

Kronik viral hepatitlerde güncel tedavi ve izlem

Prof. Dr. Yılmaz Çakaloğlu

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Gastroenterohepatoloji Bilim Dalı

Kronik Hepatit ve Kronik Viral Hepatit: Karaciğerin 6 aydan uzun süreli kronik iltihabi parankimal hastalığına kronik hepatit denir. Bu tanımlama siroz gelişmiş ve gelişmemiş tüm hastaları içerir. Etken virus ise Kronik Viral Hepatit (KVH) söz konusudur. Bugün için en önemli KVH etkenleri hepatit B virusu (HBV), HBV varlığında infeksiyöz ve patojen olabilen hepatit D (delta) virusu (HDV) ve hepatit C virusudur (HCV). Etkene göre hastalık tablosu kronik B hepatiti, kronik C hepatiti veya kronik D hepatiti şeklinde isimlendirilir. Karaciğer sirozu ve hepatoselüler karsinomanın en sık sebebi (ülkemizde >%70) olmaları açısından ciddi morbidite ve mortalite nedenidirler. Uygun vakalar, gerekli şekilde tedavi edilmelidir. Sorun tedavide kullanılan ilaçların (interferonlar ve antiviral ilaçlar-lamivudine, ribavirin) yeterince etkili olmamasıdır. Pahalı ve bir çok yan etkileri olan bu ilaçların doğru hastada, doğru şekilde kullanılması çok önemlidir.

1) KRONİK C HEPATİTİ TEDAVİSİ

1.1 HCV infeksiyonu-Doğal Seyir:

Dünya nüfusunun %3'ü, yaklaşık olarak 200 milyon kişi HCV ile infektidir. Bu rakam ABD için 4 milyon (anti-HCV seroprevalansı %1-2 arası), Türkiye için ise 700 bin (anti-HCV seroprevalansı %1) civarındadır. Tüm dünyadaki kronik karaciğer hastalığı (kronik hepatit, siroz), hepatoselüler karsinoma (HSK), karaciğer nakli adayları ve karaciğer nakli olanlar ile karaciğer hastalığına bağlı ölümlerin %35 ile %75'inden HCV infeksiyonu sorumludur (1-4). Türkiye'de de HCV infeksiyonunun kronik hepatit ve/veya sirozlu hasta havuzundaki etiyolojik önemi (%25-35) giderek artmaktadır (5,6).

HCV infeksiyonunu doğal seyrini tam olarak bilmek zordur. Prospektif 20-50 yıllık takip gerekir. Kısmen prospektif ve büyük oranda retrospektif araştırmalarla elde edilen sonuçlar; akut HCV infeksiyonunun %80 asemptomatik (anikterik) geçirildiğini ve kronikleşme oranının da %80 civarında olduğunu göstermektedir. Kronikleşen hastaların yaklaşık %20'sinde siroz gelişir (ortalama 20-25 yılda) ve sirotik evredeki hepatit C'li hastalarda HSK insidansı %3 civarındadır (7,8). Kronik alkol kullanımı, erkek cinsiyet, ileri yaş (>40 yıl), ikili-üçlü (HCV+HBV, HCV+HIV veya HCV+HBV+HIV gibi) infeksiyonlar ile kronik C hepatiti tanısı konulduğunda ciddi histopatolojik bulguların (evre 3-4, orta-ağır aktivite gibi) olması olumsuz prognostik faktörlerdir ve siroza gidişi hızlandırır. Kadınlarda ve çocuklarda HCV infeksiyonu daha selim seyirlidir.

