

Tratamiento actual de la hepatitis B crónica: la monoterapia frente al tratamiento combinado

M. Buti y R. Esteban

Servicio de Hepatología. Hospital General Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. España.

INTRODUCCIÓN

La hepatitis B crónica es un importante problema de salud pública¹. Se estima que en el mundo hay 400 millones de personas infectadas por el virus de la hepatitis B (VHB), y en España la hepatitis B es la tercera causa de enfermedad hepática crónica después de la hepatitis C y el alcohol.

En la actualidad existen en nuestro país 3 fármacos aprobados para la hepatitis B crónica, el interferón o interferón pegilado, la lamivudina y el adefovir divipoxilo^{1,2}. En Estados Unidos, además está disponible otro fármaco, el entecavir, que probablemente será aprobado en la Unión Europea en los próximos meses. Existen además varios antivirales, como la emtricitabina, el tenofovir, la telbivudina y la clevudina, en estudios clínicos en fases II y III. Cada uno de ellos posee ventajas y limitaciones. Los interferones son eficaces en una minoría de pacientes y sus efectos adversos limitan o contraindican su utilización. La eficacia de la lamivudina está limitada por la aparición de resistencia y el adefovir ofrece en ocasiones una subóptima inhibición de la replicación viral y debe vigilarse la potencial nefrotoxicidad. Además, todos estos fármacos están aprobados para ser utilizados en monoterapia y en la mejor situación, inhiben la replicación viral en el 60-70% de los pacientes y deben administrarse de forma indefinida, a excepción del interferón¹⁻⁴. Los nuevos antivirales poseen mayor potencia y ejercen una mayor inhibición de la replicación viral, sin embargo no consiguen, por lo menos durante el primer año de tratamiento, una mayor eliminación del HBeAg y seroconversión a anti-HBe.

Ante este escenario, se necesita de nuevos fármacos con mayor actividad antiviral o la utilización de nuevas estrategias terapéuticas. La estrategia más atractiva desde el

punto de vista virológico y clínico es la combinación de algunos de los fármacos disponibles.

Esta revisión resume los resultados obtenidos combinando interferón y lamivudina o 2 análogos de los nucleósidos en el tratamiento de la hepatitis crónica por virus B.

BASES DEL TRATAMIENTO COMBINADO

El tratamiento combinado se basa en la elección de fármacos con acción aditiva o sinérgica en la replicación viral y que, por lo tanto, deben tener distintos mecanismos de acción contra la replicación del VHB y ser complementarios, no antagonistas. Además de tener un potente efecto antiviral, deben ser seguros, bien tolerados y sin efectos adversos. Idealmente, deberían ser fármacos de administración oral, fácil manejo, excelente tolerabilidad y duración limitada que fuesen capaces de inducir una supresión persistente de la replicación viral. Sin embargo, en el momento actual, en la hepatitis B crónica es difícil conseguir la eliminación del VHB, a pesar de disponer de antivirales cada vez más potentes, por lo que se debe administrarlos de forma prolongada, con el consiguiente riesgo de que se desarrollen resistencias⁵⁻¹⁰.

En los últimos años, la idea del tratamiento combinado ha surgido con más fuerza con 3 objetivos diferentes: conseguir más respuesta o eficacia, reducir o limitar la duración del tratamiento y disminuir o evitar que surjan resistencias⁵⁻¹⁰.

Las dos estrategias que se han ensayado han sido, en primer lugar, la combinación de un antiviral, lamivudina, y un inmunomodulador, el interferón pegilado, lo que desde el punto de vista teórico parece ser la mejor estrategia, y en segundo lugar, la combinación de 2 antivirales con distintos mecanismos de acción y efectos aditivos en casos de resistencia, como la combinación de un análogo de los nucleósidos como lamivudina y un análogo de los nucleótidos como el adefovir, con efecto antiviral en las cepas resistentes a lamivudina. Se está probando otras combinaciones con diferentes análogos de los nucleósidos y nucleótidos, en la actualidad en ensayos clínicos de fase II.

