

## El tratamiento de 24 semanas con PEG interferón alfa 2a podría ser similar al de 48 semanas en pacientes con hepatitis B crónica HBeAg positivo y buenos predictores de respuesta: resultados de un estudio piloto

Joaquín Solari,<sup>1</sup> Omar Galdame,<sup>1</sup> Lucrecia Rezzonico,<sup>1</sup> Bernardo Frider,<sup>2</sup>  
Alejandra Villamil,<sup>1</sup> Paola Casciato,<sup>1</sup> María Reig,<sup>1</sup> Juan Carlos Bandi,<sup>1</sup> Analía Alessio,<sup>2</sup>  
Adrián Gadano<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Sección de Hepatología, Servicio de Clínica Médica, Departamento de Medicina, Hospital Italiano de Buenos Aires. CABA, Argentina.

<sup>2</sup> Sección de Hepatología, Departamento de Medicina, Hospital Argerich. CABA, Argentina.

*Acta Gastroenterol Latinoam* 2009;39:254-260

### Resumen

**Introducción.** El tratamiento recomendado para los pacientes con hepatitis B crónica HBeAg positivo es PEG interferón alfa 2a durante 48 semanas. No hay suficientes datos que avalen mejor respuesta con 48 semanas de tratamiento versus 24 semanas. El tratamiento podría ser acortado particularmente en aquellos pacientes con buenos predictores de respuesta al tratamiento. **Objetivo.** Comparar la eficacia de un tratamiento de 48 semanas versus otro de 24 semanas con PEG interferón alfa 2a en pacientes con hepatitis B crónica HBeAg positivo y buenos predictores de respuesta. **Pacientes y métodos.** 19 pacientes con niveles basales elevados de ALT (> 3 ULN) y baja carga viral (HBV DNA < 10<sup>9</sup> copias/ml) fueron tratados con PEG interferón alfa 2a 180 mcg/semana durante 48 semanas. Las respuestas virológicas, bioquímicas y serológicas fueron comparadas con las obtenidas en 16 pacientes con similares características tratados con PEG interferón alfa 2a por 24 semanas. Todos los pacientes fueron seguidos durante 24 semanas luego de finalizado el tratamiento. **Resultados.** Al final del seguimiento la seroconversión del HBeAg se observó en 36.8% de los pacientes tratados durante 48 semanas y en 37.5% de los pacientes tratados por 24 semanas (NS). Los pa-

cientes tratados durante 48 semanas evidenciaron una caída del HBV DNA al final del tratamiento significativamente mayor que aquellos tratados durante 24 semanas (-4.8 logs vs -3.6 logs respectivamente, P<0.05). El porcentaje de pacientes con HBV DNA < 100.000 copias/ml fue similar en ambos grupos al final del seguimiento (42.1% vs 43.7%, NS). No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos con respecto a la normalización de la ALT, la pérdida de HBsAg o su seroconversión. La incidencia de eventos adversos fue similar en ambos grupos. **Conclusión.** Los resultados de este estudio piloto indican que un tratamiento de 24 semanas de tratamiento con PEG interferón alfa 2a podría ser similar a uno de 48 semanas en pacientes con hepatitis B crónica HBeAg positivo y buenos predictores de respuesta.

**Palabras claves.** Hepatitis B, peginterferon alfa-2a, tratamientos.

**Twenty-four weeks therapy with peginterferon alfa-2a could be similar to 48 weeks therapy in patients with HBeAg positive chronic hepatitis B and good predictors of response: results of a pilot study**

