



ORIGINAL

La respuesta virológica al tratamiento con adefovir dipivoxil predice el desarrollo de resistencias a largo plazo en pacientes con hepatitis crónica B HBeAg negativo previamente no tratados

Emilio Suárez^{a,*}, Ana Gila^b, Blanca Figueruela^a, Natalia Chueca^c,
Pilar Muñoz Rueda^b, Beatriz Puche^d, Enrique Fraga^e, Federico García^c,
Juan Manuel Martín^f, Raúl J. Andrade^g, Carmen Nogales^d,
Manuel Romero-Gómez^a y Javier Salmerón^b

^a Unidad de Gestión Clínica de Enfermedades Digestivas, Hospital Universitario Virgen de Valme, Sevilla, España

^b Servicio de Digestivo, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España

^c Servicio de Microbiología, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España

^d Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Virgen de Valme, Sevilla, España

^e Sección de Hepatología, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

^f Unidad de Digestivo, Hospital de la Merced, Osuna, Sevilla, España

^g Unidad de Hepatología, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España

Recibido el 10 de agosto de 2010; aceptado el 11 de noviembre de 2010

PALABRAS CLAVE

Hepatitis B crónica
HBeAg negativo;
Adefovir dipivoxil;
Lamivudina;
Resistencias;
Tratamiento antiviral

Resumen

Fundamento y objetivo: La monoterapia con adefovir dipivoxil en pacientes resistentes a lamivudina se asocia con mayor desarrollo de resistencias que en *naïve*. La respuesta virológica durante el tratamiento predice el riesgo de resistencias. Los objetivos de este estudio son evaluar la eficacia del tratamiento con adefovir dipivoxil en pacientes *naïve* y resistentes a lamivudina y valorar si la respuesta virológica predice el desarrollo de resistencias a adefovir. **Pacientes y método:** Se ha incluido a 82 pacientes con hepatitis crónica B (HCB) HBeAg negativo tratados con adefovir dipivoxil. Durante el tratamiento se determinó ADNHB por reacción en cadena de la polimerasa y en los casos de *breakthrough* virológico, se estudió la presencia de mutaciones asociadas a resistencia a adefovir.

Resultados: La respuesta virológica a los 12 y 24 meses fue del 59 y el 73% en *naïve* y del 40 y el 67% en resistentes a lamivudina. El *breakthrough* virológico a los 24 meses fue del 9,5% en *naïve* y el 20% en resistentes a lamivudina. El 4% de los *naïve* con respuesta virológica a los 12 meses presentó *breakthrough* virológico entre 12 y 40 meses de tratamiento frente al 29,4% de los pacientes sin respuesta virológica ($p=0,03$). En resistentes a lamivudina la respuesta virológica a los 12 meses no predijo el *breakthrough* virológico.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: em121154@terra.es (E. Suárez).

KEYWORDS

HBeAg-negative
chronic hepatitis B;
Adefovir dipivoxil;
Lamivudine;
Resistance;
Antiviral treatment

Conclusiones: La monoterapia con adefovir dipivoxil en pacientes resistentes a lamivudina se asocia con mayor tendencia al desarrollo de *breakthrough* virológico no predecible por la respuesta virológica a los 12 meses de tratamiento. En pacientes *naïve* la carga viral no detectable a los 12 meses de tratamiento predice la ausencia de *breakthrough* virológico hasta los 40 meses de tratamiento.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Virological response to adefovir dipivoxil predicts the long-term development of resistance in previously untreated patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B

Abstract

Background and objective: Adefovir dipivoxil monotherapy in lamivudine-resistant patients is associated with more frequent development of resistance than in naïve patients. The virological response during treatment predicts the risk of developing resistance. The aims of this study were to assess the efficacy of adefovir dipivoxil treatment in naïve and lamivudine-resistant patients and to determine whether virological response predicts the development of adefovir resistance. **Patients and method:** This study included 82 patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B (CHB) who received adefovir dipivoxil therapy. During active treatment, HBV-DNA values were determined by polymerase chain reaction; in addition, the presence of adefovir resistance-associated mutations was studied in cases of virological breakthrough.

