tedavinin 6. ayında değerlendirmeye tabii tutularak biyokimyasal, virolojik ve HBeAg (+) hastalarda serokonversiyon açısından değerlendirildi ve sonuçlar bildirildi.

INF alan 2 hastada (kombinasyon tedavisi alan 1 erkek, IFN monoterapisi alan 1 kadın) pansitopeni gelişmesi nedeni ile çalışma dışı bırakılmıştır. LAM tedavisine bağlı yan etki ve intolerans tespit edilmemiştir.

### HBV DNA Yanıtı (Virolojik Yanıt):

HBeAg pozitif hastalarda HBV DNA kaybı lamivudin monoterapisi, interferon monoterapisi ve kombinasyon terapisi olarak sırası ile %36.4, %47.8 ve %89.7 tespit edilmiştir ( $p<0.01$ , kombinasyon tedavisi lamivudin ve interferon ile karşılaştırıldığında). HbeAg negatif hastalarda farklı tedaviler ile benzer sonuçlar elde edilmiştir (sırası ile 80%, 94.1% and 97.4%, bütün karşılaştırmalar için  $p>0.05$ ). (Tablo 2).

**Tablo 2.** Tedavi guruplarına göre yanıt oranları

	Tedavi Gurupları		
	Lamivudin	Interferon alfa	Kombinasyon
<b>HBeAg-pozitif hastalar</b>			
Virolojik yanıt, n (%)	4 (36.4)	11 (47.8)	26 (89.7)*
Biyokimyasal yanıt, n (%)	6 (54.5)	14 (60.8)	17 (58.6)
Serokonversiyon, n (%)	3 (27.3)	11 (47.8)	24 (82.7)
<b>HBeAg-negatif hastalar</b>			
Virolojik yanıt, n (%)	8 (80)	16 (94.1)	37 (97.4)
Biyokimyasal yanıt, n (%)	7 (70)	14 (82.4)	34 (89.5)

\* $p<0.01$ , kombinasyon tedavisi ile diğer iki monoterapiden daha anlamlı sonuç alınmıştır.

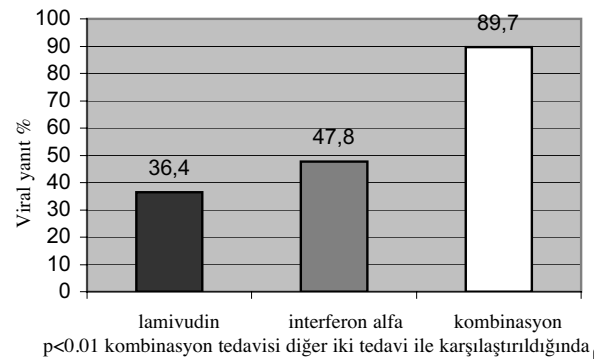
### Serokonversiyon (Serolojik Yanıt):

HBeAg pozitif hastaların tümünde tedavi grupları arasında anlamlı fark tespit edilmedi. Serokonversiyon oranları lamivudin monoterapisi, interferon monoterapisi ve kombinasyon terapisi olarak sırası ile %27.3, %47.8 ve %58.6 olarak tespit edilmiştir (bütün karşılaştırmalar için  $p>0.05$ ).

### ALT yanıtı (Biyokimyasal Yanıt):

HBeAg pozitif ve HBeAg negatif hastalarda tedavi grupları arasında biyokimyasal yanıt olarak farklılık yoktu. HBeAg pozitif hastalarda ALT normalizasyonu oranları lamivudin monoterapisi, interferon monoterapisi ve kombinasyon terapisi olarak sırası ile %54.5, %60.8 ve %82.7 olarak tespit edilmiştir ( $p>0.05$ ). HBeAg negatif hastalarda ise oranlar sırası ile %70, %82.4 ve %89.5 tespit edilmiştir ( $p>0.05$ ).

Hiçbir hastada tedavinin 6. ayında HBsAg negatif hale gelmedi. HBeAg pozitif hastalar arasında virolojik yanıt kombinasyon tedavisi alanlarda belirgin daha yüksekti ( $p<0.01$ ) ancak değerlendirilen diğer parametrelerde bütün tedavi grupları arasında farklılık yoktu. (Şekil 1).



