

## 라미부딘 내성 소아 청소년 만성 B형 간염에서 Entecavir 치료 경험

경북대학교 의학전문대학원 소아과학교실

조승만 · 최병호 · 추미애 · 김정미

### Experience with Entecavir Therapy for Lamivudine-Resistant Chronic Hepatitis B in Korean Children and Adolescents

Seung Man Cho, M.D., Byung-Ho Choe, M.D., Mi Ae Chu, M.D. and Jung-Mi Kim, M.D.

Department of Pediatrics, Kyungpook National University School of Medicine, Daegu, Korea

**Purpose:** To estimate the viral suppressive effect of entecavir monotherapy in Korean children and adolescents with lamivudine-resistant chronic hepatitis B (CHB).

**Methods:** One milligram of entecavir was administered once daily to 6 patients (4 boys; mean age, 17.5 years; range, 15.10~24.6 years) with lamivudine-resistant CHB for a mean duration of therapy of 13.4 months (range, 1~21.1 months). The therapeutic results were compared with 11 patients who received adefovir (0.3 mg/kg/day [maximal dose 10 mg]) for at least 12 months (mean, 33.4 months; range, 12.4~58.3 months). The serum HBV DNA level and serologic markers were measured every 2 months.

**Results:** The interval to a HBV DNA titer decrement ( $>1 \log_{10}$ ) was  $1.2 \pm 0.2$  and  $4.4 \pm 5.2$  months ( $p=0.185$ ) for the entecavir and adefovir groups, respectively. The interval to a HBV DNA titer decrement ( $>2 \log_{10}$ ) was  $2.4 \pm 2.3$  and  $9.2 \pm 7.3$  months ( $p=0.025$ ), for the entecavir and adefovir groups, respectively.

**Conclusion:** The therapeutic efficacy of entecavir was favorable in children and adolescents, especially in shortening the interval to a  $>2 \log_{10}$  decrement in the HBV DNA titer. Long-term follow up is needed to determine the therapeutic efficacy of entecavir for lamivudine-resistant CHB in children and adolescents. (Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr 2010; 13: 44~50)

**Key Words:** Entecavir, Adefovir, Lamivudine, Chronic hepatitis B, Resistance

### 서 론

만성 B형 간염 치료제로 현재 널리 치료에 이용되는 핵산 유사체들은 기존의 인터페론 제제보다 비교적 부작용이 적고 항바이러스 효과가 우수하나 B형 간염 바이러스의 증식을 계속 억제하기 위해서는 장기간 사용

접수 : 2010년 2월 2일, 승인 : 2010년 3월 4일  
책임저자 : 최병호, 700-721, 대구시 중구 삼덕동 2가 50  
경북대학교 의학전문대학원 소아과학교실  
Tel: 053-420-5704, Fax: 053-425-6683  
E-mail: bhchoi@knu.ac.kr

해야 한다는 단점이 있다<sup>1)</sup>. 지난 10여 년간 라미부딘은 B형 간염 바이러스의 증식을 억제하여 간경변이나 간 세포암과 같은 말기 간질환으로의 진행을 억제하는데 효과적인 약제로 증명되었다<sup>2~4)</sup>. 하지만 장기간 사용하면서 내성바이러스가 출현하여 간염이 다시 악화될 수 있음이 밝혀졌다<sup>5)</sup>.

소아 만성 B형 간염 치료제로 미국 FDA에서 승인된 약제는 인터페론 알파, 라미부딘, 아데포비어이며, 엔테카비어(entecavir)와 텔비부딘(telbivudine), 테노포비어(tenofovir)는 성인환자에서 승인되어 사용되고 있으나 소아환자에서는 아직 승인되지 않았다<sup>6,7)</sup>. 국내에서는 아데포비어는 18세 이상, 엔테카비어는 16세 이상에서 건강 보험 적용이 된다<sup>8)</sup>. 소아의 경우 라미부딘 내성 만성 B형 간염을 치료하기 위하여 아데포비어 단독 요법, 아데포비어와 라미부딘 병합요법을 시행할 수 있으나 엔테카비어 단독요법은 보고된 바가 없다. 한편 라미부딘에 내성을 가진 국내 성인환자를 대상으로 한 연구에서 엔테카비어 단독 요법은 아데포비어 단독 요법과 비교시 비슷한 치료 효과를 보였다<sup>9)</sup>. 이에 저자들은 라미부딘 내성을 보인 소아 청소년 만성 B형 간염환자에게 엔테카비어 1 mg 단독요법을 시행하여 그 치료 효과를 과거 아데포비어 단독 요법을 실시하였던 군과 비교하여 알아보고자 하였다<sup>10)</sup>.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

