

2

HEPATITIS CRÓNICA POR VIRUS DE LA HEPATITIS B

M Rodríguez
L Rodrigo

La hepatitis B sigue siendo un serio problema de salud pública. Aproximadamente 300 millones de personas son portadoras del virus y según datos de la Organización Mundial de la Salud, la hepatitis B es la novena causa de muerte en el mundo. El virus de la hepatitis B (VHB) es responsable del 5-10% de los casos de hepatitis crónica, cirrosis y carcinoma hepatocelular en los países occidentales y es asimismo una indicación relativamente frecuente de trasplante hepático.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

1. Determinar la presencia de infección crónica por el VHB, que vendrá dictada por la positividad del HBsAg durante más de 6 meses.

2. Determinar la existencia de replicación viral activa, caracterizada por la presencia en suero del ADN-VHB. Existen distintos métodos para determinar el ADN-VHB sérico; si se utilizan métodos poco sensibles, como la hibridación molecular, se pueden obtener resultados falsamente negativos y por el contrario, técnicas muy sensibles, como la reacción en cadena de la polimerasa, pueden ofrecer resultados positivos en portadores del VHB en los que la replicación del virus no tiene repercusión clínica relevante.

3. Determinar la existencia de enfermedad hepática y conocer su estadio. La elevación de los valores de transaminasas constituye el marcador más sencillo de la existencia de enfermedad hepática activa. En tales casos, la realización de una biopsia hepática permitirá confirmar el diagnóstico de hepatitis crónica, conocer su grado de actividad, así como el estadio de fibrosis existente.

4. Descartar otras causas de enfermedad hepática. Otros virus de la hepatitis (VHD o VHC), o incluso otras causas de enfermedad hepática pueden ser los responsables, en asociación o no con el VHB, de la lesión hepática en portadores crónicos de este virus. El conocimiento de estas otras posibles causas de enfermedad hepática es imprescindible para planificar el tratamiento oportuno.

La infección crónica por el VHB es un proceso dinámico, sujeto a la interacción entre el propio virus y el sistema inmune, que tiene como resul-

tado la existencia de distintas fases, con datos virológicos y clínicos diferenciales (Tabla 1).

Tabla 1. Fases de la infección crónica por el VHB

	HBsAg	HBeAg	ADN-VHB	Transaminasas	Histología
Immunotolerancia	Positivo	Positivo	Positivo	Normales	Normal cambios mínimos
Hepatitis crónica HBeAg+	Positivo	Positivo	Positivo	Elevadas	Hepatitis crónica
Hepatitis crónica HBeAg -	Positivo	Negativo	Positivo	Elevadas	Hepatitis crónica
Portador sano del VHB	Positivo	Negativo	Negativo	Normales	Normal hepatitis "residual"

TRATAMIENTO

Dado que la presencia de replicación viral activa es indispensable para que se produzca enfermedad, el objetivo inmediato del tratamiento antivírico es la inhibición de la misma. Los objetivos intermedios son suprimir la actividad histológica y por tanto evitar la progresión de la enfermedad y disminuir la infectividad. El objetivo final es reducir el riesgo de desarrollo de cirrosis y de hepatocarcinoma y como consecuencia de ello aumentar la supervivencia.

HEPATITIS CRÓNICA B (HCB) HBeAg POSITIVO

Numerosos agentes antivíricos e inmunomoduladores han sido evaluados en las últimas tres décadas, pero muy pocos han demostrado su utilidad. Actualmente, los dos únicos tratamientos aprobados en la mayoría de los países son interferón-alfa y lamivudina. Numerosos ensayos clínicos están actualmente en marcha para evaluar la eficacia de otros análogos de nucleósidos, así como de vacunas terapéuticas. Es posible que en la presente década se puedan utilizar tratamientos que combinen fármacos con diferentes mecanismos de acción.

Tratamiento con interferón

Hasta Febrero de 2000, el interferón era el único fármaco aprobado en nuestro país para el tratamiento de la hepatitis crónica B, por lo que

es con el que se tiene una mayor experiencia. Al menos teóricamente es un fármaco ideal ya que tiene efectos inmunomoduladores y antivíricos.

Definición de respuesta. El criterio más ampliamente aceptado para definir la respuesta es la negativización del ADN-VHB durante el tratamiento, seguida de la negativización del HBeAg en los 6 meses posteriores a la suspensión del mismo.

