
HEPATITE B CRÔNICA: UMA REVISÃO SOBRE OS ASPECTOS CLÍNICOS E TERAPÊUTICOS

CHRONIC HEPATITIS B: A REVIEW ABOUT CLINICAL AND THERAPEUTIC ASPECTS

WIENS, Astrid¹; CORRER, Cassyano Januário²; PONTAROLO, Roberto³

1 – Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Ciências
Farmacêuticas – Universidade Federal do Paraná

2 – Doutor em Medicina Interna; Professor do Departamento de
Farmácia – Universidade Federal do Paraná

3 – Doutor em Bioquímica; Professor do Departamento de
Farmácia – Universidade Federal do Paraná

REC: 05/2010 AC: 06/2010

RESUMO:

A hepatite B crônica (HBC) atinge cerca de 1% da população brasileira, sendo seu curso afetado principalmente pelo nível de replicação viral e pela resposta imune do organismo, podendo ser dividida em diferentes fases. Na fase após a transmissão perinatal não é indicado tratamento, pois é assintomática. Na fase imunoativa ocorre uma replicação viral pronunciada, com destruição dos hepatócitos pelo sistema imune. Nessa fase os pacientes devem ser tratados até que ocorra a soroconversão, caracterizada principalmente pela negatificação do HBeAg e diminuição nos níveis de HBV-DNA. Os tratamentos atualmente utilizados no Brasil, conforme protocolo clínico para o tratamento da HBC são o interferon alfa (convencional ou peguilado), e os análogos nucleosídeos lamivudina, entecavir, adefovir dipivoxil e tenofovir. Os análogos nucleosídeos agem através da inibição das polimerases virais, enquanto que o interferon alfa age inibindo a síntese do DNA viral, além da sua ação imunomoduladora. Cabe ao clínico a escolha do tratamento, sendo que qualquer um destes pode ser utilizado como primeira escolha. É essencial acompanhar o paciente e avaliar a resposta viral à terapia utilizada.

PALAVRAS-CHAVE: hepatite B crônica; aspectos clínicos; tratamentos.

ABSTRACT:

Chronic hepatitis B (CHB) affects about 1% of the population, and its course is mainly affected by the level of viral replication and individual's immune response, which can be divided into different phases. In phase after perinatal transmission, treatment is not indicated because it is asymptomatic. In the immune active phase occurs a pronounced viral replication, with hepatocytes destruction. In this phase patients should be treated until seroconversion, which by HBeAg negativity and lower levels of HBV-DNA. The treatments currently used in Brazil, according to clinical protocol for the treatment of CHB are interferon alfa (pegylated or conventional) and the nucleoside analogues lamivudine, entecavir, adefovir dipivoxil, and tenofovir. The nucleoside analogs act through inhibition of viral polymerases, whereas interferon-alpha inhibits the synthesis of viral DNA, in addition to its immunomodulating effects. Clinicians should choose between treatments, any of the cited treatments can be used as first choice. It is essential to monitor patients and evaluate the response to viral therapy.

KEYWORDS: chronic hepatitis B; clinical aspects; treatments.

AGENTE ETIOLÓGICO

O vírus da hepatite B (VHB) pertence à família hepadnaviridae e possui tropismo pela célula hepática, sendo que seu hospedeiro principal é o ser humano. Seu genoma é constituído por ácido desoxirribonucléico (HBV-DNA), contendo 3.200 nucleotídeos. Existem oito genótipos do VHB, que recebem denominação de A a H, distintos entre si pela sequência de nucleotídeos no genoma, variando quanto à distribuição geográfica. O VHB sobrevive até uma semana fora do corpo humano. Já no plasma, a vida média do VHB varia de um a três dias, enquanto nos hepatócitos varia de 10 a 100 dias ^{1,2}.

Quatro antígenos são produzidos pelo genoma do VHB ¹:

- antígeno de superfície do VHB (HBsAg);
- antígeno e do VHB (HBeAg);
- antígeno central (core) do VHB (HBcAg);
- antígeno x do VHB (HBxAg).