### Summary

**Background.** 48 week therapy with peginterferon alfa-2a has demonstrated to be effective in about one

**Correspondencia:** Joaquín Solari

Tel: 011 4959-0200 interno 5370

Fax: 011-4959-0346

E-mail: joaquin.solari@hospitalitaliano.org.ar

third of patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. Although the recommended treatment duration for these patients is 48 weeks, there are no enough data supporting 48 weeks of therapy over 24 weeks of therapy. Treatment might be shortened particularly in patients with good predictors of response. **Aim.** To compare the efficacy of 48 weeks vs 24 weeks of therapy with peginterferon alfa-2a, in patients with chronic hepatitis B who had good predictors of response. **Patients and methods.** Nineteen patients with high baseline ALT levels ( $> 3$  ULN) and low viral load (HBV DNA  $< 10^9$  copies/ml) were treated with peginterferon alfa-2a 180 mcg/week, during 48 weeks. Virological, biochemical and serological responses were compared with those obtained in 16 patients with similar baseline characteristics treated with peginterferon alfa-2a for 24 weeks. All patients had a follow-up period of 24 weeks after the end of therapy. **Results.** At end of follow-up, HBeAg seroconversion was observed in 7/19 (36.8%) of patients treated for 48 weeks and in 6/16 (37.5%) of patients treated for 24 weeks (NS). Patients treated for 48 weeks evidenced a significantly higher decrease in HBV DNA at the end of therapy than patients treated for 24 weeks ( $-4.8$  logs vs  $-3.6$  logs respectively,  $p < 0.05$ ). However, the percentage of patients with HBV DNA  $< 100.000$  copies/ml was similar in both groups at the end of follow up (42.1% vs 43.7%, NS). No significant differences between both groups were observed regarding ALT normalization, HBsAg loss or seroconversion. The incidence of adverse events was similar in both groups. **Conclusion.** The results from this pilot study indicate that 24 weeks of therapy with peginterferon alfa-2a could be similar to 48 weeks therapy in patients with HBeAg positive chronic hepatitis B who have good predictors of response.

**Key words.** Hepatitis B, peginterferon alfa-2a, therapeutics.

La enfermedad por el virus de la hepatitis B es hoy un problema de salud mundial. Más de 400 millones de personas en todo el mundo están infectadas con dicho virus.<sup>1,2</sup> El tratamiento de la enfermedad es crucial para evitar su progresión a la cirrosis y la aparición de hepatocarcinoma, aún en aquellos sin estadios avanzados de fibrosis.<sup>3</sup>

Según las guías existen hoy 6 fármacos aprobados para su tratamiento: lamivudina (LAM), telbivudine (TBV), adefovir (ADV), entecavir (ETV),

interferón (IFN) y PEG interferón alfa 2a (PEG IFN alfa 2a).<sup>4,5</sup> El tenofovir se encuentra aprobado en algunos países. El tratamiento con LAM logra una seroconversión al año que oscila entre 19% y 24%. Sin embargo, este tratamiento no está recomendado actualmente como droga de primera elección por su alta tasa de resistencia, sobre todo en pacientes que requieren un tratamiento prolongado. Además, la resistencia genotípica al LAM sienta las bases para futura resistencia a otras drogas.<sup>5-7</sup> El ADF es menos potente que el LAM con una tasa de seroconversión al primer año del 17% y si bien su resistencia es menor, a los 3 años de tratamiento un 20% de los pacientes presenta escape a la droga.<sup>5</sup> La TBV es un nucleósido similar al LAM pero más potente y con menor resistencia,<sup>5</sup> aunque a largo plazo el porcentaje de pacientes con escapes mutantes es elevado. El ETV es un antiviral muy potente y con mínima resistencia ( $< 1\%$  a 4 años en pacientes HBeAg positivo *naïves* de tratamiento).<sup>5</sup> Finalmente, el PEG IFN es una droga con mayor incidencia de efectos adversos en comparación con los antivirales orales, pero sin resistencia reportada a la fecha y con una tasa de seroconversión del HBeAg al año cercana al 30%. Asimismo, otra ventaja de este tratamiento es que su duración es finita. La respuesta inducida por el IFN parece ser más duradera y robusta que la ocasionada por los antivirales orales.<sup>5,8-14</sup>

Ha sido demostrado en estudios previos que existen factores predictivos de mejor respuesta al IFN en pacientes con hepatitis B HBeAg positivo. Entre estas variables se incluyen las transaminasas elevadas y una carga viral relativamente baja antes de iniciar el tratamiento.<sup>15</sup> Estas características se relacionan con un sistema inmune funcionante que reconoce y ataca el virus, pero no es capaz de eliminarlo.<sup>16,17</sup> Otro punto a considerar es la presencia de un genotipo no A, ya que dicha variable disminuye considerablemente la tasa de respuesta.<sup>5,18-19</sup>

