

Tratamiento de la resistencia al VHB

E. Fraga Rivas, P. Barrera Baena y M. de la Mata García

Unidad Clínica de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. España.

INTRODUCCIÓN

El virus de la hepatitis B (VHB) es un virus hepatotropo cuyo ciclo celular se produce en el interior de los hepatocitos. En el núcleo hepatocitario es donde se produce la transformación del genoma viral desde una doble cadena incompleta a una doble cadena circular cerrada (ccc-ADN o *covalently closed circular DNA*), que sirve como patrón o molde para la transcripción en moléculas de ARN que en el citoplasma darán lugar a: 1) la traslación en las proteínas del virus, y 2) mediante una transcriptasa reversa, la transcripción de una nueva doble cadena de ADN que constituirá el genoma de un nuevo virión. Parte de esas nuevas cadenas de ADN vuelven al núcleo para mantener un reservorio de material genético en forma de ccc-ADN dentro del hepatocito y asegurar las necesidades replicativas del virus¹. La replicación del VHB no es directamente citotóxica. Es la respuesta inmunitaria del hospedador humano ante la expresión de los antígenos virales en la superficie del hepatocito la que da lugar a la lisis celular y la lesión hepática resultante. En el 5% de las hepatitis agudas por el VHB la infección no se logra resolver y se convierte en crónica. El nivel de replicación es a partir de entonces variable, pero siempre posible mientras el sistema inmune no sea capaz de eliminar a todos los hepatocitos infectados o al menos todo el material genético en forma de ccc-ADN que persiste casi inaccesible en el núcleo de las células infectadas². Se ha documentado en revisiones retrospectivas una relación directa entre el nivel de carga viral (ADN-VHB) en sangre periférica y el grado de afectación hepática, la evolución de marcadores bioquímicos (transaminasas), serológicos (marcadores serológicos del VHB) e histológicos (grado de inflamación y fibrosis hepática). Por ello, el tratamiento de la infección crónica por VHB tiene como objetivo inicial intentar suprimir –o al menos disminuir en lo posible– la replicación viral. Este parámetro sirve, además, para comparar la po-

tencia antiviral de los diferentes fármacos que se han ensayado para el tratamiento del VHB.

RAZONES PARA LA RESISTENCIA

En el momento actual se han aprobado en España 4 fármacos para el tratamiento del VHB, dos de ellos con administración parenteral: interferón clásico e interferón pegilado y otros dos antivirales orales: lamivudina (LAM) y adefovir (ADV). Ninguno de ellos logra una respuesta ideal y completa que elimine la infección viral. Además, el empleo de los antivirales orales está expuesto a la aparición, tarde o temprana, de resistencia del virus a su efecto. La aparición de resistencias al tratamiento antiviral se relaciona con varios factores:

- *Virales*. La elevada tasa de replicación del VHB (hasta 10¹² viriones diarios) y la imposibilidad de su ADN polimerasa para corregir sus propios errores a la hora de formar nuevas cadenas de ADN (llega a cometer hasta 10⁻⁴ sustituciones de bases por ciclo) se traduce en hasta 10¹⁰ mutaciones puntuales por día. Las posibilidades de escape del tratamiento antiviral dependerán de la duración de la infección, el grado de replicación, la frecuencia de mutaciones, la presión selectiva que ejerzan los fármacos y la viabilidad reproductiva e infecciosa del virus mutante²⁻⁴.
- *Hepatocitos*. El grado de recambio o necrosis de los hepatocitos infectados, la generación de nuevos hepatocitos con posibilidad de ser infectados (espacio de replicación) y el grado de invasión viral serán determinantes también para la evolución de la infección y aparición de posibles resistencias.
- *Hospedador*. La capacidad inmune del sujeto infectado y el cumplimiento del tratamiento antiviral determinarán el éxito del tratamiento.
- *Fármacos*. La aparición de resistencias dependerá de la presión que cada fármaco ejerza sobre la replicación viral. En teoría los fármacos más potentes disminuirían hasta tal punto la replicación viral que no sería posible ni siquiera la generación de mutaciones. Esto es, hoy por hoy, impensable con los fármacos existentes.

