

RESEARCH UPDATE

경구용 항바이러스제 치료 중인 만성 B형간염 환자에서 HBsAg 소실은 치료 종료 시점으로 이상적인가?

강근희, 김지훈

고려대학교 의과대학 구로병원 내과학교실

Is HBsAg Loss an Ideal End-point of Oral Antiviral Therapy in Chronic Hepatitis B Patients?

Keunhee Kang and Ji Hoon Kim

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

Article: HBsAg Seroclearance after Nucleoside Analogue Therapy in Patients with Chronic Hepatitis B: Clinical Outcomes and Durability (Gut 2013. doi: 10.1136/gutjnl-2013-305517. [Epub ahead of print])

요약: 경구용 항바이러스제를 통한 만성 B형간염의 치료에서 HBsAg 소실의 빈도와 HBsAg 소실 후 약제를 종료한 경우 임상적 경과에 대해서는 현재까지 알려진 바가 거의 없다. 이에 Kim 등¹은 경구용 항바이러스제를 사용한 5,409명의 환자를 분석하여 이들에게서 HBsAg 소실 정도와 소실 이후의 예후 그리고 약제 종료 후의 경과를 보고하였다. 이 연구의 대상 환자는 1999년 11월부터 2011년 12월 사이에 라미부딘이나 (3,408명) 엔테카비어(2,001명) B형간염의 초 치료제로 사용을 시작하고 6개월 이상 약제를 유지하였다. 약제 사용 후 1년 이내에 간세포암종이 발생하지 않았고 HBsAg 소실이 있었던 환자에서는 소실 전에 간세포암종이 발생하지 않은 환자 5,409명을 대상으로 하였다. 중앙 추적기간 6년 동안 110명이 HBsAg 소실이 있어, 항바이러스제 사용 중 HBsAg의 연당 소실률은 0.33%였으며 치료 시작과 HBsAg 소실 시까지의 중앙값은 6.77년이었다. HBsAg 소실 유무에 따른 환자들의 특성에 대한 다변량 분석에서 HBsAg 소실이 있는 환자는 기저 ALT가 정상 상한치의 5배를 넘었으며, HBV DNA 수치가 낮았고, HBeAg 음성 환자가 많았고, 간경변이 없는 환자가 많았다. HBsAg 소실을 보인 110명에서 HBsAg 소실 후

중앙 추적기간 2.1년에 두 명에서만 유의한 임상적 악화를 보였는데, 둘 다 항바이러스제 사용 시부터 간경변을 가지고 있었으며 그 중 한 명은 대장의 양성 병변 수술 후 간부전이 발생하여 사망하고 한 명은 간세포암종이 발생하였다.

후향적 코호트 연구로 인해 HBsAg 소실 여부에 따른 환자들의 특성에 차이가 커 propensity score를 이용하여 두 군으로 짝을 만들어(1:4 비율) 장기 예후를 비교하였다. 첫 번째로 기저 특성들만을 보정한 경우에는 HBsAg 소실을 보인 환자가 보이지 않은 환자에 비해 비이식 생존(hazard ratio [HR] 0.10, 95% CI 0.01-0.72)이나 간세포암종의 발생(HR 0.06, 95% CI 0.01-0.42) 모두에서 양호한 예후를 보였다. 두 환자의 임상적 경과를 직접 비교하려면 HBsAg의 소실이 일어나는 기간 이상 치료 및 추적한 환자들만 비교하는 것이 적절하므로, 항바이러스제 치료 후 HBsAg의 소실이 일어나는 중앙값인 6.77년 이상 추적한 환자만을 대상으로 기저 특성을 짝을 맞추어 다시 비교하였다. HBsAg 소실을 보인 환자가 보이지 않은 환자에 비해 간세포암종의 발생이 의미 있게 낮았고 (HR 0.13, 95% CI 0.02-0.95), 비이식 생존이 호전되는 경향을 보였다(HR 0.21, 95% CI 0.03-1.52). HBsAg 소실을 보인

© 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: 김지훈, 152-703, 서울시 구로구 구로동길 97, 고려대학교 구로병원 내과

Correspondence to: Ji Hoon Kim, Department of Internal Medicine, Korea University Guro Hospital, 97 Gurodonggil, Guro-gu, Seoul 152-703, Korea. Tel: +82-2-2626-3011, Fax: +82-2-2626-1038, E-mail: kjhepar@naver.com

Financial support: None. Conflict of interest: None.

