

Rafał Krygier¹, Robert Flisiak², Viola Bacia³, Barbara Baka-Ćwierż⁴, Anita Bluszcz –Rożnowska¹¹, Anna Boroń-Kaczmarek⁵, Teresa Brzostek⁶, Zbigniew Deroń⁷, Magdalena Durlik⁸, Ewa Janczewska-Kazek⁹, Alicja Kalinowska², Tomasz Mach¹⁰, Iwona Olszok¹¹, Arkadiusz Pisula⁹, Marta Wawrzynowicz-Syczewska⁵, Jacek Juszczyk¹².

WIELOOŚRODKOWE BADANIE BEZPIECZEŃSTWA I SKUTECZNOŚCI PREPARATU DIPIWOKSYL ADEFOWIRU W LECZENIU PRZEWLEKŁEGO WIRUSOWEGO ZAPALENIA WĄTROBY TYPU B U DOROSŁYCH Z OPORNOŚCIĄ NA LAMIWUDYNĘ (HEP 2008)

POLISH MULTICENTER STUDY ON SAFETY AND EFFICACY OF ADEFOVIR
DIPIVOXIL IN THE TREATMENT OF LAMIVUDINE RESISTANT CHRONIC
HEPATITIS B IN ADULTS (HEP 2008)

1. Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej Przychodnia Specjalistyczna „Gemini” Żychlin, Poradnia Hepatologiczna; 2. Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku 3. Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Św. Barbary w Sosnowcu; 4. Krakowski Szpital Specjalistyczny im J. Pawła II, Wojewódzkie Centrum Diagnostyki i Terapii Wirusowych Zapaleń Wątroby i Hepatologii, 5. Pomorska Akademia Medyczna w Szczecinie, Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych 6. Zespół Opieki Zdrowotnej w Dębicy, Oddział Obserwacyjno-Zakaźny i Chorób Wątroby; 7. Oddział Obserwacyjno-Zakaźny i Chorób Wątroby WSSz im. dr Wł. Biegańskiego w Łodzi, 8. Szpital Kliniczny Dzieciątka Jezus, Klinika Medycyny Transplantacyjnej i Nefrologii w Warszawie; 9. Szpital Specjalistyczny w Chorzowie, Poradnia Hepatologiczna 10. Uniwersytet Jagielloński, Katedra Gastroenterologii, Hepatologii i Chorób Zakaźnych Collegium Medicum, Kraków; 11. Szpital Rejonowy, Oddział Obserwacyjno-Zakaźny w Raciborzu; 12. Przewodniczący Polskiej Grupy Ekspertów HBV.

STRESZCZENIE

Zainicjowane w kwietniu 2008 roku wieloośrodkowe badania HEP 2008 miały na celu zebranie danych klinicznych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności dipiwoksyli adefowiru (ADV, Hepsera[®], Gilead Sciences) u dorosłych zakażonych HBV z rozpoznaniem przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (pwzw typu B), u których w trakcie wcześniejszego leczenia lamiwudyną (LAM) wystąpiła mutacja YMDD warunkująca oporność na ten lek. Do obserwacji zakwalifikowano 38 mężczyzn (70,4%) i 16 kobiet (29,6%) w wieku od 23 do 81 lat (średnia 53 lata) z przewagą pacjentów HBeAg dodatnich (70,4%). Większość badanych (72%) otrzymywało wcześniej wyłącznie LAM, a pozostali dodatkowo entekawir i/lub interferon pegylowany. Średni czas od wykrycia zakażenia HBV wynosił 95 ± 77 (10-307) miesięcy. Wyjściowy poziom HBV DNA wynosił średnio 6,73 ± 1,71 log₁₀ kopii/mL (1,8-9,0). Większość badanych otrzymywało monoterapię ADV, ale u 12 osób (22%) lekarze prowadzący zdecydowali o kontynuowaniu terapii LAM w skojarzeniu z ADV.

