

EFIKASNOST I SIGURNOST TERAPIJE HRONIČNOG B VIRUSNOG HEPATITISA TENOFOVIROM KOD PACIJENATA SA REZISTENCIJOM NA LAMIVUDIN

AUTORI

Katanić N.^{1,2}, Bojović K.^{2,3}, Delić D.^{2,3}, Simonović J.^{2,3}, Malinić J.^{2,3}, Milošević I.^{2,3}

¹ Medicinski fakultet u Prištini sa sedištem u Kosovskoj Mitrovici, Srbija

² Klinika za infektivne i tropske bolesti Beograd, Srbija

³ Medicinski fakultet u Beogradu, Srbija

KORESPONDENT

NATAŠA KATANIĆ

Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini, Kosovska Mitrovica, Srbija

✉ katanicn@gmail.com

SAŽETAK

Hronični B virusni hepatitis (HHB) i dalje predstavlja veliki zdravstveni svetski problem uprkos obaveznoj i univerzalnoj imunizaciji protiv infekcije hepatitis B virusom (HBV). Kod određenog broja bolesnika hronična hepatitis B virusna infekcija u prirodnom toku bolesti progredira ka cirozi i hepatocelularnom karcinomom te je primarni cilj anti-virusne terapije HHB zaustavljanje progresije bolesti. Danas na tržištu postoje dve grupe lekova za lečenje HHB: a) imunomodulatorna terapija konvencionalnim interferonom alfa (INF) i pegilovanim interferonom alfa 2 a (PEG-INF), b) peroralna antivirusna terapija analogima nukleot(z)ida. Lamivudin je dugo bio jedini medikament na našem tržištu za lečenje HBV te je kod većine naših pacijenata došlo do razvoja rezistencije. Od pre dve godine, na tržištu Srbije se registruje novi oralni analog iz grupe nukleotida : tenofovir disoproksil fumarat (TDF). U radu smo analizirali 69 bolesnika sa hroničnim hepatitisom B lečenih u Klinici za Infektivne i tropske bolesti KCS Beograd u periodu od 2012 do 2014 godine. Svi bolesnici uključeni u ovo istraživanje prethodno su bili lečeni LAM, a nakon razvoja rezistencije na LAM, primenjivan je TDF. TDF je pokazao odličnu efikasnost, visoku barijeru za rezistenciju i vrlo malo neželjenih efekata u višegodišnjoj primeni. Naša iskustva sa primenom ovog leka nisu dugotrajna imajući u vidu njegovu kratkotrajnu dostupnost na našem tržištu.

Ključne reči: hronični virusni hepatitis B, lamivudin, tenofovir

UVOD

Hronični B virusni hepatitis (HHB) i dalje predstavlja veliki zdravstveni svetski problem uprkos obaveznoj i univerzalnoj imunizaciji protiv infekcije hepatitis B virusom (HBV) svuda u svetu. Takođe je i u Srbiji broj osoba sa HHB veliki. Međutim, prava prevalenca ove infekcije u našoj zemlji nije poznata s obzirom na to da nedostaju pouzdani epidemiološki podaci. Smatra se da 1-2 % stanovništva u Srbiji ima pozitivan površni antigen hepatitis B virusa tj. HBsAg. Kod određenog broja bolesnika hronična hepatitis B virusna infekcija u prirodnom toku bolesti progredira ka cirozi i hepatocelularnom karcinomom. Zato je primarni cilj antivirusne terapije HHB zaustavljanje progresije bolesti u krajni stadijum tj. u dekompenzovanu cirozu jetre i primarni karcinom jetre [1].

Danas na tržištu postoje dve grupe lekova za lečenje HHB. Na jednoj strani je to imunomodulatorna terapija konvencionalnim interferonom alfa (INF) i pegilovanim interferonom alfa 2 a (PEG-INF), a na drugoj strani peroralna antivirusna terapija analogima nukleot(z)ida. Idealni cilj lečenja HHB je eradikacija HBV. Međutim, postojećim terapijskim opcijama ovaj cilj nije dosežan.