Results: Virological response at 12 and 24 months was 59% and 73% in naïve patients compared with 40% and 67% in lamivudine-resistant patients, whereas virological breakthrough at 24 months was 9.5% in naïve patients compared with 20% in lamivudine-resistant patients. A small percentage (4%) of patients with virological response at 12 months showed virological breakthrough between 12 and 40 months versus 29.4% of patients without virological response ($P = .03$). In lamivudine-resistant patients, virological response at 12 months was not a predictive factor for the development of virological breakthrough.

Conclusions: Adefovir dipivoxil monotherapy in lamivudine-resistant patients is associated with an increased tendency to develop virological breakthrough, which cannot be predicted by virological response at 12 months of treatment. In naïve patients, an undetectable viral load at 12 months of treatment ensures the absence of virological breakthrough at 40 months of treatment.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La hepatitis crónica B (HCB) HBeAg negativo (debida a mutaciones en la región pre-*core* o promotor del *core* del genoma del virus B) es la variedad más frecuente en España y generalmente corresponde a una enfermedad hepática más avanzada que la HCB HBeAg positivo. El principal objetivo del tratamiento de la HCB HBeAg negativo es suprimir la replicación viral para evitar la progresión de la enfermedad y prevenir el desarrollo de complicaciones, mejorando la supervivencia¹. En la actualidad, en España disponemos de 7 tratamientos aprobados para la HCB con los que conseguir ese objetivo: el interferón alfa, cuyo uso ha sido desplazado por el interferón pegilado alfa2a debido a su mejor posología, la lamivudina, el adefovir dipivoxil, el entecavir, la telbivudina y el tenofovir disoproxil fumarato. El adefovir dipivoxil sustituyó a la lamivudina como tratamiento de primera línea en pacientes *naïve* por su menor tasa de resistencias^{2,3}. En pacientes resistentes a lamivudina los estudios preliminares señalaron que la monoterapia con adefovir dipivoxil era tan eficaz como la combinación de lamivudina y adefovir dipivoxil⁴⁻⁶. Los estudios posteriores demostraron un mayor desarrollo de *breakthrough* virológico y de resistencias en los pacientes así tratados⁷⁻⁹. La respuesta virológica a los 6 o 12 meses de tratamiento con

los diversos análogos de nucleós/tidos predice el riesgo de desarrollo de resistencias¹⁰.

Aunque las recomendaciones de la guía de práctica clínica de la European Association for the Study of the Liver (EASL) sitúan a entecavir y tenofovir disoproxil fumarato como tratamientos de primera elección en pacientes con hepatitis crónica B HBeAg negativo¹, todavía una proporción de pacientes, tanto *naïve* como resistentes a lamivudina, reciben adefovir dipivoxilo. Los objetivos de este estudio son, en primer lugar, evaluar la eficacia del tratamiento con adefovir dipivoxil en pacientes *naïve* y resistentes a lamivudina y, en segundo lugar, valorar si la respuesta virológica, definida según criterios recientes¹ predice el desarrollo de resistencias a adefovir en ambas poblaciones.

Pacientes y métodos

Pacientes

Se incluyó en el estudio a pacientes con HCB HBeAg negativo de 5 hospitales de la Comunidad Autónoma de Andalucía en Granada, Sevilla, Córdoba y Málaga, tratados con adefovir dipivoxil. Los criterios de inclusión fueron: a) edad superior a 18 años; b) valores elevados de alaninaminotrans-

ferasa (ALT), y c) concentraciones de ADN VHB superiores a 2.000 UI/ml por técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), ambos al inicio del tratamiento. Se excluyó a los pacientes coinfectados con virus de hepatitis delta, virus de hepatitis C o VIH.

Diseño del estudio

Se trata de un estudio retrospectivo, multicéntrico, descriptivo y observacional de una cohorte de 82 pacientes diagnosticados de HCB HBeAg negativo tratados con adefovir dipivoxil, a una dosis de 10 mg diarios, durante un periodo de al menos 12 meses. La cohorte total incluye a 42 pacientes no tratados previamente con ningún análogo de nucleósidos o *naïve* y 40 pacientes con resistencia a lamivudina. Se recogieron sus características basales, como la edad, el sexo, la presencia de cirrosis, la analítica hepática, el genotipo VHB y la concentración de ADN VHB. Durante el tratamiento se les realizó analítica completa y ADN VHB en sus respectivos centros a los 3, 6 y 12 meses del inicio del tratamiento y posteriormente cada 6 meses hasta su finalización. En los casos de *breakthrough* virológico, se estudió la presencia de mutaciones del VHB asociadas a resistencia a adefovir.

