

만성 B형 간염 환자에서 엔테카비어의 단기 치료 효과

김 현 · 채희복 · 전원중 · 박선미 · 윤세진 · 은종렬* · 이현주*
충북대학교 의과대학 내과학교실, 영남대학교 의과대학 내과학교실*

The Short Term Efficacy of Entecavir Therapy in Chronic Hepatitis B

Hyun Kim, Hee Bok Chae, Won Joong Jeon, Seon Mee Park,
Sei Jin Youn, Jong Ryul Eun*, Heon Ju Lee*

*Department of Internal Medicine, College of Medicine and
Medical Research Institute, Chungbuk National University, Cheongju, Korea*

**Department of Internal Medicine, Yeungnam University
College of Medicine, Daegu, Korea*

—Abstract—

Background/Aims : Entecavir is a synthetic nucleoside analogue, cyclopentyl guanine nucleoside, which has a potent antiviral effect and the least viral breakthrough in hepatitis B virus (HBV) replication. Entecavir has been available in Korea since 2007 but there are few reports on its effects. The aim of this study was to evaluate the virological response (VR) and biochemical response (BR) to entecavir in HBV patients at 3, 6 and 9 months after treatment with entecavir.

Materials and Methods : Thirty-three chronic hepatitis B patients who took entecavir for at least 9 months were enrolled. We investigated VR and BR by retrospectively reviewing medical records. Patients who satisfied the following criteria were chosen: 1) initial alanine aminotransferase (ALT) levels = 1.5upper limit of normal (ULN) and 2) initial HBV DNA levels = 5 log₁₀ copies/ml. We measured ALT levels every 3 months until month 9. HBV DNA was measured every 2 or 3 months by polymerase chain reaction (PCR) method.

Results : Most patients taking entecavir showed good BR (ALT < 40 IU/L). The BR rates were 61%, 73% and 67% at months 3, 6 and 9, respectively. VR (HBV DNA < 5 log₁₀

copies/ml or 2 log lower than initial HBV DNA) rates were 82%, 91% and 91% at months 3, 6 and 9, respectively. Undetectable HBV DNA (HBV DNA < 4 log₁₀ copies/ml) rates were 49%, 73% and 85% at months 3, 6 and 9, respectively. Two patients presented with virological breakthrough without adverse effects until month 9.

Conclusions : Entecavir showed good BR and VR from month 3 and these effects continued through the 9-month observation period. This suggests that entecavir is also a good choice for the first line treatment of chronic hepatitis B (CHB). Further studies are needed to determine the long-term efficacy and drug resistance of entecavir in Korean CHB patients.

Key Words: Entecavir, Hepatitis B virus, Alanine aminotransferase

서 론

만성 B형 간염은 전세계적으로 3억 5천만 명 이상이 감염되어 있는 것으로 추정되며, B형 간염과 관련된 합병증인 간경변, 간세포암종 때문에 매년 50만 명에서 120만 명 정도가 사망한다고 알려져 있다.^{1,2)} B형 간염 바이러스 감염 이후 만성 B형 간염으로 이행되는 위험률은 주산기 감염 시 90%, 유년기 감염 시 20%, 성인에서 감염 시 1% 미만인 것으로 보고되고 있다. 급성 간염으로부터 회복된 환자에서도 10년이 지난 후에도 잠복감염의 형태로 남아 있을 수 있기 때문에 항암치료 및 면역억제제 치료를 받고 난 뒤에 B형 간염 바이러스가 재활성화 되는 사례보고가 있다.³⁾ 면역능력은 선천적으로 결정되는 것이어서 가역적이 아니므로 논외로 하고, 바이러스 개체수(viral load)는 의사가 항바이러스제를 적절히 사용하여 최대한 억제할 수 있다. B형 간염 바이러스 감염에서 간세포의 염증완화, 간경변, 간세포암종의 발생억제, 생존율 향상 등의 치료목표가 이제는 가능한 일이 되었다.⁴⁾ 현재까지 알려진 치료약제로는 인터페론 알파, 페그인터페론 알파,