1.2 Hangi hastalar tedavi edilmelidir;

Aslında C hepatitinin yüksek oranlarda etkili ve kolay bir tedavisi olsaydı bu soruya gerek kalmazdı.. HCV infeksiyonlu her hasta tedavi edilirdi. Klasik olarak HCV RNA pozitif, ALT düzeyi yüksek ve biyopside kronik hepatiti olan hastalar tedavi adaydır. 1997-NIH ve 1999-EASL "consensus" toplantılarında; ciddi kronik C hepatitli hastaların, yani biyopside orta-ağır nekroinflamatuvar aktivite ile evre 2-3 fibrozisi (periportal fibroz septalar veya portal-portal, portal-santral fibroz bantların gelişmesi) olan kişilerin progresif bir seyirle siroza ilerleme riski yüksektir ve tedavi edilmesi gerekir denilmiş; diğer taraftan biyopside minimal-hafif nekroinflamatuvar aktivite ve evre 0-1 arası fibrozis saptanan kişilerle, hastalığı ilerlemiş yani siroz gelişmiş hastalarda tedavi kararının hastaya göre verilmesi ("individual") görüşü benimsenmiştir (9,10).

ALT düzeyi normal veya normale çok yakın değerlerde (<1.3xNÜS) seyreden) hastalarda tedavi kararı konusunda görüş birliği yoktur. Bu hastalarda karaciğer biyopsisinde ciddi kronik hepatit varsa tedavi edilmelidirler. Ayrıca genotip 2 veya 3 olan hastalar ALT düzeyi normal bile olsa tedaviye iyi cevap verirler. Genotip 1 veya 4 olan vakalarda ise tedaviye cevap daha zordur. Yeni kombine tedaviler ALT düzeyinden bağımsız olarak HCV RNA negatifleşmesini sağlar gözükmemektedir.

1.3 C hepatiti tedavisi

Kronik C hepatiti hastalarında tedavi kararı için HCV-RNA'nın pozitif olması, transaminazların yüksek olması (ALT normal vakalar ayrıca ele alınacak) ve biyopsi yapılanlarda kronik C hepatiti bulguları olması gerekir. Tedaviye cevabın en önemli ölçütü HCV-RNA'nın kaybı olduğundan, tedavi öncesi her hastada sağlıklı yöntemlerle HCV-RNA (mümkünse genotip ve viral yük) bakılmalıdır. Türkiye'de HCV RNA pozitif her hasta genotip 1b gibi kabul edilerek tedavi edilebilir (11). Tedaviye cevabın ölçütleri tedavi sonunda HCV RNA negatifliği ve ALT'nin normal olmasıdır (tedavi sonu cevap). Bu cevabın tedavi bittikten sonraki 6-12 ay süresince devamı haline kalıcı cevap, daha uzun süreli olmasına ise uzun süreli cevap hatta HCV infeksiyonunun kürü denebilir.

Kronik C hepatiti tedavisinde etkin olan ilk ilaç interferonlardır (özellikle interferon-alfa). Interferon-alfa (IFN-alfa) monoterapisi (6-12 ay, 3-10 MU/haftada 3 gün) ile hastaların %15-20'sinde kalıcı HCV RNA kaybı sağlanır ve bu oran genotip 1 vakalarda %10 civarındadır (12). İkinci önemli ilaç ribavirindir. Ribavirin hepatit C tedavisinde tek başına etkili değildir. IFN-alfa ve ribavirin kombinasyonu kronik C hepatiti tedavisinde önemli bir aşama olmuş ve kalıcı cevap oranlarında ciddi yükselmeler sağlanmıştır. Bunun sonucu bütün dünyada ve ülkemizde IFN-alfa (2a veya 2b) ve ribavirin kombine tedavisi, kronik C hepatitinin standart (özellikle genotip 1b vakalar için) tedavisi haline gelmiştir. Ribavirinin IFN ile kombinasyonu, özellikle nüksü azaltarak kalıcı cevabın yüksek olmasını sağlamıştır.