Antes da introdução do teste HBV-DNA por técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR), o HBeAg foi utilizado como um marcador da replicação ativa e infectividade do VHB, como também usado como critério para o tratamento. Indivíduos portadores do HBeAg apresentam altos títulos (10^8 - 10^{11}) de partículas virais por mL (sangue), ao passo que o número de partículas virais é bem menor entre indivíduos HBeAg negativos (anti-HBe+), 10^5 - 10^7 cópias. A persistência e a positividade do HBeAg estão associada ao aumento de risco para carcinoma hepatocelular. Estudos consistentes sugerem que a função do HBeAg seria a de induzir o estado de imunotolerância do VHB, o estabelecimento do estado de portador crônico e a repressão da replicação do HBV-DNA ¹.

O VHB pode causar doença hepática aguda e crônica. Após um período de incubação de cerca de 45 a 180 dias, os indivíduos infectados desenvolvem quadro de hepatite aguda, na maioria das vezes subclínica e anictérica. O risco de progressão para hepatite B crônica (HBC) na infecção pelo VHB ocorre em 5-10% dos adultos e em 90% dos neonatos ^{2,3}. A cronificação da infecção é definida como persistência do vírus, ou seja, pela presença do HBsAg por mais de seis meses, detectada por meio de testes sorológicos ².

Os principais riscos de progressão para HBC estariam relacionados com: sexo masculino; indivíduos imunodeprimidos; renais crônicos em diálise; renais crônicos pós-transplantados; homens portadores do vírus da imunodeficiência humana; mutação na região promotora do pré-core; crianças portadoras da Síndrome de Down; leucêmicos; variabilidade genética e mutação genética ²⁻⁴. Metade desses portadores não apresenta doença hepática (portadores são), mas a outra metade mostra sinais de atividade inflamatória no fígado, de variada intensidade, por muitos anos, podendo desenvolver cirrose hepática e/ou hepatocarcinoma nas fases mais tardias da enfermidade em 20 a 40% dos pacientes ^{5,6}.

Estudos têm demonstrado que pacientes com alto nível sérico de HBV-DNA estão associados a um maior risco de progressão da doença, que pode ser reduzido através da supressão da replicação de HBV-DNA com terapia antiviral ^{6,7}.

CASUÍSTICA

Atualmente, mais de dois bilhões de pessoas já foram infectadas pelo VHB, e cerca de 350 milhões permanecem infectadas, sendo que mais de 500.000 pessoas morrem anualmente devido às doenças relacionadas à infecção por esse vírus. Além disso, a frequência da hepatite B ainda é subestimada, considerando que muitos portadores são assintomáticos. O Ministério da Saúde estima que no Brasil, cerca de 15% da população já esteve em contato com o vírus, e que 1% apresenta a doença crônica^{2, 4, 8, 9}. Estima-se que a HBC está entre as dez principais causas de morte no mundo¹⁰.

O impacto econômico associado à HBC é relevante, pois, em áreas endêmicas, o desenvolvimento do carcinoma hepatocelular e da cirrose ocorrem na população jovem, acarretando décadas de vida produtiva comprometida¹¹.

TRANSMISSÃO

A transmissão do vírus B se faz através de diferentes vias:

- parenteral (transfusional, compartilhamento de agulhas contaminadas, procedimentos médicos ou odontológicos sem a devida esterilização dos instrumentais);
- sexual;
- vertical (durante o parto, pela exposição do recém-nascido a sangue ou líquido amniótico e mais raramente por transmissão transplacentária);
- solução de continuidade (pele e mucosas)^{2, 8, 9}.

Também há evidências que sugerem transmissão por compartilhamento de instrumentos de manicure, lâminas de barbear, entre outros². Em regiões de prevalência alta, a transmissão perinatal adquire grande importância, como ocorre, por exemplo, nos países do sudeste asiático e na África equatorial. A presença do VHB no sêmen e nas secreções vaginais facilita a passagem de partículas infectantes através das superfícies mucosas, durante a relação sexual. A hepatite B pode ser considerada uma das mais importantes doenças sexualmente transmissíveis do homem⁵.

FASES DA HEPATITE B CRÔNICA

O curso da HBC é afetado pelo nível de replicação viral, pela resposta imune e por outros fatores, como idade, alcoolismo, infecção pelo HIV podendo se dividir em três fases ao longo da vida⁹.