Correspondencia: Dra. M. Buti
Servicio de Hepatología. Hospital General Universitario Vall d'Hebron.
Pg. Vall d'Hebron, 119-129.
08035 Barcelona. España.
Correo electrónico: mbuti@vhebron.net

COMBINACION DE INTERFERÓN O INTERFERÓN PEGILADO Y LAMIVUDINA

Los estudios previos que han utilizado interferón y lamivudina indicaron que la combinación de ambos podía ser más eficaz que la monoterapia, aunque algunos ofrecían resultados contradictorios. Estos estudios tenían defectos metodológicos que limitaban su validez, como que las poblaciones de pacientes incluidos no eran homogéneas y sus diseños eran muy diferentes, lo que dificulta la comparación de los resultados⁷⁻¹³. Por lo tanto, eran necesarios nuevos estudios, más amplios y en distintas poblaciones, para valorar mejor el tratamiento combinado, y ha sido con la introducción del interferón pegilado que estos estudios se han podido llevar a cabo.

COMBINACION DE INTERFERÓN PEGILADO Y LAMIVUDINA

La combinación de interferón pegilado y lamivudina ha sido ensayada en 3 estudios en pacientes con HBeAg y en un estudio en pacientes sin HBeAg. Estos estudios incluyen a pacientes tanto *naïve* como previamente no respondedores al interferón. Están centrados en pacientes con hepatitis B crónica, sin coinfección por otros virus y con enfermedad compensada, e incluyen un escaso número de pacientes con cirrosis hepática compensada¹⁴⁻¹⁸.

HEPATITIS CRÓNICA CON HBeAg

Hay 2 estudios con pacientes con HBeAg realizados en Asia por Lau et al y Chan et al^{16,17} y otro realizado en Europa por Janssen et al¹⁵. El estudio de Janssen et al es el único que incluye mayoritariamente a pacientes caucásicos y, por lo tanto, con resultados más similares a los que se puede observar en nuestra población.

Los 3 estudios analizan la combinación de interferón pegilado y lamivudina durante 48 o 52 semanas. El estudio de Lau et al tiene, además, otras 2 ramas terapéuticas, una con lamivudina y otra con interferón pegilado¹⁷, mientras que el estudio de Janssen et al sólo tiene otra rama tera-

péutica que recibe monoterapia con interferón pegilado¹⁵ y en el estudio de Chan, la otra rama recibió lamivudina¹⁶. Las características de los estudios están reflejadas en la tabla I. En todos ellos las pautas que incluyen interferón pegilado mostraron una mejor respuesta persistente una vez interrumpido el tratamiento tanto si se administra como único fármaco como asociado a lamivudina. Los porcentajes de negativización del ADN del VHB y de seroconversión anti-HBe son similares para monoterapia con interferón pegilado y la combinación con lamivudina. La respuesta persistente a la monoterapia con lamivudina es un 13-22% inferior a la observada con las pautas que contienen interferón tanto en el estudio de Lau et al como en el de Chan et al.

Sin embargo, los resultados al final del tratamiento, en cuanto a la inhibición de la replicación viral o la reducción del ADN del VHB, son claramente favorables al tratamiento combinado con lamivudina e interferón pegilado, pues consiguen una diferencia de alrededor de 2 log en la viremia. Asimismo, en ambos estudios se constataba un menor porcentaje de pacientes con resistencias a la lamivudina cuando ésta se combinaba con interferón pegilado. Otro dato interesante: la eliminación del HBsAg ocurrió casi exclusivamente en los pacientes tratados con interferón pegilado, alrededor del 7% de los casos en ambos estudios^{16,17}.

Los factores predictores de respuesta al tratamiento son las concentraciones de transaminasas y el genotipo del VHB. Los pacientes con valores de transaminasas 5 veces superiores a los límites normales y los infectados por los genotipos A y B son los que tienen más posibilidades de obtener una respuesta virológica persistente¹⁶⁻²¹.

Los efectos adversos y las limitaciones del tratamiento combinado son las propias de los interferones y la combinación de ambos fármacos no altera la tolerabilidad ni incrementa los efectos adversos.

