Επιπλοκές νουκλεοσ(τ)ιδικών φαρμάκων κατά τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας Β

Α. Στρίκη, Σ. Μανωλακόπουλος
Β΄ Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, ΓΝΑ Ιπποκράτειο

Η είσοδος των νουκλεοσ(τ)ιδικών αναλόγων στις θεραπευτικές επιλογές έφερε επανάσταση στον τρόπο αντιμετώπισης των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Β. Πριν από το 1998 -χρονιά που πήρε έγκριση το πρώτο νουκλεοσιδικό ανάλογο, η λαμιβουδίνη- οι θεραπευτικές μας επιλογές ήταν περιορισμένες για τους ασθενείς εκείνους που δεν ανταποκρίνονταν στην ιντερφερόνη ή αντενδείκνυτο η χρήση της ή παρουσίαζαν ηπατική ανεπάρκεια. Σήμερα διαθέτουμε πέντε εγκεκριμένα νουκλεοσ(τ)ιδικά ανάλογα, ενώ ταυτόχρονα γίνονται κλινικές μελέτες για καινούρια σκευάσματα ή θεραπευτικές στρατηγικές.

Τα φάρμακα αυτά είναι αμιγώς αντιικά, χορηγούνται από το στόμα και επιφέρουν ιολογική και βιοχημική ύφεση της νόσου, καθυστερώντας έτσι την φυσική της εξέλιξη και την ανάπτυξη της κίρρωσης και των επιπλοκών της.

Από τις πρώτες μελέτες φάνηκε ότι τα νουκλεοσ(τ)ιδικά ανάλογα γενικά είναι φάρμακα καλώς ανεκτά και η ασφάλειά τους προσομοιάζει αυτή του εικονικού φαρμάκου. Χορηγούνται κατά κανόνα στα πλαίσια μακροχρόνιων θεραπευτικών σχημάτων. Στους e-αρνητικούς ασθενείς, σύμφωνα με τα δεδομένα που διαθέτουμε έως σήμερα, οι θεραπείες καθορισμένης διάρκειας με νουκλεοσ(τ)ιδικά ανάλογα δεν αποτελούν επιλογή, αφού δεν επιτυγχάνουν διατήρηση της ιολογικής απάντησης μετά τη διακοπή της θεραπείας τουλάχιστον μετά από βραχυχρόνια σχήματα[1]. Εν αντιθέσει, στους e-θετικούς ασθενείς η διάρκεια της θεραπείας καθορίζεται από την επίτευξη ορομετατροπής του HBeAg, με εξαίρεση τους ασθενείς εκείνους με προχωρημένη νόσο. Από διάφορες μελέτες προκύπτει ότι ένα έτος θεραπείας με λαμιβουδίνη οδηγεί σε ορομετατροπή του αντιγόνου e σε ποσοστό 16-18% των ασθενών, ενώ τα αντίστοιχα ποσοστά για την αδεφοβίρη, την εντεκαβίρη και την τελμπιβουδίνη είναι 12%, 21% και 22 % (πρέπει να τονισθεί ότι τα ποσοστά αυτά προέκυψαν από διαφορετικές μελέτες και δεν δύνανται να συγκριθούν άμεσα)[1,2]. Από τα δεδομένα που έχουμε φαίνεται ότι η αθροιστική πιθανότητα επίτευξης ορομετατροπής του HBeAg, προϊόντος του χρόνου, αυξάνει. Στους ασθενείς αυτούς, η διάρκεια της θεραπείας μετά την επίτευξη της ορομετατροπής του αντιγόνου e φαίνεται να σχετίζεται με τη διατήρηση της απάντησης[3]. Οι περισσότεροι ειδικοί συνιστούν τουλάχιστον έξι μήνες παράτασης της θεραπείας μετά την ορομετατροπή του HbeAg προκειμένου να μεγιστοποιηθεί η πιθανότητα διατήρησης της απάντησης μετά τη διακοπή της αγωγής.

Προβλήματα θεραπείας με Νουκλεοσ(τ)ιδικά Ανάλογα

Α. Αντοχή

Το βασικό πρόβλημα που προκύπτει με τις μακροχρόνιες θεραπείες με τα νουκλεοσ(τ)ιδικά ανάλογα είναι η γονοτυπική αντοχή στα φάρμακα, δηλαδή η ανάδυση μεταλλάξεων που οδηγούν σε ανθεκτικά στη θεραπεία στελέχη και επακολούθως σε ιολογική και βιοχημική διαφυγή.