A primeira fase é definida como fase da imunotolerância. Ocorre após o período de transmissão perinatal e é caracterizada pela presença sérica do HbsAg e do HBeAg, altos títulos de HBV-DNA (10^5 a 10^{10} cópias por mL), ALT normal ou discretamente elevada, mínima lesão hepática histológica e curso assintomático. Esta fase pode permanecer por até quatro décadas em indivíduos expostos ao VHB na infância^{1, 2}. Nesta fase não há indicação de tratamento com as drogas atualmente disponíveis².

A segunda fase é conhecida como imunoativa, onde se esgota a tolerância imunológica, e é caracterizada pela presença no soro do HBeAg ou do anti-HBe+. Elevados níveis da ALT, altos níveis de HBV-DNA e doença hepática ativa observada na biópsia caracterizam esta fase. Nessa fase ocorre uma replicação viral pronuncia-

da, com destruição dos hepatócitos pelo sistema imune e conseqüente elevação das transaminases, principalmente ALT ^{1, 2, 9, 12}. A intensa replicação do VHB nessa fase pode ser observada pela presença no soro do HBeAg, do próprio DNA viral (DNA-VHB), detectado por técnica de PCR, além dos anticorpos contra o core viral (anti-Hbc) da classe IgG e, ocasionalmente, da classe IgM ⁵.

Na terceira fase ocorre baixa replicação viral com normalização dos níveis das transaminases. A transição da segunda para a terceira fase é chamada de soroconversão, onde há negatificação do HBeAg, surgimento do soro de anti-Hbe, com títulos baixos ou indetectáveis do HBV-DNA. Nesta fase há diminuição dos riscos de desenvolvimento de cirrose e hepatocarcinomas. Para avaliar se houve soroconversão também podem ser realizados testes de quantificação viral, sendo que alguns estudos mostram que a HBC em atividade está associada com cargas virais acima de 100.000 cópias/mL ^{9, 12, 13}. Apesar disso, a eliminação do VHB não pode ser realizada pelo fato de o DNA viral se integrar ao núcleo dos hepatócitos do hospedeiro. Nesta fase também não há indicação de tratamento, pois esses pacientes possuem bom prognóstico ².

Após essa fase, podem surgir fenômenos de reativação, caracterizados pelo reaparecimento dos marcadores de replicação e exacerbação das atividades bioquímica e histológica. Essa reativação pode ocorrer de forma espontânea, através do VHB, ou após o emprego de drogas imunossupressoras (corticóides, quimioterápicos antineoplásicos, etc.), podendo adquirir caráter fulminante em alguns casos ^{2, 5}. Portanto, nessa fase recomendam-se determinações quantitativas de HBV-DNA a cada seis meses ².

PROGNÓSTICO

Indivíduos com HBC têm risco aumentado de desenvolver cirrose hepática e carcinoma hepatocelular ^{14, 15}, levando anualmente um milhão de indivíduos ao óbito ⁴.

Diversos fatores podem modificar a história natural da infecção pelo VHB. Co-infecções com outros vírus como o vírus da imunodeficiência humana (VIH), vírus da hepatite C (VHC) e vírus da hepatite delta (VHD), alcoolismo crônico, uso concomitante de drogas hepatotóxicas e imunossupressão são condições que podem alterar o curso clínico da doença e/ou exacerbar a replicação do VHB ⁵.

DIAGNÓSTICO

Além da história e exame físico cuidadosos é importante avaliar todas as provas de função hepática (aminotransferases (ALT, AST), fosfatase alcalina, gamaglutamiltransferase, albumina sérica, provas de coagulação, bilirrubinas) e sorológicas para o VHB (AgHbs, AgHbe/anti-Hbe, anti HbC (total e IgM), anti-Hbs), VHC e HIV, estes últimos para documentar possíveis co-infecções. Também, é fundamental, hoje, incluir-se nas provas laboratoriais, a quantificação do DNA-VHB sérico, realizada através de técnicas de PCR ¹³.

A demonstração da infecção pela mutante pré-core - anti Hbe (+); DNA-VHB (+) revela-se de grande importância na indicação terapêutica, uma vez que essa variante do vírus costuma responder mal à terapia com interferon ⁵.

A biópsia hepática é indicada na avaliação dos pacientes cronicamente infectados pelo VHB. Nela pode-se graduar a magnitude do processo inflamatório e da fibrose e ainda, através de técnicas de imunohistoquímica, documentar a presença de antígenos S e Core do VHB no tecido ⁵.

