



국내 만성 B형 간염 환자의 경구용 항바이러스제 사용 현황 분석

이유정^{1,2} · 배성진¹ · 제남경^{2*}

¹부산대학교병원 약제부, ²부산대학교 약학대학
(2016년 5월 19일 접수 · 2016년 8월 8일 수정 · 2016년 8월 9일 승인)

Analysis of Drug Utilization in Patients with Chronic Hepatitis B

Yu Jeong Lee^{1,2}, Sung Jin Bae¹, and Nam Kyung Je^{2*}

¹Department of Pharmacy, Pusan National University Hospital, Busan 46241, Republic of Korea

²College of Pharmacy, Pusan National University, Busan 49241, Republic of Korea

(Received May 19, 2016 · Revised August 8, 2016 · Accepted August 9, 2016)

ABSTRACT

Background: The treatment goal for patients with chronic hepatitis B infection is to prevent progression of the disease to cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Current therapies include standard and pegylated interferon- α and nucleoside/nucleotide analogues: lamivudine, adefovir, entecavir, telbivudine, clevudine, and tenofovir. This study aims to analyze changes in the prescribing patterns of chronic hepatitis B (CHB) medications in South Korea between 2013 and 2014. **Methods:** A cross-sectional study was conducted using National Patients Sample data compiled by the Health Insurance Review and Assessment Service from 2013 and 2014. Patients with CHB were identified with Korean Standard Classification of Diseases code-6 (B18.0 and B18.1) and those who were maintaining active prescriptions with CHB medications covering the index date (December 1st, each year) were included. The utilization of antiviral therapy was investigated during 2013 and 2014. **Results:** A total of 4,204 and 4,552 patients in 2013 and 2014 respectively, were included in the analysis. The proportion of male patients was two of third and the patients 41-60 years old accounted for 60% of all analyzed patients. The most utilized drug was entecavir (55.1% in 2013 and 44.8% in 2014) and the second most utilized drug was tenofovir in both years (18.8% in 2013 and 29.0% in 2014). The percentage of combination therapy was 13.6% and 13.1% in 2013 and 2014, respectively. The proportion of tenofovir prescriptions was increased in 2014 compared with 2013. **Conclusion:** With the development of new drugs and the changes in clinical practice guidelines, the prescription pattern of the antiviral agents for patients with CHB has changed. The rate of utilization of tenofovir has increased.

KEY WORDS: Chronic hepatitis B, drug utilization, oral antiviral agents

B형 간염은 B형 간염 바이러스(hepatitis B virus, HBV)에 감염된 후 간에 손상되어 급성 및 만성으로 진행되는 질환으로 감염된 혈액이나 기타 체액에 의해 전파될 수 있다.¹⁾ 만성 B형 간염은 hepatitis B surface antigen (HBsAg)이 6개월 이상 지속적으로 혈액 중에 존재하는 상태로²⁾ 만성 B형 간염 환자의 15-40%는 간경변증 및 간세포암종 등의 심각한 합병증으로 진행된다.³⁾ 세계보건기구(World Health Organization)는 2005년을 기준으로 전세계 약 2억 4천만명이 만성 B형 간염에 감염되어 있다고 보고하였다.⁴⁾ Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study는 2010년에 전세계의 약 78만

명이 B형 간염으로 사망하였으며 만성 B형 간염이 전세계 사망 원인의 15위라고 보고하였다.⁵⁾ 특히 아프리카 지역과 아시아 지역은 유병률이 높고⁶⁾ 우리나라의 경우 2014년도 국민건강영양조사에 의하면 HBsAg 양성률은 남자 3.2%, 여자 2.7%로 전체 인구의 3% 정도다.⁷⁾ 우리나라의 만성 B형 간염은 대부분 유전자형이 C2형인데 이것은 다른 유전자형에 비해 hepatitis B e antigen (HBeAg) 혈청 전환이 늦고, 간경변증 및 간세포암종으로의 진행이 빠르며, 항바이러스제 치료 후 재발률이 높은 것으로 알려져 있다.⁸⁻¹⁰⁾

만성 B형 간염의 치료 목표는 HBV 증식을 억제하여 염증을

*Correspondence to: Nam Kyung Je, College of Pharmacy, Pusan National University, Busan 46241, Republic of Korea

