

# 治療慢性B型肝炎的類核苷(酸)藥物

曾嶽元<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>國泰綜合醫院病理暨檢驗醫學部，台北，台灣

<sup>2</sup>輔仁大學醫學系，台北，台灣

## 摘要

使用類核苷(酸)藥物(nucleos(t)ide analogues; NAs)來治療慢性B型肝炎時，應考慮病人的情況，例如肝指數、病毒量、病毒基因型、肝臟受損的程度。一般而言，entecavir和tenofovir為初次治療的首要選擇。抗病毒藥物治療之所以會失敗，最重要的原因就是抗藥性的出現。使用抗病毒藥物的時，如果出現病毒突變，那麼病毒就會快速地增加其複製，最後導致組織學上的惡化以及肝功能指數丙氨酸轉胺酶(alanine aminotransferase; ALT)的上升。因此，非常重要的一點是，在治療中若能夠早期偵測突變的HBV病毒，如此才有可能改善長期的預後。(生醫2015;8(1):47-56)

關鍵字：類核苷(酸)藥物(nucleos(t)ide analogues; NAs)、血清轉換(seroconversion)、病毒抗藥性、病毒突變

## 前言

慢性B型肝炎的治療目標就是抑制病毒的複製，以清除HBsAg或達到HBeAg血清轉換(seroconversion)。目前有多種用於治療慢性B型肝炎的類核苷(酸)藥物(nucleos(t)ide analogues; NAs)，包括lamivudine (LAM)、telbivudine (LdT)、clevudine、entecavir (ETV)、adefovir (ADV)、tenofovir disoproxil

(TDF)。我們必須充份了解這些藥物的特性與其限制，才知道如何作出適當的選擇、因應抗藥性的發生，進而得到最好的治療結果。有鑒於此，本篇文章對類核苷(酸)藥物作一回顧。

## Lamivudine

Lamivudine (LAM) (商品名為「干安能」，

通訊作者：曾嶽元 教授

電話：886-2-2690-7965 ext 2518

傳真：886-2-2691-9800

地址：106 台北市仁愛路四段280號 病理暨檢驗醫學部

電子郵件：jeffbucknell@gmail.com

Zeffix) 是NAs中第一個被核准的口服抗B型肝炎病毒藥物。幾年前有一個研究指出，在使用LAM四星期後如果HBV DNA值低於 $4\log_{10}$ 拷貝/毫升，那麼可以預測病人會有理想的治療效果，也就是說，亦即HBV DNA變成測不到、HBeAg出現血清轉換、以及丙氨酸轉胺酶 (alanine aminotransferase; ALT) 值正常化<sup>1</sup>。相反地，在使用LAM六個月後，如果HBV DNA值  $\geq 3\log_{10}$ 拷貝/毫升，那麼病人有63.2%的機會出現抗藥性<sup>2</sup>。此外，以LAM治療HBeAg陰性的病人，如果在24個星期的時候HBV DNA值出現早期的下降，那麼也可以預測病人會有長期的治療效果。因此，以LAM治療的病人如果無法達到這個早期的目標，就應該考慮加上其它的藥物，例如ADV、TDF或干擾素。

當LAM作為HBeAg陽性病人第一線藥物時，只能用在低HBV DNA基礎值的情況下。因為有許多研究指出，較高的HBV DNA基礎值是病毒量爆發 (virological breakthrough) 最重要的因素<sup>3-6</sup>。譬如，如果病人的HBV DNA值超過 $6.6\log_{10}$ 拷貝/毫升，那麼使用LAM單一療法在第1年的時候有19%的機會出現病毒量爆發，在第2年的時候有45%的機會出現病毒量爆發；相反地，如果病人的HBV DNA值少於 $6.6\log_{10}$ 拷貝/毫升的話，那麼在第1年的時候只有6.7%的機會出現病毒量爆發，而在第2年的時候也只有18%的機會出現病毒量爆發<sup>3</sup>。不過， $6.6\log_{10}$ 拷貝/毫升是否為一個理想的閾值，可能還需要更多的研究來證實。

由於出現抗藥性的機會太高，LAM的臨床使用性顯然相當的受限。例如，使用LAM 5年後，有60%

到70%出現抗藥性（亦即所謂的病毒YMDD突變種）<sup>7,8</sup>，所以LAM不是治療慢性B型肝炎病人的第一線藥物。不過，目前認為LAM可和ADV或TDF合併使用於肝臟硬化的病人<sup>9</sup>。