경북대학교병원 소아청소년과에서 1999년 4월 1일부터 2009년 11월 31일까지 만성 B형 간염으로 진단되어 라미부딘 치료를 받았거나 치료 중인 환자는 총 115명이었다. 그 중 HBeAg 양성이라면 18세 이하의 환자는 총 94명이었고 이 중 2008년 11월 31일 이전에 진단되어 치료 중인 환자는 총 86명이었다. 86명 중 최소 1년 이상 라미부딘 치료를 받은 환자 78명 가운데 현재까지 총 21명(26.9%)에서 약제내성이 발견되었다. 이 중 라미부딘 내성 확인 후 엔테카비어 단독요법으로 치료한 환자가 6명, 아데포비어 단독으로 치료한 환자는 11명이었으며 이 두 집단을 각각 대상군 및 대조군으로 하여 후향분석을 실시하였다. 나머지 4명은 아데포비어와 라미부딘 병합 요법으로 치료 중이다. 엔테카비어

단독요법으로 치료한 6명은 모두 라미부딘만 사용한 환자였으나 약제 내성 검사에서 아데포비어 내성이 있는 환자가 1명, 엔테카비어 내성이 있는 환자가 1명이었고 4명은 아데포비어나 엔테카비어에 대한 내성이 발견되지 않았다. 대상환자들은 치료 시작 6개월 이내에 면역억제제, 스테로이드, 간독성 약제 등의 복용 병력이 없었다. C형 간염, 자가면역 간염, 윌슨병, 근육 질환, 고도비만에 의한 지방간염 등 혈청 ALT 치에 영향을 줄 수 있는 경우는 대상에서 제외하였다. 모든 환자와 보호자에게 약제 교체 치료 전 동의를 받았다.

### 2. 방법

라미부딘 내성환자에 대해 항바이러스제를 변경 전과 변경 후 1개월 후에 혈액검사를 통하여 HBeAg, anti-HBe, HBV DNA, ALT를 검사하고 이후 2개월 간격으로 추적 관찰하였다. 치료 시작 후 HBV DNA 역가의 1 log<sub>10</sub> 감소, 2 log<sub>10</sub> 감소, 그리고 HBV DNA의 음전(<357 IU/mL)에 도달하는데 걸린 기간을 측정하여 두 군을 비교하였다. 엔테카비어군은 엔테카비어 1 mg/day, 아데포비어군은 아데포비어 0.3 mg/kg/day (최대 10 mg)를 경구 투여하였다. 두 군의 치료경과 관찰 기간은 각각 평균 13.4개월(1~21.1개월), 33.4개월(12.4~58.3개월)이었다.

혈청 HBV DNA의 정량은 2004년까지는 manual blot hybridization이나 hybrid capture II HBV DNA assay (DML 2000 system, Digene, Gaithersburg, MD)를 사용하였으며, 이들 방법의 검출한계는 0.5 pg/mL였다. 2005년 1월 1일부터는 branched DNA 신호증폭기법(signal amplification assay, VERSANT3.0, Bayer HealthCare LLC, Tarrytown, NY, USA)을 도입하였으며, 검출한계는 0.007 pg/mL (357 IU/mL)였다. 또한 2008년 5월부터는 real time PCR (Roche COBAS AmpliPrep/TaqMan96 real-time PCR assay, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany)의 적용이 가능하였으며, 검출한계는 12 IU/mL였다. 라미부딘 내성 바이러스의 검사는 양방향 염기서열 분석(bidirectional sequencing)에 의하여 HBV 중합효소의 돌연변이(rtM204V/I, rtL180M)를 포함하여 조사하였다. 한편 치료 시작 후 혈청 ALT치의 정상화와 HBV DNA의 음전 및 HBeAg의 혈청전환을 모두 만족할 때 치료 반응이 있다고 정의하였으며

치료 시작 24주째에 HBV DNA가  $2 \log_{10}$  IU/mL 이상 (1/100 이하) 감소하지 않을 경우 “일차 치료 실패”로 정하였다<sup>11)</sup>.