Definiciones

La respuesta virológica se definió como alcanzar una concentración de ADN VHB inferior a 40 UI/ml. La respuesta bioquímica se definió como la normalización de ALT. La falta de respuesta primaria se definió como el descenso de ADN VHB inferior a 1 log₁₀ UI/ml desde el valor basal a los 3 meses de tratamiento. El *breakthrough* virológico se definió como el aumento superior a 1 log₁₀ UI/ml desde el valor más bajo obtenido durante el tratamiento en dos determinaciones consecutivas.

Estudios serológicos

Las determinaciones de HBsAg, HBeAg y antiHBe se realizaron mediante *kits* comerciales (Abbott y Bio-Rad Laboratories).

Determinación cuantitativa de ADN VHB

El ADN VHB se determinó por técnica de PCR mediante COBAS AmpliCor HBV Monitor Test y COBAS AmpliPrep Taqman HBV Assay, de Roche Diagnostics System, con límites de detección de 200 copias/ml (aproximadamente, 40 UI/ml) y 10 UI/ml, respectivamente.

Determinación de genotipos y estudio de mutaciones VHB asociadas a resistencia a adefovir

Se realizaron mediante amplificación genómica por PCR seguida de hibridación reversa en tira de nitrocelulosa (INNO-LiPA HBV Genotyping Assay; Innogenetics NV, Ghent, Bélgica) o por secuenciación directa (TRUGENE HBV Genotyping Kit; Bayer Health Care, Nueva York, Estados Unidos)

siguiendo las instrucciones del fabricante. La subgenotipificación de los virus identificados como genotipo A se realizó mediante el análisis filogenético del gen S.

Análisis estadístico

Se utilizó el *software* SAS v 9.1 para realizar el análisis estadístico de los datos. Las variables categóricas se han descrito mediante frecuencias absolutas y relativas, y en los casos en que se han analizado las diferencias entre grupos, se ha aplicado el test de la χ^2 , y el test de Fisher en los casos en que alguna frecuencia relativa fuera inferior al 5%. En el caso de las variables continuas, se ha empleado el test de normalidad de Shapiro-Wilks. En las variables que no se ajusten a la distribución normal (SW, $p < 0,05$), el análisis descriptivo se representa con la mediana, cuartiles, mínimo y máximo; y para contrastar diferencias entre grupos, se ha aplicado el test no paramétrico de Wilcoxon. En el caso de que las variables se ajusten a la campana de Gauss, se proporcionan los datos de la media y desviación típica. Para contrastar las diferencias entre los grupos se ha aplicado el test de la *t* de Student. Para determinar factores que pueden influir en la variable principal se ha aplicado un análisis de regresión logística, utilizando como variable dependiente la respuesta al tratamiento y como variable independiente, las características basales y demográficas del paciente.

Se ha realizado un análisis mediante las curvas de vida de Kaplan-Meier para determinar la mediana de tiempo hasta la respuesta o *breakthrough* virológico y contrastar las diferencias entre grupos. Para determinar posibles factores predictivos se han aplicado las pruebas de sensibilidad, especificidad y valores predictivos.

Resultados

Se incluyó a 82 pacientes, el 70% varones, con media de edad de 45 (intervalo, 19-72) años. El 20% presentaba cirrosis compensada diagnosticada con criterios histológicos y/o ecográficos. 42 pacientes eran *naïve* y 40 presentaban resistencia a lamivudina al inicio del tratamiento con adefovir dipivoxil. Ambos grupos no mostraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a edad, sexo, cirrosis ni concentraciones de ALT o ADN VHB basales (tabla 1). Se determinó el genotipo en 70 pacientes: 50 tenían genotipo D y 17 genotipo A; el resto tenía otros genotipos (B, F y mixto A/G). De los 12 pacientes con genotipo A en los que se determinó el subgenotipo, 7 tenían A2 y 5 A1. No hubo diferencias en la distribución de genotipos entre los pacientes *naïve* o resistentes a lamivudina (tabla 2). La mediana del tiempo de seguimiento de los 82 pacientes fue 34,5 meses con un intervalo de 12-67 meses. No hubo diferencias en la mediana del tiempo de seguimiento de los dos grupos de pacientes: 32 meses en los *naïve* y 36 meses en los resistentes a lamivudina.