對於 LAM 造成的rtM204V/I突變，可考慮合併使用ADV與LAM，或單獨使用ADV來治療<sup>10</sup>。如此而產生的ADV抗藥性在一年後可高達18%，而五年後更可高達65.6%<sup>11,12</sup>。研究發現，對於LAM抗藥性而使用ADV 15個月，進而產生ADV抗藥性的病人，若以TDF作為救援治療，可看到強力的病毒抑制性。例如95%的案例其HBV DNA竟然可低於400拷貝/毫升<sup>13</sup>。相反的，對於LAM造成的rtM204V/I突變，如果改用每天1mg的ETV來治療LAM造成的突變，那麼五年後會有51%出現ETV的抗藥性，43%出現病毒反彈<sup>14</sup>。此外，當LAM抗藥性出現於肝功能失調之病人的時候，可將聚乙二醇化干擾素 (pegylated interferon) 作為救援治療。

## Adefovir

Adefovir (ADV) (商品名為「干適能」，Hepsera) 是dAMP的無環類似物。曾經有一個西班牙的研究指出，以ADV治療病人的時候，如果出現早期的病毒學反應（亦即HBV DNA值在第六個月的時候下降 $\geq 4\log_{10}$ IU/毫升），那麼HBV DNA在第12個月的時候可變得測不出來；相反地，沒有出現早期病毒學反應的病人，只有5%的機會是測不到HBV DNA<sup>15</sup>。另一個在中國的研究則發現，第24個星期的HBV DNA值 ( $< 1000$ 拷貝/毫升和  $\geq 1000$ 拷貝/毫升相比較) 和第48個星期的病毒學反應關係密切<sup>4</sup>。

有一個研究比較ADV和ETV的兩年療效<sup>16</sup>，結果發現在HBeAg陽性的病人中ADV的效果不如ETV，然而在HBeAg陰性的病人中，ADV和ETV的生化和病毒學效果是相似的。因此，ADV應該用於HBeAg陰性且HBV DNA基礎值較低的病人。對於以ADV單一療法治療的HBeAg陽性病人，如果在第48個星期的時候HBV DNA值 $\geq 4 \log_{10}$ 拷貝/毫升的話，那麼合併使用LAM和ADV，能夠在24個星期後使HBV DNA值顯著的下降<sup>17</sup>。對於ADV療效次佳的病人，改用LAM和ADV或是LdT和ADV都可以有效的使HBV DNA值下降。但是，LdT和ADV的組合比起LAM加ADV更容易出現HBeAg血清轉換<sup>18</sup>。

ADV對於野生型和YMDD突變種的HBV都有效。HBeAg陽性和陰性的病人對ADV的治療都有病毒學和生化學的反應<sup>19,20</sup>。對LAM有抗藥性的病毒，使用ADV可出現病毒學上的改善，不管是單獨使用此藥或是和LAM合併使用都是如此<sup>10,21</sup>。由於ADV的藥效不如ETV和TDF<sup>22</sup>，而且還具有腎毒性<sup>23</sup>，所以目前的用藥指引並不建議將ADV列為第一線藥物。

HBeAg陰性的慢性B型肝炎病人在接受ADV單一藥物48星期的治療後，於一年後觀察發現，沒有病人出現ADV之抗藥性，但是五年後卻有29%的病人出現抗藥性<sup>23</sup>。顯然，長期ADV使用還是會造成抗藥性。ADV的抗藥性乃因HBV聚合酶D域之rtN236T突變或是B域之rtA181T/V突變所造成。目前的看法是，在ADV療效次佳的時候可加上LAM、LdT和ETV。理論上，也可以ADV加上干擾素或完全改用干擾素。最近有研究指出，ADV療效次佳或使用ADV後出現病毒學反彈者，可用TDF單一療法

而得到良好效果。不過，對於有ADV抗藥性者，如果使用TDF單一藥物還是無法完全壓抑病毒，那麼應考慮合併使用TDF和其他的NAs藥物<sup>24</sup>。這是否有效還需進一步研究來證實。

## Telbivudine

Telbivudine (LdT) (商品名為「喜必福」，Sebivo) 為L-核苷(L-nucleoside)類似物。LdT具有類似ETV的抗病毒活性。有研究指出，血清ALT值可用來預測LdT治療兩年的效果。對於HBeAg陽性病人，如果ALT值等於或大於2倍的正常值上限而且HBV DNA值低於 $9 \log_{10}$ 拷貝/毫升，那麼在第2年的時候，有47%的病人可達到HBeAg血清轉換<sup>25</sup>。HBV DNA值也可用來預測LdT治療兩年的效果。以LdT治療的HBeAg陽性病人，如果在第24個星期的時候HBV DNA值 $< 300$ 拷貝/毫升，那麼在第2年的時候有82%的機會測不出HBV DNA、46%的機會出現HBeAg血清轉換、9%的機會出現抗藥性<sup>26</sup>；而在第3年的時候有54%的機會出現HBeAg血清轉換。有一個研究指出在第12個星期的時候檢驗血清HBV DNA值，會比在第24個星期的時候檢驗更能夠預測LdT的長期療效<sup>27</sup>。

