



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

의학 석사학위 논문

라미부딘 내성 만성 B형 간염
환자에서 라미부딘과 아데포비어
병용 요법의 치료 효과

아주대학교 대학원

의학과/의학전공

송준하

라미부딘 내성 만성 B형 간염
환자에서 라미부딘과 아데포비어
병용 요법의 치료 효과

지도교수 조 성 원

이 논문을 의학 석사학위 논문으로 제출함.

2011년 2월

아 주 대 학 교 대 학 원

의학과/의학전공

송 준 하

송준하의 의학 석사학위 논문을 인준함.

심사위원장 조 성 원 (서명)

심사위원 김 진 홍 (서명)

심사위원 정 재 연 (서명)

아주대학교 대학원

2010년 12월 23일

라미부딘 내성 만성 B형 간염 환자에 있어 라미부딘과 아데포비어 병용 요법의 치료 효과

목적: 라미부딘은 만성 B형 간염의 1차 치료제로 널리 사용되어 왔으나 내성 발현이 잦은 단점이 있다. 이러한 단점을 극복하기 위해 아데포비어 병합 치료가 사용되고 있으나 한국인을 대상으로 한 연구 결과는 적은 편이다. 저자들은 라미부딘에 내성인 B형 만성 간염 환자를 대상으로 라미부딘과 아데포비어 병합 치료 효과와 바이러스 돌파 현상을 확인하고자 하였다.

방법: 2005년 8월부터 2010년 10월까지 본원에서 라미부딘 투여 중 내성이 발생한 후 아데포비어를 추가하여 치료한 환자 중 12개월 이상 치료받은 93명을 대상으로 후향적 방법을 사용하여 진행하였다.

결과: 6개월, 1년, 2년 누적 HBV DNA 음전율은 HBeAg 양성인 군에서는 각각 15.7%, 27.1%, 45.4%로 나타났고 HBeAg 음성인 군에서는 34.8%, 39.1%, 52.6%로 나타났다. HBeAg의 혈청학적 누적 음전율은 6개월, 1년, 2년 동안 10.0%, 17.1%, 20.0%로 조사되었다. 바이러스 돌파 현상은 전체 추적 관찰 기간 동안 2.1%에서 관찰되었다.

결론: 라미부딘 내성 B형 간염 환자에게 아데포비어를 추가하여 치료하였을 때 항 바이러스 효과는 제한적이었으나 내성 바이러스의 발현을 억제하는데 효과가 있었다. 향후, 치료 효과나 내성 발현에 영향을 주는 인자에 대한 연구가 필요하다.

핵심어: 만성 B형 간염, 라미부딘 내성, 아데포비어, 바이러스 돌파

차 례

국문요약	i
차례	ii
그림 차례	iii
표 차례	iv
I. 서론	1
II. 연구 대상 및 방법	3
A. 대상	3
B. 방법	3
C. 통계 분석	4
III. 결과	5
A. 대상 환자군의 치료 전 특성	5
B. 치료 반응	6
C. 바이러스 돌파 현상의 관찰	9
IV. 고찰	11
V. 결론	13
참고문헌	14
ABSTRACT	18

그림 차례

Fig. 1. Changes in HBV DNA during therapy 9

Fig. 2. Changes in HBV DNA during therapy in 2 patients with virologic
breakthrough 10



표 차례

Table 1. Baseline characteristics of patients	6
Table 2. Virologic, serologic and biochemical response to adefovir plus lamivudine therapy in HBeAg positive patients	7
Table 3. Virologic, serologic and biochemical response to adefovir plus lamivudine therapy in HBeAg negative patients	8



I. 서론

만성 B형간염은 간경변, 간부전, 간암으로 진행되는 중요한 질환이며, 바이러스 증식을 억제하고 염증반응을 호전시키면 간경변, 간암으로의 진행을 막아 간질환에 의한 사망률을 감소시킬 수 있다.(Lok 등,1989; Perrillo 등, 1989) 라미부딘(Lamivudine)은 경구용 뉴클레오시드 유사체로서 B형 간염 바이러스(Hepatitis B virus) DNA 중합효소와 경쟁적으로 작용함으로써 바이러스의 증식을 억제한다.(Luo 등, 2007) 그러나 라미부딘을 장기간 투여하는 경우 라미부딘 내성 돌연변이 바이러스가 출현하여 임상적인 악화 및 바이러스 돌과 현상들을 발생시킨다.(Lai 등, 2003) 라미부딘의 사용 기간이 길어질수록 약제 내성 발현율도 증가하여 투약 1년 후 16-32%, 투약 2년 후 37%, 투약 3년 후 49%, 투약 4년 후엔 71%까지 내성이 발생하는 것으로 보고되었다.(Lok 등, 2003)