ABSTRACT

Initiated in April 2008 Polish multicenter study HEP2008 aimed clinical data concerning safety and efficacy of adefovir dipivoxil (ADV, Hepsera[®], Gilead Sciences) in adult chronically infected HBV with lamivudine (LAM) resistance after earliest treatment. We examined 38 men (70.4%) and 16 women (29.6%) with chronic hepatitis B in age 23-81 (average 53) mostly HBeAg positive (70.4%). Majority of patients received earlier LAM (72%), but others additional entecavir and/or pegylated interferon. Average time from discovering infection HBV was 95 ± 77 (10-307) months. Majority of patients received monotherapy ADV, but physicians decided at 12 (22%) persons about continuation of LAM therapy. Median HBV DNA level decreased from a baseline value 6.73 ± 1.71 (1.8-9.0) to 3.25 log₁₀ copies/mL. At least HBV DNA drop 1 log₁₀ and 2 log₁₀ get 78.8 and 60.6% in 24 week, 84.8 and 69.7% in 48 week. HBV DNA reduction below level 300 and 50 copies/mL it observed in 15.2 and 6.1% in 24 week, 39.4 and 30.3% in 48 week. Patients with undetectable HBV DNA in 24 week were undetectable in week 48.

W trakcie rocznej terapii uzyskano statystycznie znaczącą redukcję wirerii. Obniżenie HBV DNA o przynajmniej $1\log_{10}$ i $2\log_{10}$ uzyskano odpowiednio u 78,8 i 60,6% badanych w 24 tyg. oraz u 84,8 i 69,7% w 48 tyg. Obniżenie HBV DNA poniżej poziomu 300 i 50 kopii/mL obserwowano u 15,2 i 6,1 % w 24 tyg. oraz 39,4 i 30,3% w 48 tygodniu. U pacjentów z niewykrywalną wirerią w 24 tygodniu nie obserwowano jej pojawienia się w 48 tyg. Normalizację aktywności ALT uzyskano w 24 tyg. u 40%, a w 48 tyg. u 58% pacjentów. Badani, u których kontynuowano LAM w skojarzeniu z ADV odpowiedzieli nieznacznie większą redukcją aktywności ALT, lecz nie wiązało się to z wpływem na redukcję HBV DNA. Wyniki badania potwierdziły skuteczność i bezpieczeństwo 48-tygodniowej terapii ADV chorych z przewlekłym typem B, u których wcześniejsza terapia LAM spowodowała wystąpienie mutacji YMDD.

Słowa kluczowe: przewlekłe wzv typu B, dipiwoksyl adefowiru, oporność na lamiwudynę

Mean ALT activity dropped significantly and were below limit norm at 24 week in 40%, and at 48 week in 58% of patients. Patients treated ADV and LAM reached great reduction of ALT activity but was no influence on HBV DNA reduction. Results of research have confirmed efficiency and safety 48-week's therapy ADV in patients with LAM resistance.

Key words: chronic B hepatitis, adefovir dipivoxil, lamivudine resistance

WSTĘP

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B (pwzw typu B) według WHO dotyczy 350 milionów ludzi na świecie (1). Powodujące chorobę zakażenie HBV zwiększa ryzyko rozwoju marskości lub raka pierwotnego wątroby, które są każdego roku przyczyną śmierci około miliona ludzi na świecie (2). Najwyższe wskaźniki zakażeń HBV notowane są w Azji Południowo-Wschodniej (3). W Polsce, w ostatnich latach liczba zakażeń HBV zmalała, dzięki wieloletniemu programowi szczepień ochronnych i programom zapobiegania zakażeniom szpitalnym i ambulatoryjnym, jednak według danych Państwowego Zakładu Higieny sytuacja nadal nie jest korzystna (4).

