
Tratamiento de la infección crónica por el VHB

Treatment of chronic Hepatitis B virus infection

N. Carreño, D. Moreno, B. Sangro

RESUMEN

El tratamiento del paciente con hepatitis crónica por virus B (VHB) debe realizarse bajo el conocimiento de que el porcentaje de pacientes infectados por el virus B que desarrollan hepatitis crónica se mantiene entre el 5-10%. De ellos, el 10-30% presentarán infección crónica con replicación viral activa, lesión hepática necroinflamatoria, evolución a cirrosis hepática y riesgo de desarrollar hepatocarcinoma. Por este motivo la meta del tratamiento es lograr la negativización del HBeAg, la seroconversión a anti-HBe y la reducción de la replicación viral a valores indetectables (estimados por niveles de DNA-VHB), durante períodos prolongados de tiempo. Cuando se obtiene una pérdida sostenida del HBeAg y la reducción de la replicación viral, se consigue una remisión bioquímica, clínica e histológica. Las alternativas terapéuticas en la infección crónica por el virus B hasta el momento son la inmunomodulación con interferón alfa y el bloqueo de la replicación viral con lamivudina o adefovir dipivoxil. Hay que diferenciar la respuesta bioquímica, definida como un descenso de las transaminasas hasta valores normales, de la respuesta virológica, que se refiere a un descenso de los niveles de DNA-VHB por debajo de 10^5 copias/ml. Finalmente, se define la respuesta completa como la respuesta virológica y bioquímica con negativización del HBeAg. Si se obtiene una respuesta sostenida durante varios meses, es predecible una respuesta histológica con reducción en la intensidad de la lesión hepática y ausencia o estabilización en el proceso de fibrosis. La respuesta sostenida, debe durar no menos de 6 a 12 meses tras acabar el tratamiento.

Palabras clave. Infección crónica por el virus de la hepatitis B. Respuesta virológica, bioquímica e histológica. Respuesta sostenida.

An. Sist. Sanit. Navar. 2004; 27 (Supl. 2): 33-39.

Unidad de Hepatología. Área Funcional de Digestivo y Departamento de Medicina Interna. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona.

ABSTRACT

The treatment of the patient with chronic hepatitis B virus infection (HBV) must be carried out with the knowledge that the percentage of patients infected with the B virus that develop chronic hepatitis remains between 5-10%. Of these, 10-30% will present chronic infection with active viral replication, necroinflammatory hepatic lesion, evolution to hepatic cirrhosis and the risk of developing hepatocarcinoma. For this reason, the aim of treatment is to achieve negativisation of the HBeAg, seroconversion to anti-HBe and a reduction of viral replication to undetectable values (estimated by level of DNA-HBV), for protracted periods of time. When a sustained loss of HBeAg and a reduction of viral replication are obtained, a biochemical, clinical and histological remission is achieved. Up until now the therapeutic alternatives in chronic infection by the B virus have been immunomodulation with Interferon alpha and the blocking of viral replication with lamivudine or adefovir dipivoxil. A difference must be drawn between the biochemical response, defined as a fall in the transaminases to normal values, and the virological response, which refers to a fall in the levels of DNA-HBV below 10^5 copies/ml. Finally, the complete response is defined as the virological and biochemical response with negativisation of the HBeAg. If a sustained response is obtained for several months, a histological response can be predicted with reduction in the intensity of the hepatic lesion and an absence or stabilisation in the process of fibrosis. The sustained response should last for no less than 6 to 12 months following the end of treatment.

Key words. Chronic hepatitis B virus infection. Virological response. Biochemical and histological. Sustained response.

Correspondencia:

D. Bruno Sangro
Unidad de Hepatología
Clínica Universitaria
Avda. Pío XII, 36
31008 PAMPLONA
Tfno: 948 255400 - Fax: 948 2965001
E-mail: bsangro@unav.es

