

KRONİK HEPATİT B TANISI ALAN ÇOCUKLARDA İNTERFERON-ALFA 2a VE LAMİVUDİN KOMBİNASYONU TEDAVİSİNİN ERKEN DÖNEM SONUÇLARI

PRELIMINARY RESULTS OF INTERFERON ALPHA-2a AND LAMIVUDINE COMBINATION THERAPY REGIMEN IN CHILDREN WITH CHRONIC HEPATITIS B

Sezin AŞIK AKMAN*, **Sabriye ÇOKÇEKEN OKÇU***, **Oya HALICIOĞLU***
Murat ANIL*, **Şükran KÖSE****, **Ali Rahmi BAKİLER***

ÖZET: Kronik hepatit B (KHB) tedavisinde interferon (IFN)-alfa ile bir nükleozid analogu olan lamivudinin (LAM) birlikte kullanımı, üzerinde durulan bir tedavi seçeneğidir. Çalışmamız, KHB tanılı naif hastalarda IFN-alfa 2a ve LAM kombinasyonunun etkinliğini değerlendirmek amacıyla yapılmıştır. Çocuk Gastroenteroloji Biriminde 2002-2005 yılları arasında KHB tanısı alan 27 olgu (ortalama yaş 10.4 ± 3.7 yıl, 20 erkek) çalışmaya dahil edilmiştir. Tedavide eş zamanlı olarak IFN-alfa 2a (5 MU/m^2 SC haftada 3 kez, 6 ay) ve LAM (4 mg/kg/gün PO, maksimum 100 mg/gün , 1 yıl) başlanmış, yanıtız olgularda LAM tedavisi 2 yıla uzatılmıştır. Hastalar 3 aylık aralarla alanin aminotransferaz (ALT), hepatit belirleyicileri ve HBV-DNA kontrolleri ile izlenmiştir. ALT'nin normal düzeye inmesi ve HBV-DNA'nın negatifleşmesi "parsiyel yanıt", HBeAg/anti-HBe serokonversiyonu "tam yanıt" olarak kabul edilmiştir. HBV-DNA'nın negatifleşmediği ve ALT'nin normale dönmediği olgular "yanıtız" olarak değerlendirilmiştir. Tedavinin birinci yılını tamamlayan 23 olgunun değerlendirilmesinde; bir olgu (%4.3) tedaviye yanıtızken, 13 olguda (%56.5) parsiyel, 9 olguda (%39.1) ise tam yanıt elde edilmiştir. Olguların tedavi öncesi yaş, cinsiyet, ALT düzeyleri, hepatik aktivite indeksleri (HAI), HBV-DNA düzeyleri ile tedaviye yanıtları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır ($p > 0.05$). Sonuç olarak çalışmamızda, çocukluk çağında IFN-alfa 2a ve LAM kombinasyonunun etkili bir tedavi seçeneği olduğu; tedavi grubumuzda yaş, cinsiyet, başlangıç ALT, HBV-DNA, HAI değerlerinin tedavi başarısını etkilemediği saptanmıştır.

Anahtar sözcükler: Kronik hepatit B, kombinasyon tedavisi, çocukluk çağı.

ABSTRACT: The combination therapy regimen of interferon (IFN)-alpha and lamivudine (LAM), a nucleoside analogue, is lately in use in chronic hepatitis B (CHB) infections. The aim of this study was the evaluation of the efficacy of IFN-alpha 2a and LAM combination therapy in children with CHB infection.

* SB Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Klinikleri, İzmir.

** SB Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, İzmir.

Twenty-seven cases (mean age 10.4 ± 3.7 years, 20 males) who were followed up between 2002 and 2005 in Pediatric Gastroenterology Department, were included in the study. IFN-alpha 2a (5 MU/m² SC, three times a week for 6 months) and LAM (4 mg/kg/d PO, maximum 100 mg/d for one year) were given simultaneously. LAM medication was extended to two years in non-responders. Alanine aminotransferase (ALT) levels, hepatitis markers and HBV-DNA were monitored once in three months. "Partial" response was defined as normal levels of ALT and negative HBV-DNA, and "complete" response was defined as seroconversion of HBeAg/anti-HBe. The cases whose HBV-DNA not getting negative and whose ALT levels did not decrease to the normal values were defined as "non-responders". In our study, one case (4.3%) was found non-respondant, "partial" response was seen in 13 (56.5%) cases, whereas "complete" response was seen in 9 cases (39.1%) out of 23 cases who have got the medications as long as a year. There was no significant difference between the response to the therapy regimen and the age, sex, ALT levels, hepatic activity indices (HAI) and HBV-DNA levels ($p > 0.05$). As a result, IFN-alpha 2a and LAM combination therapy regimen is an effective alternative therapy in childhood, and the efficacy of the therapy was not influenced by age, sex, initial ALT levels, HBV-DNA and HAI in our study group.

