

Hepatit B Tedavisi

Berna EVRANOS, Selim KARAYALÇIN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara

Dünya çapında yaklaşık 350 milyon kişi hepatit B virusu ile kronik olarak infektedir (2). Amerika Birleşik Devletlerinde yaklaşık 1.25 milyon hepatit-B taşıyıcısı var (6 aydan uzun süre HBsAg+liği) (3,4). Bu sayı Türkiyede 3.5 milyon kişidir. HBV taşıyıcılarında siroz, hepatik dekompanzasyon ve hepatoselüler kanser (HSK) gelişim riski artmıştır (5). Bununla beraber çoğu taşıyıcıda kronik hepatit-B nedeniyle hepatik komplikasyon gelişmemekte, yaşam boyu taşıyıcıların ancak %15-40'ında ciddi sekeller kalmaktadır (6).

Bu makalede; HBV ile kronik infekte kişilere yaklaşım ve kronik hepatit- B tedavisinden bahsedeceğiz. KC transplantasyonu için bekleyen hepatit-B pozitif hastalara yaklaşım ve posttransplant hepatit-B rekürrensini önleyecek tedavi yaklaşımıları bu makalede yer almamaktadır (7).

Kronik hepatit B tedavisinin amacı;

HBV replikasyonunu baskılayarak (HBV virüsü ilaçların etki etmediği cccDNA formunda hepatosit çekirdeği içinde bulunur ve hepatit C'den farklı olarak elimizdeki ilaçlar ile eradikasyonu imkansızdır) kronik hepatit, siroz, HSK (hepatoselüler kanser) ve KC yetmezliğinin progresyonunu geciktirmek veya engellemektir.

Tedavi yanıtı parametreleri;

1. Biyokimyasal yanıt: 1-2 ay ara ile yapılan en az 3 ALT'nın normal seviyelerde seyretmesidir, hızla başlar ve genelde DNA yanıtı ile paraleldir.

2. Virolojik yanıt: Tedaviye başlanması sonrası 1-6 ay içinde serum HBV-DNA'nın önce 2 log daha sonra ölçülemeyecek seviyeye (<50 IU/mL) gelmesidir. Kalıcı bir parametre olmayıp değişebileceğinden 3-6 ay ara ile takip edilmelidir.

3. Histolojik yanıt: Tedavi ile nekroinflamatuar aktivite skorunun ≥2 puan ve fibrozis skorunun ≥1 puan azalmasıdır. En geç (yıllar içinde) gelişen yanıttır (8, 9).

4. HBeAg total serokonversiyon: Tedavi öncesi HBeAg pozitif, ALT yüksek, HBV-DNA pozitif olan bir hastanın kalıcı (en az 6 ay süre ile) olarak HBeAg negatif, ALT normal ve HBV-DNA negatif olması halidir. Bu durum immunolojik hasarın duraklaması anlamına gelir. Bu duraklama hangi şekilde (spontan, nükleozid analogları ve IFN'lar) oluşursa oluşsun, farklı oranlarda zamanla bozulup tekrar aktif immunolojik hasar dönemine geri dönebileceğinden hastalar dikkatli takip edilmelidir.

5. HBsAg serokonversiyon: HBsAg'nin negatif olup HBsAb gelişmesidir. Bu her zaman ALT ve DNA yanıtı ile paraleldir. En kalıcı fakat en az oluşan değişikliktir. Ancak ağır immun supresyon durumlarında tekrar bozulabilir.

1. KİMLERİ TEDAVİ EDELİM?

Tedavinin amacı karaciğerdeki inflamasyonu baskılayıp siroza gidişi geciktirmek ve zaman kazanmaktadır. Burada belirleyici parametre immun sistemin verdiği reaksiyondur.

a. Optimum immun cevap: HBV'ye optimum bir immun cevap verip vücuttan virusun atılmasını sağlayan sağlıklı bir immun sistem varlığında kronik karaciğer hastalığı zaten oluşmaz, ilaç tedavisi gerekmeyez.

b. Suboptimal immun cevap: Suboptimal immun reaksiyon ile devamlı olarak virus ile immunolojik mücadele vardır fakat bir türlü virus eridiğe edilemez. Bu arada virus ile hepatositi ayırt edemeyen immun sistem kronik inflamasyon şeklinde yanıt ve karaciğerde de sekellere sebep olur. Bu noktada çabalamakta olan immun sisteme yardımcı olabilen zayıf ilaçlarımız ile %20-30 başarı elde edebiliyoruz.

c. Immun tolerans: Immun sistem virus ile mücadele etmemektedir. Bu noktada zaten zayıf olan ilaçlarımızın ek bir katkısı olmamaktadır, ilaç tedavisi gerekmeyez.

d. Aşırı immun cevap: Fulminan karaciğer yetmezliği ile giden bu grupta virus eradikasyonu ile parallel hepatosit eradikasyonu da olduğundan tedaviye gerek kalmaz!

Dolayısıyla "HBV'ye bağlı inflamasyonun" olmadığı hastaların tedavisi şu anda elimizdeki ilaçlar ile mümkün değildir. "HBV'ye bağlı inflamasyonun" varlığını göstermek için rutin pratikte kullandığımız 2 indirekt (ALT ve serum HBV-DNA) ve bir direkt (karaciğer biyopsi) parametre vardır.

Karaciğerdeki inflamasyonun varlığı indirekt olarak serum ALT ile kolayca anlaşılır ancak serum ALT takibinde bazı sorunlar vardır. Serum ALT ile karaciğer histolojisi arasında linear korelasyon yok-

tur, yani ALT'nin yüksek olduğu vakalarda problem yokken 1-2 katı hafif ALT yüksekliklerinde ciddi karaciğer hasarı histolojik seviyede olabilir ve bu özellikle sirotik hastalarda daha sık izlenir. İkinci problem ise HBV dışındaki bazı sebeplerin (en sık steatohepatit, sonra ilaçlar ve diğerleri) de ALT'yi artıratabileceğidir. Bu diğer sebeplerin ekarte edilmesinde ve gerçek hasar hakkında bilgi vermesi açısından karaciğer biyopsisi altın standarttır.

"*HBV'ye bağlı inflamasyon*" takibinde serum HBV-DNA da indirekt bir yöntemdir. Genel prensip olarak tek başına HBV-DNA seviyeleri açısından bakıldığından $\geq 10^5$ log üzerindeki değerlerin inflamasyondan sorumlu olacağı kabul edilirken bu değer özellikle sirotik (hepatosit sayısının azalmasının viral kinetiğe etkisi) hastalarda 10 (3-4) seviyesine çekilmelidir. Diğer taraftan immün tolerant hastalarda da HBV-DNA ne kadar yüksek olsa bile tek başına dikkate alınmamalıdır.