Najczęściej stosowanym w ostatnich latach lekiem u chorych na pwzw typu B była lamiwudyna (LAM). Jest to analog nukleozydowy o stosunkowo niskiej barierze genetycznej, czego konsekwencją jest wystąpienie mutacji YMDD, która wiąże się ze znaczącym osłabieniem wrażliwości lub pełną opornością na LAM. Taka selekcja szczepów opornych jest stwierdzana u 24 % chorych już po pierwszym roku leczenia LAM (5). Z powodu braku oporności krzyżowej względem LAM, dipiwoksyl adefowiru (ADV, Hepsera®, Gilead Sciences) może być skuteczny w terapii chorych z potwierdzoną mutacją YMDD. Dołączenie u tych chorych ADV lub zastąpienie nim LAM skutkuje zanikiem szczepów wirusa HBV opornych na LAM. W trzyletniej obserwacji u pacjentów HBeAg(+) obserwowano jego eliminację u 51% chorych, a serokonwersja w tym układzie była stwierdzana u 43% badanych. Jednocześnie u 81% chorych dochodziło do normalizacji ALT, a obniżenie stężenia HBV DNA poniżej poziomu detekcji

(1000 kopii/mL) odnotowano u 51% pacjentów (6). Skuteczność ADV potwierdzono również w populacji pacjentów HBeAg ujemnych (7). Dotychczasowe doświadczenia terapii skojarzonej u chorych z wcześniej potwierdzoną opornością na LAM, u których dotychczasowe leczenie uzupełniono o ADV, nie wykazały selekcji szczepów opornych, przy jednoczesnym utrzymywaniu wirerii poniżej poziomu detekcji u ponad 80% chorych (8,9). Celem badania HEP2008 była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ADV w polskiej populacji chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B.

METODY

W ramach badania HEP2008 ADV był stosowany doustnie w dawce standardowej 10 mg dziennie, zgodnie z obowiązującym programem lekowym Narodowego Funduszu Zdrowia „Leczenie przewlekłego WZW typu B lamiwudyną”. Obserwacja rozpoczynała się wraz z włączeniem pacjenta do leczenia ADV i trwała 12 tygodni po jego zakończeniu, nie dłużej jednak niż 60 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Kryteria kwalifikacji do leczenia ADV w programie NFZ w roku 2008 były następujące:

1. Wiek powyżej 18 r.ż.,
2. Dotychczasowe leczenie LAM rozpoczęte zgodnie z następującymi kryteriami:
 - a) u chorych z PWZW-B bez marskości:
 - obecność HBsAg powyżej 6 miesięcy,
 - HBV DNA $\geq 10^5$ kopii/ml u chorych HBeAg(+) lub HBV DNA $\geq 10^4$ u chorych HBeAg(-),

- aktywność aminotransferazy alaninowej (ALT) powyżej 40 U/I,
- zapalenie wątroby i włóknienie w obrazie histopatologicznym wątroby,
- b) u chorych z marskością wątroby związaną z zakażeniem HBV:
 - obecność HBsAg,
 - rozpoznanie marskości wątroby w oparciu o obraz kliniczny lub wynik biopsji wątroby,
 - HBV DNA $\geq 10^4$ kopii/ml,
 - jeżeli HBV DNA $\leq 10^4$ kopii/ml konieczne było wykazanie podwyższonej aktywności ALT i/lub aktywnej marskości w obrazie morfologicznym wątroby,

3. Wystąpienie mutacji YMDD w trakcie leczenia LAM.

Dodatkowo zastosowano kryteria wykluczające obejmujące nadwrażliwość lub nietolerancję leku, ciężką i zakażenia HIV lub HCV. Wszyscy badani podpisali zgodę na rozpoczęcie terapii ADV w ramach programu terapeutycznego NFZ, a także na przetwarzanie i wykorzystanie danych medycznych w ramach HEP2008. Głównymi punktami końcowymi była ocena częstości występowania działań niepożądanych oraz odsetek uczestników ze stężeniem HBV-DNA < 300 kopii/mL w 48 tyg., leczenia. Drugorzędowymi punktami końcowymi były: odsetek eliminacji HBsAg, odsetek eliminacji HBeAg u pacjentów, którzy przed włączeniem ADV wykazywali jego obecność, odsetek serokonwersji HBeAg/anty-HBe, odsetek badanych z normalizacją ALT, zgodność przyjętej dawki leku z zaleceniami lekarskimi oraz odsetek uczestników, którzy przerwali leczenie, w tym z powodu objawów niepożądanych.

