

REVIEW ARTICLE

만성 B형간염에서 B형간염 표면 항원 정량의 임상적 의의

연종은

고려대학교 의과대학 내과학교실

Clinical Significance of Hepatitis B Surface Antigen Quantification in Chronic Hepatitis B

Jong Eun Yeon

Department of Internal Medicine, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

Since the discovery of HBsAg in the early 1960s, presence of HBsAg in serum has only served to diagnose hepatitis B. Recent development in the quantitative measurement of serum HBsAg has enabled us to improve our understanding on the management of chronic hepatitis B. The surface antigen (sAg) level is at its highest in immune tolerance phase and decreases to the lowest level in immune control/inactive phase when HBeAg is cleared from the serum. Combination of serum sAg titer less than 1,000 IU/mL and serum HBV DNA less than 2,000 IU/mL can identify true inactive carrier from e antigen (eAg) negative hepatitis with diagnostic accuracy of 95%. During the natural course of chronic hepatitis B, changes or absolute level of sAg less than certain level can predict spontaneous sero-clearance of HBsAg. Although the decline of sAg is very slow in interferon (IFN)/pegylated interferon (PEG-IFN) or oral nucleos(-t)ide treated patients, interferon based therapy results in a greater decrease of sAg level and sAg loss. Lack of any decline in sAg titer during PEG-IFN therapy could identify the group of patients who do not response to IFN/PEG-IFN therapy. With the aid of serum HBV DNA, quantitative measurement of serum HBsAg level can be used to optimize the management of chronic hepatitis B in our daily practice. (*Korean J Gastroenterol* 2014;63:335-340)

Key Words: Hepatitis B surface antigen; Hepatitis B virus; Interferons; Antiviral; Phase

서론

1960년대 초 B형간염 바이러스 발견 이후 약 40여 년간 B형간염 바이러스(HBV) 표면 항원 단백질(surface antigen, sAg)의 존재는 간염의 원인을 알기 위한 진단적 의미 외에는 별다른 주목을 받지 못하였다. 과거 연구에서 혈청내의 상대적인 역가가 e항원(e antigen, eAg) 양성과 eAg 음성 만성 간염에서 다르다는 보고도 있었지만, 혈액에서 sAg의 양을 측정하는 것은 기술적인 문제로 임상에서 응용하기 어려웠기 때문에 질환의 경과를 반영하거나 치료반응을 예측할 수 있는 간접적인 인자로서 추가적인 연구는 거의 없는 실정이었다. 이에 반해 혈청 HBV DNA는 최근 분자생물학적 기법의 발달

로 극히 적은 농도도 정량이 가능하여, 여러 연구에서 항바이러스제 치료반응, 간경변증 및 간세포암 발생과 밀접한 관련이 있다고 보고된 바 있다.¹ 그러나 혈청 HBV DNA는 한 개체 내에서도 변화하며, 일회성의 농도 측정으로는 질환의 경과 및 치료에 대한 반응을 완벽하게 반영할 수 없는데 이는 혈청 HBV DNA가 바이러스 증식만을 반영하며 실제 간세포에서 HBV 증식의 template가 되는 cccDNA (covalently closed circular DNA)의 변화를 직접적으로 반영하지 못한다는 단점이 있기 때문이다.

2007년 이후로 개발된 혈청 sAg의 정량은 간내 cccDNA의 변화를 간접적으로 대변할 수 있다는 연구 결과²를 뒷받침으로 최근에는 만성 B형간염의 자연경과, 치료반응 예측인자,

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

교신저자: 연종은, 152-703, 서울시 구로구 구로동로 148, 고려대학교 구로병원 내과

Correspondence to: Jong Eun Yeon, Department of Internal Medicine, Korea University College of Medicine, 148 Gurodong-ro, Guro-gu, Seoul 152-703, Korea. Tel: +82-2-2626-1030, Fax: +82-2-2626-1038, E-mail: jeyyeon@hotmail.com

Financial support: None. Conflict of interest: None.