Respuesta al tratamiento

La respuesta virológica en los pacientes *naïve* a los 6, 12 y 24 meses fue del 40%, el 59% y el 73%, respectivamente, y en los resistentes a lamivudina del 32%, el 40% y el 67%, respectivamente, sin diferencias estadísticamente significativas. En

Tabla 1 Características de los pacientes.

Datos basales	Grupo total (n = 82)	Naïve (n = 42)	Resistentes a lamivudina (n = 40)	p
Edad, media (años)	45	45	45	0,93
Hombres (%)	70	62	78	0,12
Cirrosis (%)	20	21	18	0,65
ALT, media (UI/l)	117	123	110	0,34
ADNVHB, media (UI/ml)	$7,1 \times 10^7$	$6,4 \times 10^6$	$1,4 \times 10^8$	0,55

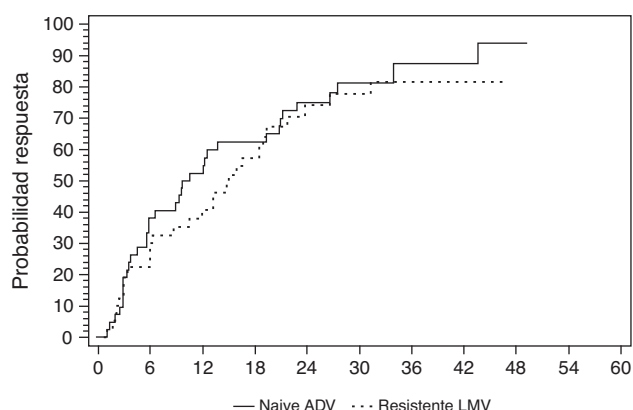
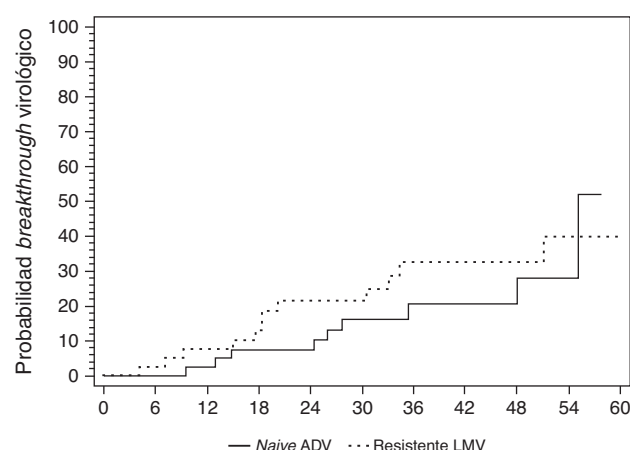
Tabla 2 Genotipo de los pacientes.

Genotipo	Grupo total (n = 70)	Naïve (n = 35)	Resistentes a lamivudina (n = 35)	p
A	17	8	9	1
A1	5	2	3	
A2	7	4	3	
Sin dato	5	2	3	
D	50	25	25	
Otros	3	2	1	

el conjunto global de los pacientes el análisis de regresión logística de las variables basales solo mostró asociación estadística entre la respuesta virológica a los 6 meses y una carga viral basal inferior a 200.000 UI/ml ($p = 0,015$). La curva de Kaplan-Meier fue similar en ambos grupos, si bien la mediana del tiempo desde el inicio del tratamiento hasta la respuesta virológica fue inferior en los *naïve* (10 meses) que en los resistentes a lamivudina (15 meses) (fig. 1). La respuesta bioquímica en los pacientes *naïve* a los 6, 12 y 24 meses fue del 64, el 78 y el 90%, respectivamente, y en los resistentes a lamivudina, del 59, el 64 y el 74%, respectivamente, sin diferencias estadísticamente significativas.

La falta de respuesta primaria fue del 3% (1/32) en los pacientes *naïve* y del 8% (2/23) en los resistentes a lamivudina, sin alcanzar significación estadística.

