

총 설

만성 B형 바이러스성 간질환 치료의 실제

연세대학교 의과대학 내과학교실

이 관 식

서 론

국내에서 중요한 성인병 중의 하나인 만성 간질환이 많은 이유는 전 인구의 약 5~8%가 만성 B형 간염 바이러스 보유자이고, 이 중 상당수가 만성 간질환을 앓고 있기 때문이다. B형 간염 바이러스 백신의 개발과 이에 대한 정부의 홍보 및 국민의 인식 증가로 소아에서는 B형 간염 바이러스 보유자가 급격히 감소하고 있으나, 아직도 성인에서는 국내 만성 간질환의 약 60~75%가 만성 B형 간질환으로 대부분을 차지하고 있다.

만약 만성 간염에서 간경변으로 진행되는 것을 막을 수 있다면 만성 간질환에 대해 걱정할 필요가 없게 되는데, 이는 만성 간질환에 의한 사망원인이 대부분 간경변으로 진행된 후에 유발되는 합병증 또는 간세포암종이기 때문이고, 간세포암종 환자의 약 80%가 간경변을 동반하고 있기 때문이다. 따라서 만성 바이러스성 간염에서 간경변으로의 진행을 억제하는 것이 만성 바이러스성 간질환 치료의 최대 목표이고, 이를 위한 노력의 일환으로 항바이러스제 투여가 적극적으로 고려되고 있다.

현재 사용가능한 항바이러스제로는 알파 인터페론, 라미부딘 및 아데포비어 등이 있고, 이외에도 많은 항바이러스제가 임상시험 중에 있다. 특히 최근에 사용이 가능하게 된 아데포비어에 대한 연구결과를 포함하여, 기존의 사용가능한 항바이러스제에 대한 각 간연구회의 대상 환자 및 항바이러스제에 대한 최근 선택지침과 투여지침에 대하여 검토하기로 한다.

(1) 만성 B형 간질환의 치료제

현재 사용할 수 있는 약제는 a) 간기능 보호 및 개선제의 역할을 하는 일반적인 간장약과 b) 간염 바이러스의 증식을 억제하는 항바이러스제로 구분할 수 있다. 일반적인 간장약만으로는 근본적인 해결을 할 수 없고 특히 활동성 간질환이나 간기능 장애가 심한 경우에는 한

계가 있으므로, 결국 효과적인 항바이러스제가 개발되어야 만성 바이러스성 간질환의 근본적인 치료를 할 수 있을 것이다.

아직까지 완벽한 항바이러스 효과를 기대할 수 있는 항바이러스제는 없지만 기존에 투여 가능한 항바이러스제로 알파 인터페론과 라미부딘(상품명:제픽스)이 사용되고 있고, 근래 라미부딘 장기간 투여시 발생하는 내성 변이형에 효과적인 아데포비어(상품명:헵세라)의 처방이 가능해짐에 따라 항바이러스제 선택의 범위가 넓어지게 되었다.

(2) 항바이러스제 투여 대상 환자

일반적으로 수직감염 후 약 15~30년의 무증상 만성 보유자 상태(면역관용기: immune tolerance phase)에서는 지속적으로 간기능이 정상으로 유지되는데, 이 경우는 간세포의 파괴가 없는 시기이고 항바이러스제를 투여한다 해도 거의 효과를 기대할 수 없으므로 e항원과 hepatitis B virus (이하 HBV)-DNA가 양성인 활동성 상태라 하더라도 항바이러스제 등의 전문적인 치료를 시행하지 않고 단지 3~6개월에 한번 정도의 경과관찰만이 필요하다.

이 시기가 경과한 후에 만성 간염 상태(면역제거기: immune clearance phase)로 진행하면 간염 바이러스에 대한 체내의 면역반응이 활성화되어 간염 바이러스가 증식하고 있는 간세포를 파괴하여 간기능 장애가 발생하게 되는데, 면역반응이 활성화된 이 시기에 항바이러스제를 투여하는 것이 효과적인 방법이다.

그렇지만 간기능 장애가 있는 만성 바이러스성 간질환자에서 실제로 어떤 환자를 대상으로, 언제 항바이러스제를 투여하는 것이 이상적인가를 판단하는 것이 쉬운 일은 아니므로 현재 여러 간연구회에서 대상 환자 선정 권장사항을 검토해보기로 한다.