아데포비어(Adefovir dipivoxil)는 뉴클레오티드 유사체로 B형 간염의 초치료 환자나 라미부딘 내성 환자에서 효과적으로 바이러스 증식을 억제하는 것으로 알려져 있다.(Peters 등, 2004) 초치료 환자에게 사용하는 경우 라미부딘에 비해 아데포비어 내성 변이종은 드물게 발생하는 것으로 알려져 있으며 이는 뉴클레오티드 유사체로 구조적으로 라미부딘보다 안정되어 내성 발생에 대한 역치가 높은 것으로 생각되고 있다.(Ryu 등, 2006) 그러나 라미부딘 내성 환자에게 사용한 경우에서 아데포비어를 단독으로 사용하면 아데포비어 내성이 흔히 발생하는 것으로 보고되었다.(Yeon 등, 2006) 반면 아데포비어를 라미부딘과 함께 투여한 라미부딘 내성 환자에서는 내성 발현이 드물었다.(Pellicelli 등, 2008; Lampertico 등, 2007) 그러므로 현재 라미부딘 내성 B형 간염 환자의 경우 아데포비어 단독치료보다는 아데포비어 추가 요법이 표준 치료로 권고되고 있다.(Luo 등,2007; European association for the study of liver, 2009)

병합 치료에 대한 많은 연구 결과에도 불구하고 한국인에서의 연구 결과는 부족한 상태로 본 연구자들은 라미부딘 내성 B형간염 환자에서 라미부딘과 아데

포비어 병합 요법의 치료 효과와 바이러스 돌파 (virologic breakthrough)의 빈도를 살펴보고자 하였다.



II. 대상 및 방법

A. 대상

2005년 8월부터 2010년 10월까지 본원에서 라미부딘 투여 중 내성이 발생하여 아데포비어를 추가하여 12개월 이상 치료받은 93명의 환자를 후향적 방법으로 연구하였다. 라미부딘 내성 발현 후 아데포비어 단독요법으로 치료했던 환자는 사용 기간에 관계없이 모두 제외하였다. 라미부딘은 100mg, 아데포비어는 10mg을 하루 한 번 경구 투여하였으며 약물 순응도가 불량한 환자는 제외하였다. HBsAg은 모든 환자에서 1년 이상 양성하였고 간경변의 진단은 간성 혼수, 식도 정맥류, 복수 중 1가지가 있거나 초음파 소견에서 조잡한 간실질 에코와 불규칙한 표면과 혈소판이 $10\text{만}/\text{mm}^3$ 이하인 경우로 정의하였다. 초기 바이러스 반응(Initial virologic response; IVR)은 아데포비어 추가 6개월 후 혈청 HBV DNA가 $4 \log_{10}\text{copies}/\text{mL}$ 미만으로 감소된 경우로 정의하였고 바이러스 돌파 현상은 nadir 상태보다 $1 \log_{10} \text{IU}/\text{mL}$ 이상의 증가가 2회 이상 관찰된 경우로 정의하였다.

B. 방법

혈청학적 검사는 alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) HBeAg, antibody to HBeAg (anti-HBe), HBV DNA를 약물투여 중 3개월마다 측정하였다. 아데포비어 병합 전 각 환자는 YMDD 변이의 존재 여부와 종류를 측정하였다. 혈청 HBV DNA는 2008년 10월 이전까지는 b-DNA법 (Versant™ 3.0, Bayer Healthcare LLC Diagnostic Division, NY, USA)을 이용하였고 이후에는 real-time polymerase chain reaction (PCR) 정량법을 이용한 COBAS TaqMan™ HBV test (Taqman test; Roche Diagnostics, Branchburg, NJ, USA)을 사용하였다. 측정 한계는 $50\text{copies}/\text{mL}$ ($8.6 \text{IU}/\text{mL}$)이었다. HBV DNA의 단위로는 IU/ml을 사용하였고 copies/ml로 측정된 값에 대해서는 $1\text{IU}/\text{ml}$ 당 $5.6\text{copies}/\text{ml}$ 의 비율로 전환하였

