

2014 대한간학회
만성 B형간염 진료 가이드라인 업데이트
: 약제 내성의 치료



대한간학회

2014 대한간학회 만성 B형간염 진료 가이드라인 업데이트

: 약제 내성의 치료

[권고사항]

라미부딘 내성

1. 테노포비어 단독 또는 뉴클레오시드 유사체에 테노포비어를 병합 치료한다 (A1).
2. 테노포비어를 사용할 수 없는 경우에는 라미부딘과 아데포비어를 병합 치료한다 (A2). 이외에 아데포비어에 엔테카비어 또는 다른 뉴클레오시드 유사체의 병합 치료를 고려할 수 있다 (B2).
3. 대상성 간기능을 가진 환자에서는 라미부딘을 중단하고 페그인터페론 투여를 고려할 수 있다 (B2).

텔비부딘, 클레부딘 내성

라미부딘 내성에 준하여 치료할 수 있다 (B2).

아데포비어 내성

1. 라미부딘에 내성을 보여 아데포비어를 사용했던 경우
 - 1) 테노포비어 단독 또는 테노포비어와 엔테카비어 병합 치료를 고려한다 (B1).
 - 2) 테노포비어와 다른 뉴클레오시드 유사체의 병합 치료를 고려할 수 있다 (B2).
 - 3) 테노포비어를 사용할 수 없는 경우에는 아데포비어와 엔테카비어 병합 치료를 고려할 수 있다 (B2).
2. 초치료로 아데포비어를 사용했던 경우
 - 1) 테노포비어 단독 또는 테노포비어와 엔테카비어 병합 치료를 고려한다 (B1).
 - 2) 테노포비어와 다른 뉴클레오시드 유사체의 병합 치료를 고려할 수 있다 (B2).
 - 3) 테노포비어를 사용할 수 없는 경우에는 아데포비어와 엔테카비어 또는 다른 뉴클레오시드 유사체의 병합 치료를 고려할 수 있다 (B2).

엔테카비어 내성

1. 테노포비어 단독 또는 테노포비어와 엔테카비어 병합 치료를 고려한다 (B1).
2. 테노포비어를 사용할 수 없는 경우에는 아데포비어와 엔테카비어 병합 치료를 고려할 수 있다 (B2).

다약제 내성

1. 테노포비어 단독 또는 테노포비어와 엔테카비어 병합 치료를 고려한다 (B1).
2. 테노포비어를 사용할 수 없는 경우에는 아데포비어와 엔테카비어 병합 치료를 고려할 수 있다 (B2).

1. 라미부딘 내성

가. 테노포비어: 테노포비어는 라미부딘 내성 변이 B형간염 바이러스(HBV)에 대하여 강력한 증식 억제 효과를 나타낸다.¹⁻⁴ 야생형 및 라미부딘 내성 변이에 대한 테노포비어 효과를 비교한 후향적 연구를 보면 모두 197명의 환자가 포함되었는데(초치료 환자 105명), 테노포비어 단독 치료 또는 라미부딘과 병합 치료는 항바이러스제 초치료군과 라미부딘 내성군에서 치료 36개월째 HBV 불검출률(HBV DNA <20 IU/mL)이 HBeAg(e항원) 음성에서 각각 94%, 96%, e항원 양성에서 각각 67%, 83%로 양 군간의 의미있는 차이는 없었다.² HIV와 동시 감염된 라미부딘 내성 환자를 대상으로 아데포비어와 테노포비어의 항바이러스 효과를 비교한 연구에서 HBV DNA 감소가 10⁵ copies/mL 이하인 경우는 아데포비어와 테노포비어군에서 치료 48주째 각각 44%, 100%로 유의한 차이를 보였다.¹ 테노포비어 단독 치료와 테노포비어와 nucleoside(뉴클레오시드) 유사체인 엠트리시타빈 병합 치료를 비교한 연구에서는 라미부딘 내성 환자 280명이 포함되었는데 96주째 HBV DNA 불검출률(HBV DNA <69 IU/mL)은 각각 85.8%와 83.5%으로 양 군간의 유의한 차이는 없었으며 양 군 모두에서 테노포비어 내성은 검출되지 않았다.⁴ 라미부딘 내성 환자를 대상으로 테노포비어 단독 치료와 테노포비어와 라미부딘 병합 치료를 비교한 전향적 연구는 없으나 항바이러스제의 치료 경험이 있는 125명의 환자에서 테노포비어 단독 치료(n=71)와 테노포비어와 라미부딘 병합 치료(n=54)를 후향적으로 분석한 연구에서는 HBV DNA 누적 불검출률(HBV DNA <20 IU/mL)이 투약 3년째 각각 90.7%와 96.0%로 통계학적으로 의미 있는 차이를 보였다.³

나. 아데포비어: 아데포비어는 라미부딘 내성 변이 바이러스에 증식 억제 효과를 나타낸다. 라미부딘 내성에 대한 아데포비어와 라미부딘 병합 치료는 아데포비어 단독 치료에 비해 장기간 추적 시 아데포비어 내성 발현이 의미있게 낮았다.^{5,6} 뉴클레오시드 유사체와 아데포비어 병합 치료 효과를 테노포비어와 비교한 연구는 없다. 그러나 라미부딘 내성 치료 중 추가적인 약제 내성 발생이 보고되어 있지 않은 테노포비어에 비해서, 라미부딘과 아데포비어 병합 치료는 평균 5.4년 3.0%⁷, 48주 2.2%⁸, 24개월 13.3%⁹ 및 5년 10.2%¹⁰ 등으로 다양한 아데포비어 내성 발생이 보고되었다. 라미부딘 내성에서 아데포비어를 근간으로 하고 라미부딘 대신에 다른 뉴클레오시드 유사체인 엔테카비어, 텔비부딘 혹은 클레부딘을 병합 치료하는 것에 대한 추가 연구는 많지 않으며 대상 환자수도 적다. 라미부딘 내성 환자 91명을 대상으로 아데포비어 단독 치료(n=29), 아데포비