El *breakthrough* virológico en los pacientes *naïve* a los 12 y 24 meses fue del 2 y el 9,5%, respectivamente, y en los resistentes a lamivudina, del 7,5 y el 20%, respectivamente, sin alcanzar significación estadística. Ninguna variable basal mostró asociación estadística con *breakthrough* virológico. En la curva de Kaplan-Meier no había diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, si bien el grupo *naïve* tenía menor tendencia al desarrollo de *breakthrough* virológico (fig. 2).

**Figura 1** Tiempo hasta la respuesta virológica (meses).**Figura 2** Tiempo hasta el *breakthrough* virológico (meses).

En el grupo *naïve* se detectaron mutaciones asociadas a resistencia a adefovir en 3 de los 9 pacientes con *breakthrough* virológico: en 2, la N236T, y en 1, la A181V. En el grupo de resistentes a lamivudina se detectaron mutaciones asociadas a resistencia a adefovir en 5 de los 12 pacientes con *breakthrough* virológico: en 3, la N236T; en 1, la A181V, y en 1, ambas mutaciones.

El 4% (1/25) de los pacientes *naïve* con respuesta virológica a los 12 meses presentó *breakthrough* virológico entre los 12 y los 40 meses frente al 29,4% (5/17) de los pacientes *naïve* sin respuesta virológica ($p = 0,03$). En pacientes resistentes a lamivudina con respuesta virológica a los 12 meses el 12,5% presentó *breakthrough* virológico entre los 12 y los 40 meses, frente al 25% de los pacientes sin respuesta virológica ($p = 0,4$) (tabla 3).

Discusión

En esta cohorte de pacientes con HCB HBeAg negativo el tratamiento con adefovir dipivoxil consiguió la respuesta virológica al año y a los 2 años en el 59 y el 73%, respectiva-

Tabla 3 Relación entre la respuesta virológica a los 12 meses y el *breakthrough* virológico en pacientes *naïve* y en pacientes resistentes a lamivudina.

	Breakthrough virológico	
	Naïve (n = 42) 12-40 meses	Resistentes a LAM (n = 40) 12-40 meses
Respuesta virológica 12 meses (n = 41)	4% (1/25)	12,5% (2/16)
Sin respuesta virológica 12 meses (n = 41)	29,4% (5/17) p = 0,03	25% (6/24) p = 0,4

mente, de los pacientes *naïve*. Estos resultados son similares a los observados en el ensayo de tenofovir disoproxil fumarato frente a adefovir dipivoxil tras 1 año de tratamiento y en el estudio de pacientes tratados con adefovir dipivoxil a largo plazo, aunque en este último el límite de detección del ADN VHB fue de 1.000 copias/ml y en el estudio actual es de 200 copias/ml^{11,12}. En los pacientes resistentes a lamivudina la respuesta virológica al año y a los 2 años fue del 40 y el 67%, con un retraso en el tiempo de alcanzar la respuesta con respecto a los pacientes *naïve*, aunque no fue estadísticamente significativo. Este retraso puede deberse a una mayor carga viral basal en los pacientes resistentes a lamivudina ($1,4 \times 10^8$ UI/ml frente a $6,4 \times 10^6$ UI/ml), si bien no alcanzó significación estadística, o a la presencia de mutaciones resistentes a lamivudina. En el programa de uso compasivo de adefovir dipivoxil en pacientes resistentes a lamivudina en España, con el 63% de pacientes HBeAg negativo, la respuesta virológica definida como carga viral menor de 10^5 copias/ml fue inferior, el 54% a los 2 años¹³. En un estudio asiático, con predominio de pacientes HBeAg positivo, la respuesta virológica es muy inferior a la de la serie actual (19%)⁷. En pacientes italianos, con predominio de HBeAg negativo, la respuesta virológica al tratamiento combinado con lamivudina y adefovir dipivoxil es similar (el 61 y el 70% al año y a los 2 años, respectivamente)¹⁴.

La falta de respuesta primaria en el 3-8% de los pacientes y la asociación entre la respuesta virológica a los 6 meses de tratamiento, pero no posteriormente, y una carga viral basal inferior a 200.000 UI/ml ponen de manifiesto la baja potencia antiviral del adefovir dipivoxil. En este estudio, no se ha confirmado la menor respuesta virológica en los pacientes del subgenotipo A2, si bien el número de pacientes incluidos con este subgenotipo es muy pequeño¹⁵⁻¹⁷.