Zadovoljavajući krajni cilj terapije dostupnim terapijskim protokolima je efikasna supresija virusne replikacije HBV, jer se na taj način suprimira dalja progresija bolesti [2,3]. Terapijom oralnim analogima se postiže efikasna supresija replikacije HBV DNK. Imunomodulatornom terapijom, koja ima definisano trajanje od 48 nedelja, postiže se supresija replikacije HBV DNK ispod 2000 UI/mL po prestanku primene terapije, tj. postiže se stabilna imunološka kontrola infekcije (SIK) [4].

U našoj zemlji, sve do pre dve godine, pacijenti sa HHB su bili u podređenom položaju u odnosu na pacijente u Evropi, jer su bila registrovana samo dva leka za lečenje ove bolesti. To su analog nukleozida lamivudin (LAM) i konvencionalni INF. Obzirom na malu efikasnost terapije INF i brojne neželjene efekte terapije ovim lekom najveći broj pacijenata u Srbiji sa HHB je lečen lamivudinom. Ovaj lek je vrlo pogodan za primenu jer se primenjuje peroralno jednom dnevno, nema značajnije neželjene efekte i u prvoj godini terapije je vrlo efikasan. Glavni problem terapije ovim lekom, kao i svim drugim analogima je razvoj rezistencije. Lamivudin ima vrlo nisku barijeru za virusnu rezistenciju HBV te je to i razlog nastanka visoke stope rezistencije nakon višegodišnje terapije ovim lekom. Poznato je da se nakon 4

godine kontinuirane primene ovog leka kod više od 70 % lečenih pacijenata razvije rezistencija HBV-a [5,6]. Obzirom da je lamivudin dugo bio jedini medikament na našem tržištu za lečenje HBV infekcije jasno je da su i naši pacijenti dugotrajno primali ovaj lek (neki više od 5 godina). Zato je kod većine naših pacijenata došlo do razvoja rezistencije.

Od pre dve godine, na tržištu Srbije se registruje novi oralni analog iz grupe nukleotida : tenofovir disoproksil fumarat (TDF). On je pokazao odličnu efikasnost, visoku barijeru za rezistenciju i vrlo malo neželjenih efekata u višegodišnjoj primeni kod pacijenata sa HHB [7,8]. Naša iskustva sa primenom ovog leka nisu dugotrajna imajući u vidu njegovu kratkotrajnu dostupnost na našem tržištu.

CILJ RADA

U ovom radu smo želeli da analiziramo efikasnost i sigurnost terapije TDF kod pacijenata sa HBV prethodno lečenih LAM.

MATERIJAL I METODE

PACIJENTI

U radu smo analizirali 69 bolesnika sa hroničnim hepatitisom B lečenih u Klinici za Infektivne i tropske bolesti KCS Beograd u periodu od 2012 do 2014 godine. Dijagnoza hronične HBV infekcije je potvrđena HBsAg pozitivnošću dužom od 6 meseci i patohistološkom verifikacijom hroničnog hepatitisa. Pacijenti sa koinfekcijama HIV i HCV nisu uključeni u ovo istraživanje. Svi bolesnici uključeni u ovo istraživanje prethodno su bili lečeni LAM. Zbog suboptimalnog odgovora na terapiju LAM kod svih pacijenata je u virusološkoj laboratoriji KCS urađena bazalna viremija HBV DNK pre uključivanja terapije TDF. Suboptimalni virusološki odgovor na terapiju LAM je definisan kao parcijalni virusološki odgovor tj. pad nivoa HBV DNK za više od 1 log ali i dalje detektabilnom viremijom HBV DNK nakon 12 meseci terapije LAM. Virusološki proboj je takođe smatran neadekvatnim virusološkim odgovorom i podrazumevao je porast nivoa HBV DNK za 1 log od najniže postignute viremije tokom trajanja terapije LAM.