Correspondencia: Dr. E. Fraga.
Unidad Clínica de Aparato Digestivo.
Hospital Universitario Reina Sofía.
Avda. Menéndez Pidal, s/n. 14004 Córdoba. España.

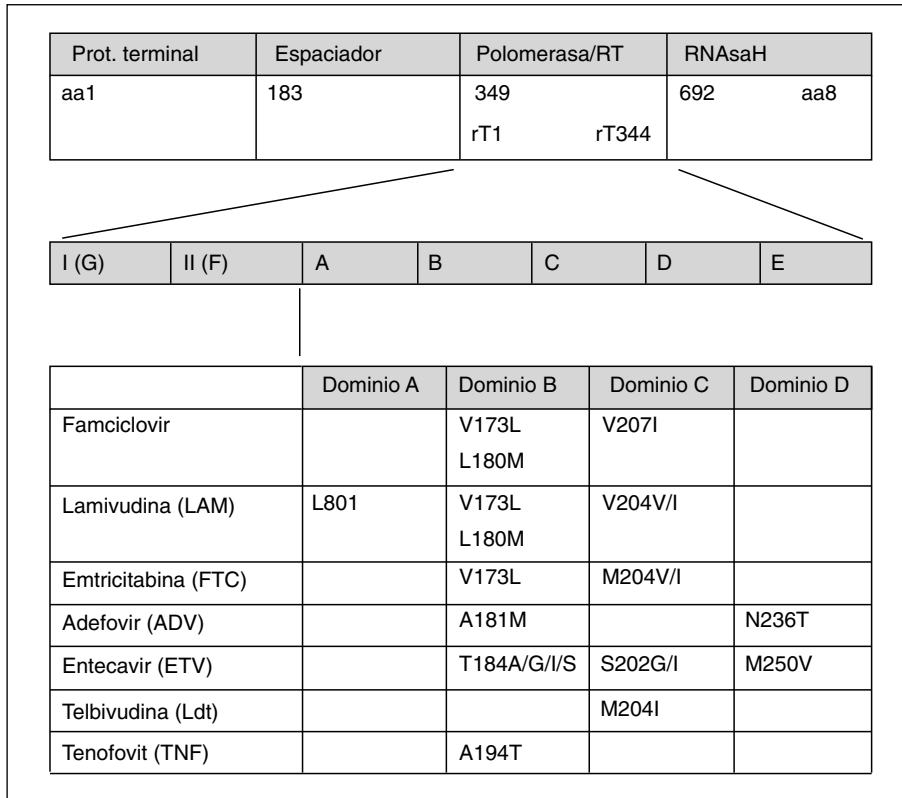


Fig. 1. Mutaciones asociadas con la resistencia a los antivirales orales en los diferentes dominios de la polimerasa del VHB. Todas las resistencias a ETV aparecen en el contexto de mutaciones YMDD previas con el empleo de LAM. aa: aminoácido; rT/RT: transcriptasa reversa.

DEFINICIÓN DE LA RESISTENCIA. DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO

Se han detectado en el laboratorio varios puntos de mutación en la formación del nuevo ADN viral asociados a la presión que ejerce cada fármaco antiviral (fig. 1). Mutaciones de tan sólo un aminoácido condicionan que se modifique el receptor de la ADN polimerasa y su unión con el antiviral oral, con lo que se pierde en parte o por completo el efecto de éste. Las mutaciones más habituales que producen resistencia a los fármacos aprobados son^{3,4}:

- **LAMIVUDINA (LAM).** rtM204V, rtM204I y rtM204S que reducen la eficacia del fármaco en más de 1.000 veces^{2,3,5}, lo que no puede ser compensado con aumento de su dosis. Estas mutaciones también provocan resistencias cruzadas con emtricitabina, clevidina y telbivudina⁴; rtV173L, que aparece más en pacientes trasplantados hepáticos; rtA181T/V y rtQ215S, que disminuyen la actividad tanto de LAM como de ADV.
- **ADEFOVIR (ADV).** rtN236T es la mutación más frecuente y reduce la eficacia del fármaco en unas 5-10 veces^{2,3}. En teoría sería compensable con cierta elevación de la dosis, si no fuese porque dosis de 30 mg/diarios se asocian a mayor riesgo de nefrotoxicidad. rtA181V/T es la segunda mutación más frecuente, reduce la sensibilidad 2-3 veces y se asocia también con resistencia cruzada a LMV⁵.

La resistencia a los fármacos se produce más rápidamente con la administración de LAM que con el ADV, proba-

blemente porque la afinidad de ADV por su receptor de nucleótido sea mayor. En la figura 2 se muestra la incidencia de resistencias descrita en diversos estudios con el uso de los antivirales orales. A la hora de hablar de tratamiento antiviral y resistencias, conviene especificar una serie de definiciones^{3,5}:

- **Efecto antiviral.** Es la reducción de al menos 1 log₁₀ IU/ml de la carga viral con respecto a la basal en los primeros 3 meses de tratamiento.
- **Fallo primario de tratamiento.** Imposibilidad para conseguir el efecto antiviral desde que se inicia el tratamiento.
- **Fallo secundario de tratamiento.** Aumento confirmado de 1 log₁₀ IU/ml de la carga viral sobre la cifra mínima conseguida durante el tratamiento.
- **Resistencia GENOTÍPICA.** Son las mutaciones en el genoma del VHB que aparecen durante el tratamiento con un determinado antiviral.
- **Resistencia FENOTÍPICA.** Es la menor susceptibilidad *in vitro* del VHB a la inhibición de su replicación por un determinado antiviral. Sería la expresión de la resistencia genotípica.
- **Progresión virológica (virological breakthrough).** Rebote en los niveles de ADN-VHB sérico tras la aparición de resistencia genotípica.
- **Progresión clínica (clinical breakthrough).** Aumento de los niveles de ALT o deterioro histológico que sigue a la progresión virológica.
- **Resistencias cruzadas.** Mutaciones seleccionadas por un antiviral que también confieren resistencia a otro antiviral

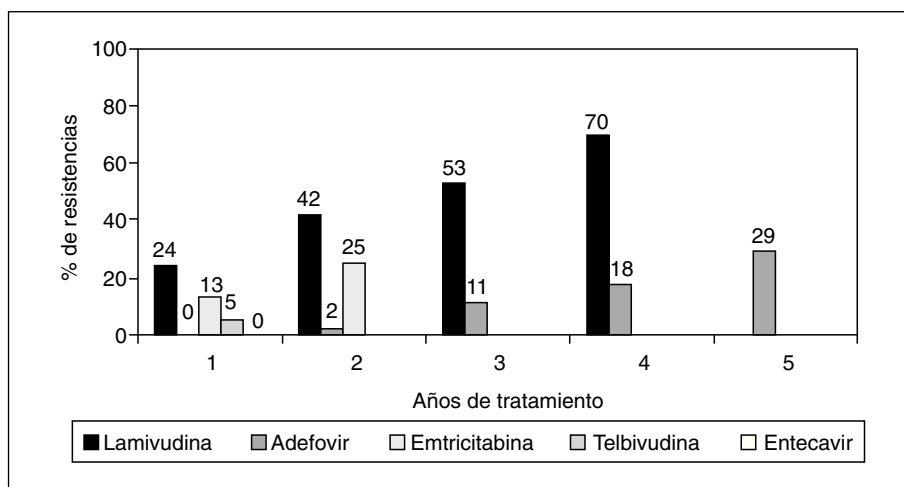


Fig. 2. Porcentaje de casos con aparición de resistencias y evolución temporal durante los tratamientos con los antivirales orales.

diferente. En teoría, no existen en la actualidad resistencias cruzadas entre nucleósidos (LAM, emtricitabina, telbivudina, clevidina y torcitabina) y nucleótidos (ADV, tenofovir).