1. 아테 간연구회¹⁾

혈청 ALT치가 정상으로 지속되는 경우는 치료를 하지 않고 3개월(e항원 양성인 경우)~6개월(e항원 음성인 경우)마다 경과관찰한다.

혈청 ALT치가 정상상한치의 2배 이상이고, HBV-DNA가 양성이며 1~3개월 경과관찰 후에도 지속적으로 혈청 ALT치가 정상상한치의 2배 이상인 경우는 항바이러스제 투여를 고려한다.

2. 유럽 간연구회²⁾

e항원이 양성이고, HBV-DNA가 10^5 copies/mL 이상이며, 3~6개월 후에도 지속적으로 혈청 ALT치가 정상상한치의 2배 이상인 경우는 항바이러스제 투여를 고려한다. 단 비대상성 상태의 환자는 즉시 항바이러스제 투여를 고려한다.

3. 미국 간연구회³⁾

e항원이 양성이고, 혈청 ALT치가 정상상한치의 2배 이상이거나, 간생검상 중등도/중증 간질환인 경우는 e항원이 혈청전환(seroconversion)될 가능성이 있으므로 3~6개월 경과관찰 후에 항바이러스제 투여를 시작한다. 만약 e항원이 양성이지만, 혈청 ALT치가 정상상한치의 2배 이하이거나 변동이 심한 경우는 간생검상 중등도/중증이면 항바이러스제 투여를 고려하고, 염증정도가 경미하면 경과관찰한다.

e항원이 음성이고, HBV-DNA가 10^5 copies/mL 이상이며, 혈청 ALT치가 정상상한치의 2배 이상인 경우는 항바이러스제 투여를 고려한다.

이상을 정리하면 혈청 ALT치가 정상이거나 정상상한치의 2배 이하이면 경과관찰하고 필요하면 간생검을 시행하여 염증의 정도에 따라 항바이러스제 투여 여부를 결정한다.

e항원의 유무에 상관없이 HBV-DNA가 10^5 copies/mL 이상이고 혈청 ALT치가 정상상한치의 2배 이상인 경우는 항바이러스제 투여를 고려하되, 간염 바이러스 이외의 다른 원인이 있는지 또는 e항원의 혈청전환 가능성이 있는지 여부를 고려해서 약 1~3개월 정도 경과관찰하고, 그 이후에도 지속적으로 혈청 ALT치가 정상상한치의 2배 이상이면 항바이러스제 투여를 고려하는 것이 바람직하다.

(3) 항바이러스제의 선택

상기한 바와 같이 항바이러스제의 투여 대상이 되는 환자는 항바이러스제의 사용을 권장하되 혈청 ALT치에 따라서 각 간연구회의 권장사항에 약간의 차이가 있다.

아테 간연구회¹⁾에서는 혈청 ALT치가 정상상한치의 2~5배인 경우는 알파 인터페론이나 라미부딘/아데포비어가 모두 가능하지만, 5배 이상인 경우는 비대상성 상태로 악화되는 것을 우려하여 라미부딘/아데포비어를 권장하고 있는데, 이유는 알파 인터페론 사용 초기에 일시적으로 면역기능이 활성화되어 간기능을 오히려 악화시켜 간부전이 유발될 수 있기 때문이다. 그러나 유럽 간연구회²⁾와 미국 간연구회³⁾는 혈청 ALT치에 따른 항바이러스제의 선택에 대하여 특별한 명시를 하지 않고 있다.

(4) 항바이러스제의 투여지침

(가) 알파 인터페론

각 간연구회는 알파 인터페론 500만 단위를 매일 또는 1000만 단위를 주 3회, 총 4개월간 투여하는 방법을 권장하고 있으나, 500~600만 단위를 주 3회, 적어도 총 6개월간 투여함으로써 유사한 효과를 얻었다는 보고도 많으므로 국내에서도 경제적인 면 및 환자의 적응 등을 고려하여 이 방법을 많이 사용하고 있다. 국내에서는 세 가지 방법 모두 보험 적용이 되고 있다. 단 e항원이 음성인 활동성 간염인 경우는 약 1~2년간의 장기적인 투여가 권장되고 있다^{1, 2)}.

