

# Entecavir

José Luis Calleja<sup>a</sup> y Beatriz Peñas<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid. España

<sup>b</sup>Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. España.

La hepatitis crónica por virus de la hepatitis B continúa siendo un grave problema de salud mundial. El hecho de que una alta carga viral se relacione con una mayor progresión a cirrosis y hepatocarcinoma en estos pacientes hace necesaria la búsqueda de nuevos fármacos que logren una rápida, potente y duradera supresión de la replicación viral. El entecavir es un nuevo antiviral muy potente que ha demostrado, en estudios en fase II y III, su superioridad con respecto a placebo y lamivudina en los pacientes infectados de forma crónica por el virus de la hepatitis B, en términos de mejoría histológica, eficacia para lograr la supresión de la replicación viral y normalización de la cifra de transaminasas. Su tolerabilidad es buena, ya que sus efectos secundarios, en su mayoría, suelen ser leves o moderados, con una incidencia de aparición similar a la encontrada con placebo o lamivudina. Además, en pacientes naïve no se ha objetivado la aparición de resistencias tras 3 años de tratamiento. Sin embargo, en pacientes con resistencia previa a lamivudina, la incidencia de las recidivas alcanza en torno al 15% a los 3 años. Se necesitan más estudios que lo comparen con las otras opciones terapéuticas disponibles en la actualidad, así como ensayos a más largo plazo para evaluar su seguridad, pero parece que el entecavir va ocupar un lugar preponderante en el tratamiento de los pacientes crónicamente infectados por el virus de la hepatitis B.

**Palabras clave:** Entecavir. Hepatitis crónica por virus de la hepatitis B. Lamivudina. Adefovir dipivoxil. Supresión viral. Resistencias.

## Entecavir

**Chronic hepatitis B continues to be a serious problem worldwide. Because a high viral load is associated with greater progression to cirrhosis and hepatocarcinoma in these patients, new drugs that achieve rapid, potent and lasting suppression of viral replication must be sought. Entecavir is a new, highly potent antiviral agent; phase II and III studies have demonstrated this drug to be superior**

**to placebo and lamivudine in patients with chronic hepatitis B virus in terms of histological improvement, efficacy in achieving suppression of viral replication and normalizing transaminase counts. The drug is well tolerated, since its adverse effects are usually mild or moderate and their incidence is similar to that found with placebo or lamivudine. Moreover, in treatment-naïve patients, no resistance has been observed after 3 years of therapy. However, in patients with prior resistance to lamivudine, the incidence of resistance is approximately 15% at 3 years. Further studies are required that compare this drug with other currently available therapeutic options, as well as longer term trials to evaluate its safety. It seems that entecavir will occupy a major place in the treatment of patients with chronic hepatitis B virus infection.**

**Key words:** Entecavir. Chronic hepatitis B. Lamivudine. Adefovir dipivoxil. Viral suppression. Resistance.

## Introducción

A pesar de que, en 1992, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomendó la inclusión de la vacuna frente al virus de la hepatitis B (VHB) en el calendario vacunal y de la alta eficacia y seguridad de ésta, la infección por el VHB continúa siendo un grave problema sanitario en todo el mundo. Se estima que hasta la mitad de la población del Planeta reside en áreas con elevada prevalencia de la enfermedad y que hasta 400 millones de personas son portadores del virus, de los cuales el 25-40% desarrollará cirrosis hepática, insuficiencia hepática y/o hepatocarcinoma.

El arsenal terapéutico del que disponíamos hasta hace pocos años para el tratamiento de la hepatitis B crónica (HBC) era muy escaso, debido a la práctica ausencia de fármacos capaces de suprimir de forma eficaz la replicación viral; en los últimos 20 años hemos pasado de disponer como único fármaco activo contra el VHB, el interferón convencional, al desarrollo de un amplio grupo de fármacos con un potente efecto antiviral, como son los análogos de los nucleótidos y nucleósidos (lamivudina, adefovir y entecavir, ya aprobados en España, y los nuevos análogos en desarrollo, como la telivudina o el tenofovir). La disponibilidad actual de diversos fármacos con efecto antiviral demostrado para el tratamiento de estos pacientes hace, sin embargo, que la elección del más idóneo continúe siendo una decisión compleja de tomar en la práctica clínica habitual.

A pesar de que con la terapia antiviral también se intenta lograr la normalización de la cifra de transamina-

Correspondencia: Dr. J.L. Calleja.  
Hospital Universitario Puerta de Hierro.  
San Martín de Porres, 4. 28035 Madrid. España  
Correo electrónico: JLCAPAN@terra.es

sas (ALT) (respuesta bioquímica), mejorar la necroinflamación hepática (respuesta histológica) y lograr la seroconversión en los pacientes antígeno e de la hepatitis B positivo (HBeAg positivo), el principal objetivo es lograr una potente supresión de la replicación viral, intentando disminuir los valores de ADN del VHB (ADN-VHB) hasta cifras indetectables, ya que, como se ha demostrado en estudios recientemente publicados, la carga viral alta ( $\geq 10.000$  copias/ml) es un predictor muy potente de desarrollo de hepatocarcinoma, con independencia de la positividad para el HBeAg, las concentraciones de ALT o la presencia de cirrosis<sup>1</sup>, y se correlaciona con un mayor riesgo de progresión a cirrosis<sup>2,3</sup>.

Por otra parte, el principal problema que se nos plantea en estos pacientes es que, para lograr una supresión viral mantenida, se precisan tratamientos administrados durante largos períodos (con el riesgo de aparición de mutaciones virales que confieran resistencias). Los pacientes pueden estar infectados por virus que porten mutaciones que les confieran ciertas resistencias o que las desarrollen durante la terapia. Con el término «barrera genética» se intenta definir la probabilidad umbral por la que un virus puede mutar y escapar a la acción antiviral del fármaco, haciéndolo, por tanto, resistente a éste. Así, un antiviral con una alta barrera genética posee un bajo riesgo de desarrollar resistencias, mientras que si ésta es baja, el riesgo es mayor<sup>4-6</sup>.

Por ello, la elección del fármaco ideal implica que éste sea capaz de lograr una rápida y mantenida supresión viral, junto con el desarrollo del menor porcentaje de mutaciones posibles con el tiempo.

La potencia del efecto antiviral depende de las características farmacocinéticas del fármaco (absorción, distribución, concentración intracelular, semivida y selectividad del efecto antiviral) y de factores dependientes del paciente, como el adecuado cumplimiento terapéutico y el grado de afectación hepática.

## Entecavir

El entecavir es un nucleósido análogo de la 2'-desoxiguanosina (fig. 1) que en el interior celular experimenta una rápida conversión a su forma activa 5'-trifosfato. Este metabolito activo inhibe la replicación del VHB de forma dependiente de la dosis, y compite con el dGTP para su incorporación dentro de la cadena del ADN en los 3 pasos que constituyen el proceso de replicación viral<sup>4</sup>. Su semivida in vitro es de 15 h.

In vitro, el entecavir ha demostrado ser un fármaco muy potente como supresor de la replicación viral (entre 30 y 2.200 veces más potente que lamivudina en reducir la replicación viral y suprimir los intermediarios implicados en la replicación del VHB intracelulares en cultivos celulares), además de mostrarse activo frente a cepas resistentes a lamivudina, emtricitabina o clevudina<sup>4</sup>. Sin embargo, es mucho menos activo frente a otros virus, como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o herpes virus tipo 1<sup>4</sup>.