Η αντοχή στα αντιικά φάρμακα αντικατοπτρίζει τη μειωμένη ευαισθησία του ιού στην ανασταλτική ικανότητα του φαρμάκου και οφείλεται σε μια διαδικασία ενσωμάτωσης μεταλλάξεων στο γονίδιο της HBV πολυμεράσης.

Η συχνότητα εμφάνισης αντοχής εξαρτάται από το νουκλεοσ(τ)ιδικό ανάλογο, από τη διάρκεια της θεραπείας, από την επάρκεια του ανοσιακού συστήματος και από την ικανότητα του στελέχους του ιού να πολλαπλασιάζεται.

Το βασικό πρόβλημα που προκύπτει με τις μακροχρόνιες θεραπείες με τα νουκλεοσ(τ)ιδικά ανάλογα είναι η γονοτυπική αντοχή στα φάρμακα, δηλαδή η ανάδυση μεταλλάξεων που οδηγούν σε ανθεκτικά στη θεραπεία στελέχη και επακολούθως σε ιολογική και βιοχημική διαφυγή. Η αντοχή στα αντιικά φάρμακα αντικατοπτρίζει τη μειωμένη ευαισθησία του ιού στην ανασταλτική ικανότητα του φαρμάκου και οφείλεται σε μια διαδικασία ενσωμάτωσης μεταλλάξεων στο γονίδιο της HBV πολυμεράσης

Στην κλινική πρακτική ως αντοχή ορίζεται η ανάδυση στελεχών οι οποίες μειώνουν την ευαισθησία στο φάρμακο και οδηγούν σε αποτυχία της θεραπείας. Πρακτικά, ως ιολογική διαφυγή ορίζουμε την αύξηση του HBV-DNA του ορού περισσότερο από ένα δεκαδικό λογάριθμο πάνω από το ναδίρ κατά τη διάρκεια συνεχιζόμενης θεραπευτικής αγωγής, και ως βιοχημική διαφυγή την αύξηση της ALT πάνω από το ανώτερο φυσιολογικό, μετά την επίτευξη φυσιολογικών τιμών.

Η μεγαλύτερη εμπειρία έχει καταγραφεί με την λαμιβουδίνη που έλαβε έγκριση το 1998. Κατά τη διάρκεια της τελευταίας δεκαετίας έλαβαν έγκριση άλλα τέσσερα νουκλεοσιδικά και νουκλεοτιδικά ανάλογα: η αδεφοβίρη το 2002, η εντεκαβίρη το 2005, η τελμπιβουδίνη το 2006 και τελευταία η τενοφοβίρη το 2008. Η ιική αντοχή μπορεί να συμβεί υπό οποιαδήποτε από του στόματος αντιική θεραπεία, ωστόσο τα ποσοστά εμφάνισης διαφέρουν σημαντικά μεταξύ των διαφόρων σκευασμάτων. Τα ποσοστά αντοχής στη λαμιβουδίνη, σε ποικίλες μελέτες, κυμαίνονται από 15 έως 25% στο τέλος του πρώτου χρόνου θεραπείας και φτάνουν στο 70% μετά από πέντε έτη συνεχούς αγωγής[4-9]. Η αντοχή στην αδεφοβίρη εμφανίζεται σε πολύ χαμηλότερα ποσοστά σε σχέση με τη λαμιβουδίνη και φτάνει στο 29% στην πενταετία[10]. Ορισμένες πρόσφατες μελέτες ανεβάζουν τα ποσοστά αντοχής στο 20% μετά από 2 συναπτά έτη αγωγής με αδεφοβίρη, αλλά τα ποσοστά αυτά αναφέρονται κυρίως σε ασθενείς που είχαν ήδη αναπτύξει αντίσταση στη λαμιβουδίνη και όχι σε πρωτοθεραπευόμενους[11-13]. Η τελμπιβουδίνη αρχικά συνέδεσε το όνομά της με αυτό ενός ισχυρού αντιικού παράγοντα, σύντομα όμως φάνηκε ότι σχετίζεται και με υψηλά ποσοστά ανάπτυξης αντοχής. Πιο συγκεκριμένα στους πρωτοθεραπευόμενους, τα ποσοστά ιολογικής διαφυγής και γονοτυπικής αντοχής κυμαίνονται για μεν τους αντιγόνο e-θετικούς στο 5%[14] και 25,1%[15] τον πρώτο και δεύτερο χρόνο θεραπείας με τελμπιβουδίνη αντίστοιχα, ενώ για τους HBeAg-αρνητικούς προσδιορίζονται στο 2,3%[14] και 10,8%[15] στον πρώτο και δεύτερο χρόνο θεραπείας αντίστοιχα. Η υπολειμματική ιαιμία στους έξι μήνες θεραπείας με τελμπιβουδίνη είναι από τους βασικούς παράγοντες ανάπτυξης αντοχής[16]. Η είσοδος της εντεκαβίρης στις φαρμακευτικές μας επιλογές αποτελεί ένα ισχυρό «όπλο» χάρις τόσο στη μεγάλη αντιική της ισχύ, όσο και στα χαμηλά ποσοστά αντοχής που καταγράφει στους πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς τα οποία φτάνουν μόνο