Mevcut ilaçlarımızın (IFN ve nukleozid analogları) mücadele etmekte olan immun sistemin varlığında daha etkili olduğu prensibi göz önünde tutulduğunda 3 parametreden (serum ALT, serum HBV-DNA ve karaciğer histolojisi kombinasyonu) aldığımız dataların ışığında tedaviye ihtiyacı olan ve en çok faydalananabilecek hastayı en doğru şekilde seçmek mümkün olacaktır. Bu noktada biyopsinin riskli olduğu vakalarda (sirotik, ileri kronik böbrek hastaları, amiloidoz, hemofili, orak hücreli anemi, PT ≥ 16 sn ve PLT $\leq 75,000$) tedbirli olmayı unutmamalıyız.

Tüm HBV hastalarının Türkiye'de %20-30 kadarı HBeAg+ [viral replikasyon daha yüksek, hastanın yaşı (30) ve hastalığın erken dönemi], diğerleri ise HBeAb+ [viral replikasyon daha düşük, hastanın yaşı (40) ve hastalığın daha geç dönemi] gruptadır. HBeAg+ grupta %10-20 siroz görülürken spontan remisyon %15-30'dur ve IFN cevabı daha yüksektir (%35). HBeAb+ grupta ise %30-40 siroz ilk tanıda varken, spontan remisyon çok azdır (%6) ve IFN cevabı genelde düşüktür (%10). Nukleozid analogları ile tedavi HBeAg+ grupta stabil serokonversiyon oluşunca kesilirken, HBeAb+ grupta belki de süresiz (HBsAg- veya direnç gelişene kadar) verilecektir.

Her ne kadar nükleozid analogları arasında HBeAg serokonversiyonu açısından fark (ortalama %20) yoksa da viral direnç gelişimi açısından farklar vardır. Bu farklılıklardan dolayı hastalar bu iki serolojik alt grupta detaylı olarak incelenecaktır (Şekil 1).

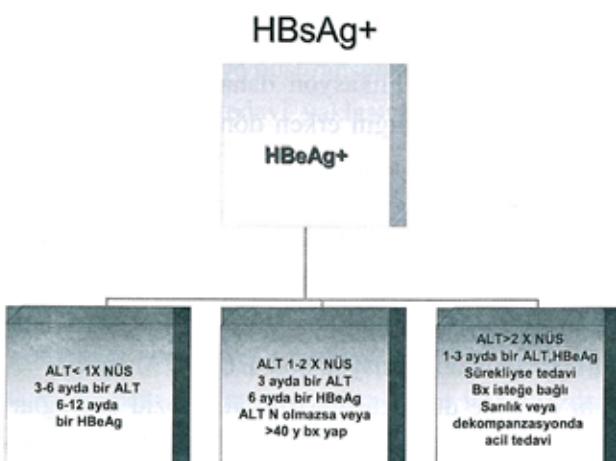
1. HBeAg+ grup (Hastalarımızın %20-30 kadarı)

1-a) HBeAg+ HBV DNA>20,000 IU/mL ALT <2XNÜS (normalin üst sınırı)

Tedavinin etkinliği düşük olacağından ALT yükseleme kadar ($ALT > 2$ NÜS) hastayı izlemek tavsiye edilmektedir. Ancak zeminde yatan karaciğer hasarı ile ri ise bu hastanın aleyhine olacaktır. Bundan dolayı ALT sürekli 1-2XNÜS ve/veya hasta 40 yaşından büyükse ve ailede HCC hikayesi varsa karaciğer biopsy'si (Kc-bx) yapılmalıdır. HBV DNA>20,000 IU/mL ve Kc-bx sonucunda orta veya ciddi inflamasyon veya anlamlı fibrozis varsa tedavi etmek gereklidir.

1-b) HBeAg+ HBV DNA>20000 IU/mL ALT>2XNÜS

Hasta ilk defa görülmüş ise ve bulgular (klinik + laboratuvar + görüntüleme) siroz düşündürmüyorsa 3-6 ay izle, spontan HBeAg kaybı olmazsa tedavi et. Kompanse ise tedavi öncesi Kc-bx düşün (hastalığın karaciğerde yaptığı hasarın şiddetini belirlemek amacıyla, tanı koymak için değil). İkter veya klinik dekompanzasyon varsa hiç beklemeden tedavi etmek gereklidir.



Şekil 1. HBeAg-pozitif HBV taşıyıcılarında takip algoritması

İnterferonlar (IFN) (s-IFN- α / peg-IFN- α) ve nükleozid analogları (NA) [Lamivudine, Adefovir, Entecavir ve Telbuvidine (LdT)] başlangıç tedavisi olarak kullanılabilir. Hangi ilacın seçileceği konusunda kesin kural yoktur. Her ilacın avantajları ve dezavantajları tartışarak doktor hastası için karar vermelidir. İnterferonların avantajı viral direnç olmaması ve sınırlı bir tedavi süresi olması iken, dezavantajı çok sayıda yan etki ve maliyetidir. NA'ların avantajı ise daha ucuz ve çok az yan etkilerinin olmasıdır, ancak bunlarda da ilaç direnci en ciddi sorundur. NA'ları içinde en az yan etkisi, en ucuz ve en uzun güvenirlilik profili bulunan lamivudine (LAM)'dır. Bundan dolayı ülkemizdeki hasta sayısı da düşünülecek olursa belki ilk tercih olabilir. Ancak viral direnç sorunun riskli (zeminde siroz, karaciğer yetmezliği, ağır immun supresyon durumları ve transplantasyon) olabileceği vakalarda viral direncin daha az olduğu Adefovir (ADE) ve Entecavir (ENT) gibi diğer NA'ları ön plana çıkarılmalıdır.

Dekompanse hastalarda IFN grubu ilaçlar tercih edilmemelidir.

Tedaviyi sonlandırma noktası total HBeAb serokonversiyondur.

Tavsiye edilen ve dokümant edilmiş tedavi süreleri;

IFN- α : 16 hafta

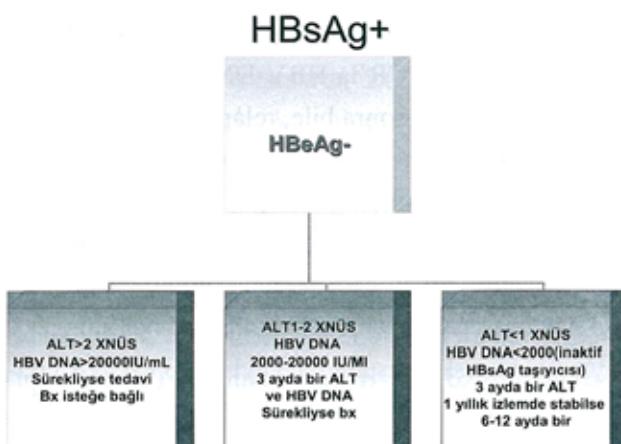
Peg IFN- α : 48 hafta

LAM/ADV/ETV/LdT: HBeAg serokonversiyon olanına kadar, minimum süre 1 yıl, serokonversiyonun kalıcılığının sağlanması bakımından serokonversiyon sonrası en az 6 ay daha idame tedavisi verilmelidir (Şekil 2).