Su vía de administración es la oral, se absorbe rápidamente de forma dosis dependiente y se distribuye ampliamente por todos los tejidos, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas entre las 0,5 y 1,5 h después de su

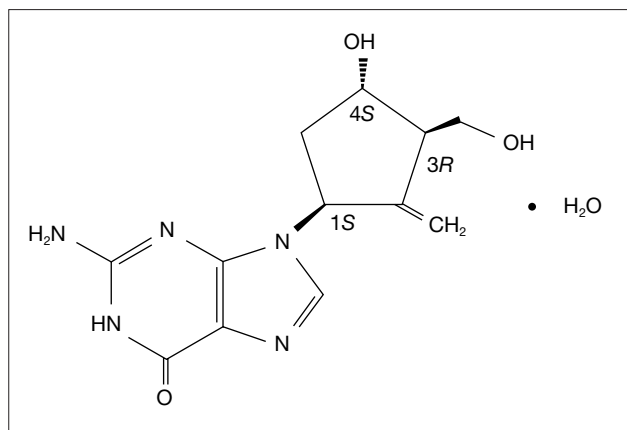


Figura 1. Estructura química del entecavir monohidrato.

administración. Se logran concentraciones séricas estables del fármaco a los 6-10 días tras el comienzo de su administración, y hay mínimas diferencias entre distintas razas en probable relación con diferentes índices de masa corporal. En pacientes resistentes a la lamivudina parece que la toma del entecavir con el estómago lleno de comida puede enlentecer su absorción. Su principal vía de excreción es la renal<sup>5</sup> (62-80%), por lo que se recomienda el ajuste de dosis en los casos en que el aclaramiento de creatinina (CrCl) sea  $< 50$  ml/min.

## Eficacia terapéutica

En estudios preliminares en animales se ha demostrado que el entecavir logra una potente supresión viral, disminuyendo los valores de ADN del VHB  $> 4 \log_{10}$  copias/ml después de 5 semanas de tratamiento y que, durante un período de 3 años, esta supresión se mantiene, además de conseguir una disminución de las concentraciones de ADN circular viral cerrado de manera covalente (ADNccc) y retrasar el desarrollo de hepatocarcinoma<sup>4,7</sup>.

El entecavir ha sido aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) como tratamiento en la HBC en adultos con replicación viral activa, elevación persistente de las transaminasas y/o actividad necroinflamatoria en la biopsia hepática. Su aprobación se basa en varios estudios en fase II multicéntricos aleatorizados y doble ciego publicados<sup>5,8-11</sup> y 3 estudios en fase III en los que se ha incluido a un total de 1.633 pacientes con HBC HBeAg positivo y negativo no tratados previamente con análogos de los nucleósidos, y HBC HBeAg positivo resistentes a lamivudina, con elevación de las transaminasas e inflamación crónica histológica<sup>12-17</sup>. En los 3 estudios principales de fase III, el criterio primario de valoración de eficacia del entecavir fue la mejoría histológica (definida como mejoría de al menos 2 puntos en la escala de necroinflamación de Knodell sin empeoramiento de la fibrosis), mientras que los objetivos secundarios de valoración comunes fueron la respuesta virológica (supresión del ADN viral al final del tratamiento mediante técnicas de reacción en cadena de la polimerasa [PCR] y descenso medio de la carga viral expresada en  $\log_{10}$  copias/ml), bioquímica (normali-

zación de ALT) y serológica (pérdida del HBeAg y aparición del anti-HBe).

Asimismo, el entecavir ha sido evaluado en pacientes en coinfectados por el VHB y el VIH.

En los estudios en fase II (tabla 1) se determinó la dosis óptima del fármaco, así como su tolerabilidad y su eficacia en comparación con placebo o lamivudina, y se estudió la relación dosis-respuesta.

En ellos se compararon distintas dosis de entecavir (0,05; 0,1; 0,5 y 1 mg/día) frente a placebo administrado durante 28 días a un total de 258 pacientes con HBC (HBeAg positivo y negativo)<sup>8,10</sup>. El entecavir lograba una supresión del ADN viral al final del tratamiento mayor de forma estadísticamente significativa con respecto al placebo; además, en los pacientes que recibían dosis de 0,5 o 1 mg/día se objetivaba un retorno más lento a los valores basales de ADN viral que en los que recibían dosis menores del fármaco, sin efectos secundarios importantes<sup>8</sup>. Cuando se comparaba entecavir frente a lamivudina<sup>9</sup>, éste nuevamente se mostraba superior como supresor de la replicación viral (mayor disminución media de la carga viral y mayor proporción de pacientes con ADN indetectable a la semana 22 de tratamiento), aunque no había diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en términos de tasa de seroconversión o de normalización de las cifras de transaminasas. Si se evaluaba la eficacia del entecavir frente a lamivudina en pacientes que habían desarrollado resistencias o eran refractarios al tratamiento con ésta<sup>5,11</sup>, el primero volvió a ser más eficaz en términos de supresión de la replicación viral (tabla 1).

Basándose en los resultados de estos estudios, se determinó que la dosis de entecavir más efectiva para el tratamiento de pacientes naïve era la de 0,5 mg/día, reservando la dosis de 1 mg/día para los que presentaban falta de res-

puesta al tratamiento con lamivudina (con o sin desarrollo de resistencias YMDD documentadas).

## Pacientes naïve

### Hepatitis B crónica por VHB HBeAg positivo

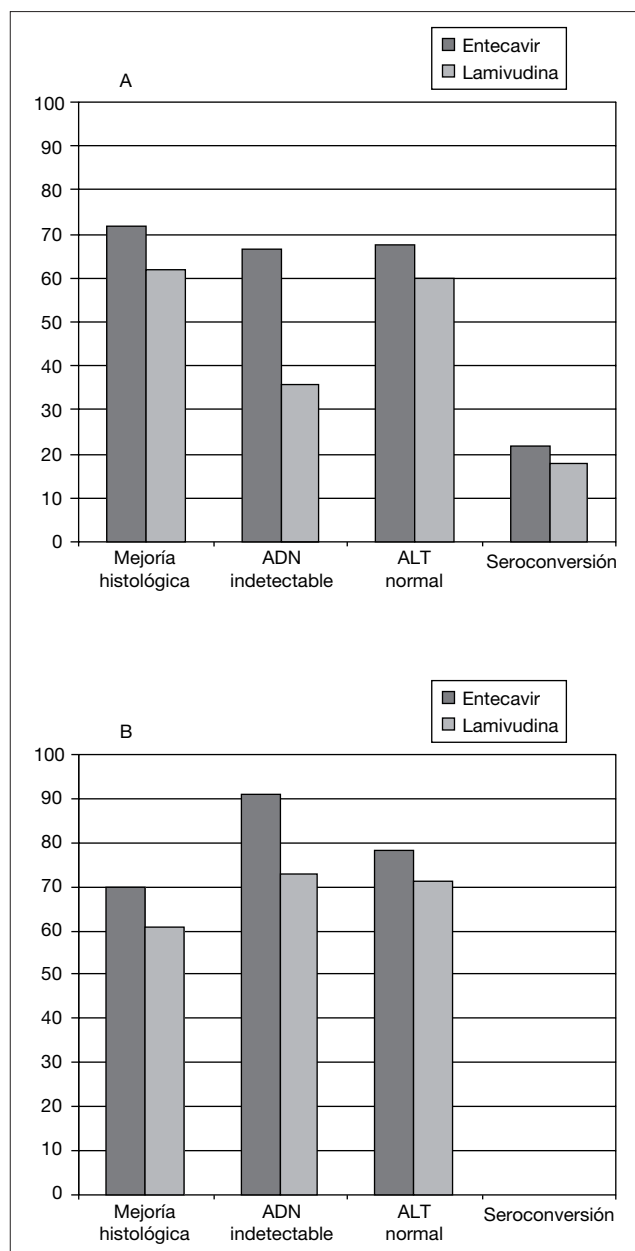
#### Eficacia

**Respuesta histológica.** Chang et al<sup>12</sup> incluyeron a un total de 715 pacientes con HBC HBeAg positivo en un estudio multinacional doble ciego y los aleatorizaron para recibir entecavir 0,5 mg/día o lamivudina 100 mg/día durante 52 semanas. Los criterios de inclusión fueron presentar una HBC HBeAg positivo compensada, ADN viral detectable ( $> 3$  MEq/ml), ALT  $\geq 1,3$ -10 veces el límite superior de la normalidad y no haber recibido tratamiento con análogos de los nucleósidos durante más de 12 semanas previamente a la inclusión en el estudio. El objetivo principal fue valorar el grado de mejoría histológica, observándose en el grupo de entecavir una mejoría histológica a la semana 48 significativamente mayor que en el grupo de lamivudina (el 72 frente al 62%;  $p < 0,009$ ) (fig. 2). Además, el 39% mostró una mejoría en la escala de fibrosis de Ishak frente al 35% de los tratados con lamivudina, aunque en este punto no se observaron diferencias estadísticamente significativas.