다. b-DNA법에 HBV DNA 음성(2,000 copies/mL미만)인 경우 PCR법으로 재측정하였다. IU/ml로 전환이 어려운 경우에는 과거 보관하였던 혈액으로 다시 real-time PCR로 검사를 시행하였다. 라미부딘 내성 변이종(rt180, rt204)은 restriction fragment mass polymorphism(RFMP)을 이용하여 측정하였다. RFMP는 변이종이 포함된 HBV DNA 분절의 질량 분석에 의한 MALDI-TOF를 이용하였다.(Hong 등, 2004)

C. 통계분석

통계분석은 Windows용 SPSS 12.0판을 이용하였다. HBV DNA값은 상용로그로 전환하였고 바이러스 돌파 현상에 대한 누적 함수는 카플란 마이어(Kaplan-Meier) 방법을 사용하여 분석하였다.



III. 결 과

A. 대상 환자군의 치료 전 특성

총 대상 환자 93명 중 남자는 64명 (68.8%) 였으며 27명 (29%)은 간경변으로 진단되었다. 평균 나이는 46.20세(± 9.54)이었다. 라미부딘을 복용한 기간은 평균 34.70개월(± 18.24)이었고 라미부딘과 아데포비어를 병용 투여한 기간은 20.18개월(± 8.13)이었다. 병용 투여를 시작하기 전에 측정된 ALT 값은 평균 133.6IU/mL(± 151.9)였으며 HBV DNA는 $7.25 \pm 1.14 \log_{10}$ IU/mL이었다. 라미부딘 내성과 관련된 YMDD 돌연변이는 88명 (94.6%)에서 시행되었고 야생형 3명 (3.4%), rtL204I가 28명 (31.8%), rtM204V가 3명 (3.4%), rtM204I+rtL180M이 13명(14.8%), rtM204V+rtL180M이 32명 (36.4%), rtM204I+rtM204V+rtL180M 이 9명(10.2%)이었다(Table 1).

Table. 1. Baseline characteristics of patients

Patient features	Patients (n=93)
Mean age, years (SD)	46.20 (±9.5)
Male, n (%)	64 (68.8)
HBeAg-positive, n (%)	70 (77.8)
Mean ALT, IU/L (SD)	133.6 (±151.9)
HBV DNA, log ₁₀ IU/mL (SD)	7.25 (±1.14)
Mean duration of LAM prior to ADV, months (SD)	34.70 (±18.24)
Mean duration of add on ADV, months (SD)	20.18 (±8.13)
Liver cirrhosis, n (%)	27 (29.0)
YMDD mutation	
rtM204I, n (%)	28 (31.89)
rtM204I+rtL180M, n (%)	13 (14.8)
rtM204V+rtL180M, n (%)	32 (36.4)
rtM204V, n (%)	3 (3.4)
rtM204I+rtM204V+rtL180M, n (%)	9 (10.2)
Wild type, n (%)	3 (3.4)

HBeAg, hepatitis B e antigen; ALT, alanine aminotransferase; HBV, hepatitis B virus; SD, standard deviation; ADV, adefovir; rtM204I, Methionine to isoleucine at codon 204; rtM204V, Methionine to valine at codon 204; rtL180M, leucine to methionine at codon 180.

B. 치료 반응

HBeAg 양성 만성 간염에서 혈청 HBV DNA 50 copies/mL 미만인 환자는 병합치료 6개월에 70명 중 11명(15.7%), 12개월에 70명 중 19명(27.1%), 24개월에 46명 중 21명(45.4%)이었다. 혈청 HBV DNA 1×10^4 copies/mL 미만인 환자는 6개월, 12개월, 24개월에 70명 중 36명(51.4%), 70명 중 52명(74.3%), 46명 중 41명(90.6%)이었다. 치료 중 HBV DNA는 치료 6개월, 12개월, 24개월에 각각 -3.67 ± 1.89 , -4.53 ± 1.71 , -5.40 ± 1.40 log₁₀ copies/mL 감소하였다. (Fig. 1) HBeAg 소실은 6개월, 12개월, 24개월에 각각 70명 중 10명(14.3%), 70명 중 17명(24.3%), 46명 중 17명(37.0%)에서 발생되었으며 HbeAg 혈청 전환은 각각 10%, 17.1%, 20%에서 발생되었다. ALT는 6개월, 12개월, 24개월에 각각 74.4%, 83.7%, 86.5%의 환자에서 정상화 되었다. (Table 2)