2. HBeAg- grup (Hastalarımızın %70-80 kadarı)

2-a) HBeAg-, HBV DNA>20,000 IU/mL ALT>2XNÜS:

Tedavi sonlanımı için standart bir nokta yoktur. Tedavi süresi s-IFN- α /Peg IFN- α için 1 yıldır. LAM/ADV/ETV/LdT için 1 yıldan uzun, belki de hayat boyu tedavi gerekebilir.



Şekil 2. HBeAg-negatif HBV taşıyıcılarında takip algoritması

2-b) HBeAg-, HBV DNA:2,000 – 20,000 IU/mL ALT 1-2XNÜS

Kc-bx yap, sonuçta orta veya ciddi nekroinflamasyon veya anlamlı fibrozis varsa tedavi et.

2-c) HBeAg-, HBV DNA<2,000 IU/mL ALT<1XNÜS

İzle ve HBV DNA veya ALT daha yüksek olursa tedavi et.

2-d) HBeAg+/-, saptanabilir HBV DNA olan sirozlu hastalarda:

Kompanse: HBV-DNA>2000 IU/ml ise nükleozid analogları ile tedavi ver.

HBV-DNA<2000 IU/ml + ALT yüksekse (>2 NÜS) nükleozid analogları ile tedavi ver.

Dekompanse: Transplant merkezi ile bağlantı kur, LAM(/LdT) + Adefovir veya entekavir başla.

2e: HBeAg+/-, saptanamayan HBV DNA olan sirozlarda:

Kompanse: İzle

Dekompanse: Transplant merkezine yönlendir, nükleozid analogları ile tedavi ver.

2-TEDAVI SEÇENEKLERİ

2-a) INTERFERON- α (IFN)

Interferonlar standart (s-IFN- α) ve pegile (Peg-IFN- α) formda bulunurlar. Antiviral, antiproliferatif, im-

munmodulator etkileri vardır. HBV replikasyonunu baskılamada ve KC hasarını azaltmada etkilidirler. Tedavi öncesi yüksek ALT (>2 NÜS), düşük HBV DNA; IFN tedavisine yanıtın en iyi göstergeleridir (10-12).

Doz

s-IFN- α erişkinlerde 5 MÜ/gün veya 10 MÜ 3 ke-re/7 gün dozlarında, çocuklarda 6 MÜ/m², max: 10 MÜ 3 kere/7 gün olarak sc uygulanmaktadır.

Süre

HBeAg+ hastalarda 16-32 hafta, HBeAg- hastalarda en az 12-24 ay tedavi önerilmektedir (13).

PegIFN- α :

Proteine polietilen glikol bağlanması (pegilasyon) iş-leme ile elde ediliyor. IFN'un, sc injeksiyon sonrası emilim hızını ve proteinin imunojenik etkisini azaltı-yor, renal ve selüler klirensini yavaşlatıyor.

HBeAg+ kronik hepatit: 180 mcg/hafta 48 hafta çal-ışmaları var. 90 mcg/hafta 24 hafta tedavisi de aynı etkin sonucu veriyor olabilir (faz-II faz-III çalışma-ları devam ediyor) (14-15).

HBeAg- kronik hepatit: 48 hafta< tedavi gerekiyor. s-IFN- α ile karşılaştırıldığında; uygulaması daha ko-lay daha iyi viral supresyon yapmakta, ancak etkinlik s-IFN- α ile benzerdir.

HBeAg+ hastalarda: ALT yüksekliği s-IFN ve peg-IFN tedavisinde serokonversiyon olacağını gösteren en iyi bağımsız prediktördür. Yüksek histolojik akti-vite, düşük HBV-DNA düzeyi, genotip A ve B ile enfeksiyon (genotip C ve D'ye göre daha iyi cevap) diğer bağımsız iyi cevap prediktörleridir (11, 12, 16). HBeAg- hastalarda tedaviye yanıtı gösterecek pre-diktör yoktur. Türkiyedeki hastalar genotip-D dir.

IFN Yan Etkileri

s-IFN ve peg-IFN benzer yan etkileri vardır. En sık İnfluenza benzeri hastalık; ateş, döküntü, baş ağrısı, miyalji enjeksiyondan 4-6 saat sonra görülmektedir ve zamanla hastalar buna alışmaktadır. Yorgun-luk, anorexia, kilo kaybı, saç dökülmesi (tedavi baş-lamasından 3 ay sonra) şikayetleri zamanla çıkar.

IFN- α daha çok nötropeni (<1000), trombositopeni (<50,000) şeklinde miyelosupresyon yapabilir. Hastaların %30-40’ında ALT yüksekliği olur. Bu özellikle HBeAg+ vakalarda tedaviye yanıt lehine olumlu bir gösterge olsa da siroz olanlarda dekompanzasyona neden olabilir. En çok korkulan yan etki emosyonel labilité, anksiyete, irritabilite, depresyon ve intihara eğilimdir ve hikayesinde psikiyatrik problemleri bulunan hastalar mutlaka psikiyatri desteğinde tedavi edilmelidir. Otoantikor oluşumuna yatkınlık artar ancak bu çoğu hastada klinik hastalık şeklinde ilerlemez. Ancak yine de tedavi gerektiren hipo ve hiper tiroidiler görülmüştür. Nadiren retinal değişiklikler ve görme bozuklukları görülmektedir.