(나) 라미부딘/아데포비어

1) e항원 양성인 경우

일반적으로 혈청 ALT치의 정상, HBV-DNA의 음성 및 e항원의 혈청전환을 목표로 하고, 적어도 총 1년 이상 투여할 것을 권장하고 있다.

e항원의 혈청전환 후 연장투여에 대해서는 논란의 여지가 많은데 a) 아테 간연구회¹⁾는 6개월 간격으로 2번 검사하여 상기 결과가 유지되면 중단하는 방법, 즉 6개월 연장투여를 권장하고 b) 미국 간연구회³⁾는 2개월 간격으로 2번 검사하여 상기 결과가 유지된 후 3~6개월 연장투여하는 방법, 즉 5~8개월의 연장투여를 권장하며 c) 유럽 간연구회²⁾는 virological response가 있으면 4~6개월의 연장투여를 권장하고 있다.

이상의 결과를 정리하면 각 간연구회는 e항원의 혈청 전환을 최종 목표로 하고, e항원의 혈청전환 후 최소 6~8개월 이상의 연장투여를 권장하고 있으며, 국내에서는 일반적으로 1년 이상의 연장투여를 시행하고 있다. 그러나 일부 국내 기관에서는 2년간의 장기 연장투여 후에도 1년 후 20%, 2년 후 30%가 재발하였다고 보고하였고⁴⁾ e항원의 혈청전환 후 2년 이상의 연장투여를 권장하고 있다.

2) e항원 음성인 경우

1년간의 투여 후 재발률이 약 90%이므로⁵⁾, 각 간연구회¹⁻³⁾에서도 약 1년 이상의 투여가 필요한 것에는 동의하지만 정확한 권장 투여기간을 명시하지 않고 있다.

(5) 알파 인터페론

최근 사용하기 편하고 부작용이 적은 라미부딘이 B형 바이러스성 간염에 사용되기 시작한 이후로 알파 인터페론의 사용이 감소하는 경향을 보이고 있다. 알파 인터페론에 대해 일부에서 부정적인 견해를 갖고 있는 이유는 a) 효과가 만족스럽지 않고 b) 최소 6개월 이상의 투여가 필요하며 c) 주 3회 주사를 맞아야 하고 d) 비용이 많이 들며 e) 주사를 시작한 초기에 발열 및 두통이 있고, 후기에 모발이 빠지거나 신경증 등의 부작용이 유발될 수 있기 때문인데, 즉 알파 인터페론을 투여하느라고 들인 노력과 비용에 비해 효과가 너무 적다는 것이다.

그러나 라미부딘은 수 년 동안 장기간 투여해야 하고 내성 변이형이 잘 발생한다는 문제점이 있으며 e항원의 음전율도 알파 인터페론 6개월 사용한 결과(25~30%)⁶⁾와 라미부딘을 2~3년 사용한 결과와 유사하다는 점을 볼 때, 사용하는데 불편함은 있으나 알파 인터페론의 사용을 무시할 수는 없을 것이다. 일반적으로 대상 환자는 유행기간이 짧고, 혈청 ALT치가 높으며, 조직학적으로 활동성 간염이고, e항원이 양성인 경우 및 혈중 HBV-DNA치가 낮은 경우에 투여하는 것이 더 효과적인 것으로 알려져 있다⁷⁾.

따라서 만성 B형 바이러스성 간염의 경우 a) 소아나 30대 이하의 젊은 환자이고 b) e항원과 HBV-DNA가 양성이며 c) 혈청 ALT치가 높은 경우는 상대적으로 투여기간이 짧은 알파 인터페론의 사용을 한번쯤은 고려해 볼 필요가 있고, 만약 알파 인터페론의 6개월간 투여 후 효과가 없는 경우에도 이차적으로 라미부딘으로 교체할 수 있으므로 알파 인터페론의 적응증이 되는 경우

에는 일차적으로 사용해 볼 수 있다. 또한 라미부딘을 일차적으로 사용한 환자에서 내성 변이형이 발생하고 간기능 장애가 발생한 경우에도 알파 인터페론을 사용해 보지 않은 환자라면 라미부딘 중단 후 알파 인터페론 투여를 고려할 수 있다.

