ACTA GASTROENTEROL LATINOAM - DICIEMBRE 2008;VOL 38:Nº4

Tratamiento de hepatitis crónica por virus B

María Buti y Rafael Esteban

Hospital General Universitario Vall d'Hebrón de Barcelona y CIBEREHD del Instituto Carlos III, Barcelona. España.

Acta Gastroenterol Latinoam 2008;38:291-297

Resumen

El tratamiento de la hepatitis crónica B ha cambiado en los últimos años con la introducción de los antivirales orales (lamivudina, adefovir, entecavir, telbivudina y tenofovir) que junto con los interferones (estándar y pegilado) constituyen el arsenal terapéutico. Ello ha posibilitado incrementar las indicaciones terapéuticas ya que los antivirales orales permiten tratar a los pacientes con enfermedad hepática avanzada y descompensada. La mayor limitación de estos fármacos es la emergencia de cepas del VHB resistentes. El reto del futuro es evitar las resistencias y conseguir la supresión persistente de la replicación viral que evite la progresión de la enfermedad hepática y el desarrollo de complicaciones asociadas a la infección crónica por VHB.

Palabras claves: *hepatitis B crónica, tratamiento.*

Therapy of chronic hepatitis B

Summary

Treatment of Chronic Hepatitis B has changed in the last few years with the introduction of oral antivirals (lamivudine, adefovir, entecavir, telbivudine and tenofovir) that together with interferón (standard and pegylated) constitute the therapeutic arsenal. All of these has permitted to increase the therapy indications allowing to treat patients with advance liver disease and decompensate liver disease. The main limitation of oral antivirals is the emergence of HBV strains drug resistance. The challenge are to prevent the emergence of HBV drug resistance and to achieve complete and persistent HBV replication in order to avoid the progression of the liver disease and the development of HBV related complications.

Key words: *Chronic Hepatitis B, Treatment.*

Correspondencia: *María Buti*
Hospital General Universitario Vall d'Hebrón, Paseo Vall d'Hebrón 119 (08035), Barcelona. España
Tel: (+34) 93274 6140 - Fax: (+34) 93427 4495
E-mail: mbuti@vhebron.net

En el mundo existen alrededor de 400 millones de personas infectadas por el virus de la hepatitis B (VHB) que pueden presentar distintos grados de afectación hepática, desde portadores inactivos del VHB con escasa o nula lesión hepática, a hepatitis crónica, cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular.[1] En algunas regiones del mundo como el Sudeste asiático la hepatitis crónica B es la principal causa de enfermedad hepática crónica, mientras que en los países occidentales suele ser la segunda causa de enfermedad hepática crónica tras la hepatitis crónica C.[1] La hepatitis crónica B es en ocasiones una enfermedad progresiva con evolución a cirrosis hepática y a carcinoma hepatocelular. Distintos factores se han asociado a un riesgo más elevado de progresión de la enfermedad como el sexo masculino, la edad, la presencia de coinfección por otros virus hepatotropos como el virus de la hepatitis C y delta, la inmunosupresión, y más recientemente, los niveles de replicación viral.[1]

Existen distintos estudios que demuestran que los pacientes que exhiben el antígeno "e" del VHB (HBeAg positivo) y que presentan niveles elevados de viremia (> 10.000 copias/mL) tienen un riesgo más elevado de desarrollar cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular. Asimismo, diferentes estudios han demostrado que la supresión de la replicación viral se acompaña de un riesgo más bajo de desarrollo de complicaciones asociadas a la infección por VHB y de uno menor de presentar cáncer hepático.[1]

Objetivos del tratamiento

El objetivo final del tratamiento es la prevención del desarrollo de cirrosis hepática, de las complicaciones asociadas a la cirrosis y del cáncer hepático. La prevención del desarrollo de estas complicaciones se asocia a un incremento en supervivencia.[1] Para alcanzar este objetivo es necesario conseguir la supresión persistente de la replicación viral, ya que la eli-

minación de la infección por el VHB es muy difícil de alcanzar. Con los fármacos antivirales, tal como se comentará más tarde, se consigue la inhibición de la replicación viral, pero raramente se elimina el HBsAg, por lo que en la actualidad se considera que la curación de la hepatitis B es un evento muy infrecuente, pero puede conseguir la supresión de la replicación viral y evitar la progresión de la enfermedad, así como el desarrollo de complicaciones.

