

بررسی میزان پاسخ‌دهی و عوارض انترفرون آلفا در بیماران مبتلا به هپاتیت B مزمن در ۱۲ مرکز دانشگاهی ایران در سالهای ۱۳۸۰ تا ۱۳۸۱

دکتر حسین فروتن^۱، دکتر محمد کاظم ابوالحسنی^۲، دکتر شهرام میرمومن^{۳*}، دکتر ناصر ابراهیمی دریانی^۴، دکتر هادی غفرانی^۱، دکتر محمد جعفر فرهوش^۳،
دکتر شهلا بهره مند^۲، دکتر فریبرز منصور قناعی^۵، دکتر مجید طالبی^۶، دکتر محمدجواد زاهدی^۷، دکتر مهرداد عزمی^۸، دکتر سید هاشم میرمومن^۸،
دکتر شاهرخ موسوی^۹، دکتر علی قوبدل^{۱۰}، دکتر امیر عباس امیریان مجرد^{۱۱}، دکتر ابراهیم فتاحی^{۱۰}

۱. فوق تخصص گوارش، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی تهران
۲. دستیار داخلی دانشگاه علوم پزشکی تهران
۳. فوق تخصص گوارش، استادیار دانشگاه علوم پزشکی تهران
۴. فوق تخصص گوارش، استاد دانشگاه علوم پزشکی تهران
۵. فوق تخصص گوارش، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی گیلان
۶. فوق تخصص گوارش، استادیار دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
۷. فوق تخصص گوارش، استادیار دانشگاه علوم پزشکی کرمان
۸. فوق تخصص گوارش، استادیار دانشگاه علوم پزشکی اهواز
۹. فوق تخصص گوارش، استادیار دانشگاه علوم پزشکی سمنان
۱۰. فوق تخصص گوارش، استادیار دانشگاه علوم پزشکی تبریز
۱۱. فوق تخصص گوارش، استادیار دانشگاه علوم پزشکی زاهدان

چکیده

سابقه و هدف: هدف اصلی درمان در بیماران مبتلا به هپاتیت B مزمن مهار تکثیر HBV پیش از وقوع آسیب غیرقابل برگشت کبدی است. در این مطالعه ما کارایی و ایمنی کوتاه مدت ترکیبی از اینترفرون آلفا - (Heberon Alpha) R2a را روی بیماران ایرانی مبتلا به هپاتیت B مزمن مورد ارزیابی قرار دادیم.

مواد و روش‌ها: در طی سال ۱۳۸۰ تا ۱۳۸۱، در قالب یک کارآزمایی بدون شاهد چند مرکزی، ۶۸ بیمار با هپاتیت B تحت درمان Heberon Alpha R با دوز متوسط $۳۱/۳۲ \pm ۷/۳$ میلیون واحد در هفته و به مدت $۵/۳۲ \pm ۰/۹۵$ ماه قرار گرفتند. پاسخ بیوشیمیایی به درمان با کاهش سطح سرمی ALT به مقادیر طبیعی، پاسخ ویرولوژیک با محو HBV DNA سرم در PCR و محو HBeAg در بیماران HBeAg+ و پاسخ کامل بر اساس وجود هر دو پاسخ بیوشیمیایی و ویرولوژیک تعریف شد.

یافته‌ها: در طی درمان با Heberon موردی از عارضه غیر قابل انتظار یا عارضه جانبی جدی که نیاز به قطع دارو داشته باشد گزارش نشد. در پایان دوره درمان پاسخ بیوشیمیایی، ویرولوژیک و کامل درمانی به ترتیب عبارت بودند از: $۵۸/۸\%$ و $۴۷/۵\%$ و $۴۴/۱\%$. پاسخ کامل به طور معنی‌داری با سطوح پیش از درمان بالای ALT، درجه بالای هیستوپاتولوژیک درگیری کبد و دوز بالاتر هفتگی اینترفرون در ارتباط بود.