Tel: +82-51-510-2802, Fax: +82-51-513-6754

E-mail: jenk@pusan.ac.kr

완화시키고 섬유화를 방지함으로써, 간경변증과 간세포암종 발생을 예방하여 궁극적으로 간질환에 의한 사망률을 낮추는 것이다.¹¹⁾ 이를 위해서는 경구용 항바이러스제 및 pegylated interferon (PEG-interferon) 제제를 사용할 수 있는데 적절한 약제의 선택과 꾸준한 복용이 치료경과에 매우 중요하다. 약제 내성은 항바이러스 치료의 성패를 좌우하는 중요한 요소로, 최근 entecavir, tenofovir 같은 약제의 개발로 약제 내성 문제가 많이 감소하였다. 약제 내성의 주요 원인으로 약제 순응도 저하 또는 약제 내성 HBV 변이가 대표적이며,³⁾ 이를 조기에 진단하고 대처하는 것이 만성 B형 간염 환자 치료 예후에 영향을 줄 수 있다.¹²⁾

현재 우리나라에서 사용 가능한 B형 간염 치료용 항바이러스제는 1990년대 말과 2000년대 초에 개발된 lamivudine, adefovir와 2000년대 후반에 개발되어 내성발현률을 감소시킨 entecavir, telbivudine, 그리고 국내 제약사에서 개발한 clevudine이 있으며 2012년에는 tenofovir가 출시되었다. 앞서 2008년에 급여청구 데이터를 이용한 만성 B형 간염 처방 현황 분석이 보고된 바 있으며¹³⁾ 그 이후 telbivudine과 tenofovir가 새롭게 급여로 사용 가능한 약제로 추가되었다. 또한 급여 기준 상 과거에는 약제 내성 환자의 병용 요법 시 비용이 저렴한 1종의 약값 전액을 환자가 부담하게 되어있어 일부 환자의 경우, 경제적인 부담으로 병용 요법을 시행하지 못하고 단일 처방 약제를 계속 사용함으로써 다약제 내성 위험에 노출된 경우가 있었다.¹⁴⁾ 이에 2013년, 약제 내성 발현 환자에 한하여 병용요법에 대한 급여가 인정이 되었고¹⁵⁾ 2014년 대한간학회에서 발표한 B형 간염 진료 가이드라인에서는 다약제 내성에 tenofovir 단독 치료를 고려하도록 권고하였다.¹⁶⁾ 이러한 내용은 급여 기준에 반영되지 못하다가 2015년 급여기준 개정을 통해 다약제 내성이 있는 경우 tenofovir 단독요법을 사용할 수 있도록 변경되었다.¹⁷⁾

이와 같이 B형 간염 치료용 항바이러스제는 새로운 약제가 개발되고 급여기준이 변경됨에 따라 처방 양상이 변해왔을 것으로 추측된다. 그리고 약물의 처방 양상은 앞으로도 달라질 수 있으며 향후 B형 간염의 치료율과 내성발현 양상에도 영향을 줄 수 있을 것으로 예상된다. 이에 본 연구에서는 우리나라 보험청구자료를 기반으로 만성 B형 간염에 대한 경구용 항바이러스제의 최근 사용현황을 분석하고자 한다.

연구 방법

연구자료 및 연구대상

이번 연구에서는 Health Insurance Review & Assessment Service-National Patients Sample-2013 (HIRA-NPS-2013)과 HIRA-NPS-2014 중에서 만성 B형 간염으로 진단받은 환자를 추출하여 분석하였다. HIRA-NPS는 건강보험심사평가원(이