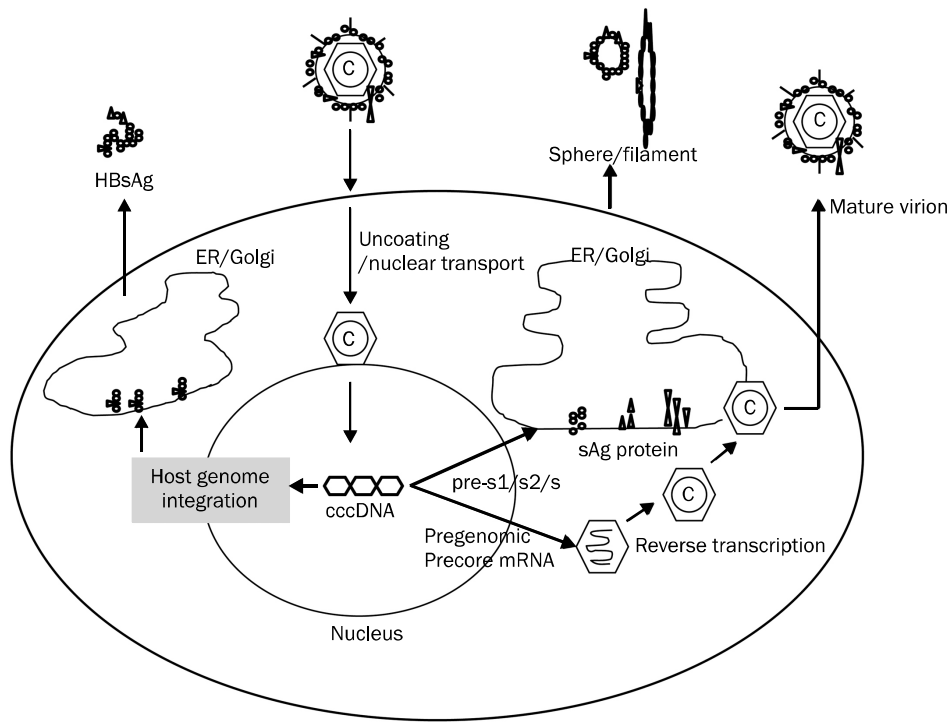


Fig. 1. Hepatitis B surface antigen (HBsAg) production. ER, endoplasmic reticulum; cccDNA, covalently closed circular DNA.

HBV DNA가 낮은 환자에서의 간세포암 발생의 예측인자 등 여러 부가적인 정보를 제공할 수 있는 수단으로서 이에 관한 임상적인 연구가 폭발적으로 증가하고 있다.

본 론

1. HBV surface antigen production

sAg의 생성은 1) transcriptionally active한 cccDNA가 증식의 template로 작용하면서 생성되는 경로와 2) host genome에 integration한 HBV DNA sequence로부터 translation되는 경로가 있다(Fig. 1).³ sAg는 감염력이 있는 complete virion에 비해 spheres/filament 형의 non-infectious particle로 생성되는 형태가 약 10^2 - 10^5 배 만큼 많다. 바이러스 증식에 가장 중요한 간 조직의 cccDNA를 정량하는 것이 실제 감염된 간세포를 가장 정확하게 반영할 수 있는 수단이지만, 조직을 이용해야 한다는 문제와 기술적인 한계로 임상에서 쉽게 이용할 수 없다는 단점이 있다. 최근 연구에 의하면 혈청 sAg titer는 간내 cccDNA, intrahepatic total HBV DNA 등과 양적 상관관계가 있다는 보고²가 있어 혈청 sAg titer를 측정하면 조직을 얻지 않고도 간세포의 cccDNA의 변화를 간접적으로 모니터링할 수 있다는 장점이 있다. 또한 혈청 HBV DNA의 정량은 viral replication을 반영하지만, sAg titer는 cccDNA에서의 능동적인 전사나 숙주세포에 통합된 유전자로부터 합성된 정도를 나타내기 때문에 그 임상적 의의가 다르다고 할 수 있다.