Existen diferentes parámetros de respuesta al tratamiento como son el descenso de los niveles séricos de DNA-VHB hasta niveles indetectables, la normalización de los valores de transaminasas, la pérdida del HBeAg, la seroconversión a anti-HBe en pacientes HBeAg positivos, la pérdida del HBsAg y la seroconversión a anti-HBs.[2-4]

En la actualidad existen varios fármacos aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA) y la Agencia Europea del Medicamento (EMEA) para el tratamiento de la hepatitis crónica B. Se pueden catalogar en tres categorías: los interferones alfa (2a, 2b y sus variantes pegiladas), los análogos nucleósidos (lamivudina, entecavir y telbivudina) y los análogos nucleótidos (adefovir dipovixil y tenofovir). La Tabla 1 muestra las características de cada uno de estos fármacos.[2-7]

Indicaciones de tratamiento

La indicación del tratamiento de los pacientes con hepatitis crónica B debe individualizarse dependiendo de la presencia o ausencia de HBeAg. Existen recomendaciones actualizadas de conferencias de consenso de la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas (AASLD), la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL) y la Asociación Asia-Pacífico para el estudio del hígado (APASL), que están de acuerdo en separar a los pacientes HBeAg positivo de los pacientes HBeAg negativo, ya que las indicaciones y los objetivos del tratamiento son diferentes.

En los pacientes HBeAg positivo el tratamiento está indicado en aquellos que presentan concentraciones de DNA-VHB superiores a 20.000 IU/ml y valores de ALT 2 veces por encima de los valores normales. Se recomienda antes de iniciar el tratamiento un periodo de observación de 3 a 6 meses y si no se observa seroconversión espontánea a anti-HBe, iniciar entonces el tratamiento. Existe discusión sobre si debe realizarse una biopsia hepática antes de iniciar el tratamiento en estos pacientes. Pro-

Tabla 1. *Fármacos para el tratamiento de la hepatitis crónica B.*

Nombre Genérico	Nombre Comercial	Presentación	Fecha de aprobación FDA/EMEA	Dosis y vía de administración
Interferón alfa 2a	Roferon A	3,4,5,6 y 9 MUI*, solución inyectable	1992	5 MUI*/día ó 10MUI tres veces/ semana SC**
Interferón alfa 2b	Intron A	10 MUI, solución inyectable (vial monodosis) 18,30 y 60 MUI*, solución inyectable (pluma multidosis)		
Interferón pegilado alfa 2a	Pegasys	130 y 180 ug solución inyectable	2005	180ug/ semana SC** 1,5 ug/por kilogramo peso/día
Interferón pegilado alfa 2b	Pegintron	50,80,100,120 y 150 ug, solución inyectable (pluma multidosis)		
Lamivudina	Zeffix	Comprimidos 100 mg	1998	100 mg/ día VO***
Adefovir dipivoxilo	Hepsera	Comprimidos 10 mg	2002	10 mg/día VO***
Entecavir	Baraclude	Comprimidos 0,5 mg y 1 mg	2005	0.5 mg/día VO*** 1 mg/día VO*** *pacientes resistentes a lamivudina
Telbivudina	Sebivo	Comprimidos 600 mg	2007	600 mg/ día VO***
Tenofovir disoproxil	Viread	Comprimidos 300 m	2008	300 mg/dia VO***