雖然LdT為相對安全而且病人耐受性良好，但是無症狀的肌酸酐(creatinine; Cr)升高和有症狀的肌肉病變還是偶而可見。因此，目前國際的用藥指引不建議將LdT列為第一線藥物。不過，LdT倒是可以和ADV或TDF合併使用於肝硬化的病人<sup>9</sup>。

LdT在HBeAg陽性和陰性病人有不同的療效。

以LdT治療HBeAg陽性的病人，60%可達到HBV DNA無法測得之地步；對於HBeAg陰性的病人，則有88%無法測得HBV DNA<sup>28</sup>。此外，對於ALT值的改善，HBeAg陽性和陰性的病人分別為77%和74%<sup>29</sup>。至於HBeAg血清轉換的比率，有研究報告發現分別是23%和30%<sup>28,29</sup>。

LdT的病毒學反應比LAM好，但是卻有較高比例的抗藥性。使用LdT一年後出現抗藥性的機會，在HBeAg陽性病人為5%，在HBeAg陰性病人為2%；使用兩年後則此數據分別為25%和11%<sup>28,29</sup>。對於LdT有抗藥性或使用LdT後出現病毒反彈者，應該早一點加上ADV或TDF。合併使用LdT和ADV可使顯著地減低HBV DNA值和改善血清ALT值<sup>30</sup>。

## Clevudine

Clevudine（克拉夫定）是嘧啶（pyrimidine）類似物，它有強力而持久的抗病毒活性。使用一到兩年後停藥，仍可在六個月後看到抗病毒效果<sup>31,32</sup>。在從未治療過的HBeAg陽性病人中使用48個星期的clevudine，那麼在第48個星期的時候檢驗，可發現有73%病人之血清HBV DNA值低於300拷貝/毫升；18%的病人出現HBeAg血清轉換<sup>33</sup>。雖然clevudine藥效很強，但是病毒卻常常出現抗藥性。例如，使用48星期clevudine的病人，1.3%至7%可出現rtM204I抗藥性突變點，使用兩年clevudine的病人則有24.4%出現此抗藥性突變點<sup>34,35</sup>。值得注意的是，有不少病人因為粒線體的傷害而出現肌肉病變<sup>36,37</sup>。正因為如此，目前國際的用藥指引並不建議將clevudine列為第一線藥物。

## Entecavir

Entecavir（ETV）（商品名為「貝樂克」，Baraclude）是去氧鳥苷核苷（deoxyguanosine nucleoside）類似物，它有很強的抗病毒活性，並且對抗藥性有高度的基因障礙。長期（長達5年之久）追蹤以ETV治療慢性B型肝炎的病人，可發現此藥相當安全、病人耐受性高、對HBV DNA有高度抑制性、能夠改善ALT值、而且不管是HBeAg陽性或陰性的病人都可出現血清學變化<sup>38,39</sup>。尤有進者，長期使用ETV甚至可以逆轉肝之纖維化或硬化<sup>39</sup>。亞洲的次族群分析顯示，不管是HBeAg陽性或陰性的病人，使用ETV 5年可達到高比率的病毒學、生化學和血清學的反應<sup>40</sup>。這個結果指出，雖然亞洲的慢性B型肝炎大多為基因型B和C，但是使用ETV來治療病人仍然是有效的。目前國際的用藥指引建議，慢性B型肝炎病人不管有無代償失調，都將ETV列為第一線藥物。

雖然ETV的藥效很強，但還是有些病人使用後只能得到次佳的療效（亦即在第12個月的時候血液中仍然可測得到HBV DNA的存在）<sup>41</sup>。在這種情況下，可以考慮另外加上ADV、TDF、干擾素或是改用TDF、干擾素來治療病人。不過，有許多研究指出，大部份初始評估（亦即在12個月之後評估）為效果次佳的病人，往往在長期的ETV治療後可達到病毒學的反應，只有1.4%的機會出現抗藥性<sup>42</sup>。的確，ETV的抗藥性並不常見：第一年為0.2%、第二年為0.5%、第三年為1.2%、第四年為1.2%、第五年為1.2%<sup>14</sup>。