2. HBsAg titer의 측정

혈액에서 sAg titer를 측정하는 상용화된 kit로는 Architect HBsAg QT (chemi luminescence microparticle immuno-assay; Abbot Laboratories, North Chicago, IL, USA), Elecsys HBsAg II quant (electrochemiluminescence; Roche Diagnostics, Basel, Switzerland), Liaison XL murex HBsAg Quant assay (chemiluminescence; Diasorin, Saluggia, Italy) 등이 있으며 sensitivity는 동일하게 0.05 IU/mL이다. 희석하지 않은 혈청으로 측정 가능한 범위는 Architect HBsAg QT 0.05-250 IU/mL, Elecsys HBsAg II quant 0.05-130 IU/mL, Liaison XL murex HBsAg Quant assay 0.05-150 IU/mL이며 최종 측정의 범위는 각각 0.05-250,000 IU/mL, 0.05-52,000 IU/mL, 0.05-60,000 IU/mL이다. Elecsys HBsAg II는 자동화된 희석배수 1 : 100 or 1 : 400을 선택할 수 있으며, Architect HBsAg QT는 수작업으로 희석하여 오류가 있을 수 있다는 한계가 있었으나 최근 on board automatic dilution 1 : 500을 사용자가 선택할 수 있게 되었다. Liaison XL assay도 자동화된 희석을 사용자가 선택할 수 있다.⁴ 각각의 kit 간의 변이는 10% 미만으로 상관관계가 좋으며⁵ Architect과 Elecsys 간의 상관관계수는 모든 유전형에 대해 $r=0.96$ 으로, YMDD mutant에서는 $r=0.94$ 로 보고되었다. 역가가 0.5 \log_{10} IU/mL 이상 차이가 나는 경우는 약 6%에 불과하여 *in vitro* mutagenesis로 유발된 surface gene의 T123A 변이는 Architect에서, P142S, P142L,

G145K는 Elecsys에서 낮게 측정된다는 보고가 있다.⁴

3. 만성 B형간염의 자연경과

1) 자연경과에 따른 sAg titer의 변화

만성 B형간염의 자연경과는 1) immune tolerance phase, 2) immune clearance phase, 3) immune control/inactive phase, 4) reactivation/HBeAg negative hepatitis와 같이 크게 4개의 phase로 나눌 수 있다. 모든 환자가 4개의 phase를 순차적으로 경험하는 것은 아니며 phase 간 이동이 가능하다. 각 phase의 특징을 보면 immune tolerance phase는 active HBV replication이 있으며 HBeAg 양성이지만, ALT는 정상 혹은 거의 정상으로 조직 손상이 거의 없거나 미미한 정도이다. Immune clearance phase는 HBV DNA가 다소 감소하면서 HBeAg 양성이며, ALT가 증가하고 조직 손상을 동반한다. Immune control/inactive phase는 low replicative phase로 eAg 음성, e항체 양성이며 염증이 호전되는 시기이다. Inactive carrier는 후일 재활성화되거나 약 20-30%에서 HBeAg negative hepatitis phase로 진행할 수 있다.⁶ 연구마다 그 역가가 차이가 있으며 유전형에 따라 다르지만 혈청 HBV DNA와 혈청 sAg titer가 만성 B형간염의 경과에 따라 다르게 변화하는 양상은 약 유전형에도 동일하게 관찰되는데, immune tolerance phase에 가장 높고 immune clearance phase로 갈수록 점점 감소하여 inactive phase에 가장 낮다(Table 1).^{6,7}

2) sAg의 자연소실 예측인자

만성 B형간염의 자연경과 중 sAg의 자연소실은 연간 약 0.4-2.3%로,⁸ 이를 clinical remission으로 간주할 수 있는데 HCV/HDV와 같은 바이러스의 중복감염이 없고, 간경변증이 동반되지 않으며, sAg 소실이 50세 이전에 일어난 경우, 간세포암 발생이 현저히 감소하는 등 양호한 임상 경과를 밝기 때문이다.^{7,9,10} sAg 소실과 관련된 인자로 혈청 HBV DNA보다 혈청 sAg titer가 더 중요하다고 알려져 있는데 약 688명의 eAg 음성 환자 중 HBV DNA가 2,000 IU/mL 미만인 환자를 11.6년 추적하여 연간 약 1.6%의 sAg 소실을 관찰한 연구¹¹에서는 sAg level이 10 IU/mL 미만인 경우 sAg 1,000