*MUI (millones de unidades internacionales), ** SC (subcutáneo), *** VO (vía oral)

bablemente no sea necesario para pacientes jóvenes con valores elevados de DNA-VHB y ALT. Sin embargo, la realización de una biopsia hepática es útil en sujetos de más de 40 años, con valores de ALT elevados entre una y dos veces los valores normales y en sujetos con antecedentes familiares de cáncer hepático. En los pacientes HBeAg negativo se recomienda tratar aquellos con valores de DNA-VHB superiores a 20.000 IU/mL y valores de ALT elevados (dos veces por encima de los valores normales). En los pacientes HBeAg negativo con valores de DNA-VHB superiores a 2.000 IU/mL y valores de ALT elevados se considera útil realizar una biopsia hepática y si se demuestra la existencia de lesiones de hepatitis crónica activa, deben ser tratados.[2-4]

En todos los casos la decisión de tratar debe basarse en varias determinaciones del DNA-VHB y de los valores de transaminasas, ya que son frecuentes las oscilaciones en los valores de DNA-VHB y ALT, y por lo tanto, es importante constatar en más de dos determinaciones realizadas con un intervalo mínimo de 3-6 meses la persistencia de estas alteraciones.

Las indicaciones de tratamiento son diferentes para los pacientes con cirrosis hepática, especialmente en casos de cirrosis hepática descompensada. En estos casos se recomienda tratar a todos los pacientes con DNA-VHB positivo, independientemente del nivel de DNA-VHB y de los valores de ALT.

Tratamiento de la hepatitis crónica B

Interferones

El interferón alfa tiene propiedades antivirales, inmunomoduladoras y antiproliferativas. Actualmente existen dos formulaciones de interferón, el interferón alfa 2a y 2b, y el interferón pegilado alfa 2a y 2b. Estos últimos se caracterizan por estar unidos a una molécula de polietilenglicol que prolonga su vida media y permiten su administración una vez a la semana. Los interferones pegilados han sustituido al interferón estándar en el tratamiento de la hepatitis crónica B y son eficaces tanto en pacientes con hepatitis crónica HBeAg positivo como HBeAg negativo y cirrosis hepática compensada. Están contraindicados en pacientes con cirrosis hepática descompensada. La vía de administración es subcutánea. La dosis recomendada para el interferón convencional es de 5 millones de unidades (MU) diarias ó 10 millones de unidades (MU) 3 veces por semana durante 24 semanas para los pacientes HBeAg positivo y 48 semanas para los pacientes HBeAg negativo. La dosis del interferón pegilado alfa 2a es de 180 µg por semana y del interferón pegilado alfa 2b, de 100 µg semana. Ambos se administran durante 48 semanas, tanto para pacientes HBeAg positivo como HBeAg negativo.[7-9]

Los efectos adversos más frecuentes son: la presentación de un cuadro pseudogripal (febrícula, malestar, cansancio, artralgias), alteraciones hematológicas (leucopenia, plaquetopenia), depresión grave, insomnio, pérdida de peso, alopecia, irritabilidad y reacción inflamatoria en la piel en el lugar de punción, que revierten al interrumpir el tratamiento.

El tratamiento con interferón está contraindicado en pacientes con depresión, enfermedad autoinmune, leucopenia o trombocitopenia severas y cirrosis descompensada. Los factores predictivos de respuesta favorable al tratamiento son los niveles elevados de ALT y la baja carga viral basal. Además, los pacientes jóvenes de sexo femenino, genotipo viral A o B y sin coinfección con VHC, VHD, VIH, presentan una mejor respuesta al tratamiento.