Dane uczestników badania oraz bieżące wyniki były wprowadzane do bazy danych poprzez internetową platformę badawczą „Virtual Research Grups” (VRG) do elektronicznych Kart Obserwacji Pacjenta (e-CRF) działających w ramach systemu naukowego Index Copernicus wykorzystującego szyfrowane połączenia i bezpieczny protokół SSL₂. Do analiz statystycznych i obliczeń użyto podstawowych metod statystycznych (średnia, odchylenie standardowe, mediana, minimum, maximum) oraz parametrów skuteczności - wartości p w dokładnym nieparametrycznym teście Wilcoxon'a i w teście nieparametrycznym Manna-Whitneya.

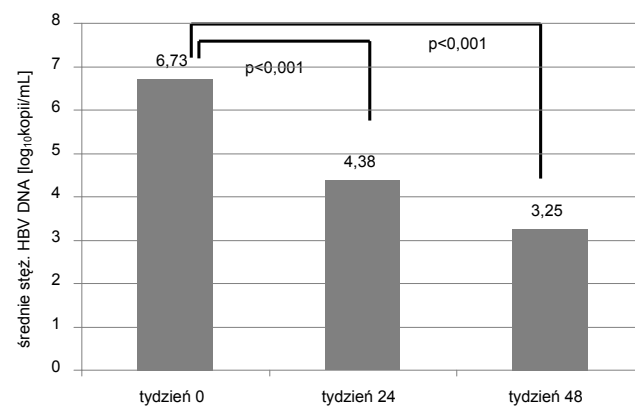
CHARAKTERYSTYKA PACJENTÓW

Badanie przeprowadzono w 10 wybranych ośrodkach w Polsce. Wizytę kwalifikującą odbyło 61 pacjentów spełniających kryteria włączenia. Ponieważ 7 pacjentów nie rozpoczęło badanego leczenia pomimo podpisania zgody, zostali oni wyłączeni z dalszej analizy. Obserwacją objęto wobec tego 38 mężczyzn (70,4%) i 16 kobiet (29,6%) w wieku od 23 do 81 lat (średnia

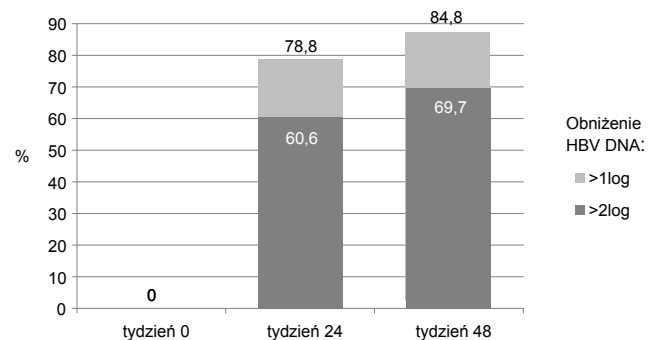
$53 \pm 16,87$) z przewagą pacjentów HBeAg dodatnich (70,4%). Większość badanych otrzymywała wcześniej wyłącznie LAM (72%), a pozostali mieli w wywiadzie poza terapią LAM dodatkowo entekawir (ETV; 9%), interferon pegylowany $\alpha 2a$ (PegIFN $\alpha 2a$; 13%) lub ETV i PegIFN $\alpha 2a$ (6%). Średni czas od wykrycia zakażenia HBV wyniósł 95 ± 77 (10-307) miesięcy. Średni czas od wykrycia YMDD do rozpoczęcia leczenia ADV wyniósł $3,65 \pm 0-27$ miesięcy.