IU/mL 이상인 경우에 비해 sAg 소실이 더욱 잘 발생하여 연간 약 7%에서 sAg의 소실이 있었다고 보고하였다(hazard ratio [HR], 13.2; 95% CI, 8.1-21.5). 자연적인 경과 중의 sAg의 감소는 성공적인 면역조절을 의미하여 경과 중 sAg titer가 1 log₁₀ IU/mL 이상 감소한 환자에서 sAg 소실이 효과적으로 일어났다고 보고된 바 있다.¹²

3) sAg titer; inactive carrier phase 진단의 유용성

혈청 sAg titer는 true inactive carrier와 HBeAg negative hepatitis를 감별하는 데도 도움을 줄 수 있는데, 실제 2개의 phase 모두 eAg 음성이며 HBeAg negative hepatitis도 일시적으로 HBV DNA가 매우 낮고 ALT가 정상인 경우가 있어 연속적으로 측정하여 변화를 관찰하지 않는다면 양 군을 구별하는 것은 쉽지 않기 때문이다. 양 군을 감별해야 하는 임상적인 중요성은 true inactive carrier와 달리 eAg negative hepatitis는 적극적인 치료를 고려해야 하며 간세포암의 발생 및 합병증에 대한 추적도 주의 관찰할 필요가 있기 때문이다. Brunetto 등¹³은 209명의 만성 B형간염 보유자를 추적하여 1회성의 sAg 1×10³ IU/mL 미만, HBV DNA 2×10³ IU/mL 미만인 경우 3-year inactive carrier state를 94.3%의 정확도로 진단이 가능하다고 보고하였다. 비록 기준이 되는 혈청 HBV DNA와 sAg titer에 대한 이견은 있으나 sAg는 1×10³-2×10³ IU/mL 미만, HBV DNA는 2×10³ IU/mL 미만을 기준으로 하면 inactive carrier를 94-100%의 정확도로 감별할 수 있다.

4) 간암 발생의 예측인자로서 혈청 sAg titer의 의의

간경변증이 없는 2,688명의 대만 환자를 추적하여 sAg titer와 간세포암 발생과의 연관관계를 살펴본 연구¹⁴를 보면 HBsAg titer, HBV DNA titer 모두 추적 기간 동안 간암의 발생과 연관이 있었지만 HBV DNA가 좀더 우월한 인자로 생각되었고 이중 1,068명이 eAg 음성이며 HBV DNA 2,000 IU/mL 미만인 환자에서 sAg titer가 1,000 IU/mL 이상인 경우는 그 미만에 비하여 간암 발생의 HR이 13.7로, sAg level만이 유일한 간암 발생의 위험인자인 것으로(95% CI, 4.8-39.3)로 보고하였다.

Table 1. HBsAg Levels in Different Phases of Chronic Hepatitis B

Variable	Immune tolerance	Immune clearance	Inactive carrier	Reactivation HBeAg negative hepatitis
HBeAg	+	+	-	-
Anti-HBe antibody	-	-	+	+
HBV DNA (log ₁₀ IU/mL)	7.5-8.5	6.0-8.0	1.0-2.5	3.9-5.5
ALT	Normal	Elevated	Normal	Elevated
Histology	None/mild	Moderate	Mild to liver cirrhosis	Moderate
HBsAg (log ₁₀ IU/mL)	4.5-5.0	3.0-4.4	1.5-3.1	2.5-4.0

4. 치료반응

만성 B형간염 치료제로 interferon (IFN)과 같은 주사제와 경구용 항바이러스제(라미부딘, 텔비부딘, 아데포비어, 엔테카비어, 테노포비어 및 우리나라의 경우 클레부딘 포함)가 있으며 경구용 항바이러스제보다는 IFN/pegylated IFN (PEG-IFN)에서 sAg titer의 감소가 현저하다(Table 2).¹⁵⁻¹⁸ IFN/PEG-IFN 치료는 eAg 양성 및 음성군에서 각각 30%, ~15%의 제한된 반응을 보이고 약제 부작용이 발생할 수 있기 때문에, 반응이 좋을 것으로 예측되는 환자에서는 지속적인 치료를 하도록 유도하고 반응이 떨어질 것으로 생각되는 환자는 조기에 치료 종료를 고려한다면 효과와 부작용, 비용적인 측면에서 환자와 의사에게 모두 도움이 될 수 있다.