نتیجه‌گیری و توصیه‌ها: ما در این مطالعه نشان دادیم که Heberon Alpha R (یک اینترفرون آلفا ۲-a) در درمان بیماران ایرانی مبتلا به هپاتیت B مزمن از کارایی قابل قبولی برخوردار است. این یافته‌ها می‌بایست در قالب کارآزمایی‌های کنترل شده و تصادفی و به ویژه، با ارزیابی اثرات دراز مدت آن بر بیماران هپاتیت B مزمن مورد بررسی قرار گیرد.

واژگان کلیدی: هپاتیت B مزمن، انترفرون، میزان پاسخ، عوارض جانبی

تاریخ دریافت مقاله: خرداد هشتاد و سه تاریخ پذیرش چاپ: خرداد هشتاد و چهار

* آدرس برای مکاتبه: تهران، بیمارستان امام خمینی (ره)، بخش آندسکوپی، تلفن ۶۹۲۵۴۵۶
mirmomen@ams.ac.ir

مقدمه

ناقل ویروس هپاتیت هستند (۲). انترفرون آلفا در حال حاضر اساس درمان پیشنهادی برای هر دو نوع هپاتیت مزمن B و C می‌باشد (۳-۶). انترفرون آلفا در ۳۰٪ تا ۴۰٪ از موارد می‌تواند تاثیر مثبت داشته باشد (۷) و در کنار تاثیرات مثبت آن به

تخمین زده می‌شود که در حال حاضر بیش از ۳۵۰ میلیون نفر ناقل هپاتیت B در جهان وجود داشته باشد که از بین آنها هر سال حدود یک میلیون نفر در اثر بیماری کبدی ناشی از هپاتیت B فوت می‌شوند (۱). در ایران بطور متوسط ۳٪ مردم

علت خاصیت تحریک ایمنی می‌تواند عوارض جانبی شناخته شده‌ای نیز به همراه داشته باشد (۸-۱۱). در کشور ما هم اکنون سه نوع تجاری از Interferon Alfa 2 در بازار موجود است.

الف - Intron A ساخت کارخانه schering.

ب - PDferon-β که در کشورمان تولید شده است.

ج - Heberon Alfa R که توسط کارخانه ژنتیک و بیوتکنولوژی کوبا (CIGB) تولید شده است. این مطالعه چند مرکزی جهت بررسی ایمنی و کارایی Heberon آلفا در بیماران ایرانی مبتلا به هپاتیت مزمن B طراحی گردیده است.

مواد و روش ها

این کار آزمایشی بالینی از نوع قبل و بعد (Before-after) انجام گرفت. طی سال ۸۰ تا ۸۱ کلیه بیماران مبتلا به هپاتیت B مزمن مراجعه کننده به مراکز اجرای طرح در ۱۲ مرکز دانشگاهی کشور مورد مطالعه قرار گرفتند. معیارهای ورود به مطالعه شامل داشتن HbsAg مثبت برای حداقل ۶ ماه، HBeAg یا HBVDNA مثبت و ALT بالاتر از طبیعی بود. معیارهای خروج از مطالعه شامل HIVAb مثبت، ترومبوسیتوپنی (پلاکت کمتر از ۵۰۰۰۰) یا لکوپنی، نارسایی قلبی پیشرفته، سابقه صرع یا بیماری اتوایمیون، سیروز کبدی جبران نشده، بیماران بشدت بدحال یا تحت مراقبت ویژه، سابقه هیپوتیروئیدی، سابقه مصرف داروهای ایمنوساپرسیو و سابقه حساسیت به فرآورده‌های اینترفرون بود. نداشتن جواب بیوپسی قبل از درمان معیاری برای خروج در نظر گرفته نشد با این حال انجام آن در برنامه تحقیق قویا توصیه شده بود.