2-b) NÜKLEOZİD ANALOGLARI

2-b-1) LAMIVUDINE (EPIVIR-HBV, 3 TC) (LAM)

LAM monoterapisi HBV replikasyonunu baskılamada ve KC hastalığını iyileştirmede etkindir. 1 yıllık LAM tedavisi sonrası HBeAg serokonversiyon oranı, 16 hafta s-IFN- α kullanımı ile benzer ancak 1 yıllık peg-IFN- α tedavisinden daha az etkilidir. IFN- α ’ya yanıtız olanlarla, tedavi-naif hastalarda benzer yanıt gelişiyor. Optimal tedavi süresi belli değildir.

a. **HBeAg+ kronik hepatit-B:** Tedavi sonlanımı için önemli nokta HBeAg serokonversiyonudur (17-19)

Tedavi süresince 3 ayda bir KCFT, 3-6 ayda bir HBV DNA, 1 yıllık tedavi sonunda da HBeAg ve HBeAb bakılmalıdır. Serokonversiyon olanlarda tedaviye 6 ay daha devam edildikten sonra lamivudin kesilmelidir. Tedavi sonrası 3-6 ayda bir HBV DNA, HBeAg, HBeAb takibi yapılmalıdır ve nüks halinde tekrar lamivudin başlanması etkilidir. 1 yıllık tedavi sonrasında serokonversiyon olmayanlarda tedaviye devam edilmeli ancak rezistans mutantlara dikkat edilmelidir. Genelde önce virolojik kırılma (HBV-DNA’nın negatif iken tekrar pozitifleşmesi) ve bundan 3-6 ay sonra ALT yükselmesi oluşur. LAM direncinde ilk tercih ADE olmalıdır. İdeal yaklaşım LAM devam ederken tedaviye ADE eklenmesidir. Bu yaklaşım LAM yerine tek başına ADE verilmesi halinde çıkabilecek ADE rezistansını belirgin azaltır. ADE dışında ENT kullanılabilir ancak LdT kullanılmamalıdır.

b. **HBeAg- kronik hepatit-B:** Tedavi sonlanım zamanı belli değildir. PCR’la HBV-DNA ölçülemeyecek değerlere indikten sonra bile, relaps ihtiyimali yüksektir (%80-90). Uzun süre tedavi gerektirmesi nedeniyle LAM tedavisi sırasında direnç açısından hastalar dikkatli takip edilmelidir, bu durum özellikle zeminde kompanse sirozu olan hastada direnç çıkışması ile dekompanse hale geçmesi halinde çok risklidir. Dolayısıyla bu riskli hastalarda 3 aylık HBV-DNA takibi şarttır ve biyokimyasal kırılma olmadan virolojik kırılma gelişmesi halinde hemen ilaç eklemesi yapılmalıdır.

1 yıllık kullanım sonrası %60-70 hastada HBV-DNA düzeyi PCR’la ölçülemeyecek değerlere düşüyor (20-23). Ancak tedavi kesilince %90 hastada relaps oluyor (24). Tedavi süresini uzattıkça rezistan mutantlar arttığı için yanıt oranı azalıyor. Tedavi süresi rezistan mutantlar artsa da 1 yıldan uzun olmalıdır. HBeAg+ hastalarda tedavi süresi uzadıkça serokonversiyon ihtiyimali artmaktadır (25-28). Ancak LAM rezistans mutant miktarı da kullanım süresiyle orantılı olarak artıyor (1.yıl %14, 2.yıl %38, 3.yıl %49, 4.yıl %66, 5.yıl%69) (17-19, 27, 28). Uzun tedavi süresi, tedavi öncesi yüksek HBV-DNA değeri, tedavi başladıkten sonra izlemde yüksek HBV-DNA değeri (6 aylık tedavi sonrası >200 IU/mL) olan hastalarda LAM-rezistans mutasyon görülme oranı artıyor (28, 33).

Ileri derecede fibrosis olanlarda ve kompanse sirozluarda LAM kullanımını sonrası klinik yanıt mevcuttur. Dekompanse sirozda LAM tedavisi iyi tolere ediliyor, KC hastalığının stabilizasyonunu veya iyileşmesini sağlıyor ancak bu stabilizasyon tedavi başladıkten ancak 6 ay sonra kendini gösteriyor (29-32).

Tedavi sırasında ciddi ama nadiren rastlanan pankreatit ve laktik asidoz görülmekle beraber yan etki profili en iyi olan ve en uzun süreli denenen ilaç olmasına tıbbi NA’lar içindeki en emin ilaçtır.

Renal fonksiyonları normal olanlarda önerilen doz 100 mg/gündür. Renal fonksiyon azaldıkça (kreatinin klirens<50 mL min) doz azaltımı yapılmalıdır.

Çocuklarda 3 mg/kg/gün olup max: 100 mg/gün, HIV ile koinfekte olanlarda 2x150 mg/gün (diğer retroviral tedavilerle kombine) dozlarında önerilmektedir.

Kısa süreli immun süpresyon (steroid tedavileri, kanser kemoterapileri), her türlü transplantasyon sonrasında ve çeşitli ilaçlar kullanımı (cyclosporin, tacrolimus, MTX, Immuran, monoklonal Ab ile immun supresyonlar) durumlarında HBsAg pozitif olan hastalarda ALT normal, HBV-DNA negatif olsa bile profilaktik olarak LAM başlanmalı ve bu durum ortadan kalktıktan sonra 6 ay daha LAM devam edilmelidir. Bu şekilde profilaksi ile, ortaya çıkabilecek hepatit alevlenmesi (genelde immun supresyon sırasında HBV-DNA yükselir ve immun supresyonu kesilmesinden 1-3 ay sonra immun alevlenme yani hepatit olur) önlenmelidir.

2-b-2) ADEFOVIR DIPIVOXIL (bis-POM,PMEA, Hepsera) (ADE)

Kronik hepatit-B'li hastalarda primer monoterapi olarak ve LAM-rezistan hastalarda kullanılır. Tüm LAM-rezistan mutant tiplerinde anlamlı klinik düzelme ve HBV-DNA'da baskılama sağlar. HBeAg+ ve HBeAg- hastalarda ADE monoterapi (10 mg 48 hafta) ile HBV-DNA düzeyinde 103-104 log azalma saptanabilmektedir. Ancak bu ENT, Ldt ve LAM monoterapisinde görülen azalmadan (10^5 - 10^7) daha zayıftır.

HBeAg+ olan hastalarda 10 ve 30 mg/gün dozlarının karşılaştırıldığı geniş plasebo kontrollü çalışma mevcut (34). 30 mg/gün dozunda daha yüksek bir HBeAg serokonversiyonu mevcut ancak fark istatiksel olarak anlamlı değil ve 30 mg/gün dozda alan hastaların %8'inde serum kreatinininde artış mevcut. HBeAg+ hastalarda serokonversiyondan en az 6 ay sonrasına kadar tedaviye devam edilmeli ve serokonversiyonun yerleştiği 2-3 ay ara ile yapılan iki tetkik ile gösterilmelidir.

HBeAg- hastalarda tedavi sonlanma noktası bilinmemektedir, muhtemelen tüm NA'larda olduğu gibi HBsAg negatifleşene ve/veya direnç gelişene kadarır.

