

Kronik Hepatit B Hastalarının Tedavi Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Evaluation of Pegylated Interferon Treatment in Patients with Chronic Hepatitis B Virus

Rezan Harman¹, Özgür Günel²

¹Özel Sanko Hastanesi,
Enfeksiyon Hastalıkları Ve
Klinik Mikrobiyoloji, Gaziantep

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Samsun Eğitim Araştırma
Hastanesi, Enfeksiyon
Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji, Samsun

Yazışma Adresi:

Dr.Rezan Harman

Özel Sanko Hastanesi Enfeksiyon
Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Kliniği

Gaziantep, Türkiye.

Tel:05445830190

Fax:03422115000

e-mail:

drrezanharman@gmail.com

Özet

Giriş: Kronik Hepatit B (KHB) enfeksiyonunun tedavisinde asıl amaç hepatositlerden cccDNA'nın (covalentlyclosedcircular DNA) temizlenmesi ve HBsAg'nin eradikasyonudur. Bu amaca ulaşmak için kronik HBV'nin tedavisinde günümüzde immünomodülatörler (standart interferonlar ve pegile interferonlar) ve nükleos(t)id analogları kullanılmaktadır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza KHB tanısı almış naif 63 hasta alındı. Tedavi olarak; hasta özelliklerine göre rehberlere uygun olarak kilograma göre önerilen dozda PEG-IFN alfa 2b, Tenofovir ve Entekavir kullanıldı. Çalışmaya alınan tüm hastaların toplam tedavi ve/veya takip süresi 3 yılı tamamladı.

Bulgular: Başlangıçta PEG-IFN alfa 2b tedavisi alan 47 hastadan 7' si yanıtız, 13' ü nüks kabul edildi, 27 hastada ise HBV DNA negatifliği 3 yılın sonunda devam etti. Diğer 36 hastaya başlangıçta, 20 hastaya ise sonradan toplam 56 hastaya oral antiviral tedavi verildi. Bu hastaların HBV DNA negatifliği halen devam etmektedir.

Sonuç:Çalışma sonuçları değerlendirildiğinde Kronik hepatit B'de uygun hasta grubunda pegile interferonların hala ilk seçenek olarak değerlendirilebileceği sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Hepatit B tedavisi, oral antiviraller, Pegile interferon

Abstract

Aim: The main purpose of the treatment of chronic hepatitis B (CHB) infection is cleansing cccal DNA (covalently closed circular DNA) from hepatocytes and eradication of HbsAg.

Material and Methods: To achieve this currently, immunomodulators (standard interferons and pegylated interferons) and nucleoside (t) id analogues are used in the treatment of chronic HBV. We studied 63 naive patients with chronic hepatitis b. As treatment; PEG-IFN alfa 2b, Tenofovir and Entecavir were used in accordance with the guidelines in accordance with the patient's characteristics in the recommended dose according to kilogram. The total duration of treatment and / or follow-up of all the patients studied was 3 years.

Results: Of the 47 patients who initially received PEG-IFN alpha 2b therapy, 7 were unresponsive, 13 were considered nux. In 27 patients HBV DNA negativity continued at the end of 3 years. Oral antiviral therapy was given to 36 patients at baseline and to 20 patients at a later time. HBV DNA negativity of these patients is still ongoing.

Conclusion: When the study results were evaluated, it was concluded that pegylated interferons could still be considered as the first option in the appropriate patient group in chronic hepatitis B.