HBeAg음성 만성 간염에서는 HBV DNA 50 copies/mL 미만인 환자는 치료 6개월에 23명 중 8명(34.8%), 12개월에 23명 중 4명(39.1%), 24개월에 19명 중 10명(52.6%)이었다. 치료 중 혈청 HBV DNA감소는 6개월, 12개월, 24개월에 각각 -4.14 ± 2.18 , -4.80 ± 1.28 , -5.47 ± 1.34 log₁₀ copies/mL 이었다. (Fig. 1) ALT의 정상화는 각각 78.5%, 82.4%, 81.3%이었다.(Table 3)

Table. 2. Virologic, serologic and biochemical response to adefovir plus lamivudine therapy in HBeAg positive patients

	6 months (n=70)	12 months (n=70)	24 months (n=46)
Breakthrough, n(%)	0	0	2 (4.3)
HBeAg seroconversion, n(%)	7 (10.0)	12 (17.1)	9 (20.0)
HBeAg loss, n(%)	10 (14.3)	17 (24.3)	17 (37.0)
Change in serum HBV DNA level, log ₁₀ copies/mL (mean±SD)	-3.67±1.89	-4.53±1.71	-5.40±1.40
Serum HBV DNA, PCR negative, n(%)	11 (15.7)	19 (27.1)	21 (45.4)
<10,000 copies/mL	36 (51.4)	52 (74.3)	41 (90.6)
ALT normalization, n(%)	32/43* (74.4)	36/43* (83.7)	32/37* (86.5)

*No. of patients who had elevated ALT level before therapy
HBeAg, hepatitis B e antigen; ALT, alanine aminotransferase; HBV, hepatitis B virus; SD, standard deviation

Table. 3. Virologic, serologic and biochemical response to adefovir plus lamivudine therapy in HBeAg negative patients.

	6 months (n=23)	12 months (n=23)	24 months (n=19)
Breakthrough, n(%)	0	0	0
Change in serum HBV DNA level, log ₁₀ copies/mL (mean±SD)	-4.14±2.18	-4.80±1.28	-5.47±1.34
Serum HBV DNA, PCR negative, n(%)	8 (34.8)	9 (39.1)	10 (52.6)
ALT normalization, n(%)	15/19* (78.5)	14/17* (82.4)	13/16* (81.3)

*No. of patients who had elevated ALT level before therapy
HBeAg, hepatitis B e antigen; ALT, alanine aminotransferase; HBV, hepatitis B virus; SD, standard deviation

HBV DNA값이 측정 가능치 미만으로 전환된 HBV DNA 음전율 (Virologic response)은 40명(43.0%)이 확인되었다. HBeAg이 양성이었던 환자 70명 중 biochemical response는 ALT값에 이상이 있었던 총 45명 중 38명(84.4%)에서 관찰되었고 HBV DNA는 29명(41.4%)에서 측정치 미만으로 관찰되었다. HBeAg은 23명(32.9%)에서 소실되었고 혈청학적 전환 (seroconversion)은 15명(21.4%)에서 확인되었다. HBeAg이 음성인 환자 23명 중에서는 biochemical response 가 17명(89.5%)에서 관찰되었으며 HBV DNA 음전율은 11명(47.8%)으로 측정되었다. Log₁₀ HBV DNA의 값은 치료 전 7.25±1.14 IU/mL 에서 치료 6개월, 3.44±1.95IL/mL, 12개월 2.66±1.44IL/mL, 24개월 2.28±1.23 IL/mL로 점차 감소하는 양상을 보였다. (Fig. 1)