INTRODUCCIÓN

El manejo actual del paciente con hepatitis crónica por el virus B (VHB) debe realizarse de acuerdo a un criterio racional. Sabemos que el 5-10% de los pacientes afectados por el VHB pueden desarrollar infección crónica y que, en la mayor parte de los casos (70-90%), esta infección se mantiene en una fase inactiva asociada a mínima replicación viral y remisión histológica. El porcentaje restante (10-30%) presentan un infección crónica con replicación viral activa, lesión hepática necroinflamatoria, evolución a cirrosis hepática y riesgo elevado para desarrollar hepatocarcinoma de aproximadamente 1,5% anual^{1,6}. Todas las alternativas terapéuticas para la hepatitis crónica por el VHB tienen como objetivo detener la progresión del daño hepático y erradicar la infección, lo cual es muy difícil en la práctica clínica. Por este motivo, la meta debe ser lograr la negativización del HBeAg, la seroconversión a anti-HBe y reducir la replicación viral a valores indetectables (DNA-VHB), durante períodos prolongados de tiempo. Cuando se obtiene una pérdida sostenida del HBeAg y la reducción de la replicación viral, se consigue una remisión bioquímica, clínica e histológica. Siempre debemos tener en cuenta la presencia de cepas con la mutante *pre-core* del VHB, las cuales no tienen la capacidad de producir el HBeAg, ya que los pacientes que padezcan infección crónica por estas cepas mostrarán patrones serológicos con HBeAg(-), anti-HBe(±) y presencia de DNA-VHB^{1,2,6}.

Dentro del grupo de pacientes que presentan infección crónica por el VHB está claro que el comportamiento de la enfermedad no es similar en cuanto al patrón de replicación viral, la evolución clínica, el tipo de alteración bioquímica y el desarrollo de enfermedad crónica avanzada, distinguiéndose dos grupos de pacientes:

1. Hepatitis crónica HBeAg(+). Estos pacientes presentan enfermedad crónica con alta replicación viral (>10⁵ copias/ml), elevaciones variables o persistentes de las transaminasas y lesión histológica leve a moderada. Puede presentarse tras la fase aguda, o varios años des-

pues de la aparición de HBeAg(+) como fenómeno de inmunotolerancia. En estos casos, se aprecia hepatitis crónica HBeAg(+) con altos niveles de DNA viral y transaminasas normales o con mínimas elevaciones. Un pequeño porcentaje (5-10%) de los pacientes con hepatitis crónica HBeAg(+) espontáneamente presentan negativización del HBeAg y seroconversión a anti-HBe, que da paso a una situación de mínima replicación viral y poca o nula necroinflamación. Por el contrario, la mayor parte de los pacientes con hepatitis crónica HBeAg(+), si no son tratados, mantienen alta replicación viral y severa necroinflamación, que conduce habitualmente al desarrollo de cirrosis hepática con un riesgo elevado de aparición de hepatocarcinoma^{1,2,6}.

2. Hepatitis crónica HBeAg(-). Este grupo de pacientes desarrolla una enfermedad crónica con elevación persistente o intermitente de transaminasas y replicación viral persistente o intermitente. Se presenta en fases tardías de la infección crónica y representa una forma severa y progresiva de hepatitis crónica con raras remisiones espontáneas, frecuente progresión a cirrosis hepática y mayor riesgo de desarrollo de hepatocarcinoma^{2,6}.

CONSIDERACIONES PARA EL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS CRÓNICA POR VHB

Las metas principales al decidir sobre el tratamiento idóneo para un paciente con hepatitis crónica por VHB deben plantearse en base a las características serológicas, la carga viral, la gravedad de la lesión histológica y la presencia de enfermedad hepática avanzada (cirrosis hepática). Los pacientes HBeAg(+), antes de ser tratados deben ser seguidos con determinaciones de transaminasas y serología (HBeAg y anti-HBe) al menos durante 6 meses, por la posibilidad de seroconversión espontánea de HBeAg a anti-HBe⁶⁻⁹. Los pacientes HBeAg(-) pueden mostrar

un perfil serológico similar a los portadores crónicos HBeAg(-) inactivos y muchas veces la diferenciación puede ser difícil, más aún si tenemos en cuenta que los pacientes con hepatitis crónica HBeAg(-) pueden presentar fluctuaciones intermitentes de los niveles de transaminasas y del DNA-VHB, incluso con periodos de negatividad^{6,10}.

Como norma general, se debe considerar la posibilidad de tratamiento en todos los pacientes con hepatitis crónica por VHB, pero especialmente en aquellos que muestren replicación viral activa y no presenten contraindicaciones. Aun con mínima actividad histológica, la viremia persistente puede ser indicativa de enfermedad severa en el futuro.

