

# Entekawir (Baraclude) i pegylowany interferon alfa-2a (Pegasys) – nowe leki w aktualnym standardzie leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu B w Polsce

## Entecavir (Baraclude) and pegylated interferon alfa-2a (Pegasys) – New treatment options in chronic hepatitis B in Poland

Waldemar Halota, Małgorzata Pawłowska

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii CM UMK, Bydgoszcz

**Summary:** Authors present the results of studies confirmed that entecavir and pegylated interferon alfa-2a are the attractive treatment options in chronic hepatitis B. Recently both these drugs have been registered in Poland and included in Consensus of CHB Treatment.

**Słowa kluczowe:** przewlekłe zapalenie wątroby typu B • leczenie • entekawir • pegylowany interferon alfa-2a

**Key words:** chronic hepatitis B • treatment • entecavir • pegylated interferon alfa-2a

**Adres do korespondencji:** Małgorzata Pawłowska, Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii CM UMK, ul. Floriana 12, 85-030, Bydgoszcz, Polska, e-mail: kikchzak@cm.umk.pl

Szacuje się, że na świecie zakażyło się wirusem HBV około 2 miliardów ludzi, wśród których od 300 do 400 milionów jest chorych przewlekle. To oni głównie decydują o obecnej randze zakażeń HBV w patologii ludzkiej, gdyż liczba nowych zachorowań drastycznie się zmniejsza. Przyczyniło się do tego przede wszystkim rozpowszechnienie szczepień ochronnych. W Polsce szczepienia przeciw wzv typu B zainicjowano na początku lat 90-tych, przy czym systematycznie je intensyfikowano. W konsekwencji liczba nowych zakażeń w ostatnich latach nie przekracza 2 tysięcy rocznie.

Z analizy historii naturalnej zakażeń HBV wynika, że co najmniej 10 procent spośród zakażonych przechodzi do dalszych etapów choroby, przewlekłych zapaleń wątroby, marskości i raka wątrobowokomórkowego. Dotyczy to zarówno chorych z jawnymi postaciami ostrej choroby, jak i zakażonych bezobjawowo, wśród których dominują chorzy zakażeni wertykalnie [1].

Podstawową przesłanką prognozowania przebiegu choroby i skuteczności leczenia są obecnie wyniki badania HBV DNA i oznaczanie lekooporności. Polimerazowa reakcja łańcuchowa (PCR) weszła na stałe do praktyki klinicznej, stając się złotym standardem diagnostycznym, co w konsekwencji na plan dalszy przesunęło wartości wpływające z badań morfologicznych wątroby.

Jakościowe i ilościowe oznaczanie HBV DNA bardziej precyzyjnie od patomorfologa ocenia zakażenie tym wirusem również w kontekście następstw klinicznych. W świetle ostatnich prowadzonych badań wykazano bowiem, iż wiremia HBV jest najlepszym prognostykiem historii naturalnej oraz najbardziej czułym wykładnikiem skuteczności leczenia. Nie ma wątpliwości, że postęp choroby jest ściśle skorelowany ze wzrostem stężenia HBV DNA; dotyczy to wystąpienia marskości, jak i raka wątrobowokomórkowego.

Powszechnie akceptowany jest ponadto pogląd, iż występowanie replikacji HBV jest równoznaczne z procesem patologicznym w wątrobie. U chorych po przeszczepieniu wątroby pojawienie się HBV DNA jest zwiastunem reinfekcji przeszczepu.

Redukcja wiremii wyprzedza normalizację biochemiczną choroby oraz regresję zmian morfologicznych w wątrobie w przebiegu leczenia. Odwrotne zjawisko ma miejsce w przypadkach pojawienia się lekooporności. Również pierwszym jej wykładnikiem jest nawrót wiremii HBV, dopiero później dochodzi do wzrostu aktywności biochemicznej i progresji histologicznej choroby. Konsekwencjami lekooporności jest przyspieszenie progresji choroby, a też ryzyko transmisji zakażenia szczepem lekoopornym na inne osoby.

Podstawowym celem terapii przewlekłych zapaleń wątroby typu B jest obecnie obniżenie stężenia HBV DNA do poziomów niewykrywalnych, gdyż bez niego osiągnięcie zaciśza biochemicznego choroby i regresji histologicznej jest niemożliwe.