ETV的抗藥性突變來自於先前使用LAM所造成

的M204V和L180M突變點，以及使用ETV所造成的T184G、S202I和M250V突變點。這些突變點會降低ETV的藥效而造成病毒量爆發，導致治療失敗<sup>43</sup>。對於LAM有抗藥性的病人在長期使用ETV後，進而出現ETV抗藥性的機會可高達51%<sup>14</sup>。所以，對於LAM有抗藥性的病人，應該考慮合併使用ETV和ADV。至於對ETV有抗藥性的病人，應該考慮ETV加上TDF或ADV，不然就完全改用TDF來治療。有研究指出，ETV合併TDF或停止ETV而改用TDF單一療法，兩者效果差不多，而且都比ETV加上ADV效果為佳<sup>44</sup>。

## Tenofovir

Tenofovir disoproxil (TDF) (商品名為「惠立妥」，Viread) 是無環核苷酸類似物，它的抗病毒活性是NAs中最強的。最近有一個針對高HBV DNA基礎值 ( $\geq 9 \log_{10}$  拷貝/毫升) 的慢性B型肝炎病人使用TDF的研究<sup>45</sup>。結果發現TDF可讓高HBV DNA基礎值的病人，得到與低HBV DNA基礎值 ( $< 9 \log_{10}$  拷貝/毫升) 的病人一樣的療效 (HBV DNA  $< 400$  拷貝/毫升)，只不過需要更長的時間而已。所以，TDF適用於高HBV DNA基礎值的病人。

TDF在治療中幾乎不會產生抗藥性<sup>22,46</sup>，甚至有研究發現，病人使用六年TDF都未出現抗藥性<sup>47</sup>。有一項研究追蹤病人3年，結果發現，單獨使用TDF之HBeAg陽性病人，在第144星期的時候有72%的病人其HBV DNA值低於400拷貝/毫升；HBeAg陰性的病人則有87%是如此<sup>48</sup>。此外，ALT改善的比例則分別為74%和81%。在HBeAg陽性的病人，用藥後34%會變成HBeAg陰性；8%會變成

HBsAg陰性。令人感興趣的是，有一項研究追蹤病人5年，結果在第240星期做檢查的時候發現，87%的病人出現組織學上的改善；51%的病人出現纖維化減少的現象<sup>49</sup>。此外，74%肝硬化的病人在用藥五年後肝硬化消失了。

TDF有些副作用，像是腎毒性或者是骨密度減少<sup>50</sup>。不過，由於TDF是一個強力的抗病毒藥物，可達到長期的HBV DNA抑制性，所以抗藥性出現的機會不高。此外，它的安全性也良好。所以，目前國際的用藥指引建議，將TDF列為慢性B型肝炎的第一線藥物，不管病人的肝功能有無代償性失調。

## 用藥的選擇

雖然NAs有良好的療效，但是病人若為免疫耐受狀態或是非活性的帶原者，則不建議使用抗病毒藥物，因為這類病人的病情很少惡化，而且如此治療很容易引起抗藥性。相反地，當病人宜使用NAs時，目前推薦ETV和TDF為首要選擇，因為這兩者有高強度的抗B型肝炎病毒活性，並且不易產生抗藥性。然而，這些藥物昂貴，所以許多病人無法長期負擔此藥費，尤其是在發展中的國家<sup>51</sup>。也因如此，較便宜的藥品，例如LAM、ADV、LdT，目前還使用於許多病人<sup>52</sup>。這些便宜的藥品容易出現抗藥性，常導致次佳的療效。歐洲肝臟研究協會 (European Association for the Study of the Liver) 的指引建議，療效次佳的病人應該在治療第24周的時候評估狀況，並考慮使用中等強度的藥品，例如LAM、LdT；而在第48周的時候使用更強的藥品，例如ETV、ADV、TDF<sup>53</sup>。

對於肝硬化的病人而言，美國肝臟疾病研究協會（American Association for the Study of the Liver Disease）的指引，建議使用ETV、TDF、或合併使用LAM（或LdT）加上ADV。但是歐洲肝臟研究協會建議，代償失調之肝硬化病人使用ETV或TDF，而代償之肝硬化病人則建議使用以干擾素為基礎的療法。

### 療效的預測

由於NAs只能夠在DNA合成的層面上抑制HBV的複製，所以NAs幾乎都必須長期（甚至終身）使用。從NAs的藥效分析可以發現，51%至88%的HBeAg陽性病人以及20%至64%的HBeAg陰性的病人，會出現次佳的病毒學反應（亦即在第24周時HBV DNA>300拷貝/毫升）<sup>54</sup>，這些病人有較高的機會出現抗藥性和有較高的風險得到肝癌<sup>55</sup>。