HEPATITIS B CRÓNICA SIN HBeAg

Los pacientes con hepatitis B crónica sin HBeAg representan una fase posterior de la infección por VHB. Estos

TABLA 1. Resumen de los distintos estudios con interferón pegilado y lamivudina en pacientes con hepatitis B crónica

Estudio	HBeAg+			HBeAg-
	Lau et al, 2005	Janssen et al, 2005	Chan et al, 2005	Marcellin et al, 2004
Ramas terapéuticas	Peginterferón a2a 180 µg/semana frente a lamivudina	Peginterferón a2b 100 µg/semana frente a peginterferón a2b 100 µg/semana y lamivudina 100 mg/día × 52 semanas*	Lamivudina 100 mg/día frente a peginterferón a2b (1,5 µg/kg/semana) y lamivudina 100 mg/día	Peginterferón a2a 180 µg/semana frente a lamivudina 100 mg/día frente a combinación × 48 semanas
Pacientes (n)	814	266	100	537
Seroconversión HBeAg*	Seroconversión HBeAg*	Seroconversión HBeAg*	Seroconversión HBeAg*	Seroconversión HBeAg*
ADN del VHB indetectable al final del tratamiento	pIFN, 25%; Lam, 40%; Comb, 69%	pIFN, 10%; Comb, 33%	Lam, 28%; Comb, 60%	pIFN, 63%; Lam, 73%; Comb, 87%
ADN del VHB indetectable*	pIFN, 14%; Lam, 5%; Comb, 14%	pIFN, 7%; Comb, 9%	Lam, 14%; Comb, 36%	pIFN, 19%; Lam, 7%; Comb, 20%

Comb: tratamiento combinado; Lam: lamivudina; pIFN: peginterferón.

*Respuesta persistente valorada 6 meses después de finalizar el tratamiento.