Diagnostyka molekularna potwierdziła poglądy, iż serokonwersja w układzie „e” jest etapem pośrednim w drodze do pełnego sukcesu terapeutycznego. Okazuje się, że serokonwersja w układzie HBeAg/anty-HBe jest ściśle związana z poziomem HBV DNA, występuje gdy liczba kopii tego kwasu nukleinowego obniży się poniżej  $10^5$  kopii/ml. W konsekwencji prowadzi to do konieczności leczenia również części pacjentów HBeAg ujemnych.

Najbardziej wysublimowanym wykładnikiem zakażenia HBV ma być cccDNA, aczkolwiek jego badanie nie znajduje zastosowania w praktyce klinicznej. Jest to pogląd kontrowersyjny, gdyż niektórzy wskazują, że eliminacja cccDNA jest w ogóle niemożliwa. W tym kontekście również eradykacja zakażenia HBV stoi pod znakiem zapytania.

W ubiegłym roku zarejestrowano w Polsce dwa nowe leki do leczenia przewlekłych zapaleń wątroby typu B. Jest nim pegylowana postać interferonu alfa-2a (Pegasys) oraz entekawir (Baraclude), pochodna nukleozydowa podobnie jak lamiwudyna. Nowe pochodne nukleozydowe i nukleotydydowe stanowią konkurencję dla lamiwudyny od lat stosowanej w leczeniu tych stanów chorobowych. Przy wszystkich znanych zaletach lamiwudyny poważnym jej mankamentem jest szybkie wytwarzanie lekooporności, o czym wspomniano we wcześniejszych rodzimych opracowaniach [2,3].

### **BARACLUDGE w świetle międzynarodowych, wieloośrodkowych badań klinicznych**

Entekawir jest nukleozydowym analogiem dezoksyguanidyny obniżającym szybkość replikacji HBV poprzez hamowanie polimerazy HBV DNA. Skuteczność leku potwierdzono zarówno w stosunku do szczepów dzikich, jak i opornych na lamiwudynę. Niezależnie od statusu serologicznego w układzie HBeAg/anty-HBeAg podaje się go w dawce 0,5 mg/dziennie. U zakażonych szczepami opornymi na lamiwudynę podawany jest jeden raz dziennie w dawce dwukrotnie większej, czyli 1 mg/dziennie [4].

Potencjał terapeutyczny leku jest 30-krotnie większy od lamiwudyny. Stężenie toksyczne leku jest 8 tysięcy razy wyższe od dawki terapeutycznej, wskutek czego jest lekiem bezpiecznym, pozbawionym poważnych działań niepożądanych.

W ubiegłym roku ukazały się wyniki międzynarodowych badań klinicznych z udziałem ośrodków polskich, porównujących entekawir i lamiwudynę. Na łamach NEJM ukazała się praca Changa i wsp. dotycząca zastosowania tych leków u chorych na przewlekłe zapalenie wątroby typu B z obecnym antygenem HBeAg w surowicy krwi. W obu maksymalnie jednorodnych grupach znalazło się łącznie 709 pacjentów. Wykazano, że u 247 chorych leczonych entekawirem oraz u 165 leczonych lamiwudyną uzyskano odpowiedź wirusologiczną. Entekawir okazał się lekiem, który do nieoznaczalnych wartości wirerii doprowadził niemal dwukrotnie więcej chorych niż lamiwudyna (odpowiednio 67 i 36% w 48 tygodniu leczenia). Normalizację aktywności AlAT uzyskano odpowiednio u 68 i 60% leczonych chorych. Zbliżone

były odsetki dotyczące regresji histologicznej choroby. Wraz z wydłużaniem czasu terapii wzrastały odsetki korzystnych następstw leczenia tym lekiem [5].