Tedavi öncesi yüksek ALT değerleri olan hastalarda serokonversiyon daha sıktır. Tedavi süresi uzadıkça HBeAg serokonversiyon oranı artmaktadır ve bu düşük ilaç direnciyle ilişkilidir. ADE-rezistan mutantlar 1. yılda %0 iken 2, 3, 4 ve 5. yıllarda sırasıyla %3-11-18 ve 29'a çıkarıyor (35). ADE-rezistan HBV mutantları LAM ve ENT duyarlıdır. LAM-rezistan kronik hepatit-B lerde, ADE monoterapisi ile LAM kombine tedavisinin HBV-DNA baskılama oranları benzerdir. Ancak LAM-rezistan hastalarda, ADE direncini azaltmak üzere LAM ile kombine kullanılmalıdır.

LAM-rezistansı gelişmiş dekompanse KC hastalarında ADE etkinliği gösterilmiştir. ADE, ilaç direnci az olduğundan transplant hastalarında artan oranda 1. basamak tedavi olarak kullanılmaya başlanmıştır ancak ADE antiviral etkisi yavaş (6 aydan sonra) görülür ve hastaların %25 inde primer cevapsızlık izlenir (36).

ADE iyi tolere edilen bir ilaç olup en sık yan etkisi; asteni, baş ve karın ağrısıdır.

ADE alanlarda düzenli renal fonksiyon takibi gereklidir ancak 10 mg/gün tedavi dozunda renal toksisite nadirdir.

2-b-3) ENTECAVIR (ENT)

LAM, LdT ve ADE den daha potent (HBV-DNA'da 10^{6-7} log azalma yapar) ve LAM- rezistan HBV mutantlarda da etkilidir (wild-tipden daha az). Şu anda piyasadaki hem en güçlü hemde en az direnç (4 yılda %1) gösteren, bunun karşılığında da en pahalı olan NA'dur.

a). **HBeAg+:** 715 hasta içeren 48 haftalık 100 mg/gün LAM ve 0,5 mg/gün ENT tedavisinin karşılaştırıldığı faz III çalışma mevcuttur.

48. haftada ENT tedavisinde histolojik, virolojik ve biyokimyasal yanıt LAM tedavisine göre anlamlı olarak yüksek. Ancak HBeAg serokonversiyon oranları iki grupta benzer (%21 ve %18) (37). 1.yılda HBeAg serokonversiyonu olup 48. haftada tedaviyi bitirenlerin %70inde HBeAg- olarak kalmaktadır (37, 40).

Konsolidasyon tedavisini içeren bir faz III çalışma henüz yoktur.

b). HBeAg- hastada: 648 hasta içeren 48 haftalık 100 mg/gün LAM ve 0.5 mg/gün ENT tedavisinin karşılaştırıldığı faz III çalışma mevcut. 48. haftada LAM ile karşılaşıldığında ENT grupta anlamlı olarak yüksek histolojik, virolojik ve biyokimyasal yanıt var (38).

Dekompanse sirozda entekavir tedavisinin etkinlik ve güvenlik çalışmaları devam ediyor.

LAM-refrakter veya dirençli HBV'yi baskılamada daha yüksek dozla (1 mg/gün) etkilidir (39). ADE-rezistan vakalarda da 1mg doz verilmelidir.

Tedavi süresi bilinmiyor. Ancak 1. yılda tedavi sonlanırsa çoğunda relaps oluyor.

ENT geçildiğinde, LAM kesilmelidir.

In vitro çalışmalar ENT-rezistan mutantların ADE duyarlı olduğunu gösteriyor. Fakat ENT dirençli HBV'de ADE etkinliği hakkında az klinik bilgi mevcuttur.

Nükleosid-naif hastalarda günlük tedavi dozu 0.5 mg'dır.

LAM-rezistan hastada doz 1 mg/gün'dür

HBeAg serokonversiyon oranı, tedavi öncesi yüksek ALT değerlerinde daha fazladır (41). Klinik çalışmalarda LAM ile benzer güvenlik profili mevcut, ancak yüksek dozlarda rodentlerde tümör yapıcı etkisi vardır (37, 38, 40).

2-b-4) TELBIVUDINE (Tyzeka, LdT)

LAM'den daha potentdir. HBV-DNA'yı ADE'den daha iyi baskılar. Tedaviye direnç riski yüksek ve LAM-rezistan mutantlara çapraz - direnç vardır. LAM'dan daha az direnç gelişiyor. 1 yıllık tedavi sonrasında direnç görülmeye ihtimali artıyor. Creatinin kinase artımı ve beraberinde görülebilen miyopati diğer NA göre daha yüksektir.

Tedavi dozu oral 600 mg/gündür.

HIV'e karşı etkinliği yoktur.

3. ANTİVİRALLERE CEVAPSIZLIK

Anti-virallere karşı cevapsızlık "primer virolojik cevapsızlık" ve "virolojik kırılma" şeklinde iki ayrı

HBV tedavisinin avantaj ve dezavantajları

IFN	Lamivudin	Adefovir	Entecavir	Tebivudine
Parenteral	Oral	Oral	Oral	Oral
Kısa süre	Uzun süre	Uzun süre	Uzun süre	Uzun süre
Uzun ömrü yanıt	%25 hastada yanıtsız Rez mut yok	%25 hastada yanıtsız 1.Yıl %15-30 5.Yıl %70	Lamivudinden daha potent LAM-R mut etkili HBV DNA 4-5 Log	Lamivudinden daha potent LAM-R m etki HBV DNA 5-7 Log
Sık Yan etki		Yüksek dozda nefrotoksitesi 3.Yıl %<1	Yüksek dozda Sıçanlarda car	
17568/21504Y TL/yıl	1830 YTL/yıl	11259 YTL/yıl	10596 YTL/yıl	

Kronik hepatit B tedavileri karşılaştırma tablosu

şekilde ortaya çıkar. Hepatit-B virusu farklı tipleri tedavi öncesi bir arada vücutta bulunur ve bunların hepsinin oluşturdukları ortak havuzdaki HBV-DNA serumda ölçülür. NA ile tedaviye başladıkten sonra zamanla çeşitli ilaçlara dirençli olan ve çok az sayıda bulunan HBV tipleri havuza hakim olur ve bunun belirtisi olarak önce tedavinin başında HBV-DNA düşer ve/veya ölçülemeyecek hale gelir sonra tekrar yükselmeye başlar. Bu seçilen dirençli HBV'ler her ilaçta farklı olabilir. LAM ve LdT ile en fazla direnç saptanırken ADE ile daha az ve en az ENT ile direnç gösterilmiştir.

Antiviral cevapsızlık göstergeleri:

1. Virolojik kırılma (breakthrough)

İlk göstergesi olup önceden virolojik yanıt gelişmiş kişide HBV DNA>1 log (10 kat) artmasıdır.