어와 라미부딘 병합 치료(n=30), 및 아데포비어와 엔테카비어 1.0 mg 병합 치료(n=32)를 후향적으로 비교한 연구에서는,⁹ HBV DNA 불검출률(HBV DNA <60 IU/mL)이 24개월째 각각 48.2%, 76.7%, 87.5%로 통계적으로는 의미가 없다고 보고하였으나 아데포비어 내성 발현율은 각각 27.6%, 13.3%, 0%로 의미있는 차이를 보였다. 아데포비어와 텔비부딘 병합 치료(n=21)를 아데포비어 단독 치료(n=21)와 비교한 소규모 전향적 연구에서¹¹ HBV DNA 불검출률(HBV DNA <300 copies/mL)은 치료 96주째 각각 38.5%, 0%였으며 아데포비어 단독 치료군에서는 9.6%에서 아데포비어 내성 바이러스가 검출되었다.¹¹ 두 개의 소규모 전향적 연구에서는 아데포비어와 텔비부딘 병합 치료군에서 아데포비어와 라미부딘 병합 치료군에 비해 HBV DNA 감소 정도가 유의하게 높다고 보고하였다.^{12,13}

다. 엔테카비어: 라미부딘 내성 변이에서 엔테카비어 1.0 mg을 사용하였을 때 내성 변이종에 대한 증식 억제 효과가 있다는 보고가 있다.^{14,15} 라미부딘 내성변이 바이러스에 대한 엔테카비어 1.0 mg과 아데포비어와 라미부딘 병합 치료의 효과를 비교한 연구를 보면 항바이러스 효과는 두 군에서 다양하게 보고되었으나, 엔테카비어 1.0 mg 군에서 아데포비어와 라미부딘 병합 치료보다 유의한 바이러스 돌파현상을 보였다(각각 17.6%, 2.0%).^{8,16-18} 라미부딘 내성에서 아데포비어와 엔테카비어 1.0 mg 병합 치료에 대한 두 개의 후향적 연구에 따르면 96주 치료시 내성 발생률은 0-2.6%로 기존의 아데포비어를 근간으로 하는 병합 치료나 엔테카비어 1.0 mg 단독 치료에 비해 의미있게 낮았다.^{9,19}

라. 페그인터페론 알파: 대상성 간기능을 가진 라미부딘 내성 e항원 양성 환자에서 페그인터페론 알파 48주간 투여(n=155)와 아데포비어 72주간 단독 투여(n=80)를 비교한 연구에 따르면 HBV DNA 불검출률(HBV DNA <80 IU/mL)은 페그인터페론과 아데포비어군에서 각각 10.6%, 22.5%로 페그인터페론군에서 낮았으나 e항원 혈청 전환율은 각각 14.8%, 3.8%로 페그인터페론군에서 유의하게 높았다.²⁰ 더불어 야생형 바이러스와 라미부딘 내성 변이 바이러스 환자에서의 페그인터페론 알파 효과를 비교한 또 다른 연구에서 e항원 혈청 전환율과 HBV DNA 불검출률은 두 군간 의미있는 차이를 보이지 않았다.²¹

[권고사항]

1. 테노포비어 단독 또는 뉴클레오시드 유사체에 테노포비어를 병합 치료한다 (A1).
2. 테노포비어를 사용할 수 없는 경우에는 라미부딘과 아데포비어를 병합 치료한다 (A2). 이외에 아데포비어에 엔테카비어 또는 다른 뉴클레오시드 유사체의 병합 치료를 고려할 수 있다 (B2).
3. 대상성 간기능을 가진 환자에서는 라미부딘을 중단하고 페그인터페론 투여를 고려할 수 있다 (B2).

2. 텔비부딘 내성

텔비부딘 내성 발생 후 치료에 관한 자료는 매우 부족하다. 텔비부딘에 내성이 생겼거나 유전자 표현형 내성은 발견되지 않았어도 바이러스 돌파현상이 생긴 68명의 환자에게 아데포비어를 추가하고 12개월 후 분석한 결과 70% 이상의 환자에서 HBV DNA 300 copies/mL 이하로 검출되었다는 보고가 있다.²² 그러나 또 다른 뉴클레오시드 유사체인 라미부딘 내성 변이 바이러스에서 테노포비어를 근간으로 한 치료가 효과적인 것으로 보고된 것과 대조적으로, 텔비부딘 내성에서의 테노포비어를 근간으로 하는 치료 성적에 대한 보고는 매우 부족하다. 따라서 일반적인 치료 원칙은 라미부딘 내성의 치료를 참고하도록 한다.

[권고사항]

라미부딘 내성에 준하여 치료할 수 있다 (B2).

3. 클레부딘 내성

클레부딘 내성 발생 후 치료에 대한 연구는 매우 부족하다. 따라서 현재 클레부딘 내성의 일반적인 치료 원칙은 라미부딘 내성의 치료를 참고하도록 한다.

[권고사항]

라미부딘 내성에 준하여 치료할 수 있다 (B2).

4. 아데포비어 내성

아데포비어에 대한 내성 변이는 rtN236T나 rtA181T/V이다.^{23,24} rtA181T는 아데포비어 뿐 아니라 라미부딘 치료시에도 관찰할 수 있다.²⁴⁻²⁸ rtN236T 변이의 아데포비어에 대한 저항성은 야생종의 7-10배 수준이며 rtA181V/T는 이보다 낮은 1.2-5배의 저항성을 보인다.^{27,29} 반면, rtN236T와 rtA181V/T가 함께 있는 경우, 아데포비어에 대한 저항성이 5.2-18배로 더 높게 나타난다.²⁷

아데포비어에 대한 내성 발현은 바이러스 돌파와 이로 인한 간염의 악화를 유발할 수 있으며, 심지어는 비대칭 간부전으로 진행할 수 있다.³⁰ 아데포비어 내성은 아데포비어 치료 전에 라미부딘을 사용하였거나 라미부딘에 대한 내성이 있는 경우 발생이 증가한다고 알려져 있다.

