

ANEKS

TENOFOWIR (VIREAD) W TERAPII PRZEWLEKŁEGO ZAPALENIA WĄTROBY TYPU B U PACJENTÓW Z UJEMNYM OZNACZENIEM ANTYGENU HBe

Wersja 1.0



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
Faks: +48 (0) 12 395-38-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: 21 listopada 2013

[REDAKTOWANE] koordynacja prac, kontrola poprawności strategii wyszukiwania, włączanie/wykluczanie badań do analizy, ekstrakcja wyników, analiza wyników, opracowanie tekstu analizy, wnioski, ograniczenia, dyskusja

[REDAKTOWANE] przeszukanie systematyczne, analiza abstraktów, włączanie/wykluczanie badań do analizy, ekstrakcja wyników, ocena wiarygodności badań, obliczenia,

[REDAKTOWANE] opracowanie strategii wyszukiwania, analiza abstraktów, włączanie/wykluczanie badań do analizy, ekstrakcja wyników, ocena wiarygodności badań.

[REDAKTOWANE] analiza abstraktów, włączanie/wykluczanie badań do analizy, obliczenia, opracowanie tekstu analizy

[REDAKTOWANE] opracowanie tekstu analizy, wnioski, ograniczenia,

[REDAKTOWANE] poszerzona analiza bezpieczeństwa,

[REDAKTOWANE] analiza bezpieczeństwa na podstawie badań obserwacyjnych,

[REDAKTOWANE] pomoc merytoryczna

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

Kontrola obliczeń: [REDAKTOWANE]

Korekta językowa: [REDAKTOWANE]

Korekta merytoryczna: [REDAKTOWANE]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Zamawiającego reprezentował:

[REDAKTOWANE]

SPIS TREŚCI

INDEKS SKRÓTÓW	5
1. WYNIKI PRZESZUKIWANIA BAZ INFORMACJI MEDYCZNEJ	10
1.1. Wyniki wyszukiwania badań randomizowanych	10
1.2. Wyniki wyszukiwania badań obserwacyjnych.....	15
1.3. Wyniki przeszukania dodatkowych źródeł informacji medycznej.....	20
2. FORMULARZE OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ	35
3. FORMULARZE DO EKSTRAKЦИИ DANYCH	36
4. ALGORYTMY WYKORZYSTANE W PORÓWNANIU POŚREDNIM METODĄ MTC.....	38
4.1. Algorytm zastosowany w modelu efektów stałych.....	38
4.2. Algorytm zastosowany w modelu efektów zmiennych.....	38
5. KWALIFIKACJA DONIESIEŃ NAUKOWYCH ODNOSZĄCYCH SIĘ DO TERAPII	40
6. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ	41
7. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ	78
7.1. Wyniki badań klinicznych włączonych do analizy skuteczności i bezpieczeństwa.....	78
7.2. Wyniki badań obserwacyjnych włączonych do analizy skuteczności	86
7.3. Wyniki porównania bezpośredniego na podstawie badań obserwacyjnych – metaanalizy	90
7.3.1. Zanik HBV DNA	90
7.3.2. Normalizacja aktywności ALT	92
7.4. Wyniki porównania pośredniego	93
7.4.1. Wyniki porównania pośredniego – dane z modeli nie uwzględnionych w analizie klinicznej	94
8. WYNIKI DOTYCZĄCE LEKOOPORNOŚCI	95
8.1. Wnki badań klinicznych dotyczące lekooporności	95
8.2. Podsumowanie wyników dotyczących lekooporności.....	97
9. BADANIA NISPEŁNIAJĄCE KRYTERIÓW WŁĄCZENIA DO ANALIZY	98
9.1. Wyszukanie badań randomizowanych – badania wykluczone	98
9.2. Wyszukanie badań obserwacyjnych – badania wykluczone	108

10. SZCZEGÓŁOWY SCHEMAT POSTĘPOWANIA W TERAPII WZW B NA PODSTAWIE WYTYCZNYCH	110
11. BIBLIOGRAFIA	121
12. SPIS TABEL	143

INDEKS SKRÓTÓW

AASLD	Amerykańskie Stowarzyszenie Badań nad Chorobami Wątroby (<i>American Association for the Study of Liver Diseases</i>)
ADRAC	Australijski Komitet Doradczy ds. Niepożądanych Działań Leków (<i>Adverse Drug Reactions Advisory Committee</i>)
ADV	Adefowir (<i>Adefovir</i>)
AE	Zdarzenia niepożądane (<i>Adverse event</i>)
AGA	Amerykańskie Stowarzyszenie Gastroenterologiczne (<i>American Gastroenterological Association</i>)
AHRQ	Amerykańska agencja HTA (<i>Agency for Healthcare Research and Quality</i>)
ALT	Aminotransferaza alaninowa (<i>Alanine Aminotransferase</i>)
AN	Analogi nukleot(z)ydów (<i>Nucleot(s)ide analogues</i>)
anty-HBc	Przeciwciało skierowane przeciwko HBcAg
anty-HBe	Przeciwciało skierowane przeciwko HBeAg
anty-HBs	Przeciwciało skierowane przeciwko HBsAg
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
APASL	Stowarzyszenie Krajów Azji i Pacyfiku ds. Badań nad Wątrobą (<i>Asian Pacific Association for the Study of the Liver</i>)
AST	Aminotransferaza asparaginianowa (<i>Aspartate Aminotransferase</i>)
ATC	Klasyfikacja Anatomiczno-Terapeutyczno-Chemiczna (<i>Anatomical Therapeutic Chemical Classification System</i>)
bd	Brak danych
BSG	Brytyjskie stowarzyszenie Gastroenterologiczne (<i>British Society of Gastroenterology</i>)

CADTH	Kanadyjska Agencja Leków i Technologii Zdrowotnych (<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CASL	Kanadyjskie Stowarzyszenie Badań nad Wątrobą (<i>Canadian Association for the Study of the Liver</i>)
cccDNA	Kowalencyjnie zamknięty, kolisty DNA (<i>Covalently Closed Circular DNA</i>)
DDD	Zdefiniowana Dawka Dobowa (<i>Defined Daily Dose</i>)
DIC	Kryterium informacyjne – parametr uwzględniający złożoność i adekwatność modelu MTC (<i>Deviance Information Criterion</i>)
DNA	Kwas deoksyrybonukleinowy (<i>Deoxyribonucleic Acid</i>)
EAN	Europejski Kod Towarowy (<i>European Article Number</i>)
EASL	Europejskie Stowarzyszenie Badań nad Wątrobą (<i>European Association for the Study of the Liver</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
ETV	Entekawir (<i>Entecavir</i>)
FDA	A amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
GESA	Australijskie Stowarzyszenie Gastroenterologiczne (<i>Gastroenterological Society of Australia</i>)
HAI	Indeks aktywności histopatologicznej (<i>Histological activity index</i>)
HAS	Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych (<i>Haute Autorité de santé</i>)
HBcAg	Antygen rdzenia wirusa zapalenia wątroby typu B (<i>HBc Antigen</i>)
HBeAg	Antygen e (HBe) wirusa zapalenia wątroby typu B (<i>HBe Antigen</i>)
HBsAg	Antygen powierzchniowy wirusa zapalenia wątroby typu B (<i>HBs Antigen</i>)

HBV	Wirus zapalenia wątroby typu B (<i>Hepatitis B Virus</i>)
HBV DNA	Materiał genetyczny wirusa HBV (<i>Hepatitis B Viral DNA</i>)
HCC	Rak wątrobowokomórkowy (<i>hepatocellular carcinoma</i>)
HCV	Wirus zapalenia wątroby typu C (<i>Hepatitis C Virus</i>)
HDV	Wirus zapalenia wątroby typu D (<i>Hepatitis Virus Delta</i>)
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (<i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
IASL	Międzynarodowe Stowarzyszenie ds. Badań nad Wątrobą (<i>The International Association for the Study of the Liver</i>)
IASL	Międzynarodowe Stowarzyszenie do Badań nad Wątroba (<i>International Association for the Study of the Liver</i>)
IFN	Interferon (<i>Interferon</i>)
IgG	Immunoglobulina typu G (<i>Immunoglobulin type G</i>)
IgM	Immunoglobulina typu M (<i>Immunoglobulin type M</i>)
ILTS	Międzynarodowe Stowarzyszenie ds Przeszczepów Wątroby (<i>International Liver Transplantation Society</i>)
INAHTA	Międzynarodowa Sieć Agencji Oceny Technologii Medycznych (<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>)
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Intention to Treat</i>)
IU	Jednostka międzynarodowa (<i>International Unit</i>)
LAM	Lamiwudyna (<i>Lamivudine</i>)
MHRA	Agencja ds. Produktów Ochrony Zdrowia (<i>Healthcare Products Regulatory Agency</i>)
miTT	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Modified Intention to Treat Analysis</i>)

MTC	Metoda porównania pośredniego MTC (<i>Mixed Treatment Comparison</i>)
NATAP	Amerykański Narodowy Projekt Leczenia AIDS (<i>National AIDS Treatment Advocacy Project</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia (<i>National Health Found</i>)
NHS	Narodowa Służba Zdrowia w Wielkiej Brytanii (<i>National Health Service</i>)
NICE	<i>Narodowy Instytut Doskonałości Klinicznej</i> (<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
NIH	Narodowe Instytuty Zdrowia (<i>National Institutes of Health</i>)
NNH	Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego u jednego pacjenta w określonym czasie (<i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	Liczba pacjentów, których należy poddać terapii, aby uzyskać pożądaną efekt zdrowotny, lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednego pacjenta w określonym czasie (<i>Number Needed to Treat</i>)
OR	Iloraz szans (<i>Odds ratio</i>)
nRCT	Nierandomizowane badanie kliniczne (<i>Non-Randomized Controlled Trial</i>)
NS	Wynik nieistotny statystycznie
OI	Okres interwencji
PBAC	Komitet Doradczy ds. Korzyści Farmaceutycznych (<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
PCR	Reakcja łańcuchowa polimerazy (<i>Polymerase Chain Reaction</i>)
PegIFN α2a	Pegylowany Interferon α 2a (<i>Pegylated Interferon α2a</i>)
PGE HBV	Polska Grupa Ekspertów HBV
PICO	Schemat analizy problemu decyzyjnego: populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe (<i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)

PLC	Placebo (<i>Placebo</i>)
PP	Analiza zgodna z protokołem (<i>Per Protocol</i>)
PZH	Państwowy Zakład Higieny
RCT	<i>Badanie kliniczne randomizowane</i> (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	Bezwzględna różnica ryzyka (<i>Relative Difference</i>)
RNA	Kwas rybonukleinowy (<i>Rybonucleic Acid</i>)
RR	Ryzyko względne (<i>Relative Risk</i>)
TDF	Tenofowir (<i>Tenofovir</i>)
TGA	Australijska Agencja ds. Bezpieczeństwa Leków (<i>Therapeutic Goods Administration</i>)
UEGF	Federacja Gastroenterologów Unii Europejskiej (<i>United European Gastroenterology Federation</i>)
ULN	Górna granica normy (<i>Upper Limit of Normal Range</i>)
URPL/URPLWBiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)
WZWB	Wirusowe zapalenie wątroby typu B (<i>Hepatitis B</i>)
YMDD	Mutacja genu polimerazy HBV DNA warunkująca lekooporność na lamiwudynę (mutacja typu zmiany sensu w motywie Tyrozyna(Y) – Metionina(M) – Kwas asparaginowy(D))

1. WYNIKI PRZESZUKIWANIA BAZ INFORMACJI MEDYCZNEJ

1.1. Wyniki wyszukiwania badań randomizowanych

Tabela 1.
Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie MEDLINE (przez PubMed)

Lp.	Zapytanie	Wynik
1.	[REDACTED]	[REDACTED]
2.	[REDACTED]	[REDACTED]
3.	[REDACTED]	[REDACTED]
4.	[REDACTED]	[REDACTED]
5.	[REDACTED]	[REDACTED]
6.	[REDACTED]	[REDACTED]
7.	[REDACTED]	[REDACTED]
8.	[REDACTED]	[REDACTED]
9.	[REDACTED]	[REDACTED]
10.	[REDACTED]	[REDACTED]
11.	[REDACTED]	[REDACTED]
12.	[REDACTED]	[REDACTED]
13.	[REDACTED]	[REDACTED]
14.	[REDACTED]	[REDACTED]
15.	[REDACTED]	[REDACTED]
16.	[REDACTED]	[REDACTED]
17.	[REDACTED]	[REDACTED]
18.	[REDACTED]	[REDACTED]
19.	[REDACTED]	[REDACTED]
20.	[REDACTED]	[REDACTED]
21.	[REDACTED]	[REDACTED]
22.	[REDACTED]	[REDACTED]
23.	[REDACTED]	[REDACTED]
24.	[REDACTED]	[REDACTED]
25.	[REDACTED]	[REDACTED]
26.	[REDACTED]	[REDACTED]
27.	[REDACTED]	[REDACTED]
28.	[REDACTED]	[REDACTED]
29.	[REDACTED]	[REDACTED]

30.	[REDACTED]	[REDACTED]
31.	[REDACTED]	[REDACTED]
32.	[REDACTED]	[REDACTED]
33.	[REDACTED]	[REDACTED]
34.	[REDACTED]	[REDACTED]
35.	[REDACTED]	[REDACTED]
36.	[REDACTED]	[REDACTED]
37.	[REDACTED]	[REDACTED]
38.	[REDACTED]	[REDACTED]
39.	[REDACTED]	[REDACTED]
40.	[REDACTED]	[REDACTED]
41.	[REDACTED]	[REDACTED]
42.	[REDACTED]	[REDACTED]
43.	[REDACTED]	[REDACTED]
44.	[REDACTED]	[REDACTED]
45.	[REDACTED]	[REDACTED]
46.	[REDACTED]	[REDACTED]
47.	[REDACTED]	[REDACTED]
48.	[REDACTED]	[REDACTED]
49.	[REDACTED]	[REDACTED]
50.	[REDACTED]	[REDACTED]
51.	[REDACTED]	[REDACTED]
52.	[REDACTED]	[REDACTED]
53.	[REDACTED]	[REDACTED]
54.	[REDACTED]	[REDACTED]
55.	[REDACTED]	[REDACTED]
56.	[REDACTED]	[REDACTED]
57.	[REDACTED]	[REDACTED]
58.	[REDACTED]	[REDACTED]
59.	[REDACTED]	[REDACTED]
60.	[REDACTED]	[REDACTED]
61.	[REDACTED]	[REDACTED]

Data przeszukania: 14.10.2013

Tabela 2.
Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie EMBASE

Lp.	Zapytanie	Wynik
1.	[REDACTED]	[REDACTED]
2.	[REDACTED]	[REDACTED]
3.	[REDACTED]	[REDACTED]
4.	[REDACTED]	[REDACTED]
5.	[REDACTED]	[REDACTED]
6.	[REDACTED]	[REDACTED]
7.	[REDACTED]	[REDACTED]
8.	[REDACTED]	[REDACTED]
9.	[REDACTED]	[REDACTED]
10.	[REDACTED]	[REDACTED]
11.	[REDACTED]	[REDACTED]
12.	[REDACTED]	[REDACTED]
13.	[REDACTED]	[REDACTED]
14.	[REDACTED]	[REDACTED]
15.	[REDACTED]	[REDACTED]
16.	[REDACTED]	[REDACTED]
17.	[REDACTED]	[REDACTED]
18.	[REDACTED]	[REDACTED]
19.	[REDACTED]	[REDACTED]
20.	[REDACTED]	[REDACTED]
21.	[REDACTED]	[REDACTED]
22.	[REDACTED]	[REDACTED]
23.	[REDACTED]	[REDACTED]
24.	[REDACTED]	[REDACTED]
25.	[REDACTED]	[REDACTED]
26.	[REDACTED]	[REDACTED]
27.	[REDACTED]	[REDACTED]
28.	[REDACTED]	[REDACTED]
29.	[REDACTED]	[REDACTED]
30.	[REDACTED]	[REDACTED]
31.	[REDACTED]	[REDACTED]
32.	[REDACTED]	[REDACTED]
33.	[REDACTED]	[REDACTED]
34.	[REDACTED]	[REDACTED]
35.	[REDACTED]	[REDACTED]

36.	[REDACTED]	[REDACTED]
37.	[REDACTED]	[REDACTED]
38.	[REDACTED]	[REDACTED]
39.	[REDACTED]	[REDACTED]
40.	[REDACTED]	[REDACTED]
41.	[REDACTED]	[REDACTED]
42.	[REDACTED]	[REDACTED]
43.	[REDACTED]	[REDACTED]
44.	[REDACTED]	[REDACTED]
45.	[REDACTED]	[REDACTED]
46.	[REDACTED]	[REDACTED]
47.	[REDACTED]	[REDACTED]
48.	[REDACTED]	[REDACTED]
49.	[REDACTED]	[REDACTED]
50.	[REDACTED]	[REDACTED]
51.	[REDACTED]	[REDACTED]
52.	[REDACTED]	[REDACTED]
53.	[REDACTED]	[REDACTED]
54.	[REDACTED]	[REDACTED]
55.	[REDACTED]	[REDACTED]
56.	[REDACTED]	[REDACTED]
57.	[REDACTED]	[REDACTED]
58.	[REDACTED]	[REDACTED]
59.	[REDACTED]	[REDACTED]
60.	[REDACTED]	[REDACTED]
61.	[REDACTED]	[REDACTED]

Data przeszukania: 14.10.2013

Tabela 3.
Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Cochrane Library

Lp.	Zapytanie	Wynik
1.	[REDACTED]	[REDACTED]
2.	[REDACTED]	[REDACTED]
3.	[REDACTED]	[REDACTED]
4.	[REDACTED]	[REDACTED]

5.	[REDACTED]	[REDACTED]
6.	[REDACTED]	[REDACTED]
7.	[REDACTED]	[REDACTED]
8.	[REDACTED]	[REDACTED]
9.	[REDACTED]	[REDACTED]
10.	[REDACTED]	[REDACTED]
11.	[REDACTED]	[REDACTED]
12.	[REDACTED]	[REDACTED]
13.	[REDACTED]	[REDACTED]
14.	[REDACTED]	[REDACTED]
15.	[REDACTED]	[REDACTED]
16.	[REDACTED]	[REDACTED]
17.	[REDACTED]	[REDACTED]
18.	[REDACTED]	[REDACTED]
19.	[REDACTED]	[REDACTED]
20.	[REDACTED]	[REDACTED]
21.	[REDACTED]	[REDACTED]
22.	[REDACTED]	[REDACTED]
23.	[REDACTED]	[REDACTED]
24.	[REDACTED]	[REDACTED]
25.	[REDACTED]	[REDACTED]
26.	[REDACTED]	[REDACTED]
27.	[REDACTED]	[REDACTED]
28.	[REDACTED]	[REDACTED]
29.	[REDACTED]	[REDACTED]
30.	[REDACTED]	[REDACTED]
31.	[REDACTED]	[REDACTED]
32.	[REDACTED]	[REDACTED]
33.	[REDACTED]	[REDACTED]
34.	[REDACTED]	[REDACTED]
35.	[REDACTED]	[REDACTED]
36.	[REDACTED]	[REDACTED]
37.	[REDACTED]	[REDACTED]
38.	[REDACTED]	[REDACTED]
39.	[REDACTED]	[REDACTED]
40.	[REDACTED]	[REDACTED]
41.	[REDACTED]	[REDACTED]

42.	[REDACTED]	[REDACTED]
43.	[REDACTED]	[REDACTED]
44.	[REDACTED]	[REDACTED]
45.	[REDACTED]	[REDACTED]
46.	[REDACTED]	[REDACTED]
47.	[REDACTED]	[REDACTED]
48.	[REDACTED]	[REDACTED]
49.	[REDACTED]	[REDACTED]
50.	[REDACTED]	[REDACTED]
51.	[REDACTED]	[REDACTED]
52.	[REDACTED]	[REDACTED]
53.	[REDACTED]	[REDACTED]
54.	[REDACTED]	[REDACTED]
55.	[REDACTED]	[REDACTED]
56.	[REDACTED]	[REDACTED]
57.	[REDACTED]	[REDACTED]
58.	[REDACTED]	[REDACTED]
59.	[REDACTED]	[REDACTED]
60.	[REDACTED]	[REDACTED]

Data przeszukania: 14.10.2013

1.2. Wyniki wyszukiwania badań obserwacyjnych

Tabela 4.
Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie MEDLINE (przez Pubmed)

Lp.	Zapytanie	Wynik
61.	[REDACTED]	[REDACTED]
62.	[REDACTED]	[REDACTED]
63.	[REDACTED]	[REDACTED]
64.	[REDACTED]	[REDACTED]
65.	[REDACTED]	[REDACTED]
66.	[REDACTED]	[REDACTED]
67.	[REDACTED]	[REDACTED]
68.	[REDACTED]	[REDACTED]
69.	[REDACTED]	[REDACTED]
70.	[REDACTED]	[REDACTED]

71.	██████████	██████████
72.	████████████████████	██████████
73.	██████████	██████████
74.	████████████████████	██████████
75.	██████████████████████████████	██████████
76.	████████████████████	██████████
77.	██████████████████████████████	██████████
78.	████████████████████	██████████
79.	██	██████████
80.	██████████	██████████
81.	████████████████████	██████████
82.	████████████████████	██████████
83.	██████████	██████████
84.	██████████	██████████
85.	████████████████████	██████████
86.	██████████	██████████
87.	██████████	██████████
88.	██████████	██████████
89.	██████████	██████████
90.	██████████	██████████
91.	██████████	██████████
92.	██	██████████
93.	██████████	██████████
94.	████████████████████	██████████
95.	████████████████████	██████████
96.	██	██████████
97.	██████████	██████████
98.	██████████	██████████
99.	██████████	██████████
100.	██████████	██████████
101.	████████████████████	██████████
102.	████████████████████	██████████
103.	██████████	██████████
104.	██	██████████
105.	██████████	██████████
106.	██████████	██████████
107.	██████████	██████████

108.		
109.		
110.		
111.		

Data przeszukania: 08.11.2013

Tabela 5.
Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Embase

Lp.	Zapytanie	Wynik
112.		
113.		
114.		
115.		
116.		
117.		
118.		
119.		
120.		
121.		
122.		
123.		
124.		
125.		
126.		
127.		
128.		
129.		
130.		
131.		
132.		
133.		
134.		
135.		
136.		
137.		
138.		
139.		

140.		
141.		
142.		
143.		
144.		
145.		
146.		
147.		
148.		
149.		
150.		
151.		
152.		
153.		
154.		
155.		
156.		
157.		
158.		
159.		
160.		
161.		
162.		
163.		
164.		

Data przeszukania: 12.11.2013

Tabela 6.
Strategi wyszukiwania zastosowana w bazie Cochrane Library

Lp.	Zapytanie	Wynik
165.		
166.		
167.		
168.		
169.		
170.		

171.	[REDACTED]	[REDACTED]
172.	[REDACTED]	[REDACTED]
173.	[REDACTED]	[REDACTED]
174.	[REDACTED]	[REDACTED]
175.	[REDACTED]	[REDACTED]
176.	[REDACTED]	[REDACTED]
177.	[REDACTED]	[REDACTED]
178.	[REDACTED]	[REDACTED]
179.	[REDACTED]	[REDACTED]
180.	[REDACTED]	[REDACTED]
181.	[REDACTED]	[REDACTED]
182.	[REDACTED]	[REDACTED]
183.	[REDACTED]	[REDACTED]
184.	[REDACTED]	[REDACTED]
185.	[REDACTED]	[REDACTED]
186.	[REDACTED]	[REDACTED]
187.	[REDACTED]	[REDACTED]
188.	[REDACTED]	[REDACTED]
189.	[REDACTED]	[REDACTED]
190.	[REDACTED]	[REDACTED]
191.	[REDACTED]	[REDACTED]
192.	[REDACTED]	[REDACTED]
193.	[REDACTED]	[REDACTED]
194.	[REDACTED]	[REDACTED]
195.	[REDACTED]	[REDACTED]
196.	[REDACTED]	[REDACTED]
197.	[REDACTED]	[REDACTED]
198.	[REDACTED]	[REDACTED]
199.	[REDACTED]	[REDACTED]
200.	[REDACTED]	[REDACTED]
201.	[REDACTED]	[REDACTED]
202.	[REDACTED]	[REDACTED]
203.	[REDACTED]	[REDACTED]
204.	[REDACTED]	[REDACTED]
205.	[REDACTED]	[REDACTED]
206.	[REDACTED]	[REDACTED]
207.	[REDACTED]	[REDACTED]

208.		
209.		
210.		
211.		
212.		
213.		
214.		
215.		
Data przeszukania: 08.11.2013		

1.3. Wyniki przeszukania dodatkowych źródeł informacji medycznej

Tabela 7.

Wyniki przeszukania informacji zamieszczonych na stronach internetowych towarzystw naukowych zajmujących się tematyką gastroenterologiczną

Towarzystwo	Hasło
American Gastroenterological Association (AGA)	Hepatitis B: 13 000 Tenofovir: 608 Adefovir: 1 265 Entecavir: 972 Lamivudine: 2 390 Pegylated Interferon Alfa: 2 880 Drug Resistance Hepatitis B Virus Infection: 3 170
International Liver Transplantation Society (ILTS)	Hepatitis B: 0 Tenofovir: 0 Adefovir: 0 Entecavir: 0 Lamivudine: 0 Interferon Alfa: 0 Drug Resistance: 0
The American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)	Hepatitis B: 1280 Tenofovir: 14 Adefovir: 11 Entecavir: 26 Lamivudine: 14 Peginterferon: 56 Drug Resistance: 46
The Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL)	Brak możliwości przeszukiwania
The British Society of Gastroenterology (BSG)	Hepatitis: 50 Tenofovir: 1 Adefovir: 4 Entecavir: 6 Lamivudine: 0 Interferon: 7 Resistance: 7

The European Association for the Study of the Liver (EASL)	Hepatitis B: 64 Tenofovir: 7 Adefovir: 7 Entecavir: 6 Lamivudine: 7 Interferon: 30 Drug Resistance: 29
The International Association for the Study of the Liver (IASL)	Brak możliwości przeszukiwania
United European Gastroenterology Federation (UEGF)	Brak możliwości przeszukiwania
Data przeszukania:	14 październik 2013

Tabela 8.
Wyniki przeszukania informacji zamieszczonych na stronach internetowych agencji zrzeszonych w INAHTA

Baza informacji medycznej	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania	Data przeszukania
INAHTA - International Network of Agencies for Health Technology Assessment	hepatitis b, tenofovir, adefovir, entecavir, lamivudine, interferon, "hepatitis and b and drug and resistance"	Hepatitis B: 90 Tenofovir: 0 Adefovir: 3 Entecavir: 0 Lamivudine: 2 Interferon: 17 Hepatitis AND B AND Drug AND Resistance: 86	14.10.2013
CRD - Centre for Reviews and Dissemination	hepatitis b and (tenofovir or adefovir or entecavir or lamivudine or interferon)	392	14.10.2013
CADTH - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health	hepatitis and b, tenofovir, adefovir, entecavir, lamivudine, interferon, drug and resistance	Hepatitis AND B: 42 Tenofovir: 17 Adefovir: 4 Entecavir: 2 Lamivudine: 2 Interferon: 16 Drug AND Resistance: 33	14.10.2013
INESSS-Institut national d'excellence en santé et en services	hepatitis b, tenofovir, adefovir, entecavir, lamivudine, interferon, drug resistance	Hepatitis B: 0 Tenofovir: 0 Adefovir: 0 Entecavir: 0 Lamivudine: 0 Interferon: 0 Drug Resistance: 1	14.10.2013
AHTA - Adelaide Health Technology Assessment	hepatitis b, tenofovir, adefovir, entecavir, lamivudine, interferon, drug resistance	Hepatitis B: 8 Tenofovir: 0 Adefovir: 0 Entecavir: 0 Lamivudine: 0 Interferon: 0 Drug Resistance: 4	14.10.2013
AHTAPol - Agency for Health Technology Assessment in Poland (brak możliwości zawężenia do daty)	wirusowe zapalenie wątroby, tenofovir, adefowir, entecawir, lamiwudyna, interferon, lekooporność	Wirusowe Zapalenie Wątroby: 63 Tenofovir: 4 Adefowir: 0 Entecawir: 1 Lamiwudyna: 5 Interferon: 18 Lekooporność: 0	14.10.2013

CAHIAQ - Catalan Agency for Health Information, Assessment and Quality (brak możliwości zawężenia do daty)	hepatitis b, tenofovir, adefovir, entecavir, lamivudine, peginterferon, drug resistance (przeszukanie angiellojęzycznej zawartości strony)	Hepatitis B: 33 Tenofovir: 1 Adefovir: 10 Entecavir: 6 Lamivudine: 3 Peginterferon: 9 Drug Resistance: 10	14.10.2013
DAHTA @DIMDI - German Agency for HTA at the German Institute for Medical Documentation and Information	hepatitis b and (tenofovir or adefovir or entecavir or lamivudine or interferon)	9	14.10.2013
HAS - Haute Autorité de Santé (brak możliwości zawężenia do daty)	hepatitis b, tenofovir, adefovir, entecavir, lamivudine, interferon, drug resistance	Hepatitis B: 10 Tenofovir: 4 Adefovir: 0 Entecavir: 2 Lamivudine: 1 Interferon: 9 Drug Resistance: 0	14.10.2013
IQWiG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen	hepatitis b, tenofovir, adefovir, entecavir, lamivudine, interferon, "drug resistance"	Hepatitis B: 33 Tenofovir: 17 Adefovir: 0 Entecavir: 0 Lamivudine: 9 Interferon: 23 "Drug Resistance": 5	14.10.2013
NETSCC, HTA - NIHR Coordinating Centre for Health Technology Assessment	hepatitis b, tenofovir, adefovir, entecavir, lamivudine, peginterferon, drug resistance	Hepatitis B: 92 Tenofovir: 0 Adefovir: 0 Entecavir: 0 Lamivudine: 0 Peginterferon: 0 Drug Resistance: 64	14.10.2013
NHS QIS - Quality Improvement Scotland	hepatitis b, tenofovir, adefovir, entecavir, lamivudine, interferon, drug resistance	Hepatitis B: 77 Tenofovir: 1 Adefovir: 1 Entecavir: 1 Lamivudine: 1 Interferon: 6 Drug Resistance: 148	14.10.2013
SBU - Swedish Council on Technology Assessment in Health Care	hepatitis b, tenofovir, adefovir, entecavir, lamivudine, interferon, drug resistance	Hepatitis B: 2 Tenofovir: 0 Adefovir: 0 Entecavir: 0 Lamivudine: 0 Interferon: 4 Drug Resistance: 0	14.10.2013

Tabela 9.
Badania kliniczne w toku (wg ISRCTN)

Tytuł (identyfikator)	Etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Cel badania	Data rozpoczęcia i zakończenia badania
German Acute Hepatitis B Study: a double-blind placebo-controlled randomised two-armed parallel-group phase IIb multi-centre trial (ISRCTN0772084)	Zakończone	Dorośli (≥18 lat) hospitalizowani z powodu ostrego zapalenia wątroby, HBsAg-pozytywni, zdiagnozowani <8 dni wcześniej	140	1. Czas do osiągnięcia poziomu bilirubiny <2 mg/dl 2. Czas do wypisu ze szpitala	Rozpoczęcie: 31/12/2006 Zakończenie: 31/12/2009

Response and markers of response in chronic hepatitis B patients treated with peg-interferon alfa-2a and adefovir (ISRCTN77073364)	Zakończone	Dorośli (≥18 lat) z przewlekłym WZWB, nieleczeni lub nieodpowiadający na leczenie interferonem lub lamiwudyną, HBsAg-pozytywni przez >6 mies.	100	1. Osiągnięcie odpowiedzi na leczenie (poziom DNA HBV <100.000 kopii/ml [17.000 IU/ml]) po zakończeniu okresu obserwacji 2. Określenie wartości predykcyjnej markerów badanych przed rozpoczęciem i we wczesnym okresie leczenia	Rozpoczęcie: 01/10/2005 Zakończenie: 01/10/2008
---	------------	---	-----	---	--

Tabela 10.
Badania kliniczne w toku (wg ClinicalTrials.gov)

Tytuł (identyfikator)	Etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Cel badania	Data rozpoczęcia i zakończenia badania
Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tenofovir Disoproxil Fumarate in Combination With Peginterferon α-2a vs Standard of Care Tenofovir Disoproxil Fumarate Monotherapy or Peginterferon α-2a Monotherapy for 48 Weeks in Chronic Hepatitis B (NCT01277601)	W toku (rekrutacja pacjentów)	Dorośli (18–75 lat) z przewlekłym WZWB, HBsAg-pozytywni przez ≥6 mies., nieleczeni lub leczeni doustnymi analogami nukleotydów <12 tyg. (ostatnia dawka ≥24 tyg. przed włączeniem do badania)	720	Utrata HbsAg i odsetek pacjentów z utratą HBsAg po 72 tyg. leczenia	Rozpoczęcie: III 2011 Zakończenie zbierania danych: VIII 2014
An Open Label, Multi Centre Phase IV Study of Adefovir Dipivoxil in Korean Patients With Chronic Hepatitis B (NCT01205165)	Zakończon e	Dorośli (≥18 lat), HBsAg- i HbeAg-pozytywni	104	Średnia redukcja poziomu DNA HBV w serum po 12 tyg. leczenia	Rozpoczęcie: XII 2004 Zakończenie zbierania danych: IV 2006
A Study of 48 Versus 96 Weeks of Peginterferon Alfa-2a [Pegasys] Treatment, With or Without Entecavir, in Patients With Chronic Hepatitis B. (NCT01179594)	Odwołane	Dorośli (≥18 lat) z WZWB ≥6 mies., HBeAg-negatywni	400	Redukcja poziomu HBV DNA <10 tys. kopii/ml (<2000 IU/ml)	bd
Telbivudine Versus Adefovir Dipivoxil in Adults With HBsAg-Positive, Compensated Chronic Hepatitis B (NCT00115245)	Zakończon e	Dorośli (18–70 lat) z udokumentowanym WZWB i wykrywalnym poziomem HBsAg	bd	bd	bd

A Randomized, Double Blind Trial of LdT (Telbivudine) Versus Lamivudine in Adults With Compensated Chronic Hepatitis B (NCT00057265)	Zakończon e	Dorośli (16–70 lat) z udokumentowanym WZWB	bd	Odpowiedź terapeutyczna, definiowana jako zmniejszenie stężenia HBV DNA <5 log ₁₀ kopii/ml i normalizacja aktywności aminotransferazy alaninowej lub brak wykrywalnego poziomu HBeAg w surowicy	Rozpoczęcie: II 2003 Zakończenie zbierania danych: bd
Comparison of Telbivudine Versus Lamivudine on the Early Dynamics and Kinetics of Viral Suppression in Chronic Hepatitis B (NCT00710216)	Odwołane	Dorośli (18–70 lat) z udokumentowanym WZWB i poziomem HBV DNA w surowicy ≥104 kopii/ml	40	Spadek wirerii po 2 tyg. leczenia mierzony jako spadek stężenia HBV-DNA w surowicy	bd
Pegylated Interferon Alpha-2b Monotherapy Versus Combination With Entecavir in HBeAg-negative Chronic Hepatitis B (NCT01243281)	W toku (rekrutacja pacjentów)	Dorośli (18–65 lat) z WZWB, HBeAg-negatywni, i poziomem HBV DNA w surowicy ≥2000 IU/ml	126	Ocena czy terapia łączona PEG-IFN i entekawirem przyspiesza osiągnięcie trwałej odpowiedzi i klirens HBsAg	Rozpoczęcie: III 2011 Zakończenie zbierania danych: V 2013
A Study to Compare Tenofovir Versus the Combination of Tenofovir Plus Emtricitabine for the Treatment of Chronic Hepatitis B in Patients With Normal ALT (NCT00507507)	W toku	Dorośli (18–69 lat) z WZWB, HBsAg-pozytywni przez ≥6 mies. lub >3 mies. i pozytywni względem IgG anti-HBc	126	Obniżenie poziomu DNA HBV <400 kopii/ml	Rozpoczęcie: VIII 2007 Zakończenie zbierania danych: III 2011
An Open-Label Rollover Study of Entecavir (BMS-200475) in Adults With Chronic Hepatitis B Infection (NCT01037062)	Zakończon e	Dorośli (≥20 lat) uczestniczący w badaniach A1463047, 052 lub 053	282	Zapewnienie entekawiru pacjentom, którzy zakończyli poprzednie zaślepienie próby kliniczne z jego wykorzystaniem w Japonii i zostali uznani przez badaczy jako mogący skorzystać z dodatkowej terapii anty-WZWB	Rozpoczęcie: XII 2003 Zakończenie zbierania danych: XII 2006
Effects of Telbivudine and Tenofovir Disproxil Fumarate on the Kinetics of Hepatitis B Virus DNA in Chronic Hepatitis B (NCT00804622)	Nieznany	Dorośli (<40 lat) z chronicznym WZWB, HbeAg-pozytywni, nieprzyjmujący wcześniej terapii przeciwwirusowej	60	Obniżenie poziomu DNA HBV po 12 tyg. leczenia	Rozpoczęcie: XII 2008 Zakończenie zbierania danych: VI 2009
Augmenting Response to Entecavir With Peginterferon a-2a for the Treatment of HBeAg-positive Chronic Hepatitis B (ARES) (NCT00877760)	W toku	Dorośli (≥18 lat) z chronicznym WZWB, HbeAg-pozytywni	184	Występujące równocześnie: HBV DNA na poziomie <200 IU/mL i utrata HBeAg	Rozpoczęcie: VIII 2009 Zakończenie zbierania danych: V 2013

PEG-interferon Alfa-2a add-on Study in HBeAg Negative Chronic Hepatitis B Patients (PADD) (NCT01373684)	W toku (jeszcze nie rekrutuje pacjentów)	Dorośli (≥18 lat) z chronicznym WZWB, HbeAg-negatywni	90	Spadek HBsAg z wartości wyjściowej po 48 tyg. leczenia	Rozpoczęcie: III 2012 Zakończenie zbierania danych: X 2014
Study in Japan of the Safety And Antiviral Activity in Adults With Chronic Hepatitis B Current Lamivudine Therapy (NCT01037166)	Zakończon e	Dorośli (18–69 lat) z chronicznym WZWB, HbsAg-pozytywni lub negatywni względem przeciwciał IgM z potwierdzającą biopsją wątroby, wiremia ≥105 kopii/ml	84	1. Ocena bezpieczeństwa stosowanej terapii 2. Odsetek pacjentów z obniżeniem poziomu HBV DNA ≥2 log10 lub do niewykrywalnego poziomu (<400 kopii/ml)	Rozpoczęcie: XII 2002 Zakończenie zbierania danych: II 2005
A Randomized Controlled Trial of Lamivudine in Acute Hepatitis B (NCT00380614)	Zakończon e	Dorośli (5–75 lat) ze zdiagnozowaną ostrą postacią WZWB	bd	Poprawa kliniczna i biochemiczna	Rozpoczęcie: II 2002 Zakończenie zbierania danych: bd
Hepatitis B Surface Antigen Loss in Chronic Hepatitis B Patients With Low Viral Load (NCT00973219)	W toku (rekrutacja pacjentów)	Dorośli (18–70 lat), HbsAg-pozytywni >6 mies., HbeAg-negatywni >6 mies.	150	Ocena skuteczności terapii łączonej (utrata HBsAg)	Rozpoczęcie: IX 2009 Zakończenie zbierania danych: IX 2013
Combination Therapy of Pegylated Interferon Alfa-2a and Tenofovir Versus Tenofovir Monotherapy in Chronic Hepatitis B (HBRN) (NCT01369212)	W toku (jeszcze nie rekrutuje pacjentów)	Dorośli (≥18 lat) z chronicznym WZWB, HBeAg-pozytywni lub negatywni	376	Utrata HbsAg po 228 i 240 tyg.	Rozpoczęcie: V 2012 Zakończenie zbierania danych: V 2017
Pegasys Plus Entecavir Versus Entecavir Alone for Hepatitis Be Antigen-Positive Chronic Hepatitis B (NCT00597259)	W toku (rekrutacja pacjentów)	Dorośli (18–70 lat), HbsAg-pozytywni >6 mies. z udokumentowanym zakażeniem HBV	294	Serokonwersja HBeAg	Rozpoczęcie: I 2008 Zakończenie zbierania danych: II 2014
Lamivudine and Adefovir to Treat Chronic Hepatitis B (NCT00023309)	W toku (jeszcze nie rekrutuje pacjentów)	Dorośli (≥18 lat) HbsAg-pozytywni >6 mies.	41	Utrzymująca się odpowiedź na leczenie (wirusologiczna, biochemiczna i histologiczna)	Rozpoczęcie: VIII 2001 Zakończenie zbierania danych: VII 2010
Tenofovir in Chronic Hepatitis B With Mild ALT Elevation (NCT01522625)	W toku (rekrutacja pacjentów)	Dorośli (25–70 lat), HbsAg-pozytywni >6 mies., HBeAg-pozytywni lub negatywni	160	Stopień zaawansowania stanu zapalnego i zwłóknienia tkanek wątroby (ocena wg systemu Knodell i Ishak)	Rozpoczęcie: I 2012 Zakończenie zbierania danych: I 2015
A Study of PEGASYS (Peginterferon Alfa-2a (40KD)) in Patients With HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B Virus (NCT01095835)	Zakończon e	Dorośli (18–70 lat), HbeAg-negatywni ≥6 mies.	129	Normalizacja poziomu aminotransferazy alaninowej oraz obniżenie poziomu HBV DNA do <20 tys. kopii/ml	Rozpoczęcie: bd Zakończenie zbierania danych: bd

Efficacy Optimizing Research of Lamivudine Therapy (EXPLORE) (NCT01088009)	W toku (nie rekrutuje pacjentów)	Dorośli (18–65 lat), HBeAg-pozytywni, HbsAg-pozytywni (≥6 mies.)	360	Odsetek pacjentów doświadczających reaktywacji zakażenia wirusowego mutantem o potwierdzonej oporności na lamiwudynę	Rozpoczęcie: III 2010 Zakończenie zbierania danych: XII 2012
The Beneficial Effect of Vitamin D Supplement to Peg Interferon Alpha 2a or to Telbivudine Monotherapy in Patients With Chronic Hepatitis B Virus Infection (NCT01083251)	W toku (rekrutacja pacjentów)	Dorośli (≥18 lat) HbsAg-pozytywni >6 mies., HBeAg-pozytywni lub negatywni	120	1. Skuteczność (trwała odpowiedź zdefiniowana jako klirens HBeAg i poziom HBV DNA poniżej 10 tys. kopii/ml (2000 IU/ml) 6 mies. po zakończeniu leczenia) 2. Odpowiedź histologiczna (redukcja ≥2 pkt. bez zwiększenia stopnia zwłóknienia wg Histologicznego Indeksu Aktywności)	Rozpoczęcie: III 2010 Zakończenie zbierania danych: II 2012
Early Response to Interferon Combined Short-Term Nucleoside Analogue Therapy in HBeAg(+) Chronic Hepatitis B (NCT00860626)	Nieznany	Dorośli (18–55 lat), HbsAg-pozytywni >6 mies., HBeAg-pozytywni i negatywni	50	Serokonwersja HBeAg	Rozpoczęcie: I 2008 Zakończenie zbierania danych: XII 2009
Efficacy and Safety Study of Pegasys in the Treatment of Chronic Hepatitis B (NCT00048945)	Zakończon e	Dorośli (≥18 lat) z kliniczną diagnozą WZWB	bd	bd	Rozpoczęcie: bd Zakończenie zbierania danych: bd
A Study of Peginterferon Alfa-2a [PEGASYS] in Patients With Chronic Hepatitis B Who Are HBeAg Positive (NCT01086085)	W toku (nie rekrutuje pacjentów)	Dorośli (≥18 lat) z chronicznym WZWB, HbsAg-pozytywni	176	Ilościowa redukcja HBsAg (odsetek pacjentów z redukcją HBsAg)	Rozpoczęcie: IV 2010 Zakończenie zbierania danych: bd
Influence of Antiviral Treatment to the Long-Term Prognosis of Patients With Chronic HBV Infection (NCT00810524)	W toku (rekrutacja pacjentów)	Dorośli (20–45 lat), HbsAg-pozytywni >6 mies., HBeAg-pozytywni	600	Częstość występowania raka i marskości wątroby oraz piorunującego zapalenia wątroby	Rozpoczęcie: I 2007 Zakończenie zbierania danych: I 2017
Safety and Antiviral Activity of Entecavir in Subjects With Chronic Hepatitis B Following Monotherapy in Other Entecavir Trials (NCT01438424)	Zakończon e	Dorośli (≥16 lat) z chronicznym WZWB, uczestniczący wcześniej w próbach klinicznych dot. entekawiru	1057	Bezpieczeństwo stosowania entekawiru (działania niepożądane i nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych)	Rozpoczęcie: I 2001 Zakończenie zbierania danych: XII 2009
Entecavir and Pegasys Sequential Therapy Versus Pegasys for HBeAg Negative Chronic Hepatitis B (NCT00917761)	Nieznany	Dorośli (≥18 lat) z chronicznym WZWB (HbsAg-pozytywni >6 mies.)	300	Odpowiedź wirologiczna (poziom HBV DNA <2000 IU/ml) 6 mies. po zakończeniu leczenia	Rozpoczęcie: II 2007 Zakończenie zbierania danych: XII 2010

Entecavir for Subjects With Chronic Hepatitis B Infection: An Early Access Program (NCT00096811)	Poszerzony dostęp nie jest już dostępny dla tego typu terapii	Dorośli (≥16 lat)	bd	Bezpieczeństwo (odsetek pacjentów utraconych z badania na toksyczności leku (działań niepożądanych lub nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych)	Rozpoczęcie: IX 2003 Zakończenie zbierania danych: VIII 2008
Efficacy Study of Sequential Therapy of Peginterferon Alfa-2a Following Entecavir in Patient With Chronic Hepatitis B. (POTENT) (NCT01220596)	W toku (rekrutacja pacjentów)	Dorośli (≥18 lat) z chronicznym WZWB, HbsAg- i HBeAg-pozytywni	228	Serokonwersja HBeAg	Rozpoczęcie: VI 2010 Zakończenie zbierania danych: VI 2013
A Phase III Study of Entecavir vs Lamivudine in Adults With Chronic Hepatitis B Infection and Positive for Hepatitis B E Antigen (NCT00035633)	Zakończon e	Dorośli (≥16 lat) z historią chronicznego WZWB, HBeAg-pozytywni, leczeni analogami nukleotydów <12 tyg.	bd	bd	Rozpoczęcie: XII 2001 Zakończenie zbierania danych: II 2005
A Phase III Study of Entecavir vs Lamivudine in Adults With Chronic Hepatitis B Infection and Negative for Hepatitis B e Antigen (NCT00035789)	Zakończon e	Dorośli (≥16 lat) z historią chronicznego WZWB, HBeAg-negatywni, leczeni analogami nukleotydów <12 tyg.	bd	bd	Rozpoczęcie: XI 2001 Zakończenie zbierania danych: V 2005
A Study in Japan of the Safety and Antiviral Activity With Chronic Hepatitis B Infection (NCT01020565)	Zakończon e	Dorośli (20–75 lat) z udokumentowaną chroniczną infekcją HBV (HBsAg-pozytywni, HBeAg-pozytywni lub negatywni)	60	1. Częstość występowania działań niepożądanych i przerwania udziału w badaniu z ich powodu 2. Częstość występowania nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych 3. Odsetek pacjentów z redukcją poziomu HBV DNA o $\geq 2 \log_{10}$ lub do niewykrywalnego poziomu technką PCR (<400 kopii/ml)	Rozpoczęcie: II 2003 Zakończenie zbierania danych: II 2005
A Study of PEGASYS (Peginterferon Alfa-2a (40KD)) in Patients With Chronic Hepatitis B. (NCT00487747)	Zakończon e	Dorośli (18–70 lat) z chronicznym WZWB	19	Ilość pacjentów HBeAg-pozytywnych (HBV DNA <100 tys. kopii/ml) i negatywnych (HBV DNA <20 tys. kopii/ml)	Rozpoczęcie: bd Zakończenie zbierania danych: bd
Lamivudine Plus Interferon Versus Lamivudine For The Treatment Of HBeAg Positive Chronic Hepatitis B Virus (NCT00140725)	Zakończon e	Dorośli (18–65 lat) z nieleczonym chronicznym WZWB, HBeAg-pozytywni	160	Odsetek pacjentów z serokonwersją HBeAg do anty-HBe	Rozpoczęcie: IV 2000 Zakończenie zbierania danych: bd