환자에서 3년에 54%에서 anti-HBs 혈청전환이 일어났지만 HBsAg의 재양전도 8명(7.8%)에서 나타났다. 하지만 그 중 7명은 다시 음전되었으며 1명은 1 IU/mL의 아주 낮은 level로 양전이 유지되는 경과를 보였다. HBsAg 소실 후 17명(15.5%)에서 HBV DNA가 재검출되었으며 모두 2,000 IU/mL 이하였다. 그 중 9명은 다시 HBV DNA가 음전되었고, 7명은 37-99 IU/mL의 낮은 HBV DNA만이 검출되었다. HBsAg 소실 후 약제를 끊은 경우 HBsAg과 HBV DNA의 재양전이 함께 일어나는 유의한 위험인자는 anti-HBs가 생성되지 않는 것이었다.

해설: 질병의 치료에서 약제를 언제까지 사용하여야 하는가는 의사와 환자 모두에게 주요한 관심사이다. 환자에게 약제는 규칙적으로 복용하기가 쉽지 않고, 처방과 검사를 위해 주기적으로 병원에 내원해야 하기 때문에 많은 시간적, 경제적 손실이 있다. 현재 국내의 B형간염 치료는 1가지의 주사제와 6가지의 경구용 항바이러스제가 사용되고 있다. 이중 폐길레이트 인터페론은 HBeAg 양성 만성 B형간염 환자에서 치료 종료 후 6개월에 36.2%에서 HBeAg 혈청 전환을 유도하고,² HBeAg 음성 만성 B형간염 환자에서는 43% 정도에서 HBV DNA가 4,000 IU/mL 이하로 감소하는 바이러스 반응을 유도할 수 있다.³ 용량과 기간에 대한 연구에서 90 µg보다는 180 µg이 효과적이며 180 µg 24주보다 48주가 효과적이지만,² 96주와 48주 치료 효과의 차이는 없다.⁴ 한편 치료에 반응을 보인 환자의 53.7-81%에서 반응이 지속된다고 알려져 있어^{5,6} 주사제라는 불편함과 부작용까지 고려하여 180 µg의 48주 한정된 사용 기간이 권고되고 있다.

인터페론과는 달리 경구용 항바이러스제의 경우에는 권고되는 치료 기간이 명확하지 않다. 전 세계적인 가이드라인은 기본적으로 HBsAg의 혈청 소실을 이상적인 치료 종결 기준으로 제시하고 있으며 몇몇 가이드라인에서 HBeAg 양성 환자에서 혈청 전환(소실)이나 HBeAg 음성 환자에서 HBV DNA의 장기적 음전 유지를 약제 종료가 가능한 시점으로 제안하고 있다.⁷⁻¹⁰ 경구용 항바이러스제는 HBV DNA polymerase 억제제로 HBV DNA의 복제를 효과적으로 억제하지만 면역 반응에 대한 효과는 거의 없다. 따라서 감염된 간세포를 제거해야 소멸할 수 있는 간 내 HBV DNA 또는 cccDNA를 제거할 수 없어, HBeAg 양성 환자에서 혈청 전환(소실) 후 약제의 복용을 중단하더라도 1-2년 내에 50% 가까이 HBV DNA가 다시 검출되는 재발이 일어난다고 알려져 있다.¹¹⁻¹³ 최근 강력한 항바이러스제인 엔테카비어에 대한 연구들에서도^{14,15} HBeAg 양성 환자에서는 혈청전환을, HBeAg 음성 환자에서 HBV DNA의 장기적 음전 유지를 달성한 후 엔테카비어를 종료한 결과 이전의 경구용 항바이러스제와 같은 높은

재발률이 보고되고 있다.