En son gelişme ise "Pegylated" Interferonların (PEG-IFN) geliştirilmesi olmuştur. "Polyethylene glycol" (PEG) suda eriyen bir polimer olup, proteinlere (interferon-alfa) kovalan bağlarla bağlanır ve onların yarılanma sürelerini arttırarak uzun süreli terapötik kan düzeyleri oluşmasını sağlar. Bu hem haftada bir kez yapılan derialtı injeksiyonla hastanın tedaviye uyumunu olumlu etkiler, hem de stabil ve yüksek kan düzeyi sağlayarak IFN-alfa'nın antiviral etkisini artırır. PEG ile bileştirilen IFN-alfa'ya pegylated (PEGlenmiş) IFN-alfa (PEG-IFN alfa) denir. İki ayrı PEG-IFN alfa vardır. PEG-IFN alfa 2b (PEG-INTRON, Schering Plough) ve PEG-IFN alfa 2 a (PEGASYS, Roche). Bu ilaçlar henüz ülkemizde ruhsatlandırılmış değildir. Ancak araştırma amacıyla belli merkezlerde kullanılmakta veya yurtdışından temin edilebilmektedir. Optimal doz ve sürelerde PEG-IFN alfa monoterapisi, IFN-alfa monoterapisinden daha etkili bulunmuştur. PEG-IFN alfa ve ribavirin kombinasyonu tek başına PEG-IFN alfa'dan daha etkili olup, kalıcı cevap oranları %50'nin üzerine çıkmıştır. Aşağıdaki tabloda bu oranlar verilmiştir.

Bu sonuçlara göre kronik C hepatiti tedavisi için bütün dünyada uygulanacak standart tedavi IFN-alfa ve ribavirin kombine tedavisidir. PEG-IFN alfa ve ribavirin kombine teda-

Tablo 1. Hepatit C Tedavisinde Kullanılan İlaçlar ve Kalıcı Cevap Oranları (13-16)

Tedavi şekli	Tedavi süresi	Tedavi sonu cevap	Kalıcı cevap	Relaps
IFN	24 hafta	%29	%6	%80
IFN+plasebo	48 hafta	%29	%16	%44
IFN+ribavirin*	24 hafta	%55	%33	%40
IFN+ribavirin*	48 hafta	%51	%41	%21
PEG-IFN (2a)**	48 hafta	%69	%39	%30
PEG-IFN (2a)+ribavirin**	48 hafta			%57
PEG-IFN (2b)+ribavirin***	48 hafta	%65	%54	%11

*IFN-alfa 2b 3 MU/haftada 3gün, Ribavirin 1000mg/gün <75kg, 1200mg/gün >75kg

**PEG-IFN (2a) 180 ug/hafta + ribavirin (1000-1200mg/gün)

***PEG-IFN (2b) 1,5ug/kg/hafta + ribavirin 800mg/gün

visi kısa zamanda (ruhsatlandırıldığı ülkelerde halen) yeni standart tedavi haline gelecektir (17). IFN-alfa monoterapisi veya IFN-alfa ve ribavirin kombine tedavisine primer cevapsız veya cevap sonrası nüks gelişen hastalarda PEG-IFN-alfa ve ribavirin kombinasyonu veya bir diğer antiviral ilaç olan amentadin eklenerek yapılan 3'lü tedavi etkili olabilir. IFN-alfa (ve PEG-IFN-alfa) ve ribavirin dozlarının kiloya göre ayarlanması tedaviye cevabı olumlu yönde etkiler.

1.3.1 ALT normal kronik C hepatiti tedavisi

Kronik HCV enfeksiyonlu hastaların yaklaşık %10-20'sinde HCV RNA pozitifliğine rağmen devamlı normal serum transaminaz (ALT) düzeyleri söz konusudur. Bu hastaların çoğu hafif kronik hepatitlidir ve IFN-alfa tedavisine cevapsızdırlar. Ancak IFN-alfa ve ribavirin kombine tedavisinin ALT düzeyi <1.3xNÜS olan hasta grubunda diğer hastalarla (ALT>1.3xNÜS) aynı etkinlikte olduğunun gösterilmesi (kalıcı cevap oranları sırasıyla %25 ve %27), ciddi histolojiye sahip ALT normal (veya "near-normal") kronik C hepatitli hastalarda kombine tedavinin etkili olacağını düşündürmektedir (18).