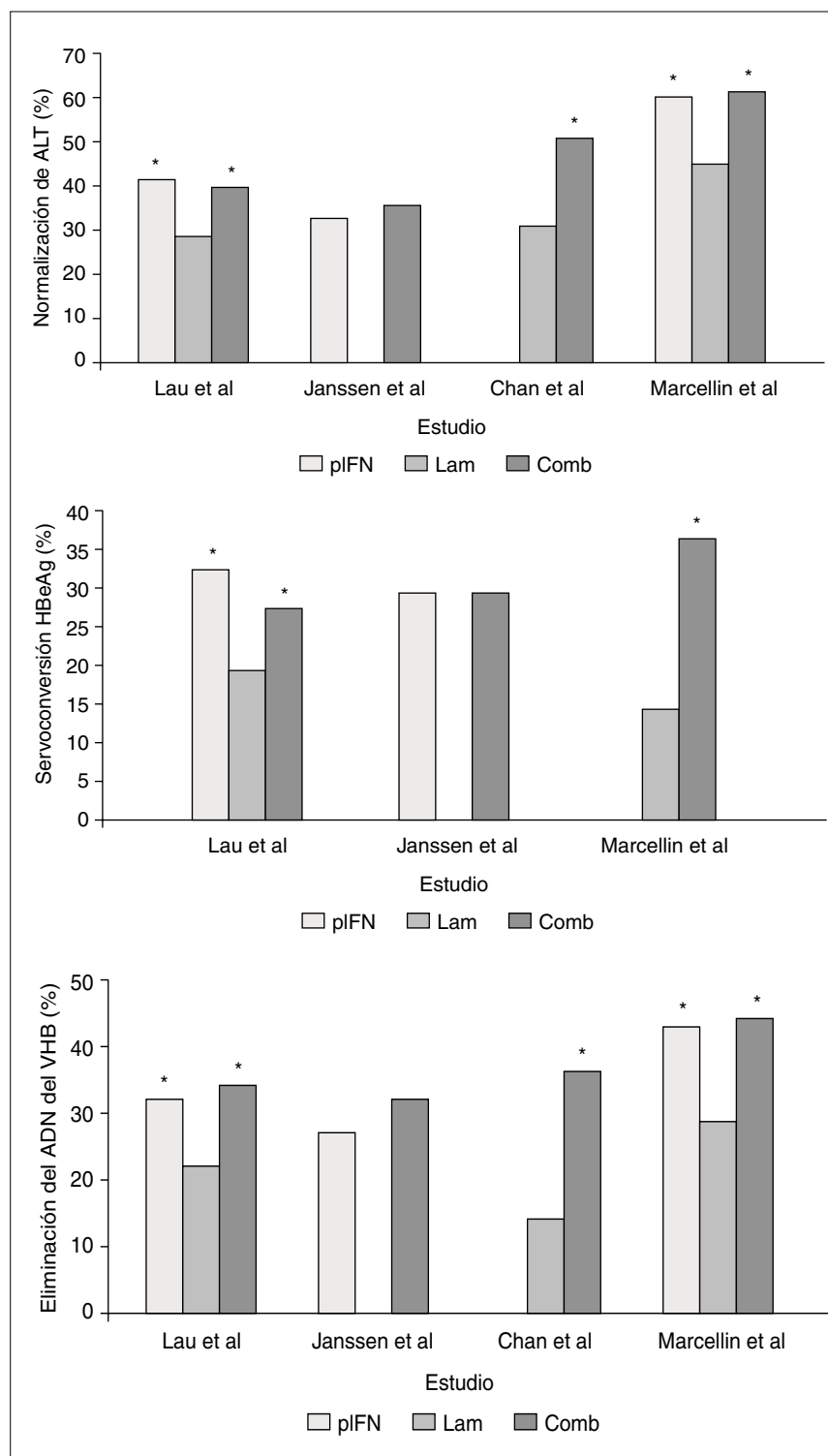


Fig. 1. Respuesta bioquímica y virológica y seroconversión a anti-HBe en los estudios en pacientes con HBeAg en tratamiento con interferón pegilado aislado o combinado con lamivudina. pIFN: peginterferón en monoterapia; Lam: lamivudina en monoterapia; Comb: tratamiento combinado. *Diferencias estadísticamente significativas respecto a la monoterapia con lamivudina.

pacientes son cada vez más frecuentes en nuestro medio y actualmente ésta es la forma predominante de hepatitis B crónica. En estos pacientes, el tratamiento antiviral es eficaz e inhibe la replicación viral, pero raramente se consigue una respuesta virológica persistente y excepcionalmente se elimina el HBsAg, que sería el objetivo tera-

péutico más deseable para eliminar la infección por el VHB. Además, en estos pacientes la eliminación espontánea de la infección viral ocurre raramente. Existe un estudio multicéntrico aleatorizado con interferón pegilado y lamivudina en 537 pacientes sin HBeAg, procedentes de Asia y Europa¹⁴. El estudio analiza la efi-

cacia de la lamivudina, el interferón pegilado alfa 2a y la combinación de ambos durante 48 semanas. Durante el estudio, los pacientes tratados con ambos fármacos alcanzaron una supresión más intensa de la replicación viral con caídas en el ADN del VHB de 7,2 log copias/ml, mientras que en los tratados con monoterapia la reducción del ADN del VHB fue 4,5 log copias/ml con el interferón pegilado y 5,8 log copias/ml con la lamivudina. Sin embargo, al final del seguimiento, la proporción de pacientes con ADN del VHB indetectable fue del 20% con los regímenes que contenían interferón y menor en los tratados con lamivudina. Probablemente, un seguimiento más prolongado disminuiría la respuesta persistente, ya que es característico en los pacientes sin HBeAg que las recaídas ocurran tras un seguimiento más prolongado.

De nuevo y de forma similar en los pacientes que recibieron la combinación de ambos fármacos durante 1 año, el porcentaje de resistencias a lamivudina fue inferior, de alrededor del 1%, en comparación con el 18% observado con la monoterapia con lamivudina. Un mayor número de pacientes tratados con interferón pegilado abandonaron el tratamiento, un 6-8 frente al 2% constatado con la lamivudina. El papel del tratamiento combinado con interferón pegilado en los pacientes sin HBeAg está todavía por definir y debería ensayarse en posteriores estudios, probablemente modificando las pautas de interferón y valorando la prolongación del tratamiento con lamivudina.