하 심평원)에서 해당 연도 동안 우리나라 국민들이 이용한 모든 의료서비스에 대한 보험청구 내역 중 전체 환자를 기준으로 3%를 추출한 환자표본자료로 ‘환자데이터셋’이라고도 부른다. 연구목적으로 ‘보건의료빅데이터개방시스템’ 웹사이트(<http://opendata.hira.or.kr>)를 통해 신청할 수 있는데 신청 시 이용서약서에 동의하고 연구과제명을 제출해야 한다. HIRA-NPS는 ‘명세서일반내역 테이블’, ‘진료내역 테이블’, ‘수진자상병내역 테이블’, ‘원외처방전상세내역 테이블’의 여러 테이블로 구성되어 있으며 명세서조인키(keycode)로 연결이 가능하다. ‘명세서일반내역 테이블’에 포함된 항목으로 환자의 나이와 성별과 같은 기본 정보, 주상병과 부상병, 요양개시일 등이 있으며 개인정보는 포함되지 않는다. ‘진료내역 테이블’에는 병원 내에서의 처치, 수술에 대한 정보와 원내 약처방 및 청구금액 등이 포함된다. ‘수진자상병내역 테이블’은 주상병과 부상병을 포함한 기타 부상병의 정보를 포함하며, ‘원외처방전상세내역 테이블’은 원외로 처방되는 약에 대한 정보를 포함한다. 환자표본자료는 희귀질환이 아닌 경우 대표성이 있는 것으로 입증되었다.¹⁸⁾ 만성 B형 간염 환자의 정의는 한국표준질병·사인분류(KCD-6)에 의해 청구상병코드 중 B18.0(델타-병원체가 있는 만성 바이러스 B형 간염)과 B18.1(델타-병원체가 없는 만성 바이러스 B형 간염)이 하나라도 포함되어 있는 환자로 정의하였다.

분석대상약물 및 기타 정보

해당 상병코드로 추출한 환자에 대하여 2013년과 2014년 각각의 연도에서 처방된 경구용 B형 간염 바이러스제의 처방내역을 수집하였다. 그 대상 약제는 2014년 12월 1일 기준 약제 급여목록 및 급여상한금액표를 기준으로 tenofovir disoproxil fumarate 300 mg (정제), entecavir 0.05 mg (시럽제), entecavir 0.5 mg (정제), entecavir 1 mg (정제), lamivudine 100 mg (시럽제), lamivudine 100 mg (정제), adefovir dipivoxil 10 mg (정제), telbivudine 600 mg (정제), clevudine 10 mg (캡슐제), clevudine 30 mg (캡슐제)으로 하였다. B형 간염 치료제 중 하나인 peg-interferon alpha 제제의 경우 처방 건수가 매우 적어 분석대상에서 제외하였다.

단면 연구 방법으로 관찰하기 위해 분석 대상 약제가 해당 연도에서 마지막으로 처방된 날짜와 처방일수를 이용하여 투여종료일을 계산한 후 2013년 12월 1일과 2014년 12월 1일에 투약이 이루어지고 있는 것으로 간주되는 환자들만을 추출하였다.

환자의 특성에 대해서는 성별, 연령, 이용한 의료기관의 등급 및 지역 등의 자료를 포함했고 만성 B형 간염 환자 치료 시 고려해야 할 동반 질환으로 간경화(K70.2, K70.3, K74), 만성 C형 간염(B18.2), A형 간염(B15), 인체면역결핍바이러스병(B20, B21, B22, B23, B24) 및 만성 신부전(N18.3, N18.4, N18.5)의 상병 코

드 여부를 조사하였다.

분석방법

분석에 활용된 자료는 통계분석패키지 SPSS version 23.0을 사용하였고 각 인구 특성에 대한 빈도 및 처방비율의 빈도는 절대수치와 백분율로 표시하였다. 2013년도와 2014년도 사이의 인구학적 특성상의 차이가 있는지에 대해 범주형 변수의 경우 카이제곱분석을 통해 확인하였다. 카이제곱분석 시 기대 빈도가 5보다 작은 셀이 20% 이상인 경우에 대해서는 Fisher의 정확성 검정을 이용하였다. 연령과 같은 연속형 변수의 비교에는 독립표본 T 검정을 이용하여 분석하였다. 각각의 연도 별로 성분별 처방 비율의 비교와 2013년과 2014년 간의 처방 비율의 비교에 대해서도 카이제곱분석을 사용하였다. 모든 통계 분석은 p 값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의미하다고 판단하였다(p < 0.05).

연구 결과

연구대상자 특징

상병 코드로 B18.0 또는 B18.1을 부여 받은 환자는 2013년에 15,224명, 2014년은 16,065명 이었으며 해당 연도 중 B형 간염 경구용 항바이러스제의 처방이 있었던 환자는 2013년과 2014년에 각각 5,079명(33.4%), 2014년 5,535명(34.5%)였다. 그 중에서 해당 연도의 12월 1일에 경구용 항바이러스제 처방이 유지되고 있는 것으로 추정되는 환자는 2013년에 4,204명, 2014년에 4,552명으로 선별되었다(Fig. 1).