TRATAMENTOS

Os tratamentos da HBC objetivam a prevenção ou redução do desenvolvimento de cirrose hepática e do carcinoma hepatocelular. Além disso, também objetivam supressão viral, normalização dos níveis de ALT, diminuição do dano hepático e soroconversão ^{5, 9, 12}. Alguns *guidelines* atuais se focam nos níveis de ALT, do HBV DNA e do HBeAg ^{13, 16, 17}.

As opções farmacológicas propostas pelo protocolo clínico e diretrizes terapêuticas ² incluem interferon alfa (convencional ou peguilado), de aplicação endovenosa, ou os nucleosídeos orais lamivudina, adefovir dipivoxil, entecavir ou tenofovir, com efeitos antivirais, antiproliferativos e imunomoduladores. Qualquer uma dessas opções pode ser utilizada como primeira opção de tratamento, dependendo das características do caso ^{3, 9, 18}.

Os análogos de nucleosídeos/nucleotídeos são utilizados por via oral, e inibem a transcrição reversa, que ocorre durante o ciclo de replicação viral no hepatócito. A maioria dessas medicações foram inicialmente comercializadas para o tratamento de pacientes HIV positivos e só, posteriormente, quando se descobriu que o VHB utiliza a enzima transcriptase reversa no seu ciclo de replicação celular, foram deslocadas para uso em infecções pelo VHB ^{5, 13}.

A duração da terapia com nucleosídeos/nucleotídeos orais depende principalmente da soroconversão do HBeAg e do HBsAg, podendo durar de seis meses até cinco anos ⁹. Como a maioria dos pacientes com HBC requerem terapias de longa duração, é importante que seja avaliada a eficácia e a segurança dos tratamentos a longo prazo ¹⁹.

A lamivudina foi o primeiro nucleosídeo análogo aprovado para o tratamento da HBC, demonstrando benefícios em tratamentos de curto prazo na redução de HBV DNA, normalização da ALT e melhora no aspecto histológico do fígado ^{13, 20}. A lamivudina tem potente ação contra a transcriptase reversa. Ela inibe a síntese do DNA VHB a partir do RNA pré-genômico, bloqueando a síntese de novas partículas virais ^{5, 10}.

O maior problema resultante do tratamento prolongado com lamivudina é o desenvolvimento de resistência por mutação na polimerase do VHB. A mais importante delas resulta em uma substituição de metionina por valina ou isoleucina no locus YMDD da molécula de DNA-polimerase ⁵. A incidência de resistência à lamivudina em tratamentos de longo prazo, pode chegar a 24% no primeiro ano e a 70% após quatro anos de tratamento ^{13, 20}. Outros estudos relatam a resistência à lamivudina de 70 a 80% em pacientes que não receberam tratamento prévio para HBC, após 4 a 5 anos de terapia ¹⁸. Fatores preditivos de resistência a lamivudina incluem altos níveis de DNA pré-tratamento; sexo masculino e elevado índice de massa corporal ¹³.

A droga é utilizada por via oral na dose de 100 a 150mg/dia, no mínimo por 12 meses. Estudos têm demonstrado que a é bem tolerada e tem excelente perfil de segurança ^{5, 13}.

O alto índice de recidivas observado após o término da terapêutica com lamivudina pode estar relacionado à persistência do DNA-VHB circular (cccDNA) no núcleo do hepatócito. Esses ácidos nucleicos servem de molde para transcrição do RNA pré-genômico. A maioria dos antivirais ativos sobre o VHB possui pouco ou nenhum efeito sobre o DNA-VHB circular do núcleo hepatocítico, e isso parece ser a causa do rápido reaparecimento do ácido nucleico viral no soro após o término da terapia ⁵.

O interferon alfa é uma citocina que atua no VHB por dois mecanismos; primeiro por ação antiviral direta através de inibição da síntese do DNA viral e segundo, através de uma ação imunomoduladora, que se expressa pelo aumento dos antígenos de histocompatibilidade de classe I na membrana dos hepatócitos e através da estimulação da atividade de linfócitos T auxiliares e natural killer ¹³. A terapia com interferon alfa deve ser considerada em pacientes com hepatite crônica B, com evidências de replicação viral (HbeAg e VHB-DNA positivos) e doença hepática ativa, (aminotransferases elevadas e atividade necroinflamatória à biópsia do fígado), além de pacientes cirróticos compensados com evidências de replicação viral ⁵. O interferon alfa convencional é utilizado na dose de 5 milhões de unidades diariamente ou 10 milhões de unidades três vezes por semana, por via subcutânea, num período de 4 a 8 meses ¹³.