1) 인터페론/페그 인터페론

'sAg titer의 변화가 치료반응을 예측할 수 있는 인자로 쓰일 수 있는가'라는 관점에서 현재까지 발표된 연구를 보면, 202명의 PEG-IFN2b로 치료받은 eAg 양성 환자에서¹⁹ 반응군에서 비반응군에 비해 sAg 감소가 현저하였다는(52주, 3.3 vs. 0.7 log₁₀ IU/mL), (78주, 3.4 vs. 0.35 log₁₀ IU/mL, p<0.001) 보고가 있다. Chan 등²⁰의 연구에서도 3개월째 sAg titer <1,500 IU/mL, 6개월째 sAg titer <300 IU/mL가 치료 종료 12개월의 반응을 예측할 수 있다고(각각 양성예측률 46%, 62%) 하였다. 치료 12주 sAg titer <1,500 IU/mL인 환자는 종료 6개월 후 HBeAg 혈청전환을 예측할 수 있는 양성예측률이 33%라는 보고도 있다.²¹ eAg 음성환자에서 치료 48주째 sAg titer는 <10 IU/mL이며 치료 중 sAg titer가 1.1 log₁₀ IU/mL 이상 감소한 환자에서 치료 3년째 sAg 소실의 HR는 각각 22.8, 10.8을 보였다.¹⁵ 치료 중 각각 12주, 24주에 sAg titer가 0.5, 1.0 log₁₀ IU/mL 감소한 경우 12주, 24주의 양성예측률은 각각 89%, 92%였다는 보고가 있다.²² 혈청 HBV DNA는 relapse와 responder group에서 모두 감소하였기 때문에 HBV DNA보다는 sAg titer의 변화를 관찰하는 것이 지속적 바이러스 반응을 예측하는 데 좀더 유용하다고 보고하였다.

'sAg titer가 치료에 대한 무반응을 예측할 수 있는 인자로

쓰일 수 있는가?' 이를 위해서는 sAg titer의 역가 혹은 변화가 치료에 높은 음성예측률을 가져야 할 것이다. 202명의 genotype A/D 환자에서 12주의 PEG-IFN 치료 중 sAg titer 변화를 살펴본 연구를 보면 어떠한 sAg titer의 감소도 보이지 않는 경우의 NPV는 97%로 보고하였다.¹⁹ 치료 3개월 sAg titer가 1,500 IU/mL 미만인 경우의 음성예측률이 86%로 보고된 바 있다.²¹ HBeAg 음성 만성 간염에서 치료 12주 sAg decline 0.5 log₁₀ IU/mL, 24주 1 log₁₀ IU/mL의 음성예측률은 각각 90%, 97%로 보고하였고,²² genotype D 환자에서 12주 sAg decline과 HBV DNA 2 log₁₀ IU/mL의 조합이 음성예측률 100%를 관찰할 수 있다고 보고하였다.²³

2) 경구용 항바이러스제

경구용 항바이러스제에서의 sAg titer 감소는 대부분 eAg 양성 환자에서 관찰되며¹⁷ 1년의 엔테카비어 치료 중 sAg titer가 1 log₁₀ IU/mL 이상 감소한 환자에서는 eAg 소실이 의미있게 관찰되었다는 보고가 있다(80% vs. 30%, p=0.034).²⁴ 텔비부딘 치료 중 1 log₁₀ IU/mL 이상 현저한 sAg 감소를 보이는 환자에서(8/32) 그렇지 않은 환자에 비해(0/56) 3년 sAg 소실이 의미있게 관찰되었다는 보고가 있다.²⁵ 치료 104주, sAg titer가 2 log₁₀ IU/mL 미만인 경우 sustained off treatment response를 성공적으로 예측할 수 있다는 보고도 있다(양성예측률 93%, 음성예측률 100%).²⁶ 경구용 항바이러스제 치료 반응에 대한 sAg titer의 변화를 참고하더라도^{27,28} IFN과 같은 정도의 유의성을 보이지는 못하여, 같은 stopping rule을 적용할 수 있을지는 추가적인 연구가 필요하다.