**Şekil 1.** Viral yanıt oranları

## TARTIŞMA

Kronik hepatit B'li olgularda tedavi yanıtının değerlendirilmesinde serum transaminaz düzeyleri, HBV DNA ve e antijeni serokonversiyonunun tabiki önemli parametrelerdir ve 2-4 hafta aralıklarla transaminazlar, tedavinin başında sonunda ve 6 ay sonra HBs Ag, HBeAg, anti-HBe ve HBV DNA bakılmalıdır (12). Serokonversiyon ile infektivite ve replikasyonda baskılanma meydana gelir. HBeAg pozitif hastalarda, IFN alfa ile tedavi sonucu %30-40 oranında serokonversiyon saptanmış olup tedavi sıklıkla toksisite nedeni ile sınırlandırılmıştır. Lamivudin daha iyi tolere edilebilir bir yıllık tedavi ile %15-20 oranında serokonversiyon elde edilir. Tedavinin devamı ile serokonversiyon oranı artar (13). Bizim çalışmamızda tedavinin 6. ayındaki lamivudin ve IFN monoterapileri sonucu sırası ile serokonversiyon oranı %27,3 ve %47,8 olarak karşımıza çıkmaktadır. Kombinasyon tedavisi ile ise bu oran daha da artmış (%58,6) oranında tespit edilmiştir. Ancak bu oranlar göz önüne alındığında üç gurup arasında serokonversiyon yanıtı açısından istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmemiştir ( $p>0,05$ ). Çin'de yapılan bir çalışmada hastalara 12 ay süreyle LAM+ IFN, LAM, IFN verilerek yapılan tedavi sonunda serokonversiyon oranları sırası ile %46,7, %13,3, %33,3 tespit edilmiştir. Bu çalışmadaki serokonversiyon oranları bizim çalışmamızdaki 6. ay sonuçları ile benzerlik göstermekle birlikte DNA negatifleşmesi oranı aynı çalışmada sırası ile %90-80-46,7 tespit edilmiştir (14). Kendi çalışmamızda kombine tedavi ve IFN monoterapisi için benzer sonuçlar ortaya çıkarken (sırası ile %89,7-47,8) LAM monoterapisi alan grupta virolojik yanıt %36,4 gibi düşük değerlerde saptanmıştır. Yine aynı çalışmada biyokimyasal yanıt tedavi gruplarına göre sırası ile %90-80-53 olarak bildirilmiştir (14). Bu sonuca göre de LAM mono tedavisinde çalışmamızda daha düşük sonuç elde edilmiştir (%54,5) bu iki durumun tedavi süresi ile ilişkili olabileceği unutulmamalıdır. HBeAg pozitif hastalarda yapılan farklı bir çalışmada ise yine üç grup oluşturulmuş 12 ay LAM, IFN monoterapisi, kombinasyon alan gruba 1 ay lamivudin, 12 ay lamivudin+ IFN, 6 ay lamivudin verilerek gerçekleştirilmiştir (15). Bu çalışmada ise DNA negatifleşmesi LAM, IFN, LAM+ IFN gruplarında sırası ile %99-55-88 olarak tespit edilmiştir. Bu çalışma ile karşılaştırıldığında da LAM mono tedavisi alan grupta virolojik yanıt çalışmamızda çok daha düşük bulunmuştur. Bu sonuçlar bize

LAM mono tedavisi HBeAg pozitif olan hastalarda en az 1 yıl süre ile devam edilirse, virolojik ve biyokimyasal yanıt oranlarını yüksek oranda artırdığımızı düşündürmektedir öte yandan serokonversiyon oluşumunda 6 aylık tedavi ile 1 yıllık tedavi arasında Çin'de yapılan çalışma ile kendi çalışmamız arasında bir farklılık saptanmamıştır.