**Respuesta virológica.** Como objetivos secundarios del estudio se evaluaron la disminución media en el ADN viral con respecto a la basal y la proporción de pacientes con ADN indetectable a la semana 48 ( $< 300$  copias/ml por técnicas de PCR). En los pacientes tratados durante 48 semanas con entecavir se objetivó una mayor respuesta virológica con respecto al grupo tratado con lamivudina (ADN indetectable en el 67 frente al 36%, respectivamente;  $p < 0,001$ ), con una media de descenso también mayor en

TABLA 1. Estudios en fase II sobre entecavir

	Cambios en el ADN viral al final del estudio (ADN o PCR)			ADNb indetectable al final del estudio (ADNb o PCR)	
	N.º pacientes	Log <sub>10</sub> copias/ml	p	Pacientes (%)	p
De Man et al					
Entecavir 0,05 mg/día	8	-2,21	$< 0,001$	25	NA
Entecavir 0,1 mg/día	9	-2,29	0,077	25	NA
Entecavir 0,5 mg/día	9	-2,81	$< 0,001$	33	NA
Entecavir 1 mg/día	8	-2,55	0,007	13	NS
Placebo	8	+0,01	—	0	NA
Yao et al					
Entecavir 0,1 mg/día	72	-2,51	$< 0,001$	NA	—
Entecavir 0,5 mg/día	72	-2,73	$< 0,001$	NA	—
Placebo	72	-0,12	—	NA	—
Lai et al					
Entecavir 0,01 mg/día	52	NA	—	1,9	0,01
Entecavir 0,1 mg/día	34	-0,97	$< 0,001$	26,5	0,201
Entecavir 0,5 mg/día	43	-1,28	$< 0,001$	25,6	0,373
Lamivudina 100 mg/día	40	—	—	17,5	—
Chang et al					
Entecavir 0,1 mg/día	47	-2,85	$< 0,01$	4	NS
Entecavir 0,5 mg/día	47	-4,46	$< 0,001$	26	$< 0,01$
Entecavir 1 mg/día	42	-5,06	$< 0,001$	26	$< 0,01$
Lamivudina 100 mg/día	45	-1,37	—	4	—



**Figura 2.** A. Eficacia de entecavir frente a lamivudina a las 48 semanas en pacientes HBeAg positivo naïve. B. Eficacia del entecavir frente a lamivudina a las 48 semanas en pacientes HBeAg negativo naïve.

el grupo del entecavir ( $-6,9$  frente a  $-5,4 \log_{10}$  copias/ml en el grupo de lamivudina;  $p < 0,0001$ )<sup>12</sup> (fig. 2).

Asimismo, el entecavir mostró una durabilidad de la respuesta buena, ya que entre los pacientes que alcanzaron respuesta completa a la semana 48 (definida por ADN  $< 0,7$  MEq/ml y pérdida del HBeAg) (el 21% grupo entecavir y el 19% grupo lamivudina) y suspendieron el tratamiento, ésta se mantuvo en la semana 24 postratamiento en el 82% de los que recibieron entecavir frente al 73% de los de lamivudina<sup>12,15</sup>, y esta respuesta fue independiente de las concentraciones basales de transaminasas (tanto en los porcentajes alcanzados de ADN indetectable a la semana 24 postratamiento como en la disminución media del ADN viral)<sup>16</sup>.

En 2 recientes estudios presentados en forma de comunicación oral, se prolongó el tratamiento a la semana 96 y a la 144.

En el estudio en el que el tratamiento se prolongó hasta la semana 96 en 407 pacientes (243 del grupo entecavir y 164 del grupo lamivudina) que habían logrado sólo una respuesta virológica a la semana 48 (ADN  $< 0,7$  MEq/ml) pero continuaban con el HBeAg positivo<sup>15</sup>, en el grupo del entecavir se produjo un incremento en el descenso medio del ADN viral de  $-0,05 \log_{10}$  copias/ml con respecto a lo obtenido en la semana 48, frente a  $+0,61 \log_{10}$  copias/ml conseguido en el grupo de lamivudina al final de la semana 96. Además, entre los pacientes que presentaban ADN detectable por PCR en la semana 48, éste se hizo indetectable a la semana 96 en el 54% de los que recibieron entecavir frente al 16% de los de lamivudina.

Durante este segundo año de tratamiento, el entecavir mantuvo mayores tasas de supresión viral (el 80 frente al 39%) que lamivudina, sin lograr diferencias significativas entre ambos grupos en el porcentaje de seroconversión a anti-HBe (el 31 frente al 25%, respectivamente; ambas expresadas como tasas acumuladas de respuesta).

Por último, en el estudio en el que se prolongó el tratamiento hasta la semana 144 (con un diseño complejo y de difícil comprensión en algunos puntos), de los 198 pacientes del grupo entecavir que participaron en el ensayo anterior que lograron respuesta sólo virológica a la semana 96 (definida ésta por ADN  $< 0,7$  MEq/ml y HBeAg positivo), 122 recibieron una dosis aumentada de entecavir de 1 mg/día hasta la semana 144 (sin que se expliquen los motivos). Se evaluó la proporción de pacientes que consiguieron ADN indetectable a la semana 144 (ADN viral  $< 300$  copias/ml por PCR), observándose que el 87% de los pacientes que recibieron durante el tercer año de tratamiento dosis de 1 mg/día de entecavir mantenían un ADN indetectable al final del estudio<sup>18</sup>.

**Respuesta bioquímica.** Si se analizaba la respuesta bioquímica lograda en la semana 48, los pacientes tratados con entecavir 0,5 mg/día presentaron una normalización de las cifras de ALT del 68%, frente al 60% de los tratados con lamivudina ( $p < 0,02$ ) (fig. 2). Cabe reseñar, asimismo, que en los pacientes tratados con entecavir se produjo un menor número de aumento significativo de la ALT (del 3 frente al 6% de los tratados con lamivudina) y que ésta elevación siempre se acompañó de una disminución en los valores de ADN viral de al menos 2  $\log_{10}$  copias/ml; sin embargo, en el grupo de lamivudina, hasta en la mitad de ellos el incremento en las cifras de transaminasas se asoció con un aumento en los valores de ADN<sup>12</sup>.

Esta mayor tasa de normalización de la ALT se mantuvo entre los pacientes tratados durante 96 semanas (el 79 frente al 68%)<sup>15</sup> y 144 semanas (el 85% persistía con cifras de ALT que no superaban en una vez el límite superior de la normalidad)<sup>18</sup>.

**Respuesta serológica.** La tasa de seroconversión fue similar en ambos grupos de tratamiento a las 48 (el 21 frente al 18%)<sup>12</sup> (fig. 2) y 96 semanas (el 31 frente al 25%)<sup>15</sup>, sin diferencias estadísticamente significativas.