(6) 라미부딘(Lamivudine 100 mg : 상품명 Zeffix)

라미부딘은 nucleoside analogue로서 역전사효소와 DNA 합성효소를 억제하여⁸⁾ B형 간염 바이러스의 증식을 억제하지만 인체에는 작용을 하지 않아 해가 없고 경구투여가 가능하며, 5년간의 투여에도 부작용이 거의 없고 투여중에 간기능 호전 및 HBV-DNA의 소실 등의 효과가 60~80% 정도로 탁월하며⁹⁾, 조직학적인 호전을 보여¹⁰⁾ 효과를 기대할 수 있는 약제이나 몇 가지 문제점을 가지고 있다.

간세포 핵내의 cccDNA를 완전히 제거하지 못하여 투약을 중단하면 재발이 흔하고, e항원의 소실률 또는 혈청전환율이 낮으며, 장기간의 투여를 요하고 장기간 투여중 약제 내성 변이형 바이러스의 출현으로 치료효과가 상실되는 문제점이 있다^{8, 11-15)}.

내성이 발생하면 HBV-DNA가 다시 양성이 되고 혈청 ALT치가 높아지는 경우가 많다. 이는 주로 내성 변이형의 증식에 의한 것인데 야생형에 비해 증식도가 낮고 경미한 증상만이 유발된다¹⁶⁾. 이 경우 라미부딘 투여를 중지하면 수 개월내에 변이형은 없어지나 야생형이 다시 증식하여 문제가 되고, 라미부딘을 재투여하면 변이형이 이전보다 빠르게 나타난다^{17, 18)}.

내성이 발생해도 내성이 발생하지 않은 경우보다 e항원 혈청전환율이 크게 떨어지지 않으므로, 간기능이 정상으로 유지되는 경우에는 일단 라미부딘을 계속 투여하고 경과관찰을 하자는 것이 일반적인 견해이다. 그러나 내성이 발생한 후 간기능 장애가 유발되는 경우에는 라미부딘을 계속 사용할지 또는 중단할지 여부는 아직 논란의 여지가 많고, 특히 급성 악화되는 경우는¹⁹⁾ 간부전의 위험이 있으므로 유의해야 하며 아데포비어 등의 다른 약제 투여를 고려해 볼 수 있다.

유럽 간연구회는²⁾ 라미부딘 내성 변이형이 발생한 경우 a) HBV-DNA와 혈청 ALT치가 라미부딘 투여전보다 더 높아지지 않으면 라미부딘을 계속 투여하거나 b) 간경변이 없으면 라미부딘을 중단하고 경과관찰하거나 c) 아데포비어로 교체할 수 있는데, 환자의 상태에 따라

세 가지 중 한 가지를 선택할 수 있다고 했다. 이 중 근래 국내에서도 처방이 가능한 아데포비어는 라미부딘 내성 변이형에 효과가 있다는 장점이 있으므로 필요한 경우에 중요한 해결책이 될 수 있을 것으로 기대한다.

(7) Adefovir dipivoxil (ADV 10 mg, 상품명 Hepsera)

Adefovir dipivoxil (bis-POM PMEAs; 이하 ADV)은 경구투여가 용이하도록 만든 adefovir의 전구체이다. 활성화된 세포내 대사물인 adefovir diphosphate는 AMP의 nucleotide 유도체로 DNA 사슬내로 dATP의 삽입을 경쟁적으로 차단하여 항바이러스작용을 나타내는데 다른 nucleoside 유도체들과 달리 약물 활성화 초기에 인산화 과정을 거치지 않는 nucleotide 유도체이다²⁰⁾.