KLINIČKA I LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA

Pre početka terapije TDF kod svih pacijenata su određeni i markeri HBV infekcije: HBeAg i anti HBeAt koji su potom određeni i nakon 3 meseca od početka terapije. Serumski HBsAg je kontrolisan na 12 meseci. U biohemijskoj laboratoriji Klinike za infektivne i tropske bolesti KCS su na 3 meseca određivani biohemijski testovi: nivoi enzima serumskih transaminaza, bilirubin, urea, kreatinin, kompletna krvna slika, protrombinsko vreme. Kod 22 pacijenta je u virusološkoj laboratoriji Medicinskog fakulteta Beograd određen i tip mutacija HBV.

Tokom terapije je određivan i HBV DNK na 6 meseci koristeći COBAS Amplicor polimerase chain reaction (PCR) esej (donji limit detektibilnosti testa 20UI/mL seruma).

Efikasnost i sigurnost:

Efikasnost terapije je određivana virusološkim uspehom terapije: gubitkom HBeAg sa ili bez serokonverzije u anti HBeAt i gubitkom HBsAg, sa ili bez serokonverzije u anti HBsAt. Kompletan virusološki uspeh je podrazumevao nemerljivu viremiju ili nivo HBV DNK manji od 20 UI/mL seruma.

Biohemijski uspeh terapije je evaluiran određivanjem nivoa ALT tokom terapije.

Sigurnost terapije je proveravana praćenjem funkcije bubrega odnosno određivanjem vrednosti ureje i kreatinina u najmanje dva odvojena merenja na početku i tokom terapije, kao i kontrolom funkcije jetre.

REZULTATI

Bazalne karakteristike pacijenata su prikazane u Tabeli 1.

Vreme praćenja terapije TDF ili TDF i LAM je bilo u periodu od 12 do 24 meseca. Većina pacijenata 75,3% je bilo HBeAg negativno. Prosečna vrednost HBV DNK pre početka terapije TDF je bila 105 -108 UI/mL. Više od polovine lečenih pacijenata je pre početka terapije TDF imalo povišenu aktivnost ALT.

Tabela 1. Bazalne karakteristike pacijenata

	N°	%
Pol (M/Ž)	50/19	72.4/27.5
Uzrast (godine)	47,9±5,5	
HBeAg poz/neg	17/52	24.6/75.3
Bazalna HBV DNK (UI/mL)	10 ⁵ - 10 ⁸	
ALT ↑ (UNL)	38	55.07
Th LAM	69	100
T terapije LAM (meseci)	43±18	
Th INF	17	24.6
Th ADV	11	15.9
Th ETV	2	2.89

Tabela 2. Virusološki uspeh terapije nakon 12 meseci

Nakon 12 meseci	N	%
Nedetektabilna HBV DNK	39/69	56,52%
< 20 UI/mL	12/69	17,39%
> 20 UI/mL	18/69	26,08%

PRETHODNA TERAPIJA

Svi pacijenti su pre započinjanja terapije TDF lečeni LAM. Prosečna dužina terapije LAM je bila 43 meseci +/- 18 meseci. Svi pacijenti su razvili rezistenciju na LAM što je dokazano metodom određivanja tipa mutacija kod 31,9% bolesnika. Kod ostalih bolesnika dijagnoza rezistencije je postavljena na osnovu subotimalnog virusološkog uspeha terapije. Manji broj bolesnika je lečen i drugim terapijskim opcijama pre primene TDF. Lekom INFalfa 2a je lečeno 24,6 % pacijenata, dok je 15,9 % je primalo adefovir (ADF), a svega 2 pacijenta su imala mogućnost jednogodišnje terapije entekavirom (ETV).