Key words: Chronic hepatitis B, combination therapy, childhood.

G İ R İ Ő

Kronik hepatit B (KHB) enfeksiyonu, dünyadaki en yaygın enfeksiyonlardan biridir ve 400 milyondan fazla insanın hepatit B virusu (HBV) ile enfekte olduğu kabul edilmektedir. Sirozun ve hepatosellüler kanserin primer nedeni olması da HBV enfeksiyonunun önemini artırmaktadır¹. Antiviral ve immün modölatör etkili interferon-alfa (IFN-alfa), KHB'nin tedavisinde ilk akla gelen seçenektir. KHB'de altı aylık tedavi sonrasında hastaların %33'ünde HBeAg negatifliği/anti-HBe pozitifliği ("e" serokonversiyonu) oluştuğu bildirilmektedir. Ancak hastaların %50'den fazlasında tedaviye yanıt alınamamakta, alternatif tedavi seçenekleri aranmaktadır. Bunlar arasında; yüksek dozda ve/veya uzun süreli IFN-alfa tedavisi, tedavide farklı IFN-alfa ajanlarının kullanılması ve kombinasyon tedavileri yer alır. KHB tedavisinde yer alan ilk nükleozid analogu olan lamivudin (LAM) tedavisi ile HBeAg kaybı oranı %17 ile %32 arasında bildirilmektedir^{2,3}. İyi tolere edilen bu tedavi yönteminde, tedavi süresinin artmasına paralel olarak, dirençli mutasyonların gelişimi uzun süreli monoterapiyi güçleştirmektedir⁴. Hücre kültürü çalışmalarında, HBV replikasyonunun inhibisyonunda, IFN-alfa ve LAM kombinasyonunun sinerjistik antiviral etki gösterdiği saptanmıştır⁵. Bu nedenle bu tedavi, en sık tercih edilen seçenektir. Kombinasyon tedavilerinde; IFN-alfa 2a veya 2b'nin LAM ile birlikte kullanılması, interferon dozunun standart veya yüksek dozda olması, özellikle viral yükün fazla olduğu hastalarda önce LAM, ardından IFN-alfa tedavisinin başlanması gibi seçenekler söz konusudur. Çalışmamızda, çocuklarda KHB'nin tedavisinde, eş zamanlı olarak başlanan IFN-alfa 2a ve LAM kombinasyonunun etkinliği değerlendirilmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEM

İzmir Tepecik Eğitim Hastanesi Çocuk Gastroenteroloji Birimi tarafından 2002-2005 yılları arasında KHB tanısı alan 20'si erkek, 7'si kız, toplam 27 olgu (yaş aralığı: 3-18 yıl, ortalama: 10.4 ± 3.7 yıl) prospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya, klinik semptomları olan ve yüksek transaminaz değerleri saptanan veya ailede KHB öyküsü olan ve yapılan ileri tetkikler sonucu KHB tanısı konulan olgular alındı. Altı aydan daha uzun süre HBsAg, HBeAg ve HBV-DNA pozitifliği olan, anti-HBs ve anti-HBe negatif saptanan, ALT normalin 1.5 katından yüksek bulunan (üst sınır: 40 IU/L) ve karaciğer biyopsisinde hepatik aktivite indeksleri (HAİ) ≥ 6 olan toplam 27 olgu değerlendirildi. İki yaşın altında olan hastalar, sitopenisi olan olgular, epilepsi, böbrek yetmezliği, hepatik dekompanzasyon veya psikiyatrik bozukluğu olanlar ve kronik karaciğer hastalığına yol açan diğer nedenler saptanan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Tedavi öncesi ve sonrası viral yükü belirlemek için HBV-DNA, hibridizasyon yöntemi (Hybrid Capture, Digene-Gaithersburg, USA; eşik değer: 5 pg/ml) ile çalışıldı. Hepatit belirleyicileri ticari sistemlerle (HBsAg kemilüminesans, USA; HBeAg, anti-HBe ve anti-HBs mikroELISA, Radim-Italy) çalışıldı. Tüm hastalara tedavi öncesi ultrason eşliğinde karaciğer iğne biyopsisi yapıldı. Değerlendirmede Knodell HAİ skorlaması kullanıldı.