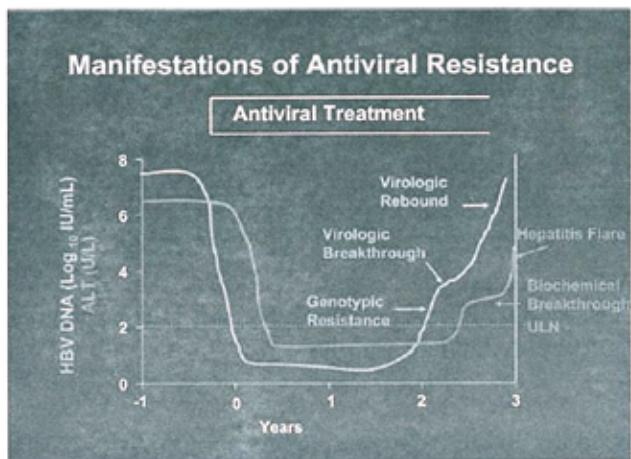
2. Biyokimyasal kırılma (breakthrough) (ALT artışı)

Tedavi ile normalize olmuş ALT'nin, tedavi devam ederken tekrar yükselmesidir.

3. Primer virolojik cevapsızlık

İlaç tedavisinin 3. ayında HBV-DNA'da beklenen (>1 log) düşüşün olmamasıdır.

Virolojik kırılma biyokimyasal kırılmadan ayırt edilebilir. Virolojik kırılma önce saptanabilir (Şekil-3). Böylece hepatik alevlenmeler ve hepatik dekompanzasyon erken tanınır ve önlenebilir. Bu durum özellikle zeminde sirozu olan hastalar için çok kritik olup bu



Şekil 3. Antiviral rezistan HBV mutantlar ortaya çıarken sırayla oluşan HBV DNA ve ALT düzeylerindeki değişiklikler

grup hastalarda virolojik kırılma gelişikten hemen sonra biyokimyasal alevlenme beklemeden ilaç değiştirmek tavsiye edilir. Kombine tedavinin viral direnci azaltmada etkisi HIV'de gösterilmiştir, ancak HBV'de kanıtlanmış durum yoktur.

4-DİĞER TEDAVİLER

4-a) Tenofovir (Viread)

HIV tedavisinde de tekli viread ve emtricitabin ile kombine formuyla (truvada) etkilidir. Yapısal olarak adefovire benzer.

Daha az nefrotoksik olduğu için 300 mg/gün dozda kullanılabilir ve 10 mg/gün kullanılan adefovirden daha potentdir. Genellikle iyi tolere edilir ancak nadiren fankoni sendromu ve renal yetmezlik yapılabilir. ENT ve ADE dirençli vakalarda denenebilir.

4-b) Clevudine (LFMAU)

30 mg/gün dozunda kullanılıyor. HBeAg serokonversiyonunda plaseboden farksız ve YMDD mutasyonu ile direnç gelişiyor. Klinik kullanımı yok.

4-c) Thymosin

Timik derive peptitler T hücre fonksyonunu uyarabilir, iyi tolere ediliyor ancak klinik olarak etkin olmadığı gösterilmiştir.

4-d) Emtricitabine

HIV ve HBV'nin potent inhibitördür. HIV tedavisinde tek başına emtricitabin içeren Emtriva ve tenofovirle kombine formu olan Truvada var.

Lamivudine yapısal benzerlik nedeniyle aynı direçli mutantları seçerler.

200 mg/gün dozla plesobaya göre anlamlı histolojik, biyokimyasal ve viral yanıt var ancak HBeAg serokonversiyon oranı iki grupta benzerdir.

5. KOMBİNE TEDAVİLER

HIV ve HCV'de kombine tedavilerin monoterapiden etkililiği ve gerekliliği HBV'de aynı arayışlara sebep olmuştur. Kombine tedavinin, additif veya sinerjistik antiviral etkisi ve azaltılmış veya geçiktirilmiş direnç gelişimi avantajları vardır. Toksisite artışı, ilaç etkişimleri ve artmış maliyetleri ise dezavantajlardır.

Kronik HBV tedavisinde çeşitli kombine tedaviler araştırılmış ancak hiçbirinin monoterapiye üstünlüğü gösterilememiştir.

5-a) IFN- α (Standard veya Peg) ve Lamivudine

Tedavi naiv hastalarda, kombinasyon tedavisi LAM monoterisi ile karşılaşıldığında, viral supresyonu arttırıyor ve tedaviye yanıtı güçlendiriyor, ancak tek başına IFN- α dan viral yanıt olarak farkı yoktur.

LAM monoterapisine göre kombine grupta LAM direnci daha azdır.

IFN- α 'ya daha önceden yanısız olanlarda, kombinasyon tedavisi LAM monoterapisi alanlardan daha etkili değildir.

Bütün çalışmalar değerlendirildiğinde IFN + LAM kombinasyonu şu anda tavsiye edilmemelidir.

5-b) Lamivudine ve Adefovir

Nükleosid naiv hastalarda başlangıç tedavisi olarak LAM + ADE kombine tedavisinin verilmesi aditif veya sinerjistik antiviral etki yapmıyor ve LAM direnci de tamamen engellemiyor.

LAM-dirençli hastalarda, HBV DNA düzeyini düşürmede kombinasyon yalnız ADE'ye göre üstün değildir.

Ancak kombinasyon tedavisi geçiş sürelerinde oluşabilen alevlenmeleri azaltıyor ve LAM tedavisine devam etmek ADE direncini azaltıyor (42, 43).

Böylece LAM-rezistan HBV'de tedaviye ADE eklemek yalnız ADE tedavisine geçmeye göre daha iyidir ve özellikle zeminde sirozu olan hastalarda mutlaka yapılması gereklidir.

5-c) Lamivudine ve Telbivudine

Tüm yanıt kriterlerine göre, tek başına telbuvudinden iyi değil ve tavsiye edilmemelidir (44).

6. ÖZEL POPULASYONLARDA TEDAVİ

6-a) HBV ve HCV Koinfeksiyonu:

Koinfeksiyonlarda hangi virus aktif ise onun tedavisi öne alınmalıdır. Bu durumda her iki virüse (HBV-DNA ve HCV-RNA seviyelerine) bakılmalıdır. En sık beklenen ihtimal HCV-RNA'nın daha baskın olmasıdır ve bu durumda HCV tedavisi ön plana geçer. Aynı anda HBV-DNA $>10^5$ log çıkışa bile HCV tedavisi süreli bir tedavi olduğundan önce bu tedavi verilmelidir. HCV tedavisi sırasında RNA kaybolurken HBV-DNA artışı ve paralel ALT artışı olursa NA ile HBV tedavisi eklenmelidir.