بعد از تکمیل کسب رضایت نامه آگاهانه و کتبی بیماران به مدت حداقل ۴ ماه و حداکثر ۶ ماه تحت درمان Heberon Alfa قرار گرفتند. در ابتدا و قبل از شروع درمان کلیه بیماران از نظر HBeAg, Alb Glubolin, HBV DNA, HBeAb, AntiHCV AST, ALT, شمارش گلبولهای سفید، پلاکت و هموگلوبین، تستهای تیروئیدی مورد بررسی قرار گرفتند. معاینه مجدد بیماران ۱۵ روز بعد از شروع درمان و بعد از آن ماهیانه تا پایان درمان انجام گرفت و در پایان درمان کلیه آزمایشات فاز قبل از ورود به مطالعه برای بیماران تکرار شد. در هر معاینه ALT و شمارش گلبولی و پلاکت بیماران اندازه‌گیری شده، عوارض جانبی یا هر گونه تغییر دوز دارو یا قطع دارو

ثبت می‌شد. دارو با دوز پنج میلیون واحد زیر جلدی، روزانه یا یک روز در میان تجویز شد. تزریق دارو بعد از آموزش لازم به بیمار توسط خود بیمار در منزل انجام گرفت. پس از پایان دوره درمان اطلاعات بدست آمده مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. در کلیه آزمونهای آماری انجام شده، خطای نوع اول را معادل ۵٪ در نظر گرفته‌ایم.

در پایان درمان اگر بیماری دارای ALT طبیعی و PCR منفی بود یا در صورت عدم دسترسی به PCR پایان درمان چنانچه ALT طبیعی و HBeAg- Seroconversion اتفاق افتاده بود به عنوان پاسخ کامل پایان درمان (End of treatment complete response) در نظر گرفته شد.

یافته ها

در ابتدای مطالعه ۸۰ بیمار مورد بررسی قرار گرفتند که از این تعداد، ۵ بیمار به علت عدم پیگیری منظم یا تغییر محل و ۷ بیمار به علت عدم تحمل دارو و یا شدت عوارض جانبی در ماه اول از مطالعه خارج گردیدند و ۶۸ بیمار (۸۵٪) دوره درمان را کامل کردند. در جدول ۱ اطلاعات جمعیت شناختی

و پایه‌ای قبل از شروع درمان نشان داده شده است.

جدول ۱- مشخصات جمعیت شناختی و پایه ۶۸ بیمار مبتلا به هپاتیت B مزمن تحت درمان با Heberon

سن	۳۱/۶±۱۲/۱
جنس(%)	
مذکر	۴۸ (۷۰/۶٪)
مؤنث	۲۰ (۲۹/۴٪)
معیار توده بدنی (BMI)k/m2	۲۲/۷±۳/۴
متوسط ALT سرم (IU/L) قبل از درمان	۱۳۱/۸ ± ۱۰۹/۵
ALT سرمی قبل از درمان (%)	
تا ۱/۵ برابر نرمال	۹ (۱۳/۳٪)
۱/۵ تا ۲ برابر نرمال	۲۰ (۲۹/۴٪)
۲ تا ۳ برابر نرمال	۲۳ (۳۳/۸٪)
بیشتر از ۳ برابر نرمال	۱۶ (۲۳/۶٪)
بیماریهای همراه	۱ (۱/۳٪)
روش احتمال آلودگی به ویروس	
عمودی	۴۶ (۶۷/۶٪)
افقی	۱۷ (۲۵/۰٪)

نا مشخص	۵ (۷/۴)
سابقه درمان قبلی	۶۶ (۹۷/۱)
بدون سابقه قبلی (NAIVE)	۲ (۲/۹)
با سابقه قبلی	
HBeAg قبل از درمان	
مثبت	۲۲ (۳۲/۴)
منفی (پره کورمونتانت)	۴۶ (۶۷/۶)