W innej pracy przedstawionej również na łamach NEJM porównano wyniki leczenia entekawirem i lamiwudyną chorych na przewlekłe zapalenie wątroby typu B, którzy osiągnęli serokonwersję w układzie HBeAg/anty-HBe. Kryteria włączenia do tego badania były podobne do poprzednich. Z pracy Lai i wsp. wynika, że wartość terapeutyczna entekawiru jest wyższa niż lamiwudyny również w tej grupie pacjentów. Lek ten u 90% spośród 638 leczonych przez 48 tygodni chorych doprowadził do obniżenia wirerii HBV poniżej progu wykrywalności. U leczonych lamiwudyną takich przypadków było 72%. Po 96 tygodniach leczenia odnośne odsetki wynosiły 94 i 77%. Inne parametry oceny również były bardziej korzystne niż dla lamiwudyny [6].

Wyniki kolejnego porównawczego badania entekawiru i lamiwudyny zamieścił M.Sherman i wsp. na łamach Gastroenterology w 2006 roku.

Tym razem badaniem objęto 286 pacjentów opornych na lamiwudynę, spośród których 141 było leczonych entekawirem a pozostali lamiwudyną.

Entekawir w 48 tygodniu terapii u 19% leczonych doprowadził do ustąpienia wirerii, natomiast kontynuowanie leczenia lamiwudyną chorych z drugiej grupy wywołało taki skutek tylko u 1% leczonych. Ponad dwukrotnie częściej prowadził on do korzystnych zmian w obrazie histologicznym choroby, czterokrotnie częściej (61%) wśród chorych leczonych entekawirem wystąpiła normalizacja biochemiczna [7].

Przedstawione badania porównawcze potwierdzają wysoką skuteczność entekawiru, zarówno jako leku pierwszego rzutu, jak i w przypadkach pojawienia się lekooporności na lamiwudynę. Z omawianych prac jednoznacznie wynika, że oba te leki są dobrze tolerowane. Wraz z wydłużaniem okresu stosowania entekawiru przy niepojawianiu się szczepów lekoopornych wzrasta jego efekt terapeutyczny

### **PEGASYS w świetle międzynarodowych badań klinicznych**

Interferon wprowadzony do leczenia przewlekłych zapaleń wątroby na początku lat 90-tych nadal pozostaje „złotym standardem” łącząc działanie immunomodulacyjne z przeciwwirusowym. Początkowo stosowano interferon rekombinowany, później bardziej skuteczną i wygodniejszą w użyciu pegylowaną postać leku. Obecnie stosuje się go rutynowo w przewlekłych zakażeniach HCV równocześnie z rybowiryną oraz w monoterapii u chorych na przewlekłe zapalenie wątroby typu B. Pojawia się coraz więcej prac dotyczących stosowania tego preparatu jako leku I rzutu, jak i do reterapii.

W 2004 roku opublikowano wyniki wieloośrodkowego badania oceniającego skuteczność pegylowanego interferonu alfa-2a i lamiwudyny w leczeniu HBeAg ujemnych chorych na pzw B. Badaniem objęto 537 pacjentów przydzielonych losowo do 3 grup leczonych przez 48 tygodni: monoterapią pegylowanym interferonem alfa-2a w dawce 180 mcg/tydzień, pegylowanym interferonem alfa 2a w dawce 180 mcg/tydzień + lamiwudyną w dawce 100 mg/dobę oraz lamiwudyną w dawce 100 mg/dobę.



6 miesięcy po ukończeniu terapii odpowiedź biochemiczna na leczenie była istotnie statystycznie wyższa u chorych otrzymujących pegylowany interferon alfa-2a niż lamiwudyną. W poszczególnych grupach uzyskało ją odpowiednio 59%, 60%, i 44% leczonych. Analogicznie przedstawiała się odpowiedź wirusologiczna mierzona obniżeniem replikacji HBV DNA poniżej 20.000 kopii/ml (odpowiednio w grupach I i II – u 43% i 44% leczonych, w grupie III u 29% leczonych). Normalizację aktywności ALAT i obniżenie wirēmii HBV DNA obserwowano odpowiednio u 36%, 38% oraz 23% pacjentów. Regresję zmian morfologicznych w wątrobie uzyskało 52% pacjentów, u których wystąpiła normalizacja biochemiczna choroby oraz 56% chorych, u których obserwowano obniżenie wirēmii HBV. Podczas leczenia, u około 1/3 pacjentów zarejestrowano przemijające działania niepożądane, najczęściej pod postacią gorączki, zmęczenia, bólów mięśni, głowy, stawów oraz utraty apetytu [8]. Dalsze obserwacje tych pacjentów potwierdzają, że odpowiedź na leczenie jest trwała, wyższa w grupach leczonych pegylowanym interferonem alfa 2a niż lamiwudyną [9,10]. Przedstawione wyniki badań wskazują, że Pegasys zastosowany u HBe ujemnych chorych na pzw B wykazuje wyższą w porównaniu do lamiwudyny skuteczność w kontekście redukcji aktywności ALAT oraz supresji wirēmii HBV, a także zdolność indukcji serokonwersji w układzie HBsAg/anty-HBs. Trwałość tej odpowiedzi, niezmienny profil skuteczności oraz określony czas leczenia uzasadniają stosowanie interferonu alfa-2a jako leku pierwszego rzutu u HBeAg negatywnych chorych na przewlekłe zapalenie wątroby typu B, którzy stanowią grupę chorych trudnych do leczenia ze względu na wysoką częstość nawrotów [11].