Hepatitis crónica HBeAg(+)

Se deben considerar candidatos a tratamiento aquellos pacientes que presenten valores de transaminasas más de dos veces por encima de lo normal, por la alta probabilidad de respuesta favorable. Es prudente retrasar el inicio del tratamiento en estos pacientes 3-6 meses, si no existe enfermedad hepática descompensada, para apreciar si se produce seroconversión espontánea. En estos pacientes también debe valorarse la conveniencia de realizar una biopsia hepática antes de iniciar el tratamiento. La biopsia hepática no es un requisito absoluto, pero nos brinda la confirmación histológica de la lesión hepática y nos provee de datos importantes para evaluar el pronóstico, probabilidades de respuesta y planificación de tratamientos en el futuro^{2,4,6}.

Por el contrario, aquellos pacientes con hepatitis crónica HBeAg(+) y transaminasas elevadas pero menos de dos veces por encima de lo normal, no deberían considerarse candidatos a tratamiento por la baja tasa de respuestas (<10%). Una conducta razonable para este grupo de pacientes, y también para aquellos con transaminasas normales, es monitorizar periódicamente (cada tres meses) los niveles de transaminasas y plantear el tratamiento si se produce una elevación notable de las transaminasas o bien, si los niveles son fluctuantes, cuando en la biopsia hepática se aprecie lesión necroinflamatoria moderada a seve-

ra^{2,6,7}. En estos pacientes con hepatitis crónica HBeAg(+), la principal meta terapéutica es la negativización del HBeAg y la seroconversión a anti-HBe, que se asocia a un descenso en los niveles de DNA-VHB hasta valores no detectables y a la remisión bioquímica. La negativización del HBeAg se logra en muy pocos pacientes, aproximadamente en el 1-5%. De lograrse las metas descritas anteriormente, cabe esperar una seroconversión duradera y un buen pronóstico a largo plazo^{2,3,6,7}.

Hepatitis crónica HBeAg(-)

Todos los pacientes con hepatitis crónica HBeAg(-) deben ser considerados candidatos para recibir tratamiento ya que la enfermedad tiene un curso indolente pero progresivo, con frecuente evolución a la cirrosis hepática⁶. En este grupo de pacientes, la biopsia hepática cobra mayor importancia que en los enfermos HBeAg(+). El tratamiento debe ofrecerse a quienes tengan replicación viral activa (niveles de DNA-VHB superiores a 10⁵ copias/ml que suele ser el valor de corte de las técnicas de detección habituales) o las transaminasas elevadas más de dos veces por encima del valor normal, así como a los que presenten necroinflamación moderada a severa en la biopsia hepática^{4,6,7}. En los pacientes en los que la biopsia hepática sólo muestre lesión hepática mínima o leve, con transaminasas elevadas pero menos de dos veces por encima del valor normal, aun cuando tengan replicación viral activa no debe intentarse el tratamiento de entrada, sino reservarlo para quienes experimenten elevaciones intensas de las transaminasas, que deberán monitorizarse cada 3-6 meses^{2,6,7}. En la hepatitis crónica HBeAg(-), la respuesta al tratamiento se evalúa mediante la remisión bioquímica y virológica, que representan el descenso de las transaminasas y la carga viral, respectivamente⁶. Excepcionalmente estos pacientes pueden negativizar el HBeAg⁶.

Evaluación de la respuesta al tratamiento

La terminología que se emplea para evaluar la respuesta al tratamiento puede ser confusa. Por un lado, la respuesta al tratamiento debe ser evaluada durante y

después de interrumpir el tratamiento. Así se habla de respuesta inicial (la que se observa en los primeros dos meses), respuesta mantenida (aquella que persiste durante el tratamiento), y respuesta sostenida (la que persiste después del tratamiento). Además, hay que diferenciar la respuesta bioquímica, que se define como un descenso de las transaminasas hasta valores normales, de la respuesta virológica, que se refiere a un descenso de los niveles de DNA-VHB por debajo de 10^5 copias/ml (preferiblemente con una técnica cualitativa de PCR)⁹. Finalmente, se define la respuesta completa como la respuesta virológica y bioquímica con negativización del HBsAg. Si se obtiene una respuesta sostenida durante varios meses, es predecible una respuesta histológica, medida por una reducción en la intensidad de la lesión hepática (índice de Knodell) de dos puntos o más, y ausencia o estabilización en el proceso de fibrosis^{1,6}. La respuesta sostenida, para ser considerada como tal, debe durar no menos de 6 a 12 meses tras acabar el tratamiento.

TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS CRÓNICA POR VHB

En la actualidad contamos con tres fármacos aprobados para el tratamiento farmacológico de la hepatitis crónica por VHB: el interferón alfa, la lamivudina y el adefovir dipivoxil. Además, los tres agentes han sido aprobados para la hepatitis crónica tanto HBeAg(+) como HBeAg(-).