در ۶۵ بیمار نمونه برداری سوزنی از کبد قبل از شروع درمان انجام شد. بر اساس سیستم طبقه‌بندی Modified Histo-activity index ۵۲ (۷۶/۵) بیمار دارای درجه (Grade) کمتر از ۶ و ۱۳ (۱۹/۱) بیمار دارای درجه برابر یا بیش از ۶ بودند. در ۴۳ و ۱۵ نفر از بیماران مرحله (Stage) بیماری به ترتیب برابر یا کمتر از ۲ و بیشتر از دو بود. در این بررسی ۷ بیمار (۱۰/۳) مبتلا به سیروز تشخیص داده شدند. از میان ۶۸ بیماری که دوره تحقیق را کامل کردند ۴۵/۵٪ دارو را با دوز ۵ میلیون واحد روزانه به مدت ۶ ماه دریافت کردند و ۳۱٪ همین دوز را به مدت ۴ ماه و ۲۳/۵٪ نیز با نظر پزشک مسؤول و جهت جلوگیری از عوارض جانبی دارو را با دوز ۵ میلیون واحد یک روز در میان به مدت ۶ ماه دریافت کردند. میانگین دوره درمان و دوز مصرفی دارو در کل نمونه مورد مطالعه بترتیب ۵/۹۵±۰/۳۲ ماه و ۳۱/۳۲±۷/۳ MU/week و ۳۱/۳۲ میلیون واحد در هفته بود.

در ۷ بیمار به علت شدت عوارض جانبی درمان متوقف گردید. اکثر موارد قطع دارو به علت شدت عوارض شبه آنفلونزا مثل تب، لرز، کوفتگی بوده (۶ مورد، ۸/۵٪). یک بیمار نیز در ماه اول درمان به علت افزایش ALT و بیلیروبین با نظر محقق با تشخیص احتمال تشدید صدمه کبدی از مطالعه خارج گردید. در این مطالعه هیچ عارضه غیر قابل انتظار و یا عارضه جانبی جدی که منجر به قطع درمان شود گزارش نشد. شایع ترین عوارض مشاهده شده در این تحقیق عبارت بودند از سندرم شبه آنفلونزا (۹۷٪)، عوارض موضعی مثل سوزش و خارش (۵۹٪)، بی‌اشتهایی (۵۶٪)، کاهش وزن (۴۸٪)، تغییر خلق، افسردگی یا سرگیجه (۴۵٪) و آلوسی و نازک شدن موها (۳۱٪).

در پایان ۴ ماهه درمان ۴۰ بیمار از ۶۸ بیمار (۵۸/۸٪) ALT سرمی طبیعی داشتند (end of treatment biochemical response). افزایش گذرای میزان ALT سرمی در حین درمان

(ALT flare) در ۲۵ بیمار (۳ نفر ماه اول، ۸ نفر ماه دوم، ۱۰ نفر ماه سوم و ۴ نفر ماه آخر درمان) مشاهده گردید. در ۶۱ بیمار یافته‌های مربوط به HBV DNA سرمی قبل و بعد از درمان در دسترس بود که از این تعداد در پایان درمان ۲۹ بیمار (۴۷/۵٪) HBV DNA سرمی منفی داشتند (میزان پاسخ ویرولوژی). در ۳ بیماری که پاسخ ویرولوژی داشتند ALT سرمی بالا بود و در ۸ بیمار نیز که پاسخ بیوشیمیایی داشتند

(ALT نرمال) HBV DNA سرمی هنوز مثبت بود. بنابراین در پایان درمان ۲۶ بیمار (۴۲/۶٪) دارای PCR منفی سرمی و ALT نرمال بودند (پاسخ ویرولوژی و بیوشیمی توام).

در پایان درمان ۳۰ بیمار (۴۴٪) دارای پاسخ کامل درمانی شناخته شدند. اختلاف این گروه از بیماران در مقایسه با افراد بدون پاسخ کامل درمانی در مقدار انترفرون هفتگی، ALT سرمی، درجه و مرحله پاتولوژی قبل از شروع درمان به لحاظ آماری معنی دار بود (جدول ۲).

جدول ۲- توزیع مبتلایان به هیپاتیت B مزمن تحت درمان با Heberon بر اساس شاخص‌های فردی و یافته‌های آزمایشگاهی و پاسخ درمانی آنان.