Los pacientes resistentes a lamivudina presentan una mayor tendencia al desarrollo de *breakthrough* virológico a lo largo del tratamiento sin significación estadística, alcanzando a los 2 años de tratamiento un 20% frente a un 9,5% en los pacientes *naïve*. No se encontraron factores predictivos basales de *breakthrough* virológico. Se detectaron mutaciones asociadas a resistencia a adefovir (A181V y N236T) solo en el 38% de los pacientes con *breakthrough* virológico. Esto puede deberse a la utilización, en algunos de los hospitales del estudio, de la técnica de secuenciación directa para la detección de mutaciones, que es menos sensible que la técnica de hibridación reversa en tira de nitrocelulosa (INNO-LiPA) al necesitar la presencia de mutaciones en el 20-25% de la población viral. Sin embargo, se han encontrado resultados semejantes en otra serie que utiliza la técnica de INNO-LiPA¹⁸. La monoterapia con adefovir dipivoxil en los pacientes resistentes a lamivudina se asocia con un riesgo elevado de desarrollo de resistencias, que oscila en el 6-18% al año de tratamiento y el 25-38% a los 2 años^{7-9,13}. Por el contrario, en los pacientes tratados con la combinación lamivudina y adefovir dipivoxil, a los 4 años de tratamiento solo un 4% desarrolló la resistencia A181T y en todos ellos se mantuvo la respuesta virológica¹⁴. La explicación es la inhibición cruzada de las mutaciones correspondientes con los análogos de nucleósidos. Por ello, en pacientes con resistencia a lamivudina se recomienda en las guías de práctica clínica la combinación con un análogo que no tenga resistencias cruzadas; es decir, adefovir dipivoxil o tenofovir disoproxil fumarato, este último con mayor potencia antiviral y sin resistencias descritas a los 3 años de tratamiento^{1,19,20}.

En los pacientes *naïve* la ausencia de respuesta virológica a los 12 meses predice el desarrollo de *breakthrough* virológico a largo plazo. Así, solo un paciente con carga viral indetectable a los 12 meses de tratamiento con adefovir dipivoxil presentó *breakthrough* virológico entre los 12 y los 40 meses de tratamiento. En estudios previos con adefovir dipivoxil la concentración de ADN VHB a los 12 meses, pero no más precozmente, predijo el desarrollo de resistencias durante el tratamiento. Si el ADN VHB era inferior a 3 log₁₀ copias/ml al año, el 4% desarrolló resistencias a los 3 años, mientras que el 26% de los que tenían valores de 3-6 log₁₀ copias/ml y el 67% de los que tenían valores superiores a 6 log₁₀ copias/ml las desarrollaron²¹. A los 4 años de tratamiento desarrollaron resistencias el 4% de los que tenían valores de ADN VHB inferiores a 1.000 copias/ml al año y el 49% de los que tenían valores superiores a 1.000 copias/ml³. Con estos datos se recomienda, en los pacientes tratados con adefovir dipivoxil que presenten carga viral detectable al año de tratamiento, modificarlo, cambiando a un análogo más potente (entecavir o tenofovir disoproxil fumarato) o añadiendo un análogo más potente sin resistencia cruzada (entecavir)^{1,10}. En los pacientes resistentes a lamivudina la respuesta virológica no fue un factor predictivo de *breakthrough* virológico. El 12,5% de los pacientes con respuesta virológica a los 12 meses presentaron *breakthrough* virológico entre los 12 y los 40 meses de tratamiento.

En resumen, se debe evitar la monoterapia con adefovir dipivoxil en pacientes resistentes a lamivudina por la mayor tendencia al desarrollo de *breakthrough* virológico no predecible por la respuesta virológica a los 12 meses de tratamiento. En los pacientes *naïve* la carga viral no detectable a los 12 meses de tratamiento predice la ausencia de *breakthrough* virológico al menos hasta los 40 meses.

Conflicto de intereses

El estudio fue financiado parcialmente por una ayuda de investigación de Gilead Sciences. Los autores mantuvieron la independencia en el diseño del estudio, el análisis y la interpretación de los datos y la redacción del manuscrito, así como de los resultados.