역전사효소와 DNA 합성효소를 함께 억제하며 바이러스 DNA에 삽입되어 chain termination을 유도한다. 간세포 핵내의 cccDNA도 억제함으로써 보다 강력하게 작용하는 것으로 알려져 있고, NK cell과 알파 인터페론 생성을 자극하며 HBV core 항원에 대한 T세포 반응을 유도하는 등 면역 매개반응에도 관여한다고 알려져 있다²¹⁾. 세포내 반감기는 18시간으로 하루 1회 경구투여가 가능하며 만성 B형 바이러스성 간염에서 하루 투여용량은 10 mg 내지 30 mg이지만 30 mg 투여시 신독성이 문제가 되어²²⁾ 현재 10 mg을 사용하고 있다. HBV에 대한 항바이러스 작용은 매우 강하고 신속하다.

e항원 양성 및 음성 환자 모두 48주간 하루 10 mg 경구투여 후 신독성이 거의 없이 모든 군에서 바이러스 증식의 억제와 함께 생화학적 및 조직학적 효과가 입증되었고, 라미부딘 내성 변이형에도 효과가 우수한 것으로 확인된 약제이다^{23, 24)}. 국내에서도 사용승인을 받고 보험약가 고시를 기다리고 있으며 현재 처방이 가능하다. 그러나 문제점은 고가이고 신독성이 있다는 점이다.

1) e항원 양성이고 ADV로 처음 치료한 경우

① ADV 단독투여

만성 간염 환자들을 대상으로 ADV 10 mg과 위약을 48주간 투여한 결과 ADV 투약군에서 위약 대조군보다 통계적으로 유의한 조직학적 호전을 보였다(53% vs. 25%). e항원 소실률(혈청전환율)은 10 mg 투약군에서 24% (12%)로 대조군 11% (6%)보다 높았다. 투여 중 ADV 또는 라미부딘 내성 변이형은 발생하지 않았으며 10 mg의 용량에서 안전하고 효과적으로 작용하였으나

30 mg 투여시 신독성 등의 부작용들을 관찰할 수 있었다²³⁾.

현재 사용 중인 라미부딘과의 48주간 투여 비교시험에서는 e항원 혈청전환율이 라미부딘 16%, ADV는 12%로 차이가 없었고, 약 1년 반의 ADV 투여로 44%의 e항원 소실과 23%의 e항원 혈청전환율을 보였다²³⁾.

② 라미부딘과 ADV 병합투여

라미부딘 단독투여와 라미부딘과 ADV의 병합투여의 48주간 투여 비교시험에서는 혈청 ALT치의 정상화가 각각 70%, 48%이었고, HBV-DNA 호전은 유사했으며, 라미부딘 내성 변이형 발생률은 각각 20%, 2%이었다²⁵⁾. 즉 병합투여의 생화학 및 항바이러스 효과는 단독투여와 유사했으나, 병합투여시 라미부딘 내성 변이형 발생이 라미부딘 단독투여의 10% 정도로 낮은 결과를 보였다. 대개 장기간의 투여가 필요한 상황에서 내성 변이형 발생이 낮다는 것은 매우 의미가 있으므로 추후 장기간의 투여결과가 기대된다. 단 국내에서는 보험문제가 있어서 처음부터 병합투여하기에는 경제적인 부담이 될 것으로 생각된다.

2) e항원 음성이고 ADV로 처음 치료한 경우

① 1년간 투여

만성 간염환자들을 대상으로 10 mg과 위약을 48주간 투여하여 치료군에서 위약 대조군보다 의미있게 조직학적 호전을 보였다(64% vs. 33%). 혈청 ALT치 정상화와 HBV DNA 음성률도 상대적으로 상당히 높았다(각각 72% vs. 29%, 51% vs. 0%)²⁶⁾.

② 2년간 투여

2년간의 투여결과, 1년에는 ADV에 대한 내성 변이가 발생하지 않았고, 2년에 1.6%의 내성 변이가 발생하였으며, 투여 기간동안 혈청 ALT치와 HBV-DNA가 정상으로 유지되었다^{27, 28)}. 라미부딘 투여시 내성이 많이 발생하여 문제가 되는 것과는 비교가 되는 결과이다.

3) 라미부딘 내성 변이형 바이러스가 출현한 경우

비대상성 간경변을 대상으로 ADV 10 mg 투여에서 생화학적 및 HBV DNA 감소를 유도하였으며 Child-Pugh score도 호전되었다^{29, 30)}. 간이식 후 재발된 B형 간염에서도 48주간의 ADV 투여로 좋은 치료효과를 보였다³¹⁾.