초치료 환자에서의 아데포비어 내성은 e항원 양성 환자에서 5년간 20%로 보고되었고,³¹ e항원 음성 환자에서는 5년의 누적 발생률이 29%로 알려져 있다.²³

항바이러스제 초치료 환자라 라미부딘 내성 환자에서 아데포비어 투약 48주째 아데포비어 내성 발생을 비교한 연구를 보면 각각 0%, 18%로 양 군간 의미있는 차이를 보였으며,³² 라미부딘 내성 환자에서 아데포비어 단독 치료시 2년간 22-25%에서 아데포비어 내성이 발현되었다는 보고가 있다.^{33,34}

가. 라미부딘: rtN236T 변이는 라미부딘에 대한 감수성이 있지만 rtA181T/V의 경우에는 감수성이 저하된다.²⁷ 아데포비어 초치료 환자에서 아데포비어 내성 발생시 라미부딘, 클레부딘 또는 텔비부딘을 단독 또는 아데포비어와 병합 치료한 임상 연구는 극히 제한적이다. e항원 양성 환자 58명 중 아데포비어 내성(n=41) 혹은 바이러스 돌파(n=17)가 확인된 환자를 텔비부딘과 아데포비어 병합 치료 또는 엔테카비어 0.5 mg 단독 치료하여 전향적으로 비교한 연구를 보면³⁵ HBV DNA 불검출률(HBV DNA <1000 copies/mL)은 73.3%, 57.1%로 통계적으로 유의한 차이는 없었으나 e항원 혈청전환은 20%, 0%로 차이가 있었다. 라미부딘 내성이 동반된 환자에서의 아데포비어 단독 치료중 아데포비어 내성이 발생한 경우, 다시 아데포비어와 라미부딘을 병합 치료하면 1년 내에 7.3%에서 바이러스 돌파 현상이 발생하며, 일차 무반응 환자(치료 6개월째 HBV DNA 감소 < 1 log₁₀ IU/mL)가 51.2%까지 나타나고, 1년 치료 후에도 HBV DNA 불검출률(HBV DNA <60 IU/mL)이 12.2%로 매우 낮다.³⁶

나. 엔테카비어: 아데포비어 내성 변이에 대하여 엔테카비어는 교차 내성이 없다.²⁷ 그러나, 라미부딘을 경험하였거나 라미부딘 내성이 있는 환자에서 아데포비어 치료 중 발생한 아데포비어 내성 또는 불완전 반응의 치료를 위해 엔테카비어 단독 치료를 하는 경우³⁷ 치료 반응은 아데포비어 초치료 환자에서의 엔테카비어 치료효과보다 더 낮고(42% vs. 75%) 엔테카비어 내성 발생도 높다(17% vs. 0%). 라미부딘과 아데포비어 순차 치료를 받은 환자에서 엔테카비어 단독 치료로 교체한 경우, 교체 전 아데포비어와 라미부딘 모두에 내성을 가진 환자는 라미부딘에만 내성을 가진 환자에 비해 치료 반응이 낮으며(42% vs. 75%), 일차 무반응이 30%에 이른다고 보고되었다.³⁸ 라미부딘을 경험한 환자에서 아데포비어 치료에 불완전 반응을 보이는 경우 아데포비어와 엔테카비어 병합 치료와 엔테카비어 단독 치료를 비교한 연구를 보면 투약 1년째 HBV DNA 불검출률(HBV DNA <20 IU/mL)은 31.1%, 29.9%, 2년째에 44.7%, 34.5%로 양 군의 차이는 없었지만 매우 낮았으며, 바이러스 돌파현상은 1년에 0%, 17.4%, 2년에 2.6%, 44.8%로 의미있는 차이를 보였다.¹⁹

다. 테노포비어: 테노포비어는 아데포비어와 같은 nucleotide(뉴클레오티드) 계열의 약제로 아데포비어의 내성 rtN236T 변이에 3-4배의 감수성 저하가 있다고 보고되었다.^{27,39} 라미부딘에 대한 내성 발생 후 아데포비어를 사용한 환자에서 적절한 항바이러스 반응을 얻지 못하거나 아데포비어에 대한 동시 내성이 있었던 경우 테노포비어를 사용하여 효과적으로 바이러스증식을 억제할 수

있다는 연구도 있다.^{40,41} 특히, 아데포비어에 내성을 가지거나 효과가 없는 환자에서 테노포비어 단독 치료와 테노포비어와 엠트리시타빈 병합 치료의 전향적 무작위 연구에서는 투약 3.5년째 HBV DNA 불검출률(HBV DNA <69 IU/mL)이 각각 82%, 84%로 양 군의 차이가 없다고 보고하였다.⁴² 또한, 아데포비어 내성이 있거나 적절한 효과가 없는 환자에서 테노포비어 단독 치료와 테노포비어와 라미부딘 병합 치료의 전향적 코호트 연구에서도 48주 치료 후 HBV DNA가 69 IU/mL 이하로 감소한 환자가 81%였다고 보고하고 있어⁴³ 테노포비어와 뉴클레오시드 유사체의 병합 치료도 효과적일 수 있다. 그러나 이들 연구에서 아데포비어의 유전적 내성 변이가 확인된 예는 27.6%과⁴² 48%에⁴³ 불과하여 해석에 제한 점을 가진다. 다양한 항바이러스제에 불완전 반응을 보인 57명의 환자에서 테노포비어와 엔테카비어 병합 치료의 효과에 대한 연구에서는 32.5%의 아데포비어 내성 환자가 포함되어 있었는데, 투약 6개월째 89.4%의 환자에서 HBV DNA가 80 IU/mL 이하로 감소하였으며 아데포비어 내성은 치료반응과 무관하다고 보고하였다.⁴⁴ 최근, 아데포비어 내성이 확인된 환자에서 시행한 국내의 전향적 무작위 연구에서 48주 후에 HBV DNA가 60 IU/mL 이하로 감소하는 환자가 테노포비어 단독 치료에서 74%, 테노포비어와 엔테카비어 병합 치료에서 78.8%로 유사한 효과를 보였다.⁴⁵ 다만, 이 연구는 48주간의 상대적으로 짧은 관찰기간을 가졌으며, rtN236T와 rtA181T/V 변이를 모두 가진 환자에서는 테노포비어와 엔테카비어 병합 치료군이 테노포비어 단독 치료군에 비해 HBV DNA 감소가 통계적인 유의성은 없었으나 차이가 있어(-3.45 log₁₀ IU/mL % vs. -2.42 log₁₀ IU/mL, p=0.09) 추후 장기간의 추적관찰이 필요하다.