Bibliografía

1. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. *J Hepatology*. 2009;50:227–42.
2. Lok AS, Lai CL, Leung N, Yao GB, Cui ZY, Schiff R, et al. Long-term safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2003;125:1714–22.
3. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B for up to 5 years. *Gastroenterology*. 2006;131:1743–51.
4. Perrillo R, Hann HW, Mutimer D, Willems B, Leung N, Lee WM, et al. Adefovir dipivoxil added to ongoing lamivudine in chronic hepatitis B with YMDD mutant hepatitis B virus. *Gastroenterology*. 2004;126:81–90.
5. Peters MG, Hann WH, 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.
6. Liaw YF, Lee CM, Chien RN, Yeh CT. Switching to adefovir monotherapy after emergence of lamivudine-resistant mutations in patients with liver cirrhosis. *J Viral Hepat*. 2006;13:250–5.
7. Lee YS, Suh DJ, Lim YS, Jung SW, Kim KM, Lee HC, et al. Increased risk of adefovir resistance in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B after 48 weeks of adefovir dipivoxil monotherapy. *Hepatology*. 2006;43:1385–91.
8. Yeon JE, Yoo W, Hong SP, Chang YJ, Yu SK, Kim JH, et al. Resistance to adefovir dipivoxil in lamivudine resistant chronic hepatitis B patients treated with adefovir dipivoxil. *Gut*. 2006;55:1488–95.
9. Chen CH, Wang JH, Lee CM, Hung CH, Hu TH, Wang JC, et al. Virological response and incidence of adefovir resistance in lamivudine-resistant patients treated with adefovir dipivoxil. *Antiviral Ther*. 2006;11:771–8.
10. Keeffe EB, Zeuzem S, Koff RS, Dieterich DT, Esteban-Mur R, Gane EJ, 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.
11. Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, Gane E, De Man RA, Krastev Z, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2008;359:2442–55.
12. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2005;352:2673–81.
13. Buti M, Rodríguez Frías F, Calleja JL, Jardí R, Pons F, Crespo J, et al. Programa de uso compasivo con adefovir dipivoxil en España: valoración de su eficacia y estudio de resistencias. *Med Clin (Barc)*. 2007;129:566–70.
14. Lampertico P, Vigano M, Manenti E, Iavarone M, Sablon E, Colombo M. Low resistance to adefovir combined with lamivudine: a 3-year study of 145 lamivudine-resistant hepatitis B patients. *Gastroenterology*. 2007;133:1445–51.
15. Rodríguez-Frías F, Jardí R, Schaper M, Buti M, Ferrer-Costa C, Tabernero D, et al. Adefovir for chronic hepatitis B treatment: identification of virological markers linked to therapy response. *Antivir Ther*. 2008;13:991–5.
16. Bottecchia M, Madejón A, Sheldon J, García-Samaniego J, Barreiro P, Soriano V. Hepatitis B virus genotype A2 harbours an L217R polymorphism which may account for a lower response to adefovir. *J Antimicrob Chemother*. 2008;62:626–40.
17. Chueca N, Nogales C, Gila A, Suárez E, Puche B, Figueruela B, et al. Relación del genotipo A2 con la resistencia primaria al tratamiento con adefovir dipivoxil (ADV). *Gastroenterol Hepatol*. 2007;30 Suppl 1:166.
18. Fung SK, Andreone P, Han SH, Reddy R, Regev A, Keeffe EB, et al. Adefovir-resistant hepatitis B can be associated with viral rebound and hepatic decompensation. *J Hepatol*. 2005;43:937–43.
19. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology*. 2009;50:661–2.
20. Marcellin P, Buti M, Krastev Z, Germanidis G, Kaita KD, Kotzev I, et al. Three years of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) treatment in HBeAg-negative patients with chronic hepatitis B (study 102); preliminary analysis. *Hepatology*. 2009;50 Suppl:A532–3.
21. Locarnini S, Qui X, Arterburn S, Snow A, Brosgart CL, Currie G, et al. Incidence and predictors of emergence of adefovir resistant HBV during four years of adefovir dipivoxil (ADV) therapy for patients with chronic hepatitis B (CHB). *J Hepatol*. 2005;42 Suppl 2:S17.