En cualquier paciente en el que se sospeche resistencia antiviral, se debe iniciar la valoración con otras posibilidades diferentes de la aparición de mutaciones, como: 1) el paciente no cumple correctamente la toma de medicación; 2) hay condiciones especiales que modifican en ese paciente la farmacocinética del tratamiento; 3) la multiplicación hepatocitaria provoca diferencias en el comportamiento clínico, y 4) puede ser provocada por modificaciones en la reserva de los hepatocitos (*replication space*) sanos que pueden ser infectados.

CONSECUENCIAS DE LA RESISTENCIA ANTIVIRAL

Las consecuencias de la aparición de resistencias al tratamiento antiviral son la elevación del ADN-VHB, la aparición de exacerbaciones en la bioquímica hepática (*flares*), la reducción de las posibilidades de seroconversión HBeAg, la progresión histológica de la enfermedad, la posibilidad de descompensación de la cirrosis y agravamiento del pronóstico del paciente, las posibilidades de recurrencia viral VHB tras un eventual trasplante hepático, los cambios en la antigenicidad HBsAg, las posibilidades de transmisión de un VHB resistente e incluso la aparición de viriones que escapan a la protección de las personas vacunadas con las vacunas actuales⁵.

Las posibilidades de aparición de resistencias a los antivirales deben ser conocidas, para planear el seguimiento que se debe hacer a los pacientes que siguen estos tratamientos. Aunque no existe consenso al respecto, podrían hacerse revisiones analíticas semestrales (alanina-amino-transferasa [ALT] y ADN-VHB cuantificado) a pacientes con baja posibilidad de resistencia y trimestrales a aquellos que tengan una posibilidad mayor, mucho más si son portadores de una enfermedad avanzada susceptible de descompensarse ante la aparición de la resistencia^{3,4} (*evidencia B-IV*).

Los factores predictivos de la aparición de resistencias a los antivirales más comúnmente empleados son:

- LAM. Elevado nivel de ADN-VHB pretratamiento y a los seis meses de iniciado, niveles de ALT elevados, duración del tratamiento, supresión incompleta de la replicación viral, índice de masa corporal, género masculino y los tratamientos previos con LMV o famciclovir^{4,5}.
- ADV. Nivel de ADN-VHB elevado pretratamiento, edad superior, genotipo D (hay resultados discordantes al respecto) y tratamiento con ADV como monoterapia⁵.

POSIBILIDADES DE ACTUACIÓN ANTE LA RESISTENCIA

Ante la aparición de resistencia a los antivirales tenemos varias opciones de tratamiento: mantener el mismo tratamiento, suspensión del fármaco, cambio de fármaco, adición de otro fármaco manteniendo el primero de los tratamientos o adición de varios fármacos concomitantemente. Excepto la última de las posibilidades, todas las anteriores se han ensayado.

Mantenimiento del fármaco

En los estudios pivotaes con antivirales orales se ha demostrado que la respuesta es en general progresiva, por lo que cuanto más tiempo se pueda mantener el tratamiento, mejor. La aparición de resistencias durante el tratamiento con LAM es rápida y progresiva. El 70% de los enfermos es resistente a los 4 años de tratamiento (ver fig. 2). Si las resistencias aparecen en el contexto de una hepatopatía avanzada, el deterioro clínico puede ser grave. Liaw et al aleatorizaron 651 pacientes para ser tratados con LAM o placebo. La tasa de aparición de resistencias YMDD fue superior en el grupo LAM que en el placebo (49% vs. 5%) y, dentro del subgrupo de tratamiento LAM, la aparición de la mutación YMDD se asoció a un rebrote virológico en el 62% de los casos y a una proporción mayor de

TABLA 1. Resistencia documentada genéticamente a los antivirales orales aprobados en España para el tratamiento de la infección crónica por el VHB