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Δεδομένα διασταυρούμενης αντοχής για τα πιο συχνά απαντώμενα ανθεκτικά στελέχη. Στην αριστερή στήλη αναγράφεται το είδος της μετάλλαξης, ενώ στις λοιπές στήλες αναγράφεται το επίπεδο της ευαισθησίας για το κάθε φάρμακο: S (ευαίσθητο), I (ενδιάμεσης ή μειωμένης ευαισθησίας) και R (αντίσταση)[26]

HBV VARIANT	Επίπεδο Ευαισθησίας				
	Λαμιβουδίνη	Τελμπιβουδίνη	Εντεκαβίρη	Αδεφοβίρη	Τενοφοβίρη
Wild-type	S	S	S	S	S
M204I	R	R	I	S	S
L180M + M204V	R	R	I	S	S
A181T/V	I	S	S	R	S
N236T	S	S	S	R	I
L180M + M204V/I ±I169T ±V173L ±M250V	R	R	R	S	S
L180M + M204V/I ±T184G ±S202I/G	R	R	R	S	S

στο 1,2% μετά από 6 έτη θεραπείας[17], τόσο στους αντιγόνο e-αρνητικούς, όσο και στους e-θετικούς ασθενείς. Ωστόσο, από πολλές μελέτες φαίνεται ότι στους ασθενείς που έχουν ήδη αναπτύξει αντοχή στη λαμιβουδίνη, η εντεκαβίρη δεν αποτελεί πρώτης επιλογής θεραπεία λόγω των αυξημένων ποσοστών αντοχής που αναφέρθηκαν σ' αυτή την κατηγορία ασθενών. Έτσι, στους ανθεκτικούς στη λαμιβουδίνη, η προσθήκη εντεκαβίρης οδηγεί στην ανάπτυξη γονοτυπικής αντοχής στο 1-6,2% των ασθενών στο τέλος του πρώτου χρόνου θεραπείας με εντεκαβίρη, 9-15% στο δεύτερο έτος, ενώ μετά από έξι χρόνια εκτοξεύεται στο 57%[17-19]. Τέλος, τελευταίο προστέθηκε στις επιλογές μας το νουκλεοτιδικό ανάλογο τενοφοβίρη, με σπουδαία μέχρι στιγμής αποτελέσματα, μεγάλη αντιική ισχύ και μηδενικά ποσοστά ανάπτυξης αντοχής στην τριετία, τόσο στους e-θετικούς, όσο και στους e-αρνητικούς ασθενείς στα 3 και 4 έτη συνεχούς χορήγησης[20-22].

Η ανάπτυξη αντοχής στη θεραπεία είναι το πιο ουσιαστικό πρόβλημα στη μακράς διάρκειας αγωγή με νουκλεοσιδικά ανάλογα και, πριν κληθούμε να την αντιμετωπίσουμε, θα πρέπει να λάβουμε όλα τα απαραίτητα μέτρα για να την αποφύγουμε ή έστω να την καθυστερήσουμε. Προς επίτευξη αυτού του στόχου, ως φάρμακα πρώτης γραμμής πρέπει να επιλέγονται τα έχοντα ισχυρή αντιική δράση και χαμηλό κίνδυνο για αντοχή. Επίσης, είναι σημαντικό να χορηγείται θεραπευτική αγωγή επί ενδείξεων δραστηριότητας της νόσου και να αποφεύγεται η άσκοπη θεραπεία σε ασθενείς με απουσία ιικού πολλαπλασιασμού ή ηπατικής βλάβης.