[권고사항]

1. 라미부딘에 내성을 보여 아데포비어를 사용했던 경우

- 1) 테노포비어 단독 또는 테노포비어와 엔테카비어 병합 치료를 고려한다 (B1).
- 2) 테노포비어와 다른 뉴클레오시드 유사체의 병합 치료를 고려할 수 있다 (B2).
- 3) 테노포비어를 사용할 수 없는 경우에는 아데포비어와 엔테카비어 병합 치료를 고려할 수 있다 (B2).

2. 초치료로 아데포비어를 사용했던 경우

- 1) 테노포비어 단독 또는 테노포비어와 엔테카비어 병합 치료를 고려한다 (B1).
- 2) 테노포비어와 다른 뉴클레오시드 유사체의 병합 치료를 고려할 수 있다 (B2).
- 3) 테노포비어를 사용할 수 없는 경우에는 아데포비어와 엔테카비어 또는 다른 뉴클레오시드 유

사체의 병합 치료를 고려할 수 있다 (B2).

5. 엔테카비어 내성

엔테카비어 내성 돌연변이(rtT184A/C/F/G/I/L/S, rtS202G, rtM250L/V)는 필수적으로 라미부딘 내성 돌연변이(rtM204V/I)를 기반으로 발생한다. 따라서, 엔테카비어 내성이 있는 환자는 모든 뉴클레오시드 유사체에 교차 내성이 발현될 것으로 예상된다. 그러므로, 약제의 구조와 in vitro 연구 결과를 고려할 때,^{27,28,46,47} 엔테카비어 내성 바이러스에 대한 증식 억제 효과를 기대할 수 있는 약제는 뉴클레오티드 유사체인 아데포비어와 테노포비어 뿐이다. 이들 약제를 엔테카비어 내성 환자들에서 단독 치료 또는 뉴클레오시드 유사체와의 병합 치료로 사용한 임상연구 결과는 수 편에 불과하며, 대부분은 후향적 코호트 연구였다.^{44,48-51} 이 환자들을 대상으로 수행된 전향적 연구는 최근에 엔테카비어 내성 및 다약제 내성 환자들을 대상으로 테노포비어 단독 치료와 테노포비어와 엔테카비어 병합 치료를 비교한 두 편에 불과하다.^{45,52}

가. 아데포비어: 엔테카비어 내성 환자들에서 아데포비어를 이용한 대규모 전향적 임상시험 결과는 아직 없고 소규모 후향적 코호트 연구 결과가 수 편만 있을 뿐이다. 이 코호트 연구들은 아데포비어와 엔테카비어 혹은 아데포비어와 라미부딘으로 병합 치료한 결과를 보고하였는데,⁴⁸⁻⁵¹ 1년 혹은 2년 치료 후 바이러스 반응률은 24%-51%로 낮았으며 치료 중 바이러스 돌파현상은 약 10%까지 나타났다.

나. 테노포비어: 최근 국내에서 시행된 전향적 다기관 연구를⁵² 보면 엔테카비어 내성을 가진 90명의 환자들을 테노포비어 단독 치료 또는 테노포비어와 엔테카비어 병합 치료로 무작위 배정하여 48주간 치료하였는데, 각각 71% 및 73%에서 HBV DNA 불검출률(HBV DNA <15 IU/mL)을 달성하여 두 치료군 간에 유의한 차이가 없었고, 추가적인 약제 내성은 나타나지 않았다. 아데포비어를 포함한 다약제에 내성을 가진 환자들을 대상으로 하는 다기관 임상시험도 국내에서 별도로 수행되었는데, 이 연구에서도 엔테카비어 내성 돌연변이를 가진 환자가 약 42% 포함되었다.⁴⁵ 이 연구 결과에서도 엔테카비어 내성의 존재는 테노포비어 단독 치료 혹은 테노포비어와 엔테카비어 병합 치료의 효능에 영향을 미치지 않았다. 유럽에서 다약제 내성 환자들을 대상으로 수행된 다기관 코호트 연구에서는 테노포비어와 엔테카비어 병합 치료의 효과를 관찰하였는데, 엔테카비어 내성을 가진 환자들 4명 포함되었다.⁴⁴ 이 연구에서도 거의 대부분의 환자들 12개월 이내에 바이러스 반응을 달성하였다.

[권고사항]

- 1 테노포비어 단독 또는 테노포비어와 엔테카비어 병합 치료를 고려한다 (B1).
- 2 테노포비어를 사용할 수 없는 경우에는 아데포비어와 엔테카비어 병합 치료를 고려할 수 있다 (B2).

6. 테노포비어 내성

테노포비어는 현재까지 6년간의 임상 추적결과가 발표되었는데 테노포비어 내성 발생 예는 없었다.⁵³ 이 연구 대상 환자들 중 바이러스 돌파현상을 보인 일부 예에서 내성 바이러스 유전자 검사를 시행하였는데 여러 위치(rtL101L/F, rtA307A/T, rtV173L+rtL180M+rtM204V, rtA181T)의 변이는 발견되었지만 테노포비어 약제 감수성과는 무관하였고, 이들은 대부분 약제 복용 순응도가 좋지 않은 경우였다. rtA194T 변이는 테노포비어에 대한 약제 감수성을 감소시킨다고 알려져 있으며 rtL180M, rtM204V와 동반되었을 때 테노포비어에 대한 IC50이 10배 이상 증가한다.⁵⁴ 그러나 다른 in vitro 연구들에서는 rtA194T 변이가 테노포비어에 대한 약제 감수성과 관련이 없다는 보고와⁵⁵ 부분적인 감수성의 감소를 보인다는 상반되는 보고가⁵⁶ 있어 추가적인 연구와 임상자료의 축적이 필요하다.