Interferón alfa

A diferencia de los otros dos fármacos antivirales, el interferón alfa presenta un doble modo acción frente al VHB en el que se combinan un efecto inmunomodulador y una actividad directa sobre la replicación viral. En los pacientes HBeAg(+), la respuesta al tratamiento con interferón alfa por un período de 4-6 meses con dosis de 5 MU/día ó 10 MU tres veces por semana es la negativización del HBeAg en el 33% de los pacientes, DNA-VHB indetectable en el 37% y negativización del HBsAg en el 8%⁴. La tasa de seroconversión de HBeAg a anti-HBe es del 18%⁶, de lograrse la negativización del HBsAg⁴. Independientemente de

que se logre o no la negativización del HBsAg, el riesgo de desarrollar complicaciones asociadas al VHB (cirrosis o hepatocarcinoma), se mantiene bajo⁴.

En los pacientes HBeAg(-), la tasa de respuestas (normalización de transaminasas y desaparición del DNA-VHB) tras 6-12 meses de tratamiento con interferón es del 50-70%, aunque la tasa de respuestas sostenidas puede ser muy variable, entre el 6 y el 24%. La duración del tratamiento es importante, ya que la tasa de respuestas se puede duplicar si se prolonga el período de tratamiento de 6 a 12 meses^{5,6}. La respuesta sostenida se consigue en el 30-40% de los enfermos tras 24 meses de tratamiento⁶.

Las principales ventajas de la terapia con interferón son que el tratamiento tiene una duración definida y que se obtienen respuestas sostenidas tanto en pacientes HBeAg(+) como en pacientes HBeAg(-). Las principales desventajas son los efectos adversos frecuentes aunque reversibles, como síntomas gripales, astenia, cambios del humor (irritabilidad, depresión) y descenso de leucocitos y plaquetas. No está recomendado en pacientes con enfermedad hepática avanzada ya que puede precipitar un fallo hepático agudo o exacerbar los trastornos hematológicos (leucopenia, trombocitopenia) que forman parte del hiperesplenismo en los pacientes cirróticos. Hasta el momento no se ha descrito que el tratamiento con interferón induzca mutaciones del VHB^{2,3,6}.

Lamivudina

Es un análogo de nucleósido y, el primero en ser aprobado para el tratamiento de la hepatitis crónica por VHB. Posee una buena actividad frente al virus, interfiriendo con la replicación viral fundamentalmente por inhibición de la DNA-polimerasa. En los pacientes HBeAg(+), el tratamiento con 100 mg de lamivudina durante 1 año logra la negativización del HBeAg en un 17-32% de los casos y la seroconversión a anti-HBe en un 17%, siendo esta seroconversión más frecuente entre los pacientes con transaminasas elevadas. La probabilidad de que la negativización del HBeAg sea duradera depende de que el tratamiento se prolongue tras lograr la

seroconversión, del origen del paciente (occidente: 70-90%; sureste asiático: 30-80%), y quizás de la duración de la infección. La duración del tratamiento con lamivudina es importante, de forma que tratamientos de 2, 3 y 4 años producen tasas de seroconversión del 27, 33 y 47% respectivamente⁶. Sin embargo el tratamiento debe considerarse de por vida ya que la respuesta virológica y bioquímica sólo se mantiene en el 12-14% de los pacientes si se interrumpe el tratamiento^{2,6}. En los pacientes HBeAg(-) se obtiene la normalización de transaminasas y supresión del DNA-VHB en el 65-90% de los pacientes tras 12 meses de tratamiento, pero si se suspende el tratamiento la mayor parte de los pacientes sufren reactivación y sólo un 10-15% muestran una respuesta sostenida^{5,6}.

Las principales ventajas de la lamivudina son la excelente tolerancia y perfil de seguridad y el bajo costo. Es la primera opción terapéutica en los pacientes con cirrosis hepática descompensada ya que no posee actividad inmunomoduladora. En cuanto a las desventajas, la principal es la frecuente aparición de resistencia. Esta resistencia a la acción del fármaco se produce cuando el virus adquiere una mutación en el motivo YMDD del gen de la polimerasa del VHB y se manifiesta por una reaparición del DNA-VHB tras el aclaramiento inicial del virus. Esta resistencia suele presentarse al cabo de un tiempo, pero incluso puede presentarse como ausencia de respuesta virológica. La posibilidad de que aparezca resistencia viral aumenta progresivamente al prolongar el tiempo de tratamiento, de forma que alcanza el 15-30% al primer año, el 50% al tercer año y hasta el 67% al cuarto año^{3,4,6}. Otra desventaja de la lamivudina es que aún no está definido el tiempo requerido de terapia para los pacientes HBeAg(-), por lo que el tratamiento en este grupo de pacientes debe prolongarse por encima de 12 meses hasta definir cuál es el tiempo óptimo de duración de la terapia^{6,7}.