<p>Efficacy and Safety of Tenofovir Disoproxil Fumarate 300mg in Chinese Subjects With Chronic Hepatitis B (NCT01300234)</p>	<p>W toku (nie rekrutuje pacjentów)</p>	<p>Dorośli (18–69 lat) z chronicznym WZWB, HBeAg-pozytywni lub negatywni, nieleczeni wcześniej analogami nukleotydów (wcześniejsze leczenie lamiwudyną dozwolone u <10% badanej populacji)</p>	<p>494</p>	<p>Poziom HBV DNA we krwi pacjenta</p>	<p>Rozpoczęcie: III 2011 Zakończenie zbierania danych: XII 2012</p>
<p>Different Regimens of Pegylated Interferon and Lamivudine Combination Therapy in Chronic Hepatitis B Patients (NCT00226447)</p>	<p>Zakończon e</p>	<p>Dorośli (18–65 lat) z nieleczonym chronicznym WZWB, HBeAg-pozytywni, HBsAg-pozytywni ≥6 mies.</p>	<p>30</p>	<p>Redukcja poziomu HBV DNA</p>	<p>Rozpoczęcie: XII 2002 Zakończenie zbierania danych: VII 2006</p>
<p>ADVANCE Study: A Study of PEGASYS (Peginterferon Alfa-2a (40KD)) + Adefovir Dipivoxil in Patients With Hbe(-) Chronic Hepatitis B (NCT00661076)</p>	<p>Zakończon e</p>	<p>Dorośli (18–70 lat) z chronicznym WZWB, HBsAg-pozytywni, HBeAg-negatywni ≥6 mies., nieleczeni wcześniej analogami nukleotydów lub nieprzyjmujący IFNa >6 mies.</p>	<p>10</p>	<p>1. Normalizacja poziomu ALT i obniżenie poziomu HBV DNA <400 kopii/ml 2. Ilościowa utrata HbsAg i serokonwersja anti-HBs</p>	<p>Rozpoczęcie: VIII 2008 Zakończenie zbierania danych: VI 2011</p>
<p>SOFIA-LTT Study: A Study of Intermittent Long Term Treatment With PEGASYS (Peginterferon Alfa-2a (40KD)) in Patients With HBeAg Negative Chronic Hepatitis B (NCT00442572)</p>	<p>W toku (nie rekrutuje pacjentów)</p>	<p>Dorośli (≥18 lat) z udowodnionym WZWB i HBeAg-negatywni przed pierwszą terapią IFNa, z odpowiedzią na pierwsze 48 tyg. leczenia IFNa</p>	<p>1</p>	<p>Czas trwania odpowiedzi na leczenie (poziom HBV DNA w surowicy <100 tys. kopii/ml)</p>	<p>Rozpoczęcie: VII 2006 Zakończenie zbierania danych: VIII 2012</p>
<p>A Study of Early Immunologic Response in Asian Patients With Chronic Hepatitis B, Treated With Pegasys (Peginterferon Alfa-2a (40KD)), Nucleoside Analogues, or Both (NCT00962871)</p>	<p>W toku (rekrutacja pacjentów)</p>	<p>Mężczyźni (18–55 lat) pochodzący z Azji południowej i/lub wschodniej z nieleczonym chronicznym WZWB, HBeAg-pozytywni</p>	<p>40</p>	<p>Ostra odpowiedź immunologiczna</p>	<p>Rozpoczęcie: VIII 2009 Zakończenie zbierania danych: bd</p>
<p>Combination Entecavir and Peginterferon Therapy in HBeAg-Positive Immune-Tolerant Adults With Chronic Hepatitis B (HBRN) (NCT01369199)</p>	<p>W toku (jeszcze nie rekrutuje pacjentów)</p>	<p>Dorośli (18–40 lat) z chronicznym WZWB, uczestniczący w badaniu wstępnym w próbie klinicznej NCT01263587, HBeAg-pozytywni</p>	<p>250</p>	<p>Porównanie skuteczności terapii łączonej entekawirem i Peg-IFN z brakiem leczenia</p>	<p>Rozpoczęcie: III 2012 Zakończenie zbierania danych: III 2015</p>
<p>A Phase II Dose Response Study in Japan in Chronic Hepatitis B (NCT01022801)</p>	<p>Zakończon e</p>	<p>Dorośli (20–75 lat), HBsAg-pozytywni lub negatywni względem IgM z biopsją wątroby potwierdzającą WZWB, HBeAg-pozytywni lub negatywni z obojętnością przeciwciał anti-HBe</p>	<p>120</p>	<p>Średnia zmiana poziomu HBV DNA</p>	<p>Rozpoczęcie: VIII 2003 Zakończenie zbierania danych: III 2005</p>

Trial of Lamivudine Treatment in HBeAg Negative Chronic Hepatitis B Patients (in Asia) (NCT00338780)	Zakończon e	Dorośli (≥18 lat), HBsAg-pozytywni, HBeAg-negatywni ≥6 mies.	bd	Odsetek pacjentów z pełną odpowiedzią na leczenie	Rozpoczęcie: XI 2000 Zakończenie zbierania danych: bd
Study of Effects and Safety Between Adefovir Dipivoxil Plus Polyene Phosphatidylcholine Versus Adefovir Dipivoxil Alone in Chronic Hepatitis B Patients (NCT01436539)	W toku (jeszcze nie rekrutuje pacjentów)	Dorośli (18–65 lat) z chronicznym WZWB, HBsAg-pozytywni ≥6 mies.	300	Odsetek pacjentów z histologiczną odpowiedzią na leczenie	Rozpoczęcie: IX 2011 Zakończenie zbierania danych: III 2013
A Efficacy and Safety Study of Adefovir Dipivoxil to Treat Chinese Patients With HBeAg+ve Chronic Hepatitis B (NCT00857675)	Zakończon e	Dorośli (18–65 lat) HBsAg-pozytywni i HBeAg-negatywni ≥6 mies.	480	Redukcja poziomu HBV DNA	Rozpoczęcie: XII 2002 Zakończenie zbierania danych: III 2008
A Study of PEGASYS (Peginterferon Alfa-2a (40KD)) in Combination With Adefovir or Entecavir in Patients With HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B (NCT00922207)	W toku (rekrutacja pacjentów)	Dorośli (18–65 lat) z chronicznym WZWB, HBeAg-pozytywni ≥3 mies., nieleczeni, nieodpowiadający na leczenie analogami nukleotydów lub z nawrotami choroby pomimo leczenia	276	Serokonwersja HBeAg	Rozpoczęcie: VIII 2008 Zakończenie zbierania danych: bd
HBsAg Clearance in Inactive Chronic HBsAg Carriers After Interferon Treated (NCT01471535)	W toku (rekrutacja pacjentów)	Dorośli (18–60 lat) HBsAg-pozytywni ≥6 mies., HBeAg- negatywni, niepoddawani terapii antywirusowej	20	Utrata (poziom HBsAg <0,05 IU/mL) / serokonwersja HBsAg	Rozpoczęcie: V 2008 Zakończenie zbierania danych: XII 2011
A Study of PEGASYS (Peginterferon Alfa-2a (40KD)) Plus Entecavir in Treatment-Naive Patients With HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B (NCT00614471)	Zakończon e	Dorośli (18–60 lat) HBsAg-pozytywni i HBeAg-negatywni ≥6 mies., nieleczeni przez >6 mies. przed badaniem	219	Zmiana poziomu HBeAg	Rozpoczęcie: VIII 2007 Zakończenie zbierania danych: III 2011
A Phase 1b Study Assessing GS-7340 in Treatment-Naive Adults With Chronic Hepatitis B (NCT01671787)	Zakończon e	Dorośli (18–65 lat) z przewlekłym WZWB trwającym ≥6 mies., poziom replikacji HBV DNA ≥2 000 IU/ml, klirens kreatyniny ≥ 70 ml/min, nieleczeni AN, pacjentom, u których wcześniejsze leczenie INF się nie powiodło 6 mies. przed screeningiem zezwolono uczestniczyć w kontroli analitycznej	51	Zmiana w surowicy HBV DNA (log10 IU/mL) do 4 tyg.	Rozpoczęcie: III 2012 Zakończenie zbierania danych: IV 2013

<p>Efficacy of Telbivudine With or Without add-on Tenofovir According to Roadmap Strategy Compare With Entecavir (TETRA) (NCT01588912)</p>	<p>W toku (rekrutacja pacjentów)</p>	<p>Dorośli (≥18 lat) z udokumentowanym przewlekłym WZW B (HBsAg lub HBeAg pozytywny przez ≥6 mies.), poziom surowiczego HBV DNA 20 000~200 000 000 IU/ml (RT PCR), poziom ALT 80~400 IU/ml, pacjenci leczeni kiedykolwiek interferonem, pegylowanym interferonem, lub AN wykluczani</p>	<p>104</p>	<p>1. Niewykrywalność HBV DNA, 2. Redukcja poziomu HBV DNA 3. Utrata HBeAg lub serokonwersja HBeAg</p>	<p>Rozpoczęcie: IV 2012 Zakończenie zbierania danych: XII 2014</p>
<p>Tenofovir DF With or Without Peginterferon for Chronic Hepatitis B (NCT01821794)</p>	<p>W toku (rekrutacja pacjentów)</p>	<p>Dorośli (≥18) z badania kohortowego HBRN, którzy ukończyli baseline, HBeAg pozytywne lub negatywne, HBsAg pozytywne, wyrównana czynność wątroby, bez HCC, pacjenci nigdy nieleczeni, ostatnio nieleczeni lub ograniczenie leczenia w przeszłości</p>	<p>31</p>	<p>Utrata HBsAg po 48 tyg. obserwacji po interwencji</p>	<p>Rozpoczęcie: III 2013 Zakończenie zbierania danych: XII 2017</p>
<p>Optimized Treatment and Regression of HBV-induced Liver Fibrosis (NCT01938781)</p>	<p>W toku (rekrutacja pacjentów)</p>	<p>Dorośli (18-65 lat) z wywołanym przez WZW B zwłóknieniem wątroby, HBeAg pozytywnym (HBV DNA >20 000 IU/ml) i negatywnym (HBV DNA > 2 000 IU/ml), nigdy nie leczeni</p>	<p>400</p>	<p>Regresja zwłóknienia wątroby wywołanego przez WZW B</p>	<p>Rozpoczęcie: VI 2013 Zakończenie zbierania danych: XII 2015</p>
<p>Optimized Treatment and Regression of HBV-induced Compensated Liver Cirrhosis (NCT01943617)</p>	<p>W toku (rekrutacja pacjentów)</p>	<p>Dorośli (18-65 lat) z wywołaną przez WZW B, wyrównaną marskością wątroby, HBeAg pozytywnym (HBV DNA >20 000 IU/ml) i negatywnym (HBV DNA > 2 000 IU/ml), nigdy nie leczeni</p>	<p>600</p>	<p>Niewyrównana marskość wątroby po 2 latach leczenia</p>	<p>Rozpoczęcie: VI 2013 Zakończenie zbierania danych: XII 2015</p>
<p>Optimized Treatment and Regression of HBV-induced Early Cirrhosis (NCT01938820)</p>	<p>W toku (rekrutacja pacjentów)</p>	<p>Dorośli (18-65 lat) z wywołaną przez WZW B, wczesną marskość wątroby, HBeAg pozytywnym (HBV DNA >20 000 IU/ml) i negatywnym (HBV DNA > 2 000 IU/ml), nigdy nie leczeni</p>	<p>200</p>	<p>Regresja marskości wątroby wołanej przez WZW B</p>	<p>Rozpoczęcie: VI 2013 Zakończenie zbierania danych: XII 2015</p>

<p>Baracle Tab. ® Versus Baraclude Tab.® for Patients With HBeAg Chronic Hepatitis B (NCT01913431)</p>	<p>W toku (rekrutacja pacjentów)</p>	<p>Dorośli (18-65 lat) z przewlekłym WZW B (HBeAg) przez ≥6 mies., pozytywny HBsAg, antygen HBeAg pozytywny lub negatywny, bez wcześniejszej terapii jakimkolwiek lekiem przeciwwirusowym, włączając interferon lub pegylowany interferon</p>	<p>116</p>	<p>Różnica poziomu HBV DNA (log10) z baseline</p>	<p>Rozpoczęcie: VII 2013 Zakończenie zbierania danych: VI 2014</p>
<p>Pegylated Interferon and Entecavir Combination in Chronic Hepatitis B (CHB) (Bangabandhu) (NCT01589952)</p>	<p>W toku (rekrutacja pacjentów)</p>	<p>Dorośli (20–65 lat) z przewlekłym WZWB oraz, HBsAg-pozytywni > 6 mies, HBeAg(+) lub HBeAg(-), nieleczeni doustnymi analogami nukleotydów, nieprzyjmujący IFN.</p>	<p>20</p>	<p>Ocena odpowiedzi wirusologicznej i biochemicznej po zastosowaniu interwencji złożonej z Pegylowanego Interferonu i Entecawiru</p>	<p>Rozpoczęcie: III 2012 Zakończenie zbierania danych: III 2013</p>
<p>A Study of the Safety and Efficacy of PEG-Intron™ Versus PEGASYS™ in Participants With Chronic Hepatitis B (P08450 AM1) (NCT01641926)</p>	<p>W toku (rekrutacja pacjentów)</p>	<p>Dorośli (≥18) z antygenem HBsAg pozytywnym przez ≥6 mies., HBeAg pozytywny i negatywny, waga ≥40 kg, nieleczeni</p>	<p>1 400</p>	<p>1. Odsetek pacjentów z HBeAg (+) osiągających serokonwersję HBeAg w 24 tyg. po leczeniu 2. Odsetek pacjentów z HBeAg (-) osiągających HBV DNA w surowicy <2000 IU/ml po 24 tyg. leczenia</p>	<p>Rozpoczęcie: XI 2012 Zakończenie zbierania danych: XI 2016</p>
<p>Telbivudine Renoprotective Effect in Patients With the HBV-related Liver Cirrhosis: a Randomized Controlled Trial (NCT01799486)</p>	<p>W toku (nie rekrutuje pacjentów)</p>	<p>Dorośli (18-75 lat) z związaną z WZW B marskością wątroby (wyrównana i niewyrównana), HBeAg pozytywne poziom HBV DNA ≥20 000 IU/ml, HBeAg negatywne poziom HBV DNA ≥2 000 IU/ml, eGFR z baseline <90 ml.min⁻¹.1.73m², wykluczani pacjenci którzy przyjęli AN w przeszłości, INF lub immunodulatory 6 mies. przed screeniengiem</p>	<p>300</p>	<p>1. Zmiana eGFR) i poziomu kreatyniny w surowicy w tygodniu 4, 12, 18, 24, 48, 72, 96 2. Zmiana czynności wątroby (ALB/GLB, ALT/AST, TB)</p>	<p>Rozpoczęcie: II 2013 Zakończenie zbierania danych: III 2015</p>

<p>Comparison Between Lamivudine and Entecavir Treatment in Patients (NUC115132) (NCT01627223)</p>	<p>W toku (rekrutacja pacjentów)</p>	<p>Dorośli (≥20 lat) z ciężkim zaostrzeniem (HBsAg), u których terapia AN jest rekomendowana, udokumentowane HBsAg dodatnie przez ≥6 mies. lub anty-HBc IgM negatywny, poziom HBV DNA ≥ 2 000 IU/ml, całkowity poziom bilirubiny ≥ 2 mg/d, ALT >10 razy górna granica normy, prawidłowa czynność wątroby (klirens kreatyniny ≥50 ml/min), bez terapii przeciwwirusowej dla HBV tj. interferon lub AN w ciągu 6 mies. przed rozpoczęciem leczenia</p>	<p>98</p>	<p>1. Całkowita przeżywalność w trakcie okresu obserwacji 2. Zmiana poziomu HBV DNA 3. Odsetek pacjentów z odpowiedzią HBV DNA 4. Zmiana poziomu ALT, AST i bilirubiny</p>	<p>Rozpoczęcie: VII 2012 Zakończenie zbierania danych: XII 2013</p>
<p>Combination Entecavir and Peginterferon Therapy in HBeAg-Positive Immune-Tolerant Adults With Chronic Hepatitis B (HBRN) (NCT01369199)</p>	<p>W toku (rekrutacja pacjentów)</p>	<p>Dorośli (18-40 lat) z badania kohortowego HBRN (NCT01263587), którzy ukończyli baseline, przewlekłe WZW B definiowane jako HBsAg w surowicy przez ≥24 tyg. przed randomizacją lub >1 HBsAg pozytywny i anty-HBc IgM negatywny, HBeAg w surowicy przez ≥24 tyg. przed randomizacją, nieleczeni przez ≥24 tyg. Ale <24 tyg. wcześniejszego leczenia i >24 tyg. wash-out włączeni, bez HCC</p>	<p>250</p>	<p>Porównanie skuteczności terapii skojarzonej z brakiem leczenia</p>	<p>Rozpoczęcie: V 2012 Zakończenie zbierania danych: V 2016</p>
<p>Combination Therapy of Pegylated Interferon Alfa-2a and Tenofovir Versus Tenofovir Monotherapy in Chronic Hepatitis B (HBRN) (NCT01369212)</p>	<p>W toku (rekrutacja pacjentów)</p>	<p>Dorośli (≥18 lat) z badania kohortowego HBRN (NCT01263587), którzy ukończyli baseline, HBeAg pozytywne lub negatywne, nieleczeni przez co najmniej 48 tyg., wyrównana czynność wątroby, bez HCC</p>	<p>376</p>	<p>Utrata powierzchniowego antygenu HBsAg</p>	<p>Rozpoczęcie: X 2012 Zakończenie zbierania danych: X 2018</p>

<p>Pegasys Plus Entecavir Versus Entecavir Versus Pegasys for Hepatitis B e Antigen-Negative Chronic Hepatitis B (NCT01925820)</p>	<p>W toku (rekrutacja pacjentów)</p>	<p>Dorośli (20-70 lat) z HBeAg pozytywnym przez ≥ 6 mies., poziom HBV DNA $> 10,000$ kopii/mL lub 2000 IU/mL, negatywne HBeAg na 3 mies. przed badaniem, nieleczeni lamiwudyna, te biwudyną i interferonem, terapia adefowirem, tenofowirem lub entekawirem zakończona 3 mies. przed włączeniem, wyrównana czynność wątroby, bez koinfekcji</p>	<p>540</p>	<p>Jednoczesne osiągnięcie HBsAg > 100 IU/mL i HBV DNA < 300 IU/mL w 144 tyg.</p>	<p>Rozpoczęcie: I 2013 Zakończenie zbierania danych: XII 2018</p>
<p>Combination or Sequential Therapy of Peginterferon Alfa-2a and Entecavir for Patients With Chronic Hepatitis B (NCT01906580)</p>	<p>W toku (rekrutacja pacjentów)</p>	<p>Dorośli (≥ 16 lat) z HBeAg pozytywnym przez ≥ 6 mies., poziom surowiczego HBV DNA $> 20\,000$ IU/ml, poziom ALT > 80 U/L i < 400 U/L, poziom TBIL < 34 μmol/L, wykluczani pacjenci przyjmujący terapię przeciwwirusową oraz immunosupresyjną 6 mies. przed włączeniem do badania</p>	<p>105</p>	<p>Serokonwersja HBeAg w 72 tyg.</p>	<p>Rozpoczęcie: VII 2011 Zakończenie zbierania danych: VII 2014</p>
<p>To Compare the Efficacy of Combined Tenofovir Plus Telbivudine vs Tenofovir Alone in Patients With Spontaneous Reactivation of Hepatitis B (NCT01732224)</p>	<p>W toku (rekrutacja pacjentów)</p>	<p>Dorośli (18-65) z reaktywacją przewlekłego WZW B (ALT > 5 razy powyżej górnej granicy normy oraz HBV DNA > 18000 IU/ml), bez terapii immunosupresyjnej/ cytotoksycznej, antywirusowej przez ≥ 12 mies.</p>	<p>80</p>	<p>1. Przeżywalność 2. Redukcja poziomu HBV DNA 3. Działania niepożądane związane z leczeniem</p>	<p>Rozpoczęcie: XI 2012 Zakończenie zbierania danych: VI 2014</p>
<p>A Study to Compare Efficacy and Safety of Tenofovir Used Alone or in Combination With Pegylated Interferon Alpha-2b in Participants With Chronic Hepatitis B and Elevated Alanine Aminotransferase (MK-4031-384) (NCT01727271)</p>	<p>Odwołane</p>	<p>Dorośli (≥ 18 lat) z przewlekłym WZW B przez ≥ 6 mies. lub WZW B w biopsji wątroby, wyrównana czynność wątroby, nieleczeni lub leczeni INF < 1 mies. na 6 mies. przed włączeniem do badania</p>	<p>0</p>	<p>1. Odsetek pacjentów z odpowiedzią terapeutyczną 2. Odsetek pacjentów z działaniami niepożądanymi 3. Utrata z powodu działań niepożądanych</p>	<p>Rozpoczęcie: VIII 2013 Zakończenie zbierania danych: VIII 2017</p>

<p>Tenofovir Alafenamide Versus Tenofovir Disoproxil Fumarate for Treatment of Hepatitis B e Antigen-Positive Hepatitis B (NCT 01940471)</p>	<p>W toku (rekrutacja pacjentów)</p>	<p>Dorośli (≥18 lat) z przewlekłym WZWB, HBeAg-pozytywni, poziom replikacji HBV DNA ≥20 000 IU/ml, nieleczeni lub leczeni doustnymi analogami nukleotydów <12 tyg., wcześniejsza terapia interferonem ≥6 mies. przed włączeniem do badania, prawidłowa czynność nerek, prawidłowe EKG</p>	<p>864</p>	<p>Odsetek pacjentów z HBV DNA <29 IU/ml w 48 tyg.</p>	<p>Rozpoczęcie: IX 2013 Zakończenie zbierania danych: V 2018</p>
<p>Tenofovir Alafenamide Versus Tenofovir Disoproxil Fumarate for Treatment of Hepatitis B e Antigen-Negative Hepatitis B (NCT01940341)</p>	<p>W toku (rekrutacja pacjentów)</p>	<p>Dorośli (≥18 lat) z przewlekłym WZWB, HBeAg-negatywni oraz pozytywni (screening), poziom replikacji HBV DNA ≥20 000 IU/ml w (screening), nieleczeni lub leczeni doustnymi analogami nukleotydów <12 tyg., wcześniejsza terapia interferonem ≥6 mies. przed włączeniem do badania, prawidłowa czynność nerek, prawidłowe EKG</p>	<p>390</p>	<p>Odsetek pacjentów z HBV DNA <29 IU/ml w 48 tyg.</p>	<p>Rozpoczęcie: IX 2013 Zakończenie zbierania danych: II 2018</p>
<p>Tenofovir in Chronic Hepatitis B With Mild ALT Elevation (NCT01522625)</p>	<p>W toku (rekrutacja pacjentów)</p>	<p>Dorośli (25–70 lat) z przewlekłym WZW B pozytywnym trwającym ≥6 mies. (HBsAg+), pozytywne lub negatywne surowicze HBeAg, poziom replikacji HBV DNA >2 000 IU/ml, ekspozycja na terapię przeciwwirusową HBV >12 mies.</p>	<p>160</p>	<p>Stopień zaawansowania stanu zapalnego i zwłóknienia tkanek wątroby (ocena wg systemu Knodell i Ishak)</p>	<p>Rozpoczęcie: I 2012 Zakończenie zbierania danych: XII 2015</p>
<p>Tenofovir Versus Lamivudine for Patients of Chronic Hepatitis B With Severe Acute Exacerbation (HBSAE) (NCT01848743)</p>	<p>W toku (rekrutacja pacjentów)</p>	<p>Dorośli (20–75 lat) z przewlekłym WZW B pozytywnym trwającym >6 mies., ALT >5 razy górna granica normy, poziom bilirubiny w surowicy >2mg/dl, pacjenci nie leczeni lekami przeciwwirusowymi przez >6 mies.</p>	<p>120</p>	<p>Przeżywalność (6 mies.) po rozpoczęciu terapii</p>	<p>Rozpoczęcie: IV 2013 Zakończenie zbierania danych: X 2016</p>

Przeszukanie 15.10.2013

2. FORMULARZE OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ

Tabela 11.
Formularz oceny wiarygodności badań w skali Jadad

Ocena w skali Jadad dla randomizowanych badań klinicznych			
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz oceniającego
Czy badanie opisano jako randomizowane?			
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepione?			
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu leczenia?			
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?			
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?			
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?			
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?			
Suma			

3. FORMULARZE DO EKSTRAKЦИИ DANYCH

Tabela 12.
Formularz ekstrakcji danych dotyczących charakterystyki badań

Badanie				
Cel badania				
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia		
Oceniane punkty końcowe				
Charakterystyka populacji				
Cecha populacji	Interwencja	Komparator	Łącznie	Różnica między gr.
Liczba pacjentów				
Wiek w latach średnia (\pm SD) [zakres]				
Odsetek kobiet				
Czas trwania choroby w latach				
Liczba rzutów w minionym roku				
Wynik w skali EDSS				
Wcześniejsze leczenie				
Interwencja i komparator				
Schemat badania				
Interwencje				
Kointerwencje				
Okres leczenia				
Okres obserwacji				
Metodyka				
Typ i podtyp badania wg AOTM				
Randomizacja				
Ukrycie kodu alokacji				
Zaślepienie				
Utrata z badania (%)				
Testowana hipoteza wyjściowa				
Metoda analizy wyników				
Oceniane punkty końcowe				
Ocena w skali Jadad				
Lokalizacja badania				
Sponsor badania				

Tabela 13.
Formularz ekstrakcji wyników z badań RCT dla punktów końcowych dychotomicznych

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Wartość p	Interwencja			Kontrola		
			N	n	%	N	n	%

Tabela 14.
Formularz ekstrakcji wyników z badań RCT dla punktów końcowych ciągłych

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Wartość p	Interwencja			Kontrola		
			N	Średnia	SD	N	Średnia	SD

4. ALGORYTMY WYKORZYSTANE W PORÓWNANIU POŚREDNIM METODĄ MTC

4.1. Algorytm zastosowany w modelu efektów stałych



4.2. Algorytm zastosowany w modelu efektów zmiennych





5. KWALIFIKACJA DONIESIEŃ NAUKOWYCH ODNOSZĄCYCH SIĘ DO TERAPII

Tabela 15.
Kwalifikacja danych naukowych odnoszących się do terapii

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego
	IB	Systematyczny przegląd literatury bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badania opisowe	IVA	Seria przypadków – badanie pretest/posttest
	IVB	Seria przypadków – badanie posttest
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

6. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ

ADV-437 (Marcellin 2003)				
Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, w grupach równoległych				
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia		
1. Wiek 16 – 65 r.ż 2. HBsAg(+) > 6 m-cy, HBeAg(+) z wyrównaną chorobą wątroby 3. HBV DNA > 106 kopii/ml 4. ALT = 1,2 – 10 x ULN, PT ≤ 1 s ponad normę, poziom albuminy w surowicy ≥ 3 g/dl, poziom bilirubiny całkowitej ≤ 2,5 mg/dl, poziom kreatyniny w surowicy ≤ 1,5 mg/dl, prawidłowe wartości morfologiczne krwi		1. Inne poważne choroby medyczne lub psychiatryczne, przeszczep szpiku kostnego lub organu, inne choroby wątroby, koinfekcja HCV, HDV, HIV, obecność guzów wątrobowych 2. Terapia lekami immunomodulującymi w tym interferonami o działaniu anty-HBV w ciągu ostatnich 6 m-cy przed rozpoczęciem badania, terapia kortykosteroidami systemowymi, immunosupresantami lub chemoterapeutykami, terapia AN trwająca > 12 m-cy AFP ≥ 50 ng/ml		
Charakterystyka populacji				
Cecha populacji	ADV 10	PLC	Łącznie	Różnica między gr.
Liczba pacjentów ^a	172	170	342	ND
Wiek w latach średnia (±SD) [zakres]	34 (11,2) [16; 65]	37 (11,8) [16; 66]	35	NS
Odsetek mężczyzn	76%	71%	74	NS
Status HBeAg (%)	dodatni: 100%	dodatni: 100%	dodatni: 100%	NS
HBV DNA [log ₁₀ kopii/ml] średnia (±SD)	8,25 (0,90)	8,12 (0,89)	8,19	NS
ALT [x ULN] średnia (±SD)	3,4 (4,0)	3,4 (3,1)	3,4	NS
Zwłóknienie wątroby średnia (±SD) [zakres]	1,64 (1,09) [0; 4]	1,83 (1,12) [0; 4]	1,73	NS
Zmiany martwiczo-zapalne ^c średnia (±SD) [zakres]	7,37 (2,75) [0; 14]	7,83 (2,89) [1; 14]	7,60	NS
Wcześniejsze leczenie AN (%)	bd	bd	bd	bd
Wcześniejsze leczenie IFN (%)	bd	bd	24%	NS
Interwencja i komparator				
Schemat badania	ADV vs PLC równoległe			
Interwencje	ADV: 10 mg/dobę			
Kointerwencje	bd			
Okres leczenia				
Okres obserwacji	48 tyg.			

ADV-437 (Marcellin 2003)	
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA
Randomizacja	Prawidłowa: randomizacja metodą permutowanych bloków, stratyfikacja: region geograficzny
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe
Zaślepienie	Podwójne: prawidłowe
Utrata z badania (%)	ADV: 1/172 (0,6%) PLC: 3/170 (1,8%) Przyczyny utraty opisane prawidłowo
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority
Metoda analizy wyników	Skuteczność: mITT/PP – pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku i/lub dla których były dostępne dane z biopsji sprzed rozpoczęcia terapii Bezpieczeństwo: mITT – pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku
Oceniane punkty końcowe	Odpowiedź histologiczna Odpowiedź wirusologiczna (PCR/ \geq 400 kopii/ml) Odpowiedź biochemiczna Odpowiedź serologiczna Bezpieczeństwo Lekooporność
Ocena w skali Jadad	5/5
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (międzynarodowe)
Sponsor badania	Gilead Sciences

a) Charakterystyka dotyczy 171 pacjentów (ADV) i 167 pacjentów (PLC).

b) Skala Knodell dotycząca zwióknienia.

c) Skala Knodell dotycząca zmian martwiczo-zapalnych.

ADV-438 (Hadziyannis 2003)	
Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, w grupach równoległych	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek 16 – 65 r.ż. 2. HBsAg(+) \geq 6 m-cy, HBeAg(-) z wyrównaną chorobą wątroby z HBeAb(+), nie wykrywalny HBeAg 3. HBV DNA \geq 105 kopii/ml 4. ALT = 1,5 – 15 x ULN, PT \leq 1 s normę, poziom albuminy w surowicy \geq 3 g/dl, poziom bilirubiny całkowitej \leq 2,5 mg/dl, poziom kreatyniny w surowicy \leq 1,5 mg/dl, prawidłowe wartości morfologiczne krwi 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Inne poważne choroby medyczne lub psychiatryczne, przeszczep szpiku kostnego lub innego narządu, inne choroby wątroby, koinfekcja HCV, HDV, HIV, obecność guzów wątrobowych 2. Terapia lekami immunomodulującymi w tym interferonami o działaniu anti-HBV w ciągu ostatnich 6 m-cy przed rozpoczęciem badania, terapia kortykosteroidami systemowymi, immunosupresantami lub chemoterapeutykami, terapia AN trwająca > 12 m-cy 3. AFP \geq 50 ng/ml

ADV-438 (Hadziyannis 2003)				
Charakterystyka populacji				
Cecha populacji	ADV	PLC	Łącznie	Różnica między gr.
Liczba pacjentów	123	62 ^a	185	ND
Wiek w latach średnia (±SD) [zakres]	46 (9,8) [18; 65]	45 (10,4) [22; 65]	46	NS
Odsetek mężczyzn	83%	82%	83	NS
Status HBeAg (%)	ujemny: 100%	ujemny: 100%	ujemny: 100%	NS
HBV DNA [log10 kopii/ml] średnia (±SD) [zakres]	6,9 (0,9) [3,67; 9,46]	6,9 (1,0) [4,42; 8,45]	6,9	NS
ALT [x ULN] średnia (±SD) [zakres]	3,5 (3,0) [0,7; 17,3]	3,6 (4,5) [0,7; 33,9]	3,5	NS
Zwłóknienie wątroby średnia (±SD) [zakres]	1,9 (1,2) ^b [0; 4]	1,8 (1,1) ^b [1; 4]	1,9	NS
Zmiany martwiczo-zapalne średnia (±SD) [zakres]	7,7 (2,7) ^c [1; 14]	7,1 (2,7) ^c [1; 12]	7,5	NS
Wcześniejsze leczenie AN (%)	LAM: 8% ^d FCV: 6%	LAM: 7% FCV: 11%	LAM: 8% FCV: 8%	NS
Wcześniejsze leczenie IFN (%)	39%	46%	41%	NS
Interwencja i komparator				
Schemat badania	ADV vs PLC równoległe			
Interwencje	ADV: 10 mg/dobę			
Kointerwencje	bd			
Okres leczenia				
Okres obserwacji	48 tyg.			

ADV-438 (Hadziyannis 2003)	
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA
Randomizacja	Prawidłowa: randomizacja metodą permutowanych bloków, stratyfikacja: region geograficzny
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe
Zaślepienie	Podwójne: brak opisu
Utrata z badania (%)	ADV: bd PLC: 1/62 (1,6%) Przyczyny utraty opisane prawidłowo
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority
Metoda analizy wyników	Skuteczność: mITT/PP – pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę i/lub dla których były dostępne dane z biopsji sprzed rozpoczęcia terapii Bezpieczeństwo: mITT – pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę
Oceniane punkty końcowe	Odpowiedź histologiczna Odpowiedź wirusologiczna (PCR/ ≥ 400 kopii/ml) Odpowiedź biochemiczna Odpowiedź serologiczna Bezpieczeństwo Lekooporność
Ocena w skali Jadad	4/5
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (międzynarodowe)
Sponsor badania	Gilead Sciences

- a) Charakterystyka dotyczy 61 pacjentów.
b) Skala Knodell dotycząca zwłóknienia.
c) Skala Knodell dotycząca zmian martwiczo-zapalnych.
d) Pacjenci otrzymywali więcej niż jeden typ leczenia.

CALM (Liaw 2004)	
Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, w grupach równoległych	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek > 16 r.ż. 2. HBsAg(+) ≥ 6 m-cy; HBeAg(+) lub HBeAg(-) ale z wykrywalnym HBV DNA w trakcie skriningu w biopsji wynik oceny stopnia zwłóknienia ≥ 4 w skali Ishak w trakcie skriningu lub w ciągu ostatnich 2 lat 	<ol style="list-style-type: none"> 1. HCC (zmiana w obrazie USG lub podwyższony poziom AFP w surowicy), niewyrównana choroba wątroby, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, koinfekcja HCV, HDV, HIV, inna choroba np. a kohlizm, niekontrolowana cukrzyca lub nowotwór 2. ALT > 10 x ULN, trzustkowa amylaza lub lipaza > 2 x ULN, podwyższony poziom kreatyniny w surowicy, Hb < 8 g/dl, WBC < 1500/mm³, PLT ≤ 50000/mm³ 3. Terapia lekami immunomodulującymi lub przewlekła terapia antywirusowa w ciągu ostatnich 6 m-cy przed rozpoczęciem badania, terapia LAM, udział w badaniu klinicznym w ciągu ostatnich 30 dni

Charakterystyka populacji				
Cecha populacji	LAM	PLC	Łącznie	Różnica między gr.
Liczba pacjentów	436	215	651	ND
Wiek w latach mediana [zakres]	43 [17; 74]	44 [22; 71]	-	NS
Odsetek mężczyzn	85%	85%	85%	NS
Status HBeAg (%)	bd	bd	dodatni: 58% ujemny: 42%	NS

CALM (Liaw 2004)				
HBV DNA [mEq/ml] mediana [zakres]	11,7 [< 0,7; 109,800]	21,5 [< 07; 4234]	-	NS
ALT [U/l] mediana [zakres]	70 [14; 959]	68 [7; 821]	-	NS
Zwłóknienie wątroby	bd	bd	bd	bd
Zmiany martwiczo-zapalne	bd	bd	bd	bd
Wcześniejsze leczenie AN (%)	bd	bd	bd	bd
Wcześniejsze leczenie IFN (%)	bd	bd	bd	bd
Interwencja i komparator				
Schemat badania	LAM vs PLC równolegle			
Interwencje	LAM: 100 mg/dobę			
Kointerwencje	bd			
Okres leczenia	32,4 mies.			
Okres obserwacji	bd			
Metodyka				
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA			
Randomizacja	bd			
Ukrycie kodu alokacji	bd			
Zaślepienie	Podwójne: brak opisu			
Utrata z badania (%)	52/651 (8%) Opis niepełny			
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority			
Metoda analizy wyników	ITT			
Oceniane punkty końcowe	Ryzyko występowania HCC Odpowiedź histologiczna Odpowiedź wirusologiczna (bDNA/ $\geq 0,7$ mEq/ml) Odpowiedź biochemiczna Odpowiedź serologiczna Bezpieczeństwo			
Ocena w skali Jadad	3/5			
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (międzynarodowe)			
Sponsor badania	Glaxo Smith Kline			

Chan 2007				
Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, w grupach równoległych				
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia		
1. Wiek > 18 r.ż. 2. HBsAg(+), HBeAg(-) ≥ 6 m-cy przed rozpoczęciem badania 3. ALT = 1,5 – 10 x ULN ≥ 2 razy w ciągu ostatnich 6 m-cy lub ALT > 1 x ULN ze wzrostami poziomu ALT > 200 IU/l w ciągu ostatnich 12 m-cy 4. HBV DNA > 105 kopii/ml		1. Koinfekcja HCV, HDV, HIV, HCC, niewyrównana choroba wątroby, komplikacje związane z marskością wątroby, poważne medyczne i psychiatryczne choroby 2. ALT > 10 x ULN, poziom kreatyniny w surowicy > 1,5 x ULN, poziom amylazy lub lipazy w surowicy > 2 x ULN, Hb < 11 g/dl, WBC < 3x10 ⁹ /l, PLT < 100 x 10 ⁹ /l, przeciwciała przeciwjądrowe > 1:160 3. Terapia immunosupresyjna, immunomodulująca lub lekami antywirusowymi w ciągu ostatnich 6 m-cy		
Charakterystyka populacji				
Cecha populacji	LAM	PLC	Łącznie	Różnica między gr.
Liczba pacjentów ^a	89	47	136	ND
Wiek w latach średnia (±SD) [zakres]	39 (10) [18; 58]	39 (11) [17; 63]	39	NS
Odsetek mężczyzn	84%	83%	84%	NS
Status HBeAg (%)	ujemny: 94%	ujemny: 94%	ujemny: 94%	NS
HBV DNA [log ₁₀ kopii/ml] średnia (±SD) [zakres]	5,7 (1,6) [2,0; 8,4]	5,6 (1,5) [2,0; 8,0]	5,7	NS
ALT [x ULN] średnia (±SD) [zakres]	2,1 (1,7) [0,2; 11,4]	2,6 (2,3) [0,4; 13,0]	2,3	NS
Zwłóknienie wątroby mediana [zakres]	2 [0; 6]	2 [0; 6]	-	NS
Zmiany martwiczo-zapalne mediana [zakres]	5 [1; 12]	5 [1; 10]	-	NS
Wcześniejsze leczenie AN (%)	bd	bd	bd	bd
Wcześniejsze leczenie IFN (%)	bd	bd	bd	bd
Interwencja i komparator				
Schemat badania	LAM vs PLC, równoległe			
Interwencje	LAM: 100 mg/dobę			
Kointerwencje	bd			
Okres leczenia	24 mies.			
Okres obserwacji	6 mies.			

Chan 2007	
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA
Randomizacja	Prawidłowa: randomizacja komputerowa, stratyfikacja: region geograficzny
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe
Zaślepienie	Podwójne: prawidłowe
Utrata z badania (%)	LAM: 36/89 (40,4%) PLC: 17/47 (36,2%) Przyczyny utraty opisane prawidłowo
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority
Metoda analizy wyników	Skuteczność: mITT/PP – pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę / pacjenci, dla których była dostępna kompletna dokumentacja Bezpieczeństwo: mITT – pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę
Oceniane punkty końcowe	Odpowiedź histologiczna Odpowiedź wirusologiczna (bDNA/ 0,5 -0,14 mEq/ml) Odpowiedź biochemiczna Odpowiedź serologiczna Bezpieczeństwo Lekooporność
Ocena w skali Jadad	5/5
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Chiny)
Sponsor badania	GalaxoSmithKline

a) Do badania zrandomizowano 139 pacjentów.

Dienstag 1999	
Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, w grupach równoległych	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek \geq 18 r.ż. 2. HBsAg(+) \geq 6 m-cy, HBeAg(+) \geq 1 m-ca 3. ALT = 1,3 – 10 x ULN \geq 3 m-cy 4. Przewlekłe WZW-B potwierdzone w biopsji wątroby oraz na podstawie wykrywalnego HBV DNA 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Koinfekcja HCV, HDV, HIV, inne choroby wątroby, wodobrzusze, krwotoki żyłaków, encefalopatia wątrobowa, 2. Terapia lekami antywirusowymi, immunomodulatorami, kortykosteroidami w ciągu ostatnich 6 m-cy 3. Poziom bilirubiny $>$ 2,5 mg/dl, PT $>$ 3 s ponad normę, poziom albuminy $<$ 3,5 g/dl, przeciwciała przeciwjadrowe $>$ 1:160, poziom kreatyniny $>$ 1,5 mg/dl, Hb $<$ 11 g/dl, WBC $<$ 3000/mm³, neutrofile $<$ 1500/mm³, PLT $<$ 100 000/mm³

Dienstag 1999				
Charakterystyka populacji				
Cecha populacji	LAM	PLC	Łącznie	Różnica między gr.
Liczba pacjentów^a	71	72	143	ND
Wiek w latach mediana [zakres]	40 [18; 73]	38 [20; 67]	-	NS
Odsetek mężczyzn	86%	80%	83%	NS
Status HBeAg (%)	dodatni: 100%	dodatni: 100%	dodatni: 100%	NS
HBV DNA [pg/ml] mediana [zakres]	102,2 [0,8; 1753]	56,5 [0,8; 653]	-	IS
ALT [U/l] mediana [zakres]	125 [46; 401]	135 [33; 592]	-	NS
Zwłóknienie wątroby	bd	bd	bd	bd
Zmiany martwiczo-zapalne	bd	bd	bd	bd
Wcześniejsze leczenie AN (%)	bd	bd	bd	bd
Wcześniejsze leczenie IFN (%)	bd	bd	bd	bd
Interwencja i komparator				
Schemat badania	LAM vs PLC, równoległe			
Interwencje	LAM: 100 mg/dobę			
Kointerwencje	bd			
Okres leczenia	52 tyg.			
Okres obserwacji	16 tyg.			

Dienstag 1999	
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA
Randomizacja	bd
Ukrycie kodu alokacji	bd
Zaślepienie	Podwójne: prawidłowe
Utrata z badania (%)	LAM: 5/71 (7%) PLC: 1/72 (1,4%) Opis niepełny
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority
Metoda analizy wyników	Skuteczność: mITT/PP – pacjenci spełniający kryteria włączenia (z analizy wykluczono pacjentów, dla których wyniki serologiczne i wirusologiczne różniły się pomiędzy okresem przesiewowym, a wynikami wyjściowymi po randomizacji) Bezpieczeństwo: mITT – pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku
Oceniane punkty końcowe	Odpowiedź histologiczna Odpowiedź wirusologiczna (bDNA/ ~1,6 pg/ml) Odpowiedź biochemiczna Odpowiedź serologiczna Bezpieczeństwo Lekooporność
Ocena w skali Jadad	3/5
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (USA)
Sponsor badania	Glaxo Wellcome, the Hepatitis Research Fund of Massachusetts General Hospital, and a Clinical Research Center grant from the National Institutes of Health

a) Charakterystyka dotyczy 66 pacjentów (LAM) i 61 pacjentów (PLC).

ETV-079 (EARLY 2009 / Leung 2009)	
Badanie randomizowane, w grupach równoległych	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> wiek > 16 r.ż. HBeAg(+) z przewlekłym WZW-B, wyrównaną chorobą wątroby ALT = 1.3 – 10 x ULN HBV DNA \geq 108 kopii/ml w trakcie skringu brak wcześniejszej terapii AN 	<ol style="list-style-type: none"> koinfekcja HCV, HDV, HIV, ostre zapalenie trzustki poziom kreatyniny w surowicy > 1,5 mg/dl, Hb < 10 g/l, PLT < 70 000/mm³

ETV-079 (EARLY 2009 / Leung 2009)				
Charakterystyka populacji				
Cecha populacji	ETV	ADV	Łącznie	Różnica między gr.
Liczba pacjentów ^a	35	34	69	ND
Wiek w latach średnia (SE)	37 (2,4)	32 (2,0)	35	NS
Odsetek mężczyzn	61%	66%	64%	NS
Status HBeAg (%)	dodatni: 100%	dodatni: 100%	dodatni: 100%	NS
HBV DNA [log ₁₀ kopii/ml] średnia (SE)	10,26 (0,35)	9,88 (0,22)	10,07	NS
ALT [x ULN] średnia (SE)	110,6 (14,6)	172,3 (37,0)	141,0	NS
Zwłóknienie wątroby	bd	bd	bd	bd
Zmiany martwiczo-zapalne	bd	bd	bd	bd
Wcześniejsze leczenie AN (%)	0	0	0	NS
Wcześniejsze leczenie IFN (%)	bd	bd	bd	bd
Interwencja i komparator				
Schemat badania	ETV vs ADV, równolegle			
Interwencje	ETV: 0,5 mg/dobę ADV: 10 mg/dobę			
Kointerwencje	bd			
Okres leczenia	52 tyg.			
Okres obserwacji	bd			
Metodyka				
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA			
Randomizacja	Brak opisu			
Ukrycie kodu alokacji	bd			
Zaślepienie	brak			
Utrata z badania (%)	ADV: 1/34 (2,9%) ETV: 2/35 (5,7%) Opis prawidłowy			
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority			
Metoda analizy wyników	Skuteczność: PP – wszyscy pacjenci otrzymujący terapię przez co najmniej 12 tygodni oraz posiadający wyjściowy pomiar HBV i wynik z 12 tygodnia terapii Bezpieczeństwo: ITT			
Oceniane punkty końcowe	Odpowiedź wirusologiczna (PCR/ ≥ 300 kopii/ml) Odpowiedź biochemiczna Odpowiedź serologiczna Bezpieczeństwo			
Ocena w skali Jadad	2/5			
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (międzynarodowe)			
Sponsor badania	Bristol-Myers Squibb			

a) Charakterystyka dotyczy 33 pacjentów (ETV) i 32 pacjentów (ADV).

ETV-022 (Chang 2006)				
Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, w grupach równoległych				
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia		
1. Wiek ≥ 16 r.ż. 2. HBsAg(+) ≥ 24 tyg. z potwierdzonym przewlekłym WZW-B w biopsji w ciągu ostatnich 52 tyg. przed rozpoczęciem badania oraz HBeAg(+) z wyrównaną funkcją wątroby definiowaną, jako: 3. bilirubina całkowita w surowicy $\leq 2,5$ mg/dl 4. PT ≤ 3 s ponad normę, INR $< 1,5$ 5. poziom albuminy w surowicy $\geq 3,0$ g/dl 6. brak w historii pacjenta krwawień z żyłaków lub encefalopatii wątrobowej 7. HBV DNA ≥ 3 MEq/ml w trakcie skringingu oraz wykrywalne ≥ 4 tyg. przed rozpoczęciem badania 8. ALT = 1,3 - 10 x ULN		1. Koinfekcja HCV, HDV, HIV, inna choroba wątroby 2. Terapia ETV, terapia LAM trwająca > 12 tyg., terapia INF α , tymozyną α lub innym lekiem antywirusowym o działaniu anty-HBV w ciągu ostatnich 24 tyg. przed rozpoczęciem badania 3. AFP > 100 ng/ml 4. W historii choroby: obecność wodobrzusza wymagającego stosowania diuretyków lub paracentezy		
Charakterystyka populacji				
Cecha populacji	ETV	LAM	Łącznie	Różnica między gr.
Liczba pacjentów ^a	357	358	715	ND
Wiek w latach średnia (\pm SD)	35 (13)	35 (13)	35	1,00
Odsetek mężczyzn	77%	74%	76%	0,26
Status HBeAg (%)	dodatni: 98%	dodatni: 99%	dodatni: 99%	0,55
HBV DNA [\log_{10} kopii/ml] średnia (\pm SD)	9,62 (2,01)	9,69 (1,99)	9,66	0,64
ALT [IU/l] średnia (\pm SD)	140,5 (114,3)	146,3 (132,3)	143,4	0,53
Zwłóknienie wątroby ^b średnia (\pm SD)	2,3 (1,27)	2,3 (1,29)	2,3	1,00
Zmiany martwiczo-zapalne ^c średnia (\pm SD)	7,8 (2,98)	7,7 (2,99)	7,8	0,67
Wcześniejsze leczenie AN (%)	LAM: 3%	LAM: 3%	LAM: 3%	1,00
Wcześniejsze leczenie IFN (%)	13%	13%	13%	1,00
Interwencja i komparator				
Schemat badania	ETV vs LAM, równoległe			
Interwencje	ETV: 0,5 mg/dobę LAM: 100 mg/dobę			
Kointerwencje	bd			
Okres leczenia ^d	52 tyg.			
Okres obserwacji	bd			

ETV-022 (Chang 2006)	
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA
Randomizacja	Prawidłowa: randomizacja metodą permutowanych bloków
krycie kodu alokacji	Prawidłowe
Zaślepienie	Podwójne: prawidłowe
Utrata z badania (%)	ETV: 16/357 (4,5%) LAM: 28/358 (7,8%) Opis prawidłowy
Testowana hipoteza wyjściowa	Najpierw przeprowadzono próby noninferiority, a po spełnieniu założeń tej analizy przeprowadzono analizę superiority
Metoda analizy wyników	mITT – wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku
Oceniane punkty końcowe	Odpowiedź histologiczna Odpowiedź wirusologiczna (PCR/ \geq 300 kopii/ml) Odpowiedź biochemiczna Odpowiedź serologiczna Bezpieczeństwo Lekooporność
Ocena w skali Jadad	4/5
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (międzynarodowe)
Sponsor badania	Bristol-Myers Squibb

a) Charakterystyka dotyczy 354 pacjentów (ETV) i 355 pacjentów (LAM).

b) Skala Ishak dotycząca zwłóknienia.

c) Skala Knodell dotycząca zmian martwiczo-zapalnych.

d) Wyniki badania podano dla 48 tyg.