7. 다약제 내성

다약제 내성은 국제적으로 정의가 명확히 내려져 있지 않지만, 일반적으로 다른 계열의 두 가지 이상의 약제에 대한 내성 변이를 동시에 나타내는 것을 말한다.^{47,57} HBV에 대한 경구 항바이러스제를 크게 뉴클레오시드 유사체[1) L-nucleoside(Lamivudine, Telbivudine, Clevudine), 2) Cyclopentane(Entecavir)]와 뉴클레오티드 유사체(Adefovir, Tenofovir)로 나눈다면 뉴클레오시드 유사체 중 하나 이상과 뉴클레오티드 유사체 중 하나 이상에 대한 내성 돌연변이를 가지는 경우로 정의할 수 있다. 그러나 뉴클레오시드 유사체인 엔테카비어 내성 돌연변이(rtT184A/C/F/G/I/L/S, rtS202G, and rtM250L/V)는 L-nucleoside 약제에 대한 돌연변이(rtL180M+rtM204V/I)를 항상 수반하므로 예외적으로 다약제 내성으로 분류할 수 있다.

다약제 내성 치료에 대한 연구들은 대부분 대상 환자수가 적고 내성 양상이 균일하지 않으며 치료 약제들의 조합도 다양하여 아직까지 정립된 치료는 없으나 테노포비어 단독 치료, 테노포비어와 엔테카비어의 병합 치료, 또는 아데포비어와 엔테카비어의 병합 치료 등의 경구용 항바이러스제를 투약하는 것이 가장 많이 선택되는 방법이다. 다약제 내성에서의 페그인터페론 또는 인터페론의 치료에 대한 보고는 없으나 경구용 항바이러스제 내성 변이 부위에 대하여 인터페론 감수성

이 저하된다는 보고는 없으므로, 간기능이 잘 보존된 환자에서는 시도해 볼 수 있다.

105명의 환자를 대상으로 테노포비어 단독 치료와 테노포비어와 엠트리시타빈 병합 치료를 이중 맹검법 전향적으로 비교한 연구를⁴² 살펴보면 168주에 각각 82%, 84% 환자에서 HBV DNA가 검출 한계치 미만(HBV DNA <400 copies/mL)으로 감소하였다. 이들 연구에서는 13명의 환자가 아데포비어와 라미부딘 동시 내성을 보이고 있었으며 약제 내성의 종류와 바이러스 반응은 무관하였다. 테노포비어를 포함하는 다른 항바이러스제와의 병합 치료와 테노포비어 단독 치료를 비교한 연구들에서도 양 군간에 바이러스 반응의 차이는 보이지 않는다고 보고하였다.⁵⁸⁻⁶⁰ 테노포비어 단독 치료는 1년 투약에 HBV DNA 불검출률이 60~92%, 2년에는 96.6%로 다양하게 보고되었는데⁵⁸⁻⁶¹ 또 다른 연구에서는 4년 투약 후 HBV DNA 불검출률이 63%에 불과하여⁶² 연구들마다 차이를 보였다. 단약제 내성과 다약제 내성시 테노포비어의 효과가 동일하다는 보고도⁶¹ 있지만 rtL180M, rtA194T, rtM204V 부위에 다발성 변이가 발생한 경우 테노포비어에 대한 IC50이 10배 이상 증가하고⁵⁴ 다약제 내성 환자에게 테노포비어 단독으로 사용했을 때 바이러스가 다시 증가하여 엔테카비어를 추가하였다는 보고도 있어⁶³ 다약제 내성 환자에서의 테노포비어 단독 치료에 대한 장기기간 대규모 연구가 필요할 것으로 보인다.

순차적 단일 약제 투약에도 불완전 반응을 보이거나 다약제 내성을 보인 57명의 환자에서 테노포비어와 엔테카비어의 병합 치료를 시행한 후향적 코호트 연구에서는⁴⁴ 다양한 비율의 라미부딘(38명), 아데포비어(18명), 엔테카비어(4명) 내성 환자가 포함되었다. 이 연구에서의 다약제 내성은 rtA181T/V 변이를 보이거나 혹은 아데포비어 내성(rtN236T)과 라미부딘 내성(rtM204V/I), 라미부딘과 엔테카비어 내성을 같이 보이는 경우로 정의되었는데 중앙값 6개월 투약 후 51명의 환자(89.4%)에서 HBV DNA가 검출한계 미만(HBV DNA <80 IU/mL)으로 감소하였으며 HBV DNA는 치료 전에 비하여 3 log₁₀ IU/mL 감소하였다. 최근 국내에서 보고된 연구들에서는 다약제 내성환자에서 테노포비어와 엔테카비어 병합 치료에서 바이러스 불검출률은 6개월 28.6~64.6%, 1년 47.1~87.5%로 다양한 결과를 보였다.^{60,64-68}

48명의 다약제 내성(라미부딘과 아데포비어 내성을 동시에 보이는 예들) 환자에서 엔테카비어와 아데포비어 병합 치료(n=12), 라미부딘과 아데포비어 병합 치료(n=20), 엔테카비어 단독 치료(n=16)를 비교한 연구에서는⁶⁹ 치료 96주의 HBV DNA 불검출률은 각각 40%, 20%, 20%로 각 군간의 차이를 보이지 않았다고 보고하였으나 바이러스 반응이 매우 낮았다. 이중 라미부딘과 아데포비어에 대한 내성 환자들을 대상으로 아데포비어와 엔테카비어를 병합 치료한 연구에서는 추가 바이러스 돌파현상이 8.3%에서 발생하였다.⁶⁹ 89명의 환자를 대상으로 2년간 엔테카비어와 아데포비어의 병합 치료를 유지했던 45명의 환자와, 라미부딘과 아데포비어의 병합 치료에서 52주째 엔테카비어와 아데포비어의 병합 치료로 전환한 44명의 환자를 대상으로 한 연구에서는 각각 다약제 내성 환자가 17.8%, 26.7% 포함되었는데 치료 104주째 HBV DNA 불검출률(HBV DNA <60 IU/mL)이 각각 42.2%, 34.1%로 각 군간의 의미있는 차이는 없었으며 역시 낮은 바이러스 반응을

보였다.⁷⁰

엔테카비어는 유전적 내성 장벽이 높은 약제로 엔테카비어 초치료 환자에서의 약제 내성은 6년에 약 1.2%로 알려져 있으며, 일차적으로 rtM204V/I 변이가 발생한 후 rtT184A/C/F/G/I/L/S, rtS202G, rtM250L/V 변이가 발생하면 엔테카비어 내성을 보이게 된다. 따라서 rtM204V/I에 내성을 보이는 라미부딘, 텔비부딘, 클레부딘 등과 엔테카비어를 병합 치료하는 방법은 적절치 않으며 테노포비어 단독 치료, 테노포비어와 엔테카비어 병합 치료, 또는 아데포비어와 엔테카비어 병합 치료 등을 고려할 수 있다.