近幾年來發現，在治療中的不同時間點測量所得的HBV DNA值可用來預測病人的預後<sup>4</sup>。HBV DNA是否能在用藥後迅速減少，甚至低到於無法偵測，和長期的療效非常有關<sup>56,57</sup>。在預測NAs的療效方面，根據國際的指引，病人在使用NAs之前如果有較高的ALT值、較低的HBV DNA值、較高的組織學活性指數，那麼病人較有機會得到HBeAg血清轉換<sup>58</sup>。不過，以血清HBsAg力價用來預測NAs的療效仍有爭議<sup>59,60</sup>，因為病人以NAs治療時，血清HBsAg力價的下降並不明顯<sup>61</sup>。

最近有研究發現，NAs的療效也和病毒基因型有關。例如ADV用於HBV基因型B者就比起基因型C者有

效<sup>62</sup>。此外，TDF可使HBV基因型D之HBeAg陰性病人的HBsAg顯著下降。然而，有些專家認為NAs對不同HBV基因型的抗病毒效果仍不清楚<sup>63</sup>，所以初次使用NAs時是否需要考慮病毒基因型，目前仍未定調。

### 病毒多重抗藥性

所有的NAs治療都有可能會出現欠佳的療效，在這個時候病毒血症會持續，因而增加抗藥性的可能性。HBV的複製需要依靠逆轉錄酶的參與。由於HBV DNA聚合酶缺乏校對的機制，因此抗病毒藥物如果無法完全抑制病毒複製的話，突變就有可能發生。於是在藥物的壓力下，突變種就會冒出來。NAs之抗藥性視藥物的結構而定。HBV聚合酶有8個密碼子參與抗藥性的發生：169、180、181、184、202、204、236和250。突變的方向大致上有下列四種：

- rtM204V/I突變發生於L-核苷類的藥品，例如 lamivudine、telbivudine、clevudine。
- rtN236T突變發生於磷酸烷基酯（alkyl phosphonate）類的藥品，例如 adefovir、tenofovi。
- rtA181T/V突變發生於L-核苷和磷酸烷基酯類的藥品。
- rtL180M+rtM204V+I169T+T184S/G/C+S202C/G/I+M250I/V突變發生於D-環戊烷類（D-cyclopentane）的藥品，例如 entecavir。

將不同NAs藥品先後單獨使用（sequential monotherapy）容易引發多重抗藥性（multidrug resistant; MDR）HBV病毒株。尤其是先後使用同

類的藥物（例如先用LAM，然後接著再用ADV或ETV）<sup>64</sup>。

當出現抗病毒藥物之抗藥性的時候，需要採取三個步驟：確認病人是否有依照醫囑服藥、檢驗以偵測是否出現病毒學的反彈並確認抗藥性的基因型、使用合併治療以預防新的突變發生。有研究發現，病人若出現LAM和ADV多重抗藥性的話，可以用TDF加上ETV的合併療法來有效地治療<sup>65,66</sup>。對於其他的多重抗藥性，專家認為也可以用TDF加上ETV的合併療法。

## 結語

好的治療策略可達到長期的療效<sup>18,67</sup>。然而，因為宿主的變數（性別、年齡、體質、病史、肝臟受損的程度）和病毒基因型的變異性，有許多以NAs治療的慢性B型肝炎病人並未得到滿意的療效<sup>3,26,68,69</sup>。這些療效次佳的病人可能會出現病毒抗藥性。因此，調整既有的治療策略已達到最大的療效，並減低抗藥性的出現，是近年來慢性B型肝炎治療的熱門課題<sup>70</sup>。本篇論文之目的就是對抗病毒藥物作回顧性的檢討。

## 引用文獻

1. Yuen MF, Fong DY, Wong DK, Yuen JC, et al. Hepatitis B virus DNA levels at week 4 of lamivudine treatment predict the 5-year ideal response. *Hepatology* 2007;46:1695-1703.
2. Yuen MF, Sablon E, Hui CK, Yuan HJ, et al. Factors associated with hepatitis B virus DNA breakthrough in patients receiving prolonged lamivudine therapy. *Hepatology* 2001;34:785-791.