ETV-023 (Yao 2007/2008)	
Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, w grupach równoległych	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek \geq 16 r.ż. 2. HBsAg(+) \geq 6 m-cy, z wyrównaną chorobą wątroby definiowaną jako: 3. bilirubina \leq 2,5 mg/dl, w stosunku \leq 1,5, 4. poziom albuminy \geq 3,0 g/dl 5. brak krwotoków z żyłaków, encefalopatii wątrobowej, wodobrzusza wymagającego diuretyków lub paracentezy 6. HBeAg(+) lub HBeAg(-) z HBeAb(+) 7. HBV DNA \geq 3,0 MEq/ml oraz obecność HBV DNA \geq 12 tyg. przed rozpoczęciem badania 8. ALT = 1,3 -10 x ULN w trakcie skriningu i przynajmniej raz w ciągu \geq 12 tyg. przed rozpoczęciem badania 	<ol style="list-style-type: none"> 1. koinfekcja HCV, HDV, HIV, inne choroby wątroby 2. terapia AN o aktywności anty-HBV trwająca > 12 tyg. lub innymi lekami anty-HBV w ciągu 24 tyg. przed rozpoczęciem badania 3. pacjenci stosujący tradycyjną terapię chińską lub terapię ziołową

ETV-023 (Yao 2007/2008)				
Charakterystyka populacji				
Cecha populacji	ETV	LAM	Łącznie	Różnica między gr.
Liczba pacjentów ^a	261	264	525	ND
Wiek w latach średnia (±SD)	bd	bd	30 (9)	NS
Odsetek mężczyzn	82%	83%	83%	NS
Status HBeAg (%)	dodatni: 87% ujemny: 13%	dodatni: 85% ujemny: 15%	dodatni: 86% ujemny: 14%	NS
HBV DNA [\log_{10} kopii/ml] średnia (±SD)	8,64 (0,99)	8,48 (1,12)	8,56	NS
ALT [U/l] średnia (±SD)	196 (140)	198 (180)	197	NS
Zwłóknienie wątroby	bd	bd	bd	bd
Zmiany martwiczo-zapalne	bd	bd	bd	bd
Wcześniejsze leczenie AN (%)	0%	0%	0%	NS
Wcześniejsze leczenie IFN (%)	14%	16%	15%	NS
Interwencja i komparator				
Schemat badania	ETV vs LAM, równolegle			
Interwencje	ETV: 0,5 mg/dobę LAM: 100 mg/dobę			
Kointerwencje	bd			
Okres leczenia	52 tyg.			
Okres obserwacji	24 tyg.			
Metodyka				
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA			
Randomizacja	Prawidłowa: metoda komputerowa; stratyfikacja: status HBeAg, ośrodki badawcze			
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe			
Zaślepienie	Podwójne: prawidłowe			
Utrata z badania (%)	ETV: 9/261 (3,4%) LAM: 13/264 (4,9%) Opis prawidłowy			
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority			
Metoda analizy wyników	mITT - pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę			
Oceniane punkty końcowe	Odpowiedź wirusologiczna (bDNA/ $\geq 0,7$ mEq/ml lub PCR/ ≥ 300 kopii/ml) Odpowiedź biochemiczna Odpowiedź serologiczna Bezpieczeństwo Lekooporność			
Ocena w skali Jadad	4/5			
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Chiny)			
Sponsor badania	Bristol-Myers Squibb			

a) Charakterystyka dotyczy 258 pacjentów (ETV) i 261 pacjentów (LAM).

ETV-027 (Lai 2006)				
Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, w grupach równoległych				
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia		
1. Wiek ≥ 16 r.ż. 2. HBsAg(+) ≥ 24 tyg. przed rozpoczęciem badania z potwierdzonym WZW-B w biopsji wątroby w ciągu ostatniego roku 3. HBeAg(-), HBeAb(+) z wyrównaną funkcją wątroby definiowaną jako: 4. poziom bilirubiny całkowitej w surowicy $\leq 2,5$ mg/dl 5. PT ≤ 3 s ponad normę lub INR $\leq 1,5$ 6. poziom albuminy w surowicy ≥ 3 g/dl 7. w historii choroby brak krwawień z żyłaków oraz encefalopatii wątrobowej 8. HBV DNA $\geq 0,7$ MEq/ml, wykrywalne ≥ 2 tyg. przed rozpoczęciem badania 9. ALT = 1,3 – 10 x ULN w trakcie skriningu		1. Koinfekcja HCV, HDV, HIV, inna choroba wątroby 2. Terapia INF α , tymozyną α innym lekiem antywirusowym o działaniu anti-HBV w ciągu 24 tyg. przed rozpoczęciem badania, terapia LAM trwająca > 12 tyg., terapia ETV 3. AFP > 100 ng/ml 4. W historii choroby: obecność wodobrzusza wymagającego zastosowania diuretyków lub paracentezy		
Charakterystyka populacji				
Cecha populacji	ETV	LAM	Łącznie	Różnica między gr.
Liczba pacjentów ^a	331	317	648	ND
Wiek w latach średnia (\pm SD)	44 (11)	44 (11)	44	1,00
Odsetek mężczyzn	76%	75%	76%	0,85
Status HBeAg (%)	ujemny: 99%	ujemny: 99%	ujemny: 99%	0,72
HBV DNA [\log_{10} kopii/ml] średnia (\pm SD)	7,6 (1,8)	7,6 (1,7)	7,6	1,00
ALT [IU/l] średnia (\pm SD)	141 (114,7)	143 (119,4)	142	0,83
Zwłóknienie wątroby ^b średnia (\pm SD)	2,4 (1,2)	2,5 (1,3)	2,5	0,31
Zmiany martwiczo-zapalne ^c średnia (\pm SD)	8,0 (2,7)	7,7 (2,8)	7,9	0,18
Wcześniejsze leczenie AN (%)	LAM: 3%	LAM: 4%	3%	0,51
Wcześniejsze leczenie IFN (%)	13%	12%	13%	0,91
Interwencja i komparator				
Schemat badania	ETV vs LAM, równoległe			
Interwencje	ETV: 0,5 mg/dobę LAM: 100 mg/dobę			
Kointerwencje	bd			
Okres leczenia	52 tyg.			
Okres obserwacji	24 ^d tyg.			

ETV-027 (Lai 2006)	
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA
Randomizacja	Brak opisu
Ukrycie kodu alokacji	bd
Zaślepienie	Podwójne: brak opisu
Utrata z badania (%)	ETV: 20/331 (6%) LAM: 21/317 (6,6%) Przyczyny utraty opisane prawidłowo
Testowana hipoteza wyjściowa	Najpierw przeprowadzono próby noninferiority, a po spełnieniu założeń tej analizy przeprowadzono analizę superiority
Metoda analizy wyników	mITT - pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę
Oceniane punkty końcowe	Odpowiedź histologiczna Odpowiedź wirusologiczna (PCR/ \geq 300 kopii/ml) Odpowiedź biochemiczna Odpowiedź serologiczna Bezpieczeństwo Lekooporność
Ocena w skali Jadad	2/5
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (międzynarodowe)
Sponsor badania	Bristol-Myers Squibb

- a) Charakterystyka dotyczy 325 pacjentów (ETV) i 313 pacjentów (LAM).
 b) Skala Ishak dotycząca zwłóknienia.
 c) skala Knodell dotycząca zmian martwiczo-zapalnych.
 d) Pacjenci z odpowiedzią na leczenie, którzy ukończyli leczenie w 48 tyg.

ETV-047 (Shindo 2009)	
Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, w grupach równoległych	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek: 20 – 75 r.ż. 2. HBsAg(+) > 24 tyg. lub IgM HBcAb(-) z potwierdzonym przewlekłym WZW-B 3. HBeAg(+) lub HBeAg(-) \geq 12 tyg. 4. HBV DNA \geq 143 pg/ml (Quantiplex – bDNA assay) lub \geq 107,6 kopii/ml (Roche Amplicor) \geq 2 tyg. przed rozpoczęciem badania i HBV DNA \geq 40 MEq/ml w trakcie skringingu 5. ALT = 1,25 – 10 x ULN 6. Wyrównana czynność wątroby z PT \leq 3 s ponad normę INR \leq 1,5; poziom albuminy w surowicy \geq 3,0 g/dl, bilirubina całkowita \leq 2,5 mg/dl 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Inne choroby wątroby np. autoimmunologiczne zapalenie wątroby, marskość wątroby, krwotoki z żyłaków, encefalopatia wątrobowa, wodobrzusze wymagające zastosowania diuretyków lub paracentezy 2. Poziom kreatyniny > 1,5 x ULN, Hb < 10,0 g/dl, PLT < 70 000/mm³, poziom granulocytów < 1500/mm³, AFP > 100 ng/ml 3. Terapia lekami immunosupresyjnymi, interferonami α/β lub lekami obecnie stosowanymi w terapii przewlekłego WZW-B w ciągu ostatnich 24 tyg. przed rozpoczęciem badania

ETV-047 (Shindo 2009)				
Charakterystyka populacji				
Cecha populacji	ETV	LAM	Łącznie	Różnica między gr.
Liczba pacjentów	34	34	68	ND
Wiek w latach średnia (±SD)	39,8 (10,4)	42,3 (12,6)	41,1	NS
Odsetek mężczyzn	67,6%	82,4%	75,0%	NS
Status HBeAg (%)	dodatni: 88,2% ujemny: 11,8%	dodatni: 91,2% ujemny: 8,8%	dodatni: 89,7% ujemny: 10,3%	NS
HBV DNA [log ₁₀ kopii/ml] średnia (±SD)	8,39 (0,73)	7,94 (0,83)	8,17	bd
ALT [IU/l] średnia (±SD)	142,4 (82,2)	185,0 (130,8)	163,7	bd
Zwłóknienie wątroby	bd	bd	bd	bd
Zmiany martwiczo-zapalne	bd	bd	bd	bd
Wcześniejsze leczenie AN (%)	0%	0%	0%	bd
Wcześniejsze leczenie IFN (%)	0%	0%	0%	bd
Interwencja i komparator				
Schemat badania	ETV vs LAM, równolegle			
Interwencje	ETV: 0,5 mg/dobę LAM: 100 mg/dobę			
Kointerwencje	bd			
Okres leczenia	24 tyg.			
Okres obserwacji	24 ^a tyg.			
Metodyka				
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA			
Randomizacja	Brak opisu			
Ukrycie kodu alokacji	bd			
Zaślepienie	Podwójne: prawidłowe			
Utrata z badania (%)	ETV: 1/34 (2,9%) LAM: 0/34 (0%) Przyczyny utraty opisane prawidłowo			
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority			
Metoda analizy wyników	Skuteczność: PP – pacjenci, którzy ukończyli badanie Bezpieczeństwo: ITT			
Oceniane punkty końcowe	Odpowiedź wirusologiczna (PCR/ ≥ 400 kopii/ml) Odpowiedź biochemiczna Odpowiedź serologiczna Bezpieczeństwo Lekooporność			
Ocena w skali Jadad	4/5			
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Japonia)			
Sponsor badania	Bristol-Myers Squibb			

a) Obejmuje pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia.

Kumar 2011				
Badanie randomizowane, w grupach równoległych				
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia		
<ol style="list-style-type: none"> 1. HBsAg(+) > 6 m-cy 2. HBV DNA > 105 kopii/ml 3. Trwale lub okresowo podwyższony poziom ALT / AST $\geq 2 \times$ ULN 4. Zapalenie wątroby potwierdzone biopsją 5. Negatywny wynik testu ciążowego u kobiet 6. Pacjenci nieleczeni antywirusowo 24 tyg. przed randomizacją 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Terapia IFN, lekami antywirusowymi lub immunosupresyjnymi 2. Obecność przeciwciał anti-HCV, HDV, HIV 3. Niewyrównana choroba wątroby 4. Nadużywanie alkoholu i/lub narkotyków w okresie 1 roku przed rozpoczęciem terapii 			
Charakterystyka populacji				
Cecha populacji	LAM	ADV	Łącznie	Różnica między gr.
Liczba pacjentów	15	15	30	ND
Wiek w latach średnia (\pmSD)	25,53 (9,23)	29,53 (6,67)	27,53 (8,67)	0,7
Odsetek mężczyzn	80%	60%	70%	0,2
Status HBeAg (%)	dodatni: 87%	dodatni: 87%	dodatni: 87%	bd
HBV DNA [kopii/ml] średnia (\pmSD) [zakres]	5,6x10 ¹⁰ \pm 2,1x10 ¹⁰ [8,3x10 ¹⁰ ; 8,7x10 ⁵]	4,8x10 ⁹ \pm 1,7x10 ¹⁰ [6,7x10 ¹⁰ ; 3,3x10 ⁵]	-	0,001
ALT [IU/l] średnia (\pmSD)	93 (8,5)	88,6	90,8	0,0001
Zwłóknienie wątroby średnia (\pmSD) [zakres]	2,8 (1,01) [2; 6]	3,53 (1,92) [2; 9]	3,17	0,53
Zmiany martwiczo-zapalne	bd	bd	bd	bd
Wcześniejsze leczenie AN (%)	bd	bd	bd	bd
Wcześniejsze leczenie IFN (%)	bd	bd	bd	bd
Interwencja i komparator				
Schemat badania	LAM vs ADV, równoległe			
Interwencje	LAM: 100 mg/dobę ADV: 10 mg/dobę			
Kointerwencje	bd			
Okres leczenia	24 tyg.			
Okres obserwacji	bd			

Kumar 2011	
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA
Randomizacja	bd
Ukrycie kodu alokacji	bd
Zaślepienie	bd
Utrata z badania (%)	0/30 (0%) Przyczyny utraty opisane prawidłowo
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority
Metoda analizy wyników	ITT
Oceniane punkty końcowe	Odpowiedź wirusologiczna (PCR) Odpowiedź serologiczna Bezpieczeństwo
Ocena w skali Jadad	2/5
Lokalizacja badania	1-ośrodkowe (Indie)
Sponsor badania	Ranbaxy

Lai 1998	
Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, w grupach równoległych	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek: 16 – 70 r.ż 2. HBsAg(+) i HBeAg (+) w trakcie skriningu oraz > 6 m-cy przed rozpoczęciem badania 3. ALT < 10 x ULN w trakcie skriningu i w ciągu ostatnich 3 m-cy przed rozpoczęciem badania 4. HBV DNA > 5 pg/ml 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pacjenci u których może dojść do spontanicznej serokonwersji, koinfekcja HCV, HDV, HIV, autoimmunologiczna choroba wątroby (przeciwciała przeciwjądrowe > 1:160) 2. Niewyrównana choroba wątroby zdefiniowana jako: <ol style="list-style-type: none"> 3. poziom bilirubiny w surowicy > 2,5 x ULN, 4. PT > 3 s 5. poziom albuminy < 3 g/dl lub 6. wodobrzusze, krwotoki z żyłaków, encefalopatia wątrobowa 7. Systemowa terapia antywirusowa, terapia lekami immunomodulującymi, środkami cytotoksycznymi, kortykosteroidami w ciągu ostatnich 6 m-cy lub LAM w ciągu ostatnich 3 m-cy

Charakterystyka populacji				
Cecha populacji	LAM	PLC	Łącznie	Różnica między gr.
Liczba pacjentów	143	73 ^a	216	ND
Wiek w latach mediana [zakres]	31 [16; 55]	29 [15; 67]	-	NS
Odsetek mężczyzn	74%	72%	73	NS
Status HBeAg (%)	dotadni: 100%	dotadni: 99%	dotadni: 100%	NS
HBV DNA [log ₁₀ kopii/ml] średnia (±SD)	1,80 (0,54)	1,85 (0,63)	1,82	0,08
ALT [x ULN] mediana [zakres]	1,5 [0; 15]	1,5 [0; 10]	-	NS
Zwłóknienie wątroby	bd	bd	bd	bd
Zmiany martwiczo-zapalne średnia (±SD)	8 (4)	8 (5)	8	NS

Lai 1998	
Wcześniejsze leczenie AN (%)	bd
Wcześniejsze leczenie IFN (%)	bd
Interwencja i komparator	
Schemat badania	LAM vs PLC, równolegle
Interwencje	LAM: 100 mg/dobę
Kointerwencje	bd
Okres leczenia	52 tyg.
Okres obserwacji	bd
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA
Randomizacja	Prawidłowa: randomizacja blokowa, stratyfikacja: stopień ciężkości WZW-B
Ukrycie kodu alokacji	bd
Zaślepienie	Podwójne: brak opisu
Utrata z badania (%)	LAM: 5/143 (3,5%) PLC: 4/73 (5,5%) Opis prawidłowy
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority
Metoda analizy wyników	Skuteczność: mITT – wszyscy pacjenci i/lub posiadający wynik z biopsji sprzed i po zakończeniu terapii Bezpieczeństwo: mITT - pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku
Oceniane punkty końcowe	Odpowiedź histologiczna Odpowiedź wirusologiczna Odpowiedź biochemiczna Odpowiedź serologiczna Bezpieczeństwo Lekooporność
Ocena w skali Jadad	3/5
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (międzynarodowe)
Sponsor badania	Glaxo Wellcome Research and Development

a) Charakterystyka dotyczy 72 pacjentów.

b) Skala Knodell dotycząca zmian martwiczo-zapalnych.

Lai 2002				
Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, w grupach równoległych				
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia		
1. Wiek ≥ 16 r.ż. 2. HBsAg(+) ≥ 24 tyg., HBeAg(+) ≥ 12 tyg. lub HBeAg(-) ale HBeAb(+) ≥ 12 tyg. przed randomizacją 3. HBV DNA ≥ 40 MEq/ml w dwóch oznaczeniach w ciągu ≥ 2 tyg. odstępach przed rozpoczęciem badania 4. ALT ≤ 10 x ULN (pacjenci z ALT w zakresie normy nie byli wykluczani z badania) 5. Wyrównana choroba wątroby definiowana jako: 6. PT ≤ 3 s ponad normę, 7. poziom albuminy w surowicy ≥ 3 g/dl, poziom bilirubiny w surowicy $\leq 2,5$ mg/dl		1. Koinfekcja HCV, HDV, HIV, inna poważna choroba, pancytopenia, nadużywanie alkoholu lub narkotyków 2. Terapia LAM trwająca ≥ 12 tyg., terapia IFN α lub terapia immunosupresyjna, tymozyną α lub AN w ciągu ostatnich 24 tyg. przed randomizacją		
Charakterystyka populacji				
Cecha populacji	ETV	LAM	Łącznie	Różnica między gr.
Liczba pacjentów	46	41	87	ND
Wiek w latach mediana [zakres]	30,5 [16; 68]	29,0 [16; 60]	-	NS
Odsetek mężczyzn	65%	85%	74%	NS
Status HBeAg (%)	dodatni: 78% ujemny: 22%	dodatni: 80% ujemny: 20%	dodatni: 79% ujemny: 21%	NS
HBV DNA [\log_{10} kopii/ml] średnia (\pm SD) [zakres]	8,1 [5,7; 9,4]	8,0 [3,7; 9,6]	8,1	NS
ALT [IU/l] mediana [zakres]	80,0 [15;409]	65,0 [11; 1521]	-	NS
Zwłóknienie wątroby	bd	bd	bd	bd
Zmiany martwiczo-zapalne	bd	bd	bd	bd
Wcześniejsze leczenie AN (%)	LAM: 0%	LAM: 2%	LAM: 1%	NS
Wcześniejsze leczenie IFN (%)	24%	19,5%	21,9%	NS
Interwencja i komparator				
Schemat badania	ETV vs LAM, równoległe			
Interwencje	ETV: 0,5 mg/dobę LAM: 100 mg/dobę			
Kointerwencje	bd			
Okres leczenia	24 tyg.			
Okres obserwacji	12 tyg.			

Lai 2002	
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA
Randomizacja	Prawidłowa: randomizacja komputerowa, stratyfikacja: status HBeAg, ośrodki badawcze
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe
Zaślepienie	Podwójne: brak opisu
Utrata z badania (%)	Brak opisu
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority
Metoda analizy wyników	Skuteczność: mITT/PP – pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę i/lub ukończyli badanie Bezpieczeństwo: mITT – pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę
Oceniane punkty końcowe	Odpowiedź wirusologiczna (bDNA/ $\geq 0,7$ mEq/ml) Odpowiedź biochemiczna Odpowiedź serologiczna Bezpieczeństwo
Ocena w skali Jadad	3/5
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (międzynarodowe)
Sponsor badania	Bristol-Myers Squibb

Lau 2005	
Badanie randomizowane, częściowo zaślepienie, w grupach równoległych	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> 1. HBsAg(+) i HBsAb(-) ≥ 6 m-cy 2. HBeAg(+) 3. HBV DNA > 500 000 kopii/ml 4. ALT > 1- ≤ 10 x ULN 5. W ciągu ostatnich 12 m-cy wynik biopsji potwierdzający WZW-B 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Niewyrównana choroba wątroby 2. Współistniejące ciężkie choroby psychiczne lub medyczne 3. Liczba neutrofilii < 1500/mm³ 4. Liczba płytek < 90 000/mm³ 5. Poziom kreatyniny > 1,5 x ULN 6. Uzależnienie od alkoholu i narkotyków w ciągu ostatniego roku przed rozpoczęciem badań 7. Koinfekcja HCV, HDV lub HIV 8. Terapia przeciwwirusowa w okresie 6 m-cy przed rozpoczęciem badań

Lau 2005				
Charakterystyka populacji				
Cecha populacji	LAM	PegIFNα2a + PLC	Łącznie	Różnica między gr.
Liczba pacjentów	272	271	543	ND
Wiek w latach średnia (±SD) [zakres]	31,6 (9,7) [17; 65]	32,5 (9,6) [18; 77]	32,1	NS
Odsetek mężczyzn	79%	79%	79%	NS
Status HBeAg (%)	dotadni: 100%	dotadni: 100%	dotadni: 100%	NS
HBV DNA [log ₁₀ kopii/ml] średnia (±SD) [zakres]	10,1 (2,0) [3,0; 16,0]	9,9 (2,1) [4,4; 16,1]	10,0	NS
ALT [IU/l] średnia (±SD) [zakres]	102,3 (78,4) [5,9-462,1]	114,6 (114,3) [11,4-1266,0]	108,4	NS
Zwłóknienie wątroby	bd	bd	bd	bd
Zmiany martwiczo-zapalne	bd	bd	bd	bd
Wcześniejsze leczenie AN (%)	LAM: 15%	LAM: 11%	13%	NS
Wcześniejsze leczenie IFN (%)	12%	11%	12%	NS
Interwencja i komparator				
Schemat badania	LAM vs PegIFNα2a +PLC			
Interwencje	LAM: 100 mg/dzień PegIFNα2a: 180 µg/tydzień			
Kointerwencje	bd			
Okres leczenia	48 tyg.			
Okres obserwacji	24 tyg.			
Metodyka				
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA			
Randomizacja	Prawidłowa: randomizacja komputerowa; stratyfikacja: region geograficzny, poziom ALT			
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe			
Zaślepienie	Brak			
Utrata z badania (%)	LAM: 42/272(15,4%) PegIFNα2a+ PLC: 28/271 (10,3%) Opis niepełny			
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority			
Metoda analizy wyników	Skuteczność: mITT – pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę Bezpieczeństwo: mITT – pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę i wykonano u nich ≥ 1 oceny profilu bezpieczeństwa			
Oceniane punkty końcowe	Odpowiedź histologiczna Odpowiedź wirusologiczna (PCR) Odpowiedź biochemiczna Odpowiedź serologiczna Bezpieczeństwo Lekooporność			
Ocena w skali Jadad	2/5			
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (międzynarodowe)			
Sponsor badania	Roche			

Marcellin 2004				
Badanie randomizowane, częściowo zaślepienie, w grupach równoległych				
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia		
<ol style="list-style-type: none"> 1. HBsAg(+) ≥ 6 m-cy 2. HBV DNA > 105 kopii/ml 3. HBeAg(-) i HBeAb(+) 4. ALT > 1- ≤10 x ULN 5. W ciągu ostatnich 24 m-cy wynik biopsji potwierdzający WZW-B 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Niewyrównana choroba wątroby 2. Współistniejące ciężkie choroby psychiczne lub medyczne 3. Liczba neutrofilii < 1500/mm³ 4. Liczba płytek < 90 000/mm³ 5. Poziom kreatyniny > 1,5 x ULN 6. Uzależnienie od alkoholu i narkotyków w ostatniego roku przed rozpoczęciem badań 7. Terapia przeciwwirusowa w okresie 6 m-cy przed rozpoczęciem badań 8. Koinfekcja HCV, HDV lub HIV 			
Charakterystyka populacji				
Cecha populacji	LAM	PegIFNα2a + PLC	Łącznie	Różnica między gr.
Liczba pacjentów	181	177	358	ND
Wiek w latach średnia (±SD) [zakres]	40 (11,1) [18-66]	40 (11,7) [18-71]	40	NS
Odsetek mężczyzn	86%	85%	86%	NS
Status HBeAg (%)	ujemny: 100%	ujemny: 100%	ujemny: 100%	NS
HBV DNA [log kopii/ml] średnia (±SD) [zakres]	7,24 (1,78) [2,8-13,0]	7,14 (1,84) [2,3-13,1]	7,19	NS
ALT [IU/l] średnia (±SD) [zakres]	105,7 (128,2) [9,8-1050,9]	94,4 (85,9) [10,2-507,8]	100,11	NS
Zwłóknienie wątroby	bd	bd	bd	bd
Zmiany martwiczo-zapalne	bd	bd	bd	bd
Wcześniejsze leczenie AN (%)	LAM: 5%	LAM: 4%	LAM: 5%	NS
Wcześniejsze leczenie IFN (%)	8%	6%	7%	NS
Interwencja i komparator				
Schemat badania	LAM vs PegIFNα2a + PLC			
Interwencje	LAM: 100 mg/dzień PegIFNα2a: 180 µg/tydzień			
Kointerwencje	bd			
Okres leczenia	48 tyg.			
Okres obserwacji	24 tyg.			

Marcellin 2004	
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA
Randomizacja	Prawidłowa: randomizacja komputerowa; stratyfikacja: region geograficzny, poziom ALT
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe
Zaślepienie	Brak
Utrata z badania (%)	LAM: 29/181 (16%) PegIFNα2a + PLC: 17/177 (9,6%) Opis niepełny
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority
Metoda analizy wyników	Skuteczność: mITT – pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku Bezpieczeństwo: mITT – pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku i wykonano u nich ≥ 1 oceny profilu bezpieczeństwa
Oceniane punkty końcowe	Odpowiedź histologiczna Odpowiedź wirusologiczna (PCR/ ≥ 400 kopii/ml) Odpowiedź biochemiczna Odpowiedź serologiczna Bezpieczeństwo Lekooporność
Ocena w skali Jadad	2/5
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (międzynarodowe)
Sponsor badania	Roche

Ren 2007	
Badanie randomizowane, w grupach równoległych	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> wiek: 19 – 68 r.ż. HBsAg(+) ≥ 24 tyg., HBeAg(+) z wyrównaną czynnością wątroby definiowaną jako: <ol style="list-style-type: none"> poziom bilirubiny ≤ 2,5 mg/dl, PT ≤ 3 s ponad normę lub INR ≤ 1:5, poziom albumin w surowicy ≥ 3,0 g/dl ALT = 1.3 – 10 x ULN, wykrywalny poziom HBV DNA ≥ 4 tyg. przed skringiem pacjenci w historii choroby bez krwotoków z żylaków lub encefalopatii wątrobowej 	<ol style="list-style-type: none"> koinfekcja HCV, HDV, HIV, inne choroby wątroby, krwotoki z żylaków lub encefalopatia wątrobowa wodobrzusze wymagające zastosowania diuretyków lub paracentezy terapia interferonami, tymozyną α, lekami antywirusowymi o aktywności anty-HBV w ciągu ostatnich 24 tyg., terapia LAM > 12 tyg., terapia ETV, ADV AFP > 100 ng/ml

Ren 2007				
Charakterystyka populacji				
Cecha populacji	ETV	LAM	Łącznie	Różnica między gr.
Liczba pacjentów	21	21	42	ND
Wiek w latach średnia (SE)	33 (10)	31 (12)	32	NS
Odsetek mężczyzn	57%	52%	55%	NS
Status HBeAg (%)	dodatni: 100%	dodatni: 100%	dodatni: 100%	NS
HBV DNA [\log_{10} kopii/ml] średnia (SE)	8,52 (1,02)	8,49 (1,10)	8,51	NS
ALT [\times ULN] średnia (SE)	211,2 (144,7)	201,6 (178,2)	206,4	NS
Zwłóknienie wątroby	bd	bd	bd	bd
Zmiany martwiczo-zapalne	bd	bd	bd	bd
Wcześniejsze leczenie AN (%)	0%	0%	0%	bd
Wcześniejsze leczenie IFN (%)	bd	bd	bd	bd
Interwencja i komparator				
Schemat badania	ETV vs LAM, równolegle			
Interwencje	ETV: 0,5 mg/dobę LAM: 100 mg/dobę			
Kointerwencje	bd			
Okres leczenia	48 tyg.			
Okres obserwacji	bd			
Metodyka				
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA			
Randomizacja	Brak opisu			
Ukrycie kodu alokacji	bd			
Zaślepienie	Brak opisu			
Utrata z badania (%)	ETV: 0/21 (0%) LAM: 1/21 (4,8%) Przyczyny utraty opisane prawidłowo			
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority			
Metoda analizy wyników	ITT			
Oceniane punkty końcowe	Odpowiedź wirusologiczna Odpowiedź biochemiczna Odpowiedź serologiczna Bezpieczeństwo			
Ocena w skali Jadad	2/5			
Lokalizacja badania	1-ośrodkowe (Chiny)			
Sponsor badania	bd			

Tassopoulos 1999				
Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, w grupach równoległych				
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia		
1. Wiek: 16 – 70 r.ż. 2. HBsAg(+), HBeAg(-) z HBeAb(+) ≥ 6 m-cy przed rozpoczęciem badania 3. HBV DNA ≥ 2,5 pg/ml w czasie skriningu i obecność HBV DNA ≥ 3 m-cy przed rozpoczęciem badania 4. ALT ≥ 1,5 i < 10 x ULN w trakcie skriningu i ≥ 1 w ciągu ostatnich 3 m-cy przed rozpoczęciem badania.		1. Koinfekcja HCV, HDV, HIV, autoimmunologiczne zapalenie wątroby (przeciwciała przeciwjądrowe > 1:160), niewyrównana choroba wątroby definiowana jako: 2. poziom bilirubiny w surowicy > 2,5 x ULN 3. PT > 3 s 4. poziom albuminy surowicy < 3 g/dl 5. obecność w historii choroby wodobrzusza, krwotoków z żyłaków lub encefalopatii wątrobowej 6. Terapia LAM w ciągu ostatnich 30 dni lub lekami antywirusowymi, immunomodulatorami, środkami cytotoksycznymi, kortykosteroidami w trakcie 6 m-cy skriningu, dozwolona terapia IFN przed skriningiem		
Charakterystyka populacji				
Cecha populacji	LAM	PLC	Łącznie	Różnica między gr.
Liczba pacjentów	60	65 ^a	125	ND
Wiek w latach mediana [zakres]	42 [24; 65]	44 [17; 63]	43 [17; 65]	NS
Odsetek mężczyzn	83%	77%	80%	NS
Status HBeAg (%)	ujemny: 98%	ujemny: 98%	ujemny: 98%	NS
HBV DNA [pg/ml] mediana [zakres]	255,0 [1,3; 18,000]	95,5 [1,3; 3,900]	170,0 [1,3; 18,000]	NS
ALT [x ULN] mediana [zakres]	3,2 [0,6; 16,4]	3,3 [0,7; 12,5]	3,2 [0,6; 16,4]	NS
Zwłóknienie wątroby	bd	bd	bd	bd
Zmiany martwiczo-zapalne mediana [zakres]	5 [1; 9]	7 [2; 10]	5 [1; 10]	NS
Wcześniejsze leczenie AN (%)	bd	bd	bd	bd
Wcześniejsze leczenie IFN (%)	bd	bd	bd	bd
Interwencja i komparator				
Schemat badania	LAM vs PLC, równolegle			
Interwencje	LAM: 100 mg			
Kointerwencje	bd			
Okres leczenia	26 ^b tyg.			
Okres obserwacji	bd			

Tassopoulos 1999	
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA
Randomizacja	Prawidłowa: randomizacja komputerowa
Ukrycie kodu alokacji	Tak
Zaślepienie	Podwójne: prawidłowe
Utrata z badania (%)	LAM: bd PLC: 5/65 (7,7%) Opis niepełny
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority
Metoda analizy wyników	Skuteczność: mITT – pacjenci z potwierdzonym HBsAg > 6 m-cy przed okresem przesiewowym Bezpieczeństwo: ITT
Oceniane punkty końcowe	Odpowiedź wirusologiczna (bDNA) Odpowiedź serologiczna Bezpieczeństwo Lekooporność
Ocena w skali Jadad	4/5
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (międzynarodowe)
Sponsor badania	Glaxo Smith Kline Research and Development

a) Charakterystyka dotyczy 64 pacjentów.

b) Wyniki badania podano dla 24 tyg.

TDF-102 (Marcellin 2008)	
Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, w grupach równoległych	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek: 18 – 69 r.ż. 2. HBsAg(+) ≥ 6 m-cy, HBeAg(-) z wyrównaną chorobą wątroby 3. Zmiany martwiczo-zapalne ≥ 3 w skali Knodell 4. ALT > 1 x ULN ale < 10 x ULN 5. HBV DNA > 105 kopii/ml 6. Terapia jakimkolwiek AN < 12 tyg. albo terapia LAM lub FTC przynajmniej 12 tyg. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Koinfekcja HCV, HDV, HIV, HCC, niewyrównana choroba lub niewydolność wątroby 2. Klirens kreatyniny < 70 ml/min, Hb < 8 g/dl, neutrofile < 1000/mm³,

TDF-102 (Marcellin 2008)				
Charakterystyka populacji				
Cecha populacji	TDF	ADV	Łącznie	Różnica między gr.
Liczba pacjentów^a	250	125	375	ND
Wiek w latach średnia (±SD)	44 (10,6)	43 (10,0)	44	NS
Odsetek mężczyzn	77%	78%	77	NS
Status HBeAg (%)	ujemny: 100%	ujemny: 100%	ujemny: 100%	NS
HBV DNA [log₁₀ kopii/ml] średnia (±SD)	6,86 (1,31)	6,98 (1,27)	6,90	NS
ALT [IU/ml] średnia (±SD)	127,5 (101,21)	163,6 (146,02)	139,5	NS
Zwłóknienie wątroby^b średnia (±SD)	2,3 (1,21)	2,4 (1,23)	2,3	NS
Zmiany martwiczo-zapalne^c średnia (±SD)	7,8 (2,44)	7,9 (2,18)	7,8	NS
Wcześniejsze leczenie AN (%)	LAM lub FTC: 17%	LAM lub FTC: 18%	LAM lub FTC: 17%	NS
Wcześniejsze leczenie IFN (%)	17%	18%	17%	NS
Interwencja i komparator				
Schemat badania	TDF vs ADV, równoległe			
Interwencje	TDF: 300 mg/dobę ADV: 10 mg/dobę			
Kointerwencje	bd			
Okres leczenia	48 tyg.			
Okres obserwacji	bd			

TDF-102 (Marcellin 2008)	
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA
Randomizacja	Prawidłowa: randomizacja permutowanymi blokami z zastosowaniem IVRS, stratyfikacja: region geograficzny, wcześniejsze leczenie
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe
Zaślepienie	Podwójne: brak opisu
Utrata z badania (%)	TDF: 16/250 (6,4%) ADV: 11/125 (8,8%) Przyczyny utraty opisane prawidłowo
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority
Metoda analizy wyników	mITT/PP – pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku
Oceniane punkty końcowe	Odpowiedź histologiczna Odpowiedź wirusologiczna (PCR/ \geq 169 kopii/ml) Odpowiedź biochemiczna Odpowiedź serologiczna Bezpieczeństwo Lekooporność
Ocena w skali Jadad	4/5
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Europa, Ameryka Pn., Australia i Nowa Zelandia)
Sponsor badania	Gilead Sciences

- a) Do badania zrandomizowano 375 pacjentów.
b) Skala Knodell dotycząca zwłóknienia.
c) Skala Knodell dotycząca zmian martwiczo-zapalnych.

TDF-103 (Marcellin 2008)	
Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, w grupach równoległych	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek: 18 – 69 r.ż. 2. HBsAg(+) \geq 6 m-cy, HBeAg(+) z wyrównaną chorobą wątroby 3. Zmiany martwiczo-zapalne \geq 3 w skali Knodell 4. ALT $>$ 2 x ULN ale $<$ 10 x ULN 5. HBV DNA $>$ 106 kopii/ml 6. Terapia jakimkolwiek AN $<$ 12 tyg. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Koinfekcja HCV, HDV, HIV, HCC, niewyrównana choroba lub niewydolność wątroby 2. Klirens kreatyniny $<$ 70 ml/min, Hb $<$ 8 g/dl, neutrofile $<$ 1000/mm³

TDF-103 (Marcellin 2008)				
Charakterystyka populacji				
Cecha populacji	TDF	ADV	Łącznie	Różnica między gr.
Liczba pacjentów^a	176	90	266	ND
Wiek w latach średnia (±SD)	34 (11,0)	34 (12,0)	34	NS
Odsetek mężczyzn	68%	71%	69%	NS
Status HBeAg (%)	dodatni: 100%	dodatni: 100%	dodatni: 100%	NS
HBV DNA [log10kopii/ml] średnia (±SD)	8,64 (1,076)	8,88 (0,930)	8,72	NS
ALT [IU/ml] średnia (±SD)	142 (102,81)	155 (121,49)	146	<0,05
Zwłóknienie wątroby^b średnia (±SD)	2,3 (1,23)	2,4 (1,19)	2,3	NS
Zmiany martwiczo-zapalne^c średnia (±SD)	8,3 (2,14)	8,3 (2,27)	8,3	NS
Wcześniejsze leczenie AN (%)	LAM lub FTC: 5%	LAM lub FTC: 1%	LAM lub FTC: 4%	NS
Wcześniejsze leczenie IFN (%)	17%	14%	16%	NS
Interwencja i komparator				
Schemat badania	TDF vs ADV, równoległe			
Interwencje	TDF: 300 mg/dobę ADV: 10 mg/dobę			
Kointerwencje	bd			
Okres leczenia	48 tyg.			
Okres obserwacji	bd			

TDF-103 (Marcellin 2008)	
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA
Randomizacja	Prawidłowa: randomizacja permutowanymi blokami z zastosowaniem IVRS, stratyfikacja: region geograficzny, poziom ALT
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe
Zaślepienie	Podwójne: brak opisu
Utrata z badania (%)	TDF: 19/176 (10,8%) ADV: 11/90 (12,2%) Przyczyny utraty opisane prawidłowo
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority
Metoda analizy wyników	mITT/PP – pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę
Oceniane punkty końcowe	Odpowiedź histologiczna Odpowiedź wirusologiczna (PCR/ \geq 169 kopii/ml) Odpowiedź biochemiczna Odpowiedź serologiczna Bezpieczeństwo Lekooporność
Ocena w skali Jadad	4/5
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Europa, Ameryka Pn., Australia i Nowa Zelandia)
Sponsor badania	Gilead Sciences

a) Do badania zrandomizowano 272 pacjentów.

b) Skala Knodell dotycząca zwióknienia.

c) skala Knodell dotycząca zmian martwiczo-zapalnych.

Yao 2009a/2000	
Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, w grupach równoległych	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek: 16 – 65 r.ż. 2. HBsAg(+), HBeAg(+) i wykrywalne HBV DNA w ciągu ostatnich 6 m-cy przed rozpoczęciem badania 3. ALT < 10 x ULN w ciągu ostatnich 3 m-cy przed rozpoczęciem badania 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Koinfekcja HCV, HDV, HIV, niewyrównana choroba wątroby, zahamowanie czynności szpiku kostnego 2. Przeciwciała przeciwjadrowe > 1:20, poziom kreatyniny > 1,5 x ULN 3. Terapia lekami antywirusowymi lub immunomodulatorami w ciągu ostatnich 6 m-cy

Yao 2009a/2000				
Charakterystyka populacji				
Cecha populacji	LAM	PLC	Łącznie	Różnica między gr.
Liczba pacjentów ^a	329	110	439	ND
Wiek w latach mediana	30	30	30	NS
Odsetek mężczyzn	74%	70%	73%	NS
Status HBeAg (%)	dodatni: 100%	dodatni: 100%	dodatni: 100%	NS
HBV DNA [mEq/ml] mediana [zakres]	1455 [4; 16447]	1326 [4; 19548]	1437 [4; 19548]	NS
ALT [x ULN] mediana [zakres]	1,0 [0,2; 17,3]	1,0 [0,3; 6,7]	1,0 [0,2; 17,3]	NS
Zwłóknienie wątroby średnia (±SD) [zakres]	bd	bd	bd	bd
Zmiany martwiczo-zapalne średnia (±SD) [zakres]	bd	bd	bd	bd
Wcześniejsze leczenie AN (%)	bd	bd	bd	bd
Wcześniejsze leczenie IFN (%)	bd	bd	bd	bd
Interwencja i komparator				
Schemat badania	LAM vs PLC, równolegle			
Interwencje	LAM: 100 mg/dobę			
Kointerwencje	bd			
Okres leczenia	12 tyg.			
Okres obserwacji	bd			
Metodyka				
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA			
Randomizacja	brak opisu			
Ukrycie kodu alokacji	bd			
Zaślepienie	Podwójne: brak opisu			
Utrata z badania (%)	LAM: 7/329 (2,1%) PLC: 3/110 (2,7%) Opis niepełny			
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority			
Metoda analizy wyników	mITT – pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku			
Oceniane punkty końcowe	Odpowiedź wirusologiczna (bDNA/ $\geq 1,6$ pg/ml) Odpowiedź biochemiczna Odpowiedź serologiczna Bezpieczeństwo Lekooporność			
Ocena w skali Jadad	2/5			
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Chiny)			
Sponsor badania	Glaxo-Smith Kline Pharmaceutical Corporation			

Jiang 2012a				
Badanie randomizowane, w grupach równoległych				
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia			
1. Pacjenci nowo zdiagnozowani z chronicznym wirusowym zapaleniem wątroby typu B, nie leczeni NUC, interferonem ani jakąkolwiek terapią opartą na cytokinach.	1. Autoimmunologiczne zapalenie wątroby lub inne choroby wymagające terapii korynkosteroidami, lekami immunosupresyjnymi lub chemioterapeutykami, 2. Nadużywanie alkoholu (≥ 80 g/dzień powyżej jednego miesiąca), 3. Kobiety z dodatnim oznaczeniem HCG, 4. Koinfekcja wirusem zapalenia wątroby typu A, C, D lub E w okresie poprzedzającym włączenie do badania, 5. Zdiagnozowane HCC, 6. HBV DNA $< 10^4$ kopii/ml w przypadku pacjentów HBeAg (-), HBV DNA $< 10^5$ kopii w przypadku pacjentów HBeAg(+).			
Charakterystyka populacji				
Cecha populacji	ETV	ADV	Łącznie	Różnica między gr.
Liczba pacjentów ^a	72	69 ^a	141	NS
Wiek w latach średnia (\pm SD) [zakres]	36 [19; 70]	36 [17; 58]	bd	NS
Odsetek mężczyzn	81%	90%	85%	NS
Status HBeAg (%)	dodatni: 72,2% ujemny: 27,8%	dodatni: 63,6% ujemny: 36,4%	dodatni: 68,09% ujemny: 31,91%	NS
HBV DNA [\log_{10} kopii/ml] średnia (\pm SD)	7,47 (0,182) dodatni: 7,63 (0,223) ujemny: 7,04 (0,307)	7,65 (0,205) dodatni: 8,08 (0,221) ujemny: 6,85 (0,361)	7,59 (0,21) dodatni: 7,83 (0,32) ujemny: 6,94 (0,35)	NS
ALT [IU/l] średnia (\pm SD)	173,85 (17,68)	185,17 (20,83)	179,26 (20)	NS
Zwłóknienie wątroby ^b średnia (%)	2,8	4,5	3,61	NS
Zmiany martwiczo-zapalne średnia (\pm SD) [zakres]	bd	bd	bd	bd
Wcześniejsze leczenie AN (%)	0%	0%	0%	-
Wcześniejsze leczenie IFN (%)	0%	0%	0%	-
Interwencja i komparator				
Schemat badania	ADV vs ETV równoległe			
Interwencje	ADV: 10 mg/dobę ETV: 0,5 mg/dobę			
Kointerwencje	brak			
Okres leczenia				
Okres obserwacji	96 tyg			

Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA
Randomizacja	Prawidłowa: randomizacja komputerowa
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe
Zaślepienie	brak
Utrata z badania (%)	ADV: 3/69 (4%) ETV: bd Przyczyny utraty opisane prawidłowo
Testowana hipoteza wyjściowa	Non-inferiorityty
Metoda analizy wyników	ITT
Oceniane punkty końcowe	Odpowiedź wirusologiczna (spadek HBV DNA w surowicy 1logIU/ml) Odpowiedź biochemiczna Odpowiedź serologiczna
Ocena w skali Jadad	3/5
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe (Chiny)
Sponsor badania	bd

a) Charakterystyka dotyczy 66 pacjentów.

b) Odsetek pacjentów, u których doszło do zwłóknienia.

He 2012	
Badanie randomizowane, w grupach równoległych.	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek 30-60 r.ż, 2. HBeAg(+) ≥ 6 msc, 3. HBV DNA > 105 kopii/ml, 4. Oznaczenie ALT powyżej normy (2-10 razy) w przeciągu jednego miesiąca przed przystąpieniem do badania, 5. Pacjenci nie przyjmujący terapii przeciwwirusowej. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. HCC, 2. Potwierdzona klinicznie niewyrównana czynność wątroby, 3. Klirans kreatyninowy < 70ml/min, 4. Koinfekcja HCV, HAV, HEV, HDV, HIV, choroby autoimmunologiczne, 5. Oznaczenie ALT powyżej normy > 10 krotne, 6. Zazywanie leków nefrotoksycznych, 7. Współistniejące choroby psychiczne lub medyczne.