Dosis y duración del tratamiento. Las pautas de tratamiento recomendadas son 5 MU diarias o 10 MU tres veces por semana durante 4 ó 6 meses. Aunque recientemente se ha sugerido que con la prolongación del tratamiento hasta 8 meses se puede conseguir una mayor eficacia, no existen aún datos suficientes para recomendar esta pauta terapéutica. Próximamente será comercializada una nueva formulación de interferon-alfa (interferón pegilado) que permitirá la administración de una única dosis semanal.

Eficacia. Con la pauta anteriormente reseñada se consigue respuesta en 22-37% de los pacientes. En un metaanálisis de 15 ensayos clínicos controlados y aleatorizados, la tasa global de negativización del HBeAg fue del 33% en los pacientes tratados con interferón frente al 12% en los controles.

Selección de pacientes subsidiarios de tratamiento. La probabilidad de respuesta al tratamiento con interferón en pacientes con hepatitis crónica B HBeAg positivo se correlaciona con determinados datos clínicos, bioquímicos, histológicos y serológicos presentes antes del inicio del tratamiento. En la tabla 2 se muestran las características que debería tener el candidato ideal para tratamiento con interferón. Desgraciadamente, son excepcionales las ocasiones en que todas están presentes en un mismo paciente y aunque la ausencia de alguna de ellas no constituye, en general, una contraindicación para el tratamiento, es necesario conocer que a mayor número de ausencias en un paciente, menores son las probabilidades de respuesta.

De todos los datos previamente mencionados, los que tienen un mayor valor predictivo de respuesta son la existencia de concentraciones bajas de ADN-VHB y valores altos de transaminasas. Por ello, los pacientes con infección crónica por el VHB que tienen cifras normales de transaminasas y niveles elevados de ADN-VHB, es decir, aquellos que se encuentran en fase de inmunotolerancia, no deben ser tratados con interferón, ya que las posibilidades de respuesta son prácticamente nulas. Es necesario tener en cuenta que los datos que predicen la respuesta al interferón son los mismos que predicen la posibilidad de seroconversión espontánea; por ello es preciso realizar un seguimiento de los pacientes con hepatitis crónica B antes del inicio del tratamiento con interferón para descartar que se esté produciendo

do un fenómeno de seroconversión espontánea, en cuyo caso no tendría sentido realizar el tratamiento.

Tabla 2.-Características del candidato ideal para ser tratado con interferón

Niveles bajos de ADN-VHB
Transaminasas elevadas
Actividad histológica
Ausencia de inmunosupresión
Adquisición en la edad adulta
Adquisición reciente
Anti-HD negativo
HBeAg positivo
Sexo femenino
Enfermedad hepática compensada

Efectos secundarios. El interferón es un fármaco no exento de efectos secundarios, que pueden aparecer bien precoz o tardíamente durante el tratamiento y que generalmente son dosis-dependiente. Los efectos secundarios precoces incluyen el característico síndrome “pseudo-gripal” con astenia, fiebre, escalofríos, mialgias, cefaleas y artralgias, que aparece a las pocas horas de administrar las primeras dosis y que generalmente se atenúa a partir de la primera o segunda semana de tratamiento. Para minimizar estos síntomas, los pacientes son premedicados con paracetamol. En ocasiones, alguno de estos síntomas, fundamentalmente la astenia, persiste durante el tratamiento y puede obligar a reducir la dosis o incluso a suspender el tratamiento.

El interferón produce depresión medular, por lo que puede ocasionar granulocitopenia y trombocitopenia, fundamentalmente en pacientes cirróticos con hiperesplenismo (en la tabla se muestran las normas para la modificación de dosis en casos de toxicidad medular). Efectos secundarios de naturaleza psiquiátrica son relativamente frecuentes y consisten fundamentalmente en ansiedad, irritabilidad, depresión y rara vez ideas suicidas. El interferón, como inmunoestimulante que es, puede ocasionar la aparición *de novo* o la exacerbación de fenómenos autoinmunes, tales como hipertiroidismo, hipotiroidismo, liquen plano, diabetes, anemia hemolítica y púrpura trombocitopénica. En el tratamiento de la hepatitis crónica C el interferón pegilado ha mostrado menor incidencia de efectos secundarios que la formulación clásica, por lo que es de esperar que en la hepatitis crónica B ocurra algo similar.

Tabla 3. - Recomendaciones en casos de toxicidad medular.