대상 환자들의 구성에서 성별로는 두 해 모두 남자의 비율이 여자보다 2배 정도 많았다. 평균연령은 2013년과 2014년에 각각 49.3±11.6세와 50.0±11.4세(p = 0.002)였으며 연령대별로는 50대(32.8%)와 그 다음으로 40대(29.0%)가 많았는데 그 분포 양상은 2013년과 2014년에서 통계적으로 유의한 차이가 있는 것으로 나타났다(p = 0.014). 환자들이 방문한 의료기관의 지역별로는 서울·경기 지역이 가장 많았고(51.3%) 그 다음으로 경상 지역이 많았다(27.2%). 방문한 의료기관의 중별 분포에서는 2013년과 2014년에서 모두 상급종합병원 및 종합병원에서의 처방이 가장 많고(66.3%) 그 다음이 의원(27.1%)이었고, 병원 및 요양병원에서의 처방 비율이 가장 낮았다(6.6%). 환자의 동반질환으로 만성 C형 간염, A형 간염, 인체면역결핍바이러스병, 그리고 만성 신부전은 모두 0.3% 이하로 나타났으며, 간경화의 경우 2013년과 2014년 각각 27.0%, 28.8%로 확인되었다. B형 간염 중에서 델타-병원체가 있는 만성 B형 간염(상병코드 B18.0)의 비율은 각각 7.9%, 7.1%로 분석되었다(Table 1).

항바이러스제 사용현황

2013년과 2014년에서 경구용 항바이러스제를 단독요법으

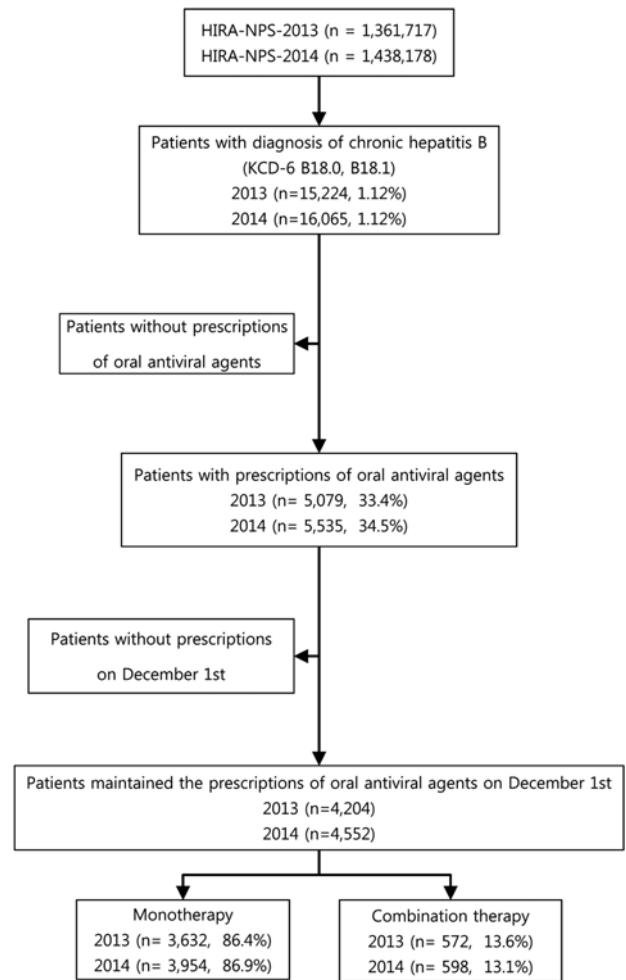


Fig. 1. Case extraction diagram.

로 처방 받은 환자는 각각 3,632명(86.9%)과 3,954명(86.4%)였으며 그 중 가장 많이 처방된 약제는 entecavir이고 그 다음은 tenofovir 였다. 비율상으로는 2013년에서 entecavir 처방이 55.1%를 차지했으나 2014년에는 entecavir가 48.8%로 줄어들고 tenofovir가 18.8%에서 29%로 증가하는 양상을 보였다. 또한 tenofovir의 처방 비율이 증가함에 따라 나머지 모든 성분의 약제의 처방비율이 감소하는 경향을 나타내었으며 통계적으로도 유의한 차이가 있는 것으로 나타났다(p < 0.001) (Fig. 2).