Vários efeitos adversos encontram-se associados ao uso prolongado do interferon alfa; os mais comuns são os relacionados à chamada síndrome *flu-like*, em que febre, mialgias, mal estar e cefaléia estão presentes. Outros efeitos colaterais incluem perda de peso, alopecia, distúrbios neuropsiquiátricos (incluindo depressão profunda e suicídio) e queda no número de leucócitos e plaquetas ⁵. Algumas limitações do uso de interferon são custo elevado, eventos adversos, resposta insatisfatória à terapia e a indução da descompensação em cirrose ²¹. Devido aos seus eventos adversos, não se recomenda o uso do interferon em pacientes imunodeprimidos ou descompensados ^{19, 22}.

O interferon alfa peguado tem mostrado eficácia superior ao convencional e possui um maior tempo de meia vida, dessa forma pode ser administrado uma vez por semana apenas, promovendo maior conforto ao paciente ^{5, 13, 23}.

O adefovir dipivoxil é um análogo nucleotídico da adenosina monofosfato, e no organismo é convertido em difosfato, um metabólito intracelular que interage com a polimerase do VHB. A dose utilizada é de 10mg/dia por via oral ¹³. Possui potente atividade anti-viral, além de efeitos adversos similares à lamivudina. Também possui atividade anti-viral em pacientes com resistência à lamivudina ⁶.

Entecavir é um potente inibidor da DNA polimerase do VHB. No organismo humano, é fosforilado em trifosfato (composto ativo) pelas cinases celulares. É utilizado na dose de 0,5mg/dia, por via oral ¹³. Após quatro anos de tratamento com entecavir em pacientes que não receberam análogos de nucleosídeos/nucleotídeos anteriormente, menos que 1% dos pacientes apresentaram resistência ao medicamento ²⁰.

O tenofovir disoproxil fumarato é convertido no organismo em tenofovir, que inibe as polimerases virais se ligando diretamente a elas. Interfere minimamente na síntese do DNA humano, o que leva a uma maior segurança no seu uso. É administrado na dose de 300mg por via oral ^{19, 24-26}. É estruturalmente similar ao adefovir, mas pode ser administrado em doses maiores, devido à sua maior segurança e tolerabilidade ^{27, 28}.

A longa duração do tratamento da HBC até obter a soroconversão pode levar

à resistência ao tratamento com nucleosídeos/nucleotídeos orais¹⁸. Para tratamentos com adefovir, esse valor pode chegar a 29% após 5 anos. Para pacientes que apresentam resistência à lamivudina ou ao adefovir, a associação americana para doenças do fígado (*American Association for the Study of Liver Diseases*) recomenda alternar para o tratamento com ETV¹⁸.

Cabe ao médico a decisão entre os tratamentos, baseado na avaliação individual de cada um dos pacientes. Os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas exercem um papel fundamental nesse processo, tendo por objetivo estabelecer critérios de diagnóstico de cada patologia, critérios de inclusão e exclusão de pacientes ao tratamento, as doses corretas dos medicamentos indicados, bem como os mecanismos de controle, acompanhamento e avaliação.

REFERÊNCIAS

Fonseca JC. [Natural history of chronic hepatitis B]. *Rev Soc Bras Med Trop* 2007; 40(6):672-7.

Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o Tratamento da Hepatite Viral Crônica B e Coinfecções. In: Secretaria de Vigilância em Saúde - Departamento de DST AeHV, editor.: Programa Nacional para a Prevenção e o Controle das Hepatites Virais; 2009. p. 128.

Sociedade Brasileira de Hepatologia. Consenso sobre condutas nas hepatites virais B e C. 2005.

Elgouhari HM, Abu-Rajab Tamimi TI, Carey WD. Hepatitis B virus infection: understanding its epidemiology, course, and diagnosis. *Cleve Clin J Med* 2008; 75(12):881-9.

Ferreira MS. [Diagnosis and treatment of hepatitis B]. *Rev Soc Bras Med Trop* 2000; 33(4):389-400.

Suzuki F, Toyoda J, Katano Y, Sata M, Moriyama M, Imazeki F, et al. Efficacy and safety of entecavir in lamivudine-refractory patients with chronic hepatitis B: randomized controlled trial in Japanese patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23(9):1320-6.