① ADV 단독 또는 라미부딘과의 병합투여

ADV 단독투여와 ADV와 라미부딘과의 병합투여는

e항원 소실률(혈청전환율)이 각각 16% (11%), 17% (6%)로 유사한 효과를 보였다. 다만 라미부딘을 중지하고 바로 ADV 단독투여로 전환한 경우의 37%에서 급성 악화 소견을 보였는데³²⁾, 이는 라미부딘 내성 변이형에 대해서는 ADV가 효과적이거나, 라미부딘 중지 후 출현하는 야생형에 대한 ADV의 효과가 늦게 나타나는 것 때문으로 생각하고 있다. 이에 미국 간연구회³⁾는 특히 간경변 환자에서 급성 악화 후 발생할 수 있는 간부전을 우려하여 처음 2~3개월은 병합투여를 권하고 있다. 또한 HBV-DNA가 음성으로 유지될 때까지 병합투여를 하고 이후 ADV 단독투여로 전환하는 것도 하나의 방법이 될 수 있겠다.

이상의 결과로 ADV는 장기간의 라미부딘 사용 후 발생하는 라미부딘 내성 변이형에 대해서 효과적인 뿐 아니라, 구조식의 특이성으로 인해 ADV 자체에 대한 내성 바이러스의 출현이 매우 낮은 장점이 있다. 따라서 내성 변이형 발생이 특히 문제가 되는 간경변 환자나 e항원 음성인 경우에 도움이 될 수 있을 것으로 생각된다. 그러나 장기간 투여 시 발생할 수 있는 신독성과 안전성이 아직 확인되지 않은 문제점이 있고, 아직 국내에서 보험약가 고시가 되지 않았지만 고가라는 문제도 있다.

결 론

만성 바이러스성 간질환 환자의 현 상태를 정확히 확인하여 치료목표 및 경과관찰의 수위를 결정하는 것이 중요하고, 만성 간염에서 지속적인 간기능 장애가 있을 경우 일반적인 간장약보다는 전문적인 항바이러스제의 선택을 적극적으로 고려해야 할 것이다. 또한 항바이러스제의 장단점, 보험기준, 효과적인 투여대상, 투여방법 및 부작용 등을 숙지하고 잘 선택하여 최대한의 치료효과를 얻어야 할 것이다.

기존의 알파 인터페론과 라미부딘 이외에 마땅한 대안이 없었고, 라미부딘 내성 환자의 다수 출현이 문제가 되고 있는 국내에서 라미부딘 내성 환자에 대한 치료효과가 우수한 아데포비어의 등장은 의사나 환자 모두에게 기대를 갖게 한다. 그러나 장기간 투여에 따른 안전성이 우선 고려되어야 하므로 새로운 약제 출현에 대한 지나친 기대 및 남용보다는 환자의 상태에 따른 적절한 치료 원칙 하에 투여하는 것이 필요하다.

이러한 필요성에 대하여 대한 간학회에서는 B형 바이러스성 간질환의 치료 가이드라인 제정 위원회를 구

성하여 현재 적극적으로 활동 중이고, 조속한 시일 내에 국내 실정에 맞는 치료 가이드라인을 제정하여 B형 바이러스성 간질환 환자의 적절하고 효과적인 치료에 기여할 것으로 기대한다.

기존의 항바이러스제 이외에도 현재 임상시험 중인 항바이러스제로서 Entecavir, Clevudine, Ldt (Telbivudine), Pegylated interferon, FTC (Emtricitabine), LB80380, Tenofovir, Remofovir 등이 알려져 있고, 이러한 약제들의 임상시험이 종료되면 보다 더 다양한 선택과 효과적인 B형 간염 바이러스 치료를 할 수 있을 것으로 기대하지만, 또 한편으로는 어떠한 약제를 일차적으로 사용하는 것이 이상적인지 또는 여러 약제를 병합 투여하는 것은 어떨지에 대한 숙제를 풀어야 할 것이다.