1.3.2 Akut C hepatiti tedavisi

Bu konudaki en geniş prospektif araştırmaya göre (19), IFN-alfa monoterapisi akut C hepatiti tedavisinde son derece etkilidir ve hemen hastaların tamamında iyileşme sağlayarak kronikleşmeyi önler. Aksi gösterilene kadar akut C hepatitli hastalarda IFN-alfa veya PEG-IFN alfa monoterapisi veya ribavirin ile kombine tedavi kullanılması akıldır.

1.3.3 Kalıcı cevap ("sustained virological response") ne anlama gelir?

Uzun süreli takip sonuçları kalıcı cevabın hastaların %95'inde korunduğunu göstermektedir (17). Kalıcı cevaplı hastaların hemen tamamında karaciğer dokusunda da HCV RNA'nın kaybolduğu ve bunun HCV enfeksiyonunun eredi-kasyonu anlamına geldiği belirtilmiştir (20).

2. KRONİK B HEPATİTİ TEDAVİSİ

2.1 HBV enfeksiyonu-Doğal seyir; Dünyada 400 milyon kronik HBV enfeksiyonlu kişi vardır. Bu rakam Türkiye için 4 ile 5 milyon civarındadır (HBsAg seroprevalansı %5-10 arası). HBV siroz ve HSK'nin en sık nedenidir. Etkili aşılarla korunma mümkün olan HBV enfeksiyonu erişkinlerin %5'inde (bu oran yenidoğanlarda %90, çocuklarda %30-40 arasındadır) kronikleşir. Kronik HBV enfeksiyonu ya inaktif taşıyıcılık (%50) ya da kronik hepatit (%50) şeklinde seyredir. Kronik hepatitlilerin %60'ında zamanla siroz gelişir (10-50 yıl arası değişen bir süreç). HSK ise sıklıkla (>%80) siroz zemininde, seyrek olarak normal karaciğere sahip inaktif taşıyıcıda ortaya çıkar. HBV enfeksiyonunun edinildiği yaş dolayısıyla bulaşma şekli, erkek cinsiyet, viral genotip ve immunosüpresif durumlar hastalığın seyrini etkiler.

Akut enfeksiyondan 6 ay sonra HBsAg/anti-HBs serokonversiyonu olmamış ise kronik HBV enfeksiyonu söz konusu-

dur. Replikatif HBV enfeksiyonu uzun yıllar yüksek titrelerde HBV DNA düzeyi (HBeAg pozitifdir) ve normal veya "near-normal" ALT düzeyi ile karakterli bir evreden (immuntolerans dönemi) sonra, ALT yüksekliği (biyopside nekroinflamatuvar aktivite), HBV DNA titresinde azalma ve HBeAg/anti-HBe serokonversiyonu ile karakterli ikinci evreye girer (immunklirens dönemi). Bu ikinci evre sonunda iyileşme (HBeAg negatif, anti-HBe pozitif ve HBV DNA negatif) olur veya HBeAg negatif, anti-HBe pozitif ve HBV DNA pozitifliği ile tanımlanan mutant ("precore" veya "core promoter" mutasyonları) HBV enfeksiyonu gelişir. Bu mutant HBV enfeksiyonu, HBV genotipi (genotip D) ile ilgilidir ve ülkemizde sıktır. Son dönem ise HBV DNA negatifleşmesinden sonraki evredir. Oluşmuş olan karaciğer hasarı klinik durumu ve prognozu belirler (21-23).

2.2 Kronik B hepatitinde tedavi indikasyonları

Replikatif HBV enfeksiyonu (HBV DNA pozitifliği; >4.5pg/ml veya >10⁵ kopya/ml) ve ALT düzeyinin yüksek (tercihan >2xNÜS) en önemli 2 tedavi kriteridir. HBV DNA negatif ve/veya ALT düzeyi normal vakalarda tedavi gereksizdir. En azından mevcut ilaçlar HBV DNA pozitif fakat ALT normal (replikatif taşıyıcı?) vakalarda etkili değildir. HBV tedavisinde amaç; HBV DNA'nın negatifleşmesi, ALT'nin normal düzeyde kalması ve karaciğerde histolojik düzelme sağlanmasıdır. Böylece sirozun ve HSK'nin önlenmesi mümkün olabilir.