6-b) HBV ve HDV Koinfeksiyonu

Tedavinin sonlanım noktası, ALT normalizasyonu ve Kc-bx'de inflamatuvar aktivite azalması ile kendini gösteren HDV replikasyon supresyonudur.

Tedavi-naif HBeAg+ kronik hepatit B

	IFN 5 MU 7/7 veya 10 MU 3/7 12-24 h	kontrol	Lamivudin 100 mg/g 48-52 h	plase	Adefovir 10 mg/g 48 h	Pense	Emtricitabin 0.5 mg/g 48 h	Telbivudin 600 mg/g 52 h	PegIFN 180 mcg/g 48 h	PegIFN-L aminovida 180 mcg+100 mg 48 h	PegIFN+ Lamivudi n 180 mcg+100 mg 48 h
HBV DNA Kayıtlı	%37	%17	%40-44	%16	%21	0	%67	%60	%25	%69	
HBeAg kayıtlı	%33	%12	%17-32	%6-11	%24	%11	%22	%26	%30/ 34	%27/ 28	
Sero konverantasyon	%18		%16-21	%4-6	%12	%6	%21	%23	%24/27		
HBeAg kayıtlı	%7.8	%1.8	<%1	0	0	%2	%0	%3	%3		
ALT normalizasyonu	%23		%41-75	%7-24	%48	%16	%68	%77	%29	%46	
Histolojik iyileşme	Mevcut değil	Mevcut değil	%49-56	%23-25	%53	%25	%72	%65	%38	%41	
Yanın sörediği	%80-90		%50-60		%90		%69	%80	Mevcut değil		

Tedavi-naif HBeAg+ kronik Hepatit B'li hastalarda antiviral tedavilere yanıtlar

Tedavi-naif HBeAg-Kronik Hepatit B

	IFN 5 MU 7/7 veya 10 MU 3/7 12-24 h	kontrol	Lamivudin 100 mg/g 48-52 h	plase	Adefovir 10 mg/g 48 h	Plase	Emtricitabin 0.5 mg/g 48 h	Telbivudin 600 mg/g 52 h	PegIFN 180 mcg/g 48 h	PegIFN-L aminovida 180 mcg+100 mg 48 h	PegIFN+ Lamivudi n 180 mcg+100 mg 48 h
HBV DNA Kayıtlı	%60-70	%10-20	%60-73	Mevcut değil	%51	0	%90	%88	%63	%87	
ALT normalizasyonu	%60-70	%10-20	%60-79	Mevcut değil	%72	%29	%78	%74	%38	%49	
Histolojik iyileşme	Mevcut değil	Mevcut değil	%60-66	Mevcut değil	%64	%33		%67	%48	%38	
Yanın sörediği	%10-20		<%10		%5		Mevcut değil	Mevcut değil	%20	%20	

Tedavi-naif HBeAg+ kronik Hepatit B'li hastalarda antiviral tedavilere yanıtlar

Hepatit D'de tek onaylanan tedavi IFN- α 'dır. Bir çalışmada yüksek doz IFN- α (3x9 MÜ/hafta), düşük doz IFN- α (3x3 MÜ/hafta) veya plaseboya göre daha etkili olarak saptanmış (45). Hastaların çoğunda viral relaps olsa da yüksek doz IFN alanlarda tedavi sonrası KC histolojisinde iyileşme 10 yıl kadar devam ediyor. Son 2 çalışma kronik hepatit-D'de peg-IFN- α tedavisini destekliyor.

Lamivudin HDV replikasyonunu baskılamada etkisizdir.

Yüksek doz IFN- α veya 1-2 yıllık peg-IFN tedavisinin uzun dönem yararlı etkileri vardır. Tedavi sırasında HBV-DNA $>10^5$ log üzerindeki vakalara NA'ları eklenebilir.

6-c) HBV ve HIV Koinfeksiyonu

Lamivudin, emtricitabin ve tenofovir HIV ve HBVye karşı aktivitesi olan nükleosid analoglarıdır (46).

HBV/HIV koinfekte hastalar, tek başına HBV olan hastalara göre IFN- α 'ya daha az yanıt veriyor. HBV/HIV koinfekte hastalarda HBV'nin LAM-direnci daha yüksektir. HIV ile enfekte hastalarda HBV tedavisi endikasyonu yalnız HBV olan hastalarla aynıdır. Tenofovir+lamivudin veya emtricitabin, HBV/HIV koinfekte hastalarda yüksek aktivitedeli antiretroviral tedavinin (HAART) komponentleridir.

HAART tedavisi almayanlarda ya da yakın tarihte bu tedavinin verilmesi planlanmıyandırda peg-IFN, ADE veya ENT gibi HIV'i hedeflemeyen tedaviler verilebilir.

HBV ve HIV'in ikisinin de tedavisi planlanan hastalara ikisine de etkili olan lamivudin+tenofovir veya emtricitabin+tenofovir verilmelidir. HBV'ye etkili ilaç içermeyen etkili HAART tedavisi alanlarda, HBV protokole pegIFN, adefovir veya entekavir eklenmesi ile tedavi edilebilir. Lamivudin rezistan