He 2012					
Charakterystyka populacji					
Cecha populacji	LAM+ADV	ADV	LAM	Łącznie	Różnica między gr.
Liczba pacjentów	50	50	50	150	bd
Wiek w latach średnia (±SD)	39,6 (7,2)	38,6 (6,6)	38,9 (6,7)	39,03 (6,81)	NS
Odsetek mężczyzn	76%	70%	72%	73%	NS
Status HBeAg (%)	dodatni: 100%	dodatni: 100%	dodatni: 100%	dodatni: 100%	NS
HBV DNA [\log_{10} kopii/ml] średnia (±SD) [zakres]	8,3 (0,8)	8,1 (0,7)	8,2 (0,9)	8,2 (0,8)	NS
ALT [\times ULN] średnia (±SD)	5,2 (2,2)	5,3 (2,2)	4,5 (2,1)	5 (2,18)	NS
Zwłóknienie wątroby średnia (±SD) [zakres]	bd	bd	bd	bd	bd
Wcześniejsze leczenie AN (%)	0%	0%	0%	0%	bd
Wcześniejsze leczenie IFN (%)	0%	0%	0%	0%	bd
Interwencja i komparator					
Schemat badania	ADV, LAM, LAM+ADV równolegle				
Interwencje	ADV:10 mg/dzień LAM:100 mg/dzień LAM (100mg/dzień)+ADV10mg/dzień), z możliwością przejścia na monoterapię ADV w trakcie 12-24 tygodnia badania :				
Kointerwencje	bd				
Okres leczenia					
Okres obserwacji	96 tyg				
Metodyka					
Typ i podtyp badania wg AOTM	II A				
Randomizacja	Prawidłowa, z zastosowaniem tablic liczb losowych				
Ukrycie kodu alokacji	bd				
Zaślepienie	bd				
Utrata z badania (%)	9% Przyczyny utraty opisane prawidłowo				
Testowana hipoteza wyjściowa	Niedotyczy				
Metoda analizy wyników	PP				
Oceniane punkty końcowe	Odpowiedź wirusologiczna Odpowiedź serologiczna Odpowiedź biochemiczna Lekooporność Bezpieczeństwo				
Ocena w skali Jadad	3/5				
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Chiny)				
Sponsor badania	brak				

Chen 2012a				
Badanie randomizowane, w grupach równoległych				
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia		
1. HBsAg(+)>6 msc, 2. Podwyższony poziom ALT >2 razy powyżej górnej granicy normy, 3. HBV DNA >2*10 ⁴ kopii/ml, 4. Pacjenci nie leczeni wcześniej analogami nukleozydów ani interferonem, lub zażywali je >2 lat przed przystąpieniem do badania.		1. Ciąża lub laktacja, 2. Inne schorzenia, które wykluczały zastosowanie badanych interwencji.		
Charakterystyka populacji				
Cecha populacji	ETV	ADV	Łącznie	Różnica między gr.
Liczba pacjentów	18	19	37	NS
Wiek w latach średnia (±SD)	45,3 (6,5)	42,4 (8,4)	43,81 (7,58)	NS
Odsetek mężczyzn (%)	72,2%	73,7%	73%	NS
Status HBeAg (%)	dodatni: 94,4% ujemny: 5,6%	dodatni: 84,2% ujemny: 15,8%	dodatni: 89% ujemny: 11%	NS
HBV DNA [*10 ⁵ IU/ml] mediana (rozstęp kwartylny)	1,11 (0,01; 3,76)	4,13 (0,003; 6,05)	bd	NS
ALT [U/l] mediana (rozstęp kwartylny)	42,5 (30; 100)	44 (28; 77)	bd	NS
Zwłóknienie wątroby ^b średnia (%)	bd	bd	bd	bd
Zmiany martwiczo-zapalne średnia (±SD) [zakres]	bd	bd	bd	bd
Wcześniejsze leczenie AN (%)	bd	bd	bd	bd
Wcześniejsze leczenie IFN (%)	bd	bd	bd	bd
Interwencja i komparator				
Schemat badania	ETV vs ADV, równoległe			
Interwencje	ETV: 0,5 mg/dobę ADV: 10 mg/dobę			
Kointerwencje	bd			
Okres leczenia				
Okres obserwacji	96 tyg			

Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA
Randomizacja	brak opisu metody
Ukrycie kodu alokacji	bd
Zaślepienie	bd
Utrata z badania (%)	0%
Testowana hipoteza wyjściowa	Niedotyczy
Metoda analizy wyników	ITT
Oceniane punkty końcowe	Odpowiedź wirusologiczna Odpowiedź serologiczna Odpowiedź biochemiczna Bezpieczeństwo
Ocena w skali Jadad	2/5
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe (Chiny)
Sponsor badania	Experimental Research Center of the 2 nd Affiliated Hospital of Harbin Medical University

7. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ

7.1. Wyniki badań klinicznych włączonych do analizy skuteczności i bezpieczeństwa

Tabela 16.
Szczegółowe wyniki analizy skuteczności dla porównania bezpośredniego tenofowiru z adefowirem

Badanie	Okres interwencji	Definicja punktu końcowego	Status HBeAg	TDF	ADV	Wartość p z badania	RR / RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	Jadad
				n/N (%)	n/N (%)					
Zanik HBV DNA										
TDF-102	12 tyg.	<400 kopii/ml	ujemny	133/250 (53%)	35/125 (28%)	<0,001	1,90 [1,40; 2,58]	0,25 [0,15; 0,35]	4 [3; 7]	4/5
TDF-102	24 tyg.		ujemny	212/250 (85%)	62/125 (50%)	<0,001	1,71 [1,42; 2,06]	0,35 [0,25; 0,45]	3 [3; 4]	4/5
TDF-102	48 tyg.		ujemny	233/250 (93%)	79/125 (63%)	<0,001	1,47 [1,28; 1,69]	0,30 [0,21; 0,39]	4 [3; 5]	4/5
TDF-103	12 tyg.		dodatni	22/176 (12%)	0/90 (0%)	<0,001	23,14 [1,42; 377,05]	0,13 [0,07; 0,18]	9 [6; 14]	4/5
TDF-103	24 tyg.		dodatni	86/176 (49%)	2/90 (2%)	<0,001	21,99 [5,54; 87,29]	0,47 [0,39; 0,55]	3 [2; 3]	4/5
TDF-103	48 tyg.		dodatni	134/176 (76%)	12/90 (13%)	<0,001	5,71 [3,35; 9,73]	0,63 [0,53; 0,72]	2 [2; 2]	4/5
I-rzędowy punkt końcowy										
TDF-102	48 tyg.	↓ o ≥2 pkt. w skali Knodell'a bez pogorszenia w skali włóknienia oraz HBV-DNA <400 kopii/ml	ujemny	177/250 (71%)	61/125 (49%)	<0,001	1,45 [1,19; 1,77]	0,22 [0,12; 0,32]	5 [4; 9]	4/5
TDF-103	48 tyg.		dodatni	117/176 (66%)	11/90 (12%)	<0,001	5,44 [3,10; 9,56]	0,54 [0,45; 0,64]	2 [2; 3]	4/5

Badanie	Okres interwencji	Definicja punktu końcowego	Status HBeAg	TDF	ADV	Wartość p z badania	RR / RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	Jadad
				n/N (%)	n/N (%)					
HBsAg serokonwersja										
TDF-102	48 tyg.	bd	ujemny	0/250 (0%)	0/125 (0%)	bd	nd	nd	nd	4/5
TDF-103	48 tyg.	bd	dodatni	2/158 (1%)	0/82 (0%)	bd	2,61 [0,13; 53,74]	0,01 [-0,01; 0,04]	NS	4/5
Normalizacja ALT										
TDF-102	48 tyg.	bd	ujemny	180/236 (76%)	91/118 (77%)	0,86	0,99 [0,88; 1,12]	-0,01 [-0,10; 0,08]	NS	4/5
TDF-103	48 tyg.	bd	dodatni	115/169 (68%)	49/90 (54%)	0,03	1,25 [1,01; 1,55]	0,14 [0,01; 0,26]	8 [4; 88]	4/5
Poprawa histologiczna										
TDF-102	48 tyg.	↓ o ≥2 pkt. w skali Knodell'a bez pogorszenia w skali włóknienia	ujemny	181/250 (72%)	86/125 (69%)	0,29	1,05 [0,91; 1,21]	0,04 [-0,06; 0,13]	NS	4/5
TDF-103	48 tyg.		dodatni	131/176 (74%)	61/90 (68%)	0,32	1,10 [0,93; 1,30]	0,07 [-0,05; 0,18]	NS	4/5
Działania niepożądane ogółem										
TDF-102; TDF-103	48 tyg.	bd	mix	317/426 (74%)	158/215 (73%)	bd	1,01 [0,92; 1,12]	0,01 [-0,06; 0,08]	NS	4/5
Utrata z badania z powodu działań niepożądanych										
TDF-102; TDF-103	48 tyg.	bd	mix	5/426 (1%)	3/215 (1%)	bd	0,84 [0,20; 3,49]	-0,002 [-0,02; 0,02]	NS	4/5
Działania niepożądane stopnia 2-4										
TDF-102; TDF-103 2008	48 tyg.	-	mix	128/426 (30%)	68/215 (32%)	bd	0,95 [0,74; 1,21]	-0,02 [-0,09; 0,06]	NS	4/5
Biegunka										
TDF-102; TDF-103 2008	48 tyg.	-	mix	28/426 (7%)	11/215 (5%)	bd	1,28 [0,65; 2,53]	0,01 [-0,02; 0,05]	NS	4/5

Badanie	Okres interwencji	Definicja punktu końcowego	Status HBeAg	TDF	ADV	Wartość p z badania	RR / RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	Jadad
				n/N (%)	n/N (%)					
Ból gardłowo-krtaniowy										
TDF-102; TDF-103 2008	48 tyg.	-	mix	15/426 (4%)	11/215 (5%)	bd	0,69 [0,32; 1,47]	-0,02 [-0,05; 0,02]	NS	4/5
Ból głowy										
TDF-102; TDF-103 2008	48 tyg.	-	mix	55/426 (13%)	30/215 (14%)	bd	0,93 [0,61; 1,40]	-0,01 [-0,07; 0,05]	NS	4/5
Ból górnej partii brzucha										
TDF-102; TDF-103 2008	48 tyg.	-	mix	30/426 (7%)	11/215 (5%)	bd	1,38 [0,70; 2,69]	0,02 [-0,02; 0,06]	NS	4/5
Ból pleców										
TDF-102; TDF-103 2008	48 tyg.	-	mix	30/426 (7%)	10/215 (5%)	bd	1,51 [0,75; 3,04]	0,02 [-0,01; 0,06]	NS	4/5
Ból proceduralny										
TDF-102; TDF-103 2008	48 tyg.	-	mix	16/426 (4%)	12/215 (6%)	bd	0,67 [0,32; 1,40]	-0,02 [-0,05; 0,02]	NS	4/5
Ciężkie działania niepożądane										
TDF-102; TDF-103	48 tyg.	bd	mix	27/426 (6%)	14/215 (7%)	bd	0,97 [0,52; 1,82]	-0,002 [-0,04; 0,04]	NS	4/5
Ciężkie działania niepożądane związane z interwencją										
TDF-102; TDF-103 2008	48 tyg.	-	mix	7/426 (2%)	5/215 (2%)	bd	0,71 [0,23; 2,20]	-0,01 [-0,03; 0,02]	NS	4/5
Infekcje górnych dróg oddechowych										
TDF-102; TDF-103 2008	48 tyg.	-	mix	13/426 (3%)	11/215 (5%)	bd	0,60 [0,27; 1,31]	-0,02 [-0,05; 0,01]	NS	4/5
Nudności										
TDF-102;	48 tyg.	-	mix	40/426 (9%)	6/215 (3%)	IS	3,36	0,07	15,15	4/5

Badanie	Okres interwencji	Definicja punktu końcowego	Status HBeAg	TDF	ADV	Wartość p z badania	RR / RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	Jadad
				n/N (%)	n/N (%)					
TDF-103 2008							[1,45; 7,81]	[0,03; 0,10]	[9,86; 32,67]	
Skoki ALT o ciężkim nasileniu związane z przyjmowaną interwencją										
TDF-102; TDF-103 2008	48 tyg.	-	mix	6/426 (1%)	4/215 (2%)	bd	0,76 [0,22; 2,65]	-0,00 [-0,03; 0,02]	NS	4/5
Skoki ALT										
TDF-102; TDF-103	48 tyg.	> 10 x ULN i o 2 x wartość początkowa	mix	11/426 (3%)	4/215 (2%)	bd	1,39 [0,45; 4,31]	0,01 [-0,02; 0,03]	NS	4/5
Skoki ALT stopnia 3										
TDF-102; TDF-103 2008	48 tyg.	-	mix	13/426 (3%)	2/215 (1%)	bd	3,28 [0,75; 14,41]	0,02 [0,0004; 0,04]	47,14 [23,82; 2258,15]	4/5
Skoki ALT stopnia 4										
TDF-102; TDF-103 2008	48 tyg.	-	mix	11/426 (3%)	4/215 (2%)	bd	1,39 [0,45; 4,31]	0,01 [-0,02; 0,03]	NS	4/5
Toksyczna miopatia o ciężkim nasileniu związana z przyjmowaną interwencją										
TDF-102; TDF-103 2008	48 tyg.	-	mix	0/426 (0%)	1/215 (0%)	bd	0,17 [0,01; 4,12]	-0,01 [-0,02; 0,01]	NS	4/5
Trombocytopenia o ciężkim nasileniu związana z przyjmowaną interwencją										
TDF-102; TDF-103 2008	48 tyg.	-	mix	1/426 (0%)	0/215 (0%)	bd	1,52 [0,06; 37,10]	0,00 [-0,01; 0,01]	NS	4/5
Zapalenie nosogardzieli										
TDF-102; TDF-103 2008	48 tyg.	-	mix	42/426 (10%)	24/215 (11%)	bd	0,88 [0,55; 1,42]	-0,01 [-0,06; 0,04]	NS	4/5
Zawroty głowy										
TDF-102; TDF-103 2008	48 tyg.	-	mix	24/426 (6%)	7/215 (3%)	bd	1,73 [0,76; 3,95]	0,02 [-0,01; 0,06]	NS	4/5

Badanie	Okres interwencji	Definicja punktu końcowego	Status HBeAg	TDF	ADV	Wartość p z badania	RR / RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	Jadad
				n/N (%)	n/N (%)					
Zmęczenie										
TDF-102; TDF-103 2008	48 tyg.	-	mix	36/426 (8%)	16/215 (7%)	bd	1,14 [0,65; 2,00]	0,01 [-0,03; 0,05]	NS	4/5
Zgon										
TDF-102; TDF-103 2008	48 tyg.	-	mix	0/426 (0%)	0/215 (0%)	bd	0,506 [0,010; 25,406]	-0,001 [-0,008; 0,006]	NS	4/5

Tabela 17.
Szczegółowe wyniki analizy klinicznej dotyczące zaniku HBV DNA dla porównania adefowiru z placebo

Badanie	Okres interwencji	Definicja punktu końcowego	Status HBeAg	ADV	PLC	Wartość p z badania	RR / RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	Jadad
				n/N (%)	n/N (%)					
Zanik HBV DNA										
ADV-437	48 tyg.	<400 kopii/ml	dodatni	36/171 (21%)	0/167 (0%)	<0,001	71,30 [4,41; 1152,34]	0,21 [0,15; 0,27]	5 [4; 7]	5/5
ADV-438	48 tyg.		ujemny	63/123 (51%)	0/61 (0%)	<0,001	63,50 [4,00; 1009,28]	0,51 [0,42; 0,60]	2 [2; 3]	4/5

Tabela 18.
Szczegółowe wyniki analizy klinicznej dotyczące zaniku HBV DNA dla porównania adefowiru z lamiwudyną

Badanie	Okres interwencji	Definicja punktu końcowego	Status HBeAg	ADV	LAM	Wartość p z badania	RR/RB	RD	NNT/NNH	Jadad
				n/N (%)	n/N (%)		[95% CI]	[95% CI]	[95% CI]	
Zanik HBV DNA										
He 2012	12 tyg.	<1000 kopii/ml	dodatni	0/50 (0%)	18/50 (36%)	bd	0,03 [0,00; 0,44]	-0,36 [-0,50; -0,22]	2 [2; 4]	3/5
He 2012	24 tyg.		dodatni	0/50 (0%)	37/50 (74%)	<0,001	0,01 [0,00; 0,21]	-0,74 [-0,87; -0,61]	1 [1; 1]	3/5
He 2012	48 tyg.		dodatni	15/50 (29%)	40/50 (79%)	IS	0,37 [0,24; 0,59]	-0,50 [-0,67; -0,33]	2 [1; 3]	3/5
He 2012	96 tyg.		dodatni	25/50 (49%)	33/50 (66%)	NS	0,76 [0,54; 1,07]	-0,16 [-0,35; 0,03]	NS	3/5
Kumar 2011	24 tyg.	bd	dodatni	4/15 (27%)	2/15 (13%)	bd	2,00 [0,43; 9,32]	0,13 [-0,15; 0,42]	NS	2/5

Tabela 19.
Szczegółowe wyniki analizy klinicznej dotyczące zaniku HBV DNA dla porównania entekawiru z adefowirem

Badanie	Okres interwencji	Definicja punktu końcowego	Status HBeAg	ETV	ADV	Wartość p z badania	RR / RB	RD	NNT	Jadad
				n/N (%)	n/N (%)		[95% CI]	[95% CI]	[95% CI]	
Zanik HBV DNA										
EARLY	12 tyg.	<300 kopii/ml	dodatni	4/33 (12%)	3/32 (9%)	bd	1,29 [0,31; 5,33]	0,03 [-0,12; 0,18]	NS	2/5
EARLY	24 tyg.		dodatni	15/33 (45%)	4/32 (13%)	bd	3,64 [1,35; 9,79]	0,33 [0,12; 0,53]	4 [2; 9]	2/5
EARLY	48 tyg.		dodatni	19/33 (58%)	6/32 (19%)	bd	3,07 [1,41; 6,69]	0,39 [0,17; 0,60]	3 [2; 6]	2/5

Tabela 20.
Szczegółowe wyniki analizy klinicznej dotyczące zaniku HBV DNA dla porównania entekawiru z lamiwudyną

Badanie	Okres interwencji	Definicja punktu końcowego	Status HBeAg	ETV	LAM	Wartość p z badania	RR / RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	Jadad
				n/N (%)	n/N (%)					
Zanik HBV DNA										
ETV-022	24 tyg.		dodatni	94/331 (28%)	59/322 (18%)	bd	1,55 [1,16; 2,07]	0,10 [0,04; 0,17]	10 [7; 28]	4/5
ETV-022	48 tyg.		dodatni	236/354 (67%)	129/355 (36%)	<0,001	1,83 [1,57; 2,14]	0,30 [0,23; 0,37]	4 [3; 5]	4/5
ETV-023	48 tyg.		dodatni	116/225 (52%)	83/221 (38%)	bd	1,37 [1,11; 1,70]	0,14 [0,05; 0,23]	8 [5; 21]	4/5
ETV-023	48 tyg.	< 300 kopii/ml	ujemny	31/33 (94%)	29/40 (73%)	bd	1,30 [1,05; 1,60]	0,21 [0,05; 0,37]	5 [3; 19]	4/5
ETV-023	48 tyg.		mix	197/258 (76%)	112/261 (43%)	< 0,0001	1,78 [1,52; 2,08]	0,33 [0,26; 0,41]	3 [3; 4]	4/5
ETV-027	24 tyg.		ujemny	153/316 (48%)	114/302 (38%)	bd	1,28 [1,07; 1,54]	0,11 [0,03; 0,18]	10 [6; 35]	2/5
ETV-027	48 tyg.		ujemny	293/325 (90%)	225/313 (72%)	< 0,001	1,25 [1,16; 1,36]	0,18 [0,12; 0,24]	6 [5; 9]	2/5
ETV-047	22 tyg.	↓ DNA o $\geq 2\log_{10}$ kopii/ml lub < 400 kopii/ml	dodatni	32/32 (100%)	32/33 (97%)	bd	1,03 [0,95; 1,12]	0,03 [-0,05; 0,11]	NS	4/5
Lai 2002	22 tyg.	< 0,7MEq/ml	mix	11/43 (26%)	7/40 (18%)	bd	1,46 [0,63; 3,40]	0,08 [-0,09; 0,26]	NS	3/5
Ren 2007	12 tyg.		dodatni	5/21 (26%)	4/21 (18%)	bd	1,25 [0,39; 4,02]	0,05 [-0,20; 0,30]	NS	2/5
Ren 2007	24 tyg.	Brak detekcji za pomocą PCR	dodatni	11/21 (52%)	8/21 (36%)	<0,0001	1,38 [0,70; 2,72]	0,14 [-0,16; 0,44]	NS	2/5
Ren 2007	48 tyg.		dodatni	15/21 (71%)	8/21 (38%)	<0,0001	1,88 [1,02; 3,45]	0,33 [0,05; 0,62]	3 [2; 21]	2/5

Tabela 21.
Szczegółowe wyniki analizy klinicznej dotyczące zaniku HBV DNA dla porównania lamiwudyny z placebo

Badanie	Okres interwencji	Definicja punktu końcowego	Status HBeAg	LAM	PLC	Wartość p z badania	RR / RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	Jadad
				n/N (%)	n/N (%)					
Zanik HBV DNA										
Chan 2007	104 tyg.	< 100 kopii/ml	ujemny	23/89 (26%)	3/47 (6%)	0,006	4,05 [1,28; 12,79]	0,19 [0,08; 0,31]	6 [4; 13] (NNT)	5/5
Dienstag 1999	12 tyg.	< 1,6 pg/ml	dodatni	42/58 (72%)	4/64 (6%)	bd	11,59 [4,43; 30,32]	0,66 [0,53; 0,79]	2 [2; 2] (NNT)	3/5
Dienstag 1999	24 tyg.		dodatni	44/59 (75%)	10/59 (17%)	bd	4,40 [2,45; 7,89]	0,58 [0,43; 0,72]	2 [2; 3] (NNT)	3/5
Dienstag 1999	48 tyg.		dodatni	30/54 (56%)	17/64 (27%)	bd	2,09 [1,30; 3,35]	0,29 [0,12; 0,46]	4 [3; 9] (NNT)	3/5
Dienstag 1999	52 tyg.		dodatni	28/63 (44%)	11/69 (16%)	<0,001	2,79 [1,52; 5,12]	0,29 [0,13; 0,44]	4 [3; 8] (NNT)	3/5
Lai 1998	52 tyg.		<1,6 pg/ml	dodatni	95/140 (68%)	11/70 (16%)	bd	4,32 [2,48; 7,52]	0,52 [0,41; 0,64]	2 [2; 3] (NNT)
Tassopoulos 1999	24 tyg.	<2,5 pg/ml = 708 kopii/ml	ujemny	15/54 (28%)	11/54 (20%)	bd	1,36 [0,69; 2,69]	0,07 [-0,09; 0,23]	NS	4/5
Yao 2009	12 tyg.	<1,6 pg/ml = 450 kopii/ml	dodatni	269/293 (92%)	14/99 (14%)	<0,001	6,49 [3,99; 10,56]	0,78 [0,70; 0,85]	2 [2; 2] (NNT)	2/5

7.2. Wyniki badań obserwacyjnych włączonych do analizy skuteczności

Tabela 22.
Szczegółowe wyniki analizy skuteczności dla porównania tenofowiru z entekawirem

Badanie	Okres interwencji [mies.]	Definicja punktu końcowego	TDF	ETV	Wartość p z badania	RR / RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
			n/N (%)	n/N (%)				
Zanik HBV DNA								
Koklu 2013 (ITT) [1]	3	<400 kopii/ml	25/72 (34,7)	34/77 (44,2)	bd	0,79 [0,52; 1,18]	-0,09 [-0,25; 0,06]	NS
Koklu 2013 (PP) [1]	3		25/48 (52,1)	34/58 (58,6)	bd	0,89 [0,63; 1,26]	-0,07 [-0,26; 0,12]	NS
Horner 2012 [2, 3]	3	<54 kopii/ml	30/50 (60)	27/62 (43)	0,05	1,38 [0,96; 1,98]	0,16 [-0,02; 0,35]	NS
Koklu 2013 (ITT) [1]	6	<400 kopii/ml	47/72 (65,3)	48/77 (62,3)	bd	1,05 [0,82; 1,33]	0,03 [-0,12; 0,18]	NS
Koklu 2013 (PP) [1]	6		47/59 (79,7)	48/60 (80)	bd	1,00 [0,83; 1,19]	-0,00 [-0,15; 0,14]	NS
Horner 2012 [2, 3]	6	<54 kopii/ml	38/50 (76)	46/62 (74)	bd	1,02 [0,83; 1,27]	0,02 [-0,14; 0,18]	NS
Koklu 2013 (ITT) [1]	12	<400 kopii/ml	59/72 (81,9)	63/77 (81,8)	bd	1,00 [0,86; 1,16]	0,00 [-0,12; 0,13]	NS
Koklu 2013 (PP) [1]	12		59/64 (92,2)	63/68 (92,6)	bd	1,00 [0,90; 1,10]	-0,00 [-0,09; 0,09]	NS
Dogan 2011 [4]	12		27/36 (75)	13/19 (68)	0,89	1,10 [0,77; 1,57]	0,07 [-0,19; 0,32]	NS
Guzelbulut 2012 [5]	12		13/14 (92,9)	19/19 (100)	bd	0,92 [0,77; 1,11]	-0,07 [-0,25; 0,11]	NS
Altinbas 2012 [6]	12	<50 kopii/ml	20/22 (90,9)	14/16 (87,5)	bd	1,04 [0,83; 1,30]	0,03 [-0,17; 0,24]	NS
Horner 2012 [2, 3]	12	<54 kopii/ml	40/50 (80)	51/62 (82)	bd	0,97 [0,81; 1,16]	-0,02 [-0,17; 0,12]	NS
Tabak 2013 [7, 8] (ITT)	19	bd	43/78 (55,1)	bd	bd	-	-	-

Badanie	Okres interwencji [mies.]	Definicja punktu końcowego	TDF	ETV	Wartość p z badania	RR / RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
			n/N (%)	n/N (%)				
Tabak 2013 [7, 8] (PP)	19		43/55 (78,2)	bd	bd	bd	bd	bd
Tabak 2013 [7, 8] (ITT)	24		bd	55/93 (59,1)	bd	bd	bd	bd
Tabak 2013 [7, 8] (PP)	24		bd	55/72 (76,4)	bd	bd	bd	bd
Koklu 2013 (ITT) [1]	24	<400 kopii/ml	38/72 (52,8)	37/77 (48,1)	bd	1,10 [0,80; 1,51]	0,05 [-0,11; 0,21]	NS
Koklu 2013 (PP) [1]	24		38/43 (88,4)	37/43 (86)	bd	1,03 [0,87; 1,21]	0,02 [-0,12; 0,16]	NS
Gao 2013[9]	bd	<162 kopii/ml	bd	bd	0,39	0,83 [0,49; 1,43] ^b	-	-
HBsAg serokonwersja								
Altinbas 2012 [6]	12	bd	0/22 (0)	1/16 (6,3) ^a	bd	0,25 [0,01; 5,68]	-0,06 [-0,22; 0,09]	NS
Tabak 2013 [7, 8]	19		0/78 (0)	bd	bd	-	-	-
	24		bd	0/93 (0)	bd	-	-	-
Koklu 2013 [1]	24		1/72 (1,4)	0/77 (0)	bd	3,21 [0,13; 77,44]	0,01 [-0,02; 0,05]	NS

Badanie	Okres interwencji [mies.]	Definicja punktu końcowego	TDF	ETV	Wartość p z badania	RR / RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
			n/N (%)	n/N (%)				
Normalizacja ALT								
Koklu 2013 (ITT) [1]	3	<40 IU/l	38/72 (52,8)	43/77 (55,8)	bd	0,95 [0,70; 1,27]	-0,03 [-0,19; 0,13]	NS
Koklu 2013 (PP) [1]	3		38/66 (57,6)	43/68 (63,2)	bd	0,91 [0,69; 1,20]	-0,06 [-0,22; 0,11]	NS
Koklu 2013 (ITT) [1]	6		49/72 (68,1)	51/77 (66,2)	bd	1,03 [0,82; 1,29]	0,02 [-0,13; 0,17]	NS
Koklu 2013 (PP) [1]	6		49/65 (75,4)	51/67 (76,1)	bd	0,99 [0,82; 1,20]	-0,01 [-0,15; 0,14]	NS
Koklu 2013 (ITT) [1]	12		56/72 (77,8)	61/77 (79,2)	bd	0,98 [0,83; 1,16]	-0,01 [-0,15; 0,12]	NS
Koklu 2013 (PP) [1]	12		56/67 (83,6)	61/72 (84,7)	bd	0,99 [0,85; 1,14]	-0,01 [-0,13; 0,11]	NS
Guzelbulut 2012 [5]	12	bd	11/14 (78,6)	15/19 (78,9)	bd	1,00 [0,70; 1,42]	-0,00 [-0,29; 0,28]	NS
HBsAg utrata								
Dogan 2011 [4]	12	bd	0/36 (0)	0/19 (0)	bd	-	-	-
Horner 2012 [2, 3]	12	bd	0/50 (0)	0/62 (0)	bd	-	-	-
Redukcja HBV DNA								
Dogan 2011 [4]	3	≥1 log ₁₀ kopii/ml	36/36 (100)	19/19 (100)	bd	1,01 [0,93; 1,10]	0,00 [-0,08; 0,08]	NS

a) po osiągnięciu poprawy pacjent zrezygnował z terapii na okres 2 miesięcy, po którym nastąpiło ponowne pojawienie się HBsAg;
b) HR [95% CI]

Tabela 23.
Szczegółowe wyniki analizy skuteczności dla porównania tenofowiru z lamiwudyną

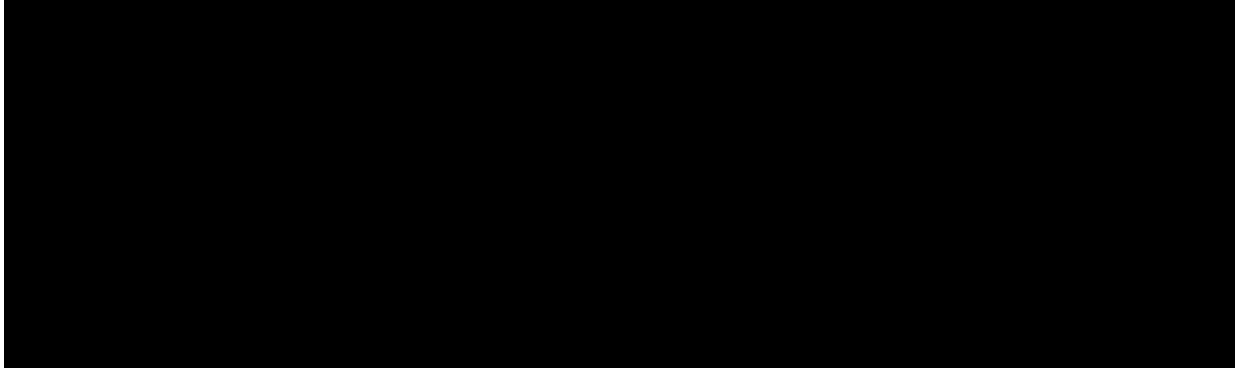
Badanie	Okres interwencji [mies.]	Definicja punktu końcowego	TDF	LAM	Wartość p z badania	RR / RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
			n/N (%)	n/N (%)				
Zanik HBV DNA								
Koklu 2013 (ITT)	3	<400 kopii/ml	25/72 (34,7)	18/74 (24,3)	bd	1,43 [0,86; 2,38]	0,10 [-0,04; 0,25]	NS
Koklu 2013 (PP)	3		25/48 (52,1)	18/60 (42,9)	bd	1,74 [1,08; 2,78]	0,22 [0,04; 0,40]	4,53 [2,48; 26,30]
Koklu 2013 (ITT)	6		47/72 (65,3)	39/74 (52,7)	bd	1,24 [0,94; 1,63]	0,13 [-0,03; 0,28]	NS
Koklu 2013 (PP)	6		47/59 (79,7)	39/54 (72,2)	bd	1,10 [0,89; 1,36]	0,07 [-0,08; 0,23]	NS
Koklu 2013 (ITT)	12		59/72 (81,9)	40/74 (54,1)	bd	1,52 [1,20; 1,92]	0,28 [0,13; 0,42]	3,59 [2,36; 7,42]
Koklu 2013 (PP)	12		59/64 (92,2)	40/56 (71,4)	bd	1,29 [1,08; 1,55]	0,21 [0,07; 0,34]	4,82 [2,92; 13,84]
Altinbas 2012 [6]	12	<50 kopii/ml	20/22 (90,9)	17/24 (70,8)	bd	1,28 [0,96; 1,71]	0,20 [-0,02; 0,42]	NS
Koklu 2013 (ITT)	24	<400 kopii/ml	38/72 (52,8)	41/74 (55,4)	bd	0,95 [0,71; 1,28]	-0,03 [-0,19; 0,14]	NS
Koklu 2013 (PP)	24		38/43 (88,4)	41/54 (75,9)	bd	1,16 [0,97; 1,40]	0,12 [-0,02; 0,27]	NS
HBsAg serokonwersja								
Altinbas 2012 [6]	12	bd	0/22 (0)	0/24 (0)	bd	-	-	-
Koklu 2013	24		1/72 (1,4)	1/74 (1,4)	bd	1,03 [0,07; 16,12]	0,00 [-0,04; 0,04]	NS
Normalizacja ALT								
Koklu 2013 (ITT)	3	<40 IU/l	38/72 (52,8)	33/74 (44,6)	bd	1,18 [0,85; 1,65]	0,08 [-0,08; 0,24]	NS
Koklu 2013 (PP)	3		38/72 (57,6)	33/74 (54,1)	bd	1,06 [0,78; 1,45]	0,03 [-0,14; 0,21]	NS
Koklu 2013 (ITT)	6		49/72 (68,1)	42/74 (56,8)	bd	1,20 [0,93; 1,55]	0,11 [-0,04; 0,27]	NS
Koklu 2013 (PP)	6		49/72 (75,4)	42/74 (68,9)	bd	1,09 [0,88; 1,36]	0,07 [-0,09; 0,22]	NS
Koklu 2013 (ITT)	12		56/72 (77,8)	40/74 (54,1)	bd	1,44 [1,13; 1,84]	0,24 [0,09; 0,39]	4,22 [2,59; 11,30]
Koklu 2013 (PP)	12		56/72 (83,6)	40/74 (64,5)	bd	1,30 [1,05; 1,60]	0,19 [0,04; 0,34]	5,24 [2,95; 23,72]

7.3. Wyniki porównania bezpośredniego na podstawie badań obserwacyjnych – metaanalizy

7.3.1. Zanik HBV DNA

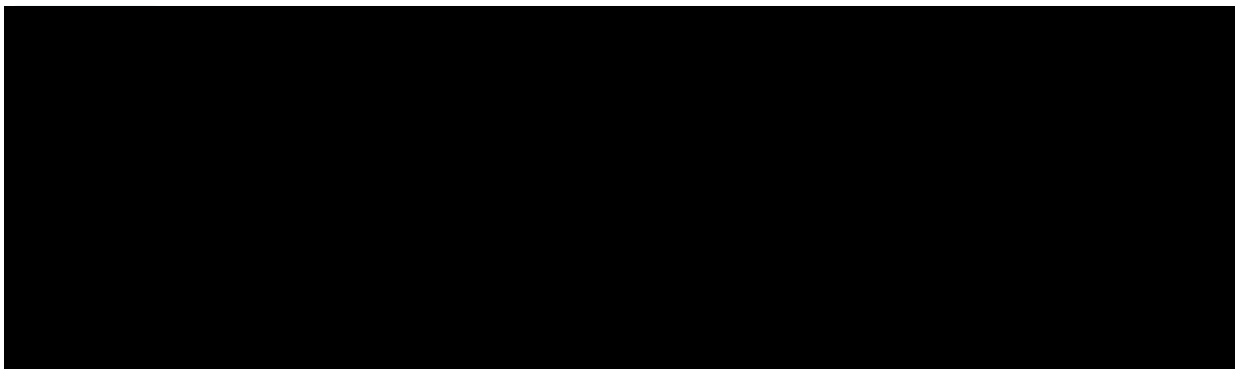
Wykres 1.

Zanik HBV DNA po 3 miesiącach obserwacji dla porównania tenofowiru z entekawirem w populacji HBeAg(-)



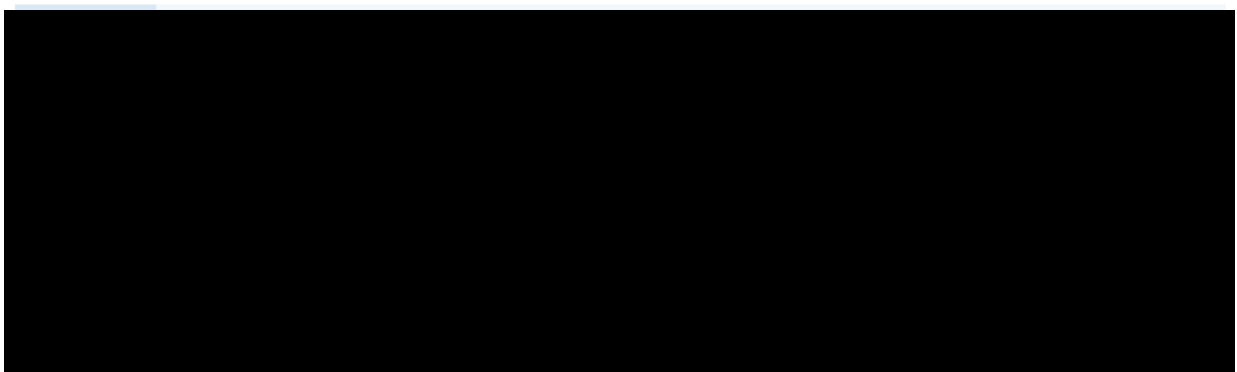
Wykres 2.

Zanik HBV DNA po 3 miesiącach obserwacji dla porównania tenofowiru z entekawirem w populacji HBeAg(-)



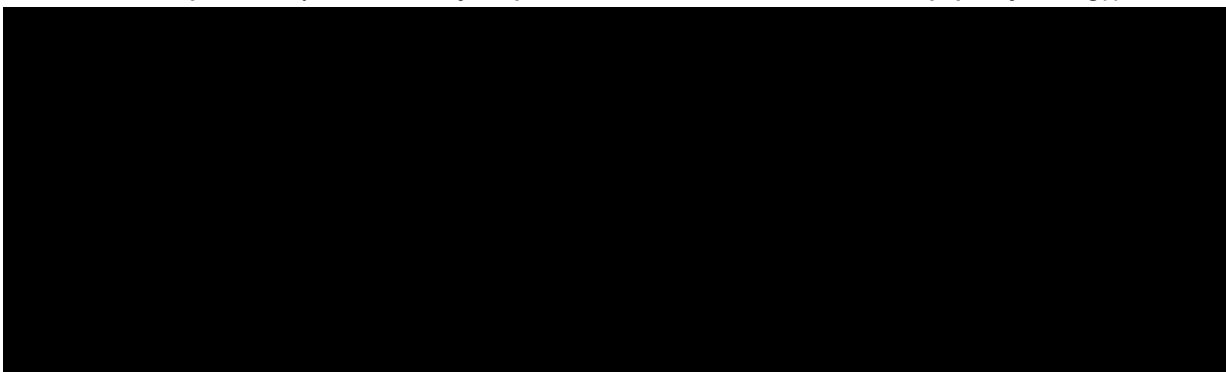
Wykres 3.

Zanik HBV DNA po 6 miesiącach obserwacji dla porównania tenofowiru z entekawirem w populacji HBeAg(-)



Wykres 4.

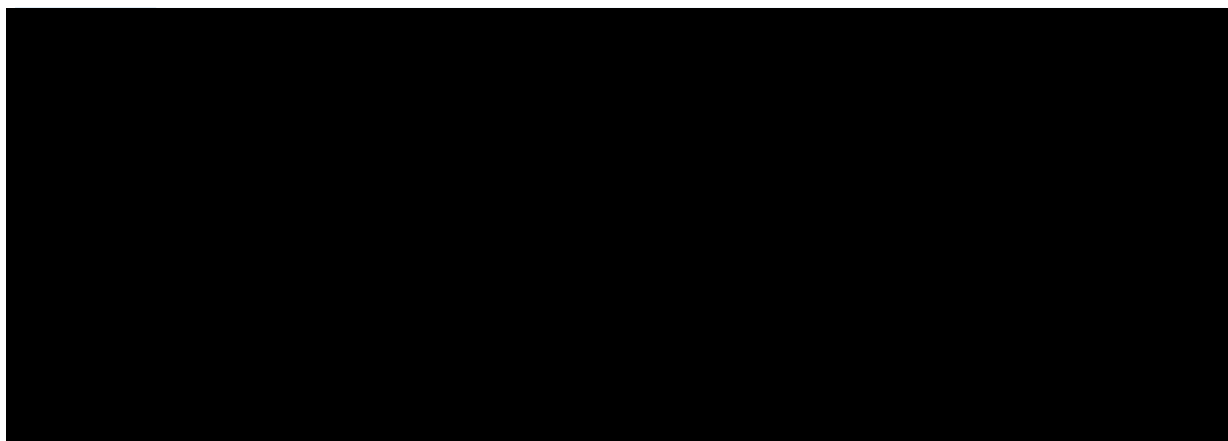
Zanik HBV DNA po 6 miesiącach obserwacji dla porównania tenofowiru z entekawirem w populacji HBeAg(-)



* wyniki dla populacji *per protocol* (PP)

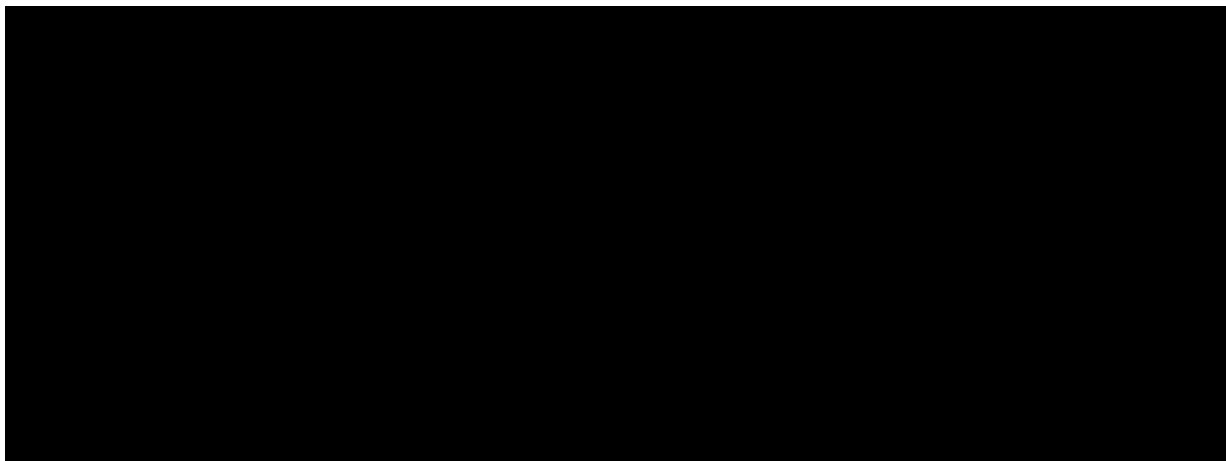
Wykres 5.

Zanik HBV DNA po 12 miesiącach obserwacji dla porównania tenofowiru z entekawirem w populacji HBeAg(-)



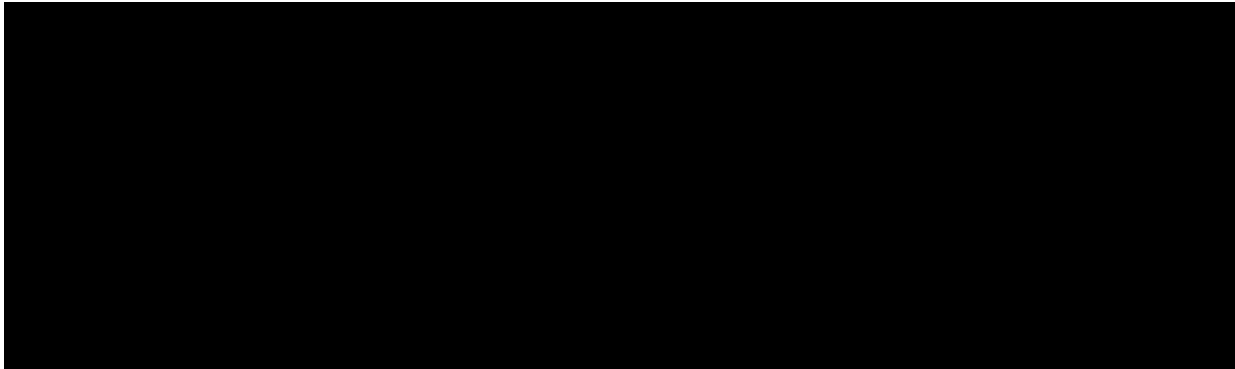
Wykres 6.

Zanik HBV DNA po 12 miesiącach obserwacji dla porównania tenofowiru z entekawirem w populacji HBeAg(-)

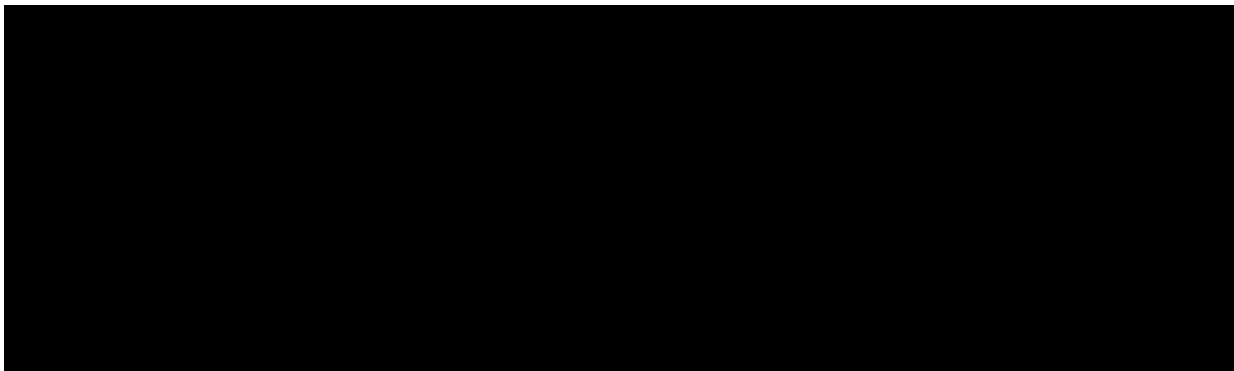


* wyniki dla populacji *per protocol* (PP)

Wykres 7.
Zanik HBV DNA po 12 miesiącach obserwacji dla porównania tenofowiru z lamiwudyną w populacji HBeAg(-)



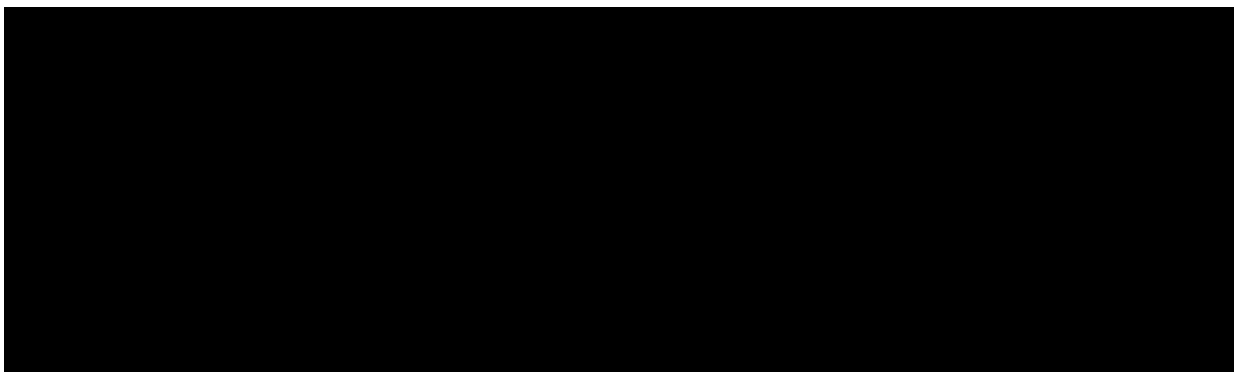
Wykres 8.
Zanik HBV DNA po 12 miesiącach obserwacji dla porównania tenofowiru z lamiwudyną w populacji HBeAg(-)



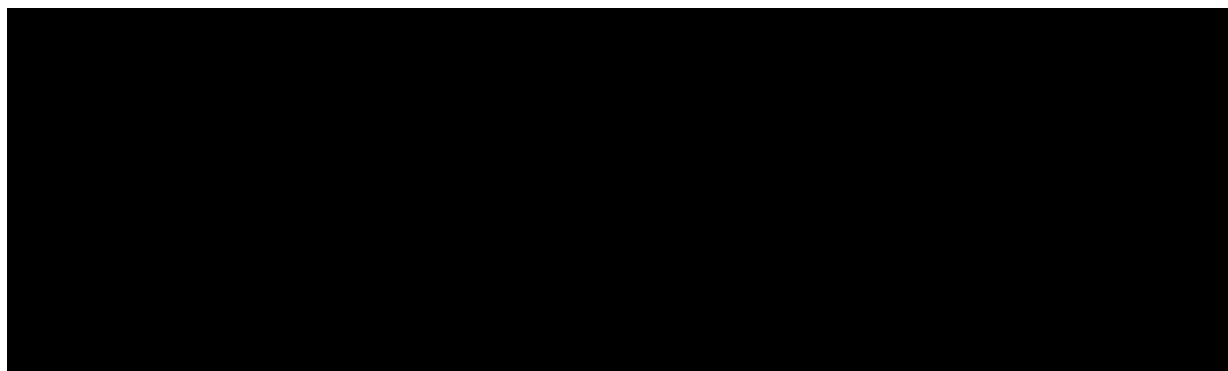
Wyniki dla populacji per protocol (n=...)