Intensidad	Granulocitopenia	Trombocitopenia	Recomendación
Moderada	<750/mm ³	<50.000/mm ³	Reducción del 50%
Severa	<500/mm ³	<30.000/mm ³	Suspensión

Controles durante el tratamiento. Durante el tratamiento, los pacientes deben ser controlados con una frecuencia que vendrá dictada por su situación clínica. Al menos, debe realizarse un análisis de hemograma y pruebas de función hepática mensualmente y una determinación de marcadores del VHB (HBsAg, ADN-VHB y HBeAg) al final del tratamiento. Tras su finalización, se continuarán realizando determinaciones periódicas de los marcadores virales para determinar la existencia de respuesta y la ausencia de recidiva tras la misma. Durante el tratamiento con interferón es frecuente observar incrementos transitorios de las transaminasas, que ocurren generalmente en el segundo o tercer mes y que se acompañan de un descenso en los marcadores de replicación viral. La presencia de este patrón indica que el interferón está induciendo el aclaramiento del VHB por el sistema inmune, por lo que se observa con más frecuencia en pacientes que responden al mismo. En ocasiones, el brote de citolisis puede ser marcado y asociarse con ictericia o con deterioro de la función hepática, en cuyo caso deberá valorarse la reducción de la dosis de interferón o la suspensión del mismo.

Recidiva tras la respuesta. Una vez que se consigue la respuesta al tratamiento ésta suele ser mantenida. La tasa de recidiva descrita en las distintas series oscila entre 0 y 24%, cifras similares a las observadas tras la seroconversión espontánea. La mayoría de las recidivas se producen durante el primer año que sigue a la suspensión del tratamiento y se caracterizan por una elevación de las transaminasas y por la reaparición de los marcadores de replicación viral (ADN-VHB y HBeAg). Ocasionalmente, la reactivación puede ser debida a la aparición de formas mutantes “HBe-minus”, en cuyo caso se caracteriza por la reaparición de ADN-VHB, sin la consiguiente positividad del HBeAg.

Negativización del HBsAg. La tasa de negativización del HBsAg en pacientes que han respondido al interferón oscila, según las diferentes series, entre el 7 y el 56% durante un período de seguimiento en torno a 4 años, siendo esta tasa superior a la que se observa en pacientes en los que la seroconversión ha ocurrido de forma espontánea. La negativización del HBsAg se produce con más frecuencia en los pacientes que experimentan un brote de citolisis durante el tratamiento.

Descompensaciones de la enfermedad hepática y mortalidad. Un estudio reciente ha demostrado que los pacientes con hepatitis crónica B

tratados con interferón tienen una menor probabilidad de desarrollar carcinoma hepatocelular y una mayor supervivencia que aquellos que recibieron placebo, por lo que, aunque el número de pacientes del estudio puede no ser suficiente para establecer conclusiones firmes, si que sugiere que el tratamiento con interferón es capaz de conseguir el objetivo final de aumentar la supervivencia en pacientes con hepatitis crónica B HBeAg positivo.

Tratamiento con lamivudina

La lamivudina o 3TC (2',3'-dideoxi-3'-tiacidina) es un análogo de nucleósidos con una potente actividad inhibitoria de la retrotranscriptasa inversa del VHB, que ha sido recientemente aprobado para el tratamiento de la hepatitis crónica B.

Definición de respuesta. La definición de respuesta cuando se utilizan análogos de nucleósidos es difícil de establecer. Tratamientos de 3 meses con lamivudina consiguen negativizar el ADN-VHB en prácticamente el 100% de los pacientes; sin embargo, tras la suspensión de la misma la reaparición de la replicación viral es casi universal. Por tanto, la negativización del ADN-VHB no puede utilizarse como criterio de respuesta, si entendemos como tal el momento en el que el tratamiento puede ser interrumpido con bajo riesgo de reactivación. La seroconversión del HBeAg es una situación más estable, que probablemente defina mejor el momento en el que se puede suspender la administración del fármaco.

Dosis y duración del tratamiento. La dosis recomendada es de 100 mg al día. La duración del tratamiento no está claramente definida. Según los conocimientos actuales deberá mantenerse al menos hasta que se haya constatado la seroconversión del HBeAg (negativización del HBeAg y desarrollo de anti-HBe) en dos determinaciones consecutivas

Eficacia. La seroconversión del HBeAg se produce en aproximadamente el 20% de los pacientes que reciben tratamiento durante un año, cifra superior a la observada en pacientes tratados con placebo. Estudios realizados en Asia demuestran que tras 2 y 3 años de tratamiento las tasas de seroconversión se elevan a 30 y 40% respectivamente.