Fármaco/mutación	LAM ^r L180M + M204V	ADV ^r N236T	ADV ^r A181V
Cierto grado de resistencia cruzada con (no son de elección):	Entecavir Emtricitabina Clevudina Telbivudina	Clevudina Tenofovir	Lamivudina Entecavir
Fármacos sin resistencia cruzada (de elección):	Adefovir Tenofovir	Lamivudina Emtricitabina Entecavir Telbivudina	Tenofovir

Lista de alternativas no elegibles por presentar cierto grado de resistencia cruzada y fármacos de elección para un tratamiento secuencial o combinado al no presentar resistencia cruzada con los primeros. VHB: virus de la hepatitis B.

aumento de la puntuación Child-Pugh⁶ (7% vs. 1%, $p < 0,001$). En otro trabajo del mismo grupo 135 pacientes con alteraciones histológicas avanzadas o con cirrosis y con la mutación rtM204I/V se dividieron en dos grupos, uno que continuaba el tratamiento con LAM y otro en el que se suspendía. Los pacientes en los que se continuó el tratamiento tuvieron más exacerbaciones bioquímicas y descompensaciones (67% vs. 54% y 11% vs. 7% respectivamente, $p > 0,05$). Tuvieron menor tasa de seroconversión HBeAg (19% vs. 35%, $p = 0,08$) y mayor proporción de aumentos del ADN (73% vs. 33%), por lo que sus autores concluyen que, una vez aparecida la resistencia, no existe beneficio si se continúa LAM como monoterapia⁷ (evidencia B-II). Manteniendo el tratamiento con LAM también favorecemos la posible aparición futura de nuevas mutaciones, muchas de las cuales, por resistencia cruzada, pueden condicionar la efectividad de futuros tratamientos (ver tabla 1). La aparición de resistencia al ADV se asocia a una recidiva viral significativa y a la aparición de descompensaciones que pueden llegar a ser fatales⁸ (evidencia B-III).

Supresión del fármaco

Lau et al analizan un grupo de 27 pacientes tratados con LAM de 2 a 4 años; 52% de ellos desarrollaron resistencia durante el tratamiento. La suspensión de LAM una vez producida la resistencia en un pequeño subgrupo se tradujo, además de la pérdida de los beneficios virales, de seroconversión HBe y bioquímicos, en la reaparición y predominio de las cepas no mutadas de VHB. La reintroducción de nuevo del mismo fármaco, incluso a dosis mayores, provocó la aparición aún más temprana de la cepa mutante⁹ (evidencia B-IV).

Cambio de fármaco

Resistencia a LAM

– ADEFOVIR. Es la alternativa más extensamente estudiada en la literatura. Peters et al aleatorizaron 59 pacientes con hepatitis crónica HBeAg (+) tratados previamente con LAM durante al menos 6 meses y con resistencia ge-

notípica comprobada a la LAM en tres brazos de tratamiento. Uno de ellos mantuvo LAM en monoterapia, otro recibió tratamiento combinado con LAM y ADV y el tercero monoterapia con ADV 10 mg/día durante un total de 48 semanas. Los descensos en la carga de ADN-VHB fueron estadísticamente significativos en los grupos que incluían en su tratamiento ADV, tanto a las 4 semanas de tratamiento ($-0,07$, $-2,45$ y $-2,46 \log_{10}$ copias/ml de descenso, respectivamente; $p < 0,001$) como a las 48 semanas de tratamiento ($0,0$, $-3,59$ y $-4,04 \log_{10}$ copias/ml; $p < 0,001$). La normalización de la cifra de ALT fue también superior en los grupos con ADV: 5%, 53% y 47%, respectivamente¹⁰. La conclusión es que el ADV, tanto aislado como en combinación con LAM, logra una buena respuesta antiviral en los pacientes con resistencia a LAM. Sólo en el grupo que recibió ADV en monoterapia se logró revertir en parte la población con la mutación rtM204 de nuevo hacia la predominancia de la población salvaje en el 37% de pacientes al final del tratamiento. En los grupos que incluían LAM en su tratamiento, prácticamente no se logró revertir la población mutante a LAM. Ningún paciente tratado con ADV desarrolló mutación. Los pacientes tratados con ADV en monoterapia tuvieron exacerbaciones bioquímicas más frecuentemente que los de la terapia combinada, lo que parece apuntar a que el tratamiento combinado controla mejor la supresión virológica¹⁰ (evidencia A-I). A la hora de cambiar el fármaco, es conveniente solapar ambos fármacos durante algunos meses para evitar exacerbaciones bioquímicas (evidencia B-II).