También ha sido demostrado que la respuesta con el PEG IFN es significativamente mayor que con el IFN convencional.<sup>20</sup> Sin embargo, en el trabajo sobre el que se basa esta información la tasa de respuesta a PEG IFN administrado durante 24 semanas no mostró diferencias ostensibles de las reportadas en el trabajo de Lau y col, en el cual los pacientes recibieron 180 mcg/semana de PEG IFN durante 48 semanas.<sup>21</sup> En base a este último estudio, se recomienda en la actualidad un año de tratamien-

to con PEG IFN alfa 2a en pacientes con hepatitis B crónica HBeAg positivo.<sup>5,6,22-25</sup>

Un estudio previo evaluó la eficacia de un tratamiento con PEG IFN durante 6 meses versus otro durante 12 meses para pacientes con hepatitis B crónica HBeAg positivo. En el mismo se reportó una menor tasa de seroconversión al final del seguimiento para el grupo con menor duración de tratamiento. Sin embargo, dicho estudio fue retrospectivo, no seleccionó pacientes con buenos predictores de respuesta, la población era asiática y se utilizaron diferentes tipos de interferones según la duración del tratamiento.<sup>26</sup>

La hipótesis del presente trabajo es que en pacientes con hepatitis B crónica HBeAg positivo que además presenten factores predictivos de buena respuesta al PEG IFN, un tratamiento de 24 semanas de duración podría ser igualmente eficaz que un tratamiento de 48 semanas. Esto podría resultar en una reducción de costos y efectos adversos de la medicación.

El objetivo del presente trabajo ha sido, por lo tanto, comparar en pacientes con hepatitis B crónica HBeAg positivo y buenos predictores de respuesta un tratamiento de 6 meses versus uno de 12 meses con 180 mcg/semana de PEG IFN alfa 2a.

## Material y métodos

### Diseño del estudio

Este estudio prospectivo, aleatorizado y controlado fue llevado a cabo en dos centros de hepatología de la República Argentina. Los pacientes se aleatorizaron a un tratamiento de 24 semanas (Grupo 6M) versus otro de 48 semanas (Grupo 12M) con 180 mcg/semana de PEG IFN alfa 2a. En ambos grupos los pacientes fueron sometidos a un seguimiento de 24 semanas luego de finalizado el tratamiento con el objeto de evaluar la respuesta sostenida. Todos los pacientes fueron sometidos a una biopsia hepática antes del tratamiento. El estudio contó con el consentimiento informado de los pacientes y con la aprobación del Comité de Ética de la institución. Todos los autores aprobaron el manuscrito final.

### Pacientes

Todos los pacientes mayores de edad con presencia de HBsAg durante más de 6 meses y HBeAg po-

sitivo fueron potenciales candidatos para el estudio. Los pacientes debían contar con los criterios de tratamiento establecidos por las guías internacionales.<sup>5,25</sup> Además de ello, los pacientes debían cumplir con los criterios de buena respuesta a IFN: transaminasas igual o mayor a 3 veces el valor normal del laboratorio en, por lo menos, tres determinaciones, separadas por 2 meses cada una, y una carga viral menor a  $10^9$  copias/ml dentro del mes previo al tratamiento.

Se excluyeron aquellos pacientes con enfermedad hepática descompensada, enfermedad médica grave o psiquiátrica coexistente, recuento de neutrófilos menor de 1.500/ml, recuento de plaquetas menor de 90.000/ml, creatinina mayor de 1.5 mg/dl, coinfección con virus de la hepatitis C o HIV y consumo de alcohol hasta los 6 meses previos a comenzar el estudio. No se permitió la inclusión de pacientes que habían recibido tratamientos previos para la hepatitis B.

Según lo mencionado previamente, los pacientes debían cumplir con los siguientes criterios para poder ser aleatorizados: mayor de edad, presencia del HBsAg durante más de 6 meses, HBeAg positivo, transaminasas igual o mayor a 3 veces el valor normal del laboratorio, carga viral dentro del mes previo al tratamiento menor a  $10^9$  copias/ml.

Treinta y cinco pacientes recibieron tratamiento con una dosis de PEG IFN alfa 2a (40 kd), 180 mcg, subcutáneo, 1 vez por semana, durante 24 semanas (n=16) o 48 semanas (n=19). La asignación de una u otra duración de tratamiento se hizo en forma aleatoria.