병합요법 중에서는 adefovir와 lamivudine의 병합요법이 가장 높은 비율(2013년 44.1%, 2014년 44.5%)을 차지하였으며, 2013년과 2014년을 비교하였을 때 tenofovir에 다른 약제를 더한 병용요법의 비율이 adefovir에 다른 약제를 더한 병용요법의 비율보다 통계적으로 유의하게 증가한 양상을 보였다(p = 0.03) (Fig. 3).

단독요법의 처방비율이 환자의 인구학적 특성에 따라 2013년과 2014년에 일관되게 차이가 있는 것으로 나타난 요소는 환자의 연령과 의료기관의 지역, 의료기관의 등급, 간경화 여

Table 1. Demographic features of patients.

Year		2013		2014		p
Characteristics		n	%	n	%	
Total		4204	(100.0)	4552	(100.0)	
Sex	Male	2841	(67.6)	3038	(66.7)	0.41
	Female	1363	(32.4)	1514	(33.3)	
Age	≤40	964	(22.9)	926	(20.3)	0.01
	41-50	1219	(29.0)	1317	(28.9)	
	51-60	1325	(31.5)	1543	(33.9)	
	≥61	696	(16.6)	766	(16.8)	
Insurance type	NHI	4034	(96.0)	4369	(96.0)	0.96
	MedAid/PVI	170	(4.0)	183	(4.0)	
Region of institution	Seoul/Gyeonggi	2093	(49.8)	2396	(52.6)	0.06
	Gyeongsang	1176	(28.0)	1204	(26.4)	
	Jeolla	465	(11.1)	444	(9.8)	
	Chungcheong	315	(7.5)	336	(7.4)	
	Gangwon/Jeju	155	(3.7)	172	(3.8)	
Level of institution	Specialized general hospital/ General hospital	2799	(66.6)	3009	(66.1)	0.39
	Hospital/Long-term care hospital	288	(6.9)	287	(6.3)	
	Clinic	1117	(26.6)	1256	(27.6)	
Co-morbidity	Liver cirrhosis	1134	(27.0)	1313	(28.8)	0.05
	Chronic hepatitis B with delta virus	333	(7.9)	322	(7.1)	

NHI = national health insurance; MedAid = medical aid; PVI = patriots & veterans insurance

부 및 델타바이러스 여부였다. 연령대가 낮을수록, 충청과 강원/제주 지역에서 그리고 의원급 의료기관에서 tenofovir의 처방 비율이 평균을 상회하는 경향을 보였다. 동반질환에서는 간경화가 있는 환자에서 tenofovir의 처방비율이 높았지만, 델타바이러스가 있는 만성 B형 간염 환자에서는 entecavir의 처방비율이 높았다. 상대적으로 tenofovir의 처방비율이 적은 경상지역에서는 lamivudine, adefovir의 처방비율이 평균을 상회하였고 병합요법 처방이 가장 많이 발생하였다(Table 2). 병합요법의 처방비율에서는 2013년과 2014년에 일관되게 나타나는 환자의 특성에 따른 유의미한 차이를 발견할 수 없었다 (Table 3).

고찰 및 결론

본 연구에서는 우리나라의 만성 B형 간염 환자의 보험 청구 데이터를 기반으로 항바이러스제 사용 현황을 분석하였다. 만

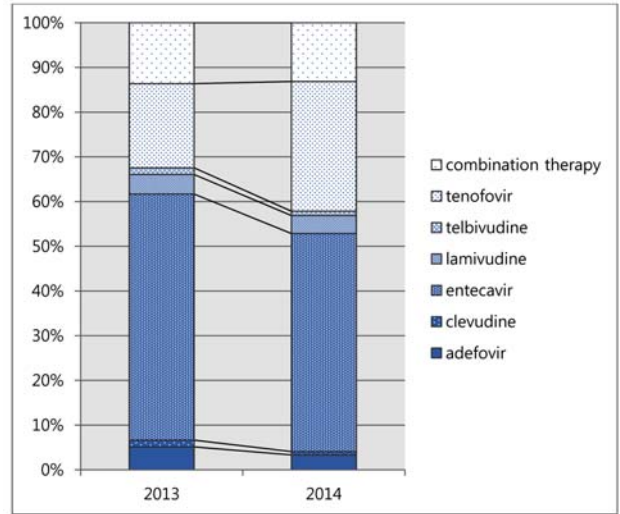


Fig. 2. Proportion of antiviral-prescriptions in hepatitis B patients.