– TENOFOVIR. Van Bömmel et al dividen, no de modo aleatorio, un grupo muy heterogéneo de 53 pacientes (algunos coinfectados con VIH, otros trasplantados renales y otros mono infectados VHB) con resistencia genotípica a LAM y elevada carga viral en dos brazos de tratamiento en monoterapia. Uno de ellos con tenofovir (35 pacientes) y el otro con ADV (18 pacientes) y durante 60-130 semanas¹¹. La respuesta virológica y bioquímica fue de modo significativo más precoz y más potente en el grupo con tenofovir y no se detectaron resistencias a este fármaco. La superioridad de tenofovir pudo ser debida a que no se comparaban dosis equipotentes con ADV, pero la respuesta al ADV fue más errática que en otros estudios y el grupo que lo recibió demasiado heterogéneo. Probablemente la única conclusión posible es que el tenofovir

constituye otra alternativa válida a ADV cuando aparece la resistencia a LAM.

– ENTECAVIR. Este fármaco ha demostrado ser útil en el tratamiento de las infecciones por el VHB, tanto HBeAg positivos como negativos, y sin la aparición de resistencias durante el primer año de tratamiento. Es también útil en los casos de resistencia a LAM, pero necesita en estos casos duplicar su dosis diaria (1 mg en lugar de 0,5 mg). La aplicabilidad de este fármaco en los casos de resistencia a LAM ha aparecido en la literatura de momento sólo en forma de resumen¹² (*evidencia B-I*).

Resistencia a ADV

En la primera descripción de la resistencia genotípica y fenotípica a ADV (rtN236T) ya se menciona que esta mutación no confiere resistencia cruzada con la LAM¹³. Esto se ha confirmado en trabajos posteriores. Afortunadamente, la incidencia de aparición de resistencias a ADV es claramente más lenta que con LAM (ver fig. 2). La resistencia a ADV puede provocar también descompensaciones en la enfermedad hepática que pueden ser muy graves. Aunque no hay consenso sobre cómo tratar a estos enfermos a partir del desarrollo de la resistencia, es posible utilizar fármacos como LAM y entecavir, e incluso otro nucleótido como el tenofovir a dosis elevadas, a pesar de tener una estructura similar a ADV⁸ (*evidencia B-III*).

Adición de otro fármaco. Tratamiento combinado

Interferón y lamivudina

Janssen et al aleatorizaron 307 pacientes con infección crónica por el VHB (HBeAg positivo) para recibir interferón pegilado alfa-2b (100 µg semanales) + LAM (100 mg/día) en combinación frente a monoterapia con la misma dosis de interferón pegilado + placebo durante 52 semanas, rebajando la dosis de interferón durante las últimas 20 semanas a 50 µg semanales en ambos brazos. El 12% de los pacientes tenían antecedentes de tratamiento con LAM y el 21% con interferón clásico. Es el estudio con combinación de tratamiento que incluye una población con características más cercanas a la población española en cuanto a raza y genotipo. Todas las diferencias significativas que aparecían al final del tratamiento a favor del grupo de tratamiento combinado: pérdida de HBeAg (44% vs. 29%, respectivamente, $p = 0,01$); ADN-VHB < 200.000 copias/ml (74% vs. 29%; $p < 0,0001$); ADN-VHB < 400 copias/ml (33% vs. 10%; $p < 0,001$) y normalización de la cifra de ALT (51% vs. 34%; $p = 0,005$) se perdían al final del período de seguimiento, 26 semanas después de finalizado el tratamiento. La tasa de seroconversión HBeAg, la pérdida de HBsAg y la seroconversión HBsAg no fueron diferentes ni al final del tratamiento ni al final del período de seguimiento. La LAM no añadía mejor respuesta al tratamiento con peginterferón. En el grupo de tratamiento combinado 14 pacientes (11%) presentaron la mutación YMDD al final del trata-