COMBINACIONES DE ANÁLOGOS DE NUCLEÓSIDOS Y NUCLEÓTIDOS: LAMIVUDINA Y ADEFOVIR

Las combinaciones de análogos de los nucleósidos con análogos de nucleótidos han sido estudiadas en pacientes con resistencia a la lamivudina. En 2 estudios realizados en pacientes con resistencia fenotípica a la lamivudina, el tratamiento combinado con lamivudina y adefovir dipivoxil produjo al final de 48 semanas de tratamiento una reducción de alrededor de 4 log en la cantidad de ADN del VHB. Esta reducción fue similar al combinar lamivudina y adefovir o al cambiar a adefovir²²⁻²⁴. Todavía existen pocos estudios que comparen ambos fármacos, pero parece que, en los pacientes con hepatitis B crónica sin cirrosis hepática o enfermedad hepática descompensada y resistencia a la lamivudina, este fármaco puede suprimirse y cambiarse a adefovir. Sin embargo, en los pacientes con enfermedad hepática avanzada o descompensada, la recomendación de los expertos, todavía no comprobada en estudios amplios, es la combinación de adefovir y lamivudina. Así se evitaría la aparición de brotes de elevación de los valores de transaminasas o nuevas resistencias que comprometan la función hepática de estos pacientes.

La experiencia en pacientes *naive* con el tratamiento combinado con 2 antivirales orales es limitada. Existe un estudio que explora a 2 años la combinación de adefovir y lamivudina frente a lamivudina en pacientes con HBeAg²⁵. Los resultados a 1 año demuestran unas eficacias si-

milares del tratamiento combinado y la monoterapia con lamivudina. La inhibición de la replicación viral ($-5,4$ frente a $-4,8$ log copias/ml) y la pérdida del HBeAg (el 19 frente al 20%) fueron similares. Sin embargo, un mayor porcentaje de pacientes normalizó los valores de ALT con tratamiento combinado (el 70 frente al 48%), y la incidencia de resistencias en la región YMDD del VHB fue del 20% con lamivudina y del 2% con lamivudina y adefovir. La continuación de este estudio a 2 años permitirá comprobar si la combinación de 2 fármacos con una menor incidencia de resistencias es capaz de ofrecer mejores resultados.

ADEFOVIR Y EMTRICITABINA

La emtricitabina es un análogo de los nucleósidos con actividad antiviral frente al VIH y al VHB. Está aprobado para el tratamiento de los pacientes con infección por el VIH. Difiere de la lamivudina por un radical fluorino en la posición 5 del ácido nucleico.

La emtricitabina no está aprobada para el tratamiento de la hepatitis B. Los estudios en fase II demuestran que la dosis óptima de emtricitabina es de 200 mg, que ofrece un perfil de resistencia similar al de la lamivudina.

Hay un único estudio aleatorizado que analiza la combinación de emtricitabina y adefovir frente a adefovir en 30 pacientes con HBeAg²⁶. Los resultados preliminares demuestran que la combinación produce una inhibición más intensa del ADN del VHB y el porcentaje de pacientes sin ADN del VHB es más elevado: del 78% con adefovir y emtricitabina, frente al 38% con adefovir en monoterapia. Éste es el único estudio que demuestra que la combinación de 2 análogos de los nucleósidos y los nucleótidos es más eficaz que la monoterapia. Sin embargo, los resultados completos todavía no están disponibles y, por lo tanto, se debe evaluarlos con cautela.

LAMIVUDINA Y TELBIVUDINA

La telbivudina (LdT) es un análogo de los nucleósidos con una marcada inhibición *in vitro* frente al VHB. Un estudio inicial demostró que la dosis óptima de LdT oscilaba entre 400 y 600 mg/día y el perfil de seguridad era excelente. El estudio multicéntrico en fase II evaluó la eficacia y la seguridad de 5 estrategias terapéuticas, 2 dosis de LdT 400 o 600 mg/día en monoterapia, las mismas dosis de LdT asociadas a 100 mg/día de lamivudina o la monoterapia con lamivudina, el tratamiento oral aprobado para la hepatitis B en el momento del diseño del estudio²⁷. Se incluyó en total a 104 pacientes, que fueron tratados durante 52 semanas en alguna de las ramas del estudio. Los resultados la semana 52 demostraron una reducción media del ADN del VHB de $-6,01$, $-5,99$ y $-4,57$ para los pacientes tratados con LdT, LdT y lamivudina y lamivudina respectivamente. Los porcentajes de negativización del ADN del VHB al final del tratamiento fueron del 61, el 49 y el 32%, respectivamente, y la negativización del HBeAg se alcanzó en el 33% de