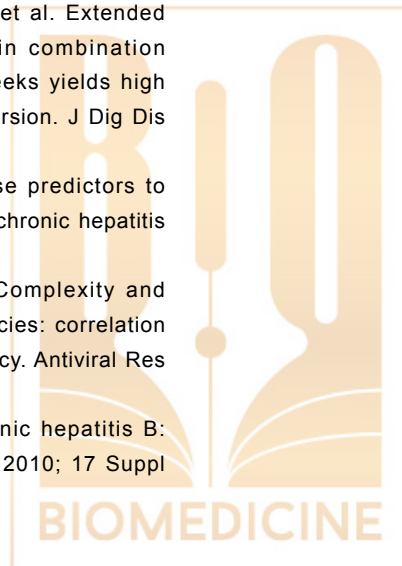
3. Chae HB, Hann HW. Baseline HBV DNA level is the most important factor associated with virologic breakthrough in chronic hepatitis B treated with lamivudine. *World J Gastroenterol* 2007;13:4085-4090.
4. Wang LC, Chen EQ, Zhu XF, Xiong ZH, et al. Factors predicting the efficacy of adefovir dipivoxil on treatment-naïve chronic hepatitis B patients at 48 weeks. *Gut Liver* 2011;5:478-485.
5. Song JC, Min BY, Kim JW, Kim JY, et al. Pretreatment serum HBsAg-to-HBV DNA ratio predicts a virologic response to entecavir in chronic hepatitis B. *Korean J Hepatol* 2011;17:268-273.
6. Zhu XF, Lu LX, Wang Y, Xu KW, et al. Effect and Predictive Elements for 52 Weeks' Telbivudine Treatment on Naïve HBeAg positive Chronic Hepatitis B. *Hepat Mon* 2011;11:980-985.
7. Yoon SK, Jang JW, Kim CW, Bae SH, 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;48:341-349.
8. Dienstag JL, Goldin RD, Heathcote EJ, Hann HW, et al. Histological outcome during long-term lamivudine therapy. *Gastroenterology* 2003;124:105-117.
9. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009;50:661-662.
10. Peters MG, Hann Hw Hw, Martin P, Heathcote EJ, et al. Adefovir dipivoxil alone or in combination with lamivudine in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2004;126:91-101.
11. Lee YS, Suh DJ, Lim YS, Jung SW, et al. Increased risk of adefovir resistance in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B after 48 weeks of adefovir dipivoxil monotherapy. *Hepatology* 2006;43:1385-1391.
12. Lee JM, Park JY, Kim do Y, Nguyen T, et al. Long-term adefovir dipivoxil monotherapy for up to 5 years in lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Antivir Ther* 2010;15:235-241.
13. van Bömmel F, Zöllner B, Sarrazin C, Spengler U, et al. Tenofovir for patients with lamivudine-resistant hepatitis B virus (HBV) infection and high HBV DNA level during adefovir therapy. *Hepatology* 2006;44:318-325.
14. Tenney DJ, Rose RE, Baldick CJ, Pokornowski KA, et al. Long-term monitoring shows hepatitis B virus resistance to entecavir in nucleoside-naïve patients is rare through 5 years of therapy. *Hepatology* 2009;49:1503-1514.
15. Gallego A, Sheldon J, García-Samaniego J, Margall N, et al. Evaluation of initial virological response to adefovir and development of adefovir-resistant