Çalışmaya alınan 27 olguya KHB tedavisinde, eş zamanlı, standart doz IFN-alfa 2a (5 MU/m^2 SC haftada 3 kez, 6 ay) ve LAM (4 mg/kg/gün PO , maksimum 100 mg / gün , 1 yıl) başlandı. Yanıtsız olgularda LAM tedavisi 2 yıla uzatıldı. Tam kan sayımı ve ALT değerleri, tedavinin ilk ayında haftada bir kez, ikinci aydan itibaren ayda bir kez kontrol edildi. Hastalar üçüncü aydan sonra üç aylık periyodlarla kontrole çağrıldı; tam kan sayımı, ALT ve hepatit B belirleyicileri değerlendirildi. Tedaviye başlamadan önce IFN-alfa ile LAM'a bağlı yan etkiler açısından hasta ve yakınları bilgilendirildi. Kontroller sırasında hastalar, ateş, halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı ve grip benzeri bulgular açısından da değerlendirildi.

ALT'nin normale dönmesi ve HBV-DNA'nın negatifleşmesi "parsiyel yanıt", HBeAg'nin negatifleşmesi ve anti-HBe oluşumu ise "tam yanıt" olarak kabul edildi. HBV-DNA negatifleşmesi olmayan ve ALT düzeyi normale inmeyen olgular "tedaviye yanıtsız" olarak değerlendirildi. Hastalar tedavinin başlangıcından itibaren minimum 9 ay, maksimum 36 ay boyunca izlendi.

İstatistiksel değerlendirmede, SPSS 11.5 versiyonunda χ^2 , Mann-Whitney U testleri kullanıldı.

B U L G U L A R

Çalışmaya alınan ve eş zamanlı IFN-alfa 2a ve LAM kombinasyon tedavisi alan naif 27 olgunun tedavi öncesi bulguları Tablo I'de gösterilmiştir.

Tablo I: Olguların Tedavi Öncesi Bulguları

Bulgular	Başlangıç Değeri (Ortalama $\pm$ SD)	Minimum-Maksimum Değerler
ALT (IU/L)	91.1 ± 38.5	50-191
HBV-DNA (pg/ml)	3214.4 ± 1519.9	612-5834
HAİ	10.2 ± 2.9	6-16

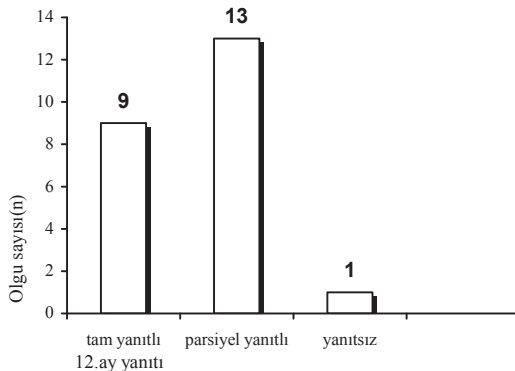
Değerlendirme sırasında hastaların 23'ü tedavilerinin bir yılını tamamlamış olup, sadece 4 hasta tedavilerinin 9.ayındadır. Hastaların ortalama tedavi süresi 20 ± 8.3 ay (minimum 9 ay, maksimum 36 ay), LAM ile tedavi sürelerinin ortalaması ise 18.3 ± 6.7 aydır. Tüm hastalar 6 ay IFN-alfa 2a tedavisi almıştır. Total izlem süresi 26.5 ± 6.5 ay (14-39 ay arasında) olan 23 hastanın tedavi başlangıcından itibaren bir yıl boyunca ALT, HBV-DNA düzeyleri ve hepatit B belirleyicileri ile ilgili bulgular Tablo II'de verilmiştir.