WYNIKI

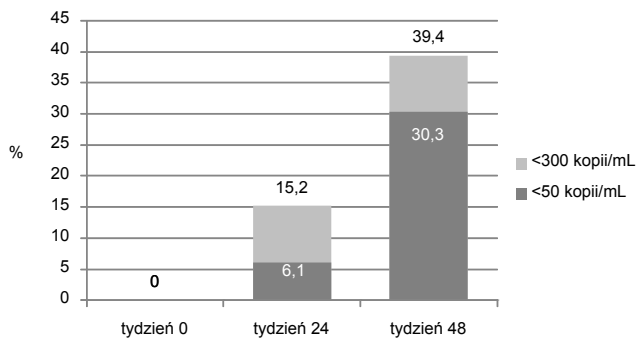
Wyjściowy poziom HBV DNA wyniósł średnio $6,73 \pm 1,71$ ($1,80-9,0$) \log_{10} kopii/mL. W trakcie terapii ADV uzyskano statystycznie znamiennej redukcję wirerii. Średnie stężenie HBV DNA w 24 i 48 tygodniu wynosiło odpowiednio $4,38$ i $3,25$ \log_{10} kopii/mL (ryc. 1). Obniżenie stężenia HBV DNA o więcej niż $1 \log_{10}$ lub $2 \log_{10}$ uzyskano odpowiednio u 78,8 i 60,6% badanych w 24 tygodniu oraz u 84,8 i 69,7% w 48 tygodniu terapii. Obniżenie stężenia HBV DNA poniżej poziomu 300 lub 50 kopii/mL obserwowano odpowiednio u 15,2 i 6,1% leczonych w 24 tygodniu oraz u 39,4 i 30,3% w 48 tygodniu (ryc. 2,3). U żadnego z uczestników badania



Ryc. 1. Średnie stężenie HBV DNA [\log_{10} kopii/mL] w trakcie terapii ADV
Median HBV DNA level [\log_{10} copies/mL] during ADV therapy



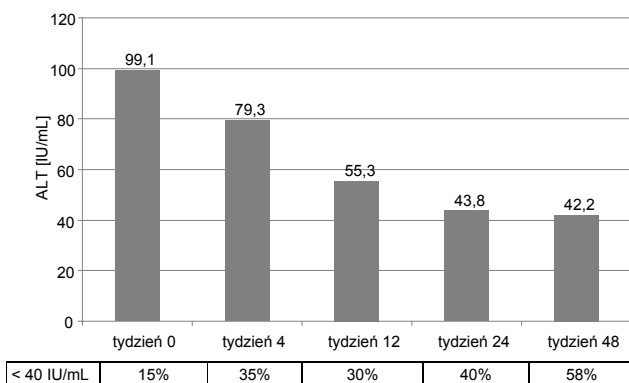
Ryc. 2. Obniżenie HBV DNA o $> 1 \log_{10}$ i $> 2 \log_{10}$.
HBV DNA drop $> 1 \log_{10}$ and $> 2 \log_{10}$.



Ryc.3. Obniżenie HBV DNA poniżej 300 i 50 kopii/mL
HBV DNA reduction below level 300 and 50 copies/mL

z HBV DNA poniżej 300 kopii/mL w 24 tygodniu nie obserwowano wzrostu wirerii w 48 tygodniu.

U żadnego z badanych nie stwierdzono eliminacji HBsAg, ale dwóch wyeliminowało HBeAg. Jedenastu badanych (20,3%) przyjęło mniej niż 80% należnej dawki ADV, co było związane z zaprzestaniem przez nich terapii. Obniżenie aktywności ALT poniżej 40 IU/mL uzyskano u 40 i 58% badanych odpowiednio w 24 i 48 tygodniu terapii (ryc.4). Wskaźniki hematologiczne podczas leczenia ADV takie jak stężenie hemoglobiny, liczba leukocytów, neutrofilii i płytek krwi były porównywalne z wartościami wyjściowymi. Wyjściowe średnie stężenie kreatyniny wynoszące $1,1 \pm 0,8$ mg/dL, nie uległo statystycznie istotnemu podwyższeniu w trakcie terapii ADV i w 48 tygodniu wynosiło $1,2 \pm 1,1$ mg/dL. U dwunastu badanych (22,2%), u których kontynuowano LAM razem z ADV stwierdzono nieznacznie większą redukcję aktywności ALT, lecz leczenie skojarzone nie miało wpływu na redukcję poziomu HBV DNA.