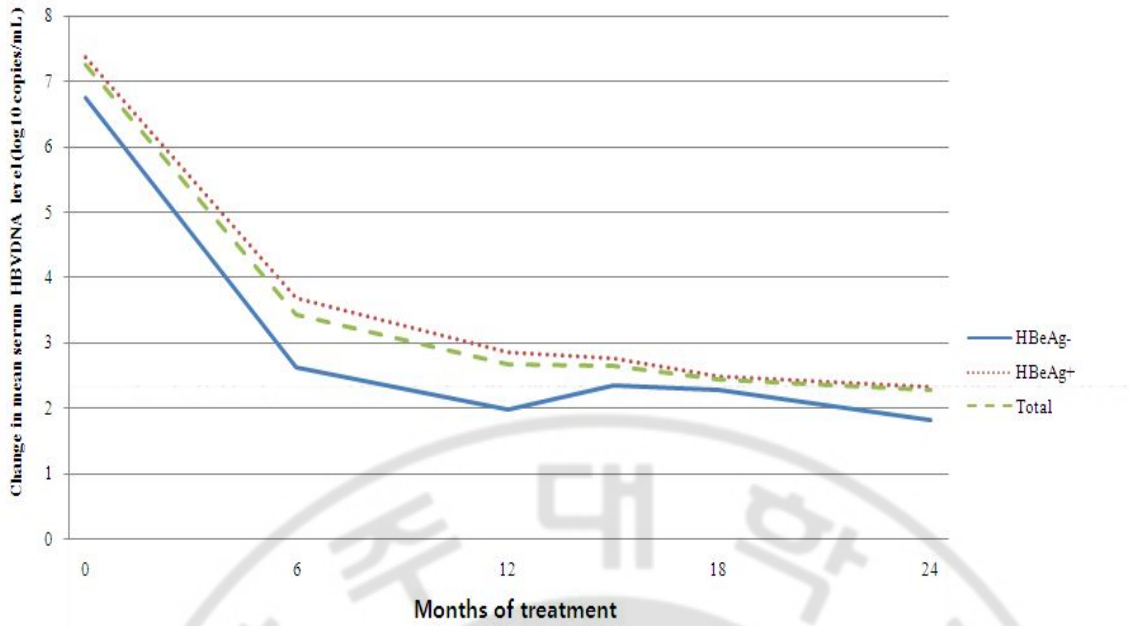


Fig. 1. Changes in HBV DNA during therapy. HBeAg+: HBeAg positive, HBeAg -: HBeAg negative

C. 바이러스 돌파 현상의 관찰

93명의 환자군 중에서 2년 동안 관찰한 결과 혈청 HBV DNA 값이 최저값 (nadir)보다 2회 연속으로 10배 이상 증가(virologic breakthrough)한 환자는 총2명 (2.1%)이었다. 두 환자 모두 HBeAg 양성인 환자군에 속해 있었으며 1예는 약물치료 12개월째, 다른 1예는 24개월 째 발생되었다.(Fig. 2)

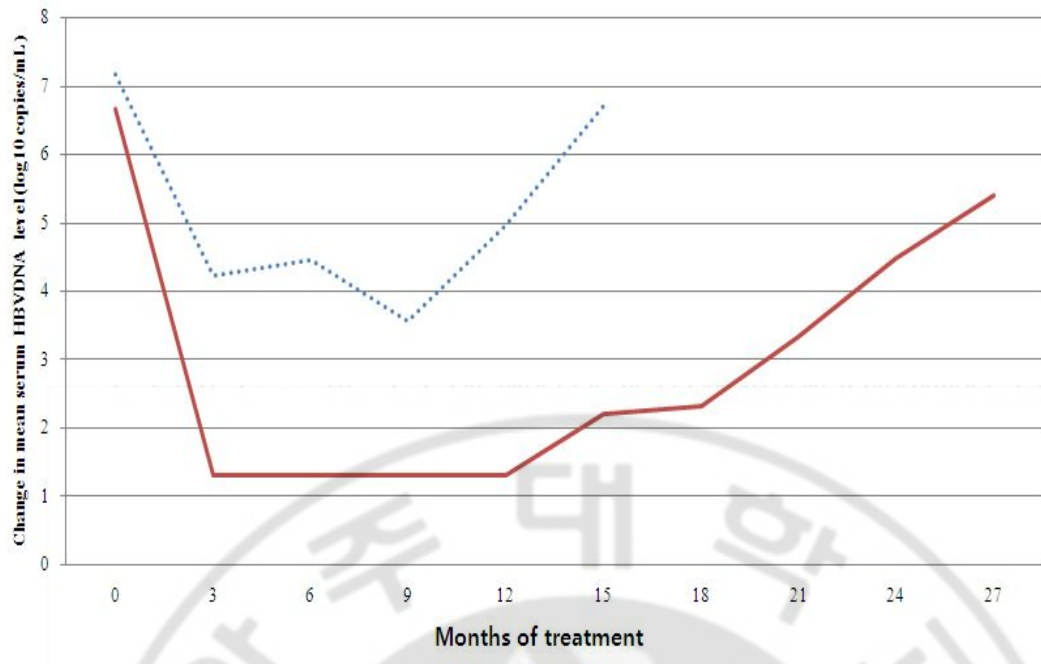


Fig. 2. Changes in HBV DNA during therapy in 2 patients with virologic breakthrough. Dotted line: patients 1, Solid line: patients 2