HBsAg 소실은 청소년기 이후 발생한 급성 B형간염에서 자주 확인되는 소견으로, B형간염의 완치로 간주되는 현상으로 알려져 왔다. 만성 B형간염 환자에서 자연적인 HBsAg 소실은 연당 0.1-0.8% 정도 이하에서 나타나는 비교적 드문 현상이다.¹⁶ 하지만 HBsAg 소실이 일어난 만성 B형간염 환자는 C형간염 등의 중복 감염이 없는 경우 장기 추적 시에 간경변으로 진행하지 않고 간세포암종도 발생하지 않는다고¹⁷ 보고되고 있다. 또한 HBsAg 소실 시 간경변이 25.5% 정도 포함된 환자군에서도 간세포암종의 발생은 연당 0.47% 수준으로 매우 낮다고 알려져 있어¹⁸ HBsAg의 소실은 항바이러스제 치료의 중요한 목적이자 치료 종결 시점으로 받아들여지고 있다. 하지만 HBsAg 소실이 항바이러스제 치료의 종결 시점으로서 의미를 가지려면 HBsAg 소실이 일어나 환자에서 항바이러스제 치료를 종료한 경우 만성 B형간염의 재발이 없어야 하고 장기적으로 환자의 예후가 호전된다는 증거가 필요하다. 자연적인 HBsAg 소실이 일어난 이후 바이러스학적 임상 경과에 대한 연구를 보면 추적 기간과 HBV DNA 검출의 민감도가 다양하기는 하나 HBsAg 소실 1년 후에 0.9-71%, 5년 후에 6.1%, 10년 이후에는 3.7% 정도에서 HBV DNA가 검출된다고 알려져 있어^{16,19-21} 대체로 양호한 경과가 예상된다(Table 1). 하지만 경구용 항바이러스제를 사용하여 HBsAg의 소실이 일어난 환자에서 약제 종료 후 HBV DNA 등의 바이러스학적, 혈청학적 예후에 대한 보고는 없었다.

Kim 등¹은 HBsAg 소실과 약제 종료 후에 0.9%에서만 HBV DNA의 양전을 동반하지 않는 HBsAg의 재양전이 있을 수 있으며, HBV DNA의 재양전의 경우 지속적 검출 양상은 단지 7.3%에서만 나타나고 이들 모두 2,000 IU/mL 이하로 매우 낮은 증식도만을 보인다는 것을 확인하였다. 이는 자발적 HBsAg 소실이 일어난 환자만큼 경구용 항바이러스제를 사용한 환자에서 HBsAg 소실 후 바이러스학적, 혈청학적 임상 경과는 양호함을 확인시켜 준 연구로서 의미를 갖는다. 장기간의 임상적 예후에 있어서도 자연적 HBsAg 소실을 보인 환자와 인터페론 등의 치료로 HBsAg 소실이 일어난 환자는

Table 1. Serum HBV DNA Levels after HBsAg Loss

	Arase et al. ²¹	Yuen et al. ²⁰	Kim et al. ¹
Number of cases	231	298	110
HBV DNA cut-off (IU/mL)	80	1.1	15
Time of HBV DNA(+) after HBsAg loss			
At 1 yr	3 (0.9%)	19 (13.4%)	13.8% ^b
At 5 yr	-	6 (6.1%)	29.6% ^c
At > 10 yr	-	1 (3.7%) ^a	

^aMedian HBV DNA 7 IU/mL (1.1-396.8 IU/mL); ^bcumulative incidence; ^ccumulative incidence at 4 years.