EFIKASNOST

Uspeh terapije je određivan nakon 12 i nakon 24 meseca terapije. Nakon 12 meseci terapije 56,3% lečenih bolesnika je postiglo kompletan virusološki uspeh terapije tj. nedetektabilnu HBV DNK. Još 17,4 % lečenih

bolesnika je nakon 12 meseci primene TDF imalo viremiju manju od 20 UI/mL. To znači da je nakon 12 meseci lečenja 74% lečenih bolesnika postiglo virusološki uspeh terapije.

Biohemijski uspeh terapije, normalizaciju serumskih ALT nakon 12 meseci lečenja je imalo 91% lečenih bolesnika.

Serološki uspeh terapije u vidu HBsAg negativnosti uz serokonverziju anti HBeAt je postiglo 47,1% HBeAg pozitivnih pacijenata sa HHB. Nijedan pacijent nije nakon 12 meseci imao gubitak HBsAg.

Nakon 24 meseci terapije virusološki i biohemijski uspeh terapije je postiglo 100 % lečenih bolesnika. Međutim, ni nakon dvogodišnje terapije, nijedan pacijent nije izgubio HBsAg.

SIGURNOST

U posmatranom periodu lečenja nije bilo ozbiljnih neželjenih efekata terapije. Tokom lečenja TDF nije zabeležen značajniji poremećaj bubrežne funkcije. Nije bilo prekida terapije zbog neželjenih efekata uzrokovanih terapijom TDF.

PREKID TERAPIJE

Kod 15 bolesnika je nakon postizanja nedetektibilne viremije HBV DNK, koja se održala nemrljivom 6 meseci prekinuta dalja terapija TDF. Međutim, kod 14 pacijenata je unutar 4 nedelje od prekida terapije došlo do virusološkog proboja i detektibilnosti HBV DNK.

DISKUSIJA

U ovom radu je analiziran efekat i sigurnost terapije hroničnog B hepatitisa TDF kod bolesnika koji su prethodno lečeni Lamivudinom.

Primena oralnog analoga LAM u lečenju HHB je odavno standardna klinička praksa u Srbiji. Ovaj lek je svoju široku zastupljenost među kliničarima opravdao svojom bezbednošću, efikasnošću u prvoj godini lečenja, komotnom primenom jednom dnevno peroralno, malim brojem neželjenih efekata, kao i vrlo povoljnom cenom lečenja. Međutim, glavna mana leka je niska barijera rezistencije što uslovljava u višegodišnjoj primeni ovog leka gotovo siguran razvoj rezistencije, a time i neefikasnost daljeg lečenja [3,5]. Sve do sredine 2012. godine i pored ove činjenice kliničari u našoj zemlji su nastavljali sa primenom LAM jer nije bilo novih terapijskih opcija. U pojedinačnim slučajevima pacijenti su lečeni nekim drugim terapijskim opcijama. U našoj studiji je samo dvoje bolesnika imalo mogućnost lečenja ETV i sedmoro ADV. Međutim, zbog finansijskog aspekta terapija ovim lekovima je primenjivana samo godinu dana tako da nije značajno uticala na efikasnost terapije TDF. Tek od 2012 godine kada je registrovan TDF za lečenje HHB u Srbiji bilo je moguće svim pacijentima sa pretpostavljenom ili dokazanom rezistencijom na LAM primeniti lek TDF. Terapijski protokol u takvoj situaciji je zavisio je od odluke kliničara. Prema odluci kliničara protokol je bio u vidu monoterapije TDF, ili kombinovanoj terapiji LAM i TDF. U našoj studiji broj lečenih monoterapijom LAM je bio 43,7%. Većina kliničara se ipak odlučivala za kombinovanu terapiju primenom LAM i TDF istovremeno. Ovakav terapijski protokol je primalo 56,2%

lečenih bolesnika. Razlog tome možda leži i u činjenici početnih problema u kontinuiranoj nabavci TDF u prvim mesecima terapije ovim lekom tokom 2012 godine. Dužina lečenja kombinovanom terapijom je bila u opsegu od 3-24 meseca.