### 3. 통계 분석

임상 실험 결과 표기 시 연속형 변수인 경우는 평균과 표준편차로 표기하였고 범주형인 경우 빈도와 백분율수로 표기하였다. 통계 분석 방법으로 연속 변수는 N수가 적어서 비모수적 검정방법인 Mann-Whitney의 U-test를 이용하여 비교하였고, 범주형 변수의 비교는 Fisher's exact test를 이용하였다. 통계 처리는 SPSS (version 14.0, Chicago, IL, USA)를 이용하였으며,  $p$ 값이 0.05 미만에서 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

## 결 과

### 1. 치료 시작 당시 대상 환자의 특성

라미부딘 내성 만성 B형 간염 환자 중 아데포비어

단독 치료한 군(ADV군)은 11명이었고 엔테카비어로 치료한 군(ETV군)은 6명이었다. ADV군은 남아가 6명, 여아가 5명이었고 평균 나이는 11.6세(범위: 4.4~17.7세)였다. ETV군은 남아가 4명, 여아가 2명이었다. 평균 나이는 17.5세(범위: 15.1~24.6세)로 ETV군에서 유의하게 높았다( $p=0.005$ ). 그 외 남녀 비, 이전 라미부딘 치료기간, 치료시작 당시 ALT level, 그리고 치료시작 당시 HBV DNA level은 두 군 간에 유의한 차이가 없었다 (Table 1).

### 2. YMDD 돌연변이의 위치

대상 환자들은 모두 Genotype C였으며 라미부딘에 대한 YMDD 돌연변이가 있는 환자는 ETV군과 ADV군에서 각각 5명, 9명이었다. RT180과 RT204의 돌연변이 유무에 따라 4가지 경우로 나누어 두 군을 비교해본 결과 유의한 차이가 없었다. 돌연변이가 발견되지 않은 환자는 ETV군과 ADV군에서 각각 1명, 2명으로( $p=1.0$ ) 역시 유의한 차이는 없었다(Table 2).

Table 1. Baseline Characteristics of Patients

	ETV monotherapy (n=6)	ADV monotherapy (n=11)	$p$ -value
Age (years)	17.5±3.6	11.6±4.0	0.005
Patients (male/female)	4 (66.7%)/2 (33.3%)	6 (54.5%)/5 (45.5%)	1.0
Duration of prior lamivudine therapy	24.7±11.7	19.7±7.2	0.733
ALT level (IU/mL)	245.6±329.7	135.5±65	0.885
<2×ULN, n (%)	2 (33.3)	2 (18.2)	
2~5×ULN, n (%)	2 (33.3)	7 (63.6)	
>5×ULN, n (%)	2 (33.3)	2 (18.2)	
HBV-DNA level ( $\log_{10}$ IU/mL)	6.6±1.0	6.8±0.7	0.789
>6, n (%)	5 (83.3)	10 (91)	
<6, n (%)	1 (16.7)	1 (9)	

Statistical significance was determined by the Mann-Whitney U-test. ETV: entecavir, ADV: adefovir.

Table 2. Comparison of the Position of the Mutation in the YMDD Motif

Point of mutation		ETV monotherapy (n=6)	ADV monotherapy (n=11)	$p$ -value
rtL180M	rtM204V/I			
+	+	2 (33.3%)	6 (54.5%)	NS
—	+	3 (50.0%)	3 (27.3%)	NS
+	—	0	0	NA
—	—	1 (16.7%)	2 (18.2%)	NS

Statistical significance was determined by the Fisher's Exact test. NS: non-specific, NA: not applicable.

**Table 3.** Therapeutic Response of Patients Based on the Decrement in HBV DNA Titer

Decrement of HBV DNA titer	Duration of treatment to decrease HBV DNA titer (month)		
	ETV monotherapy	ADV monotherapy	p-value
> 1 log <sub>10</sub> IU/mL	1.2±0.2 (n=6)	4.4±5.2 (n=11)	0.185
> 2 log <sub>10</sub> IU/mL	2.4±2.3 (n=6)	9.2±7.3 (n=11)	0.025
DNA < 357 IU/mL	7.2±5.5 (n=4)	19.8±12.0 (n=5)	0.079

Statistical significance was determined by the Mann-Whitney U-test.