### Medición de eficacia

El análisis incluyó todos los pacientes que recibieron como mínimo una dosis de PEG IFN alfa 2a. Los dos objetivos principales fueron comparar entre ambos grupos la supresión de la carga viral a menos de 100.000 copias/ml y la tasa de seroconversión del HBeAg (definida como la pérdida del HBeAg y la aparición del anti-HBeAg) a 24 semanas de finalizado el tratamiento. El HBeAg y la carga viral del virus B (HBV DNA) fueron evaluados utilizando el *test AxSYM (Abbott)* y *Cobas Amplicor Monitor test (Roche Diagnostics)*, respectivamente.

Fueron objetivos secundarios de eficacia el porcentaje de seroconversión del HBeAg, la carga viral al finalizar el tratamiento, la normalización de las

transaminasas y la seroconversión HBsAg. No se tomaron biopsias en el seguimiento.

**Análisis de seguridad**

Se evaluó la seguridad con el reporte de los efectos adversos, las determinaciones de laboratorio y los signos vitales. Se controló a los pacientes a la semana 1, 2, 4, 6, 8 y 12, y luego una vez por mes hasta 24 semanas luego de finalizado el tratamiento. No se realizó un análisis genotípico de resistencia ni se evaluó la presencia de diferentes genotipos del virus B.

**Análisis estadístico**

El análisis estadístico fue calculado mediante el programa SPSS. Los datos son presentados como media +/- DS. Para la comparación de las variables cuantitativas se utilizó el *t-test*. El método de chi cuadrado se empleó para analizar las variables cualitativas. La significación estadística se estableció en un valor de P menor de 0.05.

**Resultados**

No se observaron diferencias significativas en las características basales de ambos grupos: 6M (n = 16) y 12M (n = 19), (Tabla 1). Todos los pacientes completaron el esquema de tratamiento y seguimiento. Solo en un paciente del grupo 12M se debió reducir la dosis de PEG IFN en forma transitoria debido a que padeció una neumonía extrahospitalaria a las 32 semanas de tratamiento (recibió consecutivamente una dosis de 90 mcg y una dosis de 135 mcg).

**Tabla 1.** Características basales de los pacientes con Hepatitis B crónica que recibieron tratamiento con Peg IFN durante 24 (G 6M) o 48 semanas (G 12M).

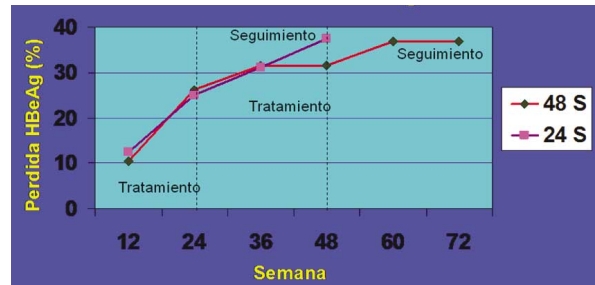
Características basales	G 6M	G 12M
Edad (años)	36 ± 9	38 ± 11
Sexo (M/F)	11 / 8	11 / 5
Fibrosis en puente/cirrosis	4	3
ALT (media, UI/L)	151 ± 55	147 ± 63
HBV DNA (medio, log copias/ml)	7.7 ± 1.2	7.9 ± 1.1

**Respuesta con respecto al HBeAg**

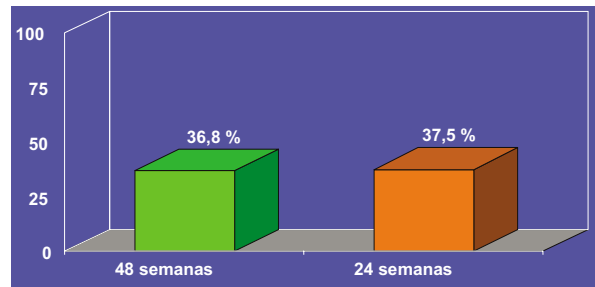
La tasa de seroconversión al final del tratamiento fue mayor en el grupo 12M (5 pacientes, 19%) que en el grupo 6M (4 pacientes, 16%). Sin embargo, al evaluar dicho evento a las 24 semanas de finalizado el tratamiento la respuesta fue similar en am-

bos grupos: 37.5% para el Grupo 6M vs 36.8 % para el grupo 12M (NS), (Figuras 1 y 2).

