

ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΝΟΥΚΛΕΟΣ(Τ)ΙΔΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

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 -χροιά που πήρε έγκριση το πρώτο νουκλεοσιδικό ανάλογο, η λαμβουδίνη- 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. Τα φάρμακα αυτά είναι αμιγώς αντικά, χορηγούνται από το στόμα και επιφέρουν ιολογική και βιοχημική ύφεση της νόσου καθυστερώντας έτσι την φυσική της εξέλιξη και την ανάπτυξη 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 λαμβουδίνη οδηγεί σε ορομετατροπή του αντιγόνου e 16-18% των ασθενών, ενώ τα αντίστοιχα ποσοστά για την αδεφοβίρη, την εντεκαβίρη και την τελμπιουδίνη 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 την 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 την διακοπή της αγωγής.

ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ ΝΟΥΚΛΕΟΣ(Τ)ΙΔΙΚΑ ΑΝΑΛΟΓΑ

A. ANTOXH

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 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.

Η μεγαλύτερη εμπειρία έχει καταγραφεί με την λαμβουδίνη 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 ανοχής στη λαμβουδίνη, 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 ανοχή στην αδεφοβίρη εμφανίζεται σε πολύ χαμηλότερα ποσοστά σε σχέση με την λαμβουδίνη και φτάνει στο 29% στην πενταετία.¹⁰ Ορισμένες πρόσφατες μελέτες ανεβάζουν τα ποσοστά ανοχής στο 20% μετά από 2 συναπτά έτη αγωγής με αδεφοβίρη, αλλά τα ποσοστά αυτά αναφέρονται κυρίως σε ασθενείς που είχαν ήδη αναπτύξει αντίσταση στη λαμβουδίνη και όχι σε πρωτοθεραπευόμενους.¹¹⁻¹³ Η τελμπιβουδίνη αρχικά συνέδεσε το όνομά της με αυτό ενός ισχυρού αντικού παράγοντα, σύντομα όμως φάνηκε ότι σχετίζεται και με υψηλά ποσοστά ανάπτυξης ανοχής. Πιο συγκεκριμένα στους πρωτοθεραπευόμενους τα ποσοστά ιολογικής διαφυγής και γονοτυπικής ανοχής 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 ιαμία στους έξι μήνες θεραπείας με τελμπιβουδίνη είναι από τους βασικούς παράγοντες ανάπτυξης ανοχής.¹⁶ Η είσοδος της εντεκαβίρης στις φαρμακευτικές μας επιλογές αποτελεί ένα ισχυρό «όπλο» χάρις τόσο στην μεγάλη αντικτική της ισχύ, όσο και στα χαμηλά ποσοστά ανοχής που καταγράφει στους πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς τα οποία φτάνουν μόνο 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 ανοχή στη λαμβουδίνη, η εντεκαβίρη δεν αποτελεί πρώτης επιλογής θεραπεία λόγω των αυξημένων ποσοστών ανοχής, που αναφέρθηκαν σ' αυτή την κατηγορία ασθενών. Έτσι, στους ανθεκτικούς στη λαμβουδίνη η προσθήκη εντεκαβίρης οδηγεί στην ανάπτυξη γονοτυπικής ανοχής 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 αντικτική ισχύ και μηδενικά ποσοστά ανάπτυξης ανοχής στη διετία, τόσο στους e θετικούς όσο και στους e αρνητικούς ασθενείς.