Los resultados de eficacia tras un año de tratamiento con interferón pegilado se muestran en las Tablas 2 y 3. El tratamiento con interferón pegilado tiene una duración limitada de un año debido a su mala tolerancia, a los efectos adversos y a la observación clínica que demuestra que prolongar el tratamiento no se asocia a un incremento en la respuesta.[8-10]

Tabla 2. *Eficacia de los distintos fármacos en pacientes HBeAg positivo. Resultados a un año de tratamiento.*

Fármaco	HBeAg Seroconversión Al año %	DNA-VHB Negativo Al año %	HBeAg Seroconversión, Persistencia sin tratamiento %	Pérdida HBsAg
Lamivudina	17	40-44	50-80	< 1
Adefovir	12	21	91	0
Entecavir	21	67	76	2
Interferón pegilado	27	25	~ 90	3
Telbivudina	23	60	~ 80	0
Tenofovir	21	76	No datos	3

Tabla 3. *Eficacia de los distintos fármacos en pacientes HBeAg negativo. Resultados a un año de tratamiento.*

Fármaco	Duración Tratamiento	DNA-VHB Negativo por PCR al año %	Persistencia del DNA-VHB negativo sin tratamiento %
Lamivudina	Indefinida	60-70	< 10
Adefovir	Indefinida	51	~ 5
Entecavir	Indefinida	90	No Datos
Interferón pegilado	1 año	63	19
Telbivudina	Indefinida	88	No Datos
Tenofovir	Indefinida	93	No Datos

Análogos de los nucleósidos y nucleótidos

Los análogos de los nucleósidos incluyen lamivudina, entecavir y telbivudina, y los análogos de nucleótidos incluyen el adefovir dipivoxil y el tenofovir. Se administran por vía oral, a una dosis única diaria y tienen un buen perfil de tolerancia y seguridad. La duración del tratamiento con antivirales orales no está bien definida. En los pacientes HBeAg positivo se recomienda realizar tratamiento 6-12 meses después de haber conseguido la seroconversión a anti-HBe, mientras que en los pacientes HBeAg negativo el tratamiento debe prolongarse durante periodos largos de tiempo, probablemente de forma indefinida. La mayor limitación de los antivirales orales es el desarrollo de cepas del VHB resistentes a estos fármacos. El desarrollo de cepas del VHB resistentes es diferente para cada uno de estos fármacos y depende de la potencia antiviral y de la barrera genética. A mayor potencia, mayor supresión de la replicación viral y menor riesgo de resistencia. La barrera genética se define por el número de mutaciones del VHB necesarias para el desarrollo de resistencias. A mayor número de mutaciones necesarias, menor riesgo de resistencia.

Lamivudina

Fue el primer antiviral de administración oral aprobado para el tratamiento de la hepatitis crónica por VHB. Es un análogo de la desoxicitidina, es fosforilada por la deoxicitidina quinasa, de la célula huésped a lamivudina-trifosfato, que es la molécula con actividad antiviral. Está indicada tanto en pacientes con hepatitis crónica HBeAg positivo y HBeAg negativo, como en pacientes con cirrosis compensada o descompensada y en pacientes no respondedores al tratamiento previo con interferón o inmunodeprimidos. Es el único antiviral oral aprobado para niños con hepatitis crónica B. La dosis recomendada es de 100 mg diarios. Su administración carece de efectos adversos. La eliminación del fármaco es renal y es metabolizado un 5 al 10% a un compuesto inactivo. Las dosis de lamivudina deben ajustarse a la función renal, pero no es necesario ajuste de dosis en pacientes con enfermedad hepática avanzada.[11-12]

Los resultados de eficacia de lamivudina se muestran en las Tablas 2 y 3. El riesgo de desarrollar resistencias a lamivudina es elevado y se calcula que a los años de tratamiento hasta el 70% de los pacientes desarrolla cepas del VHB resistentes a lamivudina.[12-13]

Entecavir

Entecavir es un análogo de la 2´deoxiguanosina, que en el interior celular presenta una rápida conversión a su forma activa 5´trifosfato. Este metabolito activo inhibe la replicación del VHB de forma dosis-dependiente, compitiendo con el dGTP para su incorporación dentro de la cadena del ADN en los tres pasos que constituyen el proceso de la replicación viral. Tiene buena biodisponibilidad por vía oral y es rápidamente absorbido en forma dosis-dependiente y distribuida por todos los tejidos. Tiene una vida media de 15 horas *in vitro* y se elimina principalmente por orina. Se recomienda administrarlo una hora antes o después de las comidas.