7.3.2. Normalizacja aktywności ALT

Wykres 9.
Normalizacja aktywności ALT po 12 miesiącach obserwacji dla porównania tenofowiru z entekawirem w populacji HBeAg(-)



Wykres 10.
Normalizacja aktywności ALT po 12 miesiącach obserwacji dla porównania tenofowiru z entekawirem w populacji HBeAg(-)



7.4. Wyniki porównania pośredniego

Tabela 24.
Wyniki porównań pośrednich w odniesieniu do szansy zaniku HBV DNA po 48-52 tyg. leczenia – model losowy (random)

Porównanie	Analiza główna		Analiza wrażliwości	
	OR [95% CI]	GRADE	OR [95% CI]	GRADE
TDF vs ADV	13,21 [1,94; 89,89]	średni	13,03 [5,15; 32,93]	średni
TDF vs ETV	2,99 [0,20; 43,61]	bardzo niski	0,76 [0,17; 3,38]	bardzo niski
TDF vs LAM	12,59 [0,94; 168,35]	bardzo niski	2,63 [0,61; 11,39]	bardzo niski
Wartość DIC	DIC = 155,8		DIC = 109,2	

Tabela 25.
Wyniki porównań pośrednich w odniesieniu prawdopodobieństwa posiadania najwyższej efektywności w odniesieniu do zaniku HBV DNA po 48-52 tyg. leczenia – model losowy (random)

Porównanie	Prawdopodobieństwo bycia najefektywniejszą opcją terapeutyczną			
	Analiza główna		Analiza wrażliwości	
TDF	82%	niski	85%	niski
ETV	64%	bardzo niski	82%	bardzo niski
ADV	31%	bardzo niski	27%	bardzo niski
LAM	34%	bardzo niski	64%	bardzo niski
Wartość DIC	DIC = 189,7		DIC = 109,3	

7.4.1. Wyniki porównania pośredniego – dane z modeli nie uwzględnionych w analizie klinicznej

Tabela 26.
Wyniki porównań pośrednich w odniesieniu do szansy zaniku HBV DNA po 48-52 tyg. leczenia – model stały (fixed)

Porównanie	Analiza główna		Analiza wrażliwości	
	OR [95% CI]	GRADE	OR [95% CI]	GRADE
TDF vs ADV	12,91 [8,13; 20,51]	średni	12,91 [8,13; 20,51]	średni
TDF vs ETV	2,08 [0,999; 4,33]	bardzo niski	0,66 [0,27; 1,6]	bardzo niski
TDF vs LAM	7,85 [3,84; 16,05]	niski	2,42 [1,01; 5,80]	niski

Tabela 27.
Wyniki porównań pośrednich w odniesieniu prawdopodobieństwa posiadania najwyższej efektywności w odniesieniu do zaniku HBV DNA po 48-52 tyg. leczenia - model stały (fixed)

Porównanie	Prawdopodobieństwo bycia najefektywniejszą opcją terapeutyczną			
	Analiza główna		Analiza wrażliwości	
TDF	86%	niski	82%	niski
ETV	75%	bardzo niski	87%	bardzo niski
ADV	33%	bardzo niski	27%	bardzo niski
LAM	45%	bardzo niski	66%	bardzo niski

8. WYNIKI DOTYCZĄCE LEKOOPORNOŚCI

8.1. Wniki badań klinicznych dotyczące lekooporności

Tabela 28.
Szczegółowe wyniki analizy lekooporności dla tenofowiru

Badanie	Przedział czasowy	Okres interwencji	Status HBeAg	TDF	Lekooporność [%]	Ref.
				n/N		
TDF-102 i TDF-103	1 rok	48 tyg.	MIX	0/426	0%	[10]
TDF-102 i TDF-103	2 lata	96 tyg.	MIX	0/370	0%	[11]
TDF-102 i TDF-103	3 lata	144 tyg.	MIX	0/364	0%	[12]
TDF-102 i TDF-103	4 lata	192 tyg.	MIX	0/348	0%	[13]
TDF-102 i TDF-103	5 lat	260 tyg.	MIX	0/323	0%	[14]
TDF-102 i TDF-103	6 lat	bd	MIX	0/466	0%	[15]

Tabela 29.
Szczegółowe wyniki analizy lekooporności dla entekawiru

Badanie	Przedział czasowy	Okres interwencji	Status HBeAg	ETV	Lekooporność [%]	Ref.
				n/N		
ETV-022	1 rok	48 tyg.	dodatni	0/354	0%	[16]
ETV-027		48 tyg.	ujemny	1/211	0,5%	[17]
ETV-022	2 lata	96 tyg.	dodatni	1/354	0,3%	[18]
ETV-047		120 tyg.	MIX	1/66	1,5%	[19]
ETV-047	3 lata	156 tyg.	MIX	bd/66	1,7% ^a	[19]
ETV-901 (ETV-022+ETV-027)		bd	MIX	3/663	0,45% ^b	[20]
ETV-901 (ETV-022+ETV-027)		4 lata	bd	MIX	3/663	0,45% ^b
ETV-901 (ETV-022+ETV-027)	5 lat	bd	MIX	3/663	0,45% ^b	[20]
ETV-901 (ETV-022+ETV-027)	6 lat	bd	MIX	3/663	0,45% ^b	[20]

a) skumulowane prawdopodobieństwo

b) wartość odnosi się do całkowitej liczby pacjentów włączonych do badania

Tabela 30.
Szczegółowe wyniki analizy lekopoorności dla adefowiru

Badanie	Przedział czasowy	Okres interwencji	Status HBeAg	ADV	Lekooporność [%]	Ref
				n/N		
He 2012	6 mies.	24 tyg	dodatni	0/50	0%	[21]
ADV-437	1 rok	48 tyg.	dodatni	0/172	0%	[22]
ADV-438		48 tyg.	ujemny	0/183	0%	[23]
TDF-102 i 103		48 tyg.	MIX	4/215	1,9%	[10]
He 2012		48 tyg	dodatni	1/50	2%	[21]
ADV-438	2 lata	96 tyg.	ujemny	5/183	3,0%	[23]
He 2012		96 tyg	dodatni	2/50	4%	[21]
ADV-437	3 lata	144 tyg.	dodatni	2/65	3,1%	[24]
ADV-438		144 tyg.	ujemny	20/183	11%	[23]
ADV-438	4 lata	192 tyg.	ujemny	33/183	18,0%	[23]
ADV-438	5 lata	240 tyg.	ujemny	53/183	29,0%	[23]

Tabela 31.
Szczegółowe wyniki analizy lekopoorności dla lamiwudyny

Badanie	Przedział czasowy	Okres interwencji	Status HBeAg	LAM	Lekooporność [%]	Ref.	
				n/N			
Tassopoulos 1999	6 mies.	26 tyg.	ujemny	1/53	1,9%	[25]	
Yao 2009		24 tyg.	dodatni	0/295	0%	[26]	
He 2012		24 tyg	dodatni	0/50	0%	[21]	
ETV-047		24 tyg	MIX	0/33	0%	[27]	
ETV-022	1 rok	48 tyg.	dodatni	45/355	12,7%	[16]	
ETV-027		48 tyg.	ujemny	20/313	6,4%	[28]	
Lau 2005		48 tyg ^a	dodatni	69/254	27,2%	[29]	
Marcellin 2004		48 tyg.	ujemny	32/179	17,9%	[30]	
Chan 2007		52 tyg.	ujemny	16/70	22,9%	[31]	
Dienstag 1999		52 tyg.	dodatni	14/44	31,8%	[32]	
Lai 1998		52 tyg.	dodatni	19/354	14,2%	[33]	
Tassopoulos 1999		52 tyg.	ujemny	11/41	26,8%	[25]	
Yao 2009		52 tyg.	dodatni	43/295	14,6%	[34]	
He 2012		48 tyg	dodatni	11/50	21%	[21]	
Chan 2007		2 lata	104 tyg.	ujemny	22/70	31,4%	[31]
Lai 1998			104 tyg. ^b	dodatni	58/154	37,7%	[35]
Tassopoulos 1999			104 tyg.	ujemny	23/66	34,8%	[36]
Yao 2009	104 tyg. ^c		dodatni	167/336	49,7%	[37]	
He 2012	96 tyg		dodatni	17/50	34%	[21]	

Badanie	Przedział czasowy	Okres interwencji	Status HBeAg	LAM	Lekooporność [%]	Ref.
				n/N		
CALM	3 lata	140 tyg.	MIX	209/430	48,6%	[38]
Lai 1998		156 tyg.	dodatni	27/51	52,9%	[35]
Yao 2009		156 tyg. ^c	dodatni	196/278	70,5%	[37]
Lai 1998	4 lata	208 tyg.	dodatni	39/58	67,2%	[35]
Yao 2009		208 tyg. ^c	dodatni	184/273	67,4%	[37]
Yao 2009	5 lat	260 tyg.	dodatni	160/226	70,8%	[37]

a) 48 tyg. okresu interwencji + 24 tyg. follow-up; b) LAM stosowano w dawce 25 mg i 100 mg; c) wartość odnosi się do całkowitej liczby pacjentów włączonej do badania

8.2. Podsumowanie wyników dotyczących lekooporności

Tabela 32.
Podsumowanie wyników dotyczących długookresowej lekooporności

Lek	Odsetek pacjentów z lekoopornością						
	6 mies.	1 rok	2 lata	3 lata	4 lata	5 lat	6 lat
TDF	bd	0%	0%	0%	0%	0%	0%
ETV	bd	0,18%	0,48%	0,45%	0,45%	0,45%	0,45%
ADV	0%	0,81%	3%	8,87%	18%	29,0%	bd
LAM	0,23%	14,32%	42,46%	56,92%	67,37%	70,8%	bd

9. BADANIA NIESPEŁNIAJĄCE KRYTERIÓW WŁĄCZENIA DO ANALIZY

9.1. Wyszukanie badań randomizowanych – badania wykluczone

Tabela 33.
Publikacje wykluczone z analizy klinicznej

Lp.	Badanie	Obszar wykluczenia	Przyczyna wykluczenia
1.	Chan 2005 [39]	Komparator	Niezdgodny komparator (PegIFN α 2b + LAM)
2.	Chan 2007 [40]	Komparator	Niezdgodny komparator (ADV + LdT; LdT)
3.	Gish 2007 [41]	Komparator	Niezdgodny komparator (PegIFN α 2a + LAM)
4.	Hou 2009 [42]	Komparator	Niezdgodny komparator (LdT)
5.	Ke 2006 [43]	Komparator	Niezdgodny komparator (terapia rutynowa)
6.	Lai 2005 [44]	Komparator	Niezdgodny komparator (LAM + LdT; LdT)
7.	Lai 2007 [45]	Komparator	Niezdgodny komparator (LdT)
8.	Lai 2004 [46]	Komparator	Niezdgodny komparator (LdT)
9.	Liaw 2009 [47]	Komparator	Niezdgodny komparator (LdT)
10.	Piccolo 2009 [48]	Komparator	Niezdgodny komparator (PegIFN α 2a + ADV)
11.	Sung 2005 [49]	Komparator	Niezdgodny komparator (PegIFN α 2b + LAM)
12.	Sung 2008 [50]	Komparator	Niezdgodny komparator (ADV + LAM)
13.	Wolters 2000 [51]	Komparator	Brak komparatora
14.	Yalcin 2004 [52]	Komparator	Brak komparatora
15.	Yao 2007 [53]	Komparator	Niezdgodna dawka komparatora (ETV)
16.	Yuki 2008 [54]	Komparator	Niezdgodny komparator (IFN α + LAM)
17.	Lai 2013 [55]	Komparator	Niezdgodny komparator (besifowir)
18.	Gwak 2013 [56]	Komparator	Niezdgodny komparator (CLV)
19.	Lok 2012 [57]	Komparator	Niezdgodny komparator (ETV+TDF)
20.	Chan 2012 [58]	Komparator	Niezdgodny komparator (LdT)
21.	Lampertico 2013 [59]	Komparator	Niezdgodny komparator (PegIFN α 2a + LAM)
22.	Ahn 2011 [60]	Populacja	Pacjenci z lekoopornością
23.	Aizawa 2010 [61]	Populacja	Pacjenci z lekoopornością
24.	Akylidiz 2007 [62]	Populacja	Pacjenci z lekoopornością
25.	Ali 2003 [63]	Populacja	Bezobjawowi pacjenci z unormowanym ALT
26.	Chang 2005 [64]	Populacja	Pacjenci z lekoopornością
27.	Cui 2010 [65]	Populacja	Niezdgodna z kryteriami włączenia

28.	Fung 2011 [66]	Populacja	Pacjenci leczeni AN (100%)
29.	Gilson 1999 [67]	Populacja	Pacjenci z infekcją HIV
30.	Hann 2010 [68]	Populacja	Pacjenci leczeni AN (100%)
31.	Ijaz 2008 [69]	Populacja	Pacjenci z lekoopornością
32.	Kim 2006 [70]	Populacja	Pacjenci z lekoopornością
33.	Liaw 2011a [71]	Populacja	Pacjenci z niewyrównaną chorobą wątroby
34.	Liaw 2011b [72]	Populacja	Pacjenci z niewyrównaną chorobą wątroby
35.	Matsuura 2011 [73]	Populacja	Pacjenci z lekoopornością
36.	Perrillo 2004 [74]	Populacja	Pacjenci z lekoopornością
37.	Peters 2004 [75]	Populacja	Pacjenci z lekoopornością
38.	Piao 2005 [76]	Populacja	Pacjenci z HCC
39.	Rapti 2007 [77]	Populacja	Pacjenci z lekoopornością
40.	Ryu 2010 [78]	Populacja	Pacjenci z lekoopornością
41.	Schiff 2003 [79]	Populacja	Pacjenci leczeni IFN (100%)
42.	Sherman 2006 [80]	Populacja	Pacjenci z lekoopornością
43.	Sun 2011 [81]	Populacja	Pacjenci z lekoopornością
44.	Suzuki 2008 [82]	Populacja	Pacjenci z lekoopornością
45.	Vassiliadis 2009 [83]	Populacja	Pacjenci z lekoopornością
46.	Zeng 2006 [84]	Populacja	Pacjenci z lekoopornością
47.	Ghany 2012 [85]	Populacja	Pacjenci z lekoopornością
48.	Wang 2013b [86]	Populacja	Obecność lekooporności w charakterystyce wyjściowej
49.	Garg 2011 [87]	Populacja	Populacja pacjentów z ACLF
50.	Poynard 2009 [88]	Punkty końcowe	Ocena użyteczności F broTest-ActiTest
51.	Lv 2012	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych
52.	de Man 2001 [89]	Metodyka	Czas trwania interwencji 4 tyg.
53.	del Poggio 2007[90]	Metodyka	Dawka leku (TDF) niezgodna z kryteriami włączenia
54.	Gane 2011 [91]	Metodyka	Analiza w podgrupach (populacja azjatycka)
55.	Lai 1997 [92]	Metodyka	Czas trwania interwencji 4 tyg.
56.	Liaw 2004 [93]	Metodyka	Przerwanie vs kontynuacja terapii
57.	Peng 2011 [94]	Metodyka	Porównanie genotypów
58.	Zeuzem 1997 [95]	Metodyka	Porównanie dawek LAM
59.	An 2012 [96]	Metodyka	Brak ocenianych punktów końcowych
60.	Manns 2012 [97]	Metodyka	Wcześniejsza terapia
61.	Ahn 2009 [98]	Typ publikacji	Abstrakt
62.	Ahn 2010 [99]	Typ publikacji	Abstrakt
63.	Akarca 2006 [100]	Typ publikacji	Abstrakt
64.	Aslinde 2010 [101]	Typ publikacji	Abstrakt

65.	Ang 2009 [102]	Typ publikacji	Abstrakt
66.	Anonim 2004 [103]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania Marcellin 2004
67.	Anonim 2004 [104]	Typ publikacji	Praca poglądowa
68.	Anonim a 2007 [105]	Typ publikacji	Praca poglądowa
69.	Anonim b 2007 [106]	Typ publikacji	Abstrakt
70.	Arnold 2008 [107]	Typ publikacji	Analiza ekonomiczna
71.	Atkins 1998 [108]	Typ publikacji	List do redakcji
72.	Barbarini 2001 [109]	Typ publikacji	Abstrakt
73.	Bonino 2007 [110]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania Marcellin 2004
74.	Bonino 2007 [111]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania Marcellin 2004
75.	Bozkaya 2005 [112]	Typ publikacji	Badanie nierandomizowane
76.	Bristol-Myers Squibb [113]	Typ publikacji	Raport (AI463014) do badania Chang 2005
77.	Brooks 2001 [114]	Typ publikacji	Analiza ekonomiczna
78.	Buti 2008 [115]	Typ publikacji	Abstrakt
79.	Buti 2009 [116]	Typ publikacji	Abstrakt
80.	Cao 2010 [117]	Typ publikacji	Abstrakt
81.	Carey 2010 [118]	Typ publikacji	Abstrakt
82.	Carey 2011 [71]	Typ publikacji	Abstrakt
83.	Carey 2011 [119]	Typ publikacji	Abstrakt
84.	Carey 2011 [120]	Typ publikacji	Abstrakt
85.	Carrouee-Durantel 2008 [121]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania ADV-437
86.	Chan 2003 [122]	Typ publikacji	Badanie nierandomizowane
87.	Chang 2002 [123]	Typ publikacji	Abstrakt
88.	Chang 2004 [124]	Typ publikacji	Abstrakt
89.	Chang 2010 [125]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania ETV-022 i ETV-027
90.	Chang 2011 [126]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania ETV-022 i ETV-027
91.	Cheinquer 2011 [127]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania Liaw 2011b
92.	Chen 2009 [128]	Typ publikacji	Badanie nierandomizowane
93.	Chen 2009 [129]	Typ publikacji	Abstrakt
94.	Chen 2009 [130]	Typ publikacji	Abstrakt
95.	Chen 2010 [131]	Typ publikacji	Abstrakt
96.	Chen 2011 [132]	Typ publikacji	Abstrakt
97.	Cheng 2009 [133]	Typ publikacji	Abstrakt
98.	Cheng 2011 [134]	Typ publikacji	Badanie nierandomizowane
99.	Chien 2006 [135]	Typ publikacji	Badanie nierandomizowane
100.	Cho 2011 [136]	Typ publikacji	Abstrakt
101.	Cho 2011 [137]	Typ publikacji	Abstrakt

102.	Colombatto 2006 [138]	Typ publikacji	Praca poglądowa
103.	Colonno 2006 [17]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania ETV-022 i ETV-027
104.	Cooksley 2003 [139]	Typ publikacji	Abstrakt
105.	Cooksley 2008 [140]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania ADV-437
106.	Crowely 2000 [141]	Typ publikacji	Analiza ekonomiczna
107.	Crowely 2002 [142]	Typ publikacji	Analiza ekonomiczna
108.	Da Silva 2001 [143]	Typ publikacji	Badanie nierandomizowane
109.	Dat 2009 [144]	Typ publikacji	Abstrakt
110.	de Man 1993 [145]	Typ publikacji	Abstrakt
111.	Dienstag 2003 [146]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania Dienstag 1999
112.	Duranteil 2004 [147]	Typ publikacji	Abstrakt
113.	Elefsiniotis 2009 [148]	Typ publikacji	Badanie nierandomizowane
114.	Fontana 2009 [149]	Typ publikacji	Abstrakt
115.	Fung 2011 [150]	Typ publikacji	Abstrakt
116.	Furusyo 2006[151]	Typ publikacji	Badanie nierandomizowane
117.	Gane 2008 [152]	Typ publikacji	Abstrakt
118.	Gane 2009 [153]	Typ publikacji	Abstrakt
119.	Gane 2010 [154]	Typ publikacji	Abstrakt
120.	Garg 2009 [155]	Typ publikacji	Abstrakt
121.	Gish 2003 [156]	Typ publikacji	Abstrakt
122.	Gish 2004 [157]	Typ publikacji	Abstrakt
123.	Gish 2006[158]	Typ publikacji	Abstrakt
124.	Gish 2009 [159]	Typ publikacji	Abstrakt
125.	Gish 2010 [160]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania ETV-022 i ETV-027
126.	Gordon 2010 [161]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania TDF-102 i TDF-103
127.	Goulis 2008 [162]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania Sherman 2006
128.	Grafe 2003 [163]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania Marcellin 2004
129.	Hadziyannis 2002 [164]	Typ publikacji	Abstrakt
130.	Hadziyannis 2003 [165]	Typ publikacji	Abstrakt
131.	Hadziyannis 2005 [166]	Typ publikacji	Abstrakt
132.	Hadziyannis 2005 [23]	Typ publikacji	Abstrakt
133.	Hadziyannis 2004 [167]	Typ publikacji	Abstrakt
134.	Hadziyannis 2009 [168]	Typ publikacji	Abstrakt
135.	Hagmeyer 1999 [169]	Typ publikacji	Przegląd systematyczny (brak porównania z innymi rozpatrywanymi interwencjami)
136.	Heathcote 1998 [170]	Typ publikacji	Abstrakt
137.	Heathcote 2007 [171]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania TDF-103
138.	Heathcote 2008 [172]	Typ publikacji	Abstrakt

139.	Heathcote 2008 [173]	Typ publikacji	Abstrakt
140.	Heathcote 2009 [174]	Typ publikacji	Abstrakt
141.	Heathcote 2011 [175]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania TDF-103
142.	Heathcote 2011 [176]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania TDF-103
143.	Heathcote 2011 [177]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania TDF-103
144.	Heo 2010 [178]	Typ publikacji	Badanie nierandomizowane
145.	Heo 2011 [179]	Typ publikacji	Abstrakt
146.	Hu 2009 [180]	Typ publikacji	Abstrakt
147.	Huang 2011 [181]	Typ publikacji	Abstrakt
148.	Hui 2007 [182]	Typ publikacji	Badanie nierandomizowane
149.	Hou 2009 [183]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania Sun 2011
150.	Hou 2009 [184]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania Sun 2011
151.	Hou 2009 [185]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania Zeng 2006
152.	Hou 2010 [186]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania Sun 2011
153.	Izzedine 2004 [187]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania ADV-437 i ADV-438
154.	Jiang 2008 [188]	Typ publikacji	Abstrakt
155.	Karino 2010 [189]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania Suzuki 2008
156.	Keeffe 2007 [190]	Typ publikacji	Praca poglądowa
157.	Kim 2005 [191]	Typ publikacji	Badanie nierandomizowane
158.	Kim 2007 [192]	Typ publikacji	Badanie nierandomizowane
159.	Kim 2010 [193]	Typ publikacji	Abstrakt
160.	Kim 2010 [194]	Typ publikacji	Abstrakt
161.	Kim 2010 [195]	Typ publikacji	Badanie nierandomizowane
162.	Kim 2011 [196]	Typ publikacji	Abstrakt
163.	Kobayashi 2006 [197]	Typ publikacji	Badanie nierandomizowane
164.	Kobayashi 2011 [198]	Typ publikacji	Badanie nierandomizowane
165.	Koskinas 2005 [199]	Typ publikacji	Abstrakt
166.	Kumar 2008 [200]	Typ publikacji	Przegląd systematyczny (brak ocenianych interwencji)
167.	Kuo 2004 [201]	Typ publikacji	Badanie nierandomizowane
168.	Kurihara 2005 [202]	Typ publikacji	Badanie nierandomizowane
169.	Kweon 2001 [203]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania Dienstag 1999
170.	Kwon 2010 [204]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania Lee 2009
171.	Lai 2001 [205]	Typ publikacji	Abstrakt
172.	Lai 2003 [206]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badań Dienstag 1999, Liaw 2000, Leung 2001
173.	Lai 2009 [207]	Typ publikacji	Abstrakt
174.	Lai 2009 [208]	Typ publikacji	Abstrakt
175.	Lai 2009 [209]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania EARLY

176.	Lai 2011 [210]	Typ publikacji	Abstrakt
177.	Lampertico 2006 [211]	Typ publikacji	Publ kacja dodatkowa ETV-022 i ETV-027
178.	Lee 2008 [212]	Typ publikacji	Abstrakt
179.	Lee 2009 [213]	Typ publikacji	Abstrakt
180.	Lee 2009 [214]	Typ publikacji	Abstrakt
181.	Lee 2010 [215]	Typ publikacji	Abstrakt
182.	Lee 2011 [216]	Typ publikacji	Abstrakt
183.	Lee 2011 [217]	Typ publikacji	Abstrakt
184.	Leung 2008 [218]	Typ publikacji	Abstrakt
185.	Leung 2009 [219]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania EARLY
186.	Levero 2010 [220]	Typ publikacji	Abstrakt
187.	Levero 2010 [221]	Typ publikacji	Abstrakt
188.	Liaw 2003 [222]	Typ publikacji	Abstrakt
189.	Liaw 2005 [223]	Typ publikacji	Abstrakt
190.	Liaw 2009 [224]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do Liaw 2011a
191.	Liaw 2009 [225]	Typ publikacji	Abstrakt
192.	Liaw 2010 [226]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa Liaw 2011b
193.	Liaw 2010 [227]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa Liaw 2011b
194.	Liaw 2010 [228]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa Liaw 2011b
195.	Lim 2007 [229]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania ADV-437 i ADV-438
196.	Lim 2011 [230]	Typ publikacji	Abstrakt
197.	Lin 2010 [231]	Typ publikacji	Abstrakt
198.	Lok 2003 [232]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne
199.	Lok 2009 [233]	Typ publikacji	Praca poglądowa
200.	Lok 2011 [234]	Typ publikacji	Abstrakt
201.	Lu 2011 [235]	Typ publikacji	Abstrakt
202.	Malaguarnera 2001 [236]	Typ publikacji	Przegląd systematyczny (brak ocenianej interwencji)
203.	Ma 2009 [237]	Typ publikacji	Abstrakt
204.	Mao 2006 [238]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania Zeng 2006
205.	Mao 2009 [239]	Typ publikacji	Abstrakt
206.	Marcellin 2001 [240]	Typ publikacji	Abstrakt
207.	Marcellin 2002 [241]	Typ publikacji	Abstrakt
208.	Marcellin 2002 [242]	Typ publikacji	Abstrakt
209.	Marcellin 2003 [243]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania Marcellin 2004
210.	Marcellin 2003 [244]	Typ publikacji	Abstrakt
211.	Marcellin 2005 [245]	Typ publikacji	Abstrakt
212.	Marcellin 2007 [246]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania TDF-102

213.	Marcellin 2007 [247]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne
214.	Marcellin 2008 [248]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania Marcellin 2004 i Lau 2005
215.	Marcellin 2008 [10]	Typ publikacji	Abstrakt
216.	Marcellin 2008 [249]	Typ publikacji	Praca dodatkowa do badania ADV-437
217.	Marcellin 2009 [250]	Typ publikacji	Abstrakt
218.	Marcellin 2009 [251]	Typ publikacji	Abstrakt
219.	Marcellin 2011 [252]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania TDF-102 i TDF-103
220.	Margeridon 2008 [253]	Typ publikacji	Badanie in vitro
221.	Martino 2009 [254]	Typ publikacji	Abstrakt
222.	Marzano 2006 [255]	Typ publikacji	Abstrakt
223.	Matsumoto 2005 [256]	Typ publikacji	Badanie nierandomizowane
224.	Minde 2012 [257]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania Zeng 2006
225.	Moon 2010 [258]	Typ publikacji	Abstrakt
226.	Mumtaz 2009 [259]	Typ publikacji	Protokół przeglądu systematycznego
227.	Nam 2008 [260]	Typ publikacji	Badanie nierandomizowane
228.	Ning 2011 [261]	Typ publikacji	Abstrakt
229.	Ohkoshi 2003 [262]	Typ publikacji	Badanie nierandomizowane
230.	Orlewska 2002 [263]	Typ publikacji	Analiza ekonomiczna
231.	Pallier 2009 [264]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania ADV-438
232.	Pan 2010 [265]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania ETV-022
233.	Pellicelli 2008 [266]	Typ publikacji	Abstrakt
234.	Perrillo 2002 [267]	Typ publikacji	Praca poglądowa
235.	Perrillo 2010 [268]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania Perrillo 2004
236.	Peters 2002 [269]	Typ publikacji	Abstrakt
237.	Poynard 2007 [270]	Typ publikacji	Abstrakt
238.	Rapti 2006 [271]	Typ publikacji	Abstrakt
239.	Rapti 2009 [272]	Typ publikacji	Abstrakt
240.	Reijnders 2011 [229]	Typ publikacji	Badanie nierandomizowane
241.	Rivkin 2004 [273]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badań ADV-437 i ADV-438
242.	Robinson 2006[274]	Typ publikacji	Praca poglądowa
243.	Ryu 2003 [275]	Typ publikacji	Badanie nierandomizowane
244.	Ryu 2010 [276]	Typ publikacji	Abstrakt
245.	Ryu 2010 [277]	Typ publikacji	Abstrakt
246.	Santantonio 2009 [235]	Typ publikacji	Badanie nierandomizowane
247.	Schiff 2008[278]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badań ETV-022, ETV-026, ETV-027
248.	Sherman 2004 [279]	Typ publikacji	Abstrakt
249.	Sherman 2008 [280]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania Sherman 2006

250.	Shi 2010 [281]	Typ publikacji	Abstrakt
251.	Shouval 2004 [282]	Typ publikacji	Abstrakt
252.	Siddappa 2009 [283]	Typ publikacji	Abstrakt
253.	Sievert 2009 [284]	Typ publikacji	Abstrakt
254.	Sievert 2010 [285]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badań TDF-102 i TDF-103
255.	Snow-Lampart 2008 [286]	Typ publikacji	Abstrakt
256.	Snow-Lampart 2009 [287]	Typ publikacji	Abstrakt
257.	Snow-Lampart 2010 [288]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badań TDF-102 i TDF-103
258.	Sollano 2004 [289]	Typ publikacji	Abstrakt
259.	Sollano 2006 [290]	Typ publikacji	Abstrakt
260.	Sun 2010 [291]	Typ publikacji	Abstrakt
261.	Sung 2003 [292]	Typ publikacji	Abstrakt
262.	Suzuki 2009 [293]	Typ publikacji	Publikacja do badania Suzuki 2008
263.	Svicher 2010 [294]	Typ publikacji	Badanie nierandomizowane
264.	Takeda 2007 [295]	Typ publikacji	Przegląd systematyczny (brak ocenianych interwencji)
265.	Tanikawa 1997 [296]	Typ publikacji	Abstrakt
266.	Tenney 2007 [297]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badań ETV-026 i BEHoLD 2005
267.	Trippler 2011 [298]	Typ publikacji	Abstrakt
268.	Tsai 2010 [299]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania Liaw 2011b
269.	Tseng 2009 [300]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania ADV-437
270.	Tsertsvadze 1997 [301]	Typ publikacji	Abstrakt
271.	Tyrrell 1993 [302]	Typ publikacji	Abstrakt
272.	van Bömmel [303]	Typ publikacji	Badanie nierandomizowane
273.	Vassiliadis 2005 [304]	Typ publikacji	Badanie nierandomizowane
274.	Vassiliadis 2007 [305]	Typ publikacji	Abstrakt
275.	Wang 2010 [306]	Typ publikacji	Abstrakt
276.	Wang 2010 [307]	Typ publikacji	Abstrakt
277.	Wang 2010 [308]	Typ publikacji	Badanie nierandomizowane
278.	Wang 2011 [309]	Typ publikacji	Badanie nierandomizowane
279.	Werle 2004 [310]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania ADV-437
280.	Westland 2001 [311]	Typ publikacji	Abstrakt
281.	Westland 2002 [312]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania Peters 2004
282.	Westland 2003a [313]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania ADV-437 i ADV-438
283.	Westland 2003b [314]	Typ publikacji	Praca poglądowa
284.	Wise 2002 [315]	Typ publikacji	Abstrakt
285.	Wong 2006 [316]	Typ publikacji	Badanie nierandomizowane
286.	Wong 2009 [317]	Typ publikacji	Abstrakt

287.	Woo 2007 [318]	Typ publikacji	Protokół przeglądu systematycznego
288.	Woo 2009 [319]	Typ publikacji	Abstrakt
289.	Woo 2010 [320]	Typ publikacji	Abstrakt
290.	Woo 2010 [321]	Typ publikacji	Abstrakt
291.	Wu 2010 [322]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania ETV-022 i ETV-027
292.	Yang 2010 [323]	Typ publikacji	Abstrakt
293.	Yao 2002 [324]	Typ publikacji	Abstrakt
294.	Yao 2003 [325]	Typ publikacji	Abstrakt
295.	Yao 2004 [326]	Typ publikacji	Abstrakt
296.	Yao 2006 [327]	Typ publikacji	Abstrakt
297.	Yao 2006 [328]	Typ publikacji	Abstrakt
298.	Yao 2006 [329]	Typ publikacji	Abstrakt
299.	Yao 2007 [330]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania ETV-023 i ETV-056
300.	Yim 2010 [331]	Typ publikacji	Abstrakt
301.	Yim 2010 [332]	Typ publikacji	Abstrakt
302.	Yu 2010 [333]	Typ publikacji	Abstrakt
303.	Yu 2010 [334]	Typ publikacji	Abstrakt
304.	Yuan 2008 [335]	Typ publikacji	Analiza ekonomiczna
305.	Yuen 2001 [336]	Typ publikacji	Praca poglądowa
306.	Yuen 2005 [337]	Typ publikacji	Praca poglądowa
307.	Yuen 2005 [338]	Typ publikacji	Praca poglądowa
308.	Zeng 2004 [339]	Typ publikacji	Abstrakt
309.	Zhuang 2009 [340]	Typ publikacji	Abstrakt
310.	Zhuang 2011 [299]	Typ publikacji	Abstrakt
311.	Zoulim 2009 [341]	Typ publikacji	Praca poglądowa
312.	Koklu 2013 [1]	Typ publikacji	Badanie nierandomizowane
313.	Chen 2012b [342]	Typ publikacji	Abstrakt
314.	Yang 2012b [343]	Typ publikacji	Abstrakt
315.	Elsome 2012b [344]	Typ publikacji	Abstrakt
316.	Gordon 2012a [345]	Typ publikacji	Abstrakt
317.	Elsome 2012a [346]	Typ publikacji	Abstrakt
318.	Ren 2012 [347]	Typ publikacji	Abstrakt
319.	Gane 2012b [348]	Typ publikacji	Abstrakt
320.	Gordon 2012b [349]	Typ publikacji	Abstrakt
321.	Heathcote 2011 [350]	Typ publikacji	Abstrakt
322.	Charuworn 2012 [351]	Typ publikacji	Abstrakt
323.	Charuworn 2013 [352]	Typ publikacji	Abstrakt

324.	Azam 2012 [353]	Typ publikacji	Abstrakt
325.	Leung 2012 [354]	Typ publikacji	Abstrakt
326.	Trehanpati 2012 [355]	Typ publikacji	Abstrakt
327.	Marcellin 2011 [356]	Typ publikacji	Abstrakt
328.	Oo 2012 [357]	Typ publikacji	Abstrakt
329.	Sonneveld 2012c [358]	Typ publikacji	Abstrakt
330.	Sriprayoon 2012a [359]	Typ publikacji	Abstrakt
331.	Sriprayoon 2012b [360]	Typ publikacji	Abstrakt
332.	Mealing 2013 [361]	Typ publikacji	Abstrakt
333.	Chan 2013 [362]	Typ publikacji	Abstrakt
334.	Giuberti 2013 [363]	Typ publikacji	Abstrakt
335.	Marcellin 2012 [15]	Typ publikacji	Abstrakt
336.	De Oliveira 2012 [364]	Typ publikacji	Abstrakt
337.	Azam 2012a [365]	Typ publikacji	Abstrakt
338.	Arasli 2012 [366]	Typ publikacji	Badanie nierandomizowane
339.	Duseja 2013 [367]	Typ publikacji	Komentarz do badania
340.	Sonneveld 2013d [368]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne
341.	Singal 2013 [369]	Typ publikacji	Przegląd systematyczny
342.	Wiens 2013 [370]	Typ publikacji	Przegląd systematyczny
343.	Su 2012 [371]	Typ publikacji	Przegląd systematyczny (brak ocenianej interwencji)
344.	Jiang 2013 [372]	Typ publikacji	Przegląd systematyczny (brak ocenianej interwencji)
345.	Singal 2012 [373]	Typ publikacji	Przegląd systematyczny
346.	Skarzynska-Duk 2012 [374]	Typ publikacji	Abstrakt
347.	Huang 2013 [375]	Typ publikacji	Przegląd systematyczny (brak ocenianej interwencji)
348.	Thiele 2013 [376]	Typ publikacji	Przegląd systematyczny (brak ocenianej interwencji)
349.	Xie 2013 [377]	Typ publikacji	Przegląd systematyczny (populacja pacjentów z ACLF)
350.	Pan 2012 [378]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania ETV-022 i ETV-901
351.	Piratvisuth 2013 [379]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania Lau 2005
352.	Marcellin 2013 [380]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania Marcellin 2004 i 2009
353.	Gordon 2013 [381]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania Marcellin 2008
354.	Heathcote 2011 [382]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania Marcellin 2008
355.	Marcellin 2012 [383]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania TDF-103 i TDF-102
356.	Minde 2012 [384]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania Zeng 2006
357.	Garcia 2005 [385]	Inne	Język publikacji
358.	Ozeki 2011 [386]	Inne	Język publikacji
359.	Qiu 2009 [387]	Inne	Język publikacji
360.	Qin 2005 [388]	Inne	Język publikacji

361.	Zhang 2009 [389]	Inne	Język publikacji
362.	Zhao 2007 [390]	Inne	Język publikacji
363.	Hayashi 2012 [391]	Inne	Język publikacji

9.2. Wyszukanie badań obserwacyjnych – badania wykluczone

Tabela 34.
Publikacje wykluczone z analizy klinicznej

Lp.	Badanie	Obszar wykluczenia	Przyczyna wykluczenia
364.	Arasli 2012 [366]	Interwencja	Brak porównania
365.	Baran 2013 [392]	Interwencja	Brak porównania
366.	Lampertico 2012 [393]	Interwencja	Brak porównania
367.	Marcellin 2013 [394]	Interwencja	Brak porównania
368.	Miquel 2013 [395]	Interwencja	Brak porównania
369.	Sayan 2010 [396]	Interwencja	Brak ocenianej interwencji
370.	Wong 2011 [397]	Interwencja	Terapia skojarzona (TDF+ETV, TDF+FTC, TDF+LdT, TDF+LAM)
371.	Blaker 2011 [398]	Populacja	Odsetek pacjentów HBeAg(-) <75%; brak wyników dla HBeAg(-)
372.	Carey 2011a [119]	Populacja	Odsetek pacjentów HBeAg(-) <75%; brak wyników dla HBeAg(-)
373.	Carey 2011b [399]	Populacja	Odsetek pacjentów HBeAg(-) <75%; brak wyników dla HBeAg(-)
374.	Ceylan 2013 [400]	Populacja	Odsetek pacjentów HBeAg(-) <75%; brak wyników dla HBeAg(-)
375.	Chotiyaputta 2010 [401]	Populacja	Odsetek pacjentów HBeAg(-) <75%; brak wyników dla HBeAg(-)
376.	Horner 2012 [402]	Populacja	Odsetek pacjentów HBeAg(-) <75%; brak wyników dla HBeAg(-)
377.	Jayakumar 2012 [403]	Populacja	Odsetek pacjentów HBeAg(-) <75%; brak wyników dla HBeAg(-)
378.	Jochum 2010[404]	Populacja	Odsetek pacjentów HBeAg(-) <75%; brak wyników dla HBeAg(-)
379.	Koklu 2012 [405]	Populacja	Odsetek pacjentów HBeAg(-) <75%; brak wyników dla HBeAg(-)
380.	Lampertico 2011 [406]	Populacja	Pacjenci z HCC
381.	Liu 2010 [407]	Populacja	Odsetek pacjentów HBeAg(-) <75%; brak wyników dla HBeAg(-)
382.	Masaki 2012 [408]	Populacja	Odsetek pacjentów HBeAg(-) <75%; brak wyników dla HBeAg(-)
383.	Nguyen 2012 [409]	Populacja	Odsetek pacjentów HBeAg(-) <75%; brak wyników dla HBeAg(-)
384.	Nguyen 2013 [410]	Populacja	Odsetek pacjentów HBeAg(-) <75%; brak wyników dla HBeAg(-)
385.	Petersen 2012 [411]	Populacja	Odsetek pacjentów HBeAg(-) <75%; brak wyników dla HBeAg(-)
386.	van Bommel 2011 [412]	Populacja	Odsetek pacjentów HBeAg(-) <75%; brak wyn ków dla HBeAg(-)
387.	Akin 2013 [413]	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych
388.	Boglione 2013 [414]	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych
389.	Han 2013 [415]	Punkty końcowe	Brak ocenianych punków końcowych
390.	Hulstaert 2013 [416]	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych

391.	Mallet 2011 [417]	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych
392.	Ooi 2012 [418]	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych
393.	Sarkar 2012 [419]	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych
394.	Seansawat 2012a[420]	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych
395.	Seansawat 2012b [421]	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych
396.	Traugulpiankit 2011 [422]	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych
397.	Buti 2012 [423]	Metodyka	Badanie randomizowane
398.	Fung 2012 [424]	Metodyka	Badanie randomizowane
399.	Kose 2010 [425]	Metodyka	Liczba pacjentów w ramionach (<10), LAM: n=3, ADV: n=1 oraz ETV: n=6)
400.	Tsai 2013 [426]	Metodyka	Badanie randomizowane
401.	Buti 2009 [427]	Typ publ kacji	Analiza ekonomiczna
402.	Einecke 2010 [428]	Typ publ kacji	Praca pogładowa

10. SZCZEGÓŁOWY SCHEMAT POSTĘPOWANIA W TERAPII WZW B NA PODSTAWIE WYTYCZNYCH

Tabela 35.
Wytyczne Polskiej Grupy Ekspertów dotyczące postępowania u pacjentów z przewlekłym WZW-B

ZALECENIA TERAPEUTYCZNE na rok 2010– Leczenie przeciwwirusowe przewlekłego WZW-B POLSKA GRUPA EKSPERTÓW				
Kryteria rozpoczęcia terapii przeciwwirusowej				
Status HBeAg	HBV DNA [IU/ml]	ALT [x ULN]	Wynik biopsji wątroby / dodatkowe warunki	Uwagi
x	>2 000	>1	cechy zapalenia lub włóknienia wątroby o wartości przynajmniej 1° w skali 5-stopniowej (0-4)	Po spełnieniu 2 z 3 kryteriów
x	x	x	wyrównana marskość wątroby	
x	x	x	niewyrównana funkcja wątroby	
Terapia inicjująca				
Terapia pierwszego wyboru: PegIFN α 2a, ETV lub TDF				
Lamiwudyna rekomendowana wyłącznie przy braku dostępności lub wskazania do stosowania innych leków przeciwwirusowych o wyższej barierze genetycznej				
Czas trwania terapii				
IFN α		bd		
PegIFN α 2a		48 tyg.		
AN (długoterminowo)		do utraty HBsAg		
Terapia lekooporności / nieskuteczność				
Lkooporność AN		TDF, ETV, PegIFN α 2a		
Częściowa odpowiedź wirusologiczna na terapię AN		TDF, ETV, PegIFN α 2a, obecny AN + inny AN (niepowodujący oporności krzyżowej)		
Nieskuteczność terapii PegIFN α w 24tyg. od zakończenia terapii		AN		
Szczególne sytuacje kliniczne				
Wyrównana marskość wątroby		ETV, TDF lub PegIFN α 2a (przy dokładnym monitorowaniu przebiegu leczenia)		
Niewyrównana funkcja wątroby		ETV lub TDF		

Tabela 36.
Wytyczne Amerykańskiego Stowarzyszenia Badań nad Chorobami Wątroby dotyczące postępowania u pacjentów z przewlekłym WZW-B

AMERICAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER DISEASES: CHRONIC HEPATITIS B – UPDATE 2009			
Kryteria rozpoczęcia terapii przeciwwirusowej			
HBeAg	HBV DNA [IU/ml]	ALT [x ULN]	Wynik biopsji wątroby / dodatkowe warunki
dodatni	>20 000	≤2	wiek > 40 r.ż. lub rak wątrobowo-komórkowy w rodzinie umiarkowane lub ciężkie zapalenie lub istotne zwłóknienie wątroby
dodatni	>20 000	>2	brak serokonwersji w układzie HBeAg przez 3 do 6 miesięcy żółtaczką lub niewyrównana czynność wątroby
ujemny	>20 000	>2	umiarkowane lub ciężkie zmiany martwiczo-zapalne lub istotne zwłóknienie
ujemny	>2 000	1>2	umiarkowane lub ciężkie zmiany martwiczo-zapalne lub istotne zwłóknienie
x	HBV DNA > 2 000 lub ALT > 1x ULN		wyrównana marskość wątroby
x	x	x	niewyrównana marskość wątroby
Terapia inicjująca			
Terapia pierwszego wyboru: IFNα lub PegIFNα lub ETV lub TDF			
Nie zaleca się stosowania:			
<ul style="list-style-type: none"> • LAM i LdT ze względu na ryzyko oporności • ADV ze względu na słabą aktywność przeciwwirusową i ryzyko oporności • IFNα lub PegIFNα u pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby 			
Terapia lekooporności / nieskuteczności			
Lekooporność LAM	LAM + (ADV lub TDF)		
Lekooporność ADV	nieleczeni AN: ADV + (LAM lub ETV lub LdT) lub TDF + (LAM lub FTC) z lekoopornością LAM: ADV lub TDF + (LAM lub FTC lub ETV)		
Lekooporność LdT	LdT + (ADV lub TDF)		
Lekooporność ETV	ADV lub TDF		
Brak odpowiedzi IFNα lub PegIFNα	TDF lub ETV		

Szczególne sytuacje kliniczne	
Wyrównana marskość wątroby	ETV lub TDF (ale także: LAM lub ADV lub LdT)
Niewyrównana marskość wątroby	LAM + (ADV lub TDF) lub LdT + (ADV lub TDF) lub TDF lub ETV
Czas trwania terapii	
IFN α	HBeAg(+): 16 tyg. HBeAg(-): 48 tyg.
PegIFN α 2a	48 tyg.
AN (długoterminowo)	HBeAg(+): kontynuacja terapii \geq 6 miesięcy od momentu serokonwersji w układzie HBeAg i zaniku HBV DNA HBeAg(-): do utraty HBsAg Niewyrównana marskość wątroby: terapia długoterminowa (do zgonu lub stwierdzenia nieskuteczności)

Tabela 37.

Wytoczne Australijskiego Towarzystwa Gastroenterologicznego dotyczące postępowania u pacjentów z przewlekłym WZW-B

GASTROENTEROLOGICAL SOCIETY OF AUSTRALIA: CHB RECOMMENDATIONS 2008			
Kryteria rozpoczęcia terapii przeciwwirusowej			
Status HBeAg	HBV DNA [IU/ml]	ALT [x ULN]	Wynik biopsji wątroby / dodatkowe warunki
dodatni	\geq 20 000	>1 - 2	wiek >40 r.ż. oraz istotne zwłóknienie (>F2) lub umiarkowane do ciężkiego zapalenie wątroby
dodatni	\geq 20 000	>2	brak serokonwersji w układzie HBeAg przez 3 do 6 mies.
dodatni	x	x	żółtaczką lub objawy niewyrównanej czynności wątroby
ujemny	\geq 2 000	>1 - 2	wiek >40 r.ż. oraz istotne zwłóknienie (>F2) lub kliniczne objawy zaawansowanej choroby
ujemny	\geq 2 000	>2	x
ujemny	<2 000	x	istotne zwłóknienie lub zapalenie wątroby
x	HBV DNA > 2 000 lub ALT > 1 x ULN		wyrównana marskość wątroby
x	x	x	niewyrównana marskość wątroby
Terapia inicjująca			
Terapia pierwszego wyboru: PegIFN α 2a lub TDF lub ETV			
Dopuszcza się stosowanie: ADV i PegIFN α (pacjenci z dobrze wyrównaną marskością wątroby)			
Nie zaleca się stosowania:			
<ul style="list-style-type: none"> LAM, LdT ze względu na ryzyko oporności PegIFN α2a (pacjenci z niewyrównaną marskością wątroby) 			

Terapia lekooporności / nieskuteczności	
Lekooporność LAM	LAM + ADV TDF ± LAM
Lekooporność ADV	ADV + (LAM lub LdT lub ETV) TDF ± AN ETV (gdy brak lekooporności na LAM)
Lekooporność ETV	ETV + (ADV lub TDF) TDF
Multi-lekooporność	TDF + AN inny niż ADV
Szczególne sytuacje kliniczne	
Wyrównana marskość wątroby	TDF lub ETV lub ADV PegIFNα (tylko gdy dobrze wyrównana marskość)
Niewyrównana marskość wątroby	(TDF/ADV) + (ETV/LAM)
Czas trwania terapii	
IFNα	x
PegIFN α2a	48 tyg.
AN (długoterminowo)	HBeAg(+): kontynuacja terapii 6 – 12 miesięcy od momentu serokonwersji w układzie HBe HBeAg(-): do utraty HBsAg

Tabela 38.
Wytyczne Europejskiego Stowarzyszenia Badań nad Wątrobą dotyczące postępowania u pacjentów z przewlekłym WZW-B

EASL CLINICAL PRACTICE GUIDELINES: MANAGEMENT OF CHRONIC HEPATITIS B - 2009			
Kryteria rozpoczęcia terapii przeciwwirusowej			
Status HBeAg	HBV DNA [IU/ml]	ALT [x ULN]	Wynik biopsji wątroby / dodatkowe warunki
dodatni	>2 000	>1	umiarkowane lub ciężkie zmiany martwiczo-zapalne i/lub istotne zwłóknienie
ujemny	>2 000	>1	umiarkowane lub ciężkie zmiany martwiczo-zapalne i/lub istotne zwłóknienie
x	x	x	wyrównana marskość wątroby
x	x	x	niewyrównana marskość wątroby
Terapia inicjująca			
Terapia pierwszego wyboru: ETV lub TDF			
Dopuszcza się stosowanie: IFNα i PegIFNα (brak ryzyka oporności, wysoka efektywność kliniczna, jednocześnie ryzyko działań niepożądanych i uciążliwe podawanie preparatu)			
Nie zaleca się stosowania:			
<ul style="list-style-type: none"> IFNα lub PegIFNα u pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby, ADV ze względu na mniejszą efektywność, ryzyko oporności oraz cenę wyższą niż TDF, LAM u pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby i ze względu na ryzyko oporności LdT ze względu na ryzyko oporności 			

Terapia lekooporności / nieskuteczność		
Lekooporność LAM	TDF lub LAM + ADV (gdy TDF niedostępny)	
Lekooporność ADV	ETV lub TDF lub TDF + analog nukleozydowy (u pacjentów z lekoopornością LAM)	
Lekooporność LdT	TDF lub LdT + TDF lub LdT + ADV (gdy TDF niedostępny)	
Lekooporność ETV	TDF lub ETV + TDF lub ETV + ADV (gdy TDF niedostępny)	
Lekooporność TDF	brak dowodów, w razie wystąpienia: TDF + ETV (u pacjentów z lekoopornością LAM) lub TDF + LdT lub TDF + LAM lub TDF + FTC lub ETV (u pacjentów nieleczonych LAM)	
Multi-lekooporność	analog nukleotydowy (TDF) + analog nukleozydowy	
Brak pierwotnej odpowiedzi ADV	ETV lub TDF	
Częściowa odpowiedź	w 24 tyg. LAM	ETV lub TDF
	w 48 tyg. ADV	ETV lub TDF
	w 24 tyg. LdT	ETV lub TDF
	w 48 tyg. ETV lub TDF	długookresowa kontynuacja monoterapii ETV/TDF lub inny lek + (ETV lub TDF) (u pacjentów bez dalszego spadku HBV DNA pomimo zgodności leków)
Szczególne sytuacje kliniczne		
Wyrównana marskość wątroby	PegIFN lub ETV lub TDF	
Niewyrównana marskość wątroby	ETV lub TDF	
Czas trwania terapii		
IFNα	bd	
PegIFN	48 tyg.	
AN(długoterminowo)	HBeAg(+)	<ul style="list-style-type: none"> kontynuacja terapii 6 – 12 miesięcy od momentu serokonwersji w układzie HBe 12 miesięcy terapii konsolidacyjnej i osiągnięcie serokonwersji w układzie HBe lub utrata HBsAg i serokonwersja w układzie HBs (wyrównana marskość wątroby)
	HBeAg(-)	<ul style="list-style-type: none"> terapia długoterminowa (do zgonu lub stwierdzenia nieskuteczności) 12 miesięcy terapii konsolidacyjnej i osiągnięcie utraty HBsAg i serokonwersja w układzie HBs (wyrównana marskość wątroby)
	Niewyrównana marskość wątroby	terapia długoterminowa

Tabela 39.
Wytyczne Kanadyjskiego Stowarzyszenia Badań nad Wątrobą dotyczące postępowania u pacjentów z przewlekłym WZW-B

CANADIAN CONSENSUS GUIDELINES: MANAGEMENT OF CHRONIC HEPATITIS B - 2007			
Kryteria rozpoczęcia terapii przeciwwirusowej			
Status HBeAg	HBV DNA [IU/ml]	ALT [x ULN]	Wynik biopsji wątroby / dodatkowe warunki
dodatni	>20 000	>1	x
ujemny	>2 000	>1	x
dodatni	<20 000	x	z istotnym zapaleniem lub zwłóknieniem wątroby
ujemny	<2 000	x	z istotnym zapaleniem lub zwłóknieniem wątroby
x	>2 000	x	wyrównana marskość wątroby
x	x	x	niewyrównana marskość wątroby
Terapia inicjująca			
<p>Terapia pierwszego wyboru: PegIFNα, ETV (nie wskazany u pacjentów z lekoopornością LAM), TDF (zwłaszcza u pacjentów z lekoopornością LAM)</p> <p>Dopuszcza się stosowanie: IFNα lub PegIFNα ostrożnie u pacjentów z dobrze wyrównaną marskością wątroby</p> <p>Nie zaleca się stosowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> IFNα u pacjentów z wysokim poziomem wirerii niskim poziomem ALT oraz niewyrównaną marskością wątroby IFNα u pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby ADV u pacjentów z lekoopornością na LAM 			
Terapia lekooporności / nieskuteczności			
Lekooporność LAM		TDF lub LAM + ADV	
Lekooporność ADV		LAM lub LdT lub ETV	
Lekooporność LdT		ADV lub TDF	
Lekooporność ETV		ADV lub TDF	
Lekooporność TDF		brak udowodnionej lekooporności	
Brak pierwotnej odpowiedzi	w 24 tyg. LAM	TDF lub ETV (gdy brak lekooporności LAM)	
	w 24 tyg. ADV	TDF lub ETV (gdy brak lekooporności LAM)	
Szczególne sytuacje kliniczne			
Wyrównana marskość wątroby		AN lub IFN α (dopuszczalne) lub PegIFN α (dopuszczalne)	
Niewyrównana marskość wątroby		ETV lub TDF lub ADV + LAM lub TDF + FTC lub LAM + ADV	

Czas trwania terapii		
IFN α	16 - 24 tyg.	
PegIFN α 2a	24 - 48 tyg.	
AN (długoterminowo)	HBeAg(+)	kontynuacja terapii 6 – 12 miesięcy od momentu serokonwersji w układzie HBe
	HBeAg(-)	kontynuacja przez czas nieokreślony lub do momentu utraty HBsAg lub wystąpienia serokonwersji
	Marskość wątroby	kontynuacja przez czas nieokreślony niezależnie od wystąpienia serokonwersji w układzie HBe

Tabela 40.
Wytyczne Światowej Organizacji Zdrowia dotyczące postępowania u pacjentów z przewlekłym WZW-B

TREATMENT OF CHRONIC HEPATITIS B VIRUS INFECTION IN RESOURCE-CONSTRAINED SETTINGS: EXPERT PANEL CONSENSUS			
Kryteria rozpoczęcia terapii przeciwwirusowej			
HBeAg	HBV DNA [IU/ml]	ALT [x ULN]	Wynik biopsji wątroby / dodatkowe warunki
dodatni	x	>1	wiek > 40 r.ż. lub wysokie ryzyko wystąpienia raka wątrobowo-komórkowego
dodatni	x	>2	podwyższony poziom ALT przez co najmniej rok
ujemny	x	>2	wiek > 40 r.ż. i podwyższony poziom ALT przez co najmniej rok
x	x	>10	pacjenci z obecnością HBsAg
x	x	x	wyrównana marskość wątroby
x	x	x	niewyrównana marskość wątroby
Terapia inicjująca			
Terapia pierwszego wyboru: TDF, ETV, ADV + LAM (gdy TDF i ETV niedostępne), ADV + LdT (gdy TDF i ETV niedostępne)			
Dopuszcza się stosowanie: IFN α u szczególnych podgrup pacjentów			
Nie zaleca się stosowania: LAM, LdT, FTC ze względu na ryzyko oporności			

Tabela 41.
Wytyczne Azjatyckiego Towarzystwa Badań nad Chorobami Wątroby dotyczące postępowania u pacjentów z przewlekłym WZW-B

ASIAN-PACIFIC CONSENSUS STATEMENT ON THE MANAGEMENT OF CHRONIC HEPATITIS B: A 2012 UPDATE			
Kryteria rozpoczęcia terapii przeciwwirusowej			
Status HBeAg	HBV DNA [IU/ml]	ALT [x ULN]	Wynik biopsji wątroby / dodatkowe warunki
dodatni	<20 000	x	x
dodatni	≥20 000	x	wiek >40 r.ż. oraz umiarkowane do ciężkiego zwłóknienie lub zapalenie wątroby
dodatni	≥20 000	1-2	
dodatni	≥20 000	2-5	obawy niewyrównanej czynności wątroby
dodatni	≥20 000	>5	HBV DNA <200 000 IU/ml obserwacja przez 3 do 6 miesięcy na wypadek spontanicznego wystąpienia serokonwersji w układzie HBeAg, gdy brak obaw wystąpienia niewyrównanej czynności wątroby
ujemny	<2 000	x	x
ujemny	≥2 000	x	wiek ≥40 r.ż. oraz umiarkowane do ciężkiego zwłóknienie lub zapalenie wątroby
ujemny	≥2 000	1-2	
ujemny	≥2 000	>2	obawy niewyrównanej czynności wątroby
x	x	x	zaawansowane zwłóknienie lub martwica wątroby
x	x	x	zbliżająca się lub jawna niewyrównana czynność wątroby
x	<2 000	x	
x	≥2 000	≥5	wyrównana martwica wątroby
x	x	x	niewyrównana martwica wątroby
Terapia inicjująca			
Terapia pierwszego wyboru: IFN α , PegIFN α 2a, PegIFN α 2b , ETV , TDF, ADV, LdT, LAM			
(wybór leku indywidualny, bazując na ciężkości choroby, wcześniejszych zaostrzeniach, funkcji wątroby, szybkości działania leku, profilu lekooporności, skutkach ubocznych, kosztach oraz wyborze pacjenta)			
Dopuszcza się stosowanie: tymozyna- α (wymaga większej ilości oraz jakości dowodów)			
Nie zaleca się stosowania:			
<ul style="list-style-type: none"> IFNα u pacjentów z jawną niewyrównaną marskością wątroby oraz niewyrównaną czynnością wątroby 			

Terapia lekooporności / nieskuteczności	
Lekooporność LAM	LAM + ADV lub TDF
Lekooporność ADV	ADV + LAM lub ADV + LdT lub ADV + ETV lub TDF
Lekooporność LdT	LdT + ADV lub TDF
Lekooporność ETV	ETV + TDF lub ETV + ADV
Lekooporność LAM lub AN	terapia bazująca na IFN
Wcześniejsze niepowodzenie terapii lub lekooporność LAM lub LdT i ADV	ETV + TDF
Szczególne sytuacje kliniczne	
Niewyrównana czynność wątroby	ETV lub TDF lub ADV lub LAM lub LdT
Czas trwania terapii	
IFNα	16–24 tyg. (HBeAg+) ≥48 tyg. (HBeAg-)
PegIFNα	48 tyg.
Tymozyna-α	24 tyg.
AN (długoterminowo)	<p>HBeAg(+) co najmniej 12 miesięcy utrzymywania się serokonwersji w układzie HBe z niewykrywalnym HBV DNA</p> <p>HBeAg(-) kontynuacja przez czas nieokreślony lub przez co najmniej 2 lata gdy przez ten okres poziom HBV DNA jest niewykrywalny</p>

Tabela 42.