Key words: hepatitis B treatment, oral

antivirals, pegylated interferons

Giriş

Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre dünya nüfusunun yaklaşık üçte biri serolojik olarak kronik hepatit B virüsü (HBV) ile karşılaşmıştır ve bunların %5'i kronik hepatittir. Her yıl 500,000-1,2 milyon kişi HBV'ye bağlı kronik karaciğer hastalığından ölmektedir (1,2). Ülkemizde de yaklaşık 3-4 milyon kişi HBV ile enfektedir (3). Kronik HBV infeksiyonu olanların %15-40'ında hayatlarının ilerleyen yıllarında ölümcül komplikasyonlar olan karaciğer yetmezliği ve hepatosellüler karsinom gelişmektedir(1-3). Dünyada ve ülkemizde bu kadar yaygın, hayat kalitesini etkileyen ve ölümcül sonuçları olan kronik HBV'nin tedavisinde asıl amaç hepatositlerden cccDNA'nın (covalently closed circular DNA) temizlenmesi ve HBsAg'nin eradikasyonudur (4). Ancak bugün elimizdeki mevcut tedavilerle bunları başarmak zordur. Bu nedenle tedavideki gerçekçi hedefler HBV DNA replikasyonunun baskılanması, serum ALT düzeyinin normalizasyonu, karaciğer histolojik aktivitesinin tedavi öncesine göre 2 puan iyileşmesi, HBeAg serokonversiyonu ve az sayıda hastada başarılabilse de HBsAg'nin kaybolmasıdır. Sonuç olarak, amacımız ilerleyen yıllarda kronik hepatit B infeksiyonuna bağlı komplikasyonları

önlemektir. Bu amaca ulaşmak için kronik HBV'nin tedavisinde günümüzde immünomodülatörler (standart interferonlar ve pegile interferonlar) ve nükleos(t)id analogları kullanılmaktadır (5,6). Günümüzde HBV'nin 8 genotipi (A-H) tanımlanmıştır.Farklı genotiplerin varlığında hastalığın klinik seyrinde ve tedavi yanıtında farklılıklar izlenmektedir.Bu nedenle HBV enfeksiyonu varlığında genotipin bilinmesi hastalığın seyrinin öngörülmesi ve uygun tedavi seçeneğinin belirlenmesi açısından önemlidir.HBV genotiplerinin dağılımı coğrafik farklılıklar göstermektedir.Kuzey Avrupa, Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Orta Afrika'da genotip A; Asya'da genotip B ve C; Güney Avrupa, Ortadoğu ve Hindistan'da genotip D; Afrika'da genotip E; Orta ve Güney Amerika'da özellikle Pasifik okyanusundaki adalarda (Polinezya) genotip F ve ABD ve Fransa'da genotip G sık görülmektedir.Genotip H ise, ilk olarak ABD ve Nikaragua'da tanımlanmış daha sonra Orta Amerika, Meksika ve Japonya'dan bildirilmiştir. Yapılan çalışmalar, Türkiye'de HBV genotip D'nin baskın olduğunu göstermektedir (7).

Bu çalışmada kronik hepatit B tedavisindeki üç yıllık tedavi sonuçlarımızın değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmaya HBV DNA değeri >2000 IU/ml olan Kronik HBV enfeksiyonu tanısı almış naif 63 hasta alındı. Koinfeksiyonu olanlar, dekompanse sirozu olanlar ve otoimmün hepatiti olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Pegileinterferon alfa 2 b (PEG-IFN alfa 2b) ve oral antiviral tedavi alan hastalar olarak iki ana başlık altında toplandı. Çalışmaya alınan tüm hastaların toplam tedavi ve/veya takip süresi 3 yılı tamamlayan hastalardı. Tedavi Karaciğer biyopsisi yapılarak ISHAK evrelemesine göre Fibrozisi ≥ 2 , nekroinflamatuvar aktivite indeksi (HAI) ≥ 6 olan hastalara verildi. Tedavi olarak; kilograma göre önerilen dozda PEG- IFN alfa 2b, Tenofovir ve Entekavir kullanıldı. Tedavi süreleri PEG-IFN alfa 2b alan grupta HBV DNA değerlerine bakılmaksızın tüm hastalarda 48 haftaya tamamlandı. Oral antiviral alan hastalarda ise HbsAg kaybı sağlanana kadar tedavinin devam edilmesine karar verildi. PEG- IFN alfa 2b ile 48 haftalık tedavisi biten HBV DNA seviyesi ≥ 2000 IU/mL olan hastalara Entekavir veya Tenofovir başlandı.

Bulgular

Altmışüç hastanın %74'ü erkekti, yaş ortalaması 37 yıl,vücut kitle indeksi yaklaşık %25'di. Hastaların %84'ü HbeAg negatifti. Tüm hastalara karaciğer biyopsisi yapıldı.