Está indicado en pacientes adultos con hepatitis crónica HBeAg positivo y HBeAg negativo, y en cirrosis compensada. En pacientes con mutaciones del VHB resistentes a lamivudina el entecavir es eficaz, aunque la respuesta es menor que en los pacientes no tratados previamente.[15]

La dosis recomendada de entecavir es 0,5 mg/día en pacientes no tratados previamente y 1 mg/día en pacientes con cepas del VHB resistentes a la lamivudina. Los resultados de eficacia se muestran en las Tablas 2 y 3, y las tasas de resistencia en la Figura 1.

Telbivudina

La telbivudina es un análogo de la timidina con

actividad contra el ADN polimerasa del VHB. Luego de ser fosforilada por cinasas celulares se convierte en el trifosfato activo con semivida intracelular de 14 horas. Telbivudina-5'trifosfato inhibe la ADN polimerasa (transcriptasa inversa) del VHB al competir con el sustrato natural, timidina 5'trifosfato. Al igual que los otros antivirales, está indicado en pacientes adultos con hepatitis crónica HBeAg positivo, HBeAg negativo y cirrosis compensada. La dosis recomendada es de 600 mg/día no modificándose su absorción con los alimentos.

Los resultados de eficacia se muestran en las Tablas 2 y 3, y las tasas de resistencia en la Figura 1.[15]