W roku 2005 opublikowano wyniki analogicznego badania przeprowadzonego u chorych na przewlekłe zapalenie wątroby typu B z obecnym w surowicy antygenem HBe. Badaniem objęto 814 pacjentów, w większości Azjatów zakażonych genotypem B HBV. Przydzielono ich losowo do 3 grup: leczonych przez 48 tygodni monoterapią pegylowanym interferonem alfa 2a w dawce 180 mcg/tydzień; pegylowanym interferonem alfa 2a w dawce 180 mcg/tydzień i lamiwudyną w dawce 100 mg/dobę oraz lamiwudyną w dawce 100 mg/dobę.

6 miesięcy po ukończeniu leczenia serokonwersję w układzie HBeAg/anty-HBe obserwowano istotnie statystycznie częściej w grupach chorych otrzymujących pegylowany interferon alfa 2a, w porównaniu do leczonych lamiwudyną (odpowiednio: 32%, 27% i 19%). U 16 pacjentów leczonych pegylowanym interferonem alfa-2a wystąpiła serokonwersja w układzie HBs/anty-HBs, której nie obserwowano w grupie leczonych lamiwudyną. Podobnie obniżenie wirēmii HBV <100.000 kopii/ml występowało częściej u leczonych Pegasyssem (odpowiednio w grupach u 32%, 34% i 22%). Pegasys wykazywał również wyższą niż lamiwudyna skuteczność w indukowaniu serokonwersji w układzie HBe/anty-HBe, HBs/anty-HBs, normalizacji aktywności ALAT oraz supresji wirēmii HBV u HBeAg dodatnich [12]. Ta odpowiedź utrzymywała się przez co najmniej 12 miesięcy po ukończeniu leczenia.

W bieżącym roku ukazało się doniesienie sugerujące związek pomiędzy uzyskaną w wyniku leczenia IFN serokonwersją w układzie HBe/anty-HBe, a obniżeniem częstości marskości i raka wątroby u pacjentów azjatyckich [13]. Wskazano również, że 48-tygodniowe leczenie Pegasyssem prowadzi do

uzyskania serokonwersji w układzie HBe/anty-HBe u 1/3 leczonych, niezależnie od wcześniejszego podawania analogów nukleozydowych, a także u chorych wcześniej nieskutecznie leczonych lamiwudyną [14].

Poniżej przedstawiono stanowisko Polskiej Grupy Ekspertów HBV dotyczące leczenia pzw B [15].