Η συμμόρφωση στην αγωγή πρέπει συχνά να επιβεβαιώνεται και να ενθαρρύνεται[3], γιατί φαίνεται να αποτελεί σημαντικό πρόβλημα μειωμένης αποτελεσματικότητας. Τέλος, η κατάλληλη και έγκαιρη τροποποίηση της αγωγής επί υπολειμματικής ιαιμίας είναι εξαιρετικής σημασίας, αφού έχει δειχθεί ότι η υπολειμματική ιαιμία (ανιχνεύσιμο HBV-DNA με PCR) στους έξι μήνες υπό λαμιβουδίνη ή τελμπιβουδίνη και στους 12 υπό αδεφοβίρη, είναι ο βασικότερος παράγοντας που σχετίζεται με την ανάπτυξη αντοχής[10, 16].

Σε περίπτωση εμφάνισης αντοχής, απαιτείται άμεση έναρξη θεραπείας διάσωσης με τον πιο ισχυρό αντιικό παράγοντα, χωρίς διασταυρούμενη αντοχή, και ταυτόχρονα τον λιγότερο επικίνδυνο για την ανάδυση στελεχών με αντοχή σε πολλαπλά φαρμακευτικά σχήματα.

Τα νουκλεοσιδικά ανάλογα σε αδρές γραμμές δεν παρουσιάζουν διασταυρούμενη αντοχή με τα νουκλεοτιδικά και το αντίθετο. Από την εμπειρία που έχουμε έως σήμερα, κυρίως από μελέτες λαμιβουδίνης και αδεφοβίρης, η προσθήκη δεύτερου φαρμάκου θεωρείται καλύτερη στρατηγική, αντί της αντικατάστασης[13, 23-25]. Ωστόσο, πολλοί φαρμακευτικοί συνδυασμοί δεν έχουν διερευνηθεί σε βάθος χρόνου και πιθανώς για φάρμακα με μεγάλη αντιική ισχύ, όπως η εντεκαβίρη και η τενοφοβίρη η στρατηγική αυτή μπορεί να μην είναι σωστή. Σύμφωνα και με τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαικής Εταιρείας Μελέτης του Ήπατος, λαμβάνοντας υπόψη τις διασταυρούμενες αντιστάσεις που παρουσιάζουν τα συχνότερα απαντώμενα ανθεκτικά στελέχη, σε αντίσταση στη λαμιβουδίνη προσθέτουμε τενοφοβίρη. Σε ανάπτυξη αντίστασης στην αδεφοβίρη, προχωρούμε σε αντικατάστασή της από την τενοφοβίρη, ενώ ταυτόχρονα προσθέτουμε και ένα δεύτερο φάρμακο χωρίς διασταυρούμενη αντοχή, ανάλογα και με την απομονωθείσα μετάλλαξη. Σε αντίσταση στην τελμπιβουδίνη και στην εντεκαβίρη, προσθέτουμε τενοφοβίρη. Αυτές είναι ορισμένες μόνο κατευθύνσεις, αλλά σε κάθε περίπτωση η επιλογή της κατάλληλης θεραπείας πρέπει να εξατομικεύεται. Στον πίνακα 1 αναγράφονται ορισμένα από τα μεταλλαγμένα ανθεκτικά στελέχη του HBV και η αντοχή που παρουσιάζουν στα νουκλεοσ(τ)ιδικά ανάλογα.

Η ανάπτυξη γονοτυπικής αντοχής και ιολογικής και βιοχημικής διαφυγής ισοδυναμεί με αποτυχία της θεραπείας[9], ενώ η βιοχημική διαφυγή σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση μπορεί να επιφέρει ακόμα και τον θάνατο[27].