Wytyczne brytyjskiego Narodowego Instytutu Zdrowia i Doskonałości Klinicznej dotyczące postępowania u pacjentów z przewlekłym WZW-B

HEPATITIS B (CHRONIC) DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF CHRONIC HEPATITIS B IN CHILDREN, YOUNG PEOPLE AND ADULTS - 2013				
Kryteria rozpoczęcia terapii przeciwwirusowej				
Status HBeAg	HBV DNA [IU/ml]	ALT [IU/ml]		Wynik biopsji wątroby / dodatkowe warunki
		K	M	
x	>2 000	≥19	≥30	wiek ≥30 r.ż.
x	>2 000	≥19	≥30	wiek <30 r.ż. oraz zmiany martwiczo-zapalne lub zwłóknienie wątroby, lub wynik elastografii >6 kPa
x	>20 000	≥19	≥30	niezależnie od wieku i stopnia zaawansowania choroby wątroby
x	x	x		martwica wątroby oraz wykrywalny HBV DNA
x	>2 000	x		zmiany martwiczo-zapalne lub zwłóknienie wątroby (rozważyć leczenie)
Terapia inicjująca				
Terapia pierwszego wyboru: PegIFN α , ETV (zgodnie ze wskazaniem), TDF(zgodnie ze wskazaniem),				
Nie zaleca się stosowania:				
<ul style="list-style-type: none"> • PegIFNα u pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby • LdT - pacjenci przyjmujący obecnie LdT kontynuacja terapii do momentu gdy klinicyści i sami pacjenci uznają za stosowne by zatrzymać terapię • ADV - pacjenci przyjmujący obecnie ADV zmiana leczenia na ETV lub TDF zależnie od lekooporności LAM 				
Pacjenci z wyrównaną czynnością wątroby				
I linia leczenia	HBeAg(+)		PegIFN α 2a	
	HBeAg(-)			
II linia leczenia	HBeAg(+)		TDF (gdy brak serokonwersji HBeAg lub z nawrotem po serokonwersji) ETV (brak tolerancji lub przeciwwskazania TDF)	
	HBeAg(-)		ETV lub TDF u pacjentów z wykrywalnym poziomem HBV DNA	
III linia leczenia	HBeAg(+)		LAM + TDF (gdy brak lekooporności LAM oraz poziom HBV DNA wykrywalny po 96 tyg. leczenia) ETV + TDF (u pacjentów z lekoopornością LAM)	
	HBeAg(-)		zmiana z TDF na ETV lub z ETV na TDF (gdy wykrywalny poziom HBV DNA po 48 tyg. leczenia)	
Pacjenci z niewyrównaną czynnością wątroby				
Terapia pierwszego wyboru: ETV (gdy brak lekooporności LAM), TDF (gdy lekooporność LAM)				
Należy zredukować dawkę TDF u pacjentów z niewydolnością nerek				

Czas trwania terapii	
PegIFNα2a	48 tyg.
	zatrzymanie terapii po osiągnięciu serokonwersji w układzie HBe
HBeAg(+):	<p>Wyrównana czynność wątroby bez martwicy wątroby: 12 miesięcy od momentu serokonwersji w układzie HBe</p> <p>Wyrównana czynność wątroby i martwica wątroby: nie zatrzymywać po 12 miesiącach od momentu osiągnięcia serokonwersji w układzie HBe</p>
AN (długoterminowo)	kontynuacja przez czas nieokreślony lub do osiągnięcia progowego poziomu HBsAg
HBeAg(-):	<p>Wyrównana czynność wątroby bez martwicy wątroby: 12 miesięcy od momentu serokonwersji w układzie HBe i osiągnięcia niewykrywalnego poziomu HBV DNA</p> <p>Wyrównana czynność wątroby i martwica wątroby: nie zatrzymywać po 12 miesiącach od momentu osiągnięcia serokonwersji w układzie HBe i niewykrywalnego poziomu HBV DNA</p>

Tabela 43.

Wytyczne opracowane przez Narodowe Instytuty Zdrowia dotyczące postępowania u pacjentów z przewlekłym WZW-B

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH CONSENSUS DEVELOPMENT CONFERENCE STATEMENT: MANAGEMENT OF HEPATITIS B	
Kryteria rozpoczęcia terapii przeciwwirusowej	
Terapia wskazana	<ul style="list-style-type: none"> ostra niewydolność wątroby, martwica wątroby i powikłania, martwica lub zaawansowane zwłóknienie wątroby i HBV DNA obecne w osoczu
Terapia może być wskazana	podwyższony poziom HBV DNA +/- HBeAg oraz zmiany zapalne przy braku martwicy lub zaawansowanego zwłóknienia wątroby
Terapia rutynowo niezalecana	<ul style="list-style-type: none"> faza tolerancji immunologicznej (wysoki poziom HBV DNA w osoczu i poziom ALT w normie), niski lub niewykrywalny poziom HBV DNA w osoczu i poziom ALT w normie, HBV DNA bez HBsAg (WZW B utajone).
Terapia zatwierdzona w US	
	IFNα, PegIFNα, LAM, ADV, ETV, LdT, TDF
	Nie zaleca się stosowania: IFNα, PegIFNα u pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby, ze względu na ryzyko wystąpienia niewydolności wątroby
Czas trwania terapii	
Interferony	16-48 tyg.
AN	<p>HBeAg(+) kontynuacja terapii 6 – 12 miesięcy od momentu serokonwersji w układzie HBe</p> <p>Martwica wątroby kontynuacja terapii przez czas nieokreślony</p>

11. BIBLIOGRAFIA

1. Koklu S, Tuna Y, Gulsen MT, Demir M, Koksai AS, Kockar MC, Aygun C, Coban S, Ozdil K, Ataseven H, Akin E, Purnak T, Yuksel I, Ataseven H, Ibis M, et al. (2013) Long-term Efficacy and Safety of Lamivudine, Entecavir, and Tenofovir for Treatment of Hepatitis B Virus-Related Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 11(1542-7714 (Electronic)):88–94.
2. Horner M, Bruce MJ, Knighton S, Al-Freah M, Joshi D, Hughes S, Suddle A, Harrison PM, Agarwal K, Carey I. (2012) PMO-157 HBSAG plasma levels decline helps to predict HBEAG loss but is similar in different NUCLEOS(T)IDE analogues regimens. *Gut* 61(Suppl 2):A137–A137.
3. Burce M, Horner M, Knighton S, Joshi D, Harris P, Agarwal K, Carey I. (2012) Strong decline in HBsAg levels after virological response in a large monocentric therapy cohort: potential to select HBEAg positive chronic hepatitis B patients for finite duration? *Hepatology* 56(4):439A.
4. Dogan UB, Kara B, Gumurdulu Y, Soylu A, Akin MS. (2011) Comparison of the efficiency of tenofovir and entecavir for the treatment of nucleos(t)ide naive patients with chronic hepatitis B. *Hepatology International* 5(1):135.
5. Güzelbulut F, Ovünç AOK, Oetinkaya ZA, Senates E, Gökden Y, Saltürk AGD, Sezikli M, Ozkara S, Cetinkaya F. (2012) Comparison of the efficacy of entecavir and tenofovir in chronic hepatitis B. *Hepatogastroenterology* 59(114):477–480.
6. Altinbas A, Aktas B, Basar O, Yüksel O, Ekiz F, Yilmaz B, Coban S. (2012) Is there an association between the measurement of qualitative HBsAg and virologic response in chronic HBV infection? *Ann Hepatol* 11(3):320–325.
7. Mete B, Ceylan B, Ozgunes N, Gunduz A, Karaosmanoglu HK, Cagatay A, Gokturk K, Erdem L, Kocak F, Gorenek L, Aslan T, Senates E, Ozaras R, Colak O, Tabak F. (2012) Entecavir versus tenofovir in treatment-naive chronic hepatitis B patients: Real-world data from the realistnull study. *Hepatology* 56:356A.
8. Tabak F, Mete B, Ceylan B, Ozgunes N, Gunduz A, Karaosmanoglu H, Cagatay A, Gokturk K, Erdem L, Kocak F, Gorenek L, Aslan T, Senates E, Ozaras R, Colak O. (2013) Entecavir versus tenofovir in treatment-naïve Chronic Hepatitis B patients: THIRD YEAR results of a Real-world Study. IDWeek Poster Abstract Session: Prevention and Treatment of Viral Infections available at: <https://idsa.confex.com/idsa/2013/webprogram/Paper39360.html>.
9. Gao L, Trinh HN, Li J, Wong R, Nguyen M. (2013) Tenofovir is more effective than entecavir for achieving rapid viral suppression in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients with high HBV DNA levels. *Gastroenterology* 144(5):s971.
10. Marcellin P, Jacobson I, Habersetzer F, Senturk H, Andreone P, Moyes C, Horban A, Teuber G, Sorbel J, Anderson J, Mondou E, Quinn J, Rousseau F. (2008) Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) for the treatment of HBeAg negative chronic hepatitis B: week 72 TDF data and week 24 adefovir dipivoxil switch data (STUDY 102). *Journal of Hepatology* 48:S26.
11. Snow LA, Chapell B, Curtis M. (2009) Week 96 Resistance surveillance for HBeAg positive and negative subjects with chronic HBV infection randomized to receive tenofovir DF 300 mg QD. available at: http://www.natap.org/2009/ISHLVD/ISHLVD_15.htm.
12. Snow LA, Chappell B, Sorbel J. (2010) Evaluation of potential virologic resistance in HBV polymerase among subjects with persistent viremia following up to 144 weeks of therapy with tenofovir DF. available at: http://www.natap.org/2010/EASL/EASL_43.htm.
13. Snow-Lampart A, Kitrinis K, Chappell B. (2011) No resistance to tenofovir disoproxil fumarate (TDF) detected following up to 192 weeks of treatment in subjects mono-infected with chronic hepatitis B virus. available at: http://www.natap.org/2011/APSL/APSL_14.htm.
14. Marcellin P, Jenny Heathcote E, Corsa A, Liu Y, Miller MD, Kitrinis KM. (2011) No detectable resistance to tenofovir disoproxil fumarate (TDF) following up to 240 weeks of treatment in patients with HBeAg+ and HBeAg-chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 54:480A.
15. Marcellin P, Buti M, Gane EJ, Tsai N, Sievert W, Jacobson IM, Germanidis G, Flaherty JF, Dinh P, Kitrinis KM, McHutchison JG, Afdhal N. (2012) Six years of treatment with tenofovir df for chronic hepatitis B virus infection is safe and well tolerated and associated with sustained virological, biochemical and serological responses with no detectable resistance. *Hepatology* 56:374A–375A.
16. Chang T-T, Gish RG, de Man R, Gadano A, Sollano J, Chao Y-C, Lok AS, Han K-H, Goodman Z, Zhu J, Cross A, DeHertogh D, Wilber R, Colonno R, Apelian D. (2006) A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N. Engl. J. Med* 354(10):1001–1010.
17. Colonno RJ, Rose R, Baldick CJ, Levine S, Pokornowski K, Yu CF, Walsh A, Fang J, Hsu M, Mazzucco C, Eggers B, Zhang S, Plym M, Klieszczewski K, Tenney DJ. (2006) Entecavir resistance is rare in nucleoside naive patients with hepatitis B. *Hepatology* 44(6):1656–1665.

18. Gish R, Lok A, Chang T. (2007) Entecavir therapy for up to 96 Weeks in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. available at: http://www.natap.org/2007/HBV/111907_03.htm.
19. Yokosuka O, Takaguchi K, Fujioka S, Shindo M, Chayama K, Kobashi H, Hayashi N, Sato C, Kiyosawa K, Tanikawa K, Ishikawa H, Masaki N, Seriu T, Omata M. (2010) Long-term use of entecavir in nucleoside-naive Japanese patients with chronic hepatitis B infection. *Journal of Hepatology* 52(6):791–799.
20. D.J. Tenney, K.A. Pokornowski, R.E. Rose, C.J. Baldick, B.J. Eggers, J. Fang, M.J. Wichroski, U.A. Diva, D. Xu, R.B. Wiber, H. Brett-Smith, U.H. Iloeje. (2009) Entecavir maintains a high genetic barrier to HBV resistance through 6 years in naive patients. Digestive Disease Week 2009. McCormick Place, Chicago Illinois available at: http://www.hivandhepatitis.com/2009icr/ddw/posters/DDW_Poster%201805_6%20yr%20Resistance.pdf.
21. He Z, Wang J, Liu K, Huang H, Du Y, Lin Z, Cai M, Feng X. (2012) Randomized trial of lamivudine, adefovir, and the combination in HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 36(6):592–597.
22. Marcellin P, Chang T-T, Lim SG, Tong MJ, Sievert W, Shiffman ML, Jeffers L, Goodman Z, Wulfsohn MS, Xiong S, Fry J, Brosgart CL. (2003) Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *N. Engl. J. Med* 348(9):808–816.
23. Hadziyannis S, Tassopoulos N, Chang TT, Heathcote J, Kitis G, Rizzetto M, Marcellin P, Lim SG, Goodman Z, Arterburn S, Ma J, Xiong S, Borroto EK, Brosgart C, Currie G. (2005) Long-term adefovir dipivoxil treatment induces regression of liver fibrosis in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B: results after 5 years of therapy. *Hepatology* 42:754A.
24. Marcellin P, Chang TT, Lim S, Sievert W, Tong M, Arterburn S, Xiong S, Brosgart CL, Currie G. (2004) Long term efficacy and safety of adefovir dipivoxil (ADV) 10 MG in HBeAg+ chronic hepatitis B (CHB) patients: increasing serologic, virologic and biochemical response over time. *Hepatology* 40:655A.
25. Tassopoulos NC, Volpes R, Pastore G, Heathcote J, Buti M, Goldin RD, Hawley S, Barber J, Condreay L, Gray DF. (1999) Efficacy of lamivudine in patients with hepatitis B e antigen-negative/hepatitis B virus DNA-positive (precore mutant) chronic hepatitis B. Lamivudine Precore Mutant Study Group. *Hepatology* 29(3):889–896.
26. Yao G, Cui Z, Wang B, Yao J, Zeng M. (2002) An extended two-year trial of lamivudine in Chinese patients with chronic hepatitis B. *Chin. Med. J* 115(12):1814–1818.
27. Shindo M, Chayama K, Mochida S, Toyota J, Tomita E, Kumada H, Yokosuka O, Sata M, Hayashi N, Suzuki K, Okanoue T, Tsubouchi H, Ishikawa H, Seriu T, Omata M. (2009) Antiviral activity, dose-response relationship, and safety of entecavir following 24-week oral dosing in nucleoside-naive Japanese adult patients with chronic hepatitis B: a randomized, double-blind, phase II clinical trial. *Hepatol Int*.
28. Lai C-L, Shouval D, Lok AS, Chang T-T, Cheinquer H, Goodman Z, DeHertogh D, Wilber R, Zink RC, Cross A, Colonno R, Fernandes L. (2006) Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N. Engl. J. Med* 354(10):1011–1020.
29. Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, Marcellin P, Thongsawat S, Cooksley G, Gane E, Fried MW, Chow WC, Paik SW, Chang WY, Berg T, Flisiak R, McCloud P, Pluck N. (2005) Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 352(26):2682–2695.
30. Marcellin P, Lau GK, Bonino F, Farci P, Hadziyannis S, Jin R, Lu ZM, Piratvisuth T, Germanidis G, Yurdaydin C, Diago M, Gurel S, Lai MY, Button P, Pluck N. (2004) Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N.Engl.J Med*. 351(12):1206–1217.
31. Chan HL-Y, Wang H, Niu J, Chim AM-L, Sung JJ-Y. (2007) Two-year lamivudine treatment for hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B: a double-blind, placebo-controlled trial. *Antivir. Ther. (Lond.)* 12(3):345–353.
32. Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL, Perrillo RP, Hann HW, Goodman Z, Crowther L, Condreay LD, Woessner M, Rubin M, Brown NA. (1999) Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. *N. Engl. J. Med* 341(17):1256–1263.
33. Lai CL, Chien RN, Leung NW, Chang TT, Guan R, Tai DI, Ng KY, Wu PC, Dent JC, Barber J, Stephenson SL, Gray DF. (1998) A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. *N. Engl. J. Med* 339(2):61–68.
34. Yao GB. (2000) Management of hepatitis B in China. *J. Med. Virol* 61(3):392–397.
35. Chang T-T, Lai C-L, Chien R-N, Guan R, Lim S-G, Lee C-M, Ng K-Y, Nicholls GJ, Dent JC, Leung NW. (2004) Four years of lamivudine treatment in Chinese patients with chronic hepatitis B. *J. Gastroenterol. Hepatol* 19(11):1276–1282.
36. Rizzetto M, Tassopoulos NC, Goldin RD, Esteban R, Santantonio T, Heathcote EJ, Lagget M, Taak NK, Woessner MA, Gardner SD. (2005) Extended lamivudine treatment in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *J. Hepatol* 42(2):173–179.
37. Yao GB, Zhu M, Cui ZY, Wang BE, Yao JL, Zeng MD. (2009) A 7-year study of lamivudine therapy for hepatitis B virus e antigen-positive chronic hepatitis B patients in China. *J Dig Dis* 10(2):131–137.

38. Liaw Y-F, Sung JY, Chow WC, Farrell G, Lee C-Z, Yuen H, Tanwandee T, Tao Q-M, Shue K, Keene ON, Dixon JS, Gray DF, Sabbat J. (2004) Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N. Engl. J. Med* 351(15):1521–1531.
39. Chan HL, Hui AY, Wong VW, Chim AM, Wong ML, Sung JJ. (2005) Long-term follow-up of peginterferon and lamivudine combination treatment in HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 41(6):1357–1364.
40. Chan H, Heathcote EJ, Marcellin P. (2007) Treatment of hepatitis B e antigen positive chronic hepatitis with telbivudine or adefovir: a randomized trial. *Ann Intern Med* 147(11):745–754.
41. Gish RG, Lau DT, Schmid P, Perrillo R. (2007) A pilot study of extended duration peginterferon alfa-2a for patients with hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Am.J Gastroenterol.* 102(12):2718–2723.
42. Hou J, Yin Y, Xu D. (2008) Telbivudine versus lamivudine in Chinese patients with chronic hepatitis B: Results at 1 year of a randomized, double-blind trial. *Hepatology* 47(2):447–454.
43. Ke CZ, Chen Y, Gong ZJ, Meng ZJ, Liu L, Ren ZJ, Zhou ZH. (2006) Dynamic changes of HBV DNA in serum and peripheral blood mononuclear cells of chronic hepatitis patients after lamivudine treatment. *World J Gastroenterol* 12(25):4061–4063.
44. Lai CL, Leung N, Teo EK, Tong M, Wong F, Hann HW, Han S, Poynard T, Myers M, Chao G, Lloyd D, Brown NA. (2005) A 1-year trial of telbivudine, lamivudine, and the combination in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 129(2):528–536.
45. Lai CL, Gane E, Liaw YF. (2007) Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *The New England Journal of Medicine* 357(25):2576–2588.
46. Lai CL, Lim SG, Brown NA, Zhou XJ, Lloyd DM, Lee YM, Yuen MF, Chao GC, Myers MW. (2004) A dose-finding study of once-daily oral telbivudine in HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 40(3):719–726.
47. Liaw Y, E. Gane, Leung N. (2009) 2-Year GLOBE trial results: telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 136(2):486–495.
48. Piccolo P, Lenci I, Demelia L, Bandiera F, Piras MR, Antonucci G, Nosotti L, Mari T, De SA, Ponti ML, Sorbello O, Iacomini F, Angelico M. (2009) A randomized controlled trial of pegylated interferon-alpha2a plus adefovir dipivoxil for hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Antivir. Ther.* 14(8):1165–1174.
49. Sung JJ, Wong ML, Bowden S, Liew CT, Hui AY, Wong VW, Leung NW, Locarnini S, Chan HL. (2005) Intrahepatic hepatitis B virus covalently closed circular DNA can be a predictor of sustained response to therapy. *Gastroenterology* 128(7):1890–1897.
50. Sung JY, Lai J-Y, Zeuzem S, Chow WC, Heathcote EJ, Perrillo RP, Brosgart CL, Woessner MA, Scott SA, Gray DF, Gardner SD. (2008) Lamivudine compared with lamivudine and adefovir dipivoxil for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B. *J. Hepatol* 48(5):728–735.
51. Wolters LM, van Nunen AB, Niesters HG, de Man RA. (2000) Contrasting patterns of response to lamivudine monotherapy in chronic hepatitis B patients. *Scand J Gastroenterol Suppl* (232):74–78.
52. Yalcin K, Degertekin H, Kokoglu OF, Ayaz C. (2004) A three-month course of lamivudine therapy in HBeAg-positive hepatitis B patients with normal aminotransferase levels. *Turk J Gastroenterol* 15(1):14–20.
53. Yao G, Zhou X, Xu D, Wang B, Ren H, Liu J, Xu D, Macdonald L. (2007) Entecavir for the treatment of lamivudine-refractory chronic hepatitis B patients in China. *Hepatol Int* 1(3):373–381.
54. Yuki N, Nagaoka T, Nukui K. (2008) Adding interferon to lamivudine enhances the early virologic response and reversion of the precore mutation in difficult-to-treat HBV infection. *J Gastroenterol* 43(6):457–463.
55. Lai C-L, Ahn SH, Lee KS, Um SH, Cho M, Yoon SK, Lee J-W, Park NH, Kweon Y-O, Sohn JH, Lee J, Kim J-A, Han K-H, Yuen M-F. (2013) Phase IIb multicentred randomised trial of besifovir (LB80380) versus entecavir in Asian patients with chronic hepatitis B. *Gut*.
56. Gwak G-Y, Eo SJ, Shin SR, Choi MS, Lee JH, Koh KC, Paik SW, Yoo BC. (2013) A comparison of clevudine and entecavir for treatment-naïve patients with chronic hepatitis B: results after 2 years of treatment. *Hepatol Int* 7(1):106–110.
57. Lok AS, Trinh H, Carosi G, Akarca US, Gadano A, Habersetzer F, Sievert W, Wong D, Lovegren M, Cohen D, Llamoso C. (2012) Efficacy of entecavir with or without tenofovir disoproxil fumarate for nucleos(t)ide-naïve patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 143(1528-0012 (Electronic)):619–628.
58. Chan HLY, Chen YC, Gane EJ, Sarin SK, Suh DJ, Piratvisuth T, Prabhakar B, Hwang SG, Choudhuri G, Safadi R, Tanwandee T, Chutaputti A, Yurdaydin C, Bao W, Avila C, et al. (2012) Randomized clinical trial: efficacy and safety of telbivudine and lamivudine in treatment-naïve patients with HBV-related decompensated cirrhosis. *J. Viral Hepat.* 19(10):732–743.
59. Lampertico P, Viganò M, Di Costanzo GG, Sagnelli E, Fasano M, Di Marco V, Boninsegna S, Farci P, Fargion S, Giuberti T, Iannaccone C, Regep L, Massetto B, Facchetti F, Colombo M, et al. (2013) Randomised study comparing 48 and 96 weeks peginterferon α -2a therapy in genotype D HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Gut* 62(2):290–298.
60. Ahn SH, Kweon YO, Paik SW, Sohn JH, Lee KS, Kim DJ, Piratvisuth T, Yuen MF, Chutaputti A, Chao YC, Trylesinski A, Avila C. (2011) Telbivudine in combination with adefovir versus adefovir monotherapy in HBeAg-positive, lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Hepatol.Int.* (1936-0541 (Electronic)):

61. Aizawa M, Tsubota A, Fujise K, Sato K, Baba M, Takamatsu M, Namiki Y, Ohkusa T, Tajiri H. (2010) Overlap/switch to adefovir monotherapy for lamivudine-resistant patients who responded to combination therapy: a pilot controlled study. *Intern.Med.* 49(12):1067–1072.
62. Akyildiz M, Gunsar F, Ersoz G, Karasu Z, Ilter T, Batur Y, Akarca U. (2007) Adefovir dipivoxil alone or in combination with lamivudine for three months in patients with lamivudine resistant compensated chronic hepatitis B. *Dig. Dis. Sci* 52(12):3444–3447.
63. Ali HY. (2003) Trial of lamivudine in hepatitis B surface antigen carriers with persistent hepatitis B core IgM antibody. *Saudi Med J* 24(9):996–999.
64. Chang T-T, Gish RG, Hadziyannis SJ, Cianciara J, Rizzetto M, Schiff ER, Pastore G, Bacon BR, Poynard T, Joshi S, Kleszczewski KS, Thiry A, Rose RE, Colonno RJ, Hinds RG. (2005) A dose-ranging study of the efficacy and tolerability of entecavir in Lamivudine-refractory chronic hepatitis B patients. *Gastroenterology* 129(4):1198–1209.
65. Cui YL, Yan F, Wang YB, Song XQ, Liu L, Lei XZ, Zheng MH, Tang H, Feng P. (2010) Nucleoside Analogue Can Improve the Long-Term Prognosis of Patients with Hepatitis B Virus Infection-Associated Acute on Chronic Liver Failure. *Dig Dis Sci*.
66. Fung J, Lai CL, Yuen J, Cheng C, Wu R, Wong DK, Seto WK, Hung IF, Yuen MF. (2011) Randomized trial of lamivudine versus entecavir in entecavir-treated patients with undetectable hepatitis B virus DNA: outcome at 2 Years. *Hepatology* 53(4):1148–1153.
67. Gilson RJ, Chopra KB, Newell AM, Murray-Lyon IM, Nelson MR, Rice SJ, Tedder RS, Toole J, Jaffe HS, Weller IV. (1999) A placebo-controlled phase I/II study of adefovir dipivoxil in patients with chronic hepatitis B virus infection. *J Viral Hepat.* 6(5):387–395.
68. Hann HW, Dunn SR, Ahn M, Park SY. (2010) Question of ALT flare during switch to adefovir from lamivudine: A single center open-label, randomized, safety study (June 17, 2005 to February 5, 2009). *J Med.Virol.* 82(9):1489–1493.
69. Ijaz S, Arnold C, Dervisevic S, Mechurova J, Tatman N, Tedder RS, Naoumov NV. (2008) Dynamics of lamivudine-resistant hepatitis B virus during adefovir monotherapy versus lamivudine plus adefovir combination therapy. *J. Med. Virol* 80(7):1160–1170.
70. Kim YJ, Kim BG, Jung J-O, Yoon J-H, Lee H-S. (2006) High rates of progressive hepatic functional deterioration whether lamivudine therapy is continued or discontinued after emergence of a lamivudine-resistant mutant: a prospective randomized controlled study. *J. Gastroenterol* 41(3):240–249.
71. Liaw YF, Sheen IS, Lee CM, Akarca US, Papatheodoridis GV, Suet-Hing Wong F, Chang TT, Horban A, Wang C, Kwan P, Buti M, Prieto M, Berg T, Kitrinis K, Peschell K, et al. (2011) Tenofovir disoproxil fumarate (TDF), emtricitabine/TDF, and entecavir in patients with decompensated chronic hepatitis B liver disease. *Hepatology* 53(1):62–72.
72. Liaw YF, Raptopoulou-Gigi M, Cheinquer H, Sarin SK, Tanwandee T, Leung N, Peng CY, Myers RP, Brown RS, Jeffers L, Tsai N, Bialkowska J, Tang S, Beebe S, Cooney E. (2011) Efficacy and safety of entecavir versus adefovir in chronic hepatitis B patients with hepatic decompensation: a randomized, open-label study. *Hepatology* 54(1):91–100.
73. Matsuura K, Tanaka Y, Kusakabe A, Hige S, Inoue J, Komatsu M, Kuramitsu T, Hirano K, Ohno T, Hasegawa I, Kobashi H, Hino K, Hiasa Y, Nomura H, Sugauchi F, et al. (2011) Recommendation of lamivudine-to-entecavir switching treatment in chronic hepatitis B responders: Randomized controlled trial. *Hepatol.Res.* 41(6):505–511.
74. Perrillo R, Hann H-W, Mutimer D, Willems B, Leung N, Lee WM, Moorat A, Gardner S, Woessner M, Bourne E, Brosgart CL, Schiff E. (2004) Adefovir dipivoxil added to ongoing lamivudine in chronic hepatitis B with YMDD mutant hepatitis B virus. *Gastroenterology* 126(1):81–90.
75. Peters MG, Hann Hw H w, Martin P, Heathcote EJ, Buggisch P, Rubin R, Bourliere M, Kowdley K, Trepo C, Gray Df D f, Sullivan M, Kleber K, Ebrahimi R, Xiong S, Brosgart CL. (2004) Adefovir dipivoxil alone or in combination with lamivudine in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 126(1):91–101.
76. Piao CY, Fujioka S, Iwasaki Y, Fujio K, Kaneyoshi T, Araki Y, Hashimoto K, Senoh T, Terada R, Nishida T, Kobashi H, Sakaguchi K, Shiratori Y. (2005) Lamivudine treatment in patients with HBV-related hepatocellular carcinoma--using an untreated, matched control cohort. *Acta Med Okayama* 59(5):217–224.
77. Rapti I, Dimou E, Mitsoula P, Hadziyannis SJ. (2007) Adding-on versus switching-to adefovir therapy in lamivudine-resistant HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 45(2):307–313.
78. Ryu HJ, Lee JM, Ahn SH, Kim do Y, Lee MH, Han KH, Chon CY, Park JY. (2010) Efficacy of adefovir add-on lamivudine rescue therapy compared with switching to entecavir monotherapy in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *J Med. Virol.* 82(11):1835–1842.
79. Schiff ER, Dienstag JL, Karayalcin S, Grimm IS, Perrillo RP, Husa P, de Man RA, Goodman Z, Condreay LD, Crowther LM, Woessner MA, McPhillips PJ, Brown NA. (2003) Lamivudine and 24 weeks of lamivudine/interferon combination therapy for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B in interferon nonresponders. *J. Hepatol* 38(6):818–826.

80. Sherman M, Yurdaydin C, Sollano J, Silva M, Liaw Y-F, Cianciara J, Boron-Kaczmarek A, Martin P, Goodman Z, Colonna R, Cross A, Denisky G, Kreter B, Hindes R. (2006) Entecavir for treatment of lamivudine-refractory, HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 130(7):2039–2049.
81. Sun J, Hou JL, Xie Q, Li XH, Zhang JM, Wang YM, Wang H, Lai JY, Chen SJ, Jia JD, Sheng JF, Chan HL, Wang JF, Li MK, Jiang M, et al. (2011) Randomised clinical trial: efficacy of peginterferon alfa-2a in HBeAg positive chronic hepatitis B patients with lamivudine resistance. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 34(4):424–431.
82. Suzuki F, Toyoda J, Katano Y, Sata M, Moriyama M, Imazeki F, Kage M, Seriu T, Omata M, Kumada H. (2008) Efficacy and safety of entecavir in lamivudine-refractory patients with chronic hepatitis B: randomized controlled trial in Japanese patients. *J Gastroenterol. Hepatol.* 23(9):1320–1326.
83. Vassiliadis TG, Giouleme O, Koumerkeridis G, Koumaras H, Tziomalos K, Patsiaoura K, Grammatikos N, Mpoumpouris A, Gkissakis D, Theodoropoulos K, Panderi A, Katsinelos P, Eugenidis N. (2010) Adefovir plus lamivudine are more effective than adefovir alone in lamivudine-resistant HBeAg- chronic hepatitis B patients: a 4-year study. *J. Gastroenterol. Hepatol* 25(1):54–60.
84. Zeng M, Mao Y, Yao G, Wang H, Hou J, Wang Y, Ji BN, Chang C-NP, Barker KF. (2006) A double-blind randomized trial of adefovir dipivoxil in Chinese subjects with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 44(1):108–116.
85. Ghany MG, Feld JJ, Zhao X, Heller T, Doo E, Rotman Y, Nagabhayru P, Koh C, Kleiner DE, Wright EC, Liang TJ, Hoofnagle JH. (2012) Randomised clinical trial: the benefit of combination therapy with adefovir and lamivudine for chronic hepatitis B. *Aliment. Pharmacol. Ther.*
86. Wang H, Ji YY, Yao GB, Ma XY, Xie Q, Pang HY, Wu SM, Li J, Chen CW, Xu XW, Gu EL. (2013) Two years efficiency of lamivudine and adefovir dipivoxil combined therapy in chronic hepatitis B patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 17(5):636–643.
87. Garg H, Sarin SK, Kumar M, Garg V, Sharma BC, Kumar A. (2011) Tenofovir improves the outcome in patients with spontaneous reactivation of hepatitis B presenting as acute-on-chronic liver failure. *Hepatology* 53(3):774–780.
88. Poynard T, Ngo Y, Marcellin P, Hadziyannis S, Ratziu V, Benhamou Y. (2009) Impact of adefovir dipivoxil on liver fibrosis and activity assessed with biochemical markers (FibroTest-ActiTest) in patients infected by hepatitis B virus. *J Viral Hepat.* 16(3):203–213.
89. De Man RA, Wolters LM, Nevens F, Chua D, Sherman M, Lai CL, Gadano A, Lee Y, Mazzotta F, Thomas N, DeHertogh D. (2001) Safety and efficacy of oral entecavir given for 28 days in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 34(3):578–582.
90. Del Poggio P, Zaccanelli M, Oggionni M, Colombo S, Jamoletti C, Puhalo V. (2007) Low-dose tenofovir is more potent than adefovir and is effective in controlling HBV viremia in chronic HBeAg-negative hepatitis B. *World Journal of Gastroenterology* 13(30):4096–4099.
91. Gane E, Lee SS, Heathcote EJ, Sievert W, Trinh H, Kaita K, Younossi Z, George J, Marcellin P, Coombs D, Anderson J, Mondou E. (2011) Efficacy/safety of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) in asians with HBeAg+/HBeAg-negative chronic hepatitis B (CHB), four year preliminary analysis. *Hepatology International* 5(1):11.
92. Lai CL, Ching CK, Tung AK, Li E, Young J, Hill A, Wong BC, Dent J, Wu PC. (1997) Lamivudine is effective in suppressing hepatitis B virus DNA in Chinese hepatitis B surface antigen carriers: a placebo-controlled trial. *Hepatology* 25(1):241–244.
93. Liaw YF, Chien RN, Yeh CT. (2004) No benefit to continue lamivudine therapy after emergence of YMDD mutations. *Antivir. Ther* 9(2):257–262.
94. Peng CY, Lai HC, Su WP, Chuang PH, Kao JT. (2011) Quantitative serum HBsAg and HBV DNA kinetics during peginterferon alfa-2a therapy in genotype B versus C HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Hepatology International* 5(1):133.
95. Zeuzem S, de Man RA, Honkoop P, Roth WK, Schalm SW, Schmidt JM. (1997) Dynamics of hepatitis B virus infection in vivo. *J Hepatol.* 27(3):431–436.
96. An P, Bian L, Yin B, Lv D, Cao YX, Wu X. (2012) Risk factors of gene-resistant mutations in different nucleosides. *Hepatogastroenterology* 59(0172-6390 (Print)):228–230.
97. Manns MP, Akarca US, Chang TT, Sievert W, Yoon SK, Tsai N, Min A, Pangerl A, Beebe S, Yu M, Wongcharatrawee S. (2012) Long-term safety and tolerability of entecavir in patients with chronic hepatitis B in the rollover study ETV-901. *Expert Opin Drug Saf* 11(1744-764X (Electronic)):361–368.
98. Ahn SH, Park JY, Lee HJ, Tak WY, Um SH, Kim DY, Yoon KT, Park SY, Seo YS, Han KH, Cho M, Heo J. (2009) Prospective randomized trial of switching to entecavir (ETV) in chronic hepatitis B patients with suboptimal virologic response to lamivudine (LVD): Interim analysis at 48 weeks. *Journal of gastroenterology and hepatology* 24:A177.
99. Ahn SH, Park JY, Lee HJ, Tak WY, Um SH, Kim DY, Yoon KT, Park SY, Seo YS, Han KH, Cho M, Heo J. (2010) Prospective randomized trial of switching to entecavir in chronic hepatitis B patients with suboptimal virologic response to lamivudine: Interim analysis at 48 weeks. *Hepatology International* 4(1):53.

100. Akarca U, Hatzis G, Kitus G, Shouval D, Lai C, Cheinquer H, Chang T, Zink R, Zhu J, Brett SH. (2006) Entecavir (ETV) treatment through 96 weeks results in virologic and biochemical improvement in HBeAg (-) chronic hepatitis B patients (study ETV-027). *Liver International* 26:5.
101. Alsinde HA. (2010) Focused Conference Group: FC01 - Clinical pharmacology in the emerging countries lamivudine trial in hepatitis b surface antigen carriers with persistence hepatitis b core IgM antibody. *Basic Clin.Pharmacol.Toxicol.* 107:112.
102. Ang E, Flores H, Estanislao N. (2009) Adefovir and lamivudine versus adefovir alone in the treatment of lamivudine-resistant chronic hepatitis B infection- A meta-analysis. *Hepatology International* 3(1):125.
103. (2004) Peginterferon alfa-2a monotherapy more effective than lamivudine in treatment of chronic hepatitis B. *Formulary* 39(7):342.
104. (2004) Adefovir dipovoxil: An effective treatment option for chronic hepatitis B. *Drugs Ther.Perspect.* 20(4):1-4.
105. (2007) Chronic hepatitis B. A wider range of therapeutic options. *Prescrire Int* 16(90):157-162.
106. (2007) Second tenofovir phase III study for the chronic HBV reaches primary endpoint. *AIDS Patient Care STDS.* 21(8):607-608.
107. Arnold E, Yuan Y, Iloeje U, Cook G. (2008) Cost-effectiveness analysis of entecavir versus lamivudine in the first-line treatment of australian patients with chronic hepatitis B. *Appl.Health Econ.Health Policy* 6(4):231-246.
108. Atkins M, Gray DF. (1998) Lamivudine resistance in chronic hepatitis B. *J Hepatol.* 28(1):169.
109. Barbarini G, Zechini F, Pellicelli A, Francavilla R, Scotto G, Bacca D, Bruno M, Babudieri S, Matarazzo F, Annese M, Di SG, Barbaro G. (2001) Long-term efficacy of Interferon ALPHA-2B and Lamivudine monotherapy in patients with chronic hepatitis B An Italian multicenter, randomized trial [abstract]. *Hepatology* 34:318A.
110. Bonino F, Marcellin P, Lau GK, Hadziyannis S, Jin R, Piratvisuth T, Germanidis G, Yurdaydin C, Diago M, Gurel S, Lai MY, Brunetto MR, Farci P, Popescu M, McCloud P. (2007) Predicting response to peginterferon alpha-2a, lamivudine and the two combined for HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Gut* 56(5):699-705.
111. Bonino F, Lau G, Marcellin P, Hadziyannis S, Kitis G, Jin R, Yao GB, Piratvisuth T, Germanidis G, Yurdaydin C, Diago M, Gurel S, Lai MY, McCloud P, Brunetto MR, et al. (2004) The first detailed analysis of predictors of response in HBeAg-negative chronic hepatitis B: data from a multicenter, randomized, partially double-blind study of peginterferon alfa-2a (40KD) (PEGASYS) alone or in combination with lamivudine vs lamivudine alone. *Hepatology* 40:659A.
112. Bozkaya H, Yurdaydin C, Idilman R, Tuzun A, Cinar K, Erkan O, Bozdayi AM, Erden E, Uzun Y, Cetinkaya H, Uzunalimoglu O. (2005) Lamivudine treatment in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients with low level viraemia. *Antivir.Ther* 10(2):319-325.
113. Bristol-Myers Squibb. (2004) Clinical Study Report AI463014.
114. Brooks EA, Lacey LF, Payne SL, Miller DW. (2001) Economic evaluation of lamivudine compared with interferon-alpha in the treatment of chronic hepatitis B in the United States. *Am J Manag Care* 7(7):677-682.
115. Buti M, Hadziyannis S, Mathurin P, Urbanek P, Sherman M, Strasser S, Wang C, Petersen J, Sorbel J, Mondou E, Anderson J, Rousseau F. (2008) Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) is highly active for treatment of chronic hepatitis B in subjects with cirrhosis. *Journal of Hepatology* 48:S33.
116. Buti M, Hadziyannis S, Mathurin P, Urbanek P, Sherman M, Strasser S, Wang C, Petersen J, Heathcote EJ, Marcellin P, Sorbel J, Mondou E, Anderson J, Rousseau F. (2009) Two years safety and efficacy of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) in patients with HBV-induced cirrhosis. *Journal of Hepatology* 50:S10.
117. Cao Z, Zhang Y, Ma L, Jin Y, Yu H, Zhang X, Liu Y, Huang Y, Ma B, Ren S, Wang L, Chen XY, Wei L. (2010) Treatment of HBEAG-positive CHB infection with peginterferon alfa-2A [40KD] plus lamivudine or adefovir for 96 weeks results in high rates of HBSAG clearance/seroconversion. *Hepatology* 52:507A.
118. Carey I, Mendes A, Joshi D, Bruce MJ, Knighton S, Hughes SA, Scalori A, Suddle A, Agarwal K, Harrison PM. (2010) Efficacy, resistance profile and safety of de novo lamivudine plus adefovir combination therapy versus entecavir monotherapy in chronic hepatitis B: A single centre experience. *Hepatology* 52:511A.
119. Carey I, Mendes A, Joshi D, Al-Freah MA, Knighton S, Hughes SA, Bruce MJ, Scalori A, Suddle A, Harrison PM, Agarwal K. (2011) Switch to other nucleos(T)ide analogues therapy in chronic hepatitis B cohort on long-term de-novo combination therapy with lamivudine plus adefovir: Efficacy and safety. *Hepatology* 54:1050A.
120. Carey I, Nguyen HL, Joe D, Al-Freah MA, Knighton S, Suddle A, Harrison PM, Agarwal K. (2011) De-novo antiviral therapy with nucleos(T)ide analogues in 'real-life' patients with chronic hepatitis B infection: Comparison of virological responses between lamivudine+adefovir vs. entecavir vs. tenofovir therapy. *Hepatology* 54:1022A.