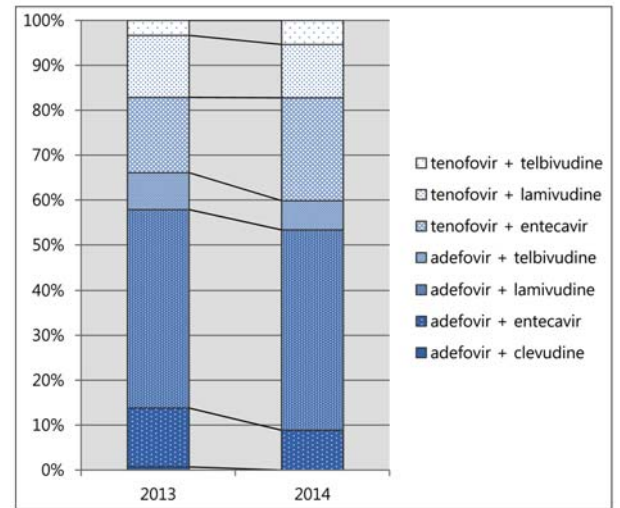


Fig. 3. Proportion of combination antiviral therapy in hepatitis B patients.

성 B형 간염의 상병코드를 가진 환자는 HIRA-NPS 자료 중 약 1.12%였으며 그 중에서 항바이러스제의 처방이 있었던 환자는 약 34%였다.

항바이러스제 처방을 받은 B형 간염 환자의 인구 특성을 분석했을 때 남성이 여성보다 약 2배 많고 40-50대 연령이 약 60%를 차지하며 대부분의 환자(92%)가 델타병원체가 없는 것으로 나타났는데, 이것은 선행 연구¹³⁾에서의 결과와 일치하였다. 본 연구대상 환자의 연령 분포는 2013년과 2014년에 유의한 차이가 있는 것으로 나타났는데 50세 이하에서는 환자 비율이 감소하고 50세보다 높은 연령대에서는 2014년의 환자 비율이 2013년에 비해 더 크게 나타났다. 이는 소아에 대한 백

Table 2. Prescriptions of antiviral in hepatitis B patients.