Pegile interferon tedavisi başlanan hastaların ALT değerleri iki katından yüksekti ve ortalama ALT değeri 116 olarak saptandı. Başlangıçta 47 hastaya pegile interferon tedavisi, 16 hastaya da oral antiviral tedavi başlandı. Bu hastalar tedavi sonu 3 yıl takip edildi. Pegileinterferon alfa 2b tedavisi alan 40 (%85) hastanın 48 haftalık tedavi sonunda HBV DNA değeri negatif oldu. Diğer 7 hasta tedaviye yanıtızsız olarak kabul edildi (yanıtızsız hastaların başlangıç HBV DNA değeri 10^6 kopya/ml ve üzeri idi). Bu hastaların 5 tanesi HBeAg pozitif olan hastaydı, diğer 2 hasta ise HBeAg negatifti. Pegileinterferon tedavisi sonrası 40 hasta 3 yıl takip edildi. Takip edilen 40 hastanın 7'si (%17,5'i) ilk 6 ayda, 2'si (%5'i) sonraki 6 ayda ve 4'ü (%10'u) da 2. yıl içinde HBV DNA'sı 2000 IU /ml' nin üzerinde olması nedeni ile toplam 13 hasta relaps kabul edildi. Toplam 47 hastanın 3 yıllık takipleri sonucu HBV DNA'sı negatif kalan hasta sayısı 27 (%57) olarak saptandı. HBeAg pozitif olan hastalarda HBeAg negatifleşmesi saptanmadı. Tüm hastalarda HbsAg pozitifliği devam etmektedir.

Pegileinterferon tedavisi sonrası HBV DNA değeri >2.000 IU /ml olan 20 hastaya oral anti viral tedavi başlandı. 20 hastanın 12'sine Tenofovir, 8'ine Entekavir verildi. Tüm hastaların başlangıç HBV DNA değerleri $\leq 10^6$ kopya/ml idi. Virolojik yanıt hızında her iki grupta da anlamlı bir fark

görülmüdü ve tedavinin 6. Ayında HBV DNA değerleri negatif olarak saptandı. Bu hasta grubunda HBV DNA negatifliği halen devam etmektedir.

Naif olan 16 hastanın 10 tanesine Tenofovir, 6'sına Entekavir başlandı. Bu hastalardan HBV DNA'sı $\geq 2.000.000$ IU/ml olan 12 hastanın 7 sine Tenofovir başlandı. Bu grupta HBV DNA negatifliği 4 hastada 6.ayda, 3 hastada 12. ayda sağlandı. Diğer 5 hasta Entekavir ile tedavi edildi. Bu hastalarda ise HBV DNA negatifliği 2 hastada 6. ayda, 3 hastada 12. ayda tespit edildi. HBV DNA değeri 2.000-20.000 IU/ml ve arasında olan 4 hastada da verilen ilaçtan bağımsız olarak 3. ayda negatiflik sağlandı. Bu hastaların da HBV DNA negatiflikleri halen devam etmektedir.

Oral anti viral tedavi alan tüm hastalar incelendiğinde Entekavir alan hasta grubunda hiçbir yan etki tespit edilmedi. Tenofovir alan 2 hastada baş ağrısı dışında yan etki gözlenmedi. Bu hastalardan sadece birinde baş ağrısının şiddetli olması ve devam etmesi nedeni ile tedavisi Entekavir olarak değiştirildi. Hiçbir hastada kreatinin yüksekliği tespit edilmedi.

Oral antiviral tedavisi devam eden hasta sayısı 36, Pegileinterferon alfa 2b ile HBV DNA negatifliği devam eden hasta sayısı ise 27'dir.