## Zasady ogólne

1. Eradykacja HBV jest prawdopodobnie nieosiągalna z powodu episomalnej postaci HBV-DNA, tj. cccDNA (jednak rzadkie przypadki poterapeutycznej serokonwersji u anty-HBs należy obecnie uznać za wynik optymalny).
2. Ostatecznym celem leczenia jest, niezależnie od stosowanego leku, uzyskanie trwałej supresji replikacji HBV do poziomu niezwiązanego z jakąkolwiek patologią wątroby.
3. Cele pośrednie, to:
  - a) U chorych HBsAg(+), HBeAg(+) serokonwersja do anty-HBe i serokonwersja do anty-HBs.
  - b) U chorych HBsAg(+), HBeAg(-) serokonwersja do anty-HBs.
  - c) Zahamowanie, spowolnienie lub regresja zmian zapalnych i włóknienia wątroby.
  - d) Normalizacja biochemicznych wskaźników zapalenia wątroby.
  - e) Zmniejszenie ryzyka rozwoju raka wątrobowo-komórkowego.
  - f) Ograniczenie szerszenia się zakażeń HBV.
  - g) Zwiększenie i wydłużenie przeżywalności.
  - h) Poprawa jakości życia.
4. Obecnie zarejestrowane są leki: interferon pegylowany (PegIFN-alfa2a) oraz analogi nukleoz(t)ydowe (AN) adefowir, entekawir i lamiwudyna.
5. Leczenie, poza zastosowaniem PegIFN-alfa2a, nie może ograniczać się do jednego roku, ponieważ istnieje uzasadnione ryzyko wznowy replikacji po odstawieniu leku.
6. Przeszkodą w leczeniu analogami jest lekooporność (najwyższa dla lamiwudyny, a następnie w zmniejszającej się kolejności: adefowir, adefowir skojarzony z lamiwudyną, entekawir).
7. W podejmowaniu decyzji terapeutycznych należy wziąć pod uwagę następujące kryteria: wielkość wirēmii, status układu „e”, aktywność ALAT, zmiany histopatologiczne, istotne kliniczne objawy pozawątrobowe (jak błoniastokłębkowe zapalenie nerek, *vasculitis* i inne) oraz przeciwwskazania (co nie oznacza, że zawsze wszystkie jednocześnie, np. histologia nie zawsze).
8. W przygotowaniu są mniej lub bardziej zaawansowane prace rejestracyjne nad następnymi lekami z grupy AN, które – gdy wejdą na rynek – spowodują konieczność przygotowania nowych rekomendacji.

## Zasady szczegółowe

1. Kwalifikacja do leczenia wymaga wartości HBV-DNA (1 IU/mL to 5,6 kopii/mL) równego lub większego od 20 000 IU/mL (112 000 kopii/mL czyli w przybliżeniu 100 000 kopii/mL) u pacjentów HBeAg(+) oraz równego lub większego od 2 000 IU/mL (11 200 kopii/mL czyli w przybliżeniu 10 000 kopii/mL) u pacjentów HBeAg(-) z podwyższoną aktywnością ALAT, bez konieczności wykonania biopsji. W leczeniu tych pacjentów powinien być zastosowany PegIFN-alfa2a lub lamiwudyna w skojarzeniu z adefowirem lub entekawir w monoterapii.

2. Chorym z wartościami HBV-DNA określonymi w pkt 1, u których aktywność ALAT jest prawidłowa, należy wykonać biopsję wątroby. Jeżeli występuje zapalenie i/lub włóknienie należy rozważyć leczenie. U tych chorych stosuje się leczenie lamiwudyną w skojarzeniu z adefowirem lub entekawirem w monoterapii. Dokładne określenie stopnia zaawansowania zmian histopatologicznych nie jest celowe, zważywszy na znane ograniczenia w interpretacji wyników.
3. U chorych z wartością HBV-DNA poniżej 20 000 IU/mL (HBeAg(+)) lub 2 000 IU/mL (HBeAg(-)) z prawidłową lub podwyższoną aktywnością ALAT podstawą wdrożenia leczenia jest występowanie znaczących zmian histopatologicznych w wątrobie. Jeśli są one obecne, należy wdrożyć leczenie lamiwudyną z adefowirem lub monoterapię entekawirem, a u chorych z podwyższoną aktywnością ALAT można rozważyć leczenie PegIFN-alfa2a.
4. Pacjenci leczeni dotychczas lamiwudyną, w razie stwierdzenia oporności na lek, powinni kontynuować leczenie w formie terapii skojarzonej lamiwudyną i adefowirem lub monoterapii entekawirem. Dalsze leczenie jest prowadzone do chwili uzyskania eliminacji HBV-DNA lub wystąpienia oporności.
5. Oporność na lek definiujemy jako 10-krotny wzrost w stosunku do najniższego wyniku HBV-DNA osiągniętego w trakcie leczenia, a w przypadku uzyskania w trakcie leczenia wartości nieoznaczalnej wykazanie, iż HBV-DNA jest 10-krotnie więcej od minimalnie wykrywalnych w zastosowanym teście.
6. Wystąpienie reaktywacji zakażenia po uprzednim uzyskaniu ujemnego wyniku HBeAg, przy zastosowaniu takiej samej metody oznaczania, lub nieskuteczności leczenia PegIFN-alfa2a, jest podstawą do podjęcia procedur kwalifikacyjnych, zgodnie z powyżej przedstawionymi zasadami.
7. Leczenie PegIFN-alfa2a należy prowadzić przez 48 tygodni, a monitorować jego skuteczność po 24 tygodniach. Leczenie analogami należy prowadzić do wyeliminowania HBV-DNA zgodnie z kryteriami najczulszej, komercyjnie dostępnej, metody oznaczania HBV-DNA, kierując się dwukrotnym oznaczeniem ww. parametru w ciągu 3 miesięcy, a następnie – dodatkowo po 6 miesiącach. Czas leczenia nie może być krótszy aniżeli 24 tygodnie.
8. Wszyscy leczeni chorzy powinni mieć oznaczane HBV-DNA po raz pierwszy po 3 miesiącach terapii, a następnie co pół roku.
9. Pacjenci z marskością wątroby, rozpoznaną w oparciu o kryteria kliniczne lub histologiczne, a także kwalifikowani do przeszczepu wątroby, niezależnie od statusu w układzie „e” i wartości wirerii, powinni być leczeni lamiwudyną w skojarzeniu z adefowirem, lub entekawirem w monoterapii, co pozwala ograniczyć do minimum ryzyko wystąpienia oporności.
10. U pacjentów zakażonych HBV po przeszczepie wątroby leczenie AN należy prowadzić bezterminowo.