**Table 4.** Comparison of Treatment Results between the ETV and ADV Groups

Treatment result	ETV monotherapy (n=6)	ADV monotherapy (n=11)	p-value
Primary treatment failure	1 (16.7%)	7 (63.6%)	NS
Treatment response	1 (16.7%)	4 (36.4%)	NS

NS: non-specific.

### 3. 치료 시작 후 추적 검사에서의 바이러스 억제 효과 비교

ETV군과 ADV군을 치료 시작 후 각각 추적 관찰한 결과 HBV DNA titer가 1 log<sub>10</sub> IU/mL 이상 감소하는데 걸린 기간은 ETV군과 ADV군 각각 평균 1.2±0.2, 4.4±5.2개월로 두 군 간에 유의한 차이는 보이지 않았으나( $p=0.185$ ), 2 log<sub>10</sub> IU/mL 이상 감소하는데 걸린 기간은 각각 2.4±2.3개월, 9.2±7.3개월로( $p=0.025$ ) 두 군 간에 유의한 차이가 있었다. 한편 HBV DNA 역가가 357 IU/mL 이하로 감소하는데 걸린 기간은 각각 7.2±5.5, 19.8±12.0개월로( $p=0.079$ ) 두 군 간에 유의한 차이는 없었다(Table 3).

### 4. 일차 치료 실패 및 치료 반응 여부

ETV군과 ADV군을 치료 시작 후 추적 관찰한 결과 일차 치료 실패 환자 수는 각각 1명(16.7%), 7명(63.6%) 이었고 치료 반응이 있는 환자수는 각각 1명(16.7%), 4명(36.4%)이었다(Table 4).

## 고 찰

아데포비어는 미국FDA에서 인터페론 알파와 라미부딘과 함께 소아만성 B형 간염 치료제로 승인된 약제이다. 현재 라미부딘 내성 소아 만성 B형 간염의 치료

에 그 효과와 안정성이 입증되어 사용되고 있다<sup>12)</sup>. 또한 과거에 만성 B형 간염 치료를 받은 적이 있는 12~18세 소아 환자에서 효과적으로 바이러스를 억제하였다는 보고도 있어 조금씩 사용률이 증가하는 추세이다<sup>13)</sup>. 반면에 엔테카비어는 성인 만성 B형 간염 치료제로 승인되었으나 국내에서는 16세 미만 소아에서 사용이 승인이 되지 않은 약제이므로 아직 사용이 제한적인 상태이다.

엔테카비어(1.0 mg/day)는 라미부딘 내성 성인 만성 B형 간염환자에서 라미부딘(100 mg/day)에 비해 바이러스 억제 효과가 유의하게 우수한 효과를 보였다<sup>14)</sup>. 또한 라미부딘 내성이 생긴 경우 구제 요법(rescue-therapy)으로 사용하도록 AASLD (American Association for the Study of Liver Disease)에서는 권장하고 있다<sup>15)</sup>. 대한간학회 지침에 의하면 라미부딘 내성 성인환자에서 아데포비어 병용투여 또는 교체투여를 우선적으로 권하고 다른 대처방안으로 엔테카비어 대체요법을 권하고 있다<sup>14,16,17)</sup>. 왜냐하면 라미부딘에 대한 내성변이 중 M204V가 있으면서 추가적인 내성변이가 발생한 경우에 엔테카비어에 대한 감수성이 유의하게 낮았다는 보고가 있기 때문이다<sup>18)</sup>.

현재 대다수의 소아 만성B형 간염 환자들은 라미부딘으로 치료 중이며, 장기간 사용 시 치료효과가 좋아 지지만 결국 내성이 생길 수 있다. 현재까지 알려진 성인을 대상으로 한 라미부딘에 대한 내성률은 외국의 경

우 1년 치료 시 14~32% 정도에서 발생하고 3년 투여 시 50%를 넘는다<sup>19~21)</sup>. 우리나라 성인환자의 경우 1년, 2년, 3년 후 각각 8%, 36%, 52% 정도에서 발생하는 것으로 보고되고 있다<sup>22,23)</sup>. 또한 라미부딘 내성 발생 시 교체요법으로 사용되는 아데포비어에 대한 내성률도 외국 성인환자의 경우 치료 1년 6.4%, 2년 후에는 22~25% 정도로 보고되었<sup>24,25)</sup>, 우리나라의 성인의 경우 치료 1년 후 18%로 보고되었<sup>26)</sup>.