Tablo 1: Hasta bilgileri

Hasta Bilgileri				Toplam
Pegileinterferon alfa 2b alan hastalar		HBe Ag negatif	HBe Ag Pozitif	Toplam
Yaş (Yıl)	18-40	24(%60)	7(%100)	31(%66)
	≥40	16(%40)	0(%0)	16(%44)
HBV DNA IU/mL	2000-20.000	24(60)	0(%0)	24(%55)
	20.000-2.000.0000	14(35)	2(%29)	16(%30)
	≥2.000.000	2(%5)	5 (%71)	7(%15)
Nekroinflamatuvar aktivite indeksi	0-5	2(%5)	0(%0)	2(%4)
	6-11	37(%92)	7(%100)	44(%94)
	12-18	1(3)	0(%0)	1(%2)
Fibroblastik evre (ISHAK)	1	12(%30)	2(%29)	14(%30)
	2	13(%32,5)	1(%14)	14(%30)
	3	9(%22,5)	2(%29)	11(%23)
	4	5(%12,5)	1(%14)	6(%13)
	5	1(%2,5)	1(%14)	2(%4)

Tablo 2: Pegileinterferon alfa 2b Tedavisi Alan Kronik Hepatit B Hastalarının 3 Yıllık Tedavi Sonuçlarının Değerlendirilmesi.

Hasta takip süresi	HBV DNA Değerleri	Hasta sayısı		
		HBe Ag negatif	HBe Ag Pozitif	Toplam
48. hafta sonunda	≥ 2000 Iu/ml	2 (4,25)	5 (10,65)	7(14,90)
	< 2000 Iu/ml veya Negatif	38 (80,85)	2 (4,25)	40 (85,10)
	TOPLAM	40 (85,10)	7 (14,90)	47 (100)
Tedavi sonu 3. yılda	≥ 2000 Iu/ml	13 (32,5)	0	13 (32,5)
	< 2000 Iu/ml veya Negatif	25 (62,5)	2 (5)	27(67,5)
	TOPLAM	38 (95)	2 (5)	40 (100)

*Çalışmaya alınan 47 hastanın 3 yıllık takibi sonucu HBV DNA negatifliği devam eden hasta sayısı 27(%57)'dir.

Tablo 3: Naif hasta grubu bilgileri

		Tenofovir (Hasta sayısı/yüzdesi)	Entekavir (Hasta sayısı/yüzdesi)	Hasta sayısı/yüzdesi
Yaş	18-40	5(%62)	3(%38)	8(%50)
	≥40	5(%62)	3 (%38)	8(%50)
HBV DNA ıU/mL	2000-20.000	0(%0)	0(%0)	0(%0)
	20.000- 2.000.0000	2(%50)	2(%50)	4(%25)
	≥2.000.000	8(%67)	4 (%33)	12(%75)
Nekroinflamatuvar aktivite indeksi	0-5	1(%100)	0(%0)	1 (%6)
	6-11	8(%57)	6(%43)	14(%88)
	12-18	1(%100)	0(%0)	1(%6)
Fibroblastik evre (ISHAK)	1	1(%50)	1(%50)	2(%12)
	2	2(%67)	1(%33)	3(%20)
	3	4(%67)	1(%33)	5(%31)
	4	1(%50)	1(%50)	2(%12)
	5	2(%50)	2(%50)	4(%25)

Tartışma

Kronik HBV enfeksiyonunun tedavisinde ulaşılmak istenen nihai sonuç HBsAg serokonversiyonudur. Ancak hastaların bu sonuca ulaşması interferonla %3-5, oral anti-virallerle ise %1 civarında mümkün olabilmektedir. Tedavide ikinci hedef, HBV DNA'nın baskı altında tutulmasıdır; çünkü hepatoselüler kanser (HSK) gelişme oranı "Risk Evaluation Viral Load Elevation and Associated Liver Disease/Cancer-Hepatitis B Virus" (REVEAL-HBV) çalışmasında ve başka birçok çalışmada gösterildiği gibi HBV DNA sayısı ile doğrudan ilişkilidir. REVEAL-HBV çalışmasında 3653 tedavi edilmemiş HBsAg-pozitif hasta 11.4 yıl takip edilmiş ve 164'ünde HSK geliştiği görülmüştür. HSK gelişim oranının HBV DNA düzeyiyle direkt olarak ilişkili olduğu; HBV DNA $>10^6$ kopya/ml olduğunda riskin arttığı ve HBV DNA $<10^4$ kopya/ml olduğunda ise riskin azaldığı saptanmıştır (8).