REFERENCES

- 1) Yun-Fan Liaw, Nancy Leung, Richard Guan, George KK Lau, Ismail Merican. *Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: An update. J Gastroenterol Hepatol* 18:239-249, 2003
- 2) de Franchis R, Hadengue A, Lau G. *EASL international consensus conference on hepatitis B. Consensus statement. J Hepatol* 39:S3-S25, 2003
- 3) Anna S.F. Lok, Brian J McMahon. *Chronic hepatitis B: Update of recommendations. Hepatology* 39:857-861, 2004
- 4) Ryu SH, Chung YH, Choi MH, Kim JA, Shin JW, Jang MK, Park NH, Lee HC, Lee YS, Suh DJ. *Long-term additional lamivudine therapy enhances durability of lamivudine-induced HBeAg loss: a prospective study. J Hepatol* 39:614-619, 2003
- 5) Tassopoulos NC, Volpes R, Pastore G, Heathcote J, Buti M, Goldin RD, Hawley S, Barber J, Condeay L, Gray DF. *Efficacy of lamivudine in patients with hepatitis B e antigen-negative/hepatitis B virus DNA-positive(precore mutant) chronic hepatitis B. Hepatology* 29:889-896, 1999
- 6) Wong DK, Cheung AM, O'Rourke K. *Effect of alpha interferon treatment in patients with HBeAg positive chronic hepatitis B: a meta-analysis. Ann Intern Med* 119:312-323, 1993
- 7) Schiff ER. *Treatment algorithms for hepatitis B and C. Gut* 34(Suppl):S148-S149, 1993
- 8) Xiong X, Flores C, Yang H, Toole JJ, Gibbs CS. *Mutation in hepatitis B DNA polymerase associated with resistance to lamivudine do not confer resistance to adefovir in vitro. Hepatology* 28:1669-1673, 1998
- 9) Guan R, Lai CL, Leung NWY. *Efficacy and safety of*