Factores predictivos de respuesta. Los valores de ALT pretratamiento son el factor de mayor utilidad para predecir la seroconversión durante el tratamiento con lamivudina. En pacientes asiáticos tratados durante un año, la tasa de seroconversión fue del 5% en los que tenían valores de ALT menores de dos veces los normales, del 26% en los que los mismos estaban entre 2 y 5 veces y del 64% en aquellos en que estaban por encima de 5 veces. Por tanto, igual que ocurre con el interferón, los pacientes con valores de ALT normales no se benefician del tratamiento con lamivudina.

Efectos secundarios. La lamivudina es un fármaco muy bien tolera-

do, sin que en los ensayos clínicos se hayan observado efectos secundarios atribuibles al mismo.

Recidiva tras la respuesta. Como antes se ha reseñado, el tratamiento con lamivudina debe mantenerse tras la negativización del ADN-VHB hasta que se observe la seroconversión del HBeAg, ya que si se interrumpe antes de que esto ocurra, la reaparición de la replicación viral es prácticamente la norma. Los datos que existen en el momento actual sobre el mantenimiento de la respuesta, una vez suspendido el tratamiento tras la seroconversión del HBeAg, son escasos y contradictorios.

Aparición de resistencias. Durante el tratamiento con lamivudina pueden aparecer variantes del VHB que son resistentes a la actividad del fármaco y que acaban convirtiéndose en la cepa dominante. Este hecho constituye un problema que puede limitar a largo plazo la eficacia de este fármaco. Genotípicamente se caracterizan por presentar mutaciones dentro o cerca de la secuencia YMDD (secuencia de aminoácidos tirosina-metionina-aspartato-aspartato) del gen que codifica la polimerasa del VHB. Debido a la presencia de esas mutaciones, la lamivudina es incapaz de interactuar con la polimerasa por lo que pierde su actividad. Desde el punto de vista clínico se caracterizan por la reaparición del ADN-VHB en suero y la elevación en la cifra de ALT, pero que casi siempre mantienen valores inferiores a los que tenían los pacientes antes de iniciar el tratamiento, debido a que estas variantes tienen una menor capacidad replicativa que la forma salvaje del VHB. Ocasionalmente, la aparición de la variante puede inducir el desarrollo de un brote de hepatonecrosis. Recientemente se ha observado que es posible que se produzca la seroconversión del HBeAg tras su aparición.

Prevalencia de las variantes YMDD. Las variantes comienzan a aparecer a partir de los 6 meses de tratamiento y su prevalencia aumenta a medida que se prolonga el mismo, de tal forma que están presentes en aproximadamente 30, 40 y 50% de los pacientes tratados durante 1, 2 y 3 años, respectivamente. La aparición de resistencias es más frecuente en pacientes con altos niveles de replicación basales del VHB.

Actitud tras la aparición de variantes YMDD. Una vez que ha aparecido la variante, si se suspende el tratamiento con lamivudina, aquella es progresivamente sustituida por la forma salvaje del virus, por lo que una de las opciones sería suspender el tratamiento. Otra opción, basada en el hecho de que las variantes generalmente son menos patógenas que las formas salvajes, sería continuar el tratamiento con lamivudina. Finalmente, la tercera posibilidad, sería la utilización de otros fármacos eficaces en el tratamiento de estas variantes; actualmente se están realizando ensayos clínicos con otros análogos de nucleósidos (ej.. adefovir) y es probable que la eficacia del interferón no se vea afectada por la existencia de estas mutaciones en el gen de la polimerasa.

Tratamientos combinados

Dada la limitada eficacia del interferón en el tratamiento de la hepatitis crónica B y dado también que la monoterapia con lamivudina no parece capaz de erradicar el virus en una mayoría de pacientes con hepatitis crónica B, se ha sugerido que la combinación de más de un fármaco, de forma similar a lo que actualmente se realiza en la infección por VIH, podría ser eficaz. En una situación ideal, los fármacos usados en combinación deberían tener actividad sinérgica frente a todas las formas de ADN-VHB en el hígado y en tejidos extrahepáticos, retrasar o prevenir el desarrollo de resistencias y no tener efectos tóxicos aditivos.