Ryc. 4. Średnia aktywność ALT oraz odsetek chorych z aktywnościami poniżej 40 IU/mL w trakcie terapii ADV

Mean ALT activity and percentage patients with activity below 40 IU/mL during ADV therapy.

Uczestnicy badania, u których w chwili rozpoczęcia obserwacji nie stwierdzano HBeAg, wykazywali

nieznamiennie niższe średnie wartości wirerii zarówno przed rozpoczęciem leczenia ADV ($6,5 \pm 1,4$) jak i w 48 tygodniu ($2,8 \pm 1,9$) w porównaniu z pacjentami HBeAg dodatnimi (odpowiednio $6,9 \pm 1,7$ i $3,7 \pm 2,3$). W trakcie trwania badania HEP2008 nie obserwowano poważnych działań niepożądanych (SAE). Z działań niepożądanych (AE) odnotowano w 2 tygodniu u dwóch badanych wzdęcia, bóle brzucha i nudności, w 12 tygodniu u jednego badanego białkomocz, a u drugiego wodobrzusze. W 24 tygodniu u jednego z uczestników stwierdzono wzrost stężenia kreatyniny do poziomu 3,2 mg/dL i rozpoznano niewydolność nerek, która stała się przyczyną redukcji dawki ADV. Wszystkie działania niepożądane obserwowano w grupie badanych, u których kontynuowało LAM z ADV.

DYSKUSJA

Rozpoczęte w 2008 roku badanie obserwacyjne rocznej terapii ADV chorych z PWZW-B jest drugim polskim wielośrodkowym badaniem nad tym preparatem po retrospektywnej analizie 29 pacjentów Wawrzynowicz-Syczewskiej i wsp.(10).

W prezentowanym badaniu uczestniczyli głównie dojrzały mężczyźni HBeAg dodatni, długotrwałe zakażeni HBV (średnio 8 lat), z wysoką wirerią spowodowaną przełomem wirusologicznym. Czas od wykrycia mutacji regionu YMDD do rozpoczęcia leczenia ADV wynosił średnio $3,65 \pm 0,27$ miesięcy, a więc był stosunkowo krótki, jak na ograniczenia wynikające z finansowania przez NFZ. Jednak wysoka wyjściowa średnia wireria $6,73 \log_{10}$ kopii/mL wskazuje, że decyzję o zmianie terapii podejmowano zbyt późno, co oznacza, że oceny stężenia HBV DNA i mutacji związanych z opornością na LAM wykonywane były zbyt rzadko. W rezultacie pacjenci ci byli trudniejsi do leczenia i mieli mniejszą szansę na negatywizację HBV DNA (8). Pomimo tego, obniżenie stężenia HBV DNA poniżej 50 kopii/mL uzyskano w 48 tygodniu u 30% leczonych. Według danych European Association for the Study of the Liver (EASL) u pacjentów wcześniej nieleczonych ten odsetek zwykle waha się pomiędzy 2% a 51%. (11).

Poprawa sytuacji epidemiologicznej zakażeń HBV w Polsce nie oznacza rozwiązania trudności terapeutycznych, które wynikają z narastającej liczby osób zakażonych szczepami opornymi zwłaszcza w stosunku do LAM, która jest lekiem najczęściej stosowanym. Podstawowym celem terapii pwzw typu B jest eradykacja zakażenia, której zwykle towarzyszy eliminacja HBsAg i serokonwersja z wytworzeniem anti-HBs. Niestety uzyskanie tego efektu za pomocą aktualnie dostępnych leków nie jest możliwe, ze względu na przetwarzanie w jądrach zakażonych hepatocytów materiału

genetycznego wirusa w postaci tzw. *covalently closed circular* (ccc) HBV DNA.