라미부딘에 내성을 보이는 소아 만성 B형 간염환자들을 대상으로 엔테카비어 1 mg 치료법의 내성 및 안정성, 효용성에 대한 연구결과는 아직 나오지 않았다. 국내에서 라미부딘에 내성을 가진 성인 만성 B형 간염환자에서 엔테카비어의 내성률은 아직 대규모로 정확하게 조사된 바가 없다. 라미부딘과 아데포비어 연속 치료에 성공하지 못한 경우라서 본 연구의 대상 환자와 다르긴 하지만, rt204 변이가 있었던 환자 18명 중 5명(27.8%)에서 엔테카비어 내성 변이(rtL180M+rtT184I/L[rtS202G]+rtM204V)가 발견되었다는 보고가 최근 발표되었<sup>27)</sup>. 외국의 경우 라미부딘 내성 성인 환자를 대상으로 한 연구에서 2년간 엔테카비어를 투여한 결과 77명 중 6명에서 엔테카비어에 대한 내성이 발견되었다<sup>28)</sup>. 성인환자를 대상으로 한 연구를 보면 엔테카비어의 안정성은 대부분 문제가 없다<sup>29,30)</sup>. 하지만 성인을 대상으로 한 연구에서 심한 간기능 저하와 간경변을 동반한 만성 B형 간염 환자에게 엔테카비어를 투여시 젖산 산증이 발생하였다는 보고도 있다<sup>31,32)</sup>.

본 연구에서는 엔테카비어의 바이러스 증식 억제능력을 알아보기 위하여 라미부딘에 내성을 보이는 만성 B형 간염 환자에게 엔테카비어를 1 mg을 매일 투여하였고 그 치료 결과를 아데포비어를 투여한 11명의 치료 결과와 비교하였다. 짧은 치료 기간이었음에도 불구하고 HBV를 1/100 이상 감소시키는데 필요한 시간이 아데포비어로 치료했을 때보다 의미 있게 짧았다. 엔테카비어 치료기간이 아데포비어에 비해 짧은 이유는 성인에서 검증이 되고 보험적용이 된 후부터 본 연구에 사용하였기 때문이다. 그럼에도 불구하고 바이러스 역가를 낮추는데 걸리는 치료기간은 아데포비어군보다 더 짧기 때문에 엔테카비어의 치료효과가 우수하다는 것을 확인할 수 있었다. HBV의 DNA 역가를 1 log 이상, 357 IU/mL 미만으로 감소시키는데 걸리는 시간 모두에

서 엔테카비어군에서 아데포비어 단독요법보다 짧은 시간 내에 바이러스가 억제되었으나 대상환자 수가 적어서 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않은 것으로 생각한다(Table 3). 1차 치료실패 및 치료반응에 대한 비교는 환자수가 적어서 의미 있는 결과를 내지 못하였다(Table 4).

본 연구는 다음과 같은 제한점을 가지고 있다. 첫째, 엔테카비어 치료군 환자 중 약제투여 기간이 1개월로 짧은 환자가 1명 포함되어 있었고 HBeAg 음성 만성간염 환자가 1명 포함되어 있었다. 둘째, 엔테카비어군과 아데포비어군의 평균나이가 유의하게 차이가 난다는 점이다. 엔테카비어의 경우 만 16세부터 보험적용이 되는 점을 감안하여 15세부터 엔테카비어를 사용하였기 때문에 아데포비어군보다 평균연령이 높았다. 그럼에도 불구하고 치료성적이 아데포비어군에 비해 좋았던 것을 볼 때, 소아에서 연령이 어릴수록 항바이러스제의 치료결과가 좋았다는 기존 연구결과를 적용한다면 두 군 간의 연령이 동일하다고 가정할 경우 더 의미 있는 차이를 보일 수 있을 것으로 생각한다<sup>33)</sup>. 셋째, 환자 수가 비교적 적고 관찰 기간도 짧아서 엔테카비어의 치료효과를 좀 더 정확하게 검증하는데는 한계가 있었다.