Većinu naših pacijenata su činile osobe muškog pola i oni su činili 72,4% naših ispitanika. Većina bolesnika je srednje životne dobi sa prosečnim uzrastom od 42 godine. Ovakva uzrasna distribucija pacijenata se može objasniti činjenicom da je obavezna imunizacija protiv HBV infekcije u Srbiji ustanovljena zakonski 2000 godine, a u praksi je počela da se primenjuje nešto kasnije. Dakle, naši bolesnici pripadaju generacijama koje nisu bile obuhvaćene programom imunizacije protiv HBV infekcije. Stoga je i pretpostavljeno vreme trajanja HHB infekcije u našoj grupi ispitanika u proseku od 7-10 godina.

U zemljama Mediteranskog basena, kome pripada geografski i Srbija, dominira HBeAg negativna forma HHB [3]. Zato i u našoj grupi bolesnika očekivano većina bolesnika ima ovu formu HHB, koju beležimo kod 75,3 % bolesnika.

Sumnja na razvoj rezistencije na LAM je bio suboptimalni virusološki odgovor na terapiju u vidu parcijalnog virusološkog odgovora ili virusološkog proboja, koji su prethodili i biohemijskom relapsu u vidu porasta aktivnosti ALT. Kod 33% pacijenata je dokazana mutacija na odgovarajućem kodonu odgovorna za rezistenciju na LAM. Najčešće potvrđena mutacija je bila na kodonu M204I, a nešto ređe detektovane mutacije su bile L180M i L80I. I drugi autori takođe navode mutaciju tipa M204I kao najčešću tokom razvoja rezistencije na LAM [6,7]

Terapiju TDF su pacijenti dobro podnosili i nije bilo zabeleženih ozbiljnijih neželjenih efekata. U našoj ispitivanoj grupi bolesnika sem pojedinačnih prijava mučnine nije bilo drugih neželjenih reakcija na lek. Znajući da na osnovu iskustva sa ovim lekom kod koinfekcije HIV /HBV, terapija TDF može uzrokovati poremećaj bubrežne funkcije, kontrolisali smo vrednosti ureje i serumskog kreatinina na početku i tokom terapije. Nije bilo značajnijih odstupanja u ovim vrednostima kod naših pacijenata. U studiji Pan i saradnika čak 97% pacijenata nije imalo nikakve neželjene efekte tokom terapije TDF, a kod 3% pacijenta su registrovali blage neželjene efekte u vidu gastrointestinalnih tegoba[9]. Slične rezultate u pogledu sigurnosti lečenja HHB TDF su imali Baran i sar koji u svojoj studiji kod 6% pacijenata registruju blag porast kreatinina koji je vrlo brzo korigovan redukcijom doze leka [10]. Niko od navedenih autora ne navodi ozbiljne neželjene efekte tokom lečenja TDF. Mi takođe nismo registrovali ozbiljne neželjene efekte terapije, a time nije bilo ni prekida lečenja TDF u ovoj grupi ispitanika.

Za uspeh terapije oralnim analogima je od izuzetnog značaja dobra komplijansa bolesnika. Naši bolesnici su u tom pogledu pokazali izuzetnu privrženost terapijskom protokolu te mislimo da je to jedan od razloga izuzetnog uspeha terapije nakon dvogodišnjeg opservacionog perioda. Naime, već nakon 12 meseci terapije više od polovine naših bolesnika je postiglo kompletan virusološki uspeh tj nedetektabilnu HBV DNK. Ako njima pridodamo još 23% bolesnika koji su nakon 12 meseci lečenja imali HBV DNK ispod 20UI/mL seruma uspeh terapije nakon 12 meseci lečenja TDF je preko 70 %. Efikasnost TDF već u prvim mesecima terapije u pogledu rapidne redukcije nivoa HBV DNK objavljuju i drugi autori bez obzira na prethodne terapijske protokole kojima su pacijenti bili