los tratados con LdT, el 17% con tratamiento combinado y el 28% con lamivudina, mientras que la presencia de mutaciones en la región YMDD fue más frecuente en los regímenes que contenían lamivudina (el 12% asociado a LdT y el 21% en monoterapia) frente al 4% con LdT. Los efectos adversos y la tolerabilidad fueron similares en todos los grupos.

En resumen, este estudio demuestra nuevamente que la combinación no logra más eficacia que la monoterapia. Sin embargo, la elección de 2 análogos de los nucleósidos que actúan de forma similar, inhibiendo la replicación del VHB, hace que el perfil de resistencias se potencie.

INDICACIONES ACTUALES DEL TRATAMIENTO COMBINADO

A pesar de que los estudios clínicos en pacientes *naive* no han demostrado la superioridad del tratamiento combinado, en la práctica clínica diaria la combinación de antivirales orales se utiliza en algunas situaciones especiales como los pacientes con cirrosis hepática avanzada y/o descompensada que han desarrollado resistencia al tratamiento con lamivudina. En estos pacientes, la recomendación actual es añadir adefovir al tratamiento con lamivudina, no su sustitución. Así se evitaría el riesgo de que se desarrollen resistencias a adefovir.

Otra indicación es en los trasplantados hepáticos con recurrencia de la infección por VHB, pues la combinación de lamivudina y adefovir parece ser más segura que la monoterapia con uno de estos 2 fármacos; finalmente, en los pacientes coinfectados por VIH con CD4 < 500/μl y en tratamiento antirretroviral para la infección por VIH, la recomendación es incluir 2 fármacos con actividad dual frente al VHB y el VIH, como podrían ser tenofovir y lamivudina o emtricitabina²⁸. En estos pacientes debe evitarse la monoterapia con fármacos activos frente al VIH. Los estudios recientes de tratamiento del VHB en coinfectados señalan que el tratamiento combinado reduce el riesgo de que se desarrollen resistencias.