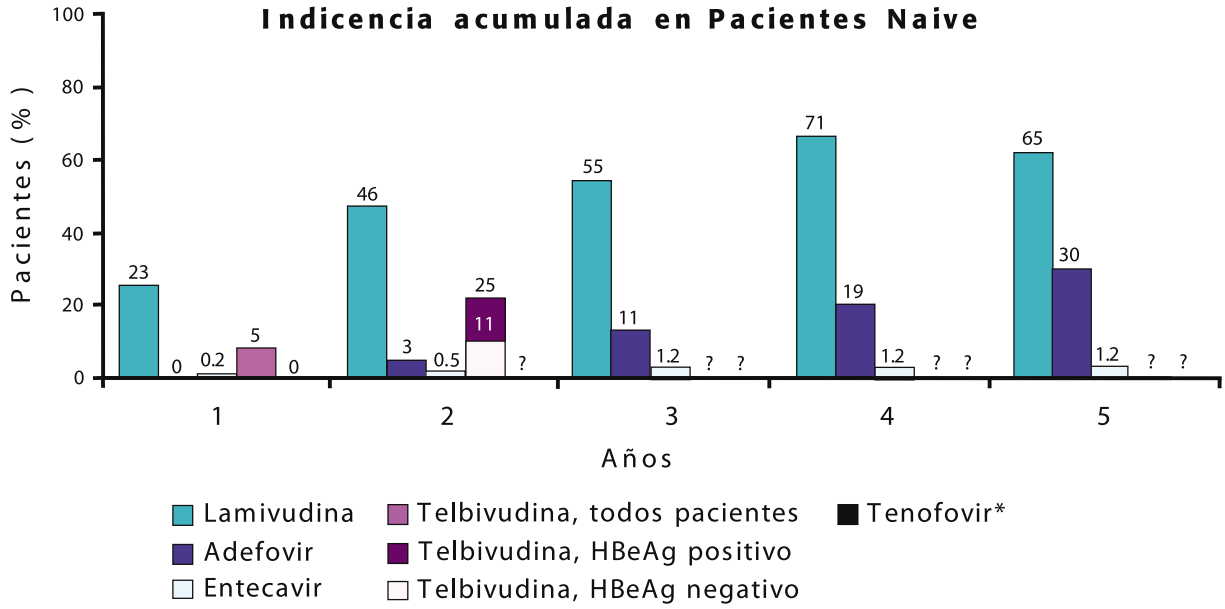
Adefovir dipivoxil

Adefovir dipivoxil es la prodroga del adefovir, un análogo acíclico del deoxiadenosina 5'monofosfato nucleótido que tiene una potente actividad antiviral frente al virus de la hepatitis B. Tiene buena biodisponibilidad por vía oral y es rápidamente convertida a adefovir en plasma y tejidos. Su vida media es de 5 a 7 horas y el 90% de la droga se excreta por orina en 24 horas. Está indicado en pacientes adultos con hepatitis crónica HBeAg positivo y negativo, cirrosis compensada y descompensada, en pacientes con cepas mutantes del VHB resistentes a lamivudina y en pacientes coinfectados por el VIH. La dosis habitual de adefovir es de 10 mg/día y su absorción no se modifica por los alimentos. La administración continuada de adefovir dipivoxil puede aumentar el nivel de creatinina en pacientes con otros factores de riesgo para enfermedad renal. Los resultados de eficacia se muestran en las Tablas 2 y 3, y las tasas de resistencia en la Figura 1.[16-17]

Tenofovir disoproxil

Tenefovir disoproxil fumarato es la sal fumarato del profármaco tenofovir disoproxil, un análogo acíclico de los nucleótidos que se ha utilizado con éxito en la infección por VIH y que ha demostrado una potente actividad antiviral importante frente a las cepas salvajes del VHB y con mutaciones resistentes a lamivudina. Tenofovir disoproxil es absorbido y transformado al principio activo tenofovir, que es un análogo de nucleósido monofosfato. Posteriormente se transforma en el metabolito activo, difosfato de tenofovir, a través de dos reacciones de fosforilación, en células T tanto activadas como en reposo, por enzimas celulares expresadas de forma constitutiva. El difosfato de tenofovir inhibe las polimerasas al competir con el sustrato natural desoxirribonucleótido por el sitio de unión y se incorpora al ADN provocando la terminación de la cadena. Después de la administración oral de tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir se distribuye a la mayoría de los tejidos, alcanzándose las concentraciones más

Figura 1. *Tasas de cepas del VHB resistentes a los diferentes antivirales orales.*



altas en el riñón, el hígado y el intestino. Es excretado principalmente por el riñón, tanto por filtración como por un sistema de transporte tubular activo. Es necesario un ajuste del intervalo de dosis en todos los pacientes con un aclaramiento de creatinina menor a 50 mL/min. Los resultados de eficacia se muestran en las Tablas 2 y 3.[18]

Resistencias al tratamiento con análogos nucleósidos/nucleótidos

El mayor inconveniente del tratamiento prolongado con análogos nucleósidos y nucleótidos es la inducción a la aparición de cepas mutantes del VHB que son resistentes a los diferentes tipos de fármacos utilizados. La selección de cepas del VHB con mutaciones asociadas a resistencia a antivirales se acompaña de la reaparición del DNA-VHB y del incremento en los valores de transaminasas. En la Figura 1 se muestran las tasas anuales acumuladas de resistencias para cada uno de los fármacos.[19-20]

Las cepas del VHB relacionadas con resistencia a lamivudina pueden detectarse a partir del noveno mes de tratamiento, con una incidencia anual de 20% y hasta el 70% de pacientes tratados durante 5 años.

Las resistencias al adefovir dipivoxil son inferiores a las observadas con lamivudina. Al año de tratamiento es de 0%, incrementándose al 3% a los 2 años y al 29% a los cinco años en pacientes no tratados previamente.

Las resistencias al tratamiento con entecavir son muy bajas, inferiores al 1% tras cinco años de tratamiento en pacientes *naive,* mientras que en pacientes con cepas del VHB resistentes a lamivudina las tasas de resistencias son 7% al primer año y del 45% a los 4 años de tratamiento.

La resistencia al tratamiento con telivudina es del 5% al primer año y 22% al segundo año en pacientes no tratados previamente. Lamivudina y telbivudina tienen resistencias cruzadas y, por lo tanto, no está indicada su administración en pacientes con resistencias a lamivudina.