متغیر	گروه پاسخ کامل n=۳۰	گروه بدون پاسخ کامل n=۳۸
سن \pm SD	۳۳/۵±۱۳	۲۹/۹±۱۰
Body Mass Index	۲۲/۷±۲	۲۳/۲±۳
مرد	۷۶/۷٪	۶۵/۸٪
طول مدت درمان (ماه)	۵/۲±۱	۵/۴±۱
دوز انترفرون در هفته (میلیون واحد)	۳۴/۱±۳/۲	۲۹/۱±۷/۷
روش عمودی انتقال ویروس	۶۷/۹٪	۷۷/۱٪
ALT سرم قبل از شروع درمان: ۱	۲۸/۲٪	۷۱/۸٪
کمتر از ۲/۵ برابر	۶۵/۵٪	۳۴/۵٪
بیشتر از ۲/۵ برابر		
Grade پاتولوژی قبل از شروع درمان ۱	۳۳/۳٪	۶۶/۷٪
کمتر از ۶	۸۴/۶٪	۱۵/۴٪
برابر یا بیش از ۶		
Stage پاتولوژی قبل از شروع درمان ۱	۳۴/۹٪	۶۵/۱٪
برابر یا کمتر از ۲	۶۴/۷٪	۳۵/۳٪
بیش از ۲		
HBeAg مثبت قبل از درمان	۴۰٪	۲۶/۳٪

سطح معنی‌داری اختلافات کمتر از ۰/۰۵

بحث

در ارزیابی تاثیر انترفرون ملاحظیات ویژه ای را می بایست در بیماران مبتلا به هپاتیت B مزمن در نظر گرفت. جدای از خصوصیات بیماران تحت درمان که مهمترین آن مثبت یا منفی بودن HBeAg است فاکتورهای متعدد دیگری نیز بر نتیجه درمان با $\text{INF-}\alpha$ موثر اند. برخی از این فاکتورها (بویژه در بیماران HBeAg مثبت) عبارتند از: سطح ALT پیش از درمان، سطح HBV DNA سرمی پیش از درمان، اکتساب عفونت HBV بعد از بلوغ، وجود بیماری فعال کبدی براساس هیستولوژی، جنس مونث و وجود عفونت HDV و HIV (۱۳-۱۵). بعضی مطالعات نشان داده اند که فاکتورهای متعدد دیگری نظیر درمان اولیه با استروئید یا prednisone priming (۱۴، ۱۶) و عفونت همزمان با HCV (۱۷) نیز در این میان اهمیت دارند. اگرچه دوزهای مصرفی در این مطالعه اکثراً دوز معمول و توصیه شده بوده است (۵ میلیون واحد روزانه)، ولی در ۲۳٪ موارد از دوزهای کمتر (۵ میلیون واحد یک روز در میان) استفاده شده است. اگر چه در یک نگاه کلی به این مطالعه اثرات درمانی حاصله مطابق با سایر مطالعات غربی است (۱۷-۲۰) ولی بررسی های آماری این مطالعه نشان داد که مصرف روزانه ۵ میلیون واحد به مراتب از دوزهای کمتر موثرتر است. باید توجه داشت که در این مطالعه ما از روش PCR کیفی استفاده کرده ایم که برای پیگیری درمان روشی بسیار حساس بوده و با موارد مثبت کاذب بسیار همراه می باشد. امروز در اغلب مطالعات برای پیگیری درمان هپاتیت B از روش های Hybridization و Non-PCR و یا بطور کلی از روش های unamplified استفاده می شود (۸، ۲۱) که حساسیت کمتری داشته و کمتر وابسته به خطای آزمایشگاه می باشد و اگر اختلاف کمی در آمارهای ما با آمارهای مشابه خارجی مشاهده می شود علت آن می تواند استفاده از روش PCR کیفی باشد.

اگرچه در اکثر مطالعات آسیایی و غربی نشان داده شده که بیماران HBeAg منفی (پره کور موتانت) نسبت به بیماران HBeAg مثبت پاسخ درمانی بدتری می دهد (۲۱-۲۳)، ولی با بررسی دقیقتر این مطالعات مشاهده می شود که پاسخ پایان

درمان در دو گروه اکثر یکسان است و آنچه دلالت بر پاسخ بدتر به درمان می کند منظور بالا بودن میزان عود در طولانی مدت است (۲۸-۲۲ و ۱۵).