결론

과거에는 오직 정성 검사로 간염의 원인을 알기 위해 측정했던 HBsAg는 2000년대 들어 여러 측면에서 새로운 조명을 받고 있다. 혈청 sAg titer의 변화를 관측하는 것이 간내 cccDNA의 변화를 간접적으로 반영하기 때문에 만성 간염의 자연경과나 치료에 대한 반응을 예측하고 eAg 음성 만성 간염과 같이 적극적인 치료대상을 찾는 데 보조적인 정보를 제

Table 2. Decline of Serum HBsAg Levels during Antiviral Treatment

HBsAg	PEG-IFN	Oral nucleos(t)ide
Positive	PEG-IFN, wk 48, 0.94 log ₁₀ IU/mL PEG-IFN, wk 78, 0.90 log ₁₀ IU/mL	ETV, 0.38 log ₁₀ IU/mL TDF, wk 144, 0.63 log ₁₀ IU/mL LdT, wk 48, 0.5 log ₁₀ IU/mL
Negative	PEG-IFN, wk 48, 0.56, log ₁₀ IU/mL PEG-IFN, wk 48, 0.71, log ₁₀ IU/mL PEG-IFN+LMV, wk 48, 0.67 log ₁₀ IU/mL	ETV, -0.01 log ₁₀ IU/mL LMV, wk 48, 0.02 log ₁₀ IU/mL

PEG-IFN, pegylated interferon; ETV, entecavir; TDF, tenofovir; LdT, telbivudine; LMV, lamivudine.

공할 수 있다. 그러나 임상에서 이를 실제로 응용할 수 있도록 의미를 찾으려면 sAg kinetics에 대한 추가적인 연구와, kit 간의 표준화, 치료반응에 대한 공통적인 정의와 함께 측정시점과 역가에 대한 합의가 도출되어야 할 것이다. 또한 sAg titer 단독으로는 임상적인 의미를 제공할 수 없고 비용적인 측면에서도 제한점이 있기 때문에 유일무이의 절대적인 기준이라기 보다는 생화학적 간기능 검사결과와 혈청 HBV DNA 및 HBeAg 등의 기존 검사에 추가적인 정보를 제공하는 의미가 있겠다.