Kronik hepatit B tedavisinde, standart interferon alfa-2a ve 2b, pegile interferon alfa-2a ve 2b, lamivudin, adefovir, entekavir, tenofovir ve telbivudin ülkemizde mevcut olan ve kullanım onayı almış ilaçlardır. Bu ilaçların etkinlikleri randomize kontrollü çalışmalarda değerlendirilmiştir. Birebir karşılaştırılmalı çalışmalar olmasa da HBeAg (+) naif hastalarda 1 yıllık tedavi sonrası virolojik cevap (HBV DNA da

negatifleşme) pegile interferon alfa, lamivudin, adefovir, entekavir, telbivudin ve tenofovir için sırası ile %25, %40-44, %21, %67, %60 ve %76 oranlarında bildirilmiştir. HBeAg serokonversiyonu ise pegile interferon ile %27 vakada sağlanabilirken bu oran oral antiviral kullananlarda %16-20 oranlarında kalmaktadır. Bir yıllık tedavi sonrası HBsAg kaybı pegile interferon ile %3 oranında olurken bu oran lamivudin kullananlarda %1, adefovir ve telbivudin kullananlarda %0, entekavir kullananlarda %2 olurken tenofovir tedavisi alanlarda %3,2 oranında bildirilmiştir (9).

HBeAg (-) naif hastalarda ise 1 yıllık tedavi sonrası virolojik cevap pegile interferon alfa ile %63 oranında iken, oral antiviral tedavi ile virolojik cevap %51-93 oranları arasında görülmektedir. Gerek oral antiviraller gerekse pegile interferonlar histolojik düzelme (HİA indeksinde ≥ 2 puan azalma ve veya fibrozisde ilerleme olmaması) sağlayabilmektedir. 1 yıllık tedavi ile histolojide düzelme oranları HBeAg (+) hastalarda %38-74 arasında olurken, HBeAg (-) hastalarda histolojik iyileşme % 48-72 vakada sağlanabilmektedir. Pegile interferonlar ile tedavi edilen hastalarda tedavinin kesilmesinden sonrada HBeAg serokonversiyonu (2. yılda %28-32, 3. yılda %35) ve HBsAg kaybı görülebilmektedir. Oral antivirallerin tedavi süresi uzadıkça virolojik cevap, HBeAg serokonversiyonu

ve HBsAg kaybı daha fazla gözükmetedir(9).

Pegile interferonlar kronik hepatit B tedavisinde 2001 yılından beri kullanılmaktadır. Diğer antiviraller ile kıyaslandıklarında daha yüksek oranda HBeAg ve HBsAg kaybı sağladıkları bildirilmesine rağmen pahalı olmaları ve tedavi sırasında meydana getirdikleri yan etkileri dezavantajlarıdır (10-12). İnterferon, kronik hepatit B tedavisinde yaklaşık olarak iki dekattan beri kullanılan, etkisini antiviral ve immünomodülatör olarak gösteren bir ilaçtır. Yang ve arkadaşları'nın meta analizinde de birçok kontrollü klinik çalışma birlikte değerlendirilerek interferonla HBV DNA negatifleşmesi, HBeAg kaybı ve aminotransferazlarda normal değere ulaşma açısından %35'e varan başarı oranı sağlandığı görülmektedir (13). Daha önce yapılan çalışmalarda Peg-IFN tedavisine yanıtı olumlu yönde belirleyen faktörlerin tedavi öncesi serum HBV DNA düzeyinin düşük olması, ALT seviyesinin yüksek olması, Hepatit B virüsünün A veya B genotipine sahip olunması, ileri yaşta HBV ile karşılaşılması, orta veya şiddetli karaciğer nekroinflamasyonunun bulunması ve kadın cinsiyet olduğu gösterilmiştir.

Tedavi yanıtını olumsuz etkileyen faktörlerin ise tedavi öncesi serum HBV DNA düzeyinin yüksek olması, ALT

seviyesinin düşük olması, HBV C veya D genotipine sahip olunması, erken yaşta HBV ile enfekte olmak, erkek cinsiyet, karaciğer nekroinflamasyon skorunun düşük olması ve prekor veya kor mutantla enfekte olunması olduğu öne sürülmüştür (14,15).