در مطالعه ما نیز پاسخ کامل در پایان درمان بین دو گروه بیماران HBeAg مثبت و HBeAg منفی تفاوت معنی داری نداشت و طبیعی است پیگیری یکساله بیماران می تواند میزان عود را در آینده بررسی کند. ارتباط مستقیم و معنی دار میزان ALT قبل از شروع درمان و شدت grade پاتولوژی با میزان پاسخ به درمان که در اکثر مطالعات غربی و آسیایی به اثبات رسیده است (۱۴) در این مطالعه نیز نشان داده شد.

یکی از نکات بسیار با اهمیت این مطالعه افزایش گذرای آنزیم کبدی (ALT flare) در اکثریت بیماران بود که به درمان پاسخ می دادند، این نکته اگرچه مطلبی ثابت شده و بلاشک است ولی عملاً در بسیاری از موارد فراموش می گردد و ممکن است به حساب عوارض غیر معمول درمان گذاشته شده و درمان متوقف شود بالاخص در مواردی که ALT flare در ماههای ۳ و ۴ درمان اتفاق بیفتد ممکن است پزشک را بیشتر به اشتباه بیندازد (۱۶).

عوارض مشاهده شده در بیماران تحت درمان با Heberon در این مطالعه همانند سایر مطالعات (۱۱، ۱۰) قابل انتظار و اکثراً خفیف و قابل تحمل برای بیماران بودند. بر این اساس به نظر می رسد که این فرآورده از نظر ایمنی مشابه سایر فرآورده های موجود در بازار باشد.

نتیجه گیری

مادر این مطالعه نشان دادیم که فرآورده Heberon Alfa R (انترفرون آلفا دو بی) جهت درمان بیماران با هپاتیت مزمن B در کشورمان از کارایی (efficacy) و ایمنی (safety) قابل قبولی برخوردار است و تاثیر و عوارض آن در حد سایر فرآورده های انترفرون موجود در بازارهای کشورهای غربی می باشد. بدیهی است این یافته ها ما را از ارزیابی مستمر کارایی و ایمنی این دارو و سایر فرآورده های مشابه بی نیاز نمی سازد (۲۸) و چه بسا ارزیابی تاثیر دراز مدت آن بر میزان بقا و بروز عوارض هپاتیت B مزمن را مورد تاکید قرار می دهد.