Tablo II: Olguların Tedavi Sırasındaki Biyokimyasal ve Serolojik Değerleri (n=23)

Zaman (Ay)	Normal ALT Sayı (%)	Negatif HBV-DNA Sayı (%)	Negatif HBeAg Sayı (%)	Pozitif Anti-HBe Sayı (%)
3	7 (25.9)	15 (55.6)	1 (3.7)	1 (3.7)
6	11 (40.7)	5 (18.5)	3 (11.1)	1 (3.7)
9	5 (18.5)	1 (3.7)	7 (25.9)	5 (18.5)
12	—	1 (3.7)	1 (3.7)	2 (3.7)
12.ay sonu	23 (100)	22 (95.6)	12 (52.1)	9 (39.1)

Çalışma süresince olguların hiçbirinde HBsAg negatifliği ve/veya anti-HBs pozitifliği saptanmamıştır. Tedavilerinin bir yılını tamamlayan 23 olgunun 13'ünde (%56.5) parsiyel yanıt, 9 olguda (%39.1) tam yanıt olmak üzere, 22'sinde (%95.6) tedavi yanıtı alınmıştır (Şekil 1). Buna karşın bir olgu (%4.3) yanıtı olarak değerlendirilmiş, kalıcı yanıt saptanmamıştır.

Yirmi üç olgunun tam veya parsiyel yanıt şeklindeki tedavi yanıtları ile yaş, cinsiyet, tedavi öncesindeki ALT, HBV-DNA, HAI değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p > 0.05$). İstatistiksel yönden fark bulunmamasına karşın, tam yanıtı hastalarda HAI değerlerinin parsiyel yanıtı gruptan yüksek olduğu (sırasıyla, 10.5 ± 3.1 ve 9.5 ± 2.9), ALT ve HBV-DNA değerlerinin ise parsiyel yanıtı grupta tam yanıtı hastalardan daha yüksek olduğu (sırasıyla, ALT için 93.6 ± 39.1 ve 89.4 ± 34.1 ; HBV-DNA için 3012.7 ± 1385.6 ve 2826.2 ± 1262.6) görülmektedir.



Şekil 1: Tedavinin birinci yılında 23 olgunun tedaviye yanıtlarının değerlendirilmesi.

Tüm hasta grubu dikkate alındığında, 6 olguda birinci yıldan sonra YMDD (tirozin-metionin- aspartat-aspartat) motif mutasyonu saptanmıştır. Ortalama mutasyon gelişme zamanı 15.3 ay olan olguların, başlangıç ALT düzeyleri ortalaması 89.3 IU/L, HBV-DNA düzeylerinin ortalaması 3042.3 pg/ml ve HAI ortalamaları 9.8 olarak bulunmuştur. Mutasyon saptanan olguların LAM ile tedavi sürelerinin ortalaması 24.8 ay iken, YMDD mutasyonu saptanmayan olguların LAM tedavi süresi ortalaması 16.5 ay olarak saptanmıştır.

IFN-alfa tedavisinin ilk haftalarında daha belirgin olmak üzere tüm olgularda ateş, grip benzeri semptomlar ve iştahsızlık görülmüş, bir olguda tedavinin sonlandırılmasını gerektirecek şiddette olmayan lökopeni ve trombositopeni gelişmiştir. Tedavi sırasında LAM tedavisine bağlı yan etki saptanmamıştır.

TARTIŞMA

Kronik hepatit B enfeksiyonunun, önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biri olduğu bilinmektedir. Ülkemiz bu enfeksiyon açısından orta endemisiteye sahiptir ve HBV ile genelde çocukluk döneminde karşılaşmaktadır. KHB'nin hepatosellüler kanser ve siroz gibi önemli komplikasyonlara yol açabilmesi nedeniyle tedavi yöntemleri üzerinde önemle durulmaktadır^{1,6}.