Z konieczności jesteśmy więc zmuszeni do uznania za sukces terapeutyczny: uzyskanie trwałej supresji replikacji HBV DNA, normalizacji aktywności ALT, serokonwersji w układzie HBe, a także poprawy obrazu histopatologicznego (12). Osiągnięcie tych celów za pomocą dostępnych leków, zwykle skutkuje zmniejszeniem zakaźności i zahamowaniem procesów zapalno-martwiczych w wątrobie, co hamuje proces przebudowy marskiej i zmniejsza ryzyko rozwoju raka pierwotnego wątroby (13). Ze względu na obowiązujące jeszcze do niedawna programy lekowe NFZ, terapię pzwz typu B rozpoczynało się w Polsce LAM lub rzadziej PegIFN α 2a. Niestety w trakcie leczenia LAM dochodzi często do wystąpienia lekoopornych mutacji HBV dotyczących zwykle motywu YMDD polimerazy HBV, których częstość występowania sięga po roku 14%, a po 5 latach aż 69% (11). Wiąże się to z nasileniem replikacji HBV, uaktywnieniem procesu zapalno-martwiczego i progresją choroby w kierunku marskości i raka pierwotnego wątroby (9,12,13).

Adefowir stosowany przez 48 tygodni w dawce 10 mg powoduje zmniejszenie nasilenia procesu zapalnego wyrażonego wskaźnikami biochemicznymi i histologicznymi, a poprawa w zakresie włóknienia dotyczy 41% chorych HBeAg(+) i 48% HBeAg(-) (14). Przedstawione wyniki badań potwierdziły możliwość uzyskania znaczącej redukcji wirerii HBV podczas terapii ADV u chorych z opornością na LAM. Jak dowiedziano uprzednio, terapia z zastosowaniem ADV prowadzi do znaczącego obniżenia cccDNA wirusa HBV (15). W trakcie 48-tygodniowej terapii nie wykazano znaczących działań niepożądanych. W badaniach z przedłużonym protokołem obserwowano wprawdzie niewielkie podwyższenie stężenia kreatyniny u mniej niż 1% pacjentów, ale nie miało ono istotnego znaczenia klinicznego. W związku z tym, że adefowir jest wydalany przez nerki, ewentualne ograniczenia dawkowania dotyczą wyłącznie pacjentów z niewydolnością nerek. U chorych z marskością wątroby i opornością na LAM wykazano poprawę lub stabilizację wskaźnika *Child-Pugh* u 92% chorych. Towarzyszyła temu normalizacja ALT u $\frac{3}{4}$ chorych oraz znamienna redukcja stężenia HBVDNA (16). Uzyskiwana dzięki leczeniu ADV przeżywalność roczna na poziomie 84% umożliwia chorym z marskością wątroby doczekanie przeszczepu wątroby. Jednocześnie kontynuacja terapii ADV po przeszczepie zmniejsza ryzyko reinfekcji (16,17). W terapii pzwzB spośród leków doustnych zarejestrowane są LAM, ADV, ETV, tenofowir (TDF) i telbivudyna (6,18,19,20,21). Jednak u chorych z opornością na LAM optymalny efekt terapeutyczny ze względu na inny profil potencjalnych mutacji zapewniają analogi nukleotydów (ADV i TDF). W naszej obserwacji

większość pacjentów miała nie tylko genotypową, lecz także fenotypową oporność na LAM. Aktywność ALT na początku terapii u 85% pacjentów przekraczała 40 IU/mL. Wraz z redukcją wirerii następowała także poprawa biochemiczna. Obniżenie aktywności ALT poniżej 40 IU/mL uzyskano w 48 tyg. u 58% pacjentów. W rekomendacjach EASL u wcześniej nieleczonych podaje się wartości 48-72% (11). Podobnie jak w wielu innych badaniach, również w naszej obserwacji ADV nie wpływało w sposób istotny klinicznie na stężenia kreatyniny i funkcję nerek.