REFERENCES

- Chen CJ, Yang HI, Su J, et al; REVEAL-HBV Study Group. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006;295:65-73.
- Werle-Lapostolle B, Bowden S, Locarnini S, et al. Persistence of cccDNA during the natural history of chronic hepatitis B and decline during adefovir dipivoxil therapy. *Gastroenterology* 2004;126:1750-1758.
- Liaw YF. Clinical utility of hepatitis B surface antigen quantitation in patients with chronic hepatitis B: a review. *Hepatology* 2011;54:E1-E9.
- Hadziyannis E, Hadziyannis SJ. Hepatitis B surface antigen quantification in chronic hepatitis B and its clinical utility. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;8:185-195.
- Tuailon E, Mondain AM, Nagot N, et al. Comparison of serum HBsAg quantitation by four immunoassays, and relationships of HBsAg level with HBV replication and HBV genotypes. *PLoS One* 2012;7:e32143.
- Nguyen T, Thompson AJ, Bowden S, et al. Hepatitis B surface antigen levels during the natural history of chronic hepatitis B: a perspective on Asia. *J Hepatol* 2010;52:508-513.
- Tong MJ, Nguyen MO, Tong LT, Blatt LM. Development of hepatocellular carcinoma after seroclearance of hepatitis B surface antigen. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:889-893.
- Chu CM, Liaw YF. Hepatitis B surface antigen seroclearance during chronic HBV infection. *Antivir Ther* 2010;15:133-143.
- Yuen MF, Wong DK, Fung J, et al. HBsAg Seroclearance in chronic hepatitis B in Asian patients: replicative level and risk of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2008;135:1192-1199.
- Lauret E, González-Diéguez ML, Rodríguez M, et al. Long-term outcome in Caucasian patients with chronic hepatitis B virus infection after HBsAg seroclearance. *Liver Int* 2014. doi: 10.1111/liv.12461.
- Tseng TC, Liu CJ, Yang HC, et al. Determinants of spontaneous surface antigen loss in hepatitis B e antigen-negative patients with a low viral load. *Hepatology* 2012;55:68-76.
- Chan HL, Wong VW, Wong GL, Tse CH, Chan HY, Sung JJ. A longitudinal study on the natural history of serum hepatitis B surface antigen changes in chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010;52:1232-1241.
- Brunetto MR, Oliveri F, Colombatto P, et al. Hepatitis B surface antigen serum levels help to distinguish active from inactive hepatitis B virus genotype D carriers. *Gastroenterology* 2010;139:483-490.
- Tseng TC, Liu CJ, Yang HC, et al. High levels of hepatitis B surface antigen increase risk of hepatocellular carcinoma in patients with low HBV load. *Gastroenterology* 2012;142:1140-1149.e3; quiz e13-14.
- Brunetto MR, Moriconi F, Bonino F, et al. Hepatitis B virus surface antigen levels: a guide to sustained response to peginterferon alfa-2a in HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2009;49:1141-1150.
- Chevaliez S, Hézode C, Bahrami S, Grare M, Pawlotsky JM. Long-term hepatitis B surface antigen (HBsAg) kinetics during nucleoside/nucleotide analogue therapy: finite treatment duration unlikely. *J Hepatol* 2013;58:676-683.
- Reijnders JG, Rijckborst V, Sonneveld MJ, et al. Kinetics of hepatitis B surface antigen differ between treatment with peginterferon and entecavir. *J Hepatol* 2011;54:449-454.
- Seto WK, Lam YF, Fung J, et al. Changes of HBsAg and HBV DNA levels in Chinese chronic hepatitis B patients after 5 years of entecavir treatment. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29:1028-1034.
- Sonneveld MJ, Rijckborst V, Boucher CA, Hansen BE, Janssen HL. Prediction of sustained response to peginterferon alfa-2b for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B using on-treatment hepatitis B surface antigen decline. *Hepatology* 2010;52:1251-1257.
- Chan HL, Wong VW, Chim AM, Chan HY, Wong GL, Sung JJ. Serum HBsAg quantification to predict response to peginterferon therapy of e antigen positive chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:1323-1331.
- Ma H, Yang RF, Wei L. Quantitative serum HBsAg and HBeAg are strong predictors of sustained HBeAg seroconversion to pegylated interferon alfa-2b in HBeAg-positive patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:1498-1506.
- Moucarri R, Mackiewicz V, Lada O, et al. Early serum HBsAg drop: a strong predictor of sustained virological response to pegylated interferon alfa-2a in HBeAg-negative patients. *Hepatology* 2009;49:1151-1157.
- Rijckborst V, Hansen BE, Ferenci P, et al. Validation of a stopping rule at week 12 using HBsAg and HBV DNA for HBeAg-negative patients treated with peginterferon alfa-2a. *J Hepatol* 2012;56:1006-1011.
- Jung YK, Kim JH, Lee YS, et al. Change in serum hepatitis B surface antigen level and its clinical significance in treatment-naïve, hepatitis B e antigen-positive patients receiving entecavir. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:653-657.
- Wurstorn K, Jung M, Riva A, et al. Kinetics of hepatitis B surface antigen decline during 3 years of telbivudine treatment in hepatitis B e antigen-positive patients. *Hepatology* 2010;52:1611-1620.
- Cai W, Xie Q, An B, et al. On-treatment serum HBsAg level is predictive of sustained off-treatment virologic response to telbivudine in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients. *J Clin Virol* 2010;48:22-26.
- Lee JM, Ahn SH, Kim HS, et al. Quantitative hepatitis B surface antigen and hepatitis B e antigen titers in prediction of treatment

response to entecavir. *Hepatology* 2011;53:1486-1493.

28. Seto WK, Liu K, Wong DK, et al. Patterns of hepatitis B surface antigen decline and HBV DNA suppression in Asian treat-

ment-experienced chronic hepatitis B patients after three years of tenofovir treatment. *J Hepatol* 2013;59:709-716.