Esteroides + interferón. Basándose en el hecho de que tras un tratamiento corto con esteroides se produce un rebote inmunológico que favorece la respuesta inmune frente a los antígenos virales y la lisis de los hepatocitos infectados, se realizaron estudios controlados comparando la eficacia de un pretratamiento con esteroides seguido de interferón en el tratamiento de la hepatitis crónica B HBeAg positivo. De los resultados obtenidos se puede concluir que no está bien establecida su eficacia ni tampoco lo están los grupos de pacientes que más se beneficiarían de él. Además, algunos pacientes pueden presentar brotes marcados de citolisis con descompensación de la enfermedad hepática tras la retirada de los esteroides. Por todo ello, en el momento actual no es recomendable la utilización de esta pauta terapéutica.

Lamivudina + interferón. Un estudio reciente comparó la eficacia de la monoterapia con lamivudina e interferón frente a la combinación de ambos, sin encontrar diferencias significativas. No obstante, se están realizando nuevos ensayos con diferentes esquemas terapéuticos para explorar mejor las posibilidades de esta opción terapéutica.

TRATAMIENTO DE GRUPOS ESPECIALES DE PACIENTES

La mayoría de los ensayos clínicos con interferón y lamivudina han sido realizados en pacientes inmunocompetentes con hepatitis crónica B HBeAg positivo, no complicada. La eficacia terapéutica de estos fármacos en otros grupos de pacientes es menos conocida.

PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA ANTI-HBE POSITIVO

En nuestro medio, una proporción importante de los pacientes con hepatitis crónica B tienen un patrón serológico atípico, con presencia de ADN-VHB y ausencia de HBeAg, lo cual es debido a la existencia de una mutación en la región precore del VHB que impide la síntesis de HBeAg. Para establecer la existencia de respuesta al tratamiento antivírico en estos

pacientes es preciso constatar la negativización del ADN-VHB y la normalización de las transaminasas.

Interferón

En general, los tratamientos realizados con interferón durante 4 ó 6 meses han demostrado una alta tasa de respuesta inicial (57-90%), pero también una elevada frecuencia de recidiva tras la suspensión del interferón (27-81%), de tal manera que en la mayoría de las series la tasa de respuesta mantenida ha sido inferior al 25%.

Lamivudina

La lamivudina es también muy eficaz en la inhibición de la replicación de estas formas de VHB con mutaciones en la región precore, produciendo un descenso marcado en los niveles de ADN-VHB, normalización de los valores de transaminasas y mejoría histológica. Tras un año de tratamiento se consigue respuesta en aproximadamente dos tercios de los pacientes, pero la misma se mantiene tan sólo en un 11-16% de los casos tras la suspensión del medicamento. Se desconoce en el momento actual si con tratamientos más prolongados se conseguirá una mayor tasa de respuestas sostenidas. La prolongación del tratamiento, al igual que ocurre en los pacientes HBeAg positivo, se acompaña de un aumento del riesgo de aparición de variantes resistentes YMDD, con una prevalencia similar a la observada en aquéllos.

PACIENTES NO RESPONDEDORES A UN PRIMER CICLO DE INTERFERÓN

Aproximadamente, el 60% de los pacientes con hepatitis crónica B HBeAg positivo que son tratados con interferón no responden al mismo. La probabilidad de que estos pacientes respondan a un segundo ciclo de interferón es muy escasa. En los ensayos clínicos realizados con lamivudina, se ha observado que este fármaco es igual de eficaz en pacientes que no habían respondido previamente al interferón que en aquellos que no habían sido tratados, por lo que en el momento actual ésta es la primera opción terapéutica en este grupo de pacientes

PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA DESCOMPENSADA

La presencia de replicación viral activa en un paciente con una cirrosis por VHB descompensada contraindica la realización de trasplante hepático debido a la alta tasa de recidiva tras el mismo, incluso cuando se utiliza inmunoglobulina específica. Además, la inhibición de la replicación viral puede mejorar la función hepática pasando a una situación de cirrosis hepática compensada, haciendo innecesaria la realización del trasplante hepático.