HBsAg 소실이 없는 환자들에 비해 간세포암종의 발생과 생존에서 모두 유의한 호전 양상이 있다고 보고되어 있다.²² 하지만 경구용 항바이러스제가 만성 B형간염 환자에서 간세포암종의 발생 등 장기간의 예후를 향상시킨다는 것은 잘 알려져 있으나²³ 경구용 항바이러스제 사용 중 HBsAg의 소실이 일어나는 경우에 장기 임상 예후에 미치는 영향에 대해서는 알려진 바가 없다. Kim 등¹은 경구용 항바이러스제를 사용하는 환자들 중에서도 HBsAg 소실이 일어나고 약제를 종료한 환자는 소실이 일어나지 않아, 지속적으로 약제를 유지하는 환자에 비해 간세포암종의 발생이 감소하고 장기적 생존도 호전될 수 있다는 것을 보여 주었다. 이는 경구용 항바이러스제를 사용하는 환자에서 HBsAg의 혈청 소실을 치료 종결점으로 볼 수 있다는 점을 잘 보여주는 결과로서 매우 중요한 가치를 가진다.

최근 정량적 HBsAg의 안정적인 검사 가능해지면서 HBsAg의 혈청 농도로 치료반응 및 예후를 예측할 수 있다는 연구결과가 활발히 축적되고 있다.²⁴ 반면, 이상적인 치료 종결점으로 제시되고 있는 HBsAg 소실의 의의에 대한 연구는 많지 않은 실정이다. HBsAg의 농도는 혈청 HBV DNA와 비례할 뿐만 아니라 만성 B형간염의 자연사도 반영하여 면역 관용기에 가장 높은 농도를 가지며, 차차 감소하여 비증식기에 가장 낮은 농도를 가진다.²⁵ HBsAg 농도는 간 내의 HBV DNA와 cccDNA와도 비례하며,²⁶ 낮은 HBsAg 농도를 가지는 비증식기의 만성 B형간염 환자에서 자연적인 HBsAg 소실이 주로 일어나고 급성 B형간염 환자에서 HBsAg 소실이 일어나므로 HBsAg을 B형간염 바이러스 소멸 시점으로 보고 치료를 종결할 것이 권고되고 있다.⁷⁻¹⁰ 그렇다면 HBsAg 소실은 치료 종결 시점으로 충분한 가치가 확인되었는가? 이에 두 가지 문제가 있다. Kim 등¹의 보고처럼 HBsAg 소실 후 약제를 종료한 경우라도 HBsAg 재양전이 일어날 수 있고, HBsAg 재양전 없이도 HBV DNA가 검출된다는 것이다. 이는 HBsAg 재양전과 HBV DNA의 급격한 상승을 수반하는 B형간염의 급성 악화가 초래될 개연성이 있다는 것을 시사하고 있고 Dong 등²⁷은 HBsAg 소실만으로는 치료 종료 시점으로 불충분할 수 있다고 보고하고 있어 좀더 많은 환자를 대상으로 한 장기간의 연구가 이루어져야 한다. 또한 REVEAL 연구²⁸의 추가 분석에서 HBV DNA가 50-2,000 IU/mL로 낮게 검출되는 경우도 검출 한계 이하인 환자에 비해 간세포암종 발생의 위험도가 2.7 (1.1-6.6)로 유의하게 높았으므로,²⁹ 낮은 농도이지만 상당수에서 지속되는 혈청 HBV DNA 검출 소견은 환자의 장기적 예후를 악화시킬 소지가 있다. 하지만 현재까지의 임상 증거에서 HBsAg 소실 후에는 환자의 경과가 매우 좋다는 사실은 부인할 수 없으므로 이런 한계점이 추후의 연구에서 밝혀져야 하겠다.