Entre los pacientes que prolongaron el tratamiento un tercer año con dosis de 1 mg/día, la pérdida del HBeAg y la



seroconversión a anti-HBe continuaba, alcanzando tasas de pérdida del HBeAg y de seroconversión del 31 y el 16%, respectivamente al finalizar el tratamiento<sup>18</sup>.

Si se analizaba las características basales de los pacientes que lograban la pérdida del HBsAg a la semana 120 (un 4% del total), éstos se caracterizaban por presentar genotipo A y D, ser varones y de raza caucásica<sup>19-22</sup>.

El tratamiento con entecavir durante 96 semanas se asoció con tasas de respuesta acumulada del 80% para ADN < 300 copias/ml por PCR, del 87% para la normalización de ALT, del 31% para la seroconversión del HBeAg, y del 2% para la de HBsAg, frente al 39, el 79, el 26 y el 2%, respectivamente, logradas en el grupo de lamivudina<sup>23</sup>.

Los datos obtenidos de los ensayos clínicos en las semanas 96 y 144 deben ser tomados con precaución, ya que son estudios complejos, con cambios de dosis, que no están específicamente diseñados para aclarar de manera definitiva la eficacia y la tasa de resistencias de este fármaco a largo plazo.

El único estudio aleatorizado publicado hasta el momento (en forma de abstract) en el que se compara la eficacia del entecavir (0,5 mg/día) frente al adefovir (10 mg/día) en 24 semanas en 69 pacientes naïve con HBC HBeAg positivo<sup>20</sup>, el primero volvió a mostrarse superior en términos de supresión viral, logrando una disminución media del ADN viral a la semana 12, que a la semana 24 fue de  $-6,23$  y  $-6,97 \log_{10}$  copias/ml, respectivamente, frente a  $-4,42$  y  $-4,84 \log_{10}$  copias/ml conseguidas por el adefovir ( $p < 0,0001$ ), con ADN indetectable por PCR a la semana 24 el 45% de los tratados con entecavir frente al 13% de los de adefovir. Asimismo, cabe destacar que, entre los pacientes que presentaban un ADN <  $10^6$  copias/ml en el décimo día de tratamiento, el 91% del grupo entecavir mostraba ADN indetectable a la semana 24 frente al 50% del grupo adefovir (la determinación del ADN en el día 10 de tratamiento podría convertirse en un predictor de la respuesta viral en la semana 24).

### Hepatitis crónica por VHB HBeAg negativo

#### Eficacia

**Respuesta histológica.** Lai et al<sup>13</sup>, en un estudio multinacional, doble ciego, en el que se incluyó a un total de 648 pacientes con HBC HBeAg negativo, éstos fueron aleatorizados para recibir entecavir 0,5 mg/día o lamivudina 100 mg/día durante 52 semanas. Los criterios de inclusión fueron: HBC HBeAg negativo compensada, ADN viral detectable ( $> 3$  MEq/ml) y ALT  $\geq 1,3$ -10 veces el límite superior de la normalidad, y no haber recibido terapia con análogos de los nucleósidos durante más de 12 semanas previamente a la inclusión en el estudio. El objetivo principal, al igual que en el estudio de fase III diseñado para HBeAg positivo, era valorar el grado de mejoría histológica. En este grupo de pacientes, el entecavir volvió a ser superior a la lamivudina en términos de mejoría histológica de forma estadísticamente significativa a las 48 semanas de tratamiento (el 70 frente al 61%) (fig. 2), además de conseguir mejoría en la Escala Ishak de fibrosis (el 36 frente al 38% de los que recibieron lamivudina), aunque sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de tratamiento.

**Respuesta virológica.** A las 48 semanas de tratamiento, el entecavir se mostró superior a lamivudina en tér-

minos de reducción media del ADN viral ( $-5,04$  frente a  $-4,53 \log_{10}$  copias/ml) y proporción de pacientes con ADN indetectable a la semana 48 ( $< 300$  copias/ml por técnica de PCR) (el 90 frente al 72%) (fig. 2). Entre los pacientes que lograron una respuesta completa (definida por ADN < 0,7 mEq/ml y ALT < 1,25 veces el límite superior de la normalidad) a la 48 semana (el 85% del grupo entecavir y el 78% del grupo lamivudina) e interrumpieron el tratamiento, mantuvieron respuesta sostenida a las 24 semanas postratamiento el 48 frente al 35%, respectivamente<sup>13</sup>.

El tratamiento se prolongó hasta la semana 96 en los pacientes que consiguieron sólo respuesta virológica a las 48 semanas (definida por presentar ADN < 0,7 mEq/ml pero ALT > 1,25 veces el límite superior de la normalidad), 26 y 28 pacientes en el grupo del entecavir y de lamivudina, respectivamente, (estudio publicado en forma de abstract). Al final del segundo año de tratamiento se observó que el grupo entecavir fue nuevamente más eficaz en términos de supresión viral, ya que el 96% de los pacientes tratados con el primero mantuvieron respuesta virológica (ADN < 300 copias/ml) frente al 64% de los que recibieron lamivudina. Además, el 88% del grupo del entecavir logró el objetivo conjunto de ADN viral < 0,7 MEq/ml y ALT  $\leq 1,25$  veces el límite superior de la normalidad frente al 81% de lamivudina<sup>17</sup>.

En la semana 96, del total de pacientes incluidos en el estudio inicial de Lai et al, mantuvieron respuesta virológica el 94% del grupo de entecavir frente al 77% del grupo de lamivudina ( $p < 0,001$ )<sup>17</sup>.

**Respuesta bioquímica.** El 78% de los pacientes tratados con entecavir normalizó las cifras de ALT en la semana 48, frente al 71% de los de lamivudina ( $p = 0,045$ ) (fig. 2), sin mostrar diferencias estadísticamente significativas en la semana 96 entre ambos grupos de tratamiento (el 89 frente al 84%, respectivamente)<sup>17</sup>.

El tratamiento con entecavir durante 96 semanas indujo tasas de respuestas acumuladas del 94% para ADN viral < 300 copias/ml por PCR, del 89% para la normalización de la ALT frente al 77 y el 84%, respectivamente, logradas en el grupo de lamivudina<sup>24</sup>.

En los estudios fase III realizados en China (publicados en forma de abstract), los datos obtenidos fueron similares a los descritos previamente en cuanto a eficacia y tolerabilidad; se incluyó a un total de 519 pacientes con HBC HBeAg positivo y negativo, a los que se aleatorizó para recibir entecavir 0,5 mg/día o lamivudina 100 mg/día; el objetivo primario era el objetivo conjunto de lograr un ADN viral < 0,7 mEq/ml junto con la normalización de la ALT en la semana 48 de tratamiento. El 90% de los pacientes del grupo entecavir logró una respuesta virológica y bioquímica al año de tratamiento, frente al 67% de los que recibieron lamivudina ( $p < 0,0001$ ). Asimismo, el entecavir se mostró superior en términos de reducción media del ADN viral a la semana 12 y a la 48 y en proporción de ADN indetectable por técnicas de PCR al final del estudio (el 76 frente al 43%;  $p < 0,0001$ ), sin mostrar diferencias estadísticamente significativas en cuanto a tasas de seroconversión en los pacientes HBeAg positivo (el 15 frente al 18%, respectivamente)<sup>14,22</sup>.

Entre los pacientes que lograron respuesta parcial (ADN < 0,7 mEq/ml pero no poseían HBeAg-negativo durante al menos 6 meses y no habían normalizado la ALT),

el tratamiento se prolongó hasta la semana 96 o hasta que lograron dichos objetivos (193 pacientes del grupo entecavir y 145 del de lamivudina), logrando un ADN indetectable por PCR al segundo año de tratamiento en el 79 frente al 46%, respectivamente, así como normalización de la ALT en el 96 frente al 92%<sup>21,22</sup>.