Toplamda baktığımızda 128 hastanın 65'inin (%50,8) HBeAg negatif saptanmıştır bu da bizim toplumumuzda hepatit B virusunun yüksek oranda precore mutant olduğunu göstermektedir ve bu durum tedavi yaklaşımında önemlidir. HBeAg negatif hastalarda temel problem kalıcı yanıtın oluşmamasıdır. Bu hastalarda tedavi yanıtı ALT normalizasyonu ve DNA'nın negatifleşmesi ile değerlendirilir. HBeAg negatif hastalarla yapılan bir çalışmada 216 hastaya 5-12 ay, 3 MÜ subkutan IFN alfa verilmiştir, 7 yıllık takip süresi sonunda hastaların %18,1'inde kalıcı yanıt tespit edilmiştir (16). 2003 yılında yayınlanan EASL consensus raporunda haftada 3 kez 5-6 MÜ dozunda 12 ay süre ile IFN alfa tedavisine tedavi sonu yanıtın %60, kalıcı yanıtın da %20-25 olduğu bildirilmiştir ve bir kontrendikasyon yoksa ilk seçenek olarak uygulanması önerilmiştir (17). Yapılan bir çalışmada HBe Ag negatif 136 hastada 6 ay süre ile 9-10 MÜ IFN alfa tedavisi uygulanmıştır tedavi sonu yanıt oranı % 84,5 bulunurken, bu oran 6. ayda %68,2'ye, 1. yılda %52,0'a, 2. yılda %31,1'e daha sonraki yıllarda ise %28,6, %22,8, %19'a düşmüş 7. yılda kalıcı yanıt %12,7 saptanmıştır (18). Mevcut olan çalışmamızda ise 6 aylık IFN tedavi sonunda 17 hastanın 16'sında yanıt alınmıştır (%94,1) bu sonuç daha önceki çalışmalar ile benzer sonuç verirken, İstanbul Tıp Fakültesi'nde 6 aylık IFN tedavisi sonrası yanıt %55 saptanmıştır (19). Precore mutantlarda kombinasyon tedavisi ile 12 aylık tedavi sonunda %93 oranında biyokimyasal ve virolojik yanıt elde edilmiş ve devamlı yanıt 104. haftada %14 bulunmuştur (20). Kendi çalışmamızda kombinasyon tedavisi ile virolojik ve biyokimyasal yanıt sırası ile %97,4 ve %89,5 tespit edilmiştir bu sonuçlar daha önceki çalışmalar ile uyumlu bulunmuştur. Yayınlanan bir çalışmada Lamivudin monoterapisi ile HBeAg negatif hastalarda 6. ve 12. ayda PCR yöntemi ile değerlendirilen DNA yanıtı %68 saptanmış 18. ayda %52'ye düşmüştür. 6. ayda biyokimyasal yanıt %88 saptanmıştır, 12. ayda %96 olan biyokimyasal yanıt 18. ayda %68 tespit edilmiştir. DNA yanıtı kaybolan bütün

hastalarda YMDD mutasyonu tespit edilmiştir (21). Kendi çalışmamızda LAM monoterapisinde virolojik ve biyokimyasal yanıt sırası ile %80 ve %70 tespit edilmiş olup benzer sonuç alınmıştır. Yapılan bir diğer çalışmada LAM'e IFN eklenmesi LAM monoterapisine kıyasla tedaviye cevap oranlarında bir artışa (%55 vs %70) sebep olmuştur (22). Kendi çalışmamızda precore mutant hastalarda iki tedavi grubu karşılaştırıldığında LAM ve LAM+ IFN yanıtı virolojik ve biyokimyasal olarak yanıtlar sırası ile %80-%70 ve %97.4-89.5 tespit edilmiş olup iki grup arasında istatistiksel olarak fark tespit edilmemiştir. Precore mutant hastalarda LAM+ IFN kombinasyon tedavisi ile LAM monoterapisinin sonuçlarının benzer olduğu belirten çalışmalarla (23) bizim çalışmamız benzer sonuçlar vermiştir.

Çalışmamızda her üç grupta e antijenine göre yanıtları incelediğimizde tamamında precore mutantların erken dönemde daha iyi yanıt verdiğini tespit ettik ancak uzun dönem yanıtları HBV tedavisi değerlendirilmesinde göz önüne alınmalıdır.