miento, pero 7 de ellos ya eran resistentes antes del estudio por haberse tratado previamente con LAM. Por tanto, sólo desarrollaron resistencia *de novo* en el tratamiento combinado un 6% de los pacientes, lo que está lejos del 15-30% de resistencias a LAM que se mencionan en otras publicaciones durante el primer año de tratamiento con este fármaco¹⁴ (*evidencia B-1*). Otro estudio, en población predominantemente asiática HBeAg positiva, tampoco logró encontrar diferencias en la tasa de seroconversión HBe, nivel de descenso de ADN y tasa de seroconversión HBsAg entre los grupos tratados durante 48 semanas con peg-interferón en monoterapia y peg-interferón + LAM en tratamiento combinado frente a un tercer grupo tratado sólo con LAM¹⁵. Sin embargo, la tasa de mutación YMDD a la LAM fue significativamente mayor en el grupo con monoterapia con LAM que en el de tratamiento combinado con peg-interferón + LAM (27% vs. 4%, $p < 0,001$) (*evidencia B-I*). Con respecto a los pacientes HBeAg negativos, Marcellin et al aleatorizaron 537 pacientes en 3 grupos similares al trabajo previo. De nuevo el descenso de ADN-VHB y la seroconversión HBsAg fue significativamente mayor en los dos grupos con peg-interferón. La tasa de aparición de resistencia YMDD a LAM fue significativamente menor en el grupo con peg-IFN + LAM que en el de LAM en monoterapia¹⁶ (1% vs. 18%, $p < 0,001$) (*evidencia B-I*). Ambos trabajos parecen sugerir que un mayor grado de supresión viral con el tratamiento combinado es capaz de lograr un menor riesgo de aparición de resistencias.

Adefovir con lamivudina

Como se ha comentado previamente, en el trabajo de Peters et al sobre pacientes LAM resistentes aleatorizados en 3 brazos de tratamiento, el grupo tratado en monoterapia con ADV logró revertir la población viral LAM resistente en 7 pacientes (37%), mientras que sólo se logró en un paciente en el brazo de tratamiento combinado LAM + ADV¹⁰. En este ensayo, el tratamiento combinado no aportó beneficio en cuanto a la evitación de las resistencias, pero a la hora de valorar estos resultados hay que tener en consideración que se trata de una población muy seleccionada, ya que todos eran pacientes resistentes a LAM y las conclusiones no deberían ser trasladadas a pacientes sin tratamiento antiviral previo.

CONCLUSIONES

Los diferentes ensayos clínicos no han contestado aún qué se debe hacer cuando aparece la resistencia al tratamiento antiviral ni cómo evitar con fiabilidad su aparición. Probablemente el tratamiento ideal consista en aplicar combinaciones de fármacos que, aún no logrando potencia adicional, al menos logren evitar la aparición de resistencias tempranas y permitan aplicar el tratamiento el tiempo suficiente como para eliminar la infección viral. Antes de plantear cualquiera de estos tratamientos se deberían valorar las siguientes consideraciones: 1) no va-

mos a erradicar el virus; 2) todos los antivirales desarrollan/rán resistencias; 3) el mejor modo de evitar las resistencias es evitando los tratamientos indiscriminados/no indicados; 4) sólo estamos tratando la replicación viral; 5) la replicación viral elevada es un marcador indirecto de mala evolución clínica, histológica y de complicaciones; 6) en la mayoría de los casos los tratamientos van a ser de larga duración o indefinidos; 7) la supresión viral de larga evolución es la que se asocia con los beneficios virológicos, histológicos y clínicos; 8) la monoterapia secuencial favorece la aparición de resistencias; 9) las combinaciones no son necesariamente más potentes que la monoterapia, pero probablemente retrasan la aparición de resistencias, y 10) en este contexto probablemente sólo tienen hoy por hoy cabida los tratamientos de fácil aplicación y sin efectos secundarios (*evidencia B-IV*).