### Hepatitis crónica por VHB refractaria o resistente a lamivudina

En el estudio en fase II desarrollado por Chang et al<sup>5</sup> se aleatorizó a 182 pacientes con HBC HBeAg positivo y negativo, con ADN viral detectable a pesar de 24 semanas de tratamiento con lamivudina o con mutaciones YMDD conocidas, a recibir entecavir (en dosis de 0,1, 0,5 y 1 mg/día) o continuar con lamivudina (100 mg/día) durante 76 semanas. En la semana 24, una proporción significativamente mayor de pacientes en tratamiento con entecavir en dosis de 1 y 0,5 mg/día presentaba ADN indetectable comparado con el grupo que recibía lamivudina (el 79, el 51 y el 13%, respectivamente;  $p < 0,0001$ ); además, la dosis de 1 mg/día de entecavir era superior a la de 0,5 mg/día para lograr este objetivo ( $p < 0,01$ ). Asimismo, a la semana 48, entecavir, en cualquiera de sus dosis, conseguía un descenso medio de la carga viral más pronunciado que lamivudina ( $-5,06$ ;  $-4,46$  y  $-2,85 \log_{10}$  copias/ml con 1; 0,5 y 0,1 mg/día, respectivamente, frente a  $-1,37 \log_{10}$  copias/ml del grupo de lamivudina) y un mayor número de pacientes normalizó las cifras de ALT (el 68, el 59 y el 47% con 1, 0,5 y 0,1 mg/día, respectivamente, frente al 6% de los tratados con lamivudina) (tabla 1).

Posteriormente, Sherman et al<sup>25</sup> valoraron la eficacia del entecavir en un estudio de fase III multinacional y controlado en el que se aleatorizó a 286 pacientes con HBC HBeAg positivo y con refractariedad al tratamiento con lamivudina (definida por persistencia de la viremia a pesar de recibir durante al menos 36 semanas lamivudina, ADN viral detectable tras haber logrado negativizarlo con anterioridad o por la identificación de mutaciones tipo YMDD independientemente de la duración del tratamiento con ésta) a recibir entecavir 1 mg/día o a continuar con lamivudina 100 mg/día durante 52 semanas.

Los 2 objetivos primarios eran valorar la mejoría histológica (descenso de 2 o más puntos en la escala de neoinflamación de Knodell sin empeoramiento de la fibrosis) y lograr el objetivo combinado de ADN indetectable ( $\text{ADN} < 0,7 \text{ mEq/ml}$ ) y una ALT  $< 1,25$  veces el límite superior de la normalidad al final del tratamiento. El 55% de los pacientes que recibieron entecavir presentó mejoría histológica en la semana 48, en comparación con el 28% de los que recibieron lamivudina ( $p < 0,0001$ ); asimismo, el índice de fibrosis de Ishak mejoró en el 34 frente al 16%, respectivamente ( $p = 0,0019$ ), mientras que empeoró en el 11% del grupo de entecavir en comparación con el 26% de los tratados con lamivudina.

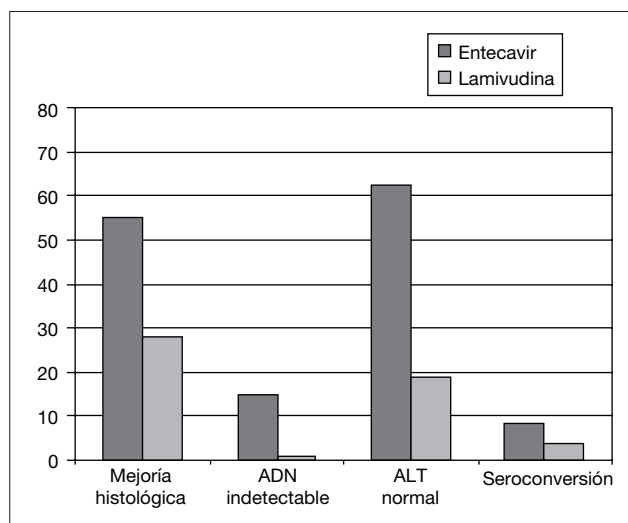
En la semana 48, el grupo entecavir consiguió el objetivo combinado de ADN indetectable y normalización de la ALT en una proporción mayor de pacientes (el 55 frente al 4%) y obtuvo descensos medios mayores en la carga viral ( $-5,11$  frente a  $-0,48 \log_{10}$  copias/ml), todo ello con diferencias estadísticamente significativas. El entecavir se mostró también superior en la tasa de pacientes con ADN indetectable por técnicas de PCR ( $< 300$  copias/ml) en la semana 48 (el 19 frente a 1%). La pérdida del HBeAg tam-

bién fue mayor en el grupo del entecavir (el 10 frente al 3%) y se logró la seroconversión en el 8 y 3% de los pacientes, respectivamente ( $p = 0,06$ ) (fig. 3).

De los 286 pacientes que participaron en el estudio de Sherman et al, 77 del grupo de entecavir y 3 del grupo de lamivudina habían alcanzado una respuesta virológica en la semana 48 ( $\text{ADN} < 0,7 \text{ mEq/ml}$  y HBeAg positivo), por lo que se prolongó el tratamiento hasta la semana 96. En el grupo de entecavir, la administración continuada de éste hasta la semana 96 hizo que se mantuviera el beneficio virológico y bioquímico, ya que al final del tratamiento se objetivó una mayor tasa de ADN indetectable por PCR entre estos pacientes (del 21% en la semana 48 se incrementó hasta el 40%), así como una mayor normalización de las cifras de ALT (del 65 al 81%) y un descenso medio mayor en el ADN viral (desde  $5,7 \log_{10}$  copias/ml en la semana 48 hasta  $5,9 \log_{10}$  copias/ml en la semana 96)<sup>26</sup>.

Si se evalúa la respuesta (expresada en forma de tasas acumuladas de respuesta) al final de la semana 96 entre todos los pacientes incluidos inicialmente en el estudio, se objetiva que el entecavir es más eficaz que lamivudina en términos de supresión viral ( $\text{ADN} < 300$  copias/ml en el 30 frente al 1% de los pacientes, respectivamente;  $p < 0,0001$ ), tasa de seroconversión (el 16 frente al 4%;  $p = 0,0011$ ) y normalización bioquímica (el 85 frente al 29%;  $p < 0,0001$ ) en este tipo de pacientes<sup>26</sup>. Sin embargo, hasta en el 9% de los pacientes se evidenció un aumento de la carga viral en relación con la aparición de resistencias<sup>26</sup>.

En el estudio realizado en China en este tipo de pacientes, en el que se incluyó a 145 pacientes a los que se aleatorizó para recibir entecavir 1 mg/día o placebo durante 12 semanas, seguido de una fase abierta en la que a todos se les administraba entecavir, éste volvió a demostrar su eficacia como supresor viral, al lograr descensos mayores de ADN-VHB en la semana 12 que el placebo de forma estadísticamente significativa. En la semana 48, los pacientes que habían recibido entecavir al inicio lograron un ADN indetectable por técnicas de PCR en el 27% y normalización de la ALT en el 85%<sup>27</sup>.



**Figura 3.** Eficacia de entecavir frente a lamivudina en pacientes HBeAg positivo refractarios a lamivudina.

Por tanto, el entecavir es útil para tratar a pacientes que han desarrollado resistencias a lamivudina, pero con una eficacia sustancialmente menor que en los pacientes no refractarios a ésta (a pesar de utilizar dosis de 1 mg/día).