IV. 고 찰

만성 B형 간염 치료 시 항바이러스제 내성 발현 여부는 치료에 있어 가장 중요한요소로 간주되고 있다. 항바이러스제에 대한 내성 발현은 바이러스 및 생화학적 돌파 현상에 따른 임상 악화로 이어지게 된다. 이런 경우 항바이러스제를 교체하게 되는데 이렇게 순차적인 항바이러스제 치료는 두 가지 이상의 약제에 내성을 보이는 다약제 내성(Multi-drug resistant) B형 간염 바이러스가 출현할 가능성을 높이게 된다. 우리 나라에서는 라미부딘 내성이 쉽게 발견되는데 가장 흔한 형태는 rtM204V/I로 HBV 중합효소의 YMDD motif의 methionine이 isoleucine으로 바뀌는 변이이다.(Shin 등, 2009) 만성 B형 간염 환자에게 라미부딘 내성이 발생하는 경우 아데포비어 단독 투여 시 내성 발현율이 높은 반면 라미부딘에 아데포비어를 병합 투여할 경우 내성 발현이 드물게 발생하므로 아데포비어를 추가하는 병합 치료가 표준 치료로 인정되고 있다.(Rapti 등, 2007; Fung 등, 2007; Lok 등, 2009) 본 연구에서 1년, 2년 HBV DNA 누적 음전율은 HBeAg 양성 만성간염 환자에서 27.1%, 45.4%이었고 HBeAg음성 만성간염 환자에서는 39.1%, 52.6%이었다. HBeAg 소실과 혈청학적 전환(Seroconversion)은 각각 32.9%, 21.4%로 확인되었다. Kim 등이 발표한 가장 최근 국내 논문과 비교하면 라미부딘 내성 B형 간염 환자 164명에게 최소 1년 이상 아데포비어 병합 요법을 실시한 후 HBV DNA 음전율은 49.4%, 생화학적 반응은 86.6%, 혈청학적 반응은 13.1%로 비슷한 결과를 보였다.(Kim 등, 2010)

바이러스 돌파 현상은 총 93예 중 단 2건에서만 관찰되어 2.1%에서 발생하였다. 아데포비어 병합 치료를 유지한 연구에서 바이러스 돌파에 대한 관찰은 조금씩 결과가 다른데 145명의 라미부딘 내성 B형 간염 환자에서 아데포비어 추가 치료 시 평균 42개월 동안 바이러스 돌파가 관찰되지 못했던 보고도 있는 반면 (Pellicelli 등, 2008; Lampertico 등, 2007) 병합 치료 후 평균 15.5개월 동안 관찰한 결과 14%에서 바이러스 돌파가 관찰된 보고가 있었고 28개월 동

안 관찰한 경우 1.5%환자에서 바이러스 돌파를 보고한 연구도 있었다.(Fung 등, 2007; Yatsuji 등, 2008) 약제 내성 바이러스의 출현은 약제 투여 중 바이러스 증식 억제와 연관이 있다는 보고가 있는데 Reijnders 등은 76명의 환자를 대상으로 아데포비어 단독 치료를 시행하여 HBV DNA 수치가 $3\text{Log}_{10}\text{copies/mL}$ 미만인 경우에는 드물다고 보고하였고 (Reijnders 등, 2009), Locarnini 등은 아데포비어 치료 시작 1년 후의 HBV DNA titer에 따라 내성 바이러스의 발현이 의미 있게 차이 나는 것으로 발표하였다.(Locarnini 등, 2005)

본 연구에서 HBeAg의 유무에 따라 항바이러스제의 치료에 대한 차이가 확인되었다. 생화학적 반응은 HBeAg의 유무에 따라 큰 차이가 없었으나 HBV DNA 음전율은 HBeAg양성인 환자에 비하여 HBeAg 음성인 환자에서 흔하였다. HBV DNA가 음전될 때까지의 시간도 각기 HBeAg양성의 경우 11.20 ± 7.95 , HBeAg 음성은 9.18 ± 6.86 로 나타났다. Yatsuji 등은 132명의 라미부딘 내성 간염 환자에게 아데포비어 병합 치료를 한 연구에서 바이러스 반응에 영향을 끼친 인자로 HBeAg 음성, 낮은 HBV DNA 수치로 발표하였고 Cho 등도 라미부딘 내성 B형 간염 환자 76명을 대상으로 한 아데포비어 단독 투여 연구에서도 HBeAg 음성인 경우 더 나은 초기 바이러스 반응을 확인할 수 있었다.(Cho 등, 2008)