Es previsible, como ya conocemos por infecciones de difícil tratamiento como el VIH, el VHC o la tuberculosis, que el tratamiento más adecuado consistirá probablemente en una combinación de fármacos de fácil administración, elevado perfil de seguridad y mecanismos diferentes de acción antiviral. Esto se aproxima más a la combinación de interferón con antivirales orales que a la combinación de antivirales diferentes, pero sólo con la realización de ensayos clínicos podremos dar respuesta a estas preguntas.

BIBLIOGRAFÍA

- Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection. Natural history and clinical consequences. *N Engl J Med*. 2004;350:1118-29.
- Zoulim F. Mechanism of viral persistence and resistance to nucleoside and nucleotide analogs in chronic hepatitis B virus infection. *Antiviral Research*. 2004;64:1-15.
- Shaw T, Bartholomeusz A, Locarnini S. HBV drug resistance: Mechanisms, detection and interpretation. *J Hepatol*. 2006;4: 593-606.
- Locarnini S, Hatzakis A, Heathcote J, Keeffe EB, Liang TJ, Mutimer D, et al. Management of antiviral resistance in patients with chronic hepatitis. *Antiviral Therapy*. 2004;9(5):679-93.
- Fung SK, Lok ASF. Management of hepatitis B patients with antiviral resistance. *Antiviral Ther*. 2004;9:1013-26.
- Liaw Y-F, Sung MD, Chow WC, Farrell G, Lee C-Z, Yuen H, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med*. 2004;351:1521-31.
- Liaw YF, Chien RN, Yeh CT. No benefit to continue lamivudine therapy after emergence of YMDD mutants. *Antivir Ther*. 2004;9(2):257-62.
- Fung SK, Andreone P, Han SH, Reddy KR, Regev A, Keeffe EB, et al. Adefovir-resistant hepatitis B can be associated with viral rebound and hepatic decompensation. *J Hepatol*. 2005;4:937-43.
- Lau DTY, Khokhar F, Doo E, Ghany MG, Herion D, Park Y, et al. Long-term therapy of chronic hepatitis B with lamivudine. *Hepatology*. 2000;32:828-34.
- Peters MG, Hann HW, Martin P, Heathcote EJ, Buggisch P, Rubin R, et al. Adefovir dipivoxil alone or in combination with lamivudine in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2004;126:91-101.
- Van Bömmel F, Wünsche T, Mauss S, Reinke P, Bergk A, Scürmann D, et al. Comparison of adefovir and tenofovir in the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B virus infection. *Hepatology*. 2004;40:1421-5.
- Sherman M, Yurdaydin C, Sollano J, Silva M, Goodman Z, Chan L, et al. Entecavir is superior to continued lamivudine for the treatment of lamivudine-refractory HBeAg (+) chronic hepatitis B: results of phase III study ETV-026. *Hepatology*. 2004;40(Suppl 1):664A.
- Angus P, Vaughan R, Xiong X, Yang H, Delaney W, Gibbs C, et al. Resistance to adefovir therapy associated with the selection of a novel mutation in the HBV Polymerase. *Gastroenterology*. 2003;125:292-7.
- Janssen HA, Van Zonneveld M, Senturk H, Zeuzem S, Akarha US, Cakaloglu Y, et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet*. 2005;365:123-9.
- Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, Marcellin P, Thongsawat S, Cooksley G, et al. Peg-interferon alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2005;352:2682-95.
- Marcellin P, Lau GK, Bonino F, Farci P, Hadziyannis S, Jin R, et al. Peg-interferon alfa-2a, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2004;351:1206-7.