olanlara tenofovir veya adefovir eklenmelidir. HBV'ye etkili ilaç içeren HAART tedavisi değiştirildiğinde, HBeAg serokonversiyonu olmadıkça ve konsolidasyon tedavisi tamamlanmadıkça tedaviye HBV'ye etkili başka bir ilaçın eklenmesi unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guidelines 2007
2. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat* 2004; 11: 97-107
3. McQuillan GM, Coleman PJ, Kruzson-Moran D, et al. Prevalance of hepatitis B virus infection in the United States: the National Health and Nutrition Examination Surveys, 1976 through 1994. *Am J Public Health* 1999; 89: 14-8
4. Mast EE, Margolis HS, Fiore AE, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices(ACIP) part 1:immunization of infants, children, and adolescents. *MMWR Recomm Rep* 2005; 54: 1-31.
5. Beasley RP. Hepatitis B virus. The major etiology of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1988; 61: 1942-56
6. Bosch FX, Ribes J, Cleries R, et al. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis* 2005; 9: 191-211, v.
7. Terrault N, Roche B, Samuel D. Management of the hepatitis B in the liver transplantation setting: European and an American perspective. *Liver Transpl* 2005; 11: 716732
8. Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH. Management of hepatitis B: 2000-summary of a workshop. *Gastroenterology* 2001; 120: 1828-53.
9. Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, Fleischer R, et al. Management of Hepatitis B: Summary of a clinical research Workshop. *HEPATOLOGY* (submitted).
10. Brook MG, Karayannidis P, Thomas HC. Which patients with chronic hepatitis B virus infection will respond to alpha-interferon therapy? A statistical analysis of predictive factors.(see comments) *HEPATOLOGY* 1989; 10: 761-3
11. Perrillo RP, Schiff ER, Davis GL, et al. A randomized, controlled trial of interferon alfa-2b alone and after prednisone withdrawal for the treatment of chronic hepatitis B. The Hepatitis Interventional Therapy group.(see comments) *New Engl J of Med* 1990; 323: 295-301.
12. Lok AS, Wu PC, Lai CL, et al. A controlled trial of interferon with or without prednisone priming for chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 1992; 102: 2091-7.
13. 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.
14. Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, et al. Peginterferon Alfa-2a, Lamivudine, and the combination for HbeAg-pozitif chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005; 352: 2682-95.
15. 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.
16. Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H, et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HbeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet* 2005; 365: 123-9.
17. Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL, Perrillo RP, Hann HW, Goodman Z, et al. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. *New Eng J Med* 1999; 341: 1256-63.
18. Lai CL, Chien RN, Leung NW, et al. A one year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. *New Engl J Med* 1998; 339: 61-8.
19. 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.
20. Lok AS, Hussain M, Cursano C, Margottti M, et al. Evolution of hepatitis B virus polymerase gene mutations in hepatitis B e antigen-negative patients receiving lamivudine therapy. *HEPATOLOGY* 2000; 32: 1145-53.
21. Hadziyannnis SJ, Papatheodoridis GV, Dimou E, et al. Papaioannou C. Efficacy of long-term lamivudine monotherapy in patients with hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *HEPATOLOGY* 2000; 32: 847-51.
22. Rizzetto M, Volpes R, Smedile A. Response of precore mutant chronic hepatitis B infection to lamivudine. *J Med Virol* 2000; 61: 398-402.
23. Papatheodoridis GV, Dimou E, Laras A, et al. Course of virologic breakthroughs under long term lamivudine in HbeAg-negative precore mutant HBV liver disease. *HEPATOLOGY* 2002; 36: 219-26.
24. Santantonio T, Mazzola M, Lacovazzi T, et al. 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.
25. Liaw YF, Leung NW, Chang TT, et al. Effects of extended lamivudine therapy in Asian patients with chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine study group. *Gastroenterology* 2000; 119: 172-80.
26. Leung NW, Lai CL, Chang TT, et al. Extended lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B enhances hepatitis B e antigen seroconversion rates.results after 3 years of therapy. *HEPATOLOGY* 2001; 33: 1527-32.
27. Chang TT, Lai CL, Chien RN, et al. Four years of lamivudine treatment in Chinese patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: 1276-82.

-
28. Lok AS, Lai CL, Leung N, et al. Long-term safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2003; 125: 1714-22.
29. Perrillo RP, Wright T, Rakela J, et al. A multicenter United States-Canadian trial to assess lamivudine monotherapy. Before and after liver transplantation for chronic hepatitis B. *HEPATOLOGY* 2001; 33: 424-32.
30. Villeneuve JP, Condreay LD, Willems B, et al. Lamivudine treatment for decompensated cirrhosis resulting from chronic hepatitis B. *HEPATOLOGY* 2000; 31: 207-10.
31. Yao FY, Bass NM. Lamivudine treatment in patients with severely decompensated cirrhosis due to replicating hepatitis B infection. *J Hepatol* 2000; 33: 301-7.
32. Fontana RJ, Hann HW, Perrillo RP, et al. Determinants of early mortality in patients with decompensated chronic hepatitis B treated with antiviral therapy. *Gastroenterology* 2002; 123: 719-27.
33. Yuen MF, Sablon E, Hui CK, Yuan HJ, et al. Factors associated with hepatitis B virus DNA Breakthrough in patients receiving prolonged lamivudine therapy. *HEPATOLOGY* 2001; 34: 785-91.
34. 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.
35. Hadziyannis S, Tassopoulos N, Chang TT, et al. Long-term adefovir dipivoxil treatment induces regression of liver fibrosis in patients with HbeAg-negative chronic hepatitis B: Results after 5 years of therapy (Abstract). *HEPATOLOGY* 2005; 42 (Suppl): 754 A.
36. Durantel S, Werle B, Durantel D, et al. Different profiles of response to adefovir Dipivoxil and factors that may influence response in patients with chronic Hepatitis B. *HEPATOLOGY* 2004; 40: 654 A.
37. Chang TT, Gish RG, de Man R, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HbeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006; 354: 1001-10.
38. Lai CL, Shouval D, Lok AS, et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HbeAg- negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006; 354: 1011-20.
39. Chang TT, Gish RG, Hadziyannis SJ, Cianciara J, et al. A dose-ranging study of the efficacy and tolerability of entecavir in Lamivudine-refractory chronic hepatitis B patients. *Gastroenterology* 2005; 129: 1198-209.
40. Gish R, Chang TT, de Man R, et al. Entecavir results in substantial virologic and biochemical improvement and HbeAg seroconversion through 96 weeks of treatment in HbeAg+ Chronic Hepatitis B patients (Study ETV-022)(Abstract). *HEPATOLOGY* 2005; 42 (Suppl): 267A
41. Lok A, Schiff E, Tsai SL, Rustgi VK, Schiffman M, Martin P, et al. Entecavir is effective irrespective of Baseline Alt nad HBV DNA Strata for histological and Virological Endpoints(abstact) *Gastroenterology* 2005; 128: 742.
42. Fung SK, Chae HB, Fontana RJ, et al. Virologic response and resistance to adefovir in patients with chronic Hepatitis B. *J Hepatol* 2006; 44: 283-90.
43. Snow A, Thibault V, QiX, et al. Combination of Adefovir Dipivoxil (ADV) and lamivudine(LAM) prevented emergence of ADV resistance Mutations in chronic Hepatitis B(CHB) patients with LAM-Resistant HBV(Absract) *Gastroenterology* 2005; 128: M 945.
44. Lai CL, Leung N, Teo EK, et al. A 1- year trial of telbivudine ,lamivudine and the combination in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2005; 129: 528-36.
45. Farci P, Mandas A, Coiana A, et al. Treatment of chronic hepatitis D with interferon alfa-2a. *N Engl J Med* 1994; 330: 88-94.
46. Dore GJ, Cooper DA, Pozniak AL, et al. Efficacy of tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral therapy-naive and experienced patients coinfecte with HIV-1 and hepatitis B virus. *J Infect Dis* 2004; 189: 1185-92.