121. Carrouee-Durantel S, Durantel D, Werle-Lapostolle B, Pichoud C, Naesens L, Neyts J, Trepo C, Zoulim F. (2008) Suboptimal response to adefovir dipivoxil therapy for chronic hepatitis B in nucleoside-naive patients is not due to pre-existing drug-resistant mutants. *Antivir. Ther* 13(3):381–388.
122. Chan HL, Wong ML, Hui AY, Chim AM, Tse AM, Hung LC, Chan FK, Sung JJ. (2003) Hepatitis B virus genotype has no impact on hepatitis B e antigen seroconversion after lamivudine treatment. *World J Gastroenterol* 9(12):2695–2697.
123. Chang TT, Hadziyannis S, Cianciara J, Rizzeto M, Schiff E, Pastore G, Kleczewski K, Denisky G, DeHertog D, Hindes R. (2002) Sustained viral load and ALT reduction following 48 weeks of entecavir treatment in subjects with chronic hepatitis B who have failed lamivudine [abstract]. *Hepatology* 36:300A.
124. Chang TT, Gish R, de MR, Gadano A, Sollano J, Han KH, Goodman Z, Zhu J, Cross A, DeHertogh D, Apelin D. (2004) Entecavir is superior to lamivudine for the treatment of HBeAg(+) chronic hepatitis B: results of phase III study ETV- 022 in nucleoside-naive patients. *Hepatology* 40:193A.
125. Chang TT, Liaw YF, Wu SS, Schiff E, Han KH, Lai CL, Safadi R, Lee SS, Halota W, Goodman Z, Chi YC, Zhang H, Hindes R, Iloeje U, Beebe S, et al. (2010) Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 52(3):886–893.
126. Chang TT, Lai CL, Lai CL, Yoon SK, Wu SS, Han KH, Pan C, Kowdley K, Hu KQ, Lee SS, Tsai N, Goodman ZD, Zhang H, Cohen D, Tang H, et al. (2011) Long-term virological suppression, resistance and histological improvement in nucleos(t)ide-naive asian chronic hepatitis B patients treated with entecavir in studies ETV-022/-027/-901. *Hepatology International* 5(1):119–120.
127. Cheinquer H, Raptopoulou-Gigi M, Sarin SK, Tanwadee T, Leung N, Peng CY, Myers RP, Brown Jr RS, Jeffers L, Tsai N, Bialkowska J, Tang S, Chen YC, Beebe S, Cooney E, et al. (2011) Efficacy and safety of entecavir versus adefovir in chronic hepatitis B patients with evidence of hepatic decompensation: Week 96 results. *Hepatology International* 5(1):272.
128. Chen J, Wang Z, Guo Y, Peng J, Sun J, Ahmed CS, Zhou Y, Hou J. (2009) Serum HBsAg changes in HBeAg positive chronic hepatitis B patients with continuous viral load reductions during treatment with adefovir or peg-interferon-alpha-2a. *Antiviral Res.* 81(1):88–91.
129. Chen XF, Chen XP, Huang J, Chen WL, Chen R. (2009) Comparison of peginterferon alfa-2a versus entecavir in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B with mildly elevated alanine aminotransferase levels. *Journal of hepatology* 50:S328.
130. Chen XP, Chen X, Huang J, Chen W, Ren C, Ma X, Luo X. (2009) Extending peginterferon alfa-2a therapy in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B who did not achieve a response at week 48 can lead to HBeAg seroconversion and HBsAg clearance. *Hepatology* 50:499A.
131. Chen CH, Wang JH, Lu SN, Hu TH, Hung CH, Lee CM. (2010) Treatment response of combined lamivudine plus adefovir dipivoxil or entecavir monotherapy in adefovir-resistant chronic hepatitis B patients. *Hepatology* 52:551A.
132. Chen J. (2011) Nucleoside analogues in patients with chronic severe hepatitis B for one year survival rate. *Hepatology International* 5(1):110.
133. Cheng PN, Wu IC, Young KC, Chang TT. (2009) The changes of intrahepatic cccDNA during entecavir or adefovir dipivoxil treatment for chronic hepatitis B patients. *Journal of Hepatology* 50:S134.
134. Cheng PN, Liu WC, Tsai HW, Wu IC, Chang TT, Young KC. (2011) Association of intrahepatic cccDNA reduction with the improvement of liver histology in chronic hepatitis B patients receiving oral antiviral agents. *J Med. Virol.* 83(4):602–607.
135. Chien RN, Liaw YF. (2006) Short-term lamivudine therapy in HBeAg-negative chronic active hepatitis B in Taiwan. *Antivir. Ther* 11(7):947–952.
136. Cho Y, Kim YJ, Lee DH, Lee JH, Cho EJ, Jang ES, Kwak MS, Yu SJ, Yoon JH, Lee HS. (2011) Efficacy of adefovir + entecavir combination therapy in patients with adefovir or lamivudine resistant chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 54:1062A.
137. Cho SB, Kee WJ, Kim SH, Park KJ, Jeong HK, Joo YE, Rew JS, Choi SK. (2011) The comparison of entecavir monotherapy and adefovir add-on therapy in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Hepatology International* 5(1):139.
138. Colombatto P, Civitano L, Bizzarri R, Oliveri F, Choudhury S, Gieschke R, Bonino F, Brunetto MR. (2006) A multiphase model of the dynamics of HBV infection in HBeAg-negative patients during pegylated interferon-alpha2a, lamivudine and combination therapy. *Antivir. Ther.* 11(2):197–212.
139. Cooksley WG, Piratvisuth T, Wang Y. (2001) 40 kDa peginterferon alfa-2a (Pegasys): Efficacy and safety results from phase II, randomized, actively controlled, multicenter study in the treatment of HBEAG positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 34(4):394A.
140. Cooksley H, Chokshi S, Maayan Y, Wedemeyer H, Andreone P, Gilson R, Warnes T, Paganin S, Zoulim F, Frederick D, Neumann AU, Brosgart CL, Naoumov NV. (2008) Hepatitis B virus e antigen loss during adefovir dipivoxil therapy is associated with enhanced virus-specific CD4+ T-cell reactivity. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 52(1):312–320.

141. Crowley SJ, Tognarini D, Desmond P, Lees M. (2000) Cost-effectiveness analysis of lamivudine for the treatment of chronic hepatitis B (Structured abstract). *Pharmacoeconomics* 17:409–427.
142. Crowley S, Tognarini D, Desmond P, Lees M, Saal G. (2002) Introduction of lamivudine for the treatment of chronic hepatitis B: expected clinical and economic outcomes based on 4-year clinical trial data (Structured abstract). *Journal of gastroenterology and hepatology* 17:153–164.
143. Da Silva LC, Rebello Pinho JR, Sitnik R, Pinto Da Fonseca LE, Carrilho FJ. (2001) Efficacy and tolerability of long-term therapy using high lamivudine doses for the treatment of chronic hepatitis B. *Journal of gastroenterology* 36(7):476–485.
144. Dat HT, Thuy PTT. (2009) Entecavir for treatment of lamivudine-refractory patients chronic hepatitis B. *Hepatology International* 3(1):100.
145. De-Man RA, Schalm SW, Main J, Thomas HC, Fevery J, Nevens F, et al. (1993) A doze ranging study to determine the antiviral activity and safety of lamivudine (2'-deoxy-3'-thiacytidine) in patients with cronic hepatitis B infection [abstract]. *Gut* 5.
146. Dienstag JL, Goldin RD, Heathcote EJ, Hann HW, Woessner M, Stephenson SL, Gardner S, Gray DF, Schiff ER. (2003) Histological outcome during long-term lamivudine therapy. *Gastroenterology* 124(1):105–117.
147. Durantel S, Werle B, Durantel D, Pichoud C, Currie G, Xiong S, Brosgart CL, Tropea C, Zoulim F. (2004) Different profiles of response to adefovir dipivoxil and factors that may influence response in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 40:654A.
148. Elefsiniotis I, Buti M, Jardi R, Vezali E, Esteban R. (2009) Clinical outcome of lamivudine-resistant chronic hepatitis B patients with compensated cirrhosis under adefovir salvage treatment. Importance of HCC surveillance. *Eur.J Intern.Med.* 20(5):478–481.
149. Fontana RJ. (2009) Management of decompensated chronic hepatitis B. *Hepatology International* 3(1):20.
150. Fung S, Fabri M, Heathcoate EJ, Gurel S, Kwan WCP, Caruntu FA, Husa P, Mazur W, Pelemis M, Gane E, Coombs D, Hirsch K. (2011) Reduced bone mineral density derived from dual X-ray absorptiometry assessments in lamivudine experienced patients with chronic hepatitis B (CHB). *Journal of gastroenterology and hepatology* 26:103.
151. Furusyo N, Takeoka H, Toyoda K, Murata M, Tanabe Y, Kajiwara E, Shimono J, Masumoto A, Maruyama T, Nomura H, Nakamuta M, Takahashi K, Shimoda S, Azuma K, Sakai H, et al. (2006) Long-term lamivudine treatment for chronic hepatitis B in Japanese patients: A project of Kyushu University liver disease study. *World Journal of Gastroenterology* 12(4):561–567.
152. Gane E, Benhamou Y, Gladysz A, Zeuzem S, Germanidis G, Heathcote J, Marcellin P, Sorbel J, Borroto EK, Rousseau F, Snow LA. (2008) Lack of influence of baseline genotype on antiviral response in subjects with chronic hepatitis B infection receiving tenofowir DF 300 MG QD for 1 year. *Journal of Hepatology* 48:S256.
153. Gane EJ, Sievert W, Weilert F, George J, Strasser SI, Crawford D, Moyes C, Heathcote EJ, Marcellin P, Sorbel J, Rousseau F. (2009) Two year safety and tolerability of tenofowir disoproxil fumarate treatment in HBeAg negative and HBeAg positive patients with chronic hepatitis B. *Journal of gastroenterology and hepatology* 24:A309.
154. Gane EJ, Chan HL, Choudhuri G, Suh DJ, Chutaputti A, Safadi R, Tanwandee T, Thongsawat S, Assy N, Sarin SK, Bao W, Trylesinski A, Avila C. (2010) Treatment of decompensated HBV-cirrhosis: Results from 2-years randomized trial with telbivudine or lamivudine. *Journal of Hepatology* 52:S4.
155. Garg HK, Kumar A, Kumar M, Garg V, Sharma B, Sarin SK. (2009) Tenofowir reduces morbidity and mortality in patients with spontaneous reactivation of hepatitis B presenting as acute-on-chronic liver failure (ACLF): a randomized placebo controlled trial. *Hepatology* 50:307A.
156. Gish R, Chang TT, Hadziyannis S, Cianciara J, Rizzetto M, Schiff E, et al. (2003) Sustained viral load and alt reduction following 48 weeks of entecavir treatment in HBEAG-negative and positive patients with chronic hepatitis B who have failed prior lamivudine therapy [abstract]. *Journal of Hepatology* 38:32–33.
157. Gish RG, Chang TT, Hadziyannis S, Cianciara J, Rizzetto M, Schiff E, Pastore G, Jackson R, Thiry A, Hindes R. (2004) Lamivudine-refractory hepatitis B patients can be safely switched directly to entecavir 1 mg daily therapy [EASL abstract]. *Journal of Hepatology* 40:127.
158. Gish R, Chang TT, Lai CL, de MR, Gadano A, Poordad F, Zhu J, Brett SH. (2006) Hepatitis B surface antigen loss in antiviral-treated patients with HBEAG (plus) chronic hepatitis B (CHB) infection: observations from antiviral-naive patients treated with entecavir (ETV) or lamivudine (LVD). *Hepatology* 44:558A.
159. Gish RG, Chang T, Lai C, De-Man RA, Poordad F, Xu D, Brett SH, Harris M, Iloeje U, Tang H. (2009) Loss of HBsAg in nucleoside-naive HBeAg (+) chronic hepatitis B patients following treatment with entecavir or lamivudine: evaluation of HBV genotypes. *Hepatology* 50:487A–488A.
160. Gish RG, Tsai NCSC, Pan C, Kowdley KV, Hu KQ, Lai CL, Chang TT, Han KH, Cohen DS, Tang H, Tong MJ. (2010) Efficacy and safety of entecavir in nucleos(t)ide naive asians with HBeAg-positive and -negative chronic hepatitis B: Results from studies ETV-022/027. *Hepatology* 52:561A.

161. Gordon SC, Marcellin P, Krastev Z, Horban A, Petersen J, Sperl J, Rustgi VK, Heathcote EJ, Mondou E, Coombs DH, Anderson J. (2010) 4 year efficacy of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) in chronic hepatitis B patients with high viral load (HBV DNA (greater-than or equal to)9 LOG10 copies/ML): Preliminary analysis. *Hepatology* 52:388A.
162. Goulis I, Dalekos GN. (2008) Entecavir monotherapy for lamivudine-refractory chronic hepatitis B. *Expert Rev Anti Infect. Ther.* 6(6):855–859.
163. Grafe KA. (2003) Pegylated interferon alpha-2a is more effective than standard therapy. *Pharm.Ztg.* 148(46):34.
164. Hadziyannis S, Tassopolous N, Heathcote E, Chang TT, Kitis G, Rizzetto T, Marcellin P, Lim SG, Wulfsohn M, Wollman M, Fry J, Brosgart C. (2002) GS-98-438 A double-blind, randomized, placebo-controlled study of adefovir dipivoxil (ADV) for presumed precore mutant chronic hepatitis B: 48 week results [abstract]. *Journal of Hepatology* 36:4.
165. Hadziyannis S, Tassopoulos N, Heathcote J, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, et al. (2003) Two year results from a double-blind, randomized, placebo-controlled study of adefovir dipivoxil (ADV) for presumed precore mutant chronic hepatitis B [abstract]. *Journal of Hepatology* 38:143.
166. Hadziyannis S, Tassopoulos N, Chang TT, Heathcote J, Kitis G, Rizzetto M, Marcellin P, Lim SG, Arterburn S, Ma J, Xiong S, Brosgart CL, Currie G. (2005) Adefovir dipivoxil (ADV) demonstrates sustained efficacy in HBeAg- chronic hepatitis B (CHB) patients. *Journal of Hepatology* 42:178.
167. Hadziyannis, Tassopolous N, Chang T, Heathcote. (2004) Three year study of adefovir dipivoxil (ADV) demonstrates sustained efficacy in presumed precore mutant chronic hepatitis B (CHB) patients in a long term safety and efficacy study (LTSES). *Journal of Hepatology* (40):17.
168. Hadziyannis E, Sevastianos V, Georgiou A, Hadziyannis SJ. (2009) Treatment-related compared to spontaneously-occurring HBsAg loss in hbeag-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 50:509A–510A.
169. Hagmeyer KO, Pan YY. (1999) Role of lamivudine in the treatment of chronic hepatitis B virus infection. *Ann Pharmacother* 33(10):1104–1112.
170. Heathcote EJ, Jeffers L, Wright T, Sherman M, Perrillo R, Sacks S, Carithers R, Rustgi V, Di BA, Balan V, Murray A, Rooney J, Jaffe HS, -the-adefovir-dipivoxil-HBV-study-team. (1998) Loss of serum HBV DNA and HBeAg and seroconversion following short-term (12 weeks) adefovir dipivoxil therapy in chronic hepatitis B: two placebo-controlled phase II studies [abstract]. *Hepatology* 28:317A.
171. Heathcote E, Gane E, DeMan R, Lee S, Flisiak R, Manns MP, Tchernev K, Kurdas O, Shiffman ML, Sorbel J, Anderson J, Mondou E, Rousseau F. (2007) A randomized, double-blind, comparison of tenofovir DF (TDF) versus adefovir dipivoxil (ADV) for the treatment of hbeag positive chronic hepatitis B (CHB): study GS-US-174-0103. *Hepatology* 46:861A.
172. Heathcote J, George J, Gordon S, Bronowicki JP, Sper J, Williams R, Martin P, Beniowski M, Sorbel J, Anderson J, Mondou E, Snow A, Rousseau F. (2008) Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) for the treatment of HBeAg positive chronic hepatitis B: week 72 TDF data and week 24 adefovir dipivoxil switch data (study 103). *Journal of Hepatology* 48:S32.
173. Heathcote EJ, Gane AJ, deMan RA, Chan S, Sievert W, Mauss S, Marcellin P, Sorbel J, Anderson J, Mondou E, Quinn J, Rousseau F. (2008) Two year tenofovir disoproxil fumarate (TDF) treatment and adefovir dipivoxil (ADV) switch data in HBeAg-positive patients with cepatitis B (Study 103), preliminary analysis. *Hepatology* 48:376A.
174. Heathcote EJ, Germanidis G, Dusheiko G, Jacobson I, Man R d., Nikolaidis P, Marcellin P, Sorbel J, Anderson J, Mondou E, Quinn J, Rousseau F. (2009) Characteristics of HBeAg-positive patients with HbsAg loss/seroconversion following treatment with tenofovir disoproxil fumarate (TDF). *Journal of Hepatology* 50:S330.
175. Heathcote J, Manns M, Mathurin P, Ebrahimi R, Anderson J, Lou L, Ng C. (2011) Baseline genotype and hbsag were found to have significant association with HBeAg seroconversion following up to 4 years of tenofovir disoproxil fumarate treatment. *Journal of hepatology* 54:S287.
176. Heathcote EJ, Manns M, Mathurin P, Elsome AM, Ebrahimi R, Anderson J, Lou L, Ng C. (2011) Genotype and baseline HBsAg levels are significantly associated with HBeAg seroconversion following up to 4 years tenofovir disoproxil fumarate treatment. *Journal of gastroenterology and hepatology* 26:101.
177. Heathcote EJ, Manns MP, Mathurin P, Ebrahimi R, Anderson J, Lou L, Ng C. (2011) Genotype and baseline hbsag levels are significantly associated with hbeag seroconversion following up to 4 years of tenofovir disoproxil fumarate treatment. *Gastroenterology* 140(5):S929.
178. Heo NY, Lim YS, Lee HC, Chung YH, Lee YS, Suh DJ. (2010) Lamivudine plus adefovir or entecavir for patients with chronic hepatitis B resistant to lamivudine and adefovir. *J Hepatol.* 53(3):449–454.
179. Heo J, Park JY, Lee H, Tak WY, Um SH, Kim DY, Yoon KT, Park SY, Seo YS, Han KH, Cho M, Ahn SH. (2011) A 96-week randomized trial of switching to drug with a higher genetic barrier in chronic hepatitis B patients with partial virologic response to drug with a low genetic barrier. *Hepatology* 54:1029A–1030A.
180. Hu J, He W, Liu X, Du N, Duan X, Chen J, Ding J, Huang K, Li K, Chen J, Wang H. (2009) Lamivudine and entecavir significantly improved the prognosis of early- and mid-stage hepatitis B related acute on chronic liver failure - a prospective, randomized, open and parallel controlled clinical trial. *Hepatology* 50:422A.

181. Huang Q, Xun YH, Guo JC, Wu J, Xiang J, Jiang YM, Zhu GT. (2011) Hepatic steatosis has negative impact on the outcome of peginterferon alfa treatment in Chinese patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Hepatology International* 5(1):108.
182. Hui CK, Zhang HY, Lee NP, Chan W, Yueng YH, Leung KW, Lu L, Leung N, Lo CM, Fan ST, Luk JM, Xu A, Lam KS, Kwong YL, Lau GK. (2007) Serum adiponectin is increased in advancing liver fibrosis and declines with reduction in fibrosis in chronic hepatitis B. *J Hepatol.* 47(2):191–202.
183. Hou J, Sun J, Xie Q, Li X, Zhang J, Wang Y, Wang H, Lai J, Chen S, Jia J, Sheng J, Chan H, Wang J, Li M, Jiang M, et al. (2009) On-treatment quantification of HBsAg in difficult-to-treat patients with lamivudine resistance can help identify those most likely to achieve sustained post-treatment response to peginterferon alfa-2a rescue therapy. *Hepatology* 50:490A.
184. Hou J, Sun J, Xie Q, Li X, Zhang J, Wang Y, Wang H, Jak YL, Chen S, Jia J, Sheng J, Chan H, Wang J, Li M, Jiang M, et al. (2009) A prospective, randomized study of efficacy and safety of peginterferon alfa-2A versus adefovir dipivoxil in treating lamivudine-resistant HBeAg-positive CHB. *Journal of hepatology* 50:S330.
185. Hou JL, Wang YZ, Zhou XQ, Niu JQ, Wang YM, Wang H, Mao YM, Barker KF. (2009) Adefovir dipivoxil 10mg (ADV) resistance at 5 yrs in Chinese HBeAg+ve chronic hepatitis B (CHB). *Hepatology International* 3(1):114.
186. Hou J, Sun J. (2010) Drug resistance in Chinese patients with chronic hepatitis B. *Hepatology Research* 40(7):724.
187. Izzedine H, Hulot JS, Launay-Vacher V, Marcellini P, Hadziyannis SJ, Currie G, Brosgart CL, Westland C, Arterbrun S, Deray G. (2004) Renal safety of adefovir dipivoxil in patients with chronic hepatitis B: two double-blind, randomized, placebo-controlled studies. *Kidney Int* 66(3):1153–1158.
188. Jiang Y, Wang F, Liu Y, Xin G, Liu J, Tang T, Xu H, Niu J. (2008) The host immunity response of hepatitis B patients after adefovir dipivoxil and entecavir therapy. *Hepatology* 48:1020A–1021A.
189. Karino Y, Toyota J, Kumada H, Katano Y, Izumi N, Kobashi H, Sata M, Moriyama M, Imazeki F, Kage M, Ishikawa H, Masaki N, Seriu T, Omata M. (2010) Efficacy and resistance of entecavir following 3 years of treatment of Japanese patients with lamivudine-refractory chronic hepatitis B. *Hepatology International* 4(1):414–422.
190. Keeffe EB, Marcellin P. (2007) New and emerging treatment of chronic hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 5(3):285–294.
191. Kim KM, Choi W-B, Lim Y-S, Lee H-C, Chung Y-H, Lee Y-S, Suh D-J. (2005) Adefovir dipivoxil alone or in combination with ongoing lamivudine in patients with decompensated liver disease and lamivudine-resistant hepatitis B virus. *J Korean Med. Sci* 20(5):821–828.
192. Kim JH, Yu SK, Seo YS, Yim HJ, Yeon JE, Park JJ, Kim JS, Bak YT, Lee CH, Byun KS. (2007) Clinical outcomes of chronic hepatitis B patients with persistently detectable serum hepatitis B virus DNA during lamivudine therapy. *J Gastroenterol Hepatol.* 22(8):1220–1225.
193. Kim W, Jung YJ, Kim D. (2010) Add-on adefovir is superior to a switch to entecavir as rescue therapy for lamivudineresistant patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 52:540A.
194. Kim SM, Shin HD, Yun SY, Kim SB, Song IH. (2010) Clinical efficacy of adefovir mono-switch versus adefovir add-on therapy in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Hepatology International* 4(1):147.
195. Kim HJ, Park JH, Park DI, Cho YK, Sohn CI, Jeon WK, Kim BI. (2010) Rescue therapy for lamivudine-resistant chronic hepatitis B: comparison between entecavir 1.0 mg monotherapy, adefovir monotherapy and adefovir add-on lamivudine combination therapy. *J Gastroenterol.Hepatol.* 25(8):1374–1380.
196. Kim SS, Cho SW, Cheong JY, Lee D, Hong SP, Kim SO. (2011) Efficacy of adefovir-based combination therapy with entecavir or lamivudine for entecavir-resistant chronic hepatitis B patients. *Hepatology International* 5(1):138.
197. Kobayashi M, Suzuki F, Akuta N, Suzuki Y, Arase Y, Ikeda K, Hosaka T, Sezaki H, Kobayashi M, Iwasaki S, Sato J, Watahiki S, Miyakawa Y, Kumada H. (2006) Response to long-term lamivudine treatment in patients infected with hepatitis B virus genotypes A, B, and C. *J Med Virol.* 78(10):1276–1283.
198. Kobashi H, Miyake Y, Ikeda F, Yasunaka T, Nishino K, Moriya A, Kubota J, Nakamura S, Takaki A, Nouse K, Yamada G, Yamamoto K. (2011) Long-term outcome and hepatocellular carcinoma development in chronic hepatitis B or cirrhosis patients after nucleoside analog treatment with entecavir or lamivudine. *Hepatol.Res.* 41(5):405–416.
199. Koskinas J, Manesis EK, Kountouras D, Papaioannou CH, Pantazis K, Agelopoulos O, Archimandritis A. (2005) Adefovir dipivoxil alone or in combination with lamivudine in HBeAg negative patients with lamivudine resistant chronic hepatitis B: a prospective, randomized study. *Journal of Hepatology* 42:181.
200. Kumar M, Sarin SK. (2008) Systematic review: combination therapies for treatment-naive chronic hepatitis B. *Aliment.Pharmacol Ther* 27(12):1187–1209.
201. Kuo A, Dienstag JL, Chung RT. (2004) Tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2(3):266–272.

202. Kurihara T, Imazeki F, Yokosuka O, Fukai K, Kanda T, Kawai S, Saisho H. (2005) Effect of lamivudine in HBeAg-positive chronic hepatitis B: discordant effect on HBeAg and HBV DNA according to pretreatment ALT level. *World J Gastroenterol* 11(22):3346–3350.
203. Kweon YO, Goodman ZD, Dienstag JL, Schiff ER, Brown NA, Burchardt E, Schoonhoven R, Brenner DA, Fried MW. (2001) Decreasing fibrogenesis: an immunohistochemical study of paired liver biopsies following lamivudine therapy for chronic hepatitis B. *J Hepatol*. 35(6):749–755.
204. Kwon YO, Lee KS, Suh DJ, Um SH, Kim BH, Paik SW, Heo J, Lee HJ, Kim DJ, Kim TH, Lee YS, Byun KS, Kim DG, Lee MS, Wilber R, et al. (2010) Antiviral effects and safety of entecavir (ETV) versus lamivudine (LVD) in HBeAg-negative Korean Chronic Hepatitis B (CHB) patients: Week 48 interim analysis. *Hepatology International* 4(1):169.
205. Lai C, Rosmawati M, Lao J, Van VH, Anderson F, Thomas N, De HD. (2001) A phase II study of Entecavir vs Lamivudine in adults with chronic hepatitis B [abstract]. *Journal of Hepatology* 34:24.
206. Lai CL, Dienstag J, Schiff E, Leung NW, Atkins M, Hunt C, Brown N, Woessner M, Boehme R, Condreay L. (2003) Prevalence and clinical correlates of YMDD variants during lamivudine therapy for patients with chronic hepatitis B. *Clin Infect Dis* 36(6):687–696.
207. Lai CL, Elion R, Sherman M, Hann HW, Tyrell DL, Hsu CW, Tan CK, Peng CY, Leung N, Mercarni K, Zhang H, Iloeje UH, Kreter B. (2009) Entecavir (ETV) therapy in chronic hepatitis b patients previously treated with adefovir (ADV) with incomplete response on treatment or relapse off-treatment. *Journal of Hepatology* 50:S334.
208. Lai CL, Ahn SH, Lee KS, Um SH, Cho M, Yoon SK, Lee JW, Park NW, Kwon YO, Sohn JH, Lee JY, Park HE, Kim JA, Han KH, Yuen MF. (2011) A phase iib study of the efficacy and safety of LB80380 vs entecavir in treatment-naive patients with chronic hepatitis B. *Journal of hepatology* 54:S535.
209. Lai CL, Elion RA, Sherman M, Hann HW, Tyrrell DLJ, Hsu CW, Tan CK, Peng CY, Leung N, Mencarini KA, Zhang H, Iloeje UH, Kreter B. (2009) Entecavir (ETV) therapy in chronic hepatitis B patients previously treated with adefovir (ADV) with incomplete response on-treatment or relapse off-treatment. *Gastroenterology* 136(5):A868.
210. Lai CL, Ahn SH, Lee KS, Um SH, Cho M, Yoon SK, Lee JW, Park NH, Kweon YO, Sohn JH, Lee J, Kim JA, Han KH, Yuen MF. (2011) Week 48 analysis of a phase IIB study of the efficacy and safety of LB80380 vs. entecavir in treatment-naive patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 54:1442A.
211. Lampertico P. (2006) Entecavir versus lamivudine for HBeAg positive and negative chronic hepatitis B. *Journal of Hepatology* 45:457–60TN.
212. Lee SS, Heathcote EJ, Sievert W, Trinh HN, Kaita KD, Younossi ZM, George J, Shiffman ML, Marcellin P, Sorbel J, Anderson J, Mondou E, Quinn J, Rousseau F, Anderson J, et al. (2008) Tenofowir disoproxil fumarate (TDF) versus adefovir dipivoxil (ADV) in Asians with HBeAg-positive and HBeAg-negative chronic hepatitis B participating in studies 102 and 103. *Hepatology* 48:746A–747A.
213. Lee KS, Kwon YO, Suh DJ, Um SH, Kim BH, Paik SW, Heo J, Lee HJ, Kim DJ, Kim TH, Lee YS, Byun KS, Kim DG, Lee MS, Wilber R, et al. (2009) The antiviral effects of entecavir (ETV) versus lamivudine (LVD) treatment in HBeAg-negative nucleos(t)ide-naive Korean chronic hepatitis B (CHB) patients: Week 24 analysis. *Journal of gastroenterology and hepatology* 24:A179.
214. Lee SS, Heathcote E, Sievert W, Trinh HN, Kaita KD, Younossi ZM, George J, Shiffman ML, Marcellin P, Sorbel J, Anderson J, Mondou E, Quinn J, Rousseau F. (2009) Three years efficacy and safety of tenofowir disoproxil fumarate (TDF) in Asians with HBeAG-positive and HBeAG-negative chronic hepatitis B. Preliminary analysis. *Hepatology* 50:538A–539A.
215. Lee DM, Cho YJ, Kim SS, Lee MH, Jeon SJ, Koh KH, Cheong JY, Cho SW. (2010) Add on lamivudine to adefovir monotherapy for the treatment of lamivudine-resistant chronic hepatitis B patients. *Hepatology International* 4(1):148–149.
216. Lee SJ, Lee HJ, Yoon E, Suh SJ, Kim JH, Choe WH, Kim JH, Seo YS, Yim HJ, Kwon SY, Yeon JE, Lee CH, Byun KS. (2011) Entecavir monotherapy versus entecavir plus adefovir combination for chronic hepatitis B patients with sequential lamivudine-adefovur resistance. *Hepatology* 54:1031A.
217. Lee CM, Yoon SK, Huong DDL, Tanwandee T, Cho M, Lai MY, Yoo BC, Han KH, Hwang SG, Kweon YO, Yuen MF, Chao YC, Choi W. (2011) A three-year trial with adefovir dipivoxil (ADV) for patients with chronic hepatitis B (CHB) related advanced fibrosis or cirrhosis. *Hepatology International* 5(1):143.
218. Leung N, Peng CY, Sollano J, Lesmana L, Yuen MF, Jeffers L, Hann HW, Sherman M, Diva U, Mencarini K, Cross A, Wilber R, Lopez-Talavera JC. (2008) Entecavir (ETV) results in higher HBV DNA reduction versus adefovir (ADV) in antiviral-naive HBeAg(+) adults with high HBV DNA: week 96 results (E.A.R.L.Y. study). *Journal of Hepatology* 48:S373.
219. Leung N, Peng CY, Yuen MF, Hann HW, Lesmana L, Sollano J, Lao JT, Mencarini K, Zhang H, Iloeje U, Kreter B. (2009) Entecavir (ETV) therapy for chronic hepatitis B patients with suboptimal response to adefovir (ADV). *Hepatology International* 3(1):130.
220. Levrero M, Cimino L, Lampertico P, Vigano M, Gaeta GB, Brancaccio G, Sagnelli E, Messina V, Raimondo G, Marzano A, Fagioli S, Niro GA, Santantonio T, Di Marco V, Mazzella G, et al. (2010) Tenofowir (TDF)

- for chronic hepatitis B patients with suboptimal response to adefovir (ADV) or ADV/LAM treatment: Results of the optib Italian multicenter prospective open label study. *Hepatology* 52:389A.
221. Levrero M, Cimino L, Lampertico P. (2010) Optib - a multicenter prospective open label study on tenofowir (TDF) for chronic hepatitis B patients with suboptimal response to ADV or ADV/LAM treatment. *Journal of Hepatology* 52:S319–S457.
 222. Liaw YF, Sung JY, Chow WC, Shue K, Keene O, Farrel G. (2003) Effects of lamivudine on disease progression and development of liver cancer in advanced chronic hepatitis B: a prospective double-blind placebo-controlled clinical trial [AASLD abstract]. *Hepatology* 38:262A–263A.
 223. Liaw YF, Farrell G, Sung JY, Chow WC, Shue K, Keene ON, Dixon JS. (2005) Disease progression in chronic hepatitis B with advanced fibrosis or cirrhosis. *Journal of Hepatology* 42:183.
 224. Liaw YF, Lee CM, Akarca US, George PV, Wong F, Chang TT, Horban A, Wang CC, Kwan P, Buti M, Prieto M, Berg T, Kitrinis KM, Sorbel J, Mondou E, et al. (2009) Interim Results of a double-blind, randomized phase 2 study of the safety of tenofowir disoproxil fumarate, emtricitabine plus tenofowir disoproxil fumarate, and entecavir in the treatment of chronic hepatitis B subjects with decompensated liver disease. *Hepatology* 50:409A–410A.
 225. Liaw Y, Raptopoulou GM, Cheinquer H, Sarin SK, Tanwandee T, Leung N, Myers RP, Brown RS, Shiffman ML, Bialkowska J, Santra S, Cooney EL. (2009) Efficacy and safety of entecavir versus adefovir in chronic hepatitis B patients with evidence of hepatic decompensation. *Hepatology* 50:505A.
 226. Liaw YF, Raptopoulou-Gigi M, Cheinquer H, Sarin SK, Tanwandee T, Leung N, Peng CY, Myers RP, Brown RS, Tsai N, Bialkowska J, Tang S, Cooney E. (2010) Risk and predictors of mortality or hepatocellular carcinoma among entecavir-or adefovir-treated chronic hepatitis B patients with evidence of hepatic decompensation. *Journal of Hepatology* 52:S390–S391.
 227. Liaw YF, Raptopoulou-Gigi M, Cheinquer H, Sarin SK, Tanwandee T, Leung N, Myers RP, Brown RS, Bialkowska J, Chen YC, Tang S, Cooney E. (2010) Efficacy and safety of entecavir (ETV) versus adefovir (ADV) in Chronic Hepatitis B (CHB) patients with evidence of hepatic decompensation. *Hepatology International* 4(1):168–169.
 228. Liaw YF, Raptopoulou-Gigi M, Cheinquer H, Sarin SK, Tanwandee T, Leung N, Myers RP, Brown Jr RS, Bialkowska J, Munafo L, Chen YC, Tang S, Cooney E, Dharane P, Newman J. (2010) Efficacy and safety of entecavir (ETV) vs. adefovir (ADV) in chronic hepatitis B (CHB) patients with evidence of hepatic decompensation: ETV-048 study. *Journal of gastroenterology and hepatology* 25:A125.
 229. Lim SG, Marcellin P, Tassopoulos N, Hadziyannis S, Chang TT, Tong M, Sievert W, Hu P, Arterburn S, Brosgart CL. (2007) Clinical trial: effects of adefovir dipivoxil therapy in Asian and Caucasian patients with chronic hepatitis B. *Aliment. Pharmacol. Ther* 26(10):1419–1428.
 230. Lim YS, Lee JY, Lee D, Shim JH, Kim KM, Lee HC, Chung YH, Lee YS, Suh DJ. (2011) A prospective randomized trial of switching to entecavir plus adefovir after failure of lamivudine plus adefovir in chronic hepatitis B patients with lamivudine resistance. *Hepatology* 54:1015A.
 231. Lin Q, Zhang DZ. (2010) E.A.C.H.: Entecavir (ETV) versus adefovir (ADV) for patients with chronic hepatitis B: Therapy for 48 weeks. *Hepatology International* 4(1):152–153.
 232. Lok ASF, Lai CL, Leung N, Yao GB, Cui ZY, Schiff ER, Dienstag JL, Heathcote EJ, Little NR, Griffiths DA, Gardner SD, Castiglia M. (2003) Long-Term Safety of Lamivudine Treatment in Patients with Chronic Hepatitis B. *Gastroenterology* 125(6):1714–1722.
 233. Lok ASF. (2009) Evolution of nucleoside/tide analogues for hepatitis B: Is the ideal drug here yet? *Journal of Hepatology* 51(2):416–418.
 234. Lok AS, Trinh HN, Carosi G, Akarca US, Gadano A, Habersetzer F, Sievert W, Wong DK, Lovegren M, Zhang H, Llamoso C. (2011) Entecavir (ETV) monotherapy for 96 weeks is comparable to combination therapy with ETV plus tenofowir (TDF) in nucleos(T)ide-naive patients with chronic hepatitis B (CHB): The below study. *Hepatology* 54:471A.
 235. Lu W, Oo AM, Dan YY, Lee YM, Lim KB, Gowans M, Low HC, Lee GH, Chung S, Lim SG. (2011) Efficacy and safety of entecavir monotherapy versus standard of care in chronic hepatitis B: 2-year interim single centre report of the realm study. *Hepatology* 54:1043A–1044A.
 236. Malaguarnera M, Restuccia S, Ferlito L, Mazzoleni G, Giugno I, Pistone G. (2001) Antiviral drugs in chronic hepatitis B: Review and meta-analysis. *Int.J.Clin.Pharmacol.Ther.* 39(1):4–11.
 237. Ma W, Zhou B, Ao F, Zhou D, Hu Y, He Q, Dai W, Xu C, Chen L, Liu Y, Nie G. (2009) Higher sustained post-treatment virologic response following peginterferon alfa-2a adefovir compared with adefovir monotherapy in HBeAg-positive patients. *Hepatology* 50:494A.
 238. Mao Y, Zeng M, Gao Z, Hou J, Wang H, Barker KF, Dixon JS. (2006) Efficacy, safety and low resistance of three years therapy with adefovir dipivoxil (ADV) in Chinese patients with HBeAg positive chronic hepatitis B (CHB). *Hepatology* 44:699A.
 239. Mao YM, Zeng MD, Yao GB, Ren H, Chen YG, Xu DZ, Chen YM, Barker KF, Zhang HW. (2009) Efficacy and safety of 5 years uninterrupted adefovir dipivoxil 10mg (ADV) in Chinese HBeAg positive chronic hepatitis B (CHB). *Hepatology International* 3(1):61–62.

240. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Tong MJ, Sievert W, Shiffman M, Jeffers L, Goodman Z, Ma J, Jain A, Fry J, Brosgart CL. (2001) GS-98-437 A double-blind, randomized, placebo-controlled study of adefovir dipivoxil (ADV) for the treatments of patients with HBeAg+ chronic hepatitis B infection: 48 week results (abstract). *Hepatology* 34:340A.
241. Marcellin P, Goodman Z, Chang TS, Lim SG, Tong M, Sievert W, Shiffman M, Jeffers L, Wulfsohn M, Fallis R, Fry J, Brosgart C. (2002) Histological improvement in HBeAg positive chronic hepatitis B patients treated with adefovir dipivoxil [abstract]. *Journal of Hepatology* 36:8.
242. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Tong M, Sievert W, Shiffman L, Jeffers L, Goodman Z, Chen S, Jain A, James C, Fry J, Brosgart C. (2002) Baseline ALT predicts histologic and serologic response in patients with HBeAg+ chronic hepatitis B treated with adefovir dipivoxil (adv) [abstract]. *Journal of Hepatology* 36:122.
243. Marcellin P, Lau GK, Bonino F. (2003) A phase III, partially double-blinded study evaluating the efficacy and safety of peginterferon alfa-2a (40KD) (Pegasys) alone or combination with lamivudine vs lamivudine in 546 patients with HBeAg-negative/anti-HBe-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 724A–725A.
244. Marcellin P, Hadziyannis S, Tassopoulos N, Heathcote E, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, Goodman Z, Chen SS, Wulfsohn M, Wollman M, James C, Brosgart C. (2003) 48 weeks of adefovir dipivoxil (ADV) results in a consistent and significant improvement in liver histology and virological status regardless of baseline Knodell fibrosis score in patients with HBeAg - chronic hepatitis B [AASLD abstract]. *Hepatology* 38:713A.
245. Marcellin P, Chang T, Lim S, Sievert W, Tong M, Arterburn S, Xiong S, Brosgart CL, Currie G. (2005) Increasing serologic, virologic and biochemical response over time to adefovir dipivoxil (ADV) 10 mg in HBeAg+ chronic hepatitis B (CHB) patients. *Journal of Hepatology* 42:31–32.
246. Marcellin P, Buti M, Krastev Z, Germanidis G, Kaita KD, Kotzev I, Buggisch P, Weibert F, Trinh NH, Sorbel J, Anderson J, Mondou E, Rousseau F. (2007) A randomized, double-blind, comparison of tenofovir DF (TDF) versus adefovir dipivoxil (ADV) for the treatment of HBeAg-negative chronic hepatitis B (CHB): study GS-US-174-0102. *Hepatology* 46:290A–291A.
247. Marcellin P, Lada O, Asselah T. (2007) Treatment of chronic hepatitis B with the combination of pegylated interferon with lamivudine. *Hepatol. Res.* 37(s1):S55–S61.
248. Marcellin P, Lau GK, Zeuzem S, Heathcote EJ, Pockros PJ, Reddy KR, Piratvisuth T, Farci P, Chow WC, Jia JD, Paik W, Wintfeld N, Pluck N. (2008) Comparing the safety, tolerability and quality of life in patients with chronic hepatitis B vs chronic hepatitis C treated with peginterferon alpha-2a. *Liver Int.* 28(4):477–485.
249. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Sievert W, Tong M, Arterburn S, Borroto-Esoda K, Frederick D, Rousseau F. (2008) Long-term efficacy and safety of adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 48(3):750–758.
250. Marcellin P, Brunetto M, Bonino F, Hadziyannis S, Kapprell HP, Messinger D, Batrla R. (2009) Decline in HBsAg level during treatment with PEGASYS (registered trademark) is significantly associated with post-treatment response in patients with HBeAg-negative disease. *Clin. Microbiol. Infect.* 15:S589.
251. Marcellin P, Heathcote EJ, Jacobson I, Mathurin P, Gane E, Buggisch P, Husa P, Krastev Z, Sorbel J, Anderson J, Mondou E, Rousseau F. (2009) Safety and tolerability of 96 weeks of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) treatment in HBeAg negative and positive patients infected with chronic hepatitis B (CHB). *Journal of Hepatology* 50:S336–S337.
252. Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, Krastev Z, Jacobson I, De Man RA, Dusheiko G, Zeuzem S, Barnes C, Ng C, Lou L. (2011) HBSAG kinetics in patients with chronic hepatitis B (CHB) treated with tenofovir disoproxil fumarate (TDF) for up to 4 years. *Journal of Hepatology* 54:S297.
253. Margeridon S, Carrouee-Durantal S, Chemin I, Barraud L, Zoulim F, Trepo C, Kay A. (2008) Rolling circle amplification, a powerful tool for genetic and functional studies of complete hepatitis B virus genomes from low-level infections and for directly probing covalently closed circular DNA. *Antimicrob. Agents Chemother.* 52(9):3068–3073.
254. Martino AC, Henderson WA, Rivera E, Liang T, Hoofnagle JH, Ghany MG. (2009) Patient-related symptoms in individuals with chronic hepatitis B virus treated with lamivudine and adefovir or adefovir monotherapy. *Hepatology* 50:528A–529A.
255. Marzano A, Gaia S, Barbon V, Carezzi S, Smedile A, Olivero A, Lagget M, Alessandria C, Rizzetto M. (2006) Therapy with adefovir alone or combined with lamivudine in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B: clinical and virological aspects. *Hepatology* 44:231A.
256. Matsumoto A, Tanaka E, Rokuhara A, Kiyosawa K, Kumada H, Omata M, Okita K, Hayashi N, Okanoue T, Iino S, Tanikawa K. (2005) Efficacy of lamivudine for preventing hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: A multicenter retrospective study of 2795 patients. *Hepatol. Res.* 32(3):173–184.
257. Minde Z, Yimin M, Guangbi Y, JinLin H, Hao W, Hong R, Yuming W, Xiaqiu Z, Daozhen X, Yagang C, Junqi N, Youming C, Yaozong W, Dixon J, Barker K. (2012) Five years of treatment with adefovir dipivoxil in Chinese patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Liver Int.* 32(1):137–146.
258. Moon JH, Kim SG, Bae JY, Kim YS, Lee SH, Jung SW, Jang JY, Kim HS, Kim BS. (2010) The analysis of early virologic response in combination treatment with pegylated interferon and nucleos(t)ide analogue in patients with chronic hepatitis B. *Journal of gastroenterology and hepatology* 25:A112.

259. Mumtaz K, Subhan A, Hamid S, Jafri W. (2007) Lamivudine for chronic hepatitis B in adults. *Cochrane Database Syst.Rev.* (2):
260. Nam SW, Bae SH, Lee SW, Kim YS, Kang SB, Choi JY, Cho SH, Yoon SK, Han JY, Yang JM, Lee YS. (2008) Short-term overlap lamivudine treatment with adefovir dipivoxil in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *World Journal of Gastroenterology* 14(11):1781–1784.
261. Ning Q, Han M, Sun Y, Jiang JJ, Tan D, Hou J, Tang H, Sheng JF, Jiang M. (2011) Patients with hbeag-positive chronic hepatitis B (CHB) with a maintained virological response to entecavir achieved hbsag clearance when switched to peginterferon alfa-2a therapy (the osst study). *Hepatology* 54:1010A–1011A.
262. Ohkoshi S, Ogata N, Ichida T. (2003) The long-term clinical outcome of 1-year treatment of chronic hepatitis B with lamivudine - 5 years observation. *Hepatology Research* 27(1):13–17.
263. Orlewska E. (2002) The cost-effectiveness of alternative therapeutic strategies for the management of chronic hepatitis B in Poland. *Value Health* 5(5):405–421.
264. C. Pallier, Rodriguez C, Brillet R, Nordmann P, Hezode C, Pawlotsky JM. (2009) Complex dynamics of hepatitis B virus resistance to adefovir. *Hepatology* 49(1):50–59.
265. Pan C, Tong MJ, Kowdley KV, Hu KQ, Chang TT, Lai CL, Yoon SK, Lee SS, Cohen DS, Tang H, Tsai NCSC. (2010) Long-term entecavir treatment for up to 5 years in asians with HBeAg-positive nucleos(t)ide naive chronic hepatitis B: Results from ETV-022 and -901. *Hepatology* 52:557A.
266. Pellicelli AM, Barbaro G, Barbarini G, Romano M, Villani R, Nosotti L, Paffetti A, Picardi A, Gentilucci UV, Bonaventura ME, Furlan C, Soccorsi F. (2008) Efficacy of entecavir as rescue therapy in lamivudine-resistant patients with HBV liver cirrhosis and waiting for orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 48:701A–702A.
267. Perrillo RP, Lai CL, Liaw YF, Dienstag JL, Schiff ER, Schalm SW, Heathcote EJ, Brown NA, Atkins M, Woessner M, Gardner SD. (2002) Predictors of HBeAg loss after lamivudine treatment for chronic hepatitis B. *Hepatology* 36(1):186–194.
268. Perrillo RP, Hann HW, Schiff E, Mutimer D, Willems B, Leung N, Lee WM, Dixon S, Woessner M, Brosgart CL, Condreay LD, Gardner SD. (2011) Extended treatment with lamivudine and adefovir dipivoxil in chronic hepatitis B patients with lamivudine resistance. *Hepatol.Int.* 5(2):654–663.
269. Peters M, Hann HW, Martin P, Heathcote E, Buggisch P, Moorat AE, Sullivan M, Kleber K, Ebrahimi R, Xiong S, Brosgart C. (2002) Adefovir dipivoxil (adv) alone and in combination with lamivudine (lam) suppresses lam-resistant hepatitis b virus (hbv) replication: 16 week interim analysis [abstract]. *Journal of Hepatology* 36:6.
270. Poynard T, Ngo Y, Marcellin P, Hadziyannis SJ, Ratziu V, Benhamou Y, Brosgart C. (2007) Impact of adefovir dipivoxil on liver fibrosis and activity assessed with FibroTest-ActiTest in patients infected by hepatitis B virus. *Hepatology* 46:682A.
271. Rapti IN, Dimou E, Mitsoula P, Hadziyannis ST. (2006) Combination of adefovir dipivoxil with lamivudine vs. adefovir alone in lamivudine-resistant HBeAg-negative chronic hepatitis B patients. *Hepatology* 44:558A.
272. Rapti I, Dimou E, Hadziyannis SJ. (2009) Adefovir dipivoxil add - on treatment to lamivudine resistant HBeAg-negative chronic hepatitis B patients. Virological response and development of resistance after combination treatment of at least 5-year duration. *Hepatology* 50:503A.
273. Rivkin AM. (2004) Adefovir dipivoxil in the treatment of chronic hepatitis B. *Ann Pharmacother* 38(4):625–633.
274. Robinson DM, Scott LJ, Plosker GL. (2006) Entecavir: a review of its use in chronic hepatitis B. *Drugs* 66(12):1605–1622.
275. Ryu SH, Chung YH, Choi MH, Kim JA, Shin JW, Jang MK, Park NH, Lee HC, Lee YS, Suh DJ. (2003) Long-term additional lamivudine therapy enhances durability of lamivudine-induced HBeAg loss: A prospective study. *Journal of Hepatology* 39(4):614–619.
276. Ryu HJ, Lee JM, Ahn SH, Kim DY, Lee KS, Han KH, Chon CY, Moon YM, Park JY. (2010) Comparison of entecavir (ETV) monotherapy and lamivudine (LAM) plus adefovir (ADV) in patients with chronic hepatitis B who have sequentially failed with LAM and ADV. *Hepatology International* 4(1):165.
277. Ryu HJ, Lee JM, Ahn SH, Kim DY, Lee KS, Han KH, Chon CY, Moon YM, Park JY. (2010) Rescue efficacy of lamivudine and adefovir compared to entecavir monotherapy in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Hepatology International* 4(1):165.
278. Schiff E, Simsek H, Lee WM, Chao Y-C, Sette H, Janssen HLA, Han S-H, Goodman Z, Yang J, Brett-Smith H, Tamez R. (2008) Efficacy and safety of entecavir in patients with chronic hepatitis B and advanced hepatic fibrosis or cirrhosis. *Am. J. Gastroenterol* 103(11):2776–2783.
279. Sherman M, Yurdaydin C, Sollano J, Silva M, Goodman Z, Chen L, Cross A, DeHertogh D, Hindes R, -the-BEHoLD-Study-Group. (2004) Entecavir is superior to continued lamivudine for the treatment of lamivudine-refractory, HBeAg(+) chronic hepatitis B: results of phase III study ETV-026. *Hepatology* 40:664A.
280. Sherman M, Yurdaydin C, Simsek H, Silva M, Liaw Y-F, Rustgi VK, Sette H, Tsai N, Tenney DJ, Vaughan J, Kreter B, Hindes R. (2008) Entecavir therapy for lamivudine-refractory chronic hepatitis B: improved virologic, biochemical, and serology outcomes through 96 weeks. *Hepatology* 48(1):99–108.