REFERENCES

3. Mast, EE, Alter , Mj, Margdis, Strategies to prevent and control hepatitis B & C virus infections : Aglobal perspective Vaccine 1999; 17:1730
۱. ابراهیمی دریانی نادر ، میرمومن ش ، و همکاران . هپاتیت ویروسی ، مجله علمی طب و تزکیه ؛ تابستان ۸۰ . صفحه : ۸۰-۶۱
4. greenberg HB,pollard RB,lutwick Li, gregory pb, robinson ws,merigan tc, effect of human leukocyte interfron on hepatitis b virus infection in patients with chronic active hepatitis.N E j med 1976;295:517-522
5. Lodish, H, Baltimore, D, Berk, A, et al. Molecular cell biology. Scientific American Books, 3rd ed, Oxford Press, New York 1995. p.916.
6. Tilg, H. New insights into the mechanisms of interferon alfa: An immunoregulatory and anti-inflammatory cytokine. Gastroenterology 1997; 112:1017
7. Kirchner, H. Interferons, a group of multiple lymphokines. Springer Semin Immunopathol 1984; 7:347.
8. Dianzani F, Interferon: Biological basis for therapy and for side effects. In: Baron S, Coppenhaver DH, dianzani F,et al. Editors. Interferon: principles and medical applications. Galveston:P University of Texas Medical Branch, 1992, pp 409-16.
9. Wong DKH, Cheung AM, O'Rourke 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
10. Roche. Roferon-A (interferon alfa-2a, recombinant) prescribing information (dated 1996Oct).In: Physicians desk reference. 51st ed. Montvale, NJ: Medical Economics Company Inc; 1997(Suppl A):A276-80.
10. Schering. Intron-A (interferon alfa-2b), recombinant for injection) prescribing information (dated 1996 Jan). In: Physicians' desk reference. 51st ed. Montvale, NJ: Medical Economics Company; 1997:2506-14.
۱۱. Roche. Roferon-® A brand of interferon alfa-2a, recombinant/Roche: comprehensive product information. /۶ فصلنامه بیماری‌های عفونی و گرمسیری
انترنشنال بر هیپاتیت B (مترجم)
- Nutley, NJ; 1986. interfe.
- 12.Lok AS, Conjeevaran HS. Hepatitis B. In: Schiff ER, Sorrell MF, Madderey WC (eds). Diseases of the liver. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003. p: 761-806
- 13.Perrilo RP, Schiff ER, Davis GL, the Hepatitis Interventional Therapy Group. A randomized controlled trial of interferon alpha-2b alone and after prednisone withdrawal for the treatment of chronic hepatitis B. N Eng J Med. 1990;323:295-301.
- 14.Manesis EK, Hadziyannis SJ.Interferon alpha treatment and retreatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. Gastroentology 2001;121:101-109.
- 15.Cohard M, Poynard T, Mathurin P, et al. Prednisone-interferon combination in the treatment of hepatitis B: direct and indirect metaanalysis. Hepatology 1994;20:1390-1398.
- 16.Villa E, Grottola A, Buttafoco P, Colantoni A, et al. High doses of alpha-interferon are required in chronic hepatitis due to coinfection with hepatitis B virus and hepatitis C virus: long term results of a prospective randomized trial. Am J Gastroenterol. 2001;96:2973-7.
- 17.Korenman, J, Baker, B, Waggoner, J, et al. Long-term remission of chronic hepatitis B after alpha-interferon therapy. Ann Intern Med 1991; 114:629.
- 18.Niederau, C, Heintges, T, Lange, S, et al. Long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with interferon alfa for chronic hepatitis B. N Engl J Med 1996; 334:1422
- 19.Lau, DT, Everhart, J, Kleiner, D, et al. Long-term follow-up of patients with chronic hepatitis B treated with interferon alfa. Gastroenterology 1997; 113:1660.

-
20. Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH. Management of the hepatitis B 200-summary of a workshop. *Gastroenterology* 2001; 120: 1828-853.
21. Papatheodoridis GV, Manesis E, Hadziyannis SJ. Long-term follow up after initial response to interferon therapy in patients with HBeAg negative chronic hepatitis B (abstr). *Hepatology* 2000;32:378A
22. Papatheodoridis GV, Manesis E, Tsiopou M, Papadimitropoulos V, Hadziyannis SJ. Long-term outcome of interferon-alfa treated and untreated patients with HBeAg negative chronic hepatitis B (abstr). *Hepatology* 1999;30:343A
23. Brunetto MR, Oliveri F, Rocca G et al. Natural course and response to interferon of chronic hepatitis B accompanied by antibody to hepatitis B e antigen. *Hepatology* 1989; 10:198±202.
24. Pastore G, Santantonio T, Milella M et al. Anti-HBe-positive chronic hepatitis B with HBV-DNA in the serum response to a 6-month course of lymphoblastoid interferon. *J Hepatol* 1992; 14: 221±225.
25. Fattovich G, Rarci P, Rugge M et al. A randomized controlled trial of lymphoblastoid interferon-a in patients with chronic hepatitis B lacking HBeAg. *Hepatology* 1992; 15: 584±589.
26. Lampertico P, Ninno ED, Manzin A et al. A randomized, controlled trial of a 24-month course of interferon alfa 2b in patients with chronic hepatitis B who had hepatitis B virus DNA without hepatitis B e antigen in serum. *Hepatology* 1997; 26: 1621±1625. 100: 182±188.
27. Hadziyannis S, Bramou T, Makris A, Moussoulis G, Zignego L, Papaioannou C. Interferon alfa-2b treatment of HbeAg negative/serum HBV DNA positive chronic active hepatitis type B. *J Hepatol* 1990; 11: S133±S136.
28. Craxi A, Cooksley WG. Pegylated interferons for chronic hepatitis B. *Antiviral Res.* 2003;60(2):87-9.

Archive of SID