Β. Μυοπάθεια-Νευροπάθεια

Η μυοπάθεια και η νευροπάθεια αποτελούν σπάνιες αλλά σοβαρές παρενέργειες της αντιικής θεραπείας με νουκλεοσιδικά ανάλογα. Ο μηχανισμός πρόκλησης της βλάβης και της μιτοχονδριακής τοξικότητας δεν έχει πλήρως διερευνηθεί. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης GLOBE (συγκριτική μελέτη τελμπιβουδίνης και λαμιβουδίνης) 13% των ασθενών υπό τελμπιβουδίνη και 4% των ασθενών υπό λαμιβουδίνη παρουσίασαν αύξηση της CPK, βαθμού 3-4, ενώ 2% των ασθενών που ελάμβαναν τελμπιβουδίνη αναγκάστηκαν να διακόψουν την αγωγή είτε λόγω μεγάλης αύξησης της CPK, είτε λόγω συμπτωματολογίας από το μυοσκελετικό[15, 16]. Σε μελέτη συνδυασμού τελμπιβουδίνης και πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης α-2α το 17% των ασθενών παρουσίασε αρκετά σοβαρής μορφή περιφερική νευροπάθεια, που οδήγησε στον πρόωρο τερματισμό της μελέτης. Στη βιβλιογραφία περιγράφονται δύο μεμονωμένα περιστατικά οξείας ραβδομυόλυσης -τη σοβαρότερη έκφραση μυοπάθειας- για τα οποία ενοχοποιήθηκε η λαμιβουδίνη. Πρέπει να τονίσουμε, όμως, ότι οι παρενέργειες εμφανίσθηκαν λίγες ημέρες / εβδομάδες μετά την έναρξη της λαμιβουδίνης και με ταυτόχρονη συγχορήγηση άλλων φαρμάκων και έτσι ο ρόλος της λαμιβουδίνης δεν είναι ξεκάθαρος[28, 29]. Τέλος, τον Απρίλιο του 2009, η εταιρεία Pharmasset σε συνεργασία με τον FDA ανακοίνωσε την διακοπή δύο πολυκεντρικών μελετών φάσης III με το νουκλεοσιδικό ανάλογο κλεβουντίνη, λόγω αναφοράς περιστατικών με μυοπάθεια.

Γ. Νεφροτοξικότητα και λοιπές ανεπιθύμητες ενέργειες

Η αδεφοβίρη και η τενοφοβίρη έχουν συνδεθεί με περιπτώσεις νεφροτοξικότητας. Τα φάρμακα της κατηγορίας αυτής απεκκρίνονται από τα νεφρά και επί νεφρικής ανεπάρκειας χρήζουν προσαρμογή της δοσολογίας τους. Σε μελέτη τους, οι Schiff και συν. κατέγραψαν σε ασθενείς υπό θεραπεία με αδεφοβίρη ποσοστά νεφροτοξικότητας 3% στους ασθενείς με αντιρροπούμενη νόσο, 12% στους μεταμοσχευμένους ασθενείς και 28% στους ασθενείς με μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο[30]. Οι Lampertico και συν. σε μελέτη ασθενών υπό αδεφοβίρη για 3 έτη χρειάστηκε να μειώσουν τη χορηγούμενη δόση αδεφοβίρης στο 7% των ασθενών λόγω αύξησης της κρεατινίνης κατά >0,5 mg/d από την αρχική τιμή[25]. Από τη δική μας εμπειρία, σε 45 ασθενείς της Β΄ Πανεπιστημιακής Παθολογικής Κλινικής του Ιπποκρατείου Νοσοκομείου Αθηνών, με χρόνια ηπατίτιδα Β που βρίσκονταν υπό θεραπεία συνδυασμού με λαμιβουδίνη και αδεφοβίρη, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση της μέσης τιμής της κρεατινίνης από 0,99mg/dl σε 1,10mg/dl (μέσος χρόνος παρακολούθησης 37 μήνες) ($p < 0.05$), ενώ σε τρεις από τους 45 ασθενείς παρατηρήθηκε αύξηση μεγαλύτερη από 0,5mg/dl μετά από 28, 36 και 36 μήνες θεραπείας συνδυασμού. Κατά την περαιτέρω ανάλυση των δεδομένων μας φάνηκε πως μόνο η ηλικία του ασθενούς και η νεφρική λειτουργία κατά την έναρξη της παρακολούθησης ήταν ανεξάρτητοι προβλεπτικοί παράγοντες της παρατηρηθείσας αύξησης της κρεατινίνης. Παρόλο που η τενοφοβίρη έχει παρόμοια μοριακή δομή με την αδεφοβίρη φαίνεται ότι συνοδεύεται από χαμηλότερα ποσοστά νεφροτοξικότητας. Μάλιστα, πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη παρουσίασε μεγαλύτερη συχνότητα επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς υπό εντεκαβίρη παρά υπό τενοφοβίρη[31]. Η στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με όλα τα νουκλεοσ(τ)ιδικά φαίνεται να αποτελεί βασική προυπόθεση για την έγκαιρη διάγνωση της νεφροτοξικότητας. Η νεφρική βλάβη δύναται να εμφανιστεί με έναν αριθμό κλινικών συνδρόμων συμπεριλαμβανομένων του συνδρόμου Fanconi, του άποιου διαβήτου και της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας[32]. Σε όλες τις ανωτέρω περιπτώσεις ενέχεται σωληναριακή βλάβη.