Klinik çalışmalar nükleozid analogları ile IFN-alfa kombinasyon tedavilerinin aditif ve/veya sinerjistik antiviral etkilerle KBH'nin tedavisinde etkili olduğunu göstermiştir^{4,7}. Lamivudinin, viral DNA'nın revers transkripsiyonunu inhibe ederek replikasyonu baskıladığı bilinmektedir. IFN-alfa ise, hem virus DNA'sının replikasyon düzeyini azaltarak, hem de T hücre immünitesini artırarak enfekte hepatositlerin virustan temizlenmesini sağlamaktadır. İki ilacın kombine edildiği tedavilerde, hem virusun temizlenmesi hem de HBV-DNA replikasyonunun inhibe edilmesi sağlanmaktadır⁸. Mutimer ve arkadaşlarının⁴ çalışmasında, tekli IFN tedavisine yanıt vermeyen 6 olguda, 6 ay IFN ve LAM kombinasyonu kullanımı ile iki olguda kalıcı viral yanıtının olduğu bildirilmiş ve bu iki ajanın aditif antiviral etkili olabileceği vurgulanmıştır. Tekli LAM, tekli IFN-alfa ve IFN-alfa+LAM tedavilerinin karşılaştırıldığı 230 olguyu kapsayan çok merkezli bir çalışmada, serokonversiyon oranları değerlendirilmiş, birinci yılın sonunda, LAM monoterapisinde %18, IFN monoterapisinde %19, kombine tedavide %29 oranında yanıt alındığı gözlenmiştir⁹. Bu araştırmacılar, kombinasyon tedavisi ile diğer monoterapileri yararlılık açısından karşılaştırmış ve istatistiksel farklılığı sınırda bulmuşlardır⁹. Viral yükün yüksek olduğu hastalarda kombinasyon tedavisinde, vireminin azaltılması için nükleozid analogu olarak lamivudinin IFN-alfa tedavisinden önce verilmesini ve ardından tedaviye IFN-alfa'nın eklenmesini araştıran çalışmalar da bulunmaktadır^{10,11}. Dikici ve arkadaşları¹⁰, ilk iki ayda LAM, ardından IFN-alfa+LAM tedavisini aynı doz ve sürede kullanmış, her iki grupta tedavi yanıtlarını benzer bulmuşlardır. Saltık ve arkadaşları¹¹ ise, üç aylık LAM indüksiyonundan sonra kombine tedaviye geçilmesini önermişler, onbeşinci ayın sonunda olguların %55'inde virolojik yanıt ulaşmışlardır. Çocuklarda IFN ve LAM'in eş zamanlı başlandığı kombinasyon tedavilerinin sonucunda ulaşılan tedavi yanıt oranlarına bakıldığında, %12 ile %61 arasında değişen değerler görülmektedir^{7,12,13}.

IFN doz ve sürelerinin, ayrıca tedavi öncesi serum ALT ve HBV-DNA değerlerinin tedaviye yanıt konusunda belirleyici olabildiğine dair görüşler bulunmaktadır^{3,14,15}. IFN-alfa 2b+LAM kombinasyonu ile tedavi edilen 27 çocuk olgunun, tek başına aynı dozda (10 MU/m²) IFN-alfa 2b ile tedavi edilen 13 olgu ile tedavi yanıtı açısından karşılaştırıldığı bir çalışmada, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte kombine tedavinin yapıldığı grupta ALT normalizasyonu ve HBV-DNA klerensi daha yüksek oranda saptanmıştır¹². Standart doz IFN-alfa 2b ve 2a+LAM kombine tedavilerinin karşılaştırıldığı 2004'de yayınlanan çalışmada ise, IFN subtipleri arasında tedavi yanıtı bakımından istatistiksel farklılık bulunmamıştır¹⁶. Altı aylık IFN+LAM tedavisi sonrası, LAM tedavisinin 6 ay daha sürdürülüp sonlandırıldığı çalışmada, IFN-alfa 2a'nın uygulandığı grupta %44.8, 2b'nin uygulandığı grupta ise %47.1 oranında serokonversiyon geliştiği bildirilmiştir¹⁶.

Kombinasyon tedavilerinin tekli antiviral tedavilerden daha iyi sonuçlara ulaşabilme olasılığı nedeniyle, çalışmamızda yaşları 3 ile 18 arasında değişen 27 hastaya, IFN-alfa 2a ve LAM kombine tedavisi başlanmıştır. Çalışmamızda tedavinin birinci yılını tamamlayan 23 olgunun tümünde, 9. aydan sonra ALT düzeylerinin normale döndüğü, 22 olguda HBV-DNA klerensinin olduğu ve 9 olguda HBeAg/anti-HBe serokonversiyonunun geliştiği saptanmıştır (Şekil 1). Parsiyel ve tam yanıtlı hastalar birlikte değerlendirildiğinde, olguların 22'sinde (%95.6) tedaviye yanıt alındığı; ancak HBeAg/anti-HBe serokonversiyonuna bakıldığında, birinci yılda tedaviye tam yanıt oranının %39.1 olduğu görülmektedir. Çalışmamızda birinci yılda elde edilen serokonversiyon oranlarının, KHB'de kombinasyon tedavisi ile ulaşılan önceki yanıt oranlarına benzerlik gösterdiği dikkati çekmektedir.