**Figura 1.** Seroconversión del HBeAg durante el tratamiento y seguimiento de ambos grupos.



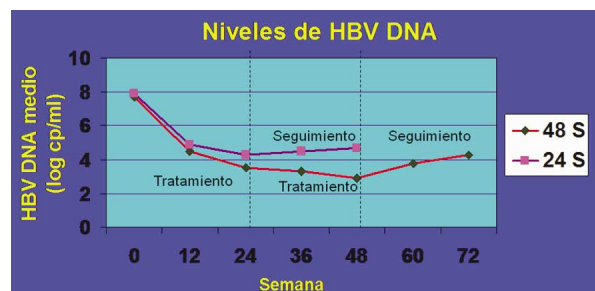
**Figura 2.** Seroconversión del HBeAg en ambos grupos al final del seguimiento.



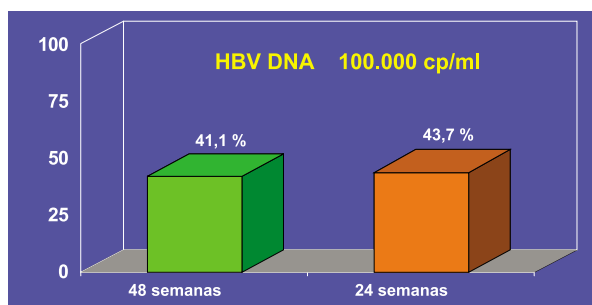
**Respuesta virológica**

Los pacientes que recibieron el tratamiento más prolongado (12M) presentaron al final del mismo una disminución de la carga viral significativamente mayor que el grupo de corta duración (6M): 6.8 logs vs 4.3 logs, respectivamente (P<0.05). Al final del seguimiento no hubo diferencias significativas entre ambos grupos: 43.7 % del grupo 6M y 42.1 % del grupo 12M presentaban una carga viral menor a 100.000 copias/ml, (Figuras 3 y 4).

**Figura 3.** Cambios observados en los niveles del DNA viral durante el tratamiento y seguimiento de ambos grupos.



**Figura 4.** Porcentaje de pacientes con HBV DNA < 100.000 copias al final del seguimiento en ambos grupos.



### Otros objetivos

No se observaron diferencias entre ambos grupos con respecto a la pérdida del HBsAg (1 paciente en cada grupo) ni en la normalización de la ALT al final del seguimiento: 43% para el grupo 6M vs 42% para el grupo 12M.

### Seguridad

Tres pacientes tuvieron elevación de las transaminasas, definido como un aumento de por lo menos 4 veces por encima del valor pretratamiento inmediato. Uno correspondió al grupo 6M y dos al grupo 12M, sin encontrarse diferencias significativas entre ambos.

Todos los pacientes completaron el tratamiento y seguimiento. Los efectos adversos más frecuentes fueron: síndrome pseudogripal, astenia, cefalea y mialgias. Se observó un bajo índice de depresión (solo un paciente tratado por 48 semanas), (Tabla 2). En los demás parámetros no hubo diferencias significativas entre ambos grupos en relación a la incidencia de efectos adversos.

**Tabla 2.** Eventos adversos durante el tratamiento y seguimiento en ambos grupos.

Eventos adversos	G 6M	G 12M
Síndrome pseudogripal	37%	38%
Astenia	29%	29.3%
Cefalea	24.5%	25.1%
Mialgia	22.3%	22.9%
Neumonía	0%	5.2%
Depresión	0%	5.2%

### Discusión

Este trabajo demuestra que un tratamiento de 24 semanas con PEG IFN no difiere significativamente -de acuerdo a los resultados obtenidos en este estudio- de uno de 48 semanas para pacientes con hepatitis B crónica HBeAg positivo y buenos predicto-

res de respuesta al tratamiento. Estos factores de buena respuesta los definimos como una carga viral menor de  $10^9$  copias/ml y un valor de transaminasas igual o mayor a 3 veces el valor normal. Es de destacar que si bien no fueron criterios de inclusión, la mayoría de los pacientes eran jóvenes y sin estadios avanzados de fibrosis.