KHB tedavisi hastaya göre değişmekle birlikte kendi çalışmamızda HBeAg pozitif hastalarda kombinasyon tedavisi ile virolojik yanıtın lamivudin ve interferon monoterapilerine göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu saptarken, precore mutant hastalarda ise üç grup tedavi modalitesi arasında fark olmadığını gördük. Bu çalışma 6 aylık tedavi sonu yanıtını göstermekle birlikte uzun dönem yanıtları izlenmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Davey S. *State of the World's Vaccines and immunization Geneva: World Health Organization 1996: 76-82.*
2. Cooksley WG, Piratvisuth T, Lee SD, et al. Peginterferon alpha-2a (40 kDa):an advance in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2003; 10: 298-305.
3. Eddleston ALWF, Dixon B: *Interferons in treatment of chronic viral infection of the liver, 1st ed. UK: Pennine press; 1990.*
4. Dianzani F, Antonelli G, Capobianchi MR. *The biological basis for the clinical use of interferon. J Hepatol* 1990; (suppl 1):S5-10.
5. Rogers et al. *Hepatitis B virus:clinical disease. Richard AW (ed). Viral Hepatitis,1. edit, New York, Marcel Dekker 1997: 134-46.*
6. Locarnini S. *Hepatitis B viral resistance mechanisms and diagnosis. The European Association for the study of the liver EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. Geneva September 13-14, 2002. Program and Manuscripts: 197-214.*
7. Zoulimi F, *Hepatitis B virus resistance to antivirals: clinical implications and management. The European Association for the study of the liver EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. Geneva September 13-14, 2002. Program and Manuscripts: 215-225.*
8. Hadziyannis SJ. *Hepatitis B e antigen negative chronic hepatitis B: from clinical recognition to pathogenesis and treatment. Viral Hep Rev* 1995; 1: 7-36.
9. Naoumov NV, Schneider R, Groetzing T, et al. *Precore mutant hepatitis B virus infection and liver disease. Gastroenterology* 1992; 102: 538-543.
10. Brunetto MR, Giarin E, Oliveri F, et al. *Wild-type and e antigen-minus Hepatitis B viruses and course of chronic hepatitis. Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88:4186-4190
11. Keeffe EB, Dietrich DT, Han SB, et al. *A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States. Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 87-106.
12. Hoofnagle JH, di Bisceglie AM. *The treatment of chronic viral hepatitis. N Engl J Med* 1997; 336: 347-356
13. Matthews GV, Nelson MR. *The management of chronic hepatitis B infection. Int J STD AIDS* 2002; 13:60-62.
14. Deng H, Zhao ZX, Xu QH, et al. *[Therapy effect of lamivudine combination with alpha interferon on patients with chronic hepatitis B] Zhonghua Go Zang Bing Za Zhi* 2003; 11: 305-8.
15. Jaboli MF, Fabbri C, Liva S, et al. *Long-term alpha interferon and lamivudine combination therapy in non-responder patients with anti-HBe- positive chronic hepatitis B: result of an open, controlled trial. World J Gastroenterol* 2003; 9: 1491-5.
16. Manesis EK, Hadziyannis SJ. *Interferon alpha treatment and retreatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. Gastroenterology* 2001; 121: 101-109.
17. *EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. J Hepatol* 2003;39:3-25.
18. Akarca US, Lebe E, Ersoz G, et al. *[Medium term results of interferon treatment of HBeAg-negative chronic hepatitis B. Sustained failure of response. 4<sup>th</sup> National Congress of Hepatology 2001 Antalya Turkey (Abstract 53).*
19. Kaymakoglu S, Demir K, Cakaloğlu Y, et al. *[Long-term results of interferon-alpha treatment in anti-HBe positive patients.] 4<sup>th</sup> National Congress of Hepatology 2001 Antalya Turkey (Abstract 17).*
20. 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.
21. Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV, Dimou E, et al. *Efficacy of long term lamivudine monotherapy in patients with hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. Hepatology* 2000; 32(4 Pt 1): 847-51.
22. Yurdaydin C, Bozkaya H, Cetinkaya H, et al. *Treatment of HBeAg-negative chronic hepatitis B with lamivudine vs lamivudine + interferon: a randomized controlled trial. J Hepatol* 2001; 34 (suppl 1): A163.
23. Santantonio T, Niro GA, Sinisi E, et al. *Lamivudine/interferon combination therapy in anti-HBe positive chronic hepatitis B patients: a controlled pilot study. J Hepatol* 2002; 799-804.