lečeni [7,8]. Još bolji rezultati nakon 24 meseca lečenja su ukazali na apsolutni virusološki uspeh terapije tj nedetektabilnu viremiju kod svih lečenih bolesnika. Ovakva efikasnost terapije kod naših bolesnika bez pacijenata koji nisu ostvarili virusološki uspeh terapije delimično se može opštvrditi i činjenicom da je većina naših pacijenata prethodno primala samo LAM, retko druge analoge. To je svakako uticalo na profil rezistencije. Naime, poznato je da TDF jeste efikasan u lečenju LAM rezistentnih formi ali i daje efikasnost nešto manja ili bolje reći sporija kod pacijenata sa drugim vrstama mutacija koje se mogu razviti tokom primene drugih lekova. Takve mutacije uglavnom imaju pacijenti lečeni drugim analogima nukleot(z)ida pre svega entecavirom što je pokazao Pan i sar u svojoj studiji iz 2012 godine. [12]

I u biohemijskom pogledu uspeh terapije TDF je odličan. Nakon 12 meseci lečenja normalizaciju ALT potiglo je 91% ispitanika, a nakon 24 meseca svi pacijenti su imali normalnu aktivnost transaminaza.

Serološki uspeh terapije u grupi pacijenata sa HBeAg pozitivnom formom HHB je bio dobar jer je 47% ovih pacijenata postiglo gubitak HBeAg sa serokonverzijom u HBeAt. Međutim, ni nakon dve godine lečenja i višesećne nedetektabilne viremije HBV DNK nismo zabeležili gubitak HBsAg ni kod jednog našeg bolesnika. U studijama drugih autora koji su TDF primenjivali u dužem vremenskom periodu gubitak HBsAg se registruje od 4% kod HBeAg negativnih pacijenata pa do 11 % kod HBeAg pozitivnih pacijenata [8,9]. Znajući da je HBsAg u korelaciji sa cirkularno kovalentno vezanom DNK (cccDNK) u jedru hepatocita koja je odgovorna za hronicitet HHBV infekcije i nemogućnost eradikacije HBV iz hepatocita jasno je da bez ovog efekta terapija ne može biti trajno uspešna. To je i razlog neophodnosti dugotrajne primene oralnih analoga u terapiji HHB.

U postojećim vodičima za lečenje HHB nema jasnih stavova o dužini trajanja terapije oralnim analogima posebno u HBeAg negativnoj formi HHB [3]. Pojedini autori sugerišu da je moguće razmotriti prekid terapije godinu dana nakon postizanja nedetektabilne HBV DNK ali samo ako se postigne i gubitak HBsAg [2]. Smatramo da je ovakav stav ispravan. Tome u prilog govori i naše iskustvo u ovoj studiji sa 15 pacijenata kojima je odlukom kliničara prekinuta terapija. Svi oni su postigli nede-

tektabilnu HBV DNK najmanje u trajanju od 6 meseci. Međutim, nakon prekida terapije vrlo brzo, unutar mesec dana dolazi do virusološkog proboja i ponovo se detektuje HBV DNK. To ukazuje da terapija oralnim analogima sa visokom barijerom za rezistenciju kome pripada i TDF mora biti dugotrajna, višegodišnja. Ovakav stav opravdava činjenica da i pored dugotrajne terapije TDF (više od 7 godina) nije još uvek dokazan razvoj rezistencije na ovaj analog. S druge strane, studije su pokazale da je višegodišnja primena ovog leka dovela do regresije fibroze kod lečenih pacijenata [13]. Mi nismo imali mogućnost da to proverimo u našoj ispitivanoj grupi jer su naši pacijenti lečeni svega dve godine što je kratak period za ovakav efekat terapije.

ZAKLJUČAK

Na osnovu naših iskustava možemo reći da je terapija hroničnog B hepatitisa TDF kod pacijenta prethodno lečenih LAM bezbedna i efikasna. Neophodna je dobra komplijansa pacijenata jer terapijski protokol ovim analogom je dugotrajan i još uvek nejasno definisane dužine trajanja.