Tratamiento de los pacientes con resistencia a antivirales

La mayor experiencia de tratamiento de pacientes con resistencias a antivirales es con lamivudina, ya que éste ha sido el fármaco más ampliamente utilizado para el tratamiento de la hepatitis crónica B debido a su antigüedad, eficacia, ausencia de efectos adversos y precio. En estos pacientes existen distintos estudios utilizando adefovir dipivoxil como fármaco de rescate. Se han ensayado dos estrategias distintas: cambiar lamivudina por adefovir o combinar ambos fármacos. Tras datos iniciales contradictorios, estudios recientes demuestran que combinar ambos fármacos ofrece mejores resultados en términos de respuesta virológica y de una tasa más baja de resistencias al adefovir que cuando se cambia a adefovir monoterapia. En esta última situación la tasa de resistencias a adefovir a los 2 años de monoterapia de rescate es del 20%.[20] Es importante rescatar a estos pacientes lo más tempranamente posible en el momento de la recaída virológica sin esperar a la recaída bioquímica, ya que el porcentaje de éxito terapéutico es más elevado cuando los valores de DNA-VHB están bajos. Estudios recientes demuestran que tenofovir es también un fármaco útil en pacientes con resistencia a lamivudina, con una capacidad de suprimir la replicación viral superior al adefovir. En pacientes con resistencias al adefovir se ha utilizado lamivudina combinado con adefovir y también hubo casos que han sido rescatados con tenofovir.[21-22] En relación a las resistencias a entecavir y telbivudina existen escasos casos publicados. Tanto adefovir como tenofovir podrían ser útiles en estos pacientes. Finalmente, algunos pacientes tratados con terapia secuencial exhiben cepas del VHB resistentes a múltiples fármacos. En estos casos la recomendación es utilizar tratamiento combinado con dos fármacos potentes como entecavir o tenofovir, y ajustar la elección de los fármacos al patrón de resistencias.

Conclusiones

Existe una amplia gama de opciones terapéuticas para los pacientes con hepatitis crónica B. La elección del fármaco no siempre es fácil y debe ser individualizada en cada caso dependiendo de las características del paciente, del tipo de infección, de la experiencia del médico y de la disponibilidad de los fármacos. La recomendación actual es utilizar como fármacos de primera línea aquellos que presenten una mayor potencia antiviral con un bajo riesgo de resistencias como tenofovir, entecavir o interferón pegilado. En pacientes con bajos niveles de DNA-VHB, adefovir y telbivudina pueden ser una buena alternativa.