결론적으로 라미부딘 내성 소아 청소년 만성 B형 간염에서 엔테카비어의 바이러스 억제효과가 아데포비어 단독요법에 비해 좋았다. 소아 청소년 환자에서 엔테카비어의 치료효과를 검증하기 위해서는 좀 더 많은 수의 환자를 대상으로 장기간에 걸친 경과 관찰이 필요할 것으로 보이며 향후 국내 소아에서의 3상 임상시험도 요청된다.

## 요 약

**목 적:** 라미부딘에 내성을 보인 소아 청소년 만성 B형 간염에서 엔테카비어 단독요법의 바이러스 억제효과를 확인하고자 하였다.

**방 법:** 라미부딘에 내성을 보이는 소아 청소년 만성 B형 간염 환자 23명 중 6명(남 4, 나이 15.1~24.6세, 평균 17.5세)에게 엔테카비어 1 mg으로 치료하였으며(평균 13.4개월, 1~21.1개월) 아데포비어로 치료한 11명과 비교하였다. 치료 시작 후 HBV DNA 역가가 1 log<sub>10</sub> 이하, 2 log<sub>10</sub> 이하, 357 IU/mL 이하로 감소하는데

걸리는 기간을 각각 구하여 서로 비교하였다.

**결 과:** HBV DNA 역가가  $2 \log_{10}$  IU/mL 이상 감소하는데 걸린 기간은 각각  $2.4 \pm 2.3$ 개월,  $9.2 \pm 7.3$ 개월로 ( $p=0.025$ ) 두 군 간에 유의한 차이가 있었다. HBV DNA 역가가  $1 \log_{10}$  IU/mL 이상 감소하는데 걸린 기간 및 357 IU/mL 이하로 감소하는데 걸린 기간은 두 군 간에 유의한 차이가 없었다.

**결 론:** 라미부딘 내성 소아 청소년 만성 B형 간염에서 엔테카비어 단독요법은 아데포비어 단독요법과 비교해 볼 때 HBV DNA 역가가  $2 \log_{10}$  IU/mL 이상 감소하는데 걸린 기간이 유의하게 짧았다. 특별한 부작용은 관찰되지 않았다. 엔테카비어의 치료 효과를 알기 위하여 더 많은 환자를 대상으로 한 장기 치료가 필요하다.

## 참 고 문 헌

- 1) Lok AS. Navigating the maze of hepatitis B treatments. *Gastroenterology* 2007;132:1586-94.
- 2) Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004;351:1521-31.
- 3) Perrillo RP, Wright T, Rakela J, Levy G, Schiff E, Gish R, et al. A multicenter United States-Canadian trial to assess lamivudine monotherapy before and after liver transplantation for chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001;33:424-32.
- 4) Yao FY, Bass NM. Lamivudine treatment in patients with severely decompensated cirrhosis due to replicating hepatitis B infection. *J Hepatol* 2000;33:301-7.
- 5) Dienstag JL, Goldin RD, Heathcote EJ, Hann HW, Woessner M, Stephenson SL, et al. Histological outcome during long-term lamivudine therapy. *Gastroenterology* 2003;124:105-17.
- 6) Leung N. Recent data on treatment of chronic hepatitis B with nucleos(t)ide analogues. *Hepatol Int* 2008;2:163-78.
- 7) Kurbegov AC, Sokol RJ. Hepatitis B therapy in children. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2009;3:39-49.
- 8) National Health Insurance Corporation. The Criteria for the Medical Care Benefits. 2010. Available from: <http://www.nhic.or.kr>.
- 9) Lee JM, Kim HJ, Park JY, Lee CK, Kim do Y, Kim JK, et al. Rescue monotherapy in lamivudine-resistant hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B: adefovir versus entecavir. *Antivir Ther* 2009;14:705-12.
- 10) Hwang SK, Park SM, Choe BH, Kim JM, Kim JO, Kim YM, et al. Therapeutic efficacy of adefovir dipivoxil in Korean children and adolescents with chronic hepatitis B who have developed lamivudine resistance. *Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;11:143-9.
- 11) Locarnini S, Hatzakis A, Heathcote J, Keeffe EB, Liang TJ, Mutimer D, et al. Management of antiviral resistance in patients with chronic hepatitis B. *Antivir Ther* 2004;9:679-93.
- 12) Sokal EM, Kelly D, Wirth S, Mizerski J, Dhawan A, Frederick D. The pharmacokinetics and safety of adefovir dipivoxil in children and adolescents with chronic hepatitis B virus infection. *J Clin Pharmacol* 2008;48:512-7.
- 13) Jonas MM, Kelly D, Pollack H, Mizerski J, Sorbel J, Frederick D, et al. Safety, efficacy, and pharmacokinetics of adefovir dipivoxil in children and adolescents (age 2 to <18 years) with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2008;47:1863-71.
- 14) Sherman M, Yurdaydin C, Sollano J, Silva M, Liaw YF, Cianciara J, et al. Entecavir for treatment of lamivudine-refractory, HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2006;130:2039-49.
- 15) Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:507-39.
- 16) Schiff ER, Lai CL, Hadziyannis S, Neuhaus P, Terrault N, Colombo M, et al. Adefovir dipivoxil therapy for lamivudine-resistant hepatitis B in pre- and post-liver transplantation patients. *Hepatology* 2003;38:1419-27.
- 17) Lee KS, Kim DJ. Guideline Committee of the Korean Association for the Study of the Liver. Management of Chronic Hepatitis B. *Korean J Hepatol* 2007;13:447-88.
- 18) 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.
- 19) Lai CL, Chien RN, Leung NW, Chang TT, Guan R, Tai DI, et al. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:61-8.
- 20) 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.
- 21) Leung NW, Lai CL, Chang TT, Guan R, Lee CM, Ng KY, et al. Extended lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B enhances hepatitis B e antigen seroconversion rates: results after 3 years of therapy. *Hepatology* 2001;33:1527-32.