Η ανάπτυξη ανοχής στη θεραπεία είναι το πιο ουσιαστικό πρόβλημα στην 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 αντική 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 ενθαρρύνεται³, γιατί φαίνεται να αποτελεί σημαντικό πρόβλημα μειωμένης αποτελεσματικότητας. Τέλος, η κατάλληλη και έγκαιρη τροποποίηση της αγωγής επί υπολειμματικής ιαιμίας είναι εξαιρετικής σημασίας, αφού έχειδειχθεί ότι η υπολειμματική ιαιμία (ανιχνεύσιμο HBV-DNA με PCR) στους έξι μήνες υπό λαμβουδίνη ή τελμπιουδίνη 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 αντικό 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 λαμβουδίνης και αδεφοβίρης, η προσθήκη δεύτερου φαρμάκου θεωρείται καλύτερη στρατηγική, αντί της αντικατάστασης.^{13, 20-22} Ωστόσο, πολλοί φαρμακευτικοί συνδυασμοί δεν έχουν διερευνηθεί σε βάθος χρόνου και πιθανώς για φάρμακα με μεγάλη αντική ισχύ, όπως η εντεκαβίρη και η τενοφοβίρη η στρατηγική αυτή μπορεί να μην είναι σωστή. Σύμφωνα και με τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Μελέτης του Ήπατος, λαμβάνοντας υπόψη τις διασταυρούμενες αντιστάσεις που παρουσιάζουν τα συχνότερα απαντώμενα ανθεκτικά στελέχη, σε αντίσταση στη λαμβουδίνη 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 τελμπιουδίνη και στην εντεκαβίρη, προσθέτουμε τενοφοβίρη. Αυτές είναι ορισμένες μόνο κατευθύνσεις, αλλά σε κάθε περίπτωση η επιλογή της κατάλληλης θεραπείας πρέπει να εξατομικεύεται. Στον πίνακα που ακολουθεί αναγράφονται ορισμένα από τα μεταλλαγμένα ανθεκτικά στελέχη του HBV και η αντοχή που παρουσιάζουν στα νουκλεο(τ)ιδικά ανάλογα.

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)²³

HBV variant	Επίπεδο Ευαισθησίας				
	Λαμβουδίνη	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

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.²⁴

B. ΜΥΟΠΑΘΕΙΑ-ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ

Η μυοπάθεια και η νευροπάθεια αποτελούν σπάνιες αλλά σοβαρές παρενέργειες της αντικής 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 λαμβουδίνης) 13 % των ασθενών υπό τελμπιβουδίνη και 4 % των ασθενών υπό λαμβουδίνη 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 λαμβουδίνη. Πρέπει να τονίσουμε όμως ότι οι παρενέργειες εμφανίσθηκαν λίγες ημέρες / εβδομάδες μετά την έναρξη της λαμβουδίνης και με ταυτόχρονη συγχορήγηση άλλων φαρμάκων και έτσι ο ρόλος της λαμβουδίνης δεν είναι ξεκάθαρος.^{25 26} 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. ΝΕΦΡΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΛΟΙΠΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

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 νόσο²⁷. 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 τιμή²². Από τη δική μας εμπειρία, σε 45 ασθενείς της Β' Πανεπιστημιακής Παθολογικής Κλινικής του Ιπποκράτειου Νοσοκομείου Αθηνών, παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση της μέσης τιμής της κρεατινίνης από 1,05 mg/dl (αρχική μέση τιμή κρεατινίνης), σε 1.24 mg/dl (μέση τιμή στα 3 έτη) ($P<0.05$), ενώ σε δύο από τους 45 ασθενείς παρατηρήθηκε αύξηση μεγαλύτερη από 0.5 mg/dl. Παρόλο που η τενοφοβίρη έχει παρόμοια μοριακή δομή με την αδεφοβίρη φαίνεται ότι συνοδεύεται από χαμηλότερα ποσοστά νεφροτοξικότητας. Η νεφρική βλάβη δύναται να εμφανιστεί με έναν αριθμό κλινικών συνδρόμων συμπεριλαμβανομένων του συνδρόμου Fanconi, του άποιου διαβήτου και της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας.²⁸ 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 αντικά, 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.

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 DJ, Rose RE, Baldick CJ, Eggers BJ, Fang J, Wichroski MJ, Diva UA, Xu D, Wilber RB, Brett-Smith H, Iloeje UH. Entecavir 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-naïve 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. 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.
21. 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.
22. Lampertico P, Viganò 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.
23. Fournier C, Zoulim F. Antiviral therapy of chronic hepatitis B: prevention of drug resistance. *Clin Liver Dis* 2007;11:869-92, ix.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.