Adefovir dipivoxil

Es otro análogo de nucleósido que actúa por distintas vías: inhibe la transcriptasa inversa y la DNA-polimerasa y se incorpora

al DNA del virus interrumpiendo la elongación de la cadena de DNA durante la replicación. Es efectivo tanto frente a cepas salvajes del VHB como frente a cepas resistentes a lamivudina. En pacientes HBeAg(+), dosis de 10 mg diarios durante 48 semanas logran la negativización del HBeAg en el 24% de los pacientes y la seroconversión a anti-HBe en el 12%. Y estas cifras pueden aumentar hasta un 44% de negativizaciones del HBeAg y un 23% de seroconversión a anti-HBe si el tratamiento se prolonga hasta 72 semanas. Como ocurre con el interferón y la lamivudina, la eficacia es mayor cuando los niveles de transaminasas son elevados al inicio del tratamiento^{3,6}. En pacientes HBeAg(-), con 48 semanas de tratamiento, la normalización de transaminasas y la negativización del DNA (por PCR) se consiguen en el 76 y 51% de los casos, respectivamente. Al igual que ocurre con la lamivudina, si se interrumpe el tratamiento con adefovir la replicación viral reaparece. Sin embargo, la aparición de cepas resistentes al adefovir es hasta la fecha extraordinariamente rara, inferior al 2%⁵.

La principal ventaja del adefovir es la rara aparición de resistencias, lo que hace de este fármaco el candidato idóneo cuando aparece resistencia a lamivudina y para terapias prolongadas de mantenimiento en pacientes con enfermedad hepática avanzada. Como desventajas están su mayor costo y la carencia de estudios de seguridad en terapia prolongada⁶.

Opciones terapéuticas futuras

Terapia combinada

Un estudio reciente evaluó la administración conjunta de adefovir y lamivudina demostrando reducción de los niveles de DNA-VHB, normalización de las pruebas de función hepática y disminución de la puntuación de Child-Pugh en pacientes con cirrosis hepática y transplantados con resistencia a la lamivudina, independientemente del estatus HBeAg. Esta opción terapéutica tiene como base el hecho de que las cepas resistentes a lamivudina son sensibles al adefovir, y la mutación rtN236T es sensible a lamivudina^{2,4,6}. Todavía hacen falta estudios a largo plazo para plantearse esta terapéutica como pauta aceptada.

Otros análogos de nucleósidos

Tenofovir

Estructuralmente similar al adefovir, es efectivo suprimiendo la replicación de cepas con la mutación YMDD. Está aprobado por la FDA norteamericana para el tratamiento de la infección por VIH. A dosis estándar ha demostrado poseer una notable capacidad de inhibir la replicación del VHB en pacientes infectados por VIH.

Entecavir

Análogo de la guanósina. En estudios precoces ha demostrado mayor eficacia que la lamivudina y, a dosis elevadas, es efectivo en pacientes con virus portadores de la mutación YMDD²⁶. No se han demostrado resistencias a este fármaco,

Emtricitabina (derivado de la lamivudina) y clevudine (análogo de pirimidina)

En estudios preliminares en fase II han demostrado descenso de la carga viral, pero faltan estudios a largo plazo⁴.

Interferón pegilado

Datos preliminares han demostrado respuestas favorables con descenso de la carga viral por debajo de 10⁵ copias/ml, normalización de las transaminasas en el 28% de los pacientes a los 6 meses de tratamiento y respuestas sostenidas con aclaramiento del HBeAg y seroconversión⁵.

Terapia inmunomoduladora

Tan solo la mencionaremos ya que hasta el momento no existen datos que sustenten su utilización como terapia de base. A este grupo pertenecen la timocina, el IFN- γ , interleucina-2 e interleucina-12.