Viral yükü yüksek olan hastalarda (HBV DNA $\geq 2 \times 10^6$ IU/ml) potent ilaçlar (tenofovir veya entekavir) tercih edilmelidir. Viral yükü düşük (HBV DNA $< 2 \times 10^6$ IU/ml) olan hastalarda herhangi bir oral antiviralle tedaviye başlanabilir. Tenofovir ve entekavirin direnç ve antiviral etkinlik yönünden daha avantajlı oldukları göz önünde bulundurulmalıdır. Lamivudin veya telbivudin ile tedaviye başlanan hastalarda tedavinin 24. haftasında HBV DNA > 50 IU/ml olanlarda tenofovir veya entekavire geçilebilir. Entekavire geçilmeden önce antiviral direnç analizi yapılması uygundur (10).

Bizim tedavimizde Pegile-interferonla sağlanan başarının nedeni olarak uygun hasta grubunun seçilmiş olacağı düşünüldü. Bunun yanı sıra HBV genotip D virüsünün ülkemizde predominat olduğu ve pegileinterferon tedavisine yanıtı olumsuz etkilediği düşünülecek olursa, bölgemizde genotip çalışmasının yapılması tedavi yanıtındaki başarının yüksekliğinin sebebini açıklamada yardımcı olabilir. Bununla beraber oral antivirallerle kıyaslandığında yan etki ve hasta memnuniyeti göz önüne

alındığında oldukça zahmetli bir seçenek olmasına rağmen tedavi süresinin kısa ve sınırlı olması bu seçeneği avantajlı hale getirmektedir. Uygun hasta grubu seçildiğinde de tedaviye yanıt oranları başarılı olduğunu göstermektedir. Oral antiviraller hızlı HBV DNA negatifliğini sağlaması, kolay kullanım ve az yan etki nedeni ile avantajlı görünse de tedavi süresindeki belirsizlik ve HBsAg serokonverisyon oranının düşük olması dezavantaj olarak değerlendirilmektedir. Tüm bunlar değerlendirildiğinde Kronik hepatit B' de uygun hasta grubunda Pegile interferonlar ilk seçenek olarak değerlendirilmelidir.

Kaynaklar

1. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat.* 2004;11:97- 107.
2. European Association For The Study Of The Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol.* 2009;50:227-42.
3. Çakaloğlu Y, Ökten A. Hepatit B: Ulusal uzlaşma toplantı metinleri. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2003; s. 1- 11.
4. Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Dusheiko G, et al. Therapeutic strategies in the management of patients with chronic hepatitis B virus infection. *Lancet Infect Dis.* 2008;8:167-78.
5. Liaw YF, Leung N, Guan R, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2005 update. *LiverInt.* 2005;25:472-89.
6. II. Viral Hepatit Tanı ve Tedavi Rehberi Kitapçığı; Kasım. 2007.
7. Ural O, Sayan M, Akhan S, et al. Türkiye'de ilk kez saptanan Hepatit B Virus Genotip H Enfeksiyonu Olgusu. *Mikrobiyoloji Bul* 2013; 47(3): 550-555.
8. Chen CJ, Iloeje UH, Yang HI. Long-term outcomes in hepatitis B: The REVEAL-HBV study. *Clin Liver Dis.* 2007; 11(4): 797-816.
9. Türkiye Kronik Viral Hepatit Tanı ve Tedavi Rehberi. 2015;14-16.
10. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J ViralHepat.* 2004;11:97- 107.
11. European Association For The Study Of The Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol.* 2009;50:227-42.
12. Tabak F, Balık İ, Tekeli E. Pegilasyon teknolojisi, B tipi kronik hepatitin güncel tedavisi. *Viral Hepatit Ohan Matbaası;* 2005. s. 199-231.
13. Yang YF, Zhao W, Xia HM, Zhong YD, Huang P, Wen J. Longterm efficacy of interferon alpha therapy on hepatitis B

viral replication in patients with chronic hepatitis B: A meta-analysis. *Antiviral Res.* (In Press)

14. Marcellin P, Lau GK, Bonino F, et al. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-

negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 2004;351:1206-17

15. 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. A meta-analysis. *Ann Intern Med.* 1993;119:312-23.