281. Shi J, Yu J, Li X, Wu J, Xun Y, Guo J, Jiang Y, Su Y. (2010) Efficacy and safety of lamivudine plus adefovir de novo combination therapy and entecavir monotherapy in CHB patients. *Hepatology* 52:541A.
282. Shouval D, Lai CL, Cheinquer H, Lok A, Arbor A, DeHertogh D, -WilberR, Cross A, Zink R, Fernandes L. (2004) Entecavir demonstrates superior histologic and virologic efficacy over lamivudine in nucleoside-naïve HBeAg(-) chronic hepatitis B: results of phase III trial ETV-027. *Hepatology* 40:728A.
283. Siddappa P, Kar P, Das B, Gondal R, Asim M. (2009) A comparative evaluation of Adefovir and Lamivudine in patients of chronic hepatitis B, correlation with HBV viral kinetics, hepatic necro-inflammation and fibrosis. *Hepatology International* 3(1):103.
284. Sievert W, Gane EJ, Strasser SI, George J, Weilert F, Desmond PA, Heathcote EJ, Marcellin P, Sorbel J, Rousseau F. (2009) Characteristics of HBeAg-positive patients chronically infected with hepatitis B virus (HBV) who achieved HBsAg loss/seroconversion following tenofovir disoproxil fumarate (TDF) treatment. *Journal of gastroenterology and hepatology* 24:A277–A278.
285. Sievert W, George J, Strasser SI, Crawford D, Heathcote EJ, Marcellin P, Elsome AM, Sorbel J, Rousseau F. (2010) Efficacy of tenofovir disoproxil fumarate treatment in patients with a suboptimal response to adefovir dipivoxil. *Journal of gastroenterology and hepatology* 25:A126.
286. L.A. Snow, B. Chappell, M. Curtis, Y. Zhu, E. Heathcote, P. Marcellin, i E.K. Borroto. (2008) Week 96 resistance surveillance for HBeAg positive and negative subjects with chronic HBV infection randomized to receive tenofovir DF 300mg qd. *Hepatology* 48(4):745A.
287. Snow LA, Chappell BJ, Curtis M, Zhu Y, Heathcote E, Marcellin P, Borroto EK. (2009) Resistance surveillance for up to 144 weeks in HBEAG+ and HBEAG-hepatitis B patients treated with tenofovir DF showed no relationship between virologic breakthrough and emergence of genotypic changes in HBV polymerase. *Hepatology* 50:532A.
288. Snow-Lampart A, Chappell B, Sorbel J, Borroto-Esoda K, Miller M. (2010) Evaluation of potential virologic resistance in HBV polymerase among subjects with persistent viremia following up to 144 weeks of therapy with tenofovir df. *Journal of hepatology* 52:S395.
289. Sollano J, Schiff E, Carrilho F, Raptopoulou GM, Cooney E, Hindes R, Cross A, DeHertogh D, -the-BEHoLD-Study-Group. (2004) Entecavir is well-tolerated for treatment of chronic hepatitis B: phase III safety analysis in nucleoside-naïve and lamivudine-refractory patients. *Hepatology* 40:665A.
290. Sollano J, De-Man RA, Mutimer D, Gish RG, Chang TT, Zhu J, Cross A, Brett SH. (2006) Entecavir (ETV) treatment through 96 weeks results in substantial virologic and biochemical improvement and HBeAg seroconversion in HBeAG (+) chronic hepatitis B (CHB) patients (study ETV-022). *Liver International* 26:6–7.
291. Sun A, Cheng H, Zhao L, Yang H, Yang G. (2010) Evaluation of the efficacy of entecavir versus adefovir in HBeAG-positive chronic hepatitis B patients therapy at 96 weeks. *Hepatology* 52:550A.
292. Sung JJY, Lai JY, Zeuzem S, Chow WC, Heathcote E, Perrillo R, et al. (2003) A randomised double-blind phase II study of lamivudine (LAM) compared to lamivudine plus adefovir dipivoxil (ADV) for treatment naïve patients with chronic hepatitis B (CHB): Week 52 analysis [abstract]. *Journal of Hepatology* 38:25–26.
293. Suzuki Y, Suzuki F, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kobayashi M, Miyakawa Y, Kumada H. (2009) Efficacy of entecavir treatment for lamivudine-resistant hepatitis B over 3 years: histological improvement or entecavir resistance? *J Gastroenterol.Hepatol.* 24(3):429–435.
294. Svicher V, Alteri C, Gori C, Salpini R, Marcuccilli F, Bertoli A, Longo R, Bernassola M, Gallinaro V, Romano S, Visca M, Ursitti A, Feasi M, Micheli V, Angelico M, et al. (2010) Lamivudine-resistance mutations can be selected even at very low levels of hepatitis B viraemia. *Dig.Liver Dis.* 42(12):902–907.
295. Takeda A, Jones J, Shepherd J, Davidson P, Price A. (2007) A systematic review and economic evaluation of adefovir dipivoxil and pegylated interferon-alpha-2a for the treatment of chronic hepatitis B. *J Viral Hepat.* 14(2):75–88.
296. Tanikawa K, Hayashi N, Ichida F, Iino S, Kumada H, Ogawa N, Okita K, Omata M, Sata M, Suzuki H. (1997) A placebo-controlled phase III study of lamivudine in Japanese patients with chronic hepatitis B infection [abstract]. *Hepatology* 26:259A.
297. Tenney DJ, Rose RE, Baldick CJ, Levine SM, Pokornowski KA, Walsh AW, Fang J, Yu CF, Zhang S, Mazzucco CE, Eggers B, Hsu M, Plym MJ, Poundstone P, Yang J, et al. (2007) Two-year assessment of entecavir resistance in Lamivudine-refractory hepatitis B virus patients reveals different clinical outcomes depending on the resistance substitutions present. *Antimicrob.Agents Chemother* 51(3):902–911.
298. Trippler M, Poggenpohl L, Gerken G, Schlaak JF. (2011) In chronic hepatitis B innate immune responses in peripheral blood mononuclear cells correlate with HBsAg serum titers and are modulated by antiviral therapy. *Journal of hepatology* 54:S446.
299. Tsai N, Liaw YF, Raptopoulou-Gigi M, Cheinquer H, Sarin SK, Tanwandee T, Leung N, Peng CY, Myers RP, Brown RS, Bialkowska J, Tang S, Cooney EL. (2010) Risk and predictors of mortality or hepatocellular carcinoma among entecavir-or adefovir-treated chronic hepatitis B patients with evidence of hepatic decompensation. *Gastroenterology* 138(5):S831.

300. Tseng KC, Cheng PN, Wu IC, Chang CK, Chou AL, Liu WC, Chang TT. (2009) HBV DNA level as an important determinant of E antigen seroconversion of chronic hepatitis B during adefovir dipivoxil therapy. *Hepatogastroenterology* 56(91-92):813–818.
301. Tsertsvadze T, Sharvadze L, Chubinishvili O, Butshashvili M, Kamkamidze G. (1997) Clinical efficacy of lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *Central European Journal of Immunology* 22:206.
302. Tyrrell DLJ, Mitchell MC, De-Man RA, Schalm SW, Main J, Thomas HC, Fevery J, Nevens F, Beranek P, Vicary D. (1993) Phase II trial of lamivudine for chronic hepatitis B [abstract]. *Hepatology* 18:112A.
303. Van Bommel F, Wunsche T, Mauss S, Reinke P, Bergk A, Schurmann D, Wiedenmann B, Berg T. (2004) Comparison of adefovir and tenofovir in the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B virus infection. *Hepatology* 40(6):1421–1425.
304. Vassiliadis T, Nikolaidis N, Giouleme O, Tziomalos K, Grammatikos N, Patsiaoura K, Zezos P, Gkidakis D, Theodoropoulos K, Katsinelos P, Orfanou-Koumerkeridou E, Eugenidis N. (2005) Adefovir dipivoxil added to ongoing lamivudine therapy in patients with lamivudine-resistant hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Aliment.Pharmacol.Ther.* 21(5):531–537.
305. Vassiliadis T, Giouleme O, Koumerkeridis G, Koumaras C, Patsiaoura K, Mpoumponaris A, Gkidakis D, Theodoropoulos K, Grammatikos N, Panderi A, Nikolaidis N, Evgenidis N. (2007) Adefovir dipivoxil plus lamivudine combination treatment is superior to adefovir dipivoxil monotherapy in lamivudine-resistant hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B patients. *Hepatology* 46:662A–663A.
306. Wang JB, Xu Y, Siqingtu NL, Zhang YG, Zhao P, Guo HH, Li Y, Jiao J, Zhou CY. (2010) The efficacy of individualized peginterferon ALFA-2A therapy and its influence on histological response in the management of HBEAG-positive CHB patients. *Hepatology* 52:443A.
307. Wang LC, Chen EQ, Tang H, Cao J, Liu L, Zheng L, Li DJ, Xu L, Lei XZ, Liu C. (2010) Lamivudine plus adefovir dipivoxil versus entecavir monotherapy for the treatment of naive HBeAg-negative chronic hepatitis B patients. *Hepatology International* 4(1):155.
308. Wang LC, Chen EQ, Cao J, Liu L, Wang JR, Lei BJ, Tang H. (2010) Combination of Lamivudine and adefovir therapy in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients with poor response to adefovir monotherapy. *J Viral Hepat.* 17(3):178–184.
309. Wang Z, Wu XL, Zeng WZ, Xu H, Zhang Y, Qin JP, Jiang MD. (2011) Lamivudine plus adefovir is a good option for chronic hepatitis B patients with viral relapse after cessation of lamivudine treatment. *Virology* 8(1743-422X (Linking)):388.
310. Werle B, Cinquin K, Marcellin P, Pol S, Maynard M, Trepo C, Zoulim F. (2004) Evolution of hepatitis B viral load and viral genome sequence during adefovir dipivoxil therapy. *J Viral Hepat.* 11(1):74–83.
311. Westland CE, Yang H, Delaney WE, Gibbs CS, Miller MD, Fallis R, Fry J, Brosgart CL, Namini H, Xiong S. (2001) Week 48 resistance surveillance in chronic hepatitis B patients enrolled in a phase III clinical study of Adefovir Dipivoxil (abstract). *Hepatology* 34:447A.
312. Westland C, Gibbs C, Miller M, Sullivan M, Fry J, Brosgart C, et al. (2002) Loss of lamivudine resistance mutations after patients switched to adefovir dipivoxil [abstract]. *Journal of Hepatology* 36:7.
313. Westland CE, Yang H, Delaney WE, Gibbs CS, Miller MD, Wulfsohn M, Fry J, Brosgart CL, Xiong S. (2003) Week 48 resistance surveillance in two phase 3 clinical studies of adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *Hepatology* 38(1):96–103.
314. Westland C, Delaney W, Yang H, Chen SS, Marcellin P, Hadziyannis S, Gish R, Fry J, Brosgart C, Gibbs C, Miller M, Xiong S. (2003) Hepatitis B virus genotypes and virologic response in 694 patients in phase III studies of adefovir dipivoxil. *Gastroenterology* 125(1):107–116.
315. Wise S, Soon D, Lowe S, Teng CH, Yeo KP, Braun K, McGill J. (2002) Potent antiviral activity of LY582563 (mcc-478) in chronic hepatitis B infected patients [abstract]. *Journal of Hepatology* 36:137.
316. Wong DK, Yuen MF, Ngai VW, Fung J, Lai CL. (2006) One-year entecavir or lamivudine therapy results in reduction of hepatitis B virus intrahepatic covalently closed circular DNA levels. *Antivir. Ther* 11(7):909–916.
317. Wong V, Wong G, Chim A, Choi P, Sung J, Chan H. (2009) Long-term follow-up of patients with histological response to chronic hepatitis B treatment. *Journal of Hepatology* 50:S95.
318. Woo GW, Krahn M, Prichett S. (2007) Entecavir for chronic hepatitis B. *Cochrane Database Syst. Rev.* (3):
319. Woo G, Tomlinson G, Pham B, Heathcote JE, Sherman M, Wong DKH, Krahn M. (2009) Bayesian mixed treatment comparison metaanalysis of outcomes of treatment for chronic hepatitis B in HBeAg-positive patients. *Journal of Hepatology* 50:S339.
320. Woo HY, Heo J, Lee BE, Ryu DY, Yoon KT, Kim DU, Kim GH, Song GA, Cho M. (2010) A prospective randomized comparison of 96 weeks treatment efficacy between entecavir and adefovir in treatment naive patients with chronic hepatitis B. *Hepatology International* 4(1):165–166.
321. Woo HY, Heo J, Yoon KT, Cho M, Song GA. (2010) A prospective randomized comparison of 96 weeks treatment efficacy between entecavir and adefovir in treatment naive patients with chronic hepatitis B: Association with change in serum hepatitis B surface antigen level. *Hepatology* 52:521A–522A.

322. Wu IC, Lai CL, Han SH, Han KH, Gordon SC, Chao YC, Tan CK, Sievert W, Tanwandee T, Xu D, Neo BL, Chang TT. (2010) Efficacy of entecavir in chronic hepatitis B patients with mildly elevated alanine aminotransferase and biopsy-proven histological damage. *Hepatology* 51(4):1185–1189.
323. Yang YD, Zheng L, Jie HY. (2010) De novo lamivudine and adefovir dipivoxil combination therapy for patients with decompensated cirrhosis resulting from chronic hepatitis B. *Hepatology International* 4(1):134.
324. Yao GB, Wang BE, Cui ZY, Yao LJ, Zeng MD. (2002) 4 year efficacy of lamivudine in the treatment of Chinese patients with chronic hepatitis B [AASLD abstract]. *Hepatology* 36:631A.
325. Yao GB, Xu D, Wang B, Zhou X, Lei B, Zhang D, Xu D, Liu J, Macdonald L. (2003) A phase II study in China of the safety and antiviral activity of entecavir in adults with chronic hepatitis B infection [AASLD abstract]. *Hepatology* 38:711A.
326. Yao G, Zhou X, Xu D, Wang B, Jiang M, Liu J, Xu D, Macdonald L. (2004) A randomized, placebo-controlled study (ETV-056) in China of the efficacy and safety of entecavir in chronic hepatitis B patients who have failed lamivudine. *Hepatology* 40:674A.
327. Yao G, Zhou X, Xu D, Wang B, Ren H, Jiang M, Liu J, Xu D, Macdonald L. (2006) Entecavir results in early viral load reduction in chronic hepatitis B patients who have failed lamivudine. *Journal of Hepatology* 44:S193.
328. Yao G, Chen CW, Lu WL, Ren H, Tan D, Wang YM, Xu DZ, Liu J, Xu D, Macdonald L. (2006) Entecavir achieves superior virologic response compared to lamivudine for the treatment of chronic hepatitis B: 2-year results from a phase 3 study in nucleoside-naïve patients in China. *Hepatology* 44:559A.
329. Yao G, Chen C, Lu W, Ren H, Tan D, Wang Y, Xu D, Jiang M, Liu J, Xu D, MacDonald. (2006) Entecavir is superior to lamivudine for the treatment of chronic hepatitis B (CHB): results of a phase 3 Chinese study (ETV-023) in nucleoside-naïve patients. *Journal of Hepatology* 44:S193.
330. Yao G. (2007) Entecavir is a potent anti-HBV drug superior to lamivudine: experience from clinical trials in China. *J Antimicrob.Chemother* 60(2):201–205.
331. Yim HJ, Seo YS, Kim JH, Kim CW, Lee CD, Park SH, Lee MS, Park CKN, Chae HB, Kim MY, Baik SK, Kim YS, Kim JH, Lee JI, Um SH. (2010) Adding adefovir compared with switching to entecavir in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B (ace study) - A multicenter prospective randomized study: One-year interim analysis. *Hepatology* 52:560A–561A.
332. Yim HJ, Yoon E, Seo YS, Kim CW, Lee CD, Park SH, Lee MS, Park CKN, Chae HB, Kim MY, Baik SK, Kim JH, Kim YS, Lee JI, Lee JW, et al. (2011) Adding adefovir compared with switching to entecavir in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B (ace study) - A multicenter prospective randomized study: 2 year final results. *Hepatology* 54:1060A–1061A.
333. Yu JW, Sun LJ, Zhao YH, Kang P, Li SC. (2010) The study of efficacy of lamivudine in patients with severe acute hepatitis B. *Hepatology International* 4(1):273.
334. Yu JW, Sun LJ, Zhao YH. (2010) The study of efficacy of lamivudine in patients with severe acute hepatitis B. *Int.J.Infect.Dis.* 14:S53.
335. Yuan Y, Iloeje U, Li H, Hay J, Yao GB. (2008) Economic implications of entecavir treatment in suppressing viral replication in chronic hepatitis B (CHB) patients in China from a perspective of the Chinese Social Security program. *Value Health* 11 Suppl 1:S11–S22.
336. Yuen MF, Sablon E, Hui CK, Yuan HJ, Decraemer H, Lai CL. (2001) Factors associated with hepatitis B virus DNA breakthrough in patients receiving prolonged lamivudine therapy. *Hepatology* 34(4 Pt 1):785–791.
337. Yuen MF, Chow DH, Tsui K, Wong BC, Yuen JC, Wong DK, Lai CL. (2005) Liver histology of Asian patients with chronic hepatitis B on prolonged lamivudine therapy. *Aliment.Pharmacol Ther* 21(7):841–849.
338. Yuen MF, Wong DK, Sum SS, Yuan HJ, Yuen JC, Chan AO, Wong BC, Lai CL. (2005) Effect of lamivudine therapy on the serum covalently closed-circular (ccc) DNA of chronic hepatitis B infection. *Am J Gastroenterol* 100(5):1099–1103.
339. Zeng MD, Yao GB, Wang YZ, Hou JL, Scott S, Chang CN, Barker K. (2004) One year results from a multi-centre, double-blind, placebo (PLA)-controlled 5 year study of adefovir dipivoxil (ADV) in Chinese patients with HBeAg positive chronic hepatitis B (CHB). *Hepatology* 40:730A.
340. Zhuang L, You J, Zhang YF, Li YL, Lei H, Yang RD, Chen HY, Huang JH, Tang BZ. (2009) Adefovir dipivoxil for treatment of lamivudine-resistant hepatitis B e antigen- positive chronic hepatitis B. *Hepatology International* 3(1):133.
341. Zoulim F, Locarnini S. (2009) Hepatitis B Virus Resistance to Nucleos(t)ide Analogues. *Gastroenterology* 137(5):1593–1608.
342. Chen XP, Chen XF, Huang J, Chen WL, Chen R, Ma XJ, Luo XD. (2012) 505 EXTENDED PEGYLATED INTERFERON ALFA-2A THERAPY IN CHINESE PATIENTS WITH HBEAG-NEGATIVE CHRONIC HEPATITIS B: A SINGLE-CENTER, PROSPECTIVE, RANDOMIZED OPEN-LABELLED STUDY. *Journal of Hepatology* 56:S199.
343. Yang Y, Huang J, Jia H, Xie Q, Gao Z, Wang Y, Duan Z, Wang H, Lin S, Hao T, Gan J, Pan C, Li L. (2012) 526 LAMIVUDINE AND ENTECAVIR TREATMENT IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS B LIVER

- FAILURE: A LARGE, MULTICENTER, PLACEBO CONTROLLED, PROSPECTIVE STUDY IN CHINA. *Journal of Hepatology* 56:S208–S209.
344. Elsome AM, Sievert W, Strasser S, Gane ED, George J, Weilert F, Bornstein JD, Flaherty JF, McHutchison JG, Marcellin P. (2012) Five years of treatment with tenofovir disoproxil fumarate (TDF) for chronic hepatitis B (CHB) infection is associated with sustained viral suppression and significant regression of histological fibrosis and cirrhosis. *Journal of gastroenterology and hepatology* (27):164.
 345. Gordon S, Corsa A, Liu Y, Miller M, Kitrinis K, Marcellin P. (2012) No Detectable Resistance to Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) Following up to 240 Weeks of Treatment in Patients with HBeAg+ and HBeAg-Chronic Hepatitis B Virus Infection. *Hepatology Int* (6):119.
 346. Elsome AM, Marcellin P, Heathcote J, Kitrinis KM, Corsa AC, Liu Y, Miller M. (2012) No detectable resistance to tenofovir disoproxil fumarate (TDF) following up to 240 weeks of treatment in patients with HBeAg+ and HBeAg-chronic hepatitis B virus infection. *Journal of gastroenterology and hepatology* 27:163–164.
 347. Ren H, Meng QH, Li DK, Wan MB, Huang JS, Zhang YY, Chen Q, Zhang Q, Tang H, Ji YY. (2012) Early virologic response and viral kinetic in HBeAg-positive chronic Hepatitis B (CHB) patients: Comparison among Lamivudine (LAM), Entecavir (ETV) and Telbivudine (LDT). *Hepatology International* 6(1):127–128.
 348. Gane E, Piratvisuth T, Chan HLY, Amarapurkar D, Deray G, Zeuzem S, Jia J, Ren H, Dong Y, Trylesinski A. (2012) Telbivudine (LdT) Treatment Associated with Improvement of Glomerular Filtration Rate (GFR) in Chronic Hepatitis B (CHB) Patients and with Abnormal GFR or >50 Years Age in Randomized Controlled Double Blind Pivotal Trials. *Hepatology Int* (6):45.
 349. Gordon SC, Marcellin P, Krastev Z, Horban A, Petersen J, Sperl J, Dinh P, Martins EB, Yee LJ, Flaherty JF, Kitrinis KM, Berger N, Rustgi VK, Heathcote EJ. (2012) Sa1046 Efficacy of 5 Years of Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) in Chronic Hepatitis B Patients With High Viral Load (HBV DNA =9 Log₁₀ Copies/ML). *Gastroenterology* 142(5):S-954–S-954.
 350. Heathcote EJ, Manns M, Mathurin P, Elsome AM, Ebrahimi R, Anderson J, Lou L, Ng C. (2011) Genotype and baseline HBsAg levels are significantly associated with HBeAg seroconversion following up to 4 years tenofovir disoproxil fumarate treatment. *Journal of gastroenterology and hepatology* 26:101.
 351. Charuworn P, Ge D, Schall RA, Corsa AC, Dinh P, Kitrinis K. (2012) Baseline Viral Diversity is Negatively Correlated with HBsAg loss in genotype D, HBeAg+ Chronic Hepatitis B patients treated long-term with Tenofovir DF (TDF). *Hepatology* 56(4):431A.
 352. Charuworn P, Hengen P, Schall RA, Dinh P, Ge D, Corsa A, Kitrinis KM. (2013) 410 HBsAg LOSS IS CORRELATED WITH LESS BASELINE VIRAL DIVERSITY IN GENOTYPE A, HBeAg+ CHRONIC HEPATITIS B (CHB) SUBJECTS TREATED WITH TENOFOVIR DF (TDF) LONG-TERM. *Journal of Hepatology* 58:S168.
 353. Azam M, Khan M, Abdullah S, Sheikh R, Uddin A. (2012) Telbivudine and entecavir for adult chronic hepatitis B patients in Bangladesh: Results at 1 year. *Hepatology International* 6(1):127.
 354. Leung N, Herrmann E, Chan H, Lau G, So T, Zeuzem S, Dong Y, Trylesinski A, Naoumov N. (2012) Head-to-head comparison of viral kinetics (VK) during 12 weeks of Telbivudine (LdT) vs. Tenofovir (TDF) vs. combination of LdT and TDF in Chronic Hepatitis B (CHB). *Hepatology Int* (6):120.
 355. Trehanpati N, Khanam A, Singh T, Bhardwaj A, Jindal A, Hissar S, Sarin SK. (2012) Sequential Therapy with Tenofovir plus Peg Interferon Improves Dendritic Cell and CD8 T cell Functions by Significant Reduction in PD-1 Compared with Tenofovir Monotherapy in Chronic Hepatitis B (CHB) Patients. *Hepatology* 56(4):366A–367A.
 356. Marcellin P, Heathcote E, Berg T, Elsome AM, Anderson F, Mondou E, Coombs D, Ebrahimi R, Reddy S, Lopatin U, McNally J. (2011) Effects of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) on renal function in chronic HBV patients in three global randomized studies. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 26(4):103.
 357. Oo AM, Wei L, Young DY, Yin-Mei L, Kieron L, Olszyna DP, Cheng LH, Huei LG, Stephanie C, Gee LS. (2012) Efficacy and safety of entecavir monotherapy versus lamivudine and adefovir in chronic Hepatitis B. *Hepatology International* 6(1):114.
 358. Sonneveld MJ, Hansen BE, Piratvisuth T, Jia J-D, Zeuzem S, Gane E, Liaw Y-F, Xie Q, Heathcote EJ, Chan HL-Y, Janssen HLA. (2012) Response-guided peginterferon therapy in HBeAg-positive chronic hepatitis B using serum hepatitis B surface antigen levels: a pooled analysis of 803 patients. *Hepatology* 202A.
 359. Sriprayoon T, Lueangarun S, Suwanwela C, Pattaranutaporn P-, Tanwandee T. (2012) Mo1833 Efficacy and Safety of Entecavir Versus Tenofovir Treatment in Chronic Hepatitis B Patients: A Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology* 142(5):S-695–S-695.
 360. Sriprayoon T, Pattaranutaporn P, Suwanwela C, Tanwandee T. (2012) Efficacy and safety of entecavir and tenofovir treatment in naïve chronic hepatitis B patients: A randomized controlled trial. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 27(5):255.
 361. Mealing S, Ghement I, Ali S, Hawkins N, Scott DA, Lescrauwaet B, Thursz M, Lampertico P, Mantovani L, Morais E, Bjork S, Bregman B, Cucherat M. (2013) Do you need to account for baseline viral load when assessing the relative efficacy of interventions for treatment naïve hbeag positive chronic hepatitis b (chb)

- patients? results from unadjusted and adjusted network meta-analyses (nma). *Value in Health* 16(3):A211–A212.
362. Chan HL, Chan CK, Hui AJ, Chan S, Poordad F, Chang T-T, Mathurin P, Flaherty JF, Lin L, Kitrinis K, Subramanian GM, McHutchison JG, Lee S, Gane E. (2013) 101 TENOFOVIR DF (TDF) COMPARED TO EMTRICITABINE (FTC)/TDF IN HBeAg-POSITIVE, CHRONIC HEPATITIS B (CHB) VIRUS-INFECTED PATIENTS IN THE IMMUNE TOLERANT (IT) PHASE. *Journal of Hepatology* 58:S45.
363. Giuberti T, Fasano M, Brancaccio G, Santantonio T, Grasso A, Marzano A, Bronte F, Maimone S, Fagioli S, Caporaso N, Petrelli E, Svegliati Baroni G, Labbadia G, Verucchi G, Niro GA, et al. (2013) 764 ENTECAVIR EFFECTIVENESS IN DAILY CLINICAL PRACTICE, INTERIM ANALYSIS OF THE ITALIAN Master-Entas COHORT STUDY OF PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS B. *Journal of Hepatology* 58:S311.
364. De Oliveira GLA, Almeida AM, Brandao CMR, Barbosa MM, Andrade EIG, Cherchiglia ML, Acurcio FA. (2012) Efficacy and safety of tenofovir for the treatment of chronic hepatitis b: A systematic review. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 21:89.
365. Azam M, Khan M, Uddin A, Giasuddin R, Abdullah S. (2012) Efficacy of 52 weeks treatment with entecavir vs adefovir for chronic hepatitis B in Bangladesh. *Hepatology International* 6(1):126.
366. Arasli M, Ustundag Y, Delikanli B, Harmandar F, Buyukuysal C. (2012) Peripheral blood lymphocyte dynamics and viral kinetics in patients with chronic active hepatitis B virus infection treated by tenofovir. *Hepatogastroenterology* 59(115):851–857.
367. Duseja A. (2013) Reversibility of Hepatic Fibrosis and Cirrhosis—Another Evidence. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology* 3(2):167–168.
368. Sonneveld MJ, Hansen BE, Piratvisuth T, Jia J-D, Zeuzem S, Gane E, Liaw Y-F, Xie Q, Heathcote EJ, Chan HL-Y, Janssen HLA. (2013) Response-guided peginterferon therapy in hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B using serum hepatitis B surface antigen levels. *Hepatology* 58(3):872–880.
369. Singal AK, Salameh H, Kuo Y-F, Fontana RJ. (2013) Meta-analysis: the impact of oral anti-viral agents on the incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 38(2):98–106.
370. Wiens A, Lenzi L, Venson R, Correr CJ, Rotta I, Pedroso ML, Pontarolo R. (2013) Comparative efficacy of oral nucleoside or nucleotide analog monotherapy used in chronic hepatitis B: a mixed-treatment comparison meta-analysis. *Pharmacotherapy* 33(2):144–151.
371. Su Q-M, Ye X-G. (2012) Effects of telbivudine and entecavir for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a meta-analysis. *World J. Gastroenterol.* 18(43):6290–6301.
372. Jiang H, Wang J, Zhao W. (2013) Lamivudine versus telbivudine in the treatment of chronic hepatitis B: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 32(1):11–18.
373. Singal AK, Fontana RJ. (2012) Meta-analysis: oral anti-viral agents in adults with decompensated hepatitis B virus cirrhosis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 35(6):674–689.
374. Skarzynska-Duk J, Stozek A, Mucha A, Mierzejewski P, Kazmierski M, Wladysiuk M, Plisko R, Rys P. (2012) PIN1 Efficacy and Safety of Tenofovir as Compared With Alternative Treatment Options for Naive Chronic Hepatitis B – a Systematic Review and Mixed Treatment Comparison. *Value in Health* 15(7):A665–A665.
375. Huang Y, Wu H, Wu S, Fu D, Ma Y, Shen X. (2013) A meta-analysis of nucleos(t)ide analogues in patients with decompensated cirrhosis due to hepatitis B. *Dig. Dis. Sci.* 58(3):815–823.
376. Thiele M, Gluud LL, Dahl EK, Krag A. (2013) Antiviral therapy for prevention of hepatocellular carcinoma and mortality in chronic hepatitis B: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 3(8):
377. Xie F, Yan L, Lu J, Zheng T, Shi C, Ying J, Shen R, Yang J. (2013) Effects of nucleoside analogue on patients with chronic hepatitis B-associated liver failure: meta-analysis. *PLoS ONE* 8(1):e54773.
378. Pan CQ, Tong M, Kowdley KV, Hu KQ, Chang TT, Lai CL, Yoon SK, Lee SS, Cohen D, Tang H, Tsai N. (2012) High rates of viral suppression after long-term entecavir treatment of Asian patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Clin Gastroenterol. Hepatol* 10(1542-7714 (Electronic)):1047–1050.
379. Piratvisuth T, Marcellin P, Popescu M, Kapprell H-P, Rothe V, Lu Z-M. (2013) Hepatitis B surface antigen: association with sustained response to peginterferon alfa-2a in hepatitis B e antigen-positive patients. *Hepatol Int* 7(2):429–436.
380. Marcellin P, Bonino F, Yurdaydin C, Hadziyannis S, Moucari R, Kapprell H-P, Rothe V, Popescu M, Brunetto MR. (2013) Hepatitis B surface antigen levels: association with 5-year response to peginterferon alfa-2a in hepatitis B e-antigen-negative patients. *Hepatol Int* 7(1):88–97.
381. Gordon SC, Krastev Z, Horban A, Petersen J, Sperl J, Dinh P, Martins EB, Yee LJ, Flaherty JF, Kitrinis KM, Rustgi VK, Marcellin P. (2013) Efficacy of tenofovir disoproxil fumarate at 240 weeks in patients with chronic hepatitis B with high baseline viral load. *Hepatology* 58(2):505–513.
382. Heathcote EJ, Marcellin P, Buti M, Gane E, De Man RA, Krastev Z, Germanidis G, Lee SS, Flisiak R, Kaita K, Manns M, Kotzev I, Tchernev K, Buggisch P, Weilert F, et al. (2011) Three-year efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate treatment for chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 140(1):132–143.

383. Marcellin P, Gane E, Buti M, Afdhal N, Sievert W, Jacobson IM, Washington MK, Germanidis G, Flaherty JF, Schall RA, Bornstein JD, Kitrinis KM, Subramanian GM, McHutchison JG, Heathcote EJ. (2013) Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *Lancet* 381(9865):468–475.
384. Minde Z, Yimin M, Guangbi Y, JinLin H, Hao W, Hong R, Yuming W, Xiaqiu Z, Daozhen X, Yagang C, Junqi N, Youming C, Yaozong W, Dixon J, Barker K. (2012) Five years of treatment with adefovir dipivoxil in Chinese patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Liver Int.* 32(1):137–146.
385. Manas Garcia MD, Domper Bardaji F, Hernandez Albuja A, Piqueras Alcol B, Carpintero Briones P. (2005) Treatment response to lamivudine in chronic hepatitis B patients. *An.Med.Interna* 22(10):485–488.
386. Ozeki I, Kimura M, Arakawa T, Nakajima T, Kuwata Y, Akaike J, Ohmura T, Sato T, Karino Y, Toyota J. (2011) Efficacy of entecavir and adefovir combination therapy in patients with chronic hepatitis B refractory to lamivudine and adefovir combination therapy. *J.Jpn.Soc.Gastroenterolog.* 108(2):202–209.
387. Qiu YW, Huang LH, Jiang XH, Hu TH, Ding H, Jiang YM, Dai YX, Zhou M. (2009) Treatment of chronic hepatitis B patients harboring YMDD variants. *World Chinese Journal of Digestology* 17(29):3034–3037.
388. Qin WX, Sun X, Li YP, Zhao LS. (2006) Lamivudine for HBeAg positive chronic hepatitis B: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Chin.J.Evid.-Based Med.* 6(1):23–29.
389. Zheng M, Shi K, Dai Z. (2010) A 24-week, parallel-group, open-label, randomized clinical trial comparing the early antiviral efficacy of telbivudine and entecavir in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B virus infection in adult Chinese patients. *Clin Ther* 32(4):649–658.
390. Zhao H, Zhang YX, Chen XY, Wang L, Tang XP, Si CW. (2007) [A clinical study of adefovir dipivoxil in treating lamivudine refractory HBeAg-positive chronic hepatitis B]. *Zhonghua nei ke za zhi.[Chinese journal of internal medicine]* 46:294–297.
391. Hayashi N, Kiyosawa K, Tsubouchi H, Okanoue T, Kumada H. (2012) Efficacy and safety of treatment with peginterferon alfa-2a for chronic hepatitis B patients. *Kanzo* 53(3):135–146.
392. Baran B, Soyer OM, Ormeci AC, Gokturk S, Evirgen S, Bozbeuy HU, Akyuz F, Karaca C, Demir K, Besisik F, Onel D, Gulluoglu M, Badur S, Kaymakoglu S. (2013) Efficacy of tenofovir in patients with Lamivudine failure is not different from that in nucleoside/nucleotide analogue-naive patients with chronic hepatitis B. *Antimicrob. Agents Chemother.* 57(4):1790–1796.
393. Lampertico P, Soffredini R, Vigano M, Yurdaydin C, Idilman R, Papatheodoridis GV, Margariti K, Buti M, Esteban R, Zaltron S, Vavassori A, Minola E, Vinci M, Pinzello G, Giorgini AM, et al. (2012) Tenofovir monotherapy suppressed viral suppression in most field practice, treatment-naive patients with chronic hepatitis B followed for 3 years in a multicenter European study. *Hepatology* 56:389A.
394. Patrick Marcellin, Fabien Zoulim, Xavier Causse, Christophe Hezode, Dominique Larrey, Georges-Philippe Pageaux, Bruno Roche, Regine Truchi, Denis Ouzan, Arnaud Pauwels, Jerome Dumortier, Jean-Francois Cadranel, Olivier Libert, Christiane Stern, Jean-Pierre Zarski. (2013) Chronic Hepatitis B Treatment With Tenofovir FD (TDF): 2 year Efficacy and Safety Results in a Real-Life Cohort. (APASL) 23rd Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver. available at: http://www.natap.org/2013/APASL/APASL_26.htm 1 z.
395. Mireia Miquel, Oscar Nunez, Maria Trapero-Marugan, Antonio Diaz-Sanchez, Miguel Jimenez, Juan Arenas, Antonio Palau Canos. (2013) Efficacy and safety of entecavir and/or tenofovir in hepatitis B compensated and decompensated cirrhotic patients in clinical practice. *Annals of Hepatology* 12(2):205–212.
396. Sayan M., Senturk O., Akhan S.C., Hulagu S., Cekmen M.B. (2010) Monitoring of hepatitis B virus surface antigen escape mutations and concomitantly nucleos(t)ide analog resistance mutations in Turkish patients with chronic hepatitis B. *International Journal of Infectious Diseases* (14S):136–141.
397. Carrie R. Wong, Huy N. Trinh, Benjamin Yip, Huy A. Nguyen, Ruel T. Garcia, Aijaz Ahmed, Emmet B. Keeffe, Mindie H. Nguyen. (2011) High rate of complete viral suppression with combination therapy in patients with chronic hepatitis B and Prior treatment Failure. *J Clin Gastroenterol* (45):900–905.
398. Blaker PA, Lee L, Ali A, Wilkinson ML, Wong T. (2011) Long term experience using tenofovir and entecavir in the management of chronic hepatitis B in teaching hospital practice. *Gut* 60:A226.
399. Carey I, Nguyen DorothyJoe H, Al-Freah M, Knighton S, Bruce M, Suddle A, Harrison PM, Agarwal K. (2011) De-novo antiviral therapy with nucleos(t)ide analogues in 'real-life' patients with chronic hepatitis B infection: Comparison of virological responses between lamivudine + adefovir vs entecavir vs tenofovir therapy. *Gut* 60:A22–A23.
400. Ceylan B, Yardimci C, Fincanci M, Eren G, Tozalgan U, Muderrisoglu C, Akkoyunlu Y. (2013) Comparison of tenofovir and entecavir in patients with chronic HBV infection. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 17(18):2467–2473.
401. Watcharasak Chotiyaputta, Chanunta Hongthanakorn, Munira Hussain, Kelly Oberhelman, Anna S. Lok. Antiviral drug resistance mutations in nucleos(t)ide naive chronic hepatitis B (CHB) patients and the impact of these mutations on response to subsequent treatment. *AASLD*; October 2010.

402. Horner M, Bruce MJ, Hughes SA, Joshi D, Harrison PM, Agarwal K, Carey I. Plasma inducible interferon-gamma protein 10 (IP-10) levels kinetics predict HBsAg decline during variable nucleos(t)ide analogues therapeutic approaches in chronic hepatitis B. *Hepatology* 56(4):
403. Jayakumar R, Joshi YK, Singh S. (2012) Laboratory evaluation of three regimens of treatment of chronic hepatitis B: tenofovir, entecavir and combination of lamivudine and adefovir. *J Lab Physicians* 4(1):10–16.
404. Jochum C, Thon S, Timm J, Roggendorf M, Canbay A, Gerken G, Schlaak JF. (2010) Changes of HBsAg levels in patients with effective nucleos(t)ide analogue therapy - Comparison of different treatment regimens. *Hepatology* 52:531A.
405. Koklu S, Tuna Y, Gulsen MT, Demir M, Koksall AS, Kockar MC, Aygun C, Coban S, Ozdil K, Ataseven H, Akin E, Purnak T, Yuksel I, Ataseven H, Ibis M, et al. (2012) Long-term clinical outcomes of entecavir and .Tenofovir in hepatitis B cirrhosis. *Hepatology* 56:383A.
406. Lampertico P, Vigano M, Yurdaydin C, Idilman R, Buti M, Esteban R, Papatheodoridis GV, Pinzello G, Vinci M, Minola E, Suter F, Del Poggio P, Andreoletti M, Faggioli S, Colombo AE, et al. (2011) Effectiveness and safety of tenofovir disoproxil fumarate in field practice: A multicenter European cohort study of 737 patients with chronic hepatitis B. *Dig.Liver Dis.* 43:S103–S104.
407. Yan Liu, Li Chen, Zengtao Yao, Le Li, Xiaodong Li, Jiuzeng Dai, Yanwei Zhong, Dong Ji, Shaojie Xin, Dongping Xu. (2010) A population-based investigation of HBV genotypic drug resistance and multidrug resistance in Chinese patients with chronic HBV infection. Abstrakt. *Hepatology* 52(4):
408. Masaki N, Pradeep S, Nishimura S, Itoh K, Mizokami M. (2012) Present status and future perspectives of treatment of chronic hepatitis B in Nepal. *Hepatology International* (6):67–309.
409. Nguyen MH, Trinh HN, Nguyen HA, Nguyen KH, Garcia RT, Tang H, Leviu BS, Juday T. Outcomes of Oral antiviral treatment for Chronic Hepatitis B (CHB) in Routine Clinical Practice.952.
410. Nguyen MH, Trinh HN, Chaung KT, Nguyen VG, Tang H, Juday T. Effectiveness of Oral Antiviral Therapy for Treatment-Naive Chronic Hepatitis B (CHB) in Routine Clinical Practice. *AASLD Abstracts*S970.
411. Petersen J, Heyne R, Mauss S, Schlaak J, Schifflholz W, Eisenbach C, Hartmann H, Wiese M, Ruppert S, Warger T, Huppe D. (2012) Tenofovir DF for chronic hepatitis B patients in field practice-results from the geminis german multicenter observational study. *Journal of Hepatology* 56:S212–S213.
412. Von Bommel F, Bartens A, Mysickova A, Brodzinski A, Fueleop B, Hofmann J, Kruger D, Berg T, Edelmann A. (2011) HBV Messenger RNA (mRNA) is a strong predictive marker for HBeAg loss during antiviral treatment with nucleoside/nucleotide analogues(NUNC) in patients with chronic hepatitis B virus (HBV) infection. *Hepatology*.
413. Akin M, Dogan U, Ozturk A, Yalaki S, Sertdemir Y, Seydaoglu G. (2013) Viral Hepatitis (+Antiviral Therapy) Correlation between quantitative assay of HBsAg and HBV DNA levels at diagnosis and during chronic HBV treatment. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* (28):23–693.
414. Boggione L, D'Avolio A, Cariti G, Gregori G, Burdino E, Baietto L, Cusato J, Ghisetti V, De Rosa FG, Di Perri G. (2013) Kinetics and prediction of HBsAg loss during therapy with analogues in patients affected by chronic hepatitis B HBeAg negative and genotype D. *Liver Int.* 33(4):580–585.
415. Yingxin Han, Yinxin Zhang, Yanhua Mei, Yuqi Wang, Tao Liu, Yanfang Guan, Deming Tan, Yu Liang, Ling Yang, Xin Yi. (2013) Analysis of hepatitis B virus genotyping and drug resistance gene mutations based on massively parallel sequencing. *Journal of Virological Methods* (193):341–347.
416. Frank Hulstaert, Christoph Schwierz, Frederik Nevens, Nancy Thiry, Mohamed Gamil, Isabelle Colle, Stefaan Van de Sande, Yves Horsmans. (2013) Should chronic hepatitis B be treated as early as possible? *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 29(1):35–41.
417. Mallet V, Poizot-Martin I, Vallet-Pichard A, Meritet JF, Fontaine H, Triem P, Pol S. (2011) Renal impairment under nucleotide analogues in a monocentric cohort of patients with chronic hbv mono-infection. *Hepatology* 54:1047A.
418. Ooi M, Shadbolt B, Teoh N, Farrell G. (2012) Does week 4 viral load monitoring after commencing on antiviral therapy have clinical and predictive value in management of chronic hepatitis B infection? *Journal of gastroenterology and hepatology* 27:173–174.
419. Sarkar M, Shvachko V, Peters MG, Manos M. (2012) 466 Hepatitis B Treatment in a California Managed Care Population: A Retrospective Analysis of Treatment and Monitoring Practices. *Gastroenterology* 142(5):S–916–S–916.
420. Seansawat K, Tanwandee T. (2012) Renal abnormality in chronic hepatitis B patients treated with oral nucleos(t)ide analogs. *Hepatology* 56:380A–381A.
421. Seansawat K, Tanwandee T. (2012) Renal Abnormality in Chronic Hepatitis B Patients treated with Oral Nucleos(t)ide Analogs. *Hepatology*380 A.
422. Tragulpiankit P., Dhana N., Tanwandee T., Kirrichaisri K., Sitthimongkhonkarn P. The Study of Adverse Drug Reaction of Tenofovir in Chronic Hepatitis B Virus Infection at Siriraj Hospital, Thailand. 2011; 5:3:558.

423. Buti M, Fung S, Gane E, Afdhal N, Flaherty J, Martins E, Bekele N, Bornstein J, Marcellin P. (2012) Clinical, virological, serological and histological outcomes in cirrhotic patients with chronic Hepatitis B (CHB) treated with tenofovir disoproxil fumarate (TDF) for up to 5 years. *Journal of Hepatology* 56:S197–S198.
424. Fung S, Buti M, Gane E, Afdhal N, Flaherty J, Martins E, Bekele N, Bornstein J, Marcellin P. (2012) Is hbeag loss associated with an improved outcome in hepatitis B patients treated with tenofovir disoproxil fumarate (TDF)? *Journal of Hepatology* 56:S200.
425. Sukran Kose, Melda Turken, Gulsun Cavdar, Gulgun Akkoclu. (2010) The Effectiveness of Nucleoside Analogues in Chronic Hepatitis B Patients Unresponsive to Interferon Therapy: Our Clinical Trials for One Year. *Hepat.Mon.* 10(4):289–293.
426. Naoky Tsai, Maria Buti, Edward Gane, William Siever, Ira M. Jacobson, Phillip Dinh, John F. Flaherty, Kathryn M. Kitrinis, John G. McHutchison, George Germanidis, Patrick Marcellin. Six Years of Treatment With Tenofovir DF for Chronic Hepatitis B Virus Infection is Safe and Well Tolerated and Associated With Sustained Virological, Biochemical, and Serological Responses With No Detectable Resistance. Conference report for NATAP. (APASL) 23rd Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver 6-9 June 2013, Singapore available at: http://www.natap.org/2013/APASL/APASL_30.htm.
427. Maria Buti, Max Brosa, Miguel A. Casado, Magdalena Rueda, Rafael Esteban. (2013) Modeling the cost-effectiveness of different oral antiviral therapies in patients with chronic hepatitis B. *Journal of Hepatology* (51):640–646.
428. Dirk Einecke. Chronische Hepatitis B behandeln. Hohe Ansprechraten in der Praxis. *Pressekonferenz von BMS im Rahmen des Kongresses der Asian Pacific Association for the Study of the Liver*, March 2010; Peking. 28–30.

12. SPIS TABEL

Tabela 1.	Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie MEDLINE (przez PubMed).....	10
Tabela 2.	Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie EMBASE	12
Tabela 3.	Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Cochrane Library.....	13
Tabela 4.	Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie MEDLINE (przez Pubmed).....	15
Tabela 5.	Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Embase	17
Tabela 6.	Strategi wyszukiwania zastosowana w bazie Cochrane Library.....	18
Tabela 7.	Wyniki przeszukania informacji zamieszczonych na stronach internetowych towarzystw naukowych zajmujących się tematyką gastroenterologiczną	20
Tabela 8.	Wyniki przeszukania informacji zamieszczonych na stronach internetowych agencji zrzeszonych w INAHTA	21
Tabela 9.	Badania kliniczne w toku (wg ISRCTN).....	22
Tabela 10.	Badania kliniczne w toku (wg ClinicalTrials.gov)	23
Tabela 11.	Formularz oceny wiarygodności badań w skali Jadad.....	35
Tabela 12.	Formularz ekstrakcji danych dotyczących charakterystyki badań	36
Tabela 13.	Formularz ekstrakcji wyników z badań RCT dla punktów końcowych dychotomicznych.....	37
Tabela 14.	Formularz ekstrakcji wyników z badań RCT dla punktów końcowych ciągłych	37
Tabela 15.	Kwalifikacja danych naukowych odnoszących się do terapii	40
Tabela 16.	Szczegółowe wyniki analizy skuteczności dla porównania bezpośredniego tenofowiru z adefowirem.....	78
Tabela 17.	Szczegółowe wyniki analizy klinicznej dotyczące zaniku HBV DNA dla porównania adefowiru z placebo	82
Tabela 18.	Szczegółowe wyniki analizy klinicznej dotyczące zaniku HBV DNA dla porównania adefowiru z lamiwudyną.....	83
Tabela 19.	Szczegółowe wyniki analizy klinicznej dotyczące zaniku HBV DNA dla porównania entekawiru z adefowirem	83
Tabela 20.	Szczegółowe wyniki analizy klinicznej dotyczące zaniku HBV DNA dla porównania entekawiru z lamiwudyną.....	84
Tabela 21.	Szczegółowe wyniki analizy klinicznej dotyczące zaniku HBV DNA dla porównania lamiwudyny z placebo	85
Tabela 22.	Szczegółowe wyniki analizy skuteczności dla porównania tenofowiru z entekawirem	86
Tabela 23.	Szczegółowe wyniki analizy skuteczności dla porównania tenofowiru z lamiwudyną.....	89
Tabela 24.	Wyniki porównań pośrednich w odniesieniu do szansy zaniku HBV DNA po 48-52 tyg. leczenia – model losowy (random).....	93
Tabela 25.	Wyniki porównań pośrednich w odniesieniu prawdopodobieństwa posiadania najwyższej efektywności w odniesieniu do zaniku HBV DNA po 48-52 tyg. leczenia – model losowy (random).....	93
Tabela 26.	Wyniki porównań pośrednich w odniesieniu do szansy zaniku HBV DNA po 48-52 tyg. leczenia – model stały (fixed).....	94
Tabela 27.	Wyniki porównań pośrednich w odniesieniu prawdopodobieństwa posiadania najwyższej efektywności w odniesieniu do zaniku HBV DNA po 48-52 tyg. leczenia - model stały (fixed)	94
Tabela 28.	Szczegółowe wyniki analizy lekooporności dla tenofowiru	95
Tabela 29.	Szczegółowe wyniki analizy lekooporności dla entekawiru	95
Tabela 30.	Szczegółowe wyniki analizy lekooporności dla adefowiru	96
Tabela 31.	Szczegółowe wyniki analizy lekooporności dla lamiwudyny	96
Tabela 32.	Podsumowanie wyników dotyczących długookresowej lekooporności.....	97
Tabela 33.	Publikacje wykluczone z analizy klinicznej	98
Tabela 34.	Publikacje wykluczone z analizy klinicznej	108
Tabela 35.	Wytyczne Polskiej Grupy Ekspertów dotyczące postępowania u pacjentów z przewlekłym WZW-B.....	110

Tabela 36. Wytyczne Amerykańskiego Stowarzyszenia Badań nad Chorobami Wątroby dotyczące postępowania u pacjentów z przewlekłym WZW-B	111
Tabela 37. Wytyczne Australijskiego Towarzystwa Gastroenterologicznego dotyczące postępowania u pacjentów z przewlekłym WZW-B	112
Tabela 38. Wytyczne Europejskiego Stowarzyszenia Badań nad Wątrobą dotyczące postępowania u pacjentów z przewlekłym WZW-B	113
Tabela 39. Wytyczne Kanadyjskiego Stowarzyszenia Badań nad Wątrobą dotyczące postępowania u pacjentów z przewlekłym WZW-B	115
Tabela 40. Wytyczne Światowej Organizacji Zdrowia dotyczące postępowania u pacjentów z przewlekłym WZW-B	116
Tabela 41. Wytyczne Azjatyckiego Towarzystwa Badań nad Chorobami Wątroby dotyczące postępowania u pacjentów z przewlekłym WZW-B	117
Tabela 42. Wytyczne brytyjskiego Narodowego Instytutu Zdrowia i Doskonałości Klinicznej dotyczące postępowania u pacjentów z przewlekłym WZW-B	119
Tabela 43. Wytyczne opracowane przez Narodowe Instytuty Zdrowia dotyczące postępowania u pacjentów z przewlekłym WZW-B	120