Hepatit B tedavisi için bütün dünyada kullanılan 2 ilaç söz konusudur; Antiproliferatif, antiviral ve immunomodülatör etkili interferonlar (IFN) ve antiviral bir ilaç olmasına rağmen immunomodülatör etkisi de olabileceğine ait veriler olan Lamivudine (LMV). Bugüne kadar bu ilaçlarla yapılan tedavilerde alınan sonuçlar Tablo 2'de verilmiştir.

Türkiye'de HBV enfeksiyonu profili ve HBV genotipi Akdeniz ülkeleri ve Avrupa ile benzerlikler göstermektedir. Perinatal geçişin hakim olduğu Asya-Pasifik ülkelerinde ise durum farklıdır. NIH (ABD) ve Asya-Pasifik uzlaşma ("consensus") toplantılarından çıkan sonuçları (1-3, 29) Türkiye deneyimleri ile birleştirerek kronik B hepatiti tedavisi için aşağıda ki önermeler yapılabilir.

2.3 HBeAg pozitif kronik B hepatiti tedavisi

a)ALT > 2xNÜS (normalin üst sınırı) ve biyopside kronik

Tablo 2. Kronik B hepatitinde uygulanan tedaviler ve kalıcı cevap oranları (21-28)

	Kalıcı cevap (%)*		HBsAg (-)
	HBeAg (+)	anti-HBe (+)	
INTERFERON-ALFA	%33-37	%25	%8
LAMIVUDINE-1 yıl	%17-32	%10	?
LAMIVUDINE-4 yıl**	%50	?	?
IFN-ALFA ve LMV	%29	?	?
PLASEBO	%12-17	%0	?

*Kalıcı cevap: Tedavi bittikten 6-12 ay sonra ALT normal, HBV DNA (-)

**Lamivudine 4 yıl kullanan cevapsızların hepsinde mutasyon (YMDD)

hepatit: Tedavi gereklidir. IFN-alfa ve/veya LMV kullanılabilir. Kalıcı cevap oranları birbirine yakındır.

b)ALT hafif derecede yüksek (<2xNÜS) hastalarda eğer biyopside ciddi kronik hepatit bulguları varsa tedavi düşünülebilir. Başarı oranı yüksek değildir.

c)ALT sürekli normal hastalar replikatif taşıyıcı (immünotolerans dönemi) gibi kabul edilmeli ve ALT düzeyi sık aralıklarla (1-3 ay) izlenerek, ALT>2xNÜS olduğu zaman (immünotolerans dönemi başlangıcı) tedavi edilmeli. IFN-alfa ve/veya LMV tercih edilebilir. ALT normal iken tedavi edilirse başarı şansı düşüktür (30).

d)ALT düzeyi >5xNÜS olan hastalar. Bu aslında yoğun bir hücrel immun cevapla endojen klirens olabileceğini düşündürür. Bu hastalarda kendiliğinden iyileşme olabileceği için 3-6 ay izlenmeli, ALT yüksek kalan ve HBeAg ile HBV DNA pozitifliği süren vakalarda IFN-alfa ve/veya LMV ile tedavi yapılmamalıdır.

e)Kompanse siroz: LMV tercih edilmelidir. Dikkatli takip ile IFN-alfa'da denenebilir.

f)Dekompense siroz: IFN-alfa kontrendikedir. LMV tedavisi etkilidir (31-33).

İlaçların dozu ve kullanılma süreleri:

IFN-alfa 9-10 MU/haftada 3 gün 6-12 ay veya 4,5-5 MU/gün 16 hafta (ABD uygulaması) derialtı injeksiyon şeklinde kullanılmalıdır. Farklı kullanımlar araştırma amacı ile olmalıdır.