- mutations in patients with chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2008;15:392-398.
16. Chen EQ, Zhou TY, Liu L, Liu C, et al. A comparison of treatment with adefovir and entecavir for chronic hepatitis B in China: The 2-year results of a prospective study: Adefovir versus Entecavir for Chronic Hepatitis B. *Hepat Mon* 2011;11:27-31.
  17. Wang LC, Chen EQ, Cao J, Liu L, et al. Combination of Lamivudine and adefovir therapy in HBeAg- positive chronic hepatitis B patients with poor response to adefovir monotherapy. *J Viral Hepat* 2010;17:178-184.
  18. Chen EQ, Zhou TY, Bai L, Wang JR, et al. Lamivudine plus adefovir or telbivudine plus adefovir for chronic hepatitis B patients with suboptimal response to adefovir. *Antivir Ther* 2012;17:973-979.
  19. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Tong MJ, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003;348:808-816.
  20. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003;348:800-807.
  21. Perrillo R, Hann HW, Mutimer D, Willems B, et al. Adefovir dipivoxil added to ongoing lamivudine in chronic hepatitis B with YMDD mutant hepatitis B virus. *Gastroenterology* 2004;126:81-90.
  22. Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, Gane E, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2008;359:2442-2455.
  23. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B for up to 5 years. *Gastroenterology* 2006;131:1743-1751.
  24. Tan J, Degertekin B, Wong SN, Husain M, et al. Tenofovir monotherapy is effective in hepatitis B patients with antiviral treatment failure to adefovir in the absence of adefovir-resistant mutations. *J Hepatol* 2008;48:391-398.
  25. Liaw YF, Gane E, Leung N, Zeuzem S, et al. 2-Year GLOBE trial results: telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2009;136:486-495.
  26. Zeuzem S, Gane E, Liaw YF, Lim SG, et al. Baseline characteristics and early on-treatment response predict the outcomes of 2 years of telbivudine treatment of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009;51:11-20.
  27. Lü W, Yang HH, Fan YM, Li T, et al. Serum HBV DNA level at week 12 is superior to viral response at week 24 in predicting long-term treatment outcome of telbivudine for chronic hepatitis B patients. *Chin Med J (Engl)* 2013;126:2333-2336.
  28. Lai CL, Gane E, Liaw YF, Hsu CW, et al. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2007;357:2576-2588.
  29. Liaw YF, Gane E, Leung N, Zeuzem S, et al. 2-Year GLOBE trial results: telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2009;136:486-495.
  30. Zhang Y, Lian JQ, Li Y, Wang JP, et al. Telbivudine plus adefovir therapy for chronic hepatitis B patients with virological breakthrough or genotypic resistance to telbivudine. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013;25:814-819.
  31. Lee HS, Chung YH, Lee K, Byun KS, et al. A 12-week clevudine therapy showed potent and durable antiviral activity in HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2006;43:982-988.
  32. Yoo BC, Kim JH, Chung YH, Lee KS, et al. Twenty-four-week clevudine therapy showed potent and sustained antiviral activity in HBeAg- positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:1172-1178.
  33. Lau GK, Leung N. Forty-eight weeks treatment with clevudine 30 mg qd versus lamivudine 100 mg qd for chronic hepatitis B infection: a double-blind randomized study. *Korean J Hepatol* 2010;16:315-320.
  34. Ko SY, Kwon SY, Choe WH, Kim BK, et al. Clinical and virological responses to clevudine therapy in chronic hepatitis B patients: results at 1 year of an open-labelled prospective study. *Antivir Ther* 2009;14:585-590.
  35. Jang JH, Kim JW, Jeong SH, Myung HJ, et al. Clevudine for chronic hepatitis B: antiviral response, predictors of response, and development of myopathy. *J Viral Hepat* 2011;18:84-90.
  36. Tak WY, Park SY, Cho CM, Jung MK, et al. Clinical, biochemical, and pathological characteristics of clevudine-associated myopathy. *J Hepatol* 2010;53:261-266.
  37. Lee HJ, Eun JR, Lee CH, Hwang JS, et al. [Long-term clevudine therapy in nucleos(t)ide-naïve and lamivudine-experienced patients with hepatitis B virus-related chronic liver diseases]. *Korean J Hepatol* 2009;15:179-192.
  38. Chang TT, Lai CL, Kew Yoon S, Lee SS, et al. Entecavir treatment for up to 5 years in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010;51:422-430.
  39. Chang TT, Liaw YF, Wu SS, Schiff E, et al. Long-term



- entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010;52:886-893.
40. Tong MJ, Kowdley KV, Pan C, Hu KQ, et al. Improvement in liver histology among Asian patients with chronic hepatitis B after long-term treatment with entecavir. *Liver Int* 2013;33:650-651.
  41. Chon YE, Kim SU, Lee CK, Heo J, et al. Partial virological response to entecavir in treatment-naive patients with chronic hepatitis B. *Antivir Ther* 2011;16:469-477.
  42. Bang SJ, Kim BG, Shin JW, Ju HU, et al. Clinical course of patients with insufficient viral suppression during entecavir therapy in genotype C chronic hepatitis B. *Dig Liver Dis* 2013;45:600-605.
  43. Tenney DJ, Levine SM, Rose RE, Walsh AW, et al. Clinical emergence of entecavir-resistant hepatitis B virus requires additional substitutions in virus already resistant to Lamivudine. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:3498-3507.
  44. Yip B, Chaung K, Wong CR, Trinh HN, et al. Tenofovir monotherapy and tenofovir plus entecavir combination as rescue therapy for entecavir partial responders. *Dig Dis Sci* 2012; 57:3011-3016.
  45. Gordon SC, Krastev Z, Horban A, Petersen J, et al. Efficacy of tenofovir disoproxil fumarate at 240 weeks in patients with chronic hepatitis B with high baseline viral load. *Hepatology* 2013;58:505-513.
  46. Woo G, Tomlinson G, Nishikawa Y, Kowgier M, et al. Tenofovir and entecavir are the most effective antiviral agents for chronic hepatitis B: a systematic review and Bayesian meta-analyses. *Gastroenterology* 2010;139:1218-1229.
  47. Kitrinou KM, Corsa A, Liu Y, Flaherty J, et al. No detectable resistance to tenofovir disoproxil fumarate after 6 years of therapy in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2014;59:434-442.
  48. Heathcote EJ, Marcellin P, Buti M, Gane E, et al. Three-year efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate treatment for chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2011;140:132-143.
  49. Marcellin P, Gane E, Buti M, Afdhal N, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *Lancet* 2013;38:468-475.
  50. Gish RG, Clark MD, Kane SD, Shaw RE, et al. Similar risk of renal events among patients treated with tenofovir or entecavir for chronic hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:941-946.
  51. Robotin M, Patton Y, Kansil M, Penman A, et al. Cost of treating chronic hepatitis B: comparison of current treatment guidelines. *World J Gastroenterol* 2012;18:6106-6113.
  52. Jia J. A different look at the management of chronic hepatitis B in a resource-constrained country. *J Viral Hepat* 2013;20 Suppl 1:1.
  53. European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012;57:167-185.
  54. Lai CL, Gane E, Liaw YF, Hsu CW, et al. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2007;357:2576-2588.
  55. Eun JR, Lee HJ, Kim TN, Lee KS. Risk assessment for the development of hepatocellular carcinoma: according to on-treatment viral response during long-term lamivudine therapy in hepatitis B virus-related liver disease. *J Hepatol* 2010;53:118-125.
  56. Chan HL, Wong VW, Tse CH, Chim AM, et al. Early virological suppression is associated with good maintained response to adefovir dipivoxil in lamivudine resistant chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:891-898.
  57. Furusyo N, Takeoka H, Toyoda K, Murata M, et al. Long-term lamivudine treatment for chronic hepatitis B in Japanese patients: a project of Kyushu University Liver Disease Study. *World J Gastroenterol* 2006;12:561-567.
  58. European Association For The Study Of The Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009;50:227-242.
  59. Orito E, Fujiwara K, Kanie H, Ban T, et al. Quantitation of HBsAg predicts response to entecavir therapy in HBV genotype C patients. *World J Gastroenterol* 2012;18:5570-5575.
  60. Chen EQ, Wang TT, Bai L, Tao CM, Liang T, et al. Quantitative hepatitis B surface antigen titres in Chinese chronic hepatitis B patients over 4 years of entecavir treatment. *Antivir Ther* 2013;18:955-965.
  61. Tseng TC, Kao JH. Clinical utility of quantitative HBsAg in natural history and nucleos(t)ide analogue treatment of chronic hepatitis B: new trick of old dog. *J Gastroenterol* 2013;48:13-21.
  62. Zeng AZ, Deng H, Yang C, Xin XJ, et al. Hepatitis B virus genotype-associated variability in antiviral response to adefovir dipivoxil therapy in Chinese Han population. *Tohoku J Exp Med* 2008;216:205-211.
  63. Yuen MF, Wong DK, Sablon E, Yuan HJ, et al. Hepatitis B virus genotypes B and C do not affect the antiviral

- response to lamivudine. *Antivir Ther* 2003;8:531-534.
64. Zoulim F, Locarnini S. Hepatitis B virus resistance to nucleos(t)ide analogues. *Gastroenterology* 2009;137:1593-1608.
65. Lok AS, Zoulim F, Locarnini S, Bartholomeusz A, et al. Antiviral drug-resistant HBV: standardization of nomenclature and assays and recommendations for management. *Hepatology* 2007;46:254-265.
66. Petersen J, Ratziu V, Buti M, Janssen HL, et al. Entecavir plus tenofovir combination as rescue therapy in pre-treated chronic hepatitis B patients: an international multicenter cohort study. *J Hepatol* 2012;56:520-526.
67. Cao ZH, Ma LN, Zhang HW, Liu YL, et al. Extended treatment with peginterferon  $\alpha$ -2a in combination with lamivudine or adefovir for 96 weeks yields high rates of HBeAg and HBsAg seroconversion. *J Dig Dis* 2013;14:446-450.
68. Ferreira PR, Tenore Sde B. Response predictors to treatment with pegylated interferon in chronic hepatitis B. *Braz J Infect Dis* 2010;14:519-525.
69. Tong J, Li QL, Huang AL, Guo JJ. Complexity and diversity of hepatitis B virus quasispecies: correlation with long-term entecavir antiviral efficacy. *Antiviral Res* 2013;99:312-317.
70. Sun J, Hou JL. Management of chronic hepatitis B: experience from China. *J Viral Hepat* 2010; 17 Suppl 1:10-17.



# 生物醫學

BIOMEDICINE JOURNAL