- 22) 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;32:803-6.
- 23) Park NH, Shin JW, Park JH, Bang SJ, Kim DH, Joo KR. Predictive Factors and Efficacy of Lamivudine Treatment in Chronic Hepatitis B Infection. *Korean J Gastroenterol* 2003;42:303-12.
- 24) Fung SK, Chae HB, Fontana RJ, Conjeevaram H, Marrero J, Oberhelman K, et al. Virologic response and resistance to adefovir in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2006;44:283-90.
- 25) Marcellin P, Asselah T. Resistance to adefovir: a new challenge in the treatment of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2005;43:920-3.
- 26) Lee YS, Suh DJ, Lim YS, Jung SW, Kim KM, Lee HC, et al. Increased risk of adefovir resistance in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B after 48 weeks of adefovir dipivoxil monotherapy. *Hepatology* 2006;43:1385-91.
- 27) Choe WH, Hong SP, Kim BK, Ko SY, Jung YK, Kim JH, et al. Evolution of hepatitis B virus mutation during entecavir rescue therapy in patients with antiviral resistance to lamivudine and adefovir. *Antivir Ther* 2009;14:985-93.
- 28) Sherman M, Yurdaydin C, Simsek H, Silva M, Liaw YF, Rustgi VK, et al. Entecavir therapy for lamivudine-refractory chronic hepatitis B: improved virologic, biochemical, and serology outcomes through 96 weeks. *Hepatology* 2008;48:99-108.
- 29) Chang TT, Gish RG, de Man RA, 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.
- 30) Gish RG, Lok AS, Chang TT, de Man RA, Gadano A, Sollano J, et al. Entecavir therapy for up to 96 weeks in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2007;133:1437-44.
- 31) Lange CM, Bojunga J, Hofmann WP, Wunder K, Mihm U, Zeuzem S, et al. Severe lactic acidosis during treatment of chronic hepatitis B with entecavir in patients with impaired liver function. *Hepatology* 2009;50:2001-6.
- 32) Cohen SM, Levy RM, Jovanovich JF, Ahn J. Fatal lactic acidosis associated with the use of combination oral medications to treat reactivation of hepatitis B. *J Clin Gastroenterol* 2009;43:1008-10.
- 33) Choe BH, Lee JH, Jang YC, Jang CH, Oh KW, Kwon S, et al. Long-term therapeutic efficacy of lamivudine compared with interferon-alpha in children with chronic hepatitis B: the younger the better. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;44:92-8.