[권고사항]

1. 테노포비어 단독 또는 테노포비어와 엔테카비어 병합 치료를 고려한다 (B1).
2. 테노포비어를 사용할 수 없는 경우에는 아데포비어와 엔테카비어 병합 치료를 고려할 수 있다 (B2).

References

1. van Bommel F, Wunsche T, Mauss S, Reinke P, Bergk A, Schurmann D, et al. Comparison of adefovir and tenofovir in the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2004;40:1421-1425.
2. Baran B, Soyer OM, Ormeci AC, Gokturk S, Evirgen S, Bozbey HU, et al. Efficacy of tenofovir in patients with Lamivudine failure is not different from that in nucleoside/nucleotide analogue-naïve patients with chronic hepatitis B. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:1790-1796.
3. Seto WK, Liu K, Wong DK, Fung J, Huang FY, Hung IF, 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.
4. Fung S, Kwan P, Fabri M, Horban A, Pelemis M, Hann HW, et al. Randomized comparison of tenofovir disoproxil fumarate vs emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2014;146:980-988.
5. Peters MG, Hann Hw H, Martin P, Heathcote EJ, Buggisch P, Rubin R, et al. Adefovir dipivoxil alone or in combination with lamivudine in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2004;126:91-101.
6. Rapti I, Dimou E, Mitsoula P, Hadziyannis SJ. Adding-on versus switching-to adefovir therapy in lamivudine-resistant HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatology*

- 2007;45:307-313.
7. Suzuki F, Hosaka T, Suzuki Y, Akuta N, Sezaki H, Hara T, et al. Long-term efficacy and emergence of multidrug resistance in patients with lamivudine-refractory chronic hepatitis B treated by combination therapy with adefovir plus lamivudine. *J Gastroenterol* 2014;49:1094-1104.
 8. Huang ZB, Zhao SS, Huang Y, Dai XH, Zhou RR, Yi PP, et al. Comparison of the efficacy of Lamivudine plus adefovir versus entecavir in the treatment of Lamivudine-resistant chronic hepatitis B: a systematic review and meta-analysis. *Clin Ther* 2013;35:1997-2006.
 9. Ha M, Zhang G, Diao S, Lin M, Wu J, Sun L, et al. Rescue therapy for lamivudine-resistant chronic hepatitis B: adefovir monotherapy, adefovir plus lamivudine or entecavir combination therapy. *Intern Med* 2012;51:1509-1515.
 10. Seto WK, Liu K, Fung J, Wong DK, Yuen JC, Hung IF, et al. Outcome of lamivudine-resistant chronic hepatitis B after up to 5 years of combination therapy with adefovir. *Antivir Ther* 2012;17:1255-1262.
 11. Ahn SH, Kweon YO, Paik SW, Sohn JH, Lee KS, Kim DJ, et al. Telbivudine in combination with adefovir versus adefovir monotherapy in HBeAg-positive, lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Hepatol Int* 2011: [Epub ahead of print].
 12. Lin MT, Chou YP, Hu TH, Yu HC, Hsu YC, Tsai MC, et al. Telbivudine and adefovir combination therapy for patients with chronic lamivudine-resistant hepatitis B virus infections. *Arch Virol* 2014;159:29-37.
 13. Park H, Park JY, Kim SU, Kim do Y, Han KH, Chon CY, et al. Efficacy of switching to telbivudine plus adefovir in suboptimal responders to lamivudine plus adefovir. *World J Gastroenterol* 2013;19:7671-7679.
 14. Chang TT, Gish RG, Hadziyannis SJ, Cianciara J, Rizzetto M, Schiff ER, et al. A dose-ranging study of the efficacy and tolerability of entecavir in Lamivudine-refractory chronic hepatitis B patients. *Gastroenterology* 2005;129:1198-1209.
 15. 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;130:2039-2049.
 16. Sheng YJ, Liu JY, Tong SW, Hu HD, Zhang DZ, Hu P, et al. Lamivudine plus adefovir combination therapy versus entecavir monotherapy for lamivudine-resistant chronic hepatitis B: a systematic review and meta-analysis. *Virol J* 2011;8:393.
 17. Yim HJ, Seo YS, Yoon EL, Kim CW, Lee CD, Park SH, et al. Adding adefovir vs. switching to entecavir for lamivudine-resistant chronic hepatitis B (ACE study): a 2-year follow-up randomized controlled trial. *Liver Int* 2013;33:244-254.
 18. Lee SJ, Yim HJ, Hwang SG, Seo YS, Kim JH, Yoon EL, et al. Treatment of lamivudine-resistant chronic hepatitis B infection: a multicenter retrospective study. *Scand J Gastroenterol* 2013;48:196-204.
 19. Seo SY, Kim IH, Sohn JY, Lee S, Kim SH, Kim SW, et al. Long-term efficacy of entecavir plus