Year = 2013		monotherapy										combination therapy		p		
		adefovir		clevudine		entecavir		lamivudine		telbivudine		tenofovir				
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%			
Total		216	(5.1)	63	(1.5)	2315	(55.1)	183	(4.4)	63	(1.5)	792	(18.8)	572	(13.6)	
Sex	Male	156	(5.5)	43	(1.5)	1556	(54.8)	124	(4.4)	42	(1.5)	519	(18.3)	401	(14.1)	0.48
	Female	60	(4.4)	20	(1.5)	759	(55.7)	59	(4.3)	21	(1.5)	273	(20.0)	171	(12.5)	
Age	≤40	42	(4.4)	18	(1.9)	520	(53.9)	37	(3.8)	16	(1.7)	223	(23.1)	108	(11.2)	<0.001
	41-50	72	(5.9)	12	(1.0)	660	(54.1)	52	(4.3)	12	(1.0)	240	(19.7)	171	(14.0)	
	51-60	60	(4.5)	22	(1.7)	755	(57.0)	59	(4.5)	16	(1.2)	235	(17.7)	178	(13.4)	
	≥61	42	(6.0)	11	(1.6)	380	(54.6)	35	(5.0)	19	(2.7)	94	(13.5)	115	(16.5)	
Insurance type	NHI	211	(5.2)	60	(1.5)	2202	(54.6)	177	(4.4)	55	(1.4)	767	(19.0)	562	(13.9)	<0.001
	MedAid/PVI	5	(3.0)	3	(1.8)	113	(66.9)	6	(3.6)	8	(4.7)	25	(14.8)	10	(5.9)	
Region of institution	Seoul/Gyeonggi	110	(5.3)	24	(1.1)	1194	(57.0)	81	(3.9)	30	(1.4)	377	(18.0)	277	(13.2)	<0.001
	Gyeongsang	61	(5.2)	17	(1.4)	620	(52.7)	62	(5.3)	25	(2.1)	200	(17.0)	191	(16.2)	
	Jeolla	27	(5.8)	9	(1.9)	261	(56.1)	20	(4.3)	3	(0.6)	97	(20.9)	48	(10.3)	
	Chungcheong	12	(3.8)	7	(2.2)	169	(53.7)	14	(4.4)	1	(0.3)	75	(23.8)	37	(11.7)	
	Gangwon/Jeju	6	(3.9)	6	(3.9)	71	(45.8)	6	(3.9)	4	(2.6)	43	(27.7)	19	(12.3)	
Level of institution	Specialized general hospital / General hospital	134	(4.8)	26	(0.9)	1593	(56.9)	98	(3.5)	55	(2.0)	492	(17.6)	401	(14.3)	<0.001
	Hospital/Long-term care hospital	21	(7.3)	6	(2.1)	175	(60.8)	11	(3.8)	1	(0.3)	51	(17.7)	23	(8.0)	
	Clinic	61	(5.5)	31	(2.8)	547	(49.0)	74	(6.6)	7	(0.6)	249	(22.3)	148	(13.2)	
Co-morbidity	Liver cirrhosis	38	(3.4)	9	(0.8)	669	(59.0)	35	(3.1)	32	(2.8)	231	(20.4)	120	(10.6)	<0.001
	Chronic hepatitis B with delta virus	18	(5.4)	5	(1.5)	225	(67.6)	10	(3.0)	1	(0.3)	40	(12.0)	34	(10.2)	<0.001

NHI = national health insurance; MedAid = medical aid; PVI = patriots & veterans insurance

신 접종 등으로 인해 젊은 층의 유병률이 감소하고 있다는 연구결과와 관련이 있을 것으로 예상된다.¹⁹⁾ 우리나라의 10년간 유병률 변화를 조사한 한 연구에서도 1998-2001년에 비해 2008-2011년의 HbsAg 항체 유병률이 감소한 것으로 보고되어 있어²⁰⁾ 우리나라 젊은 층의 만성 B형 간염 유병률이 점차 줄어들고 있는 것으로 추측해 볼 수 있다.

환자가 방문한 의료기관 종류의 경우 2008년 선행 연구에서는 의원에서 진료 받은 환자가 약 55%로 가장 큰 비중을 차지하는 것으로 나타났으나¹³⁾ 본 연구에서는 의원보다 병원 이상의 의료기관에서 처방 받은 환자가 70% 이상으로 더 많았다. 이러한 차이는 선행 연구에서는 약물의 처방이 없었던 환자까지 모두 분석을 한 것인데 비해 본 연구는 약물 처방이 있는 경우만 분석에 포함했기 때문으로 추정된다. 또한 선행 연구에서는 상급의료기관이 신약에 대한 수용성이 높은 것으로 해석하였으나 본 연구에서는 의원급에서 tenofovir의 처방이 더 많은 것으로 분석되었다.

질병을 진단받은 전체 환자 중 항바이러스제 처방을 받은 환자의 비율은 34%로 분석되었는데 선행연구에서 44%로 보

고된 것과는¹³⁾ 차이가 있으나 여전히 처방율이 낮은 것으로 보인다. 이러한 낮은 약물 처방율은 B형 간염 환자의 약물 치료율이 낮은 것으로 생각할 수도 있으나, 약물 치료의 대상이 아닌 면역관용기 환자나 이미 HBsAg 소실 등으로 치료 종료된 환자도 있을 수 있기에 구체적인 임상정보가 없는 청구데이터만으로는 그 의미를 정확히 파악하기 어렵다. 과거의 연구와 본 연구에서 약물 처방율이 차이나는 이유는 선행 연구가 단 하루 분의 건강보험 청구자료를 청구건별로 분석한 것에 비해 본 연구는 1년간의 청구자료를 환자단위로 정리한 후 처방일자과 처방일수를 계산하여 특정 일자의 단면연구로 본 분석방법의 차이 때문으로 생각된다.