Liaw YF, Gane E, Leung N, Zeuzem S, Wang Y, Lai CL, et al. 2-Year GLOBE trial results: telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2009; 136(2):486-95.

Ferreira C, Silveira T. Hepatites virais: aspectos da epidemiologia e da prevenção. *Rev bras epidemiol* 2004; 7(4).

Nguyen MH, Keeffe EB. Chronic hepatitis B: early viral suppression and long-term outcomes of therapy with oral nucleos(t)ides. *J Viral Hepat* 2009; 16(3):149-55.

Palumbo E. Lamivudine for chronic hepatitis B: a brief review. *Braz J Infect Dis* 2008; 12(5):355-7.

Castelo A, Pessoa MG, Barreto TC, Alves MR, Araujo DV. [Cost estimates of chronic hepatitis B virus for the Brazilian unified health system in 2005]. *Rev Assoc Med Bras* 2007; 53(6):486-91.

Ministério da Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas hepatite viral crônica B. 2002.

Ferreira MS, Borges AS. [Advances in the treatment of hepatitis B]. *Rev Soc Bras Med Trop* 2007; 40(4):451-62.

Barcena Marugan R, Garcia Garzon S. DNA-guided hepatitis B treatment, viral load is essential, but not sufficient. *World J Gastroenterol* 2009; 15(4):423-30.

Souto FJ, Piraja AC, da Silva GS, Bottecchia M, Gomes SA. [Long-term use of lamivudine for treating chronic hepatitis B in the State of Mato Grosso]. *Rev Soc Bras Med Trop* 2007; 40(1):18-24.

Keeffe EB, Dieterich DT, Han SH, Jacobson IM, Martin P, Schiff ER, et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: 2008 update. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6(12):1315-41; quiz 286.

Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45(2):507-39.

Shim JH, Suh DJ, Kim KM, Lim YS, Lee HC, Chung YH, et al. Efficacy of entecavir in patients with chronic hepatitis B resistant to both lamivudine and adefovir or to lamivudine alone. *Hepatology* 2009; 50(4):1064-71.

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(23):2442-55.

Kurashige N, Ohkawa K, Hiramatsu N, Yakushijin T, Mochizuki K, Oze T, et al. Lamivudine-to-entecavir switching treatment in type B chronic hepatitis patients without evidence of lamivudine resistance. *J Gastroenterol* 2009; 44(8):864-70.

Nishida T, Kobashi H, Fujioka S, Fujio K, Takaguchi K, Ikeda H, et al. A prospective and comparative cohort study on efficacy and drug resistance during long-term lamivudine treatment for various stages of chronic hepatitis B and cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23(5):794-803.

Lai CL, Gane E, Liaw YF, Hsu CW, Thongsawat S, Wang Y, et al. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2007; 357(25):2576-88.

Bezerra C, de Oliveira J. Comprovação do interferon alfa convencional com o interferon alfa peguilado no tratamento de pacientes com hepatite C crônica. *ConScientiae Saúde* 2007; 6(1):19-28.

van Bommel F, Wunsche T, Mauss S, Reinke P, Bergk A, Schurmann D, et al. Comparison of adefovir and tenofovir in the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2004; 40(6):1421-5.

de Clercq E. Clinical potential of the acyclic nucleoside phosphonates cidofovir, adefovir, and tenofovir in treatment of DNA virus and retrovirus infections. *Clin Microbiol Rev* 2003; 16(4):569-96.

Reynaud L, Carleo MA, Talamo M, Borgia G. Tenofovir and its potential in the treatment of hepatitis B virus. *Ther Clin Risk Manag* 2009; 5(1):177-85.

van Bommel F, de Man RA, Wedemeyer H, Deterding K, Petersen J, Buggisch P, et al. Long-term efficacy of tenofovir monotherapy for hepatitis B virus-monoinfected patients after failure of nucleoside/nucleotide analogues. *Hepatology* 2010; 51(1):73-80.

van Bommel F, Zollner B, Sarrazin C, Spengler U, Huppe D, Moller B, et al. Tenofovir for patients with lamivudine-resistant hepatitis B virus (HBV) infection and high HBV DNA level during adefovir therapy. *Hepatology* 2006; 44(2):318-25.