Στην προκλινική φάση μελέτης της εντεκαβίρης, η παρατεταμένη χορήγηση υψηλών δόσεων συσχετίστηκε με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης συμπαγών όγκων στα πειραματόζωα. Για το λόγο αυτό απαιτήθηκε σχεδιασμός μακροχρόνιας μελέτης (είναι ακόμα σε εξέλιξη) με 12.000 περιπτώσεις. Πάντως, μέχρι σήμερα δεν έχουν καταγραφεί σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες στους ασθενείς που βρίσκονται σε θεραπευτική αγωγή με εντεκαβίρη.

Συμπερασματικά, τα τελευταία δέκα έτη έχει σημειωθεί σημαντική πρόοδος στη θεραπεία της Χρόνιας Ηπατίτιδας Β με τα από του στόματος ισχυρά αντιικά, τα οποία αλλάζουν τη φυσική πορεία της νόσου, προκαλώντας ενθουσιασμό και σκέψεις για διεύρυνση των ενδείξεων θεραπείας. Τα δεδομένα ασφαλείας, που πιθανόν να υποεκτιμώνται στις αρχικές προ κλινικές και κλινικές μελέτες, πρέπει πάντα να σταθμίζονται με τα αναμενόμενα οφέλη, τη στιγμή που οι θεραπείες αυτές θα διαρκέσουν για αρκετά έτη.