라미부딘, 아데포비어, 엔테카비어, 클레부딘, 텔비부딘, 테노포비어, 엠트리시타빈 등이 있다. 이들 약제 중 엔테카비어는 2007년 3월 이후 우리나라에서 처방이 가능하게 되어, 만성 B형 간염환자 치료에 사용하고 있으며, 효능 면에서 우수할 뿐만 아니라 다른 약제에 비해 약제 내성의 빈도가 현저하게 낮은 장점을 가지고 있는 것으로 알려져 있다. B형 간염 바이러스 DNA 중합효소 (polymerase)를 선택적으로 억제하는 엔테카비어는 cyclopentyl guanosine 유사체로, *in vitro* 및 동물실험, 만성 B형 간염 환자에서 강력한 B형 간염 바이러스 억제 효과를 가지고 있다.⁵⁻⁸⁾ 엔테카비어와 라미부딘의 효과를 비교한 연구에 의하면 엔테카비어가 효능 면에서 라미부딘 보다 우수하며, 약제의 안정성 및 부작용은 라미부딘과 유사한 결과를 보여주고 있다. 그러나 위의 임상연구의 성격이 우리나라와 같이 HBV 유전자형이 대부분 C형인 지역에서도 동일한 지는 아직 조사된 바 없다. 주지하다시피 C형은 다른 형에 비해서 hepatitis B e antigen (HBeAg)의 혈청전환이 어렵고, 간경변증 및 간세포암종으로의 진행이 빠른 것으로 알려져 있다.⁹⁾ 이에 본 연구

에서는 충북대학교 병원과 영남대학교 병원
에서 엔테카비어로 치료받은 만성 B형 간염 환
자의 9개월 간 생화학적 반응 및 바이러스학적
반응을 관찰하여 엔테카비어의 효능을 외국의
연구 결과와 비교하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

본 연구는 2006년 11월 이후 충북대학교 병
원과 영남대학교 병원에서 만성 B형 간염으로
내원한 환자들을 대상으로 진행되었다. 환자들
은 16세 이상, hepatitis B surface antigen
(HBsAg) 양성, 치료 전 alanine aminotransferase
(ALT)가 정상 상한치의 1.5배 이상, initial HBV
DNA가 $5 \log_{10}$ copies/ml 이상, 적어도 9개월
이상 엔테카비어로 치료받은 환자들을 골라 후
향적 분석을 실시하였다. 이들 중에서 hepatitis
C virus (HCV), human immunodeficiency
virus (HIV)가 동반되어 감염된 경우, 만성 B
형 간염 이외의 다른 간질환이 있는 경우, B형
간염 바이러스에 영향을 줄 수 있는 엔테카비
어 이외의 다른 항바이러스 약물을 복용하고
있는 경우는 제외하였다.

2. 연구 방법

선별된 33명의 만성 B형 간염 환자를 대상
으로 전혈 검사, 간기능 검사 (ALT), B형 간
염 바이러스 표지자 중 HBeAg, anti-HBe, B
형 간염 바이러스 DNA 검사가 매 3개월 마다
9개월까지 시행되었으며, 이와 함께 환자의 임
상 자료는 의무기록을 참고하였다. 환자들은
모두 엔테카비어 0.5 mg을 하루에 1회 공복
시 경구 복용하였다. B형 간염 바이러스 DNA