Interferón

Los estudios realizados con interferón en pacientes con cirrosis descompensada han demostrado una tasa de respuestas del 33-38%, similar a la observada en pacientes con hepatitis crónica, pero con una elevada incidencia de efectos secundarios (peritonitis bacteriana espontánea, neumonía bacteriana, deterioro de la función hepática y síndromes psiquiátricos) que obligó a suspender el tratamiento precozmente en una alta proporción de ellos. Los pacientes en estadio C de Child son los que tienen menores probabilidades de responder y por el contrario, los que desarrollan con más frecuencia efectos secundarios graves, por lo que en ellos el interferón estaría contraindicado.

Lamivudina

La excelente tolerancia de la lamivudina, su elevada eficacia y el hecho de que no tenga efectos sobre el sistema inmune han constituido la base para la realización de ensayos clínicos en los que la misma se ha utilizado en pacientes con cirrosis por VHB descompensada, antes y después del trasplante hepático.

Varios estudios han demostrado que la lamivudina, administrada a la dosis de 100 mg al día, es eficaz en la inhibición de la replicación viral en pacientes con cirrosis descompensada, y lo que es más importante, está exenta de efectos secundarios. La inhibición de la replicación viral en estos pacientes permite la realización de trasplante hepático y la continuación del tratamiento con lamivudina tras el mismo es capaz de prevenir la aparición de recidiva de la infección en una elevada proporción de pacientes. En el momento actual se está evaluando si la monoterapia con lamivudina es suficiente para prevenir la reinfección tras el trasplante o si por el contrario es necesaria la combinación de lamivudina y gammaglobulina hiperinmune (ver capítulo 46)

RESUMEN

La irrupción de la lamivudina ha abierto nuevas posibilidades en el tratamiento de la hepatitis crónica B, pero también nuevos interrogantes, la mayoría de los cuáles están aún sin respuesta.

- Fase de inmunotolerancia: No tratamiento
- Hepatitis crónica B HBeAg positivo: Interferón-alfa (5MU diarias o 10 MU tres veces por semana durante 16 ó 20 semanas) o lamivudina (100 mg/día hasta la seroconversión del HBeAg). La elección de uno u otro como primera opción terapéutica dependerá de las preferencias del paciente valorando las diferencias entre ambos (tolerancia, duración del tratamiento, mantenimiento de la respuesta).
- Hepatitis crónica B antiHBe positivo: Lamivudina (100 mg/día,

durante un tiempo aún no definido).

- Pacientes con cirrosis descompensada: Lamivudina (100 mg/día, probablemente de forma indefinida)

BIBLIOGRAFÍA

Benhamou Y, Bochet M, Thibault V et al. Long-term incidence of hepatitis B virus resistance to lamivudine in human immunodeficiency virus-infected patients. *Hepatology* 1999; 30: 1302-1306.

Chayama K, Suzuki Y, Kobayashi M et al. Emergence and takeover of YMDD motif mutant hepatitis B virus during long-term lamivudine therapy and re-takeover by wild type after cessation of therapy. *Hepatology* 1998; 27: 1711-1716.

Chien R-N, Liaw Y-F, Atkins M. Pretherapy alanine transaminase level as a determinant for hepatitis B e antigen seroconversion during lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 1999; 30: 770-4.

Dienstag JL, Schiff ER, Mitchell M et al. Extended lamivudine retreatment for chronic hepatitis B: maintenance of viral suppression after discontinuation of therapy.

Lai C-L, Chien R-N, Leung NWY et al. A one year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1998; 339: 61-8.

Lin S-M, Sheen I-S, Chien R-N et al. Long-term beneficial effect of interferon therapy in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 1999; 29: 971-5.

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: 1422-7.

Perrillo R, Rakela J, Dienstag J et al. Multicenter study of lamivudine therapy for hepatitis B after liver transplantation. *Hepatology* 1999; 29: 1581-1586.

Tasopoulos NC, Volpes R, Pastore G et al. Efficacy of lamivudine in patients with hepatitis B e antigen-negative/hepatitis B virus DNA-positive (precore mutant) chronic hepatitis B. *Hepatology* 1999; 29: 889-96.

Torresi J, Locarnini S. Antiviral chemotherapy for the treatment of hepati-

tis B virus infections. *Gastroenterology* 2000; 118 (suppl 1): 83-103.

Villeneuve J-P, Condreay LD, Willems B et al. Lamivudine treatment for decompensated cirrhosis resulting from chronic hepatitis B. *Hepatology* 2000; 31: 207-10.

Wong DKH, Cheung AM, O'Rourke K et al. Effect of alpha-interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B: a metaanalysis. *Ann Intern Med* 1993; 119: 312-23.