Referencias

1. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. J Viral Hepatitis 2004;11:97-107.
2. Lok AS, McMahon BJ. AASLD Practice guidelines. Chronic hepatitis B. Hepatology 2007;45:507-539.
3. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection. Natural history and clinical consequences. N Engl J Med 2004;350:1118-1129.
4. Zoulim F. Antiviral theraphy of chronic hepatitis B. World Health Organization Hepatitis B Fact S. Arch Med Res 2006;206-215.
5. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJ, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. J Hepatol 2006;45:529-538.
6. Feld JJ, Heathcote EJ. Hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B: natural history and treatment. Semin Liver Dis 2006;26:116-129.
7. Perrillo RP, Schiff ER, Davis GL, Bodenheimer HC Jr, Lindsay K, Payne J, Dienstag JL, O'Brien C, Tamburro C, Jacobson IM. A randomized, controlled trial of interferón alfa-2b alone and after prednisone withdrawal for the treatment of chronic hepatitis B. N Engl J Med 1990;323:295-301.
8. Hoofnagle JH, Peters M, Mullen KD, Jones DB, Rustgi V, Di Bisceglie A, Hallahan C, Park Y, Meschievitz C, Jones EA. Randomized, controlled trial of recombinant human alfa-interferón in patients with chronic hepatitis B. Gastroenterology 1988;95:1318-1325.
9. 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; Peginterferon Alfa-2a HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B Study Group. Peginterferon Alfa-2a, Lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. N Engl J Med 2005;352:2682-2695.
10. Niederau C, Heintges T, Lange S, Goldman G, Mohr L, Hausinninger D. Long term follow up of HBeAg positive patients treated with interferón alfa for chronic hepatitis B. N Engl J Med 1996;334:1422-1427.
11. Lok AS, Lai CL, Leung N, Yao GB, Cui ZY, Schiff ER, Dienstag JL, Heathcote EJ, Little NR, Griffiths DA, Gardner SD, Castiglia M. Long-Term Safety of Lamivudine Treatment in Patients with chronic hepatitis B. Gastroenterology 2003;125:1714-1722.
12. Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL, Perrillo RP, Hann HW, Goodman Z, Crowther L, Condreay LD, Woessner M, Rubin M, Brown NA. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. N Eng J Med 1999;341:1256-1263.
13. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H, Tanwandee T, Tao QM, Shue K, Keene ON, Dixon JS, Gray DF, Sabbat J; Cirrhosis Asian Lamivudine Multicentre Study Group. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. N Engl J Med 2004;351:1521-1531.
14. Chang TT, Gish RG, de Man R, Gadano A, Sollano J, Chao YC, Lok AS, Han KH, Goodman Z, Zhu J, Cross A, DeHertogh D, Wilber R, Colonno R, Apelian D; BEHoLD AI463022 Study Group. N Engl J Med 2006; 354:1001-1010.
15. Lai CL, Gane E, Liaw YF, Hsu CW, Thongsawat S, Wang Y, Chen Y, Heathcote EJ, Rasenack J, Bzowej N, Naoumov NV, Di Bisceglie AM, Zeuzem S, Moon YM, Goodman Z, Chao G, Constance BF, Brown NA; Globe Study Group. Telbivudine versus Lamivudine in patients with Chronic Hepatitis B. N Engl J Med 2007;357:2576-2588.
16. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Tong MJ, Sievert W, Shiffman ML, Jeffers L, Goodman Z, Wulfsohn MS, Xiong S, Fry J, Brosgart CL. Adefovir Dipivoxil 437 Study Group. Adefovir Dipivoxil for the Treatment of Hepatitis B e Antigen-Positive Chronic Hepatitis B. N Engl J Med 2003;348:808-816.
17. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, Marcellin P, Lim SG, Goodman Z, Ma J, Arterburn S, Xiong S, Currie G, Brosgart CL; Adefovir Dipivoxil 438 Study Group. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B. N Engl J Med 2005;352:2673-2681.
18. Marcellin P, Heatchote G, Gane E, Buti M. Tenofovir showed superior antiviral efficacy to Adefovir Dipivoxil at 48 weels in two pivotal randomized, double blind, studies for the treatment of HBeAg negative and HBeAg positive chronic Hepatitis B. HepDArt 2007.
19. Lok AS, Zoulim F, Locarnini S, Bartholomeusz A, Ghany MG, Pawlotsky JM, Liaw YF, Mizokami M, Kuiken C. Hepatitis B Virus Drug Resistance Working Group Antiviral Drug-Resistance HBV: Standardization of nomenclature and assays and recommendations for management. Hepatology 2007;46:254-265.
20. van der Poorten D, Prakoso E, Khoo TL, Ngu MC, McCaughan GW, Strasser SI, Lee AU. Combination adefovir-lamivudine prevents emergence of adefovir resistance in lamivudine-resistant hepatitis B. J Gastroenterol and Hepatol 2007;22:1500-1505.
21. van Bömmel F, Wünsche T, Mauss S, Reinke P, Bergk A, Schürmann D, Wiedenmann B, Berg T. Comparison of adefovir and tenofovir in the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B virus (HBV) infection. Hepatology 2004;40:1421-1425.
22. Kuo A, Dienstag JL, Chung RT. Tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B. Clin Gastroenterol Hepatol 2004;2:266-272.