는 polymerase chain reaction (PCR)(Sam
Kwang medical laboratories or Seoul Medical
Science Institute, Seoul, Korea) 방법으로 측
정하였다. 이러한 결과들을 통해서 엔테카비어
치료에 대한 생화학적 반응 및 바이러스학적
반응을 조사하였다. 생화학적 반응은 ALT가
40 IU/L 미만으로 감소한 경우로 정의하였으
며, 바이러스학적 반응은 B형 간염 바이러스
DNA 수치가 $5 \log_{10}$ copies/ml 미만이거나 치
료 전보다 2이상 감소된 경우로 정의하였고, B형
간염 바이러스 DNA의 비검출율 (undetectable
rate)은 $4 \log_{10}$ copies/ml 미만으로 정의하였
다. 본 연구에서 조사한 항목은 생화학적 반응,
바이러스학적 반응, B형 간염 바이러스 DNA
비검출율 그리고 HBeAg 혈청소실율이었다.
약제투여와 관련된 부작용들로서 두통, 복통
및 상기도 감염 증세 등이 생겼는지를 함께 조
사하였다.

3. 통계 분석

통계처리는 SPSS (version 15.0; SPSS,
Chicago, IL, USA)를 이용하였고, 연속변수는
평균값±표준편차로 표시하였다.

결 과

1. 환자군의 특징

이번 연구 분석에는 33명의 만성 B형 간염
환자들이 포함되었고, 모든 환자는 엔테카비어
0.5 mg을 하루에 한 번 투여 받았다. 대상 환
자의 연령은 46 ± 13 세였으며, 남자 환자는 26명
(79%), 여자 환자는 7명 (21%)이었다. ALT는
 164 ± 163 IU/L이었고, ALT가 정상 상한치의 5
배가 넘는 경우는 6명 (18%)이었다. 평균 B형

Table 1. Initial characteristics of enrolled patients

Characteristics	Values	Units
Mean age ± SD	46±13	year
Male : Female	26(79):7(21)	No.(%)
Mean ALT ± SD	164±163	(IU/L)
Patients with ALT > 5*ULN	6(18)	No.(%)
Mean HBV DNA ± SD	7.0±1.4	Log ₁₀ copies/ml
HBeAg-positive patient	23(70)	No.(%)
HBeAg-negative patient	10(30)	No.(%)
Previous anti-HBV therapy patient	12(36)	
Lamivudine	7(21)	No.(%)
Adefovir	5(15)	

ALT; alanine aminotransferase, ULN; upper limit of normal.

간염 바이러스 DNA는 7.0±1.4 log₁₀ copies/ml, HBeAg이 양성인 환자는 23명 (70%), HBeAg이 음성인 환자는 10명 (30%)이었다. 이전에 B형 간염으로 치료받았던 환자는 12명 (36%) 이었고, 이들 중에서 본 연구에 등록되기 전에 이미 라미부딘으로 치료 받은 환자는 7명 (21%), 아데포비어로 치료받은 환자는 5명 (15%)이었다 (Table 1).

2. 생화학적 반응과 바이러스학적 반응

1) 생화학적 반응

생화학적 반응은 ALT 수치가 40 IU/L미만 인 경우로, 각각의 기간별로 생화학적 반응을

관찰하였다. 3개월째는 20명 (61%), 6개월째는 24명 (73%), 9개월째는 22명 (67%)의 환자에서 생화학적 반응을 보였다 (Table 2). 평균 ALT 수치는 3, 6, 9개월에 각각 42±31 IU/L, 31±18 IU/L, 35±21 IU/L이었다 (Fig. 1). 한편 9개월째 생화학적 반응 결과가 6개월째 성적에 비교하여 오히려 감소하였는데, 두 환자에서 항바이러스제 치료 후 6개월 까지 ALT가 감소하는 양상을 보였으나, 6개월에서 9개월에 일시적으로 ALT가 25에서 41 IU/L, 23에서 86 IU/L로 상승된 소견을 보였으나, 이들 모두 9개월에서 12개월에 ALT가 41에서 16 IU/L, 86에서 35 IU/L로 감소하는 양상을 보였다. 이

Table 2. Biochemical and virological response during entecavir treatment in HBV hepatitis patients

HBV hepatitis (Patient No.)	Response criteria	3 months	6 months	9 months
			Patient No.(%)	
	ALT < 40 (IU/L)	20(61)	24(73)	22(67)
HBV hepatitis (33)	HBV DNA < 5 log ₁₀ copies/ml or 2 log lower than initial HBV DNA	27(82)	30(91)	30(91)
	HBV DNA < 4 log ₁₀ copies/ml	16(49)	24(73)	28(85)

These results account for number and percent of total efficacy.