SITUACIONES ESPECIALES

Hemos de mencionar dos situaciones importantes: una es la hepatitis crónica por VHB asociada a infección por virus delta. En este grupo de pacientes, la opción terapéutica principal es el interferón alfa a dosis altas y aun así su eficacia es limitada. Con dosis de 5 MU/día ó 9 MU tres veces por semana durante 1 año se logra la normali-

zación de la transaminasas y negativización del DNA del virus delta en el 40-70% de los pacientes, aunque con recidivas en el 60-90% de ellos al interrumpir el tratamiento¹¹. Otros tratamientos, como el famciclovir, ofrecen resultados muy pobres en pacientes con coinfección B y delta¹².

La segunda situación especial a comentar es el caso de la hepatitis crónica por VHB asociada a infección por el VIH. Aquí, la alternativa terapéutica más aceptada es la lamivudina, con dosis de 150 mg dos veces al día asociada al resto de la terapia antirretroviral para el VIH, aunque podría tenerse como alternativa terapéutica el tenofovir.

REGÍMENES TERAPÉUTICOS ACTUALES Y DOSIFICACIONES

Interferón alfa

- Administración subcutánea
- Dosis: 5 MU/día ó 10 MU tres veces por semana
- Duración del tratamiento en HBeAg(+): 16 semanas extensibles a 24 según criterio médico.
- Duración del tratamiento en HBeAg(-): un año.

Lamivudina

- Administración oral.
- Dosis: 100 mg diarios (300 mg diarios asociada a terapia antirretroviral para el VIH).
- Duración del tratamiento en HBeAg(+): un año como mínimo (debe mantenerse la terapia por lo menos 3-6 meses tras la seroconversión a anti-HBe).
- Duración del tratamiento en HBeAg(-): más de un año, aunque la duración óptima del tratamiento aún no ha sido establecida.

Adefovir

- Administración oral.
- Dosis: 10 mg diarios en pacientes con función renal normal.
- Duración del tratamiento en HBeAg(+): al menos un año.

- Duración del tratamiento en HBeAg(-): más de un año aunque la duración óptima del tratamiento aún no ha sido establecida.
- La duración del tratamiento en los pacientes con mutantes resistentes a lamivudina también está por determinar. En cualquier caso, es recomendable el tratamiento prolongado en pacientes con cirrosis descompensada o infección post-transplante del injerto. En aquellos pacientes con enfermedad hepática compensada, no ofrece ventajas mantener persistentemente la lamivudina al agregar adefovir, pero es recomendable dar ambos fármacos simultáneamente durante un período de 2-3 meses para evitar exacerbaciones⁷.

BIBLIOGRAFÍA

1. SHERLOCK S, DOOLEY J. Hepatitis B virus and Hepatitis delta virus. From Diseases of the Liver and Biliary System. Eleventh Edition. Blackwell Publishing 2002, Chapter 17, 285-303.
2. BUTI M. Update in treatment of chronic hepatitis B. Gastroenterol Hepatol 2004; 27: 55-57.
3. GANEM D, PRINCE A. Hepatitis B virus infection (-). Natural history and clinical consequences. N Engl J Med 2004; 350: 1118-1129.
4. LAI CL, RATZIU V, YUEN MF, POYNARD T. Viral hepatitis. Lancet 2003; 362: 2089-2094.
5. LAVANCHY D. Hepatitis B epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. J Viral Hepat 2004; 11: 97-107.
6. PAPTAEODORIDIS G, HADZIYANNIS. Review article: current management of chronic hepatitis B. Aliment Pharmacol Ther 2004; 19: 25-37.
7. LOK A, McMAHON B. Chronic Hepatitis B: Update of recommendations. Hepatology 2004, 39: 857-861.
8. SHAW T, BOWDEN S, LOCARNINI S. Rescue therapy for drug resistant hepatitis B: Another argument for combination chemotherapy. Gastroenterology 2004; 126: 343-350.
9. LOK ASF, McMAHON BJ. Chronic hepatitis B. Hepatology 2001; 34: 1225-1241.
10. PAPTAEODORIDIS GV, HADZIYANNIS SJ. Diagnosis and management of pre-core mutant chronic hepatitis B. J Viral Hepat 2001; 8: 311-321.
11. HADZIYANNIS S. Hepatitis D. Clinics Liver Dis 1999; 3: 309-325.
12. YURDAYDIN C, BOZKAYA H, GUREL S, TILLMANN H, LASLAN N, OKCU-HEPER A et al. Famciclovir treatment of delta hepatitis. J Hepatol 2002; 37: 266-271.