WNIOSKI

1. Przedstawione wyniki badania HEP2008 potwierdziły wykazaną we wcześniejszych badaniach skuteczność i bezpieczeństwo 48-tygodniowej terapii ADV u chorych z PWZW-B, u których ujawniła się oporność na LAM.
2. W świetle aktualnego programu terapeutycznego NFZ należy uznać, że ADV pozostaje w Polsce optymalną opcją terapeutyczną dla chorych z opornością na LAM i przeciwwskazaniem do stosowania PegIFN α 2a.

PODZIĘKOWANIA

Badanie zostało zrealizowane dzięki wsparciu finansowemu i organizacyjnemu firmy Medagro (zwłaszcza Leszka Borkowskiego i Anety Kęłowskiej) oraz Index Copernicus (zwłaszcza Bartłomieja Barczyńskiego i Andrzeja Cudnego).

PIŚMIENNICTWO

1. World Health Organization Hepatitis B Fact Sheet No 204, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/print.html>.
2. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJ, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol* 2006;45:529-38.
3. Liaw Y, Leung N, Guan R, i in. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2005 update. *Liver Int* 2005;25:472-489.
4. Meldunki Epidemiologiczne Państwowy Zakład Higieny w Warszawie 2009. http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2009/Ch_2009.pdf
5. Pawlotsky JM, Dusheiko G, Hatzakis A, i in. Virologic monitoring of hepatitis B virus therapy in clinical trials and practice: recommendations for a standardized approach. *Gastroenterology* 2008;134:405-415.

6. Marcellin P, Chang T-T, Lim SG, i in. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003;348:808–16.
7. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, i in. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003;348:800–807.
8. Lampertico P, Vigano M, Manenti E, i in. Low resistance to adefovir combined with lamivudine: a 3-year study of 145 lamivudine-resistant hepatitis B patients. *Gastroenterology* 2007;133:1445–1451.
9. Zoulim F, Buti M, Lok AS. Antiviral-resistant hepatitis B virus: can we prevent this monster from growing? *Journal of Viral Hepatitis* 2007;14(Suppl.1):29–36.
10. Wawrzynowicz - Syczewska M, i in. Results of one-year rescue therapy with adefovir dipivoxil in lamivudine-resistant patients: A multicenter Polish study. *Exp Clin Hep* 2009; 5:47-51.
11. European Association for the Study of the Liver. *Clinical Journal of Hepatology* 50 (2009) 227–242.
12. Feld JJ, Heathcote EJ. Hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B: natural history and treatment. *Semin Liver Dis* 2006;26:116–29.
13. Liaw Y-F, Sung JJY, Chow WC, i in. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004;351:1521–31.
14. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, i in. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B for up to 5 years. *Gastroenterology* 2006; 131:1743–1751.
15. Werle B, Cinquin K, Marcellin P, i in. Evolution of hepatitis B viral load and viral genome sequence during adefovir dipivoxil therapy. *J Viral Hepat* 2004;11:74–83.
16. Shiff ER, Lai CL, Hadziyannis SJ, i in. Adefovir dipivoxil therapy for lamivudine-resistant hepatitis B in pre- and post-liver transplantation patients. *Hepatology* 2003;38:1419–1427.
17. Schiff E, Lai CL, Hadziyannis SJ, i in. Adefovir dipivoxil for wait-listed and post-liver transplantation patients with lamivudine-resistant hepatitis B: final long-term results. *Liver Transpl* 2007;13:349–360.
18. Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL, i in. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. *N Eng J Med* 1999;341:1256–63.
19. Hoofnagle JH, Peters M, Mullen KD, i in. Randomized, controlled trial of recombinant human alfa-interferon in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 1988;95:1318–25.
20. Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, i in. Peginterferon Alfa-2a, Lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005;352:2682–95.
21. Chang T-T, Gish RG, de Man R, i in. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006;354:1001–10.

Otrzymano: 11.07.2011 r.

Zaakceptowano do druku: 28.09.2011 r.

Adres do korespondencji:

Rafał Krygier

NZOZ Przychodnia Specjalistyczna „Gemini”

Poradnia Hepatologiczna, os. Słoneczne 2, 62-571 Żychlin

e-mail: rafalkrygier@gmail.com