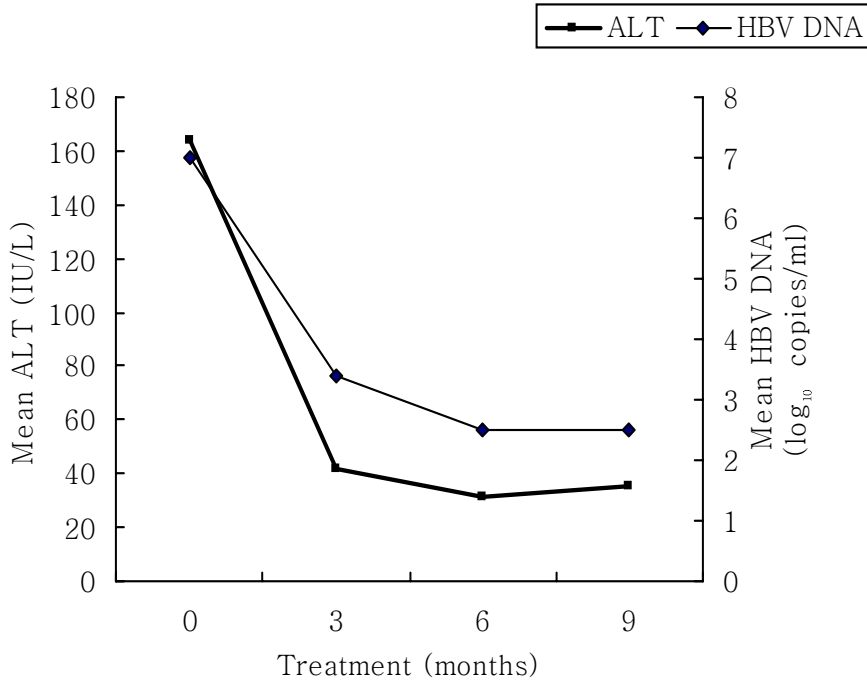


Fig. 1. Mean ALT levels and mean HBV DNA levels during entecavir treatment. Serum HBV DNA titer was determined by PCR assays.

들 중 한 명은 만성 신부전이 동반된 환자였으며, 다른 한 명은 알코올중독자였던 특징 외에 다른 약물 복용 및 동반 질환 등의 소견은 없었다.

2) 바이러스학적 반응

바이러스학적 반응은 B형 간염 바이러스 DNA를 PCR 방법으로 측정하였다. 모든 대상 환자에서 시행하였으며, 3개월째 바이러스학적 반응은 27명 (82%), 6개월째는 30명 (91%), 9개월째는 30명 (91%)이었다 (Table 2). B형 간염 바이러스 평균 DNA 수치는 각 기간별로 3.4 ± 2.1 , 2.5 ± 1.8 , 2.5 ± 1.8 log₁₀ copies/ml이었다 (Fig. 1). B형 간염 바이러스의 비검출율은 4 log₁₀ copies/ml 미만으로 정의하여, 3개월째는 16명 (49%), 6개월째는 24명 (73%), 9개월째는

28명 (85%)이었다 (Table 2).