LMV 100mg/gün oral olarak kullanılır. LMV tedavisine cevabın en iyi göstergesi HBeAg/anti-HBe serokonversiyonu (HBV DNA negatifliği ile birlikte) olup, tedavi süresi uzadıkça cevap ihtimali artmasına karşın, dirençli-mutant (DNA polimerazda YMDD mutasyonu) HBV gelişmesi riskide artar (26,28). Tedavi süresi 1-5 yıl arasında değişebilir. Ardarda (1-3 ay ara ile) 2 kez HBeAg (-) ve anti-HBe (+) bulunan vakalarda tedavi kesilebilir. Mutant HBV gelişenlerde bu klinik olarak LMV almaya devam eden hastalarda HBV DNA'nın pozitifleşmesi ve ALT yükselmesi (fenotipik mutant-"breakthrough") ile anlaşılır. Önerilen ilaca devam edilmesidir. LMV mutant virusada etkili olabilir. İlacın kesilmesi ciddi akut hepatit tablolarına sebep olabilir.

IFN-alfa ve/veya LMV ile tedavi edilen HBeAg pozitif kronik B hepatitinde kalıcı cevap ve özellikle HBeAg/anti-HBe serokonversiyonu gelişen vakalarda, uzun süreli takiplerde cevap halinin büyük oranda (%80-90) devam ettiği gösterilmiştir (34). Bu hastaların bir kısmında (özellikle IFN-alfa ile tedavi edilenlerde) yıllar içinde HBsAg/anti-HBs serokonversiyonu olabilir.

2.4 HBeAg (-) kronik B hepatiti tedavisi

Mutant ("precore" veya "core promoter" mutantlar) HBV virüsüne bağlı bu vakalarda HBV DNA ve ALT düzeyi sık ve önemli dalgalanmalar gösterir. Bu nedenle tedavi veya tedavi etmeme kararı verilmeden önce hastalar 3-6 ay hatta 12 ay izlenmelidir. ALT düzeyi sürekli veya aralıklı olarak yüksek (>2xNÜS) vakalarda IFN-alfa ve/veya LMV tedavisi yapılmamalıdır. IFN-alfa'nın (12-24 ay gibi uzun süreli tedavi) veya LMV'nin daha etkili olduğunu ileri süren gruplar vardır. Bugüne kadar yapılan standart IFN-alfa (6 ay) ve/veya LMV tedavisi (12 ay) ile alınan ve tedavi sonrası 6-12 ay takibe dayalı kalıcı viral cevap sonuçları yanıltıcı olarak yüksektir. Çünkü bu hastalarda geç relaps (1-10 yıl arasında) siktir ve kalıcı cevap oranı zamanla azalmaktadır (35-37). HBeAg negatif kronik B hepatitinde kalıcı viral cevapla ilgili zaman kriterleri yeniden belirlenmelidir.

b)Kompanse ve dekompanse sirozlarda LMV tedavisi tercih edilmelidir (31-34)

İlaçların dozu ve kullanılma süreleri:

IFN-alfa ve LMV dozu HBeAg pozitif vakalardaki gibidir. Ancak HBeAg negatif kronik B hepatitinde uzun süreli (12-24

ay) IFN-alfa tedavisinin daha etkili olduğu (kalıcı cevap oranları %25 civarında) belirtilmiştir. LMV tedavisi ile ilgili 12 ve 24 aylık tedavi sonuçları bilinmemektedir. Ancak kalıcı cevap hakkında yeterince veri yoktur. HBeAg/anti-HBe serokonversiyonu gibi hepatositteki cccDNA'nın kaybını gösteren bir kriterin olmaması, HBeAg negatif vakalarda kalıcı cevap sağlayıcı tedavi süresinin belirlenmesini zorlaştıran başlıca etkidir.

Sirozlu vakalarda LMV tedavisinin ne kadar sürmesi gerektiği bir diğer önemli sorundur. Tedavinin kesilmesi (tekrar viral replikasyon ile) veya uzun süreli tedavi (YMDD mutant virus gelişmesi sonucu) HBV reaktivasyonuna ve ciddi karaciğer hasarına yol açabilir. Ancak klinik gözlemler LMV tedavisi devam ettiği sürece YMDD mutasyonu gelişse bile ciddi klinik sorunlar oluşmadığını göstermektedir.