Es importante considerar que al final del tratamiento tanto el descenso de la carga viral como la tasa de seroconversión fueron mayores en el grupo de 48 semanas, pero dicha diferencia no se observó al final del seguimiento ya que los pacientes en el grupo de 24 semanas siguieron evidenciando una seroconversión del HBeAg luego de finalizado el tiempo de tratamiento. Por lo tanto, es probable que continuar administrando el tratamiento con PEG IFN durante 24 semanas adicionales a partir de la semana 24 no aporte mayores beneficios en esta población de pacientes. Estos resultados son similares a los ya observados en el primer estudio realizado con PEG IFN por Cooksley y col, en el cual con un tratamiento de PEG IFN 180 mcg/semana durante 6 meses se obtuvo una tasa de seroconversión del HBeAg del 33% y una supresión del DNA viral (< 500.000 copias/ml) en un 39% de los pacientes a 24 semanas de finalizado el tratamiento.<sup>20</sup> Posteriormente en el año 2005, en el trabajo de Lau y col, el grupo de pacientes que recibió PEG IFN, 180 ug/semana durante 48 semanas, presentó una tasa de seroconversión del HBeAg del 34% y una supresión del DNA viral (< 100.000 copias/ml) del 32% a 24 semanas de finalizado el tratamiento.<sup>21</sup> Probablemente nuestros resultados algo superiores con respecto a la supresión de la carga viral (42.1% y 43.7% en cada grupo) se deban a la especial selección de pacientes con buenos predictores de respuesta al IFN. Tampoco determinamos los genotipos en nuestros pacientes, pero se sabe que los genotipos predominantes en nuestro medio son el A y el F. Este hecho también podría influir en una buena respuesta, incluso tras un tratamiento de 24 semanas.

Un aspecto a destacar es que en este trabajo no realizamos biopsia de protocolo una vez finalizado el tratamiento, pero se encuentra claramente establecido que la carga viral y la tasa de seroconversión del HBeAg se relacionan a largo plazo con una mejoría histológica.

Consideramos que el hecho de haber tenido mayormente pacientes jóvenes con bajo estadio de fibrosis y no haber realizado el genotipo viral son li-

mitantes a considerar en este trabajo. Por otro lado, debido al escaso número de pacientes debemos considerar este estudio como piloto y de base para realizar estudios con una cantidad de pacientes que nos permitan disminuir el error beta y obtener conclusiones firmes.

En caso de confirmarse estos resultados podría considerarse la limitación del tratamiento con PEG IFN a solo 24 semanas en pacientes HBeAg positivo con buenos factores de respuesta. Esto resultaría sin dudas en una reducción significativa de los costos y en una mejor tolerancia al tratamiento.