3) HBeAg 유무에 따른 아군별 (subgroup) 분석

HBeAg 유무에 따른 아군별 분석 결과에서 생화학적 반응을 나타낸 비율은 나타낸 비율은 HBeAg 양성인 군에서 3개월째 61%, 6개월째 70%, 9개월째 65%를 차지하였으며, HBeAg 음성인 군에서는 각각 60%, 80%, 70%를 보였다. 바이러스학적 반응은 HBeAg 양성인 군에서 각각 83%, 87%, 87%였고, HBeAg 음성인 군에서는 각각 80%, 100%, 100%를 보였으며, B형 간염 바이러스 DNA 비검출율은 HBeAg 양성인 군에서 각각 43%, 70%, 78%를 보였고 HBeAg 음성인 군에서는 각각 60%, 80%, 100%를 보였다 (Table 3). 또한 HBeAg이 양성

Table 3. Biochemical and virological response during entecavir treatment in HBV hepatitis patients

HBeAg (Patient No.)	Response criteria	3 months	6 months Patient No.(%)	9 months
Positive (23)	ALT < 40 (IU/L)	14(61)	16(70)	15(65)
	HBV DNA < 5 log ₁₀ copies/ml or 2 log lower than initial HBV DNA	19(83)	20(87)	20(87)
	HBV DNA < 4 log ₁₀ copies/ml	10(43)	16(70)	18(78)
	HBeAg loss and the appearance of HBe antibody	1(4)	4(17)	5(22)
Negative (10)	ALT < 40 (IU/L)	6(60)	8(80)	7(70)
	HBV DNA < 5 log ₁₀ copies/ml or 2 log lower than initial HBV DNA	8(80)	10(100)	10(100)
	HBV DNA < 4 log ₁₀ copies/ml	6(60)	8(80)	10(100)

인 환자 군에서 HBeAg 혈청소실율을 조사한 결과 3개월째 1명 (4%), 6개월째 4명 (17%), 9개월째 5명 (22%)이었다 (Table 3).

4) 1차 무반응자 (primary non-responder) 엔테카비어 치료에 대한 1차 무반응자는 3

명 (9%)으로 나타났다. 3명의 무반응자 중 첫 번째 환자는 뉴클레오사이드 초치료 환자 (nucleoside naive patient)였으며, 두 번째 환자는 라미부딘 내성 환자, 세 번째 환자는 아데포비어 사용 중 혈중 크레아틴 수치가 상승 하여 아데포비어에서 엔테카비어로 바꾸어 치

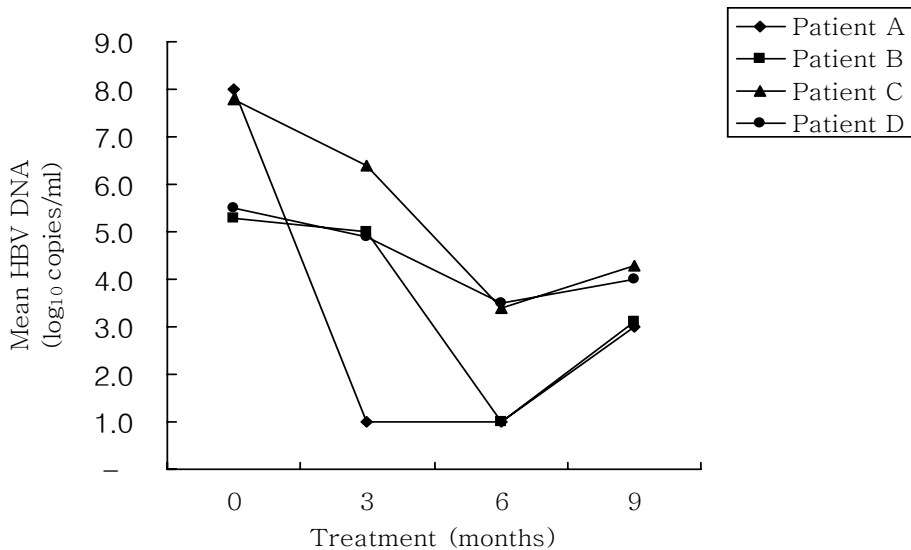


Fig. 2. HBV DNA levels during entecavir treatment in four patients with virological breakthrough and virological blip.