## Piśmiennictwo:

1. Hepatitis B fact sheet. Atlanta GA: National Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Dec.8 2004
2. Cianciara J, Halota W, Juszczak J: Standardy leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B. *Standardy Med.*, 2005; 2(3): 1628-33
3. Halota W, Pawłowska M: Strategie leczenia przewlekłych zakażeń etiologii HBV. *Med Sci Rev Hepatologia*, 2005; 91-94
4. Honkoop P, de Man RA: Entecavir: a potent new antiviral drug for hepatitis B. *Expert Opin Investig Drug*, 2003; 12(4): 683-88
5. Chang TT, Gish RG, de Man R i wsp: A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*, 2006; 354(10): 1001-10
6. Lai CL, Shouval D, Lok AS i wsp: Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med*, 2006; 354(10): 1011-20
7. Sherman M, Yurdaydin C, Sollano J i wsp: Entecavir for treatment of Lamivudine-refractory, HBeAg - Positive Chronic Hepatitis B. *Gastroenterology*, 2006; 130(7): 2139-49
8. Marcellin P, Lau G, Bonino F i wsp: Peginterferon alfa-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
9. Marcellin P, Lau G, Bonino F: Sustained response to peginterferon alfa 2a (40kDa) (Pegasys) in HBeAg-negative chronic hepatitis B. 1-year follow-up data from a large, randomized multinational study. *J Hepatol*, 2005; A: 512
10. Marcellin P, Bonino F, Lau G i wsp: Suppression of HBV DNA in patients with HBeAg- results. *Hepatology*, 2006; 44: 550A
11. Piratvisuth T: Achieving durable responses without resistance in HBeAg-negative CHB. *Workbook: The Importance of Immune Control in CHB: Delivering Durable Response without Resistance. 17<sup>th</sup> APASL Conference Kyoto, March 2007; 10-11*
12. Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX i wsp: Peginterferon Alfa-2a, Lamivudine and the Combination for HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B. *New Engl J Med*, 2005; 352: 2682-95
13. Lin SM: Interferon therapy in HBeAg positive chronic hepatitis reduces progression to cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, 2007; 46(1): 45-52
14. Shi XF: Peginterferon alfa-2a for patients with HBeAg positive CHB who failed prior lamivudine treatment. *APASL*, 2007
15. Juszczak J, Boroń-Kaczmarek A, Cianciara J i wsp: Leczenie przeciwwirusowe przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B. *Stanowisko Polskiej Grupy Ekspertów. Med Prakt*, 2007; 3(193): 106-9