본 연구는 비교적 적은 수의 환자군을 대상으로 하였고 의무 기록 조사를 기반으로 하는 후향적 연구이며 병합 요법의 기간이 평균 20개월로 비교적 짧았다는 점에서 한계를 갖는다. 그러나 모든 환자가 인터페론이나 다른 약제를 전혀 사용하지 않고 라미부딘 단일 요법 후 내성이 발현된 상태에서 아데포비어를 사용하였고 추적 관찰 간격이 3개월로 비교적 빈번하였고 HBV DNA 검사법의 변화를 보관 혈액을 이용한 추가 검사로 단일화를 꾀했다는 점에서 의미가 있다. 추후에 내성이 의심되는 환자의 혈액을 이용하여 아데포비어 내성 바이러스의 발현을 검사하고 발현에 영향을 미치는 인자의 특성을 파악하는 연구도 가능할 것으로 생각한다.

V. 결 론

라미부딘 내성 B형 간염 환자에게 아데포비어를 추가 시 항 바이러스 효과는 제한적이었으나 내성 바이러스의 발현을 억제하는데 효과가 있다.



참고 문헌

1. Cho JH, Cheong JY, Kang JK, Park JS, Lee MH, Lim NK, Hong SP, Kim SO, Yoo WD, Cho SW: Factors affecting initial virologic response and emergence of resistant mutants after adefovir treatment in lamivudine-resistant chronic hepatitis B patients. *Korean J Hepatol* 14: 58–66, 2008
2. European Association For The Study Of The Liver: EASL clinical practice guidelines. Management of chronic hepatitis B. *Gastroenterol Clin Biol* 33: 539–54, 2009
3. Fung J, Lai CL, Yuen JC, Wong DK, Tanaka Y, Mizokami M, Yuen MF: Adefovir dipivoxil monotherapy and combination therapy with lamivudine for the treatment of chronic hepatitis B in an Asian population. *Antivir Ther* 12: 41–6, 2007
4. Hong SP, NK Kim: Detection of hepatitis B virus YMDD variants using mass spectrometric analysis of oligonucleotide fragments. *J Hepatol* 40: 837–844, 2004
5. Kim DM, Park NH, Shin JW, Jung SW, Do GW, Huh SJ, Eum JB, Kim BG, Jung ID, Bang SJ: The Long-term Efficacy of Lamivudine plus Adefovir Combination Therapy in Patients with Lamivudine-resistant Chronic Hepatitis B. *Korean J Hepatol* 16: 37–37, 2010
6. Lai CL, Dienstag J, Schiff E, Leung NW, Atkins M, Hunt C, Brown N, Woessner M, Boehme R, Condreay L: Prevalence and clinical correlates of YMDD variants during lamivudine therapy for patients with chronic hepatitis B. *Clin Infect Dis* 36: 687–96, 2003

7. 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* 133: 1445–51, 2007
8. Locarnini S, Qi X: Incidence and predictors of emergence of adefovir resistant HBV during four years of adefovir dipivoxil (ADV) therapy for patients with chronic hepatitis B (CHB). *J Hepatol* 42: 17, 2005
9. Lok AS, Lai CL, Schiff E, Leung NW, Atkins M, Hunt C, Brown N, Woessner M, Boehme R, Condreay L: Long-term safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 125: 1714–22, 2003
10. Lok AS, Lai CL, Wu PC, Lau JY, Leung EK, Wong LS: Treatment of chronic hepatitis B with interferon: experience in Asian patients. *Semin Liver Dis* 9: 249–53, 1989Luo SQ, LX Zhang: [AASLD practice guidelines: chronic hepatitis B]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 15: 477–80, 2007
11. Lok AS, McMahon BJ: Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 50: 661–2, 2009
12. Pellicelli AM, Barbaro G, Francavilla R, Romano M, Barbarini G, Mazzoni E, Mecenate F, Paffetti A, Barlattani A, Struglia C, Villani R, Nauri L, Nosotti L, Armignacco O, Ferri F, Camporiondo MP, Soccorsi F: Adefovir and lamivudine in combination compared with adefovir monotherapy in HBeAg-negative adults with chronic hepatitis B virus infection and clinical or virologic resistance to lamivudine: a retrospective, multicenter, nonrandomized, open-label study. *Clin Ther* 30: 317–23, 2008