Table 4. Characteristics of primary non responders

Primary non-responder	characteristics
Patient 1	Nucleoside naive patient
Patient 2	Lamivudine resistant patient
Patient 3	Azotemia due to adefovir and no adefovir resistance

The number of primary non-responders were three(9 percent).

료한 환자였다 (Table 4).

5) 치료 도중 바이러스 역가가 상승된 환자
엔테카비어 치료 도중 바이러스 역가의 상승을 보인 경우는 4명으로 치료 6개월까지는 감소하다가 9개월째 바이러스 DNA 역가가 상승하였다. 이들 중 2명 (6%)에서 B형 간염 바이러스 DNA의 log₁₀ copies/ml 값이 1.0에서 3.0, 1.0에서 3.1로 최저치보다 10배 이상 상승하는 바이러스 돌파현상 (virological breakthrough)을 보였으며, 2명 (6%)은 혈청 B형 간염 바이러스 DNA가 10배 미만으로 상승하여 바이러스 블립 (blip) 현상으로 분류하였다 (Fig. 2).

3. 안정성 및 약제 부작용

엔테카비어 사용 도중 약제와 관련된 어떠한 부작용도 관찰되지 않았다. 엔테카비어 치료 중 ALT 수치가 반등 상승되는 경우는 2명에서 관찰되었으나, 이후 감소하는 양상을 보였으며, 간암 발생 및 간 질환 관련 사망 혹은 간질환과 무관한 다른 원인의 사망도 없었다.

고 찰

본 연구에서 3개월째 생화학적 반응은 61%, 6개월째 73%, 9개월째 67%를 보였으며, 바이

러스학적 반응은 3개월째 82%, 6개월째 91%, 9개월째 91%를 보였다. Colonna의 연구에서 48주째 바이러스학적 반응이 67%라는 성적과는 기간이 동일하지 않아서 직접 비교하기는 어렵다고 하더라도 3, 6, 9개월 변화의 추세로 볼 때 본 연구의 12개월째 바이러스학적 반응도 Colonna의 연구 결과와 비슷할 것으로 예상된다.¹⁰⁾ 본 연구에서 바이러스학적 반응을 살펴보면 6개월과 9개월째 B형 간염 바이러스 DNA 상용로그 값이 2.5로 같았다. 2명의 환자에서 바이러스 돌파현상이 관찰되었지만, 비검출율은 6개월째 73%에서 9개월째 85%로 점차 상승하는 추세이다. 2명의 환자에서 관찰된 바이러스 돌파현상의 임상적인 의의를 알아보기 위해서 엔테카비어 약제내성 유전자 돌연변이를 조사할 예정이며, 이들 중 한 환자에서 9개월에 ALT의 증가 소견을 보여 ALT의 변화 양상을 조사할 예정이다. 약제 부작용은 9개월 관찰기간 동안 한 건도 관찰되지 않았다.

만성 B형 간염 환자에서 라미부딘의 1년 치료성적은 HBeAg 양성인 환자 군에서 ALT 정상화율 50~72%, 바이러스 비검출율 30% 정도, HBeAg 혈청전환율 16~21%, HBeAg 혈청소실률이 17~35% 정도¹¹⁻¹⁶⁾이며, HBeAg 음성인 환자 군에서는 ALT 정상화율 60~80%, 바이러스 비검출율 60~89%, 조직 소견이 호전된 율이 60% 정도이다.^{17, 18)}