### Pacientes con fibrosis avanzada

Hasta el momento sólo se ha publicado un estudio (en forma de abstract) en el que se evaluase la eficacia de entecavir en pacientes con fibrosis avanzada. En él se incluyó a pacientes con hepatitis crónica B naïve (HBeAg positivo y negativo) y resistentes a lamivudina (HBeAg positivo) con fibrosis avanzada y cirrosis (fibrosis según la escala de Ishak de 4-6) tratados durante 48 semanas. Los pacientes HBeAg positivo tratados con entecavir, tanto los naïve como los resistentes a lamivudina, mostraron al final del tratamiento una tasa de mejoría histológica mayor (al menos un punto) con respecto al grupo de lamivudina (el 57 y el 43% frente al 43 y el 33%, respectivamente). Asimismo se observó que no se produjo empeoramiento en el grado de fibrosis en un mayor número de pacientes en el grupo del entecavir. En el caso de los pacientes HBeAg negativo se observó mejoría histológica en el 59% de los pacientes tratados con entecavir frente al 53% del grupo de lamivudina<sup>28</sup>.

En la actualidad está en marcha un estudio aleatorizado y abierto en el que se compara la eficacia del entecavir en dosis de 1 mg/día con adefovir 10 mg/día.

### Pacientes coinfectados con el VIH

Hay una experiencia limitada con el uso de entecavir en estos pacientes. En el mayor estudio controlado se incluyó a un total de 68 pacientes coinfectados que presentaban infección controlada estable por el VIH (ARN-VIH < 400 copias/ml) pero con viremia del VHB detectable a pesar de estar en tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) (que incluía lamivudina 300 mg/día). Los pacientes fueron aleatorizados para recibir entecavir 1 mg/día o placebo durante 24 semanas, seguidas de una fase abierta de otras 24 semanas en las que todos los pacientes recibían entecavir. El descenso medio del ADN viral fue, de forma estadísticamente significativa, mayor en el grupo de entecavir ( $-3,66$  frente a  $+0,11 \log_{10}$  copias/ml;  $p < 0,0001$ ), además de presentar ADN indetectable (< 400 copias/ml) en la semana 24 y una normalización de ALT en un porcentaje mayor de pacientes que en el grupo placebo (el 84 frente al 0% y el 46 frente al 17%, respectivamente)<sup>7,29</sup>.

A pesar de que en ensayos preliminares el entecavir parecía no tener actividad relevante frente al VIH, en un estudio publicado recientemente parece que sí logra inhibir la replicación viral, tanto *in vitro* como *in vivo*<sup>30</sup>, lo cual puede desencadenar la selección de cepas mutantes que sean resistentes a lamivudina y emtricitabina, por lo que su uso en pacientes coinfectados está desaconsejado en ausencia de TARGA.

### Trasplante hepático

En un estudio en el que se administró entecavir 1 mg/día durante una media de 42 semanas a 9 pacientes con HBC que recibieron un trasplante hepático, sin respuesta a lamivudina, se objetivó que en 5 de ellos el ADN era indetectable a la semana 24 (por PCR) y en 3 se normalizaron las cifras de transaminasas, sin efectos secundarios im-

portantes o aumento llamativo de la ALT que hicieran interrumpir el tratamiento<sup>7,31</sup>. Se necesitan más estudios para establecer el papel del entecavir en los pacientes trasplantados.

Los resultados de los estudios en fase III indican, por tanto, que entecavir es significativamente más efectivo que lamivudina en el tratamiento de los pacientes naïve con HBC HBeAg positivo o negativo. Tras 48 semanas de tratamiento, el entecavir es más efectivo para lograr una mejoría histológica, una disminución media del ADN viral, una proporción de pacientes con ADN indetectable y la normalización de la ALT (con independencia de las cifras basales de ALT), y además, en las semanas 96 y 144 de tratamiento parece que esas diferencias se mantienen. Asimismo, en pacientes en los que ha fallado el tratamiento con lamivudina, aunque la eficacia del entecavir es menor que en pacientes no tratados previamente, en dosis de 1 mg/día, también se consigue respuesta virológica y bioquímica en un porcentaje mayor que con lamivudina. El entecavir no logró diferencias estadísticamente significativas en la mayoría de los estudios con respecto a la pérdida de HBeAg y la tasa de seroconversión.

### Resistencias

En los 2 grandes estudios publicados en pacientes naïve HBeAg positivo y negativo no se han observado resistencias al entecavir durante el primer año de tratamiento<sup>12,13</sup>. En los estudios a 2 y 3 años tampoco se ha objetivado la aparición de resistencias, si bien cabe señalar que son ensayos con diseños complejos y no específicamente diseñados para valorar la tasa de resistencias de este fármaco a largo plazo<sup>15,17,18</sup>. En estos pacientes sin tratamiento previo con análogos de los nucleósidos, en el análisis genotípico del ADN-VHB no se detectaron cambios en el gen que codifica la polimerasa del ADN viral asociados con el desarrollo de resistencia fenotípica al entecavir.

Sin embargo, entre los pacientes que habían desarrollado previamente resistencias a lamivudina, en el 1% aparecían resistencias en la semana 48, en el 9% en la semana 96<sup>25,26</sup> y hasta en el 15-19% a los 3 años de tratamiento<sup>32-34</sup>. En los análisis genotípicos y fenotípicos de los estos pacientes se identificó que un 6% presentaba mutaciones que les conferían resistencia primaria al entecavir (en las posiciones T184, S202 y/o M250) y secundarias (I169), cuando había mutaciones de resistencia previa a la lamivudina (tipo rtL180M y rtM240V). Esto es debido a que, para el desarrollo de resistencias al entecavir, se necesita la presencia previa de mutaciones a lamivudina y el posterior desarrollo de sustituciones de residuos de la transcriptasa reversa, como T184, S202 o M250 entre otros. Estas mutaciones que confieren resistencia al entecavir son sensibles al adefovir<sup>33</sup>.

En estudios *in vitro* en los que se investigó la susceptibilidad de cepas salvajes de VHB que presentaban las 5 mutaciones en la polimerasa viral identificadas que confieren resistencia a lamivudina, el entecavir se mostró activo frente a ellas, pero en una concentración mayor que la necesaria para ser eficaz frente a cepas sin mutaciones<sup>7,35</sup>, lo que indica cierto grado de resistencias cruzadas entre ambos fármacos. Por otra parte, en estudios *in vitro* también se ha objetivado que las cepas que han desarrollado resistencias al adefovir son sensibles a la acción del entecavir<sup>7,36</sup>.

### Tolerabilidad

En los estudios disponibles hasta el momento, el entecavir posee un perfil de seguridad similar al de placebo<sup>4,8</sup> y lamivudina<sup>12-18</sup>, y no se han encontrado diferencias entre las distintas dosis empleadas ni entre los tipos de pacientes tratados.

Aproximadamente el 7% de los pacientes naïve y el 10% de los refractarios a lamivudina presentan efectos adversos graves<sup>37</sup>. La mayoría (hasta en el 84% de los pacientes) son leves o moderados. Entre los efectos secundarios de grado 3-4 producidos por el entecavir se encuentran la elevación marcada de la ALT (en torno al 17-27%), el aumento de la bilirrubina sérica (2%) o las alteraciones hematológicas (disminución de las concentraciones de hemoglobina, plaquetas, neutrófilos y tiempo de protrombina < 1%). Asimismo, pueden producir alteraciones analíticas del tipo hiperglucemia (2%), elevación