En los pacientes no respondedores a interferón, lamivudina o adefovir, la experiencia con tratamiento combinado es anecdótica. En un futuro éste sería un grupo a considerar en la planificación y el diseño de estudios con tratamiento combinado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2001;34:1225-41.
2. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update of recommendations. *Hepatology*. 2004;39:857-61.
3. Leung NW, Lai CL, Chang TT, et al. Extended lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B enhances hepatitis B e antigen seroconversion rates: results after 3 years of therapy. *Hepatology*. 2001;33:1527-32.
4. Fung SK, Lok AS. Management of hepatitis B patients with antiviral resistance. *Antivir Ther*. 2004;9:1013-26.
5. Colledge D, Locarnini S, Shaw T. Synergistic inhibition of hepatitis B virus replication by lamivudine in combination with penciclovir in vitro. *Hepatology*. 1997;26:216-25.
6. De Jong MD, Boucher CA, Cooper DA, et al. Summary of the II International Consensus Symposium on Combined Antiviral Therapy and implications for future therapies. *Antiviral Res*. 1997;35:65-82.
7. Mutimer D, Naoumov N, Honkoop P, et al. Combination alpha-interferon and lamivudine therapy for alpha-interferon-resistant chronic hepatitis B infection: results of a pilot study. *J Hepatol*. 1998;28:923-9.
8. Schiff ER, Dienstag JL, Karayalcin S, et al. Lamivudine and 24 weeks of lamivudine/interferon combination therapy for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B in interferon nonresponders. *J Hepatol*. 2003;38:818-26.
9. Schalm SW, Heathcote J, Cianciara J, et al. Lamivudine and alpha interferon combination treatment of patients with chronic hepatitis B infection: a randomised trial. *Gut*. 2000;46:562-8.
10. Barbaro G, Zechini F, Pellicelli AM, et al. Long-term efficacy of interferon alpha-2b and lamivudine in combination compared to lamivudine monotherapy in patients with chronic hepatitis B. An Italian multicenter, randomized trial. *J Hepatol*. 2001;35:406-11.
11. Yalcin K, Degertekin H, Yildiz F, et al. Comparison of 12-month courses of interferon-alpha-2b-lamivudine combination therapy and interferon-alpha-2b monotherapy among patients with untreated chronic hepatitis B. *Clin Infect Dis*. 2003;36: 1516-22.
12. Tatulli I, Francavilla R, Rizzo GL, et al. Lamivudine and alpha-interferon in combination long term for precore mutant chronic hepatitis B. *J Hepatol*. 2001;35:805-10.
13. Santantonio T, Niro GA, Sinisi E, et al. Lamivudine/interferon combination therapy in anti-HBe positive chronic hepatitis B patients: a controlled pilot study. *J Hepatol*. 2002;36:799-804.
14. Marcellin P, Lau GK, Bonino F, et al. Peginterferon alpha-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2004;351:1206-17.
15. Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H, et al. Pegylated interferon alpha-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet*. 2005;365:123-9.
16. Chan HL, Leung NW, Hui AY, et al. A randomized, controlled trial of combination therapy for chronic hepatitis B: comparing pegylated interferon-alpha2b and lamivudine with lamivudine alone. *Ann Intern Med*. 2005;142:240-50.
17. Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, et al. Peginterferon alpha-2a, lamivudine and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2005;352:2682-95.
18. Wai CT, Chu CJ, Hussain M, et al. HBV genotype B is associated with better response to interferon therapy in HBeAg(+) chronic hepatitis than genotype C. *Hepatology*. 2002;36:1425-30.
19. Cooksley G, Manns M, Lau G, et al. Effect of genotype and other baseline factors on response to peginterferon alpha-2a (40kDa) (Pegasys) in HBeAg-positive chronic hepatitis B: results from a large, randomised study. *J Hepatol*. 2005;42 Suppl 2:30.
20. Hadziyannis S, Lau G, Marcellin P, et al. Sustained HBsAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B treated with peginterferon alpha-2a (40kDa) (Pegasys). *J Hepatol*. 2005;42 Suppl 2:178.
21. Fried M, Lau G, Piratvisuth T, et al. Greater viral suppression with lamivudine +/- peginterferon alpha-2a (Pegasys) dose not translate into improved rates of sustained HBeAg seroconversion: results from a large, multinational study. *J Hepatol*. 2005;42 Suppl 2:176-7.
22. Peters MG, Hann HW, Martin P, et al. Adefovir dipivoxil alone or in combination with lamivudine in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2004;126:91-101.
23. Perrillo R, Hann HW, Mutimer D, et al. Adefovir dipivoxil added to ongoing lamivudine in chronic hepatitis B with YMDD mutant hepatitis B virus. *Gastroenterology*. 2004;126:81-90.
24. Vassiliadis T, Nikolaidis N, Gioulema O, et al. Adefovir dipivoxil added to ongoing lamivudine therapy in patients with lamivudine-resistant hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21:531-7.
25. Sung JY, Lai JY, Zeuzem S, et al. A randomised double-blind phase II study of lamivudine (LAM) compared to lamivudine plus adefovir dipivoxil (ADV) for treatment naive patients with chronic hepatitis B (CHB): week 52 analysis. *J Hepatol*. 2003;38 Suppl 2:25-6.

26. Lau G, Cooksley H, Ribeiro RM, et al. Randomized, double-blind study comparing adefovir dipivoxil (ADV) plus emtricitabine (FTC) combination therapy versus ADV alone in HBeAg (+) chronic hepatitis B: efficacy and mechanisms of treatment response. *Hepatology*. 2004;40 Suppl 1:272a.
27. Han SH, Leung N, Teo EK, et al. Results of a one-year international phase IIB trial of LDT, and LDT plus lamivudine, in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol*. 2004;40 Suppl 1:16.
28. Alberti A, Clumeck N, Collins S, et al. Short statement of the first european consensus conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV Co-infected patients. *J Hepatol*. 2005; 42:615-24.