결론으로, Kim 등¹의 연구는 항바이러스제 치료로 달성된 HBsAg 소실 후 약제를 종료 해도 안정적 경과와 예후를 보인다는 것을 보여 경구용 항바이러스제 치료에서 HBsAg 소실은 가치있는 치료 종료 시점임을 증명하고 있다. 다만 최근의 HBeAg 양성 환자에서 테노포비어가 5년 치료에 8.6%의 HBsAg 소실을 보고하였으나³⁰ HBeAg 음성 환자에서는 여전히 매우 드물며 경구용 항바이러스제를 사용한 경우 HBsAg의 감소의 역동학을 고려할 때 약 50-100년 정도가 소요된다고 알려져 있다.^{31,32} Kim 등¹의 연구에서도, 약제 사용 중에도 연간 HBsAg 소실률이 0.33%로 자연 경과의 0.1-0.8%에¹⁶ 비해 높지는 않은데, HBsAg만을 약제 종료 시점으로 삼는다면 거의 모든 환자에서 평생 지속 치료를 고려해야 하는 의미이므로 여전히 B형간염 치료의 숙제로 남는다 하겠다. 따라서 항바이러스제 치료에서 HBsAg의 소실이 가장 좋은 치료 종료 시점이라 할 수 있겠으나, HBsAg 소실 가능성을 높일 수 있는 추가 또는 병합 치료³³⁻³⁵ 또는 새로운 약제의 개발과³⁵ 함께 전향적인 HBsAg 소실 후의 치료 종료 또는 지속 시의 효과 및 예후를 비교하는 연구가 좀 더 수행되어야 할 것이다.

REFERENCES

- Kim GA, Lim YS, An J, et al. HBsAg seroclearance after nucleoside analogue therapy in patients with chronic hepatitis B: clinical outcomes and durability. *Gut* 2013. doi: 10.1136/gutjnl-2013-305517. [Epub ahead of print]
- Liaw YF, Jia JD, Chan HL, et al. Shorter durations and lower doses of peginterferon alfa-2a are associated with inferior hepatitis B e antigen seroconversion rates in hepatitis B virus genotypes B or C. *Hepatology* 2011;54:1591-1599.
- Marcellin P, Lau GK, Bonino F, et al; Peginterferon Alfa-2a HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B Study Group. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2004;351:1206-1217.
- Lampertico P, Viganò M, Di Costanzo GG, et al; PegBeLiver Study Group. Randomised study comparing 48 and 96 weeks peginterferon α -2a therapy in genotype D HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Gut* 2013;62:290-298.
- Buster EH, Flink HJ, Cakaloglu Y, et al. Sustained HBeAg and HBsAg loss after long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with peginterferon alpha-2b. *Gastroenterology* 2008;135:459-467.
- Marcellin P, Bonino F, Lau GK, et al; Peginterferon alfa-2a in HBeAg-negative Chronic Hepatitis B Study Group. Sustained response of hepatitis B e antigen-negative patients 3 years after treatment with peginterferon alpha-2a. *Gastroenterology* 2009;136:2169-2179.e1-e4.
- 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.

8. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009;50:661-662.
9. Liaw YF, Kao JH, Piratvisuth T, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update. *Hepatol Int* 2012;6:531-561.
10. The Korean Association for the Study of the Liver (KASL). KASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B. *Clin Mol Hepatol* 2012;18:109-162.
11. Chen DB, Chen YM, Liu J, et al. Durability of efficacy after telbivudine off-treatment in chronic hepatitis B patients. *J Clin Virol* 2014;59:50-54.
12. Hadziyannis SJ, Sevastianos V, Rapti I, Vassilopoulos D, Hadziyannis E. Sustained responses and loss of HBsAg in HBeAg-negative patients with chronic hepatitis B who stop long-term treatment with adefovir. *Gastroenterology* 2012;143:629-636.e1.
13. Song BC, Suh DJ, Lee HC, Chung YH, Lee YS. Hepatitis B e antigen seroconversion after lamivudine therapy is not durable in patients with chronic hepatitis B in Korea. *Hepatology* 2000;32:803-806.
14. Song MJ, Song DS, Kim HY, et al. Durability of viral response after off-treatment in HBeAg positive chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol* 2012;18:6277-6283.
15. Jeng WJ, Sheen IS, Chen YC, et al. Off-therapy durability of response to entecavir therapy in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B patients. *Hepatology* 2013;58:1888-1896.
16. Liaw YF, Sheen IS, Chen TJ, Chu CM, Pao CC. Incidence, determinants and significance of delayed clearance of serum HBsAg in chronic hepatitis B virus infection: a prospective study. *Hepatology* 1991;13:627-631.
17. Chen YC, Sheen IS, Chu CM, Liaw YF. Prognosis following spontaneous HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B patients with or without concurrent infection. *Gastroenterology* 2002;123:1084-1089.
18. Kim JH, Lee YS, Lee HJ, et al. HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B: implications for hepatocellular carcinoma. *J Clin Gastroenterol* 2011;45:64-68.
19. Lioriot MA, Marcellin P, Walker F, et al. Persistence of hepatitis B virus DNA in serum and liver from patients with chronic hepatitis B after loss of HBsAg. *J Hepatol* 1997;27:251-258.
20. 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.
21. Arase Y, Ikeda K, Suzuki F, et al. Long-term outcome after hepatitis B surface antigen seroclearance in patients with chronic hepatitis B. *Am J Med* 2006;119:71.e9-e16.
22. Fattovich G, Giustina G, Sanchez-Tapias J, et al. Delayed clearance of serum HBsAg in compensated cirrhosis B: relation to interferon alpha therapy and disease prognosis. *European Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP)*. *Am J Gastroenterol* 1998;93:896-900.
23. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, et al; Cirrhosis Asian Lamivudine Multicentre Study Group. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004;351:1521-1531.
24. Martinot-Peignoux M, Lapalus M, Asselah T, Marcellin P. HBsAg quantification: useful for monitoring natural history and treatment outcome. *Liver Int* 2014;34(Suppl 1):97-107.
25. Suh SJ, Bae SI, Kim JH, Kang K, Yeon JE, Byun KS. Clinical implications of the titer of serum hepatitis B surface antigen during the natural history of hepatitis B virus infection. *J Med Virol* 2014;86:117-123.
26. Chan HL, Wong VW, Tse AM, et al. Serum hepatitis B surface antigen quantitation can reflect hepatitis B virus in the liver and predict treatment response. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1462-1468.
27. Dong PL, Zhang X, Zhao WM, Ding HG. HBsAg loss is not an ideal indicator for discontinuing treatment of HBeAg-negative chronic hepatitis B: a case report. *J Infect Chemother* 2013;19:1188-1192.
28. Iloeje UH, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Chen CJ; Risk Evaluation of Viral Load Elevation and Associated Liver Disease/Cancer-In HBV (the REVEAL-HBV) Study Group. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology* 2006;130:678-686.
29. Iloeje U, Yang HI, Su J, et al. HBV viral load less than 104 copies/ml is associated with significant risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients: an update from the R.E.V.E.A.L.-HBV study. *Hepatology* 2007;46(Suppl 1):640A;abstract 907.
30. Marcellin P, Gane E, Buti M, 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;381:468-475.
31. 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.
32. Seto WK, Liu K, Wong DK, et al. Patterns of hepatitis B surface antigen decline and HBV DNA suppression in Asian treatment-experienced chronic hepatitis B patients after three years of tenofovir treatment. *J Hepatol* 2013;59:709-716.
33. Ouzan D, Pénaranda G, Joly H, Khiri H, Pironti A, Halfon P. Add-on peg-interferon leads to loss of HBsAg in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis and HBV DNA fully suppressed by long-term nucleotide analogs. *J Clin Virol* 2013;58:713-717.
34. Kittner JM, Sprinzl MF, Grambihler A, et al. Adding pegylated interferon to a current nucleos(t)ide therapy leads to HBsAg seroconversion in a subgroup of patients with chronic hepatitis B. *J Clin Virol* 2012;54:93-95.
35. Zoulim F, Luangsang S, Durantel D. Targeting innate immunity: a new step in the development of combination therapy for chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2013;144:1342-1344.