Kombine (IFN-alfa ve LMV) tedavi; Farklı mekanizmalarla etkili iki ilacın birlikte kullanımından umulan teorik beklentilere karşın, klinik araştırmalar biri hariç herhangi bir ilave terapötik etki ortaya koymamıştır (38). Araştırmalar devam etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Branch AD, Seef LB. Foreword. Hepatitis C: State of the art at the millenium (oart 1). Semin Liver Dis 2000; 20:iii.
2. Alberti A, Chemello L, Benvegno L. Natural history of hepatitis C. J Hepatol 1999; 31 (suppl.1): 17-24.
3. Berk PD. Hepatitis C: State of the art at the millenium (oart 1). Semin Liver Dis 2000; 20:i.
4. Cottler SJ, Komanduri S. Hepatitis C. Clinical Perspectives in Gastroenterology 2002; 5: 91-99.
5. Ökten A, Demir K, Kaymakoglu S, Çakaloglu Y, ve ark. Kronik hepatitlerin etiyolojik dağılımı. Türk J Gastroenterol 1999; 2: 113-115.
6. Ökten A. Türkiye'de karaciğer sirozunun etiyolojisi. Hepatolojide Güncel Gelişmeler Simpozyumu Kitabı, 16 Ekim 1998, Diyarbakır, 67-69.
7. DiBisceglie AM. Natural history of hepatitis C: its impact on clinical management. Hepatology 2000; 31: 1014-1018.
8. Alter HJ, Seef LB. Recovery, persistence, and sequelae in hepatitis C virus infection: A perspective on long-term outcome. Semin Liver Dis 2000; 20: 17-35.
9. NIH Consensus Development Conference Panel Statement: Management of Hepatitis C. Hepatology 1997; 26 (suppl.1): 25-105.
10. Consensus Statement "EASL International Consensus Conference on Hepatitis C". J Hepatol 1999; 30: 956-61.
11. Abacioğlu YH, Davidson F, Tuncer S, et al. The distribution of hepatitis C virus genotypes in Turkish patients. J Viral Hep 1995; 2: 297-301.
12. Poynard T, Leroy V, Cohard M, et al. Meta-analysis of interferon randomized trials in the treatment of viral hepatitis C: Effects of dose and duration. Hepatology 1996; 24: 778-89.
13. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ideo G, Bain V, Heathcote J, Zeuzem S, Trepo C, Albrecht J, for the International Hepatitis Interventional Group (IHIT). Randomised trial of interferon alfa2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alfa2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. Lancet 1998; 352: 1426-1432.
14. McHutchinson JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rutgi VK, Goodman ZD, Ling M-H, Cort S, Albrecht JK, for the hepatitis Interventional Therapy Group. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. N Engl J Med 1998; 339: 1485-92.
15. Manns MP, McHutchinson JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis B. Lancet 2001; 358: 958-65.
16. Fried MW, Shiffman ML, Reddy RK, et al. Pegylated (40 kDa) interferon alfa-2a (PEGASYS) in combination with ribavirin: efficacy and safety results from a phase III, randomized, actively-controlled, multicenter study. Gastroenterology 2001; 120: A-59.
17. DiBisceglie AM, MacHutchinson JG, Rice CM. New therapeutic strategies for hepatitis C. Hepatology 2002; 35:224-231.
18. Gordon SC, Fang JWS, Silverman AL, et al. The significance of baseline serum alanin aminotransferase on pretreatment disease characteristics and response to antiviral therapy in chronic hepatitis C. Hepatology 2000; 32: 400-404.
19. Jaekel E, Cornberg M, Wedemeyer H, et al. Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b. N Engl J Med 2001; 345: 1452-57.
20. Fontaine H, Chaix M-L, Lagneau J-L, Bréchet C, Pol S. Recovery from chronic hepatitis C in long-term responders to ribavirin plus interferon alfa. Lancet 2000; 356: 41.
21. Farrell GC, Liaw Y_F, McCaughan GW. JGH and Asia-Pacific consensus on prevention and management of gastrointestinal and liver disease. J Gastroenterol Hepatol 2000; 15:825-41.
22. Lok AS, Heathcote J, Hoofnagle JH. Management of hepatitis B: 2000-Sum-