- adefovir combination therapy versus entecavir monotherapy in adefovir refractory chronic hepatitis B patients with prior lamivudine resistance. *Intervirology* 2014;57:8-16.
20. Sun J, Hou JL, Xie Q, Li XH, Zhang JM, Wang YM, et al. Randomised clinical trial: efficacy of peginterferon alfa-2a in HBeAg positive chronic hepatitis B patients with lamivudine resistance. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:424-431.
 21. Suh DJ, Lee HC, Byun KS, Cho M, Kweon YO, Tak WY, et al. Efficacy and safety of pegylated interferon-alpha2a in patients with lamivudine-resistant HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Antivir Ther* 2013;18:765-773.
 22. Zhang Y, Lian JQ, Li Y, Wang JP, Huang CX, Bai XF, 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.
 23. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, 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. Villeneuve JP, Durantel D, Durantel S, Westland C, Xiong S, Brosgart CL, et al. Selection of a hepatitis B virus strain resistant to adefovir in a liver transplantation patient. *J Hepatol* 2003;39:1085-1089.
 25. Angus P, Vaughan R, Xiong S, Yang H, Delaney W, Gibbs C, et al. Resistance to adefovir dipivoxil therapy associated with the selection of a novel mutation in the HBV polymerase. *Gastroenterology* 2003;125:292-297.
 26. Lampertico P, Vigano M, Manenti E, Iavarone M, Sablon E, Colombo M. Low resistance to adefovir combined with lamivudine: a 3-year study of 145 lamivudine-resistant hepatitis B patients. *Gastroenterology* 2007;133:1445-1451.
 27. Qi X, Xiong S, Yang H, Miller M, Delaney WEt. In vitro susceptibility of adefovir-associated hepatitis B virus polymerase mutations to other antiviral agents. *Antivir Ther* 2007;12:355-362.
 28. Villet S, Pichoud C, Billioud G, Barraud L, Durantel S, Trepo C, et al. Impact of hepatitis B virus rtA181V/T mutants on hepatitis B treatment failure. *J Hepatol* 2008;48:747-755.
 29. Bartholomeusz A, Locarnini SA. Antiviral drug resistance: clinical consequences and molecular aspects. *Semin Liver Dis* 2006;26:162-170.
 30. Fung SK, Andreone P, Han SH, Rajender Reddy K, Regev A, Keeffe EB, et al. Adefovir-resistant hepatitis B can be associated with viral rebound and hepatic decompensation. *J Hepatol* 2005;43:937-943.
 31. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Sievert W, Tong M, Arterburn S, et al. Long-term efficacy and safety of adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2008;48:750-758.
 32. 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;43:1385-1391.

33. Yeon JE, Yoo W, Hong SP, Chang YJ, Yu SK, Kim JH, et al. Resistance to adefovir dipivoxil in lamivudine resistant chronic hepatitis B patients treated with adefovir dipivoxil. *Gut* 2006;55:1488-1495.
34. 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;44:283-290.
35. Lu JJ, Liu K, Ma YJ, Wang J, Chen EQ, Tang H. Efficacy and safety of telbivudine plus adefovir dipivoxil combination therapy and entecavir monotherapy for HBeAg-positive chronic hepatitis B patients with resistance to adefovir dipivoxil. *J Viral Hepat* 2013;20 Suppl 1:40-45.
36. Heo NY, Lim YS, Lee HC, Chung YH, Lee YS, Suh DJ. Lamivudine plus adefovir or entecavir for patients with chronic hepatitis B resistant to lamivudine and adefovir. *J Hepatol* 2010;53:449-454.
37. Reijnders JG, Deterding K, Petersen J, Zoulim F, Santantonio T, Buti M, et al. Antiviral effect of entecavir in chronic hepatitis B: influence of prior exposure to nucleos(t)ide analogues. *J Hepatol* 2010;52:493-500.
38. Shim JH, Suh DJ, Kim KM, Lim YS, Lee HC, Chung YH, et al. Efficacy of entecavir in patients with chronic hepatitis B resistant to both lamivudine and adefovir or to lamivudine alone. *Hepatology* 2009;50:1064-1071.
39. van Bommel F, de Man RA, Wedemeyer H, Deterding K, Petersen J, Buggisch P, et al. Long-term efficacy of tenofovir monotherapy for hepatitis B virus-monoinfected patients after failure of nucleoside/nucleotide analogues. *Hepatology* 2010;51:73-80.
40. Berg T, Marcellin P, Zoulim F, Moller B, Trinh H, Chan S, et al. Tenofovir is effective alone or with emtricitabine in adefovir-treated patients with chronic-hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 2010;139:1207-1217.
41. Patterson SJ, George J, Strasser SI, Lee AU, Sievert W, Nicoll AJ, et al. Tenofovir disoproxil fumarate rescue therapy following failure of both lamivudine and adefovir dipivoxil in chronic hepatitis B. *Gut* 2011;60:247-254.
42. Berg T, Zoulim F, Moeller B, Trinh H, Marcellin P, Chan S, et al. Long-term efficacy and safety of emtricitabine plus tenofovir DF vs. tenofovir DF monotherapy in adefovir-experienced chronic hepatitis B patients. *J Hepatol* 2014;60:715-722.
43. Levrero M, Cimino L, Lampertico P, Vigano M, Gaeta G, Brancaccio G, et al. Tenofovir for chronic hepatitis B patients with suboptimal response to adefovir or adefovir/lamivudine treatment: results of the OptiB Italian multicenter prospective open label study. *Hepatology* 2010;52:S398 [Abstract].
44. Petersen J, Ratziu V, Buti M, Janssen HL, Brown A, Lampertico P, 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.
45. Lim YS, Yoo BC, Byun KS, Kwon SY, Kim YJ, An JH, et al. Randomized trial of tenofovir