- 5 years lamivudine treatment of Chinese patients with chronic hepatitis B. *J Gastro Hepatol* 16(Suppl): A60, 2001
- 10) Dienstag JL, Goldin RD, Heathcote EJ, Han HWL, Woessner M, Stephenson SL, Gardner S, Gray DF, Schiff ER. *Histological outcome during long-term lamivudine therapy. Gastroenterology* 124:105-117, 2003
 - 11) Lai CL, Chien RN, Leung NWY, Chang TT, Guan R, Tai DI, Ng KY, Wu PC, Dent JC, Barber J, Stephenson SL, Gray DF. *A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. N Engl J Med* 339:61-68, 1998
 - 12) Liaw YF, Leung NWY, Chang TT, Guan R, Tai DI, Ng KY, Chien RN, Dent J, Roman L, Edmundson S, Lai CL. *Effects of extended lamivudine therapy in Asian patients with chronic hepatitis B. Gastroenterology* 119:172-180, 2000
 - 13) Leung NWY, Lai CL, Chang TT, Guan R, Lee CM, Ng KY, Lim SG, Wu PC, Dent JC, Edmundson S, Condeay L, Chien RN. *Extended lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B enhances hepatitis B e antigen seroconversion rate: results after 3 years of therapy. Hepatology* 33:1527-1532, 2001
 - 14) Chang TT, Lai CL, Liaw YF. *Incremental increases in HBeAg seroconversion and continued ALT normalization in Asian chronic HBV patients treated with lamivudine for four years. Antivir Ther.* 5(Suppl):44, 2000
 - 15) Liaw YF. *Management of YMDD mutations during lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B. J Gastroenterol Hepatol* 17(Suppl):S333-S337, 2002
 - 16) Lai CL, Dienstag JL, Schiff E, Leung NWY, Atkins M, Hunt C, Brown N, Woessner M, Boehme R, Condeay L. *Prevalence and clinical correlates of YMDD variants during lamivudine therapy for patients with chronic hepatitis B. Clin Infect Dis* 36:687-696, 2003
 - 17) Das K, Xiong X, Yang H, Westland CE, Gibbs CS, Sarafianos SG, Arnold E. *Molecular modeling and biochemical characterization reveal the mechanism of hepatitis B virus polymerase resistance to lamivudine and emtricitabine. J Virol* 75:4771-4779, 2001
 - 18) Ono-Nita SK, Kato N, Shiratori Y, Masaki T, Lan KH, Carriho FJ, Omata M. *YMDD motif in hepatitis B virus DNA polymerase influences on replication and lamivudine resistance: a study by in vitro full-length viral DNA transfection. Hepatology* 29: 939-945, 1999
 - 19) Liaw YF, Chien RN, Yea CT. *Acute exacerbation and hepatitis B virus clearance after emergence of YMDD motif mutation during lamivudine therapy. Hepatology* 30:567-572, 1999
 - 20) Heijntink RA, De Wilde GA, Kruijning J. *Inhibitory effect of 9-(2-phosphoryl methoxyethyl)-adenine (PMEA) on human and duck hepatitis B virus infection. Antivir Res* 21:141-153, 1993
 - 21) Cooksley H, Chokshi S, Wedemeyer H. *Hepatitis B virus-specific T-cell reactivity during adefovir dipivoxil treatment: a multicenter, controlled study. J Hepatol* 36(Suppl):7, 2002
 - 22) Kearney B, Currie G, Knight W, Jain A, Ebrahimi R. *Development and evaluation of dosing guidelines for adefovir dipivoxil in patients with chronic hepatitis B and renal impairment. Hepatology* 36:638A, 2002
 - 23) Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Tong MJ, Sievert W, Shiffman ML, Jeffers L, Goodman Z, Wulfsohn MS, Xiong S, Fry J, Brosgart CL. *Adefovir Dipivoxil 437 Study Group. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. N Engl J Med* 348:808-816, 2003
 - 24) Marcellin P, Chang TT, Lim SG. *Adefovir dipivoxil results in a consistent and significant improvement in liver histology and clinical status regardless of baseline Knodell fibrosis score in patients with HBeAg+ chronic hepatitis B. Gastroenterology* 124(Suppl): A714, 2003
 - 25) Sung JY, Lai JY, Zeuzem S. *A randomized, double-blind phase II study of lamivudine compared to lamivudine plus adefovir dipivoxil for treatment naive patients with chronic hepatitis B: week 52 analysis. J Hepatol* 38(Suppl):25-26, 2003
 - 26) Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, Marcellin P, Lim SG, Goodman Z, Wulfsohn MS, Xiong S, Fry J, Brosgart CL. *Adefovir Dipivoxil 438 Study Group. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. N Engl J Med* 348: 800-807, 2003
 - 27) Angus P, Vaughan R, Xiong S, Yang H, Delaney W, Gibbs C, Brosgart C, Colledge D, Edwards R, Ayres A, Bartholomeusz A, Locarnini S. *Resistance to adefovir dipivoxil therapy associated with the selection of a novel mutation in the HBV polymerase. Gastroenterology* 125:292-297, 2003
 - 28) Hadziyannis S, Tassopoulos N, Heathcote J. *Two year results from a double-blind, randomized, placebo-controlled study of adefovir dipivoxil for presumed precore mutant chronic hepatitis B. J Hepatol* 38 (Suppl):143, 2003
 - 29) Perrillo R, Schiff E, Han H-W. *The addition of adefovir dipivoxil to lamivudine in decompensated*

- chronic hepatitis B patients with YMDD variant HBV and reduced response to lamivudine—preliminary 24 week results. Hepatology 34:349A, 2001*
- 30) Perrilo R, Hann HW, Mutimer D, Willems B, Leung N, Lee WM, Moorat A, Gardner S, Woessner M, Bourne E, Brosgart CL, Schiff E. *Adefovir dipivoxil added to ongoing lamivudine in chronic hepatitis B with YMDD mutant hepatitis B virus. Gastroenterology 126:81-90, 2004*
- 31) Schiff ER, Lai CL, Hadziyannis S. *Adefovir dipivoxil therapy for lamivudine-resistant hepatitis B in pre- and post-liver transplantation patients. Hepatology 38:1419-1427, 2003*
- 32) Peters M, Hann H-W, Martin P, Heathcote EJ, Buggisch P, Rubin R, Bourliere M, Kowdley K, Treppe C, Gray DF, Sullivan M, Kleber K, Ebrahimi R, Xiong S, Brosgart CL. *Adefovir dipivoxil alone or in combination with lamivudine in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. Gastroenterology 126: 91-101, 2004*