LITERATURA

1. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009;50:227-242
2. LokAS. McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:507-539
3. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2012;57:167-185
4. Kao JH. HBeAg positive chronic hepatitis B: why do I treat my patients with pegylated interferon? *Liver International* 2014;112-118
5. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med*. 2004;351:1521-1531
6. Tenny DJ, et al. EASL. *J Hepatol*. 2009;50:227-242.
7. Cho I Lee et al. Efficacy and Safety of Tenofovir-Based Rescue Therapy for Chronic Hepatitis B Patients with Previous Nucleos(t)ide Treatment Failure. *Gut and Liver*, Vol 8. No 1 January 2014:64-69
8. Pol S. and P. Lampertico. First-line treatment of chronic hepatitis B with entecavir or tenofovir in "real-life" settings: from clinical trials to clinical practice. *Journal of Viral hepatitis*. 2012. Vol 19: 377-386

9. Calvin Q P, et al Efficacy and Safety of Tenofovir Disoproxil Fumarate in Asian-Americans with Chronic Hepatitis B in Community Settings PLoSoneMArch 2014 Vol 9 Issue3 e89789
10. Baran B et al. Efficacy of Tenofovir in Patients with Lamivudine Failure Is Not Different from That in Nucleoside/Nucleotide Analogue-Naïve Patients with Chronic Hepatitis B. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* April 2013. Vol 57 No 4:1790-1796
11. Gordon CS et al. Efficacy of Tenofovir Disoproxil Fumarate at 240 Weeks in Patients With Chronic Hepatitis B With High Baseline Viral Load. *Hepatology*. 2013 August Vol 58.No 2 :505-513
12. PanCQ et al. Response to tenofovir monotherapy in chronic hepatitis B patients with prior suboptimal response to entecavir. *J Viral hepatol* 2012;19:213-219
13. Marcellin P, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir for chronic B hepatitis; a 5 yrs open label follow up study *Lancet*. 2013;381:468-475

ENGLISH

EFFICACY AND SAFETY ON TENOFOVIRE THERAPY IN PATIENTS WITH HEPATITIS B VIRAL INFECTIONS RESISTENT TO LAMIVUDIN

Katanić N.^{1,2}, Bojović K.^{2,3}, Delić D.^{2,3}, Simonović J.^{2,3}, Malinić J.^{2,3}, Milošević I.^{2,3}

¹ Medical faculty University of Pristina, kosovska Mitrovica

² Department of Infectious and Tropical Diseases, Belgrade, Serbia

³ Medical faculty University of Belgrade, Belgrade

SUMMARY

Chronic viral hepatitis B (CHB) still represents a significant world health problem despite obligatory and worldwide immunization against infections of viral hepatitis B. In some patients with chronic viral hepatitis B infections, in the natural course of the disease, progression towards cirrhosis and hepatocellular carcinoma is primarily targeted by antiviral CHB therapy stopping further progression of the disease. Today on the market there exist two classes of pharmaceutical drugs for treatment of CHB: a) immunomodulatory therapy with conventional interferon alpha (INF) and PEGylated interferon alpha-2a, b) and oral antiviral therapy with nucleos(t)ide analogues. Lamivudine was for quite a period the only medicament available on our market for the treatment of HVB and in most of our patients led to the development of resistance. As of two years ago, a new oral analogue from the group of nucleotides is being registered in Serbia for market use: tenofovir disoproxil (TDF). In our work we have analysed 69 patients with chronic viral hepatitis B treated in the Clinic for Infectious and Tropical Diseases KCS Belgrade in the period between years 2012 and 2014. All patients involved in this research were previously treated with LAM, and on subsequent development of resistance to LAM, TDF was used. TDF showed an excellent efficacy, a high resistance barrier and very few unwanted side effects over several years of treatment. Our experience with the use of this drug does not pertain to and account for its long term use, in view of its brief availability on our market.

Keywords: chronic viral hepatitis B, Lamivudine, Tenofovir.