HBeAg 양성인 환자를 대상으로 한 우리나라의 연구에서 라미부딘의 1년 치료성적은 ALT 정상화율 83%, 바이러스 비검출율 93%, 5년간 누적 HBeAg 혈청전환율은 1년, 2년, 3년, 4년, 5년째 각각 22.9%, 44.2%, 58.6%, 67.7%, 70.9%였으나, 4년간 누적 바이러스 돌파현상율은 1년, 2년, 3년, 4년째 각각 8.2%, 41.7%, 55.7%, 64.8%였다.¹⁵⁾ 북미의 한 연구에서 HBeAg 양성인 환자 군을 48주간 엔테카비어 혹은 라미부딘으로 치료하여 양 군의 효과를 비교하였을 때 엔테카비어 치료 군에서 조직학적 호전 72%, 바이러스 비검출율 67%, ALT 정상화율 68%로 라미부딘 치료 군의 성적보다 우수하였다.¹⁹⁾ HBeAg 음성인 환자 군에서도 HBeAg 양성 환자 군에서와 같은 연구 방법으로 조사하여 양 군의 치료 성적을 비교한 결과, 엔테카비어 치료 군에서 조직소견 호전 70%, 바이러스 비검출율 67%, ALT 정상화율 78%이었다.¹⁰⁾ 본 연구에서 엔테카비어 치료에 대하여 1차 무반응자들 중 2명은 라미부딘 및 아데포비어 치료를 받다가 내성 및 부작용 때문에 엔테카비어 치료로 전환한 환자들이었다. 라미부딘 내성 환자 군에서 엔테카비어 내성의 빈도가 높다는 연구 보고는 있었지만,²⁰⁾ 라미부딘 내성 환자 군에서 엔테카비어에 대한 1차 무반응자에 관한 연구결과는 아직까지 드문 실정이다.

Colonna 등에 의하면 엔테카비어의 48주간 단기 연구결과에서는 무반응자가 항바이러스 치료경험이 없었던 군에서 1.2%, 라미부딘 내성이 있는 군에서는 15%로 알려져 있다.¹⁰⁾ 최근 발표된 초치료 환자에 대한 엔테카비어 4년 누적 내성율은 0.8%로 매우 낮게 보고되고 있다.¹⁰⁾ 그러나 엔테카비어 내성율을 알아보기

위한 ETV-901 연구의 3년 코호트 환자들에게 투여된 약의 용량이 처음 1년, 2년과는 다르게 1 mg 이었는데 이는 라미부딘 내성환자를 위한 용량으로서 이러한 증량의 효과가 억제내성에 어떠한 영향을 미칠지는 아직까지 알려지지 않았다. 또한 ETV-901 연구에 등록된 환자들 중에는 1년, 2년 코호트에서 무반응자로 분류된 27명 중 오직 21명 만이 3년째 연구에 등록되어 있다. 엔테카비어 내성이 4년 동안 전체 환자 354명 중에서 단지 2명에 불과하였다는 점을 고려해 볼 때 무반응군 6명의 탈락률은 전체 내성율에 큰 영향을 끼칠 수 있는 수치이기 때문에 탈락된 6명의 내성여부는 매우 중요하다고 생각된다.²¹⁾ 앞으로 엔테카비어의 효과에 관한 장기성적, 내성율 등을 알기 위한 추가적인 연구가 더 필요할 것으로 생각된다.

요 약

충북대학교 병원과 영남대학교 병원에서 만성 B형 간염으로 내원한 환자를 대상으로 9개월 동안 엔테카비어를 투약한 뒤 그 치료성적을 조사하여 본 결과 외국 연구의^{6, 7)} 성과 유사하게 생화학적 반응에서 3개월째는 20명 (61%), 6개월째는 24명 (73%), 9개월째는 22명 (67%), 바이러스학적 반응에서 3개월째 바이러스학적 반응은 27명 (82%), 6개월째는 30명 (91%), 9개월째는 30명 (91%), 바이러스 비검출율에서 3개월째는 16명 (49%), 6개월째는 24명 (73%), 9개월째는 28명 (85%)로 우수한 치료성적을 보여주었다. 치료 9개월째 바이러스 돌파현상은 2명에서 관찰되었다. 결론적으로 엔테카비어는 만성 B형 간염 환자에서 이전의 다른 뉴클레오사이드 유도체보다 좋은 치료효

과 및 낮은 내성 발현율을 보이고 있다.