## Referencias

- Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection - natural history and clinical consequences. *N Engl J Med* 2004;350:1118-1129.
- Gish RG, Gadano AC. Chronic hepatitis B: current epidemiology in the Americas and implications for management. *J Viral Hepat* 2006;13:787-798.
- Hui CK, Leung N, Shek TW, Yao H, Lee WK, Lai JY, Lai ST, Wong WM, Lai LS, Poon RT, Lo CM, Fan ST, Lau GK, Hong Kong Liver Fibrosis Study Group. Sustained disease remission after spontaneous HBeAg seroconversion is associated with reduction in fibrosis progression in chronic hepatitis B Chinese patients. *Hepatology* 2007;46:690-698.
- Liaw Y-F, Leung N, Guan R, Lau GKK, Merican I, McCaughan G, Gane E, Kao J-H, Omata M, for the Asian-Pacific consensus update working party on chronic hepatitis B. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2005 update. *Liver International* 2005; 25:472-489.
- Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:507-539.
- Martin P. Defining HBV resistance: interpreting and applying clinical data. *Clinical Care Options, LLC. Copyright © 2007.*
- Chang T, Gish RG, de Man R, Gadano A, Sollano J, Chao YC, Lok AS, Han KH, Goodman Z, Zhu J, Cross A, DeHertogh D, Wilber R, Colonna R, Apelian D, for the BE-HoLD AI463022 Study Group. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006;354:1001-1010.
- Hui AY, Chan HL, Cheung AY, Cooksley G, Sung JJ. Systematic review: treatment of chronic hepatitis B virus infection by pegylated interferon. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:519-528.
- Cooksley G. The treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B with pegylated interferon. *J Hepatol* 2003;39:S143-S145.
- Lai L, Hui CK, Leung N, Lau GK. Pegylated interferon alpha-2a (40 kDa) in the treatment of chronic hepatitis B. *Int J Nanomedicine* 2006;1:255-262.
- Hui CK, Lau GK. Peginterferon-alpha2a (40 kDa) (Pegasys) for hepatitis B. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2005;3:495-504.
- Niederau C, Heintges T, Lange S, Goldmann G, Niederau CM, Mohr L, Häussinger D. Long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with interferon alfa for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1996;334:1422-1427.
- Cooksley WGE, Piratvisuth T, Wang YJ, Mahachi V, Chao YC, Tanwandee T, Chutaputti A, Chang WY, Zahm FE, Pluck N. 40 Kd PegInterferon alpha 2A (Pegasys) efficacy and safety results, from a phase II, randomized actively controlled, multicenter study in the treatment of HBeAg positive chronic hepatitis B. American Association for the Study of Liver Disease, October 27-31, Dallas, TX, USA;2001.
- Craxi A, Di Bona D, Cammà C. Interferon alpha for HBeAg positive chronic hepatitis B: systematic review. The European Association for the Study of the Liver. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. Geneva, September 13-14, 2002. Program and Manuscripts: 137-155.
- Cooksley WGE, Piratvisuth T, Wang YJ, Mahachi V, Chao YC, Tanwandee T, Chutaputti A, Chang WY, Zahm FE, Pluck N. Evidence for the efficacy of PegInterferon alpha 2A (40Kd) (Pegasys) in the treatment of HBeAntigen positive chronic hepatitis B and impact of baseline factors. European Association for the Study of the Liver, Madrid, 19 April; 2002.
- Kuhen KL, Vessey JW, Samuel CE. Mechanism of interferon action: identification of essential positions within the novel 15-base-pair KCS element required for transcriptional activation of the RNA-dependent protein kinase pkr gene. *J Virol* 1998;72:9934-9939.
- Kuhen KL, Samuel CE. Mechanism of interferon action: functional characterization of positive and negative regulatory domains that modulate transcriptional activation of the human RNA-dependent protein kinase Pkr promoter. *Virology* 1999;254:182-195.
- Asselah T, Lada O, Moucari R, Martinot M, Boyer N and Marcellin P. Interferon Therapy for Chronic Hepatitis B. *Clin Liver Dis* 2007;11:839-849.
- Wiegand J, Hasenclever D, Tillman HL. Should treatment of hepatitis B depend on HBV genotypes? - a hypothesis generated from an explorative analysis of published evidence. *Hepatology* 2006;44(Suppl 1):564A-565A.
- Cooksley WGE, Piratvisuth R, Lee S-D, Mahachai V, Chao Y-C, Tanwandee T, Chutaputti A, Chang WY, Zahm FE, Pluck N. Peginterferon a-2a (40kDa): an advance in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2003;10:298-305.
- Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, Marcellin P, Thongsawat S, Cooksley G, Gane E, Fried MW, Chow WC, Paik SW, Chang WY, Berg T, Flisiak R, McCloud P, Pluck N, Peginterferon Alfa-2a HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B Study Group. Peginterferon alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005;352:2682-2695.
- Leung N. Treatment of chronic hepatitis B: case selection and duration of therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:409-414.

23. Kowdley KV. Virologic monitoring in hepatitis B: tools for determining treatment candidacy and response. Clinical Care Options, LLC. Copyright © 2007 by the American Association for the Study of Liver Diseases. [www.interscience.wiley.com](http://www.interscience.wiley.com)
24. Thomas HC. Best practice in the treatment of chronic hepatitis B: a summary of the European Viral Hepatitis Educational Initiative (EVHEI). *Journal of Hepatology* 2007;47:588–597.
25. Keeffe EB, Dieterich DT, Han SH, Jacobson IM, Martin P, Schiff ER, Tobias H, Wright TL. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: an update. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:936–962.
26. Hui CK, Lai LS, Lam P, Zhang HY, Fung TT, Lai ST, Wong WM, Lo CM, Fan ST, Leung N, Lau GK, Hong Kong Liver Fibrosis Study Group. 48 weeks pegylated interferon alpha-2a is superior to 24 weeks of pegylated interferon alpha-2b in achieving hepatitis B e antigen seroconversion in chronic hepatitis B infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1171-1178.