- mary of a workshop. *Gastroenterology* 2001; 120: 1828-1853.
23. Lok AS, McMahon BJ. AASLD practice guidelines: Chronic Hepatitis B. *Hepatology* 2001; 34: 1225-1241.
 24. Wong DK, Cheung Am, R'ourke K, Naylor CD, Detsky AS, Heathcote J. Effect of alpha interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen positive chronic hepatitis B. *Ann Intern Med* 1993; 119: 312-323.
 25. Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL, Perillo RP, Hann HW, Goodman Z, et al. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. *N Eng J Med* 1999; 341: 1256-63.
 26. Leung NWY, Lai CL, Chang TT, Guan R, Lee CM, Ng KY, 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: 1527-1532.
 27. Tassopoulos NC, Volpes R, Pastore G, Heathcote J, Buti M, Goldin RD, Hawley S, et al. Efficacy of lamivudine in patients with hepatitis B-e antigen negative/hepatitis B virus DNA-positive (precore mutant) chronic hepatitis B. Lamivudine precore mutant study group. *Hepatology* 1999; 29: 889-896.
 28. Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV, Dimou E, Laras A, Papiroannau C. Efficacy of long-term lamivudine monotherapy in patients with hepatitis B-e antigen negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2000; 32: 847-51.
 29. Liaw Y-F. Chronic hepatitis B guidelines: East versus West. *Hepatology* 2002; 35: 979-982.
 30. Chien RN, Liaw YF, Atkins M. Pretherapy ALT level as a determinant for hepatitis B e antigen seroconversion during lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B. Asian Hepatitis Lamivudine Trial Group. *Hepatology* 1999; 30: 770-774.
 31. Villeneuve JP, Condeay LD, Williams B, et al. Lamivudine treatment for decompensated cirrhosis resulting from chronic hepatitis B. *Hepatology* 2000; 31: 207-210.
 32. Yao FY, Bass NM. Lamivudine treatment in patients with severely decompensated cirrhosis due to replicating hepatitis B infection. *J Hepatol* 2000; 33: 301-307.
 33. Cakaloglu Y, Karaca Ç, Demir K, et al. Lamivudine therapy in patients with cirrhosis and replicating hepatitis B virus infection. *Hepatogastroenterol* 2001; 46 (suppl.): 061.
 34. Korenmann J, Baker B, Waggoner J, Everhart JE, DiBisceglie AM, Hoofnagle JH. Long-term remission of chronic hepatitis B after alpha-interferon therapy. *Ann Intern Med* 1991; 114: 629-634.
 35. Brunetto MR, Oliveri F, Coco B, Leandro G, Colombatto P, Gorin JM, Bonino F. Outcome of anti-HBe positive chronic hepatitis B in alpha-interferon treated and untreated patients: a long term cohort study. *J Hepatol* 2002; 36: 263-70.
 36. Hadziyannis SH. Interferon alpha therapy in HBeAg-negative chronic hepatitis B: new data in support of long-term efficacy. *J Hepatol* 2002; 36: 280-82.
 37. Akarca US, Lebe E, Ersöz G, Günsar F, Karasu Z, Kiliçsoy N, et al. Questioning the sustained response to the interferon therapy in HBeAg (-) chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2002; 36 (suppl.1); 96.
 38. Schalm SW, Heathcote J, Cianciara J, Farrell G, Sherman M, Willems B, Dhillion A, et al. Lamivudine and alpha interferon combination treatment of patients with chronic hepatitis B infection: a randomised trial. *Gut* 2000; 46: 562-68.