참 고 문 헌

1. Hepatitis B: fact sheet WHO/204. Geneva: World Health Organization, October 2000.
2. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat* 2004 Mar;11(2):97-107.
3. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:507-39.
4. Liaw Y-F, Leung N, Guan R, Lau GK, Merican I. Asian-Pacific consensus Statement on the management of chronic hepatitis B: an update. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:239-45.
5. Innaimo SF, Seifer M, Bisacchi GS, Standring DN, Zahler R, Colonna RJ. Identification of BMS-200475 as a potent and selective inhibitor of hepatitis B virus. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:1444-8.
6. Chang TT, Gish RG, de Man R, Gadano A, Sollano J, Chao YC, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006;354:1001-10.
7. Lai CL, Shouval D, Lok AS, Chang TT, Cheinquer H, Goodman Z, et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006;354:1011-20.
8. Lampertico P. Entecavir versus lamivudine for HBeAg positive and negative chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2006;45:457-60.
9. Fung SK, Lok AS. Hepatitis B virus genotypes: Do they play a role in the outcome of HBV infection? *Hepatology* 2004;40:790-2.
10. Colonna RJ, Rose RE, Pokornowski K, Baldick CJ. Four year assessment of entecavir resistance in nucleoside naïve and lamivudine refractory patients[abstract]. *J Hepatol* 2007; 46:S294.
11. Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL, Perrillo RP, Hann HW, Goodman Z, et al. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. *N Engl J Med* 1999;341:1256-63.
12. Leung NW, Lai CL, Chang TT, Guan R, Lee CM, Ng KY, et al. Predictive factors and efficacy of lamivudine treatment in chronic hepatitis B infection *Hepatology* 2001;33:1527-32.
13. Park NH, Shin JW, Park JH, Bang SJ, Kim DY, Joo KR, Kim DH. Predictive factors and efficacy of lamivudine treatment in chronic hepatitis B infection. *Korean J Gastroenterol* 2003;42:303-12.
14. Lok AS, Lai CL, Leung N, Yao GB, Cui ZY, Schiff ER, et al. Long-term safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2003;125:1714-22.
15. Yoon SK, Jang JW, Kim CW, Bae SH, Choi JY, Choi SW, et al. Long-term results of lamivudine monotherapy in Korean patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B: response and relapse rates, and factors related to durability of HBeAg seroconversion. *Intervirology* 2005;48:341-9.
16. Dienstag JL, Goldin RD, Heathcote EJ, Hann HW, Woessner M, Stephenson SL, et al. Histological outcome during long-term lamivudine therapy. *Gastroenterology* 2003;124:105-117.
17. Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV, Dimou E, Laras A, Papaioannou C. Efficacy of long-term lamivudine monotherapy in patients with hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2000;32:847-51.
18. Santantonio T, Mazzola M, Iacovazzi T, Miglietta A, Guastadisegni A, Pastore G.

- Long-term follow-up of patients with anti-HBe/HBV DNA-positive chronic hepatitis B treated for 12 months with lamivudine. *J Hepatol* 2000;32:300-6.
19. Sherman M, Yurdaydin C, Sollano J, Silva M, Liaw Y, Cianciara J, et al. Entecavir is superior to continued lamivudine for the treatment of lamivudine refractory HBeAg(+) chronic hepatitis B: results in Phase III study ETV-026[abstract]. *Hepatology* 2004;40:Suppl 1:664A.
20. Yang H, Qi X, Sabogal A, Miller M, Xiong S, Delaney WE 4th. Cross-resistance testing of next-generation nucleoside and nucleotide analogues against lamivudine resistant HBV. *Antivir Ther* 2005;10:625-33.
21. Colonna RJ, Rose RE, Pokornowski K, Baldick CJ, Kleszczewski K, Tenney D. At three years shows high barrier to resistance is maintained in entecavir-treated nucleoside naive patients while resistance emergence increases over time in lamivudine refractory patients[abstract]. *Hepatology* 2006;44:Suppl 1:229A.