Βιβλιογραφία

1. Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Dusheiko G, Archimandritis AJ. Therapeutic strategies in the management of patients with chronic hepatitis B virus infection. Lancet Infect Dis 2008; 8:167-78.
2. Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Archimandritis AJ. Current treatment indications and strategies in chronic hepatitis B virus infection. World J Gastroenterol 2008; 14:6902-10.
3. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. Hepatology 2007; 45:507-39.
4. Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL, et al. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. N Engl J Med 1999; 341:1256-63.
5. 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.
6. Chang TT, Lai CL, Chien RN, et al. Four years of lamivudine treatment in Chinese patients with chronic hepatitis B. J Gastroenterol Hepatol 2004; 19:1276-82.
7. Lok AS, Lai CL, Leung N, et al. Long-term safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. Gastroenterology 2003; 125:1714-22.
8. Manolakopoulos S, Bethanis S, Elefsiniotis J, et al. Lamivudine monotherapy in HBeAg-negative chronic hepatitis B: prediction of response-breakthrough and long-term clinical outcome. Aliment Pharmacol Ther 2006; 23:787-95.
9. Papatheodoridis GV, Dimou E, Laras A, Papadimitropoulos V, Hadziyannis SJ. Course of virologic breakthroughs under long-term lamivudine in HBeAg-negative precore mutant HBV liver disease. Hepatology 2002; 36:219-26.
10. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B for up to 5 years. Gastroenterology 2006; 131:1743-51.
11. Fung SK, Chae HB, Fontana RJ, et al. Virologic response and resistance to adefovir in patients with chronic hepatitis B. J Hepatol 2006; 44:283-90.
12. Lee YS, Suh DJ, Lim YS, et al. Increased risk of adefovir resistance in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B after 48 weeks of adefovir dipivoxil monotherapy. Hepatology 2006; 43:1385-91.
13. Manolakopoulos S, Bethanis S, Koutsounas S, et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil in hepatitis B e antigen-negative patients developing resistance to lamivudine. Aliment Pharmacol Ther 2008; 27:266-73.
14. Hou J, Yin YK, Xu D, et al. Telbivudine versus lamivudine in Chinese patients with chronic hepatitis B: Results at 1 year of a randomized, double-blind trial. Hepatology 2008; 47:447-54.
15. Liaw YF, Gane E, Leung N, et al. 2-Year GLOBE trial results: telbivudine Is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B. Gastroenterology 2009; 136:486-95.
16. Lai CL, Gane E, Liaw YF, et al. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. N Engl J Med 2007; 357:2576-88.
17. Tenney D.J PKA, Rose R.E, Baldick C.J, Eggers B.J, Fang J, Wichroski M.J, Diva U.A, Xu D, Wilber R.B, Brett-Smith H, Iloeje U.H. Entecavire maintains a high genetic barrier to HBV resistance through 6 years in naive patients. Journal of Hepatology April 2009; 50:S10.
18. Tenney DJ, Rose RE, Baldick CJ, et al. Long-term monitoring shows hepatitis B virus resistance to entecavir in nucleoside-naive patients is rare through 5 years of therapy. Hepatology 2009; 49:1503-14.
19. Sherman M, Yurdaydin C, Simsek H, et al. Entecavir therapy for lamivudine-refractory chronic hepatitis B: improved virologic, biochemical, and serology outcomes through 96 weeks. Hepatology 2008; 48:99-108.
20. Heathcote EJ, Marcellin P, Buti M, et al. Three-year efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate treatment for chronic hepatitis B. Gastroenterology; 140:132-43.
21. Marcellin P, Buti M, Krastev Z, et al. Continued Efficacy and Safety Through 4 Years of Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) Treatment in HBeAg-Negative Patients with Chronic Hepatitis B (Study 102): Preliminary Analysis. 61st Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD 2010). Boston; 2010.
22. Heathcote E, Gane EJ, deMan RA, et al. Long Term (4 Year) Efficacy and Safety of Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) Treatment in HBeAg-Positive Patients (HBeAg+) with Chronic Hepatitis B (Study 103): Preliminary Analysis. 61st Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD 2010). Boston; 2010.
23. Vassiliadis T, Nikolaidis N, Giouleme 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.
24. Rapti I, Dimou E, Mitsoula P, Hadziyannis SJ. Adding-on versus switching-to adefovir therapy in lamivudine-resistant HBeAg-negative chronic hepatitis B. Hepatology 2007; 45:307-13.
25. Lampertico P, Vigano M, Manenti E, Iavarone M, Sablon E, Colombo M. Low resistance to adefovir combined with lamivudine: a 3-year study of 145 lamivudine-resistant hepatitis B patients. Gastroenterology 2007;133:1445-51.
26. Fournier C, Zoulim F. Antiviral therapy of chronic hepatitis B: prevention of drug resistance. Clin Liver Dis 2007; 11:869-92, ix.
27. Manolakopoulos S, Karatapanis S, Elefsiniotis J, et al. Clinical course of lamivudine monotherapy in patients with decompensated cirrhosis due to HBeAg negative chronic HBV infection. Am J Gastroenterol 2004; 99:57-63.
28. Yahagi K, Ueno Y, Mano Y, Shimosegawa T. Rhabdomyolytic syndrome during the lamivudine therapy for acute exacerbation of chronic type B hepatitis. Liver Transpl 2002; 8:1198-9.
29. Adani GL, Baccarani U, Risaliti A, Bresadola F, Della Rocca G, Viale P. Rhabdomyolysis due to Lamivudine administration in a liver transplant recipient. Am J Transplant 2005; 5:634.
30. Schiff ER, Lai CL, Hadziyannis S, et al. Adefovir dipivoxil therapy for lamivudine-resistant hepatitis B in pre- and post-liver transplantation patients. Hepatology 2003; 38:1419-27.
31. Gish R, Mangahas M, Baqai S & Shaw R. Risk of Renal Toxicity with Tenofovir Df (Tdf) for Chronic Hepatitis B (Chb). J Hepatol 2010; 52:S388-S389.
32. Verhelst D, Monge M, Meynard JL, et al. Fanconi syndrome and renal failure induced by tenofovir: a first case report. Am J Kidney Dis 2002; 40:1331-3.

IG