- monotherapy versus tenofovir plus entecavir combination therapy in chronic hepatitis B patients with genotypic resistance mutations to adefovir. *J Hepatol* 2014;60:S431 [Abstract].
46. Brunelle MN, Jacquard AC, Pichoud C, Durantel D, Carrouee-Durantel S, Villeneuve JP, et al. Susceptibility to antivirals of a human HBV strain with mutations conferring resistance to both lamivudine and adefovir. *Hepatology* 2005;41:1391-1398.
 47. Villet S, Pichoud C, Villeneuve JP, Trepo C, Zoulim F. Selection of a multiple drug-resistant hepatitis B virus strain in a liver-transplanted patient. *Gastroenterology* 2006;131:1253-1261.
 48. Lim YS, Lee TH, Heo NY, Shim JH, Lee HC, Suh DJ. Entecavir plus adefovir combination treatment for chronic hepatitis B patients after failure of nucleoside/nucleotide analogues. *Antivir Ther* 2012;17:53-60.
 49. Yang HJ, Lee JH, Kim YJ, Yoon JH, Lee HS. Antiviral efficacy of combination therapy with entecavir and adefovir for entecavir/lamivudine-resistant hepatitis B virus with or without adefovir resistance. *J Med Virol* 2012;84:424-430.
 50. Lee YB, Lee JH, Choi WM, Cho YY, Yoo JJ, Lee M, et al. Efficacy of adefovir-based combination therapy for patients with Lamivudine- and entecavir-resistant chronic hepatitis B virus infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:6325-6332.
 51. Yim HJ, Lee HJ, Suh SJ, Seo YS, Kim CW, Lee CD, et al. Adefovir and Lamivudine combination therapy in patients with entecavir-resistant chronic hepatitis B: antiviral responses and evolution of mutations. *Intervirology* 2014;57:239-247.
 52. Kwon SY, Yoo BC, Byun KS, Kim YJ, An JH, Lee HC, et al. Tenofovir is Effective Alone or with Entecavir in Entecavir-resistant Patients with Chronic-hepatitis B Virus Infection: Multicenter Randomized Trial. *Clin Mol Hepatol* 2014;20:5 [Abstract].
 53. Kitrinos KM, Corsa A, Liu Y, Flaherty J, Snow-Lampart A, Marcellin P, 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.
 54. Sheldon J, Camino N, Rodes B, Bartholomeusz A, Kuiper M, Tacke F, et al. Selection of hepatitis B virus polymerase mutations in HIV-coinfected patients treated with tenofovir. *Antivir Ther* 2005;10:727-734.
 55. Delaney WEt, Ray AS, Yang H, Qi X, Xiong S, Zhu Y, et al. Intracellular metabolism and in vitro activity of tenofovir against hepatitis B virus. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:2471-2477.
 56. Amini-Bavil-Olyaei S, Herbers U, Sheldon J, Luedde T, Trautwein C, Tacke F. The rtA194T polymerase mutation impacts viral replication and susceptibility to tenofovir in hepatitis B e antigen-positive and hepatitis B e antigen-negative hepatitis B virus strains. *Hepatology* 2009;49:1158-1165.
 57. Yim HJ, Hussain M, Liu Y, Wong SN, Fung SK, Lok AS. Evolution of multi-drug resistant hepatitis B virus during sequential therapy. *Hepatology* 2006;44:703-712.
 58. Kim YJ, Sinn DH, Gwak GY, Choi MS, Koh KC, Paik SW, et al. Tenofovir rescue therapy for

- chronic hepatitis B patients after multiple treatment failures. *World J Gastroenterol* 2012;18:6996-7002.
59. Lee SH, Park JY, Park HN, Kim MY, Ahn SH, Han KW. Tenofovir Mono-rescue Therapy vs. Tenofovir Plus Entecavir Combination-rescue Therapy in Chronic Hepatitis B with Lamivudine and Entecavir Resistance: A Korean Multi-center Study. *Clin Mol Hepatol* 2014;20:47 [Abstract].
 60. Park JH, Kim JH, Kim EH, Sung SJ, Kim CJ, Shin JW, et al. Efficacy of Tenofovir Plus Lamivudine Combination Therapy versus Tenofovir Monotherapy for Patients with Lamivudine- and Entecavir-Resistant Chronic Hepatitis B. *Clin Mol Hepatol* 2014;20:120 [Abstract].
 61. An JH, Lim YS, Kim GA, Kim HD, Park JA, Lee DB, et al. Tenofovir Monotherapy in Chronic Hepatitis B Patients with Genotypic Resistance to Previous Antiviral Therapy: A Cohort Study. *Clin Mol Hepatol* 2014;20:46 [Abstract].
 62. Lim LY, Patterson S, George J, Strasser SI, Lee AU, Sievert W, et al. Tenofovir Rescue Therapy Achieves Long-Term Suppression of HBV Replication in Patients with Multi-Drug Resistant HBV: 4 Year Follow-Up of the TDF109 Cohort. *Hepatology* 2012;56:368A [Abstract].
 63. Lee HW, Chang HY, Yang SY, Kim HJ. Viral evolutionary changes during tenofovir treatment in a chronic hepatitis B patient with sequential nucleos(t)ide therapy. *J Clin Virol* 2014;60:313-316.
 64. Park JY, Kim CW, Bae SH, Ahn SH. Entecavir Plus Tenofovir Combination Therapy in Patients with Multi-drug Resistant Chronic Hepatitis B: The 48-week Results of a Multicenter, Prospective Study. *Clin Mol Hepatol* 2014;20:54 [Abstract].
 65. Lee YB, Lee JH, Lee DH, Cho HK, Ahn HK, Choi WM, et al. Efficacy of Entecavir Plus Tenofovir Combination Therapy for Chronic Hepatitis B Patients with Multi-drug Resistant Strains. *Clin Mol Hepatol* 2014;20:56 [Abstract].
 66. Kim JH, Kim EH, Park JH, Sung SJ, Kim CJ, Shin JW, et al. Efficacy and Safety of Tenofovir-based Rescue Therapy for Chronic Hepatitis B Patients with Previous Multiple Nucleo(S/T)ide Treatment Failure. *Clin Mol Hepatol* 2014;20:121 [Abstract].
 67. Kwon JH, Song MJ, Jang JW, Lee SW, Nam SW, Bae SH. Delayed Response in Multi-drug Resistant CHB Patients with Tenofovir and Entecavir Combination Therapy in Real Practice. *Clin Mol Hepatol* 2014;20:121 [Abstract].
 68. Lee BH, Lee JS, Kim M, Choi YJ. Efficacy of Tenofovir Plus Entecavir Combination Therapy in Chronic Hepatitis B Patients with Multidrug Resistance. *Clin Mol Hepatol* 2014;20:121 [Abstract].
 69. Park MS, Kim BK, Kim KS, Kim JK, Kim SU, Park JY, et al. Antiviral efficacies of currently available rescue therapies for multidrug-resistant chronic hepatitis B. *Clin Mol Hepatol* 2013;19:29-35.
 70. Lim YS, Lee JY, Lee D, Shim JH, Lee HC, Lee YS, et al. Randomized trial of the virologic

response during up to two years of entecavir-adefovir combination therapy in multiple-drug-refractory chronic hepatitis B virus patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:3369-3374.