13. Perrillo RP: Treatment of chronic hepatitis B with interferon: experience in western countries. *Semin Liver Dis* 9: 240–8, 1989
14. Peters MG, Hann HW, Martin P, Heathcote EJ, Buggisch R, Bourliere M, Kowdley K, Trepo C, Gray DF, Sullivan M, Kleber K, Ebrahimi R, Xiong S, Brosgart CL: Adefovir dipivoxil alone or in combination with lamivudine in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 126: 91–101, 2004
15. Rapti I, Dimou E, Mitsoula P, Hadziyannis SJ: Adding-on versus switching-to adefovir therapy in lamivudine-resistant HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 45: 307–13, 2007
16. Reijnders JG, Leemans WF, Hansen BE, Pas SD, de Man RA, Schutten M, Janssen HL: On-treatment monitoring of adefovir therapy in chronic hepatitis B: virologic response can be assessed at 24 weeks. *J Viral Hepat* 16: 113–20, 2009
17. Ryu SH, Chung YH: Resistance to adefovir in patients with chronic hepatitis B. *Korean J Hepatol* 12: 484–92, 2006
18. Shakado S, Watanabe H, Tanaka T, Morihara D, Nishizawa S, Inomata S, Ueda S, Matsumoto T, Anan A, Takeyama Y, Irie M, Iwata K, Sohda T, Sakisaka S: Combination therapy of lamivudine and adefovir in Japanese patients with chronic hepatitis B. *Hepatol Int* 2: 361–9, 2008
19. Shin JW, Park NH: Treatment of chronic hepatitis B. *Korean J Med* 77: 10, 2009

20. Yatsuji H, Suzuki F, Sezaki H, Akuta N, Suzuki Y, Kawamura Y, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Watahiki S, Iwasaki S, Kumada H: Low risk of adefovir resistance in lamivudine-resistant chronic hepatitis B patients treated with adefovir plus lamivudine combination therapy: two-year follow-up. *J Hepatol* 48: 923-31, 2008
21. Yeon JE, Yoo W, Hong SP, Chang YJ, Yu SK, Kim JH, Seo YS, Chung HJ, Moon MS, Kim SO, Byun KS, Lee CH: Resistance to adefovir dipivoxil in lamivudine resistant chronic hepatitis B patients treated with adefovir dipivoxil. *Gut* 55: 1488-95, 2006



**Analysis of Treatment Effect of Lamivudine plus
Adefovir Add-on Therapy in Patients with Lamivudine
Resistant Chronic B-viral Hepatitis**

Jun-Ha Song

Department of Medical Sciences
The Graduate school, Ajou university

(Supervised by Professor Sung-Won Cho)

Background/Aims: Lamivudine has been used widely to treat chronic B-viral hepatitis, but frequent occurrence of drug resistance is major problem. To overcome this problem Adefovir add-on therapy is applied, but there are small number of studies for Korean populations. This retrospective study aimed to analyze treatment effect of Lamivudine plus Adefovir therapy against Lamivudine resistant B-viral hepatitis and occurrence virologic breakthrough phenomenon.

Methods: From August 2005 to October 2010, 93 patients with Lamivudine resistant patients were enrolled, retrospectively. All the patients were treated Lamivudine plus Adefovir regiment, followed at least 1 year with regular HBV DNA level, ALT, AST, HBeAg/HbeAb.

Results: Cumulative ratio of undetectable HBV DNA level at 6 months, 1 year, 2 years were 15.7%/27.1%/45.4% for HBeAg positive group and 34.8%/39.1%/52.6% in HBeAg negative group. Seroconversion was

observed 10%/17%20% in 6 months, 1 year, 2 years. Virologic breakthrough phenomenon was seen 2.1%.

Conclusion: Antiviral effect of Adefovir add-on therapy to Lamivudine resistant B-viral hepatitis patients was limited, but it was effective to prevent occurrence of resistant virus

Key words: Chronic B-viral hepatitis, Lamivudine resistant, Adefovir, Virologic breakthrough