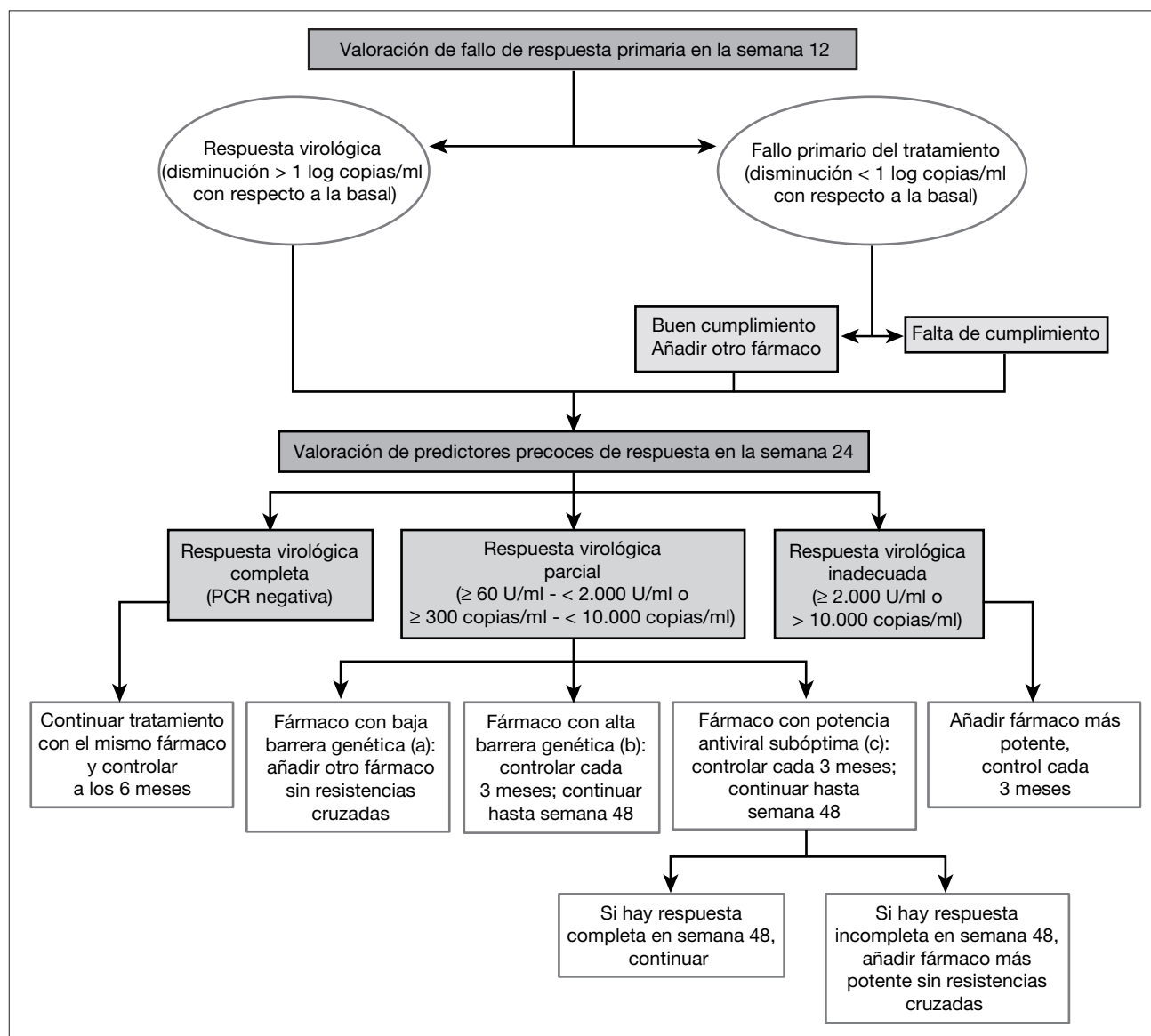
de la amilasa y la lipasa (2-8%), y aumento de la creatinina sérica (1-2%).

Sólo un 1-2% de los pacientes incluidos en los estudios publicados ha suspendido el tratamiento por efectos adversos, frente al 3% de los que reciben lamivudina.

El 3% de los pacientes naïve y < 1% de los refractarios a lamivudina presentan elevaciones de la ALT > 10 veces el límite superior de la normalidad, frente al 6 y al 11% de los tratados con ésta, respectivamente<sup>37</sup>.

### Entecavir en la hepatitis crónica por VHB

Desde su aprobación como terapia para la HBC, el entecavir ha ocupado un lugar destacado y en la actualidad se considera uno de los tratamientos de primera línea. Por su alta eficacia como supresor de la replicación viral, gran tolerabilidad y aparente baja tasa de resistencias, creemos que el entecavir va a ocupar un lugar preponde-



**Figura 4.** Algoritmo de tratamiento de la infección por virus de la hepatitis B en función de la respuesta virológica conseguida.

<sup>a</sup>Por ejemplo, lamivudina. <sup>b</sup>Por ejemplo, entecavir. <sup>c</sup>Por ejemplo, adefovir.



rante en el tratamiento de los pacientes naïve. En los pacientes que han desarrollado resistencias a lamivudina, a pesar de que ha demostrado ser eficaz, por la posible aparición de resistencias cruzadas, no parece ser la primera opción.

Cada vez se le otorga más importancia a la potencia antiviral del fármaco elegido, no sólo a su capacidad para suprimir de forma eficaz la replicación viral, sino también a que ésta se consiga rápidamente (ya que así se minimiza el riesgo de seleccionar quasiespecies del virus que puedan desarrollar mutaciones que le confiera resistencias ulteriores). Así, si no se consigue un descenso  $> 10$  U/ml o  $> 50$  copias/ml en la semana 12 de tratamiento, se considera fallo primario de éste y se recomienda su sustitución por otro antiviral, o si a la semana 24 la respuesta alcanzada es subóptima, en fármacos con baja barrera genética, se recomienda la adición de otro antiviral<sup>6</sup> (fig. 4).

En los pacientes HBeAg positivo con ADN viral detectable  $\geq 20.000$  U/ml y transaminasas elevadas, el entecavir, el adefovir, el interferón pegilado  $\alpha 2a$  o la lamivudina se pueden considerar como tratamientos de primera línea; sin embargo los 2 primeros pueden ser más apropiados en los casos con alta carga viral y ALT normales, ya que el tratamiento con el interferón pegilado en estos casos es menor. La lamivudina, dada su menor eficacia en comparación con entecavir e interferón pegilado  $\alpha 2a$  y la alta tasa de resistencias con los años de tratamiento, en la actualidad no parece ser de primera elección en estos pacientes. De todas formas, la elección de uno u otro también debe basarse en los posibles costes de la terapia.

En los pacientes HBeAg negativo con ADN viral detectable  $\geq 2.000$  U/ml, el entecavir, el adefovir, la lamivudina o el interferón pegilado  $\alpha 2a$  constituyen nuevamente los tratamientos recomendados como de primera elección, mientras que lamivudina queda relegada a un segundo plano debido a su alto riesgo de desarrollo de resistencias. En estos pacientes, dadas las altas tasas de supresión del ADN viral y la ausencia de resistencias notificadas hasta el momento, parece que el entecavir podría ocupar un lugar preponderante con respecto a las otras opciones terapéuticas de las que disponemos en la actualidad.

En pacientes con resistencia a lamivudina, tanto adefovir como entecavir constituirían una buena opción terapéutica, pero parece que la adición del primero sería más acertada por la presencia de resistencias cruzadas con el entecavir en estos pacientes con los años de tratamiento. Una posible terapia en un futuro no muy lejano sería la adición de tenofovir o la sustitución de lamivudina por la combinación de emtricitabina y tenofovir. En pacientes que han desarrollado resistencia al adefovir, aunque no hay una casuística relevante sobre el tema, la adición de lamivudina, la sustitución por entecavir (si no ha habido previamente resistencias a lamivudina) o, en un futuro, la terapia combinada con emtricitabina y tenofovir podrían constituir unas buenas opciones.

En pacientes resistentes a adefovir, tanto el entecavir como el tenofovir podrían ser 2 buenas opciones terapéuticas, aunque la elección del primero parece preferible, dada la presencia de resistencias cruzadas entre análogos de los nucleótidos.