Bu sonuçlar, önceki araştırmalarda yayınlanan tedavi yanıt oranlarına uyum göstermektedir¹¹⁻¹³. İstatistiksel açıdan; yaş, cinsiyet, tedavi öncesi ALT, HBV-DNA ve HAI değerlerinin tedavi başarısını etkilemediği görülmüştür. Altı olguda (%22.2) birinci yıldan sonra "breakthrough enfeksiyon" geliştiği, bu olguların ortalama LAM tedavi sürelerinin, literatüre uygun olarak mutasyon gelişmeyenlerden fazla olduğu belirlenmiştir^{11,17}.

Sonuç olarak, IFN-alfa 2a ve LAM kombinasyon tedavisinin naif çocuk hasta grubunda uygulama sonuçlarının değerlendirildiği çalışmamızda; yanıt oranlarının önceki çalışma sonuçlarına benzer olduğu ve LAM tedavi süresinin artışına paralel olarak "breakthrough enfeksiyon" gelişiminin de arttığı dikkati çekmiştir. Dolayısıyla bu konu ile ilgili daha geniş hasta gruplarını içeren çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Lai CL, Ratziu V, Yuen MF, et al. Viral hepatitis B. Lancet 2003; 362: 2089-94.
2. Papatheodoridis GV, Hadziyannis SJ. Current management of chronic hepatitis B. Aliment Pharmacol Ther 2004; 19: 25-37.
3. Gurakan F, Kocak N, Ozen H, Yuce A. Comparison of standart and high dosage recombinant interferon alpha 2b for treatment of children with chronic hepatitis B infection. Pediatr Infect Dis 2000; 19: 52-6.
4. Mutimer D, Dowling D, Cane P, et al. Additive antiviral effects of lamivudine and alpha-interferon in chronic hepatitis B infection. Antivir Ther 2000; 5: 273-7.

5. Korba BE, Cote P, Hornbuckle W, et al. Enhanced antiviral benefit of combination therapy with lamivudine and alpha interferon against WHV replication in chronic carrier woodchucks. *Antivir Ther* 2000; 5: 95-104.
6. Taşyaran M. HBV enfeksiyonu epidemiyolojisi, s: 121-8. Tekeli E, Balık İ (ed), *Viral Hepatit* 2002. 2002, 1.baskı. Viral Hepatitle Savaşım Derneği, Ankara.
7. Barbaro G, Zechini F, Pellicelli AM, et al. and Lamivudine Italian Study Group Investigators. 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.
8. Jang MK, Chung YH, Choi MH, et al. Combination of alpha-interferon with lamivudine reduces viral breakthrough during long-term therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: 1363-8.
9. 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.
10. Dikici B, Bosnak M, Bosnak V, et al. Combination therapy for children with chronic hepatitis B virus infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 1087-91.
11. Saltık Temizel İN, Koçak N, Demir H. Lamivudine and high-dose interferon-alpha combination therapy for naive children with chronic hepatitis B infection. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 68-70.
12. Dikici B, Bosnak M, Bosnak V, et al. Comparison of treatments of chronic hepatitis B in children with lamivudine and alpha-interferon combination and alpha-interferon alone. *Pediatr Int* 2002; 44: 517-21.
13. Leung N. Treatment of chronic hepatitis B: case selection and duration of therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 409-14.
14. Janssen HL, Gerken G, Carreno V, et al. Interferon alpha for chronic hepatitis B infection: increased efficacy of prolonged treatment. The European Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP). *Hepatology* 1999; 30: 238-43.
15. Simon K, Retter K, Zalewska M. HBV-DNA level in blood serum as a predictor of good response to therapy with interferon-alpha 2b of patients with chronic hepatitis B. *Med Sci Monitor* 2000; 6: 971-5.
16. Ozgenc F, Dikici B, Targan S, et al. Comparison of antiviral effect of lamivudine with interferon-alpha 2a versus -alpha 2b in children with chronic hepatitis B infection. *Antivir Ther* 2004; 9: 23-6.
17. 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: 224-8.