## BIBLIOGRAFÍA

- Chen CJ, Yang HI, Su J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum Hepatitis B Virus DNA level. *JAMA*. 2006;295:65-73.
- Iloeje UH, Yang HI, Jen CL, et al. Predicting cirrhosis risk base on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterol*. 2006;130:678-86.
- Iloeje UH, Yang HI, Jen CL, et al. Risk and predictors of mortality associates with chronic hepatitis B virus infection: the REVEAL Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:921-31.
- Robinson D, Scott L, Plosker G. Entecavir, a review of its use in chronic hepatitis B. *Drugs*. 2006;66:1605-22.
- Chang TT, Gish RG, Hadzysannis SJ, et al. A dose-ranging study of the efficacy and tolerability of entecavir in lamivudine-refractory chronic hepatitis B patients. *Gastroenterol*. 2005;129:1198-209.
- Keefe E, Zeuzem S, Koff R, et al. Report of an International Workshop: roadmap for management of patients receiving oral therapy for chronic hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:890-7.
- Matthews J. Entecavir for the treatment of chronic hepatitis B virus infection. *Clin Ther*. 2006;28:184-203.
- De Man RA, Wolters LMM, Nevens F, et al. Safety and efficacy of oral entecavir given for 28 days in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology*. 2001;34:578-82.
- Lai CL, Rosmawatti M, Lao J, et al. Entecavir is superior to lamivudine in reducing hepatitis B virus DNA in patients with chronic hepatitis B infection. *Gastroenterol*. 2002;123:1831-8.
- Yao G, Xu D, Wang B, et al. A phase II study in China of the safety and antiviral activity of entecavir in adults with chronic hepatitis B infection. *Hepatology*. 2003;38 Suppl 4:711A.
- Yao G, Zhou X, Xu D, et al. A randomized placebo-controlled study (ETV-56) in China of the efficacy and safety of entecavir in chronic hepatitis B patients who have failed lamivudine. *Hepatology*. 2004;40 Suppl. 1:674A.
- Chang TT, Gish RG, De Man R, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2006;354:1001-10.
- Lai CL, Shouval D, Lok AS, et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2006;354:1011-20.
- Yao G, Chen C, Lu W, et al. Entecavir is superior to lamivudine for the treatment of chronic hepatitis B: results of phase III Chinese study (ETV-023) in nucleoside-naïves patients [abstract no. 519 plus poster]. *J Hepatol*. 2006;44 Suppl 2:S193.
- Gish RG, Chang PM, De Man RA, et al. Entecavir results in substantial virologic and biochemical response and HBeAg seroconversion through 96 weeks of treatment in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients. *Hepatology*. 2005;42 Suppl 1):267A.
- Rowasmati M, Schiff E, Parana R, et al. Entecavir is superior to lamivudine at reducing HBV DNA in patients with chronic hepatitis B regardless of baseline alanine aminotransferase levels. *Hepatology*. 2004;40 Suppl 1:656A.
- Poordad F, Dieterich DT, Min AD, et al. Continued virologic improvement through 96 weeks of entecavir treatment in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients. *Gastroenterol*. 2006;130 Suppl 2:848.
- Chang TT, Chao YC, Kaymakoglu S, et al. Entecavir maintained virologic suppression through 3 years of treatment in antiviral-naïve HBeAg-positive patients (ETV 022/901). *Hepatology*. 2006;44 Suppl 1:229A.
- Gish R, Chang TT, De Man R, et al. Hepatitis B surface antigen loss in antiviral-treated patients with HBe Ag-positive chronic hepatitis B infection: observations from antiviral-naïve patients treated with entecavir or lamivudine. *Hepatology*. 2006;44 Suppl 1:558A.
- Leung N, Peng CY, Sollano J, et al. Entecavir results in higher HBV DNA reduction vs. Adefovir in chronically infected HBe Ag-positive antiviral-naïve adults: 24 wk results (E.A.R.L.Y study). *Hepatology*. 2006;44 Suppl 1:554A.
- Yao G, Chen CW, Lu W, et al. Entecavir achieves superior virologic response compares to Lamivudine for the treatment of chronic hepatitis B: 2-years results for a phase III study in nucleoside-naïve patients in China (ETV-023). *Hepatology*. 2006;44 Suppl 1:559A.
- Yao G. Entecavir is a potent anti-HBV drug superior to lamivudine: experience from clinical trials in China. *J Antimicrob Chemother*. 2007;60:201-5.
- Chang TT, Chao YC, Solano J, et al. Entecavir treatment through 96 weeks results in substantial virologic and biochemical improvement and HBeAg seroconversion in HBeAg (+) chronic hepatitis B patients. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006;21:A88-92.
- Shouval D, Akarca US, Hatzis G, et al. Continued virologic and biochemical improvement through 96 weeks of entecavir treatment in HBe Ag (-) chronic hepatitis B patients. *Hepatology*. 2006;44 Suppl 2:S21.
- Sherman M, Yurdaydin C, Sollano J, et al. Entecavir for treatment of lamivudine-refractory, HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterol*. 2006;130:2039-49.

26. Yuraydin C, Sollano J, Hadzyannis SJ, et al. Entecavir results in continued virologic and biochemical improvement and HBeAg seroconversion through 96 weeks of treatment in lamivudine-refractory HBeAg-positive chronic hepatitis B patients. *J Hepatol.* 2006;44 Suppl 2:s36.
27. Yao G, Zhou X, Xu D, et al. Entecavir results in early viral load reduction in chronic hepatitis B patients who failed lamivudine therapy: a randomized placebo-controlled study in China. *J Hepatol.* 2006;44 Suppl 2:S193.
28. Simsek H, Schiff E, Goodman Z, et al. Effects of entecavir and lamivudine on advanced liver fibrosis after 48 weeks of treatment in patients with CHB infection: results of three pivotal trials. *J Hepatol.* 2006;44 Suppl 2:S191.
29. Pessoa W, Gazzard B, Huang A, et al. Entecavir in HIV-HBV-co-infected patients: safety and efficacy in phase II study (ETV-038). 12 th Conference on retroviruses and opportunistic infection; Feb 22-25, 2005; Boston.
30. McMahon MA, Jilek BL, Brennan TP, et al. The HBV drug entecavir- effects on HVI-1 replication and resistance. *N Engl J Med.* 2007;356:2614-21.
31. Shakil AO, Lilly L, Angus P, et al. Entecavir significantly reduces viral load in liver transplant recipients failing lamivudine therapy for chronic hepatitis B infection. *J Hepatol.* 2002;36 Suppl 1:122.
32. Colonna RJ, Rose RE, Levine SM, et al. Entecavir resistance is not observed in nucleotide-naïve subjects and is observed infrequently by 48 weeks in lamivudine-refractory subjects with chronic HBV infection. *J Hepatol.* 2005;42 Suppl 2:173S.
33. Tenney DJ, Levine SM, Rose RE, et al. Clinical emergence of entecavir-resistant hepatitis B virus requires additional substitutions in virus already resistance to lamivudine. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48:3498-507.
34. Colonna RJ, Rose RE, Pokornowski K, et al. Assessment at three years shows high barrier to resistance is maintained in entecavir-treated nucleoside naïve patients while resistance emergence increases over time in lamivudine-refractory patients. *Hepatology.* 2006;44 Suppl 1: 229A.
35. Ono SK, Kato N, Shiratori Y, et al. The polymerase L528M mutation cooperates with nucleotide binding-site mutations, increasing hepatitis B virus replication and drug resistance. *J Clin Invest.* 2001;107:449-55.
36. Brunelle MN, Jacquard AC, Pichoud C, et al. Susceptibility to antivirals of a human HBV strain with mutations conferring resistance to both lamivudine and adefovir. *Hepatology.* 2005;41:1391-8.
37. Sollano J, Schiff E, Carrilho F, et al. Entecavir is well-tolerated for treatment of chronic hepatitis B: phase III safety analysis in nucleoside-naïve and lamivudine-refractory patients. *Hepatology.* 2004; 40 Suppl 1:A665.