항바이러스제 사용현황은 2008년의 연구에서는 lamivudine 이 55%로 가장 많이 처방되고 다음으로 adefovir, clevudine, entecavir 순으로 처방되었으나,¹³⁾ 본 연구의 결과에서는 2013년에 entecavir가 55%로 큰 비중을 차지하고 2012년에 국내에 출시된 tenofovir가 18.8%로 그 뒤를 이었고 2014년에는 tenofovir의 처방비율이 29%로 크게 증가한 것을 볼 수 있었다. 이는 2011년에 발표된 대한간학회 만성 B형 간염 진료 가이드

Table 2. Prescriptions of antiviral in hepatitis B patients (Continued).

	Year = 2014	monotherapy										combination therapy		p		
		adefovir		clevudine		entecavir		lamivudine		telbivudine		tenofovir				
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%			
Total		152	(3.3)	34	(0.7)	2220	(48.8)	183	(4.0)	44	(1.0)	1321	(29.0)	598	(13.1)	
Sex	Male	106	(3.5)	21	(0.7)	1498	(49.3)	125	(4.1)	26	(0.9)	838	(27.6)	424	(14.0)	0.03
	Female	46	(3.0)	13	(0.9)	722	(47.7)	58	(3.8)	18	(1.2)	483	(31.9)	174	(11.5)	
Age	≤40	24	(2.6)	4	(0.4)	423	(45.7)	38	(4.1)	14	(1.5)	339	(36.6)	84	(9.1)	<0.001
	41-50	41	(3.1)	10	(0.8)	640	(48.6)	41	(3.1)	7	(0.5)	389	(29.5)	189	(14.4)	
	51-60	62	(4.0)	16	(1.0)	754	(48.9)	66	(4.3)	13	(0.8)	405	(26.2)	227	(14.7)	
	≥61	25	(3.3)	4	(0.5)	403	(52.6)	38	(5.0)	10	(1.3)	188	(24.5)	98	(12.8)	
Insurance type	NHI	147	(3.4)	32	(0.7)	2114	(48.4)	173	(4.0)	43	(1.0)	1281	(29.3)	579	(13.3)	0.14
	MedAid/PVI	5	(2.7)	2	(1.1)	106	(57.9)	10	(5.5)	1	(0.5)	40	(21.9)	19	(10.4)	
Region of institution	Seoul/Gyeonggi	76	(3.2)	17	(0.7)	1195	(49.9)	78	(3.3)	22	(0.9)	728	(30.4)	280	(11.7)	<0.001
	Gyeongsang	44	(3.7)	8	(0.7)	571	(47.4)	64	(5.3)	13	(1.1)	305	(25.3)	199	(16.5)	
	Jeolla	21	(4.7)	7	(1.6)	202	(45.5)	24	(5.4)	8	(1.8)	127	(28.6)	55	(12.4)	
	Chungcheong	8	(2.4)	1	(0.3)	167	(49.7)	11	(3.3)	0	(0.0)	106	(31.5)	43	(12.8)	
	Gangwon/Jeju	3	(1.7)	1	(0.6)	85	(49.4)	6	(3.5)	1	(0.6)	55	(32.0)	21	(12.2)	
Level of institution	Specialized general hospital / General hospital	106	(3.5)	12	(0.4)	1470	(48.9)	93	(3.1)	37	(1.2)	846	(28.1)	445	(14.8)	<0.001
	Hospital/Long-term care hospital	7	(2.4)	1	(0.3)	171	(59.6)	18	(6.3)	0	(0.0)	77	(26.8)	13	(4.5)	
	Clinic	39	(3.1)	21	(1.7)	579	(46.1)	72	(5.7)	7	(0.6)	398	(31.7)	140	(11.1)	
Co-morbidity	Liver cirrhosis	32	(2.4)	7	(0.5)	679	(51.7)	50	(3.8)	14	(1.1)	373	(28.4)	158	(12.0)	0.08
	Chronic hepatitis B with delta virus	12	(3.7)	6	(1.9)	161	(50.0)	20	(6.2)	2	(0.6)	81	(25.2)	40	(12.4)	0.05

NHI = national health insurance; MedAid = medical aid; PVI = patriots & veterans insurance

라인²¹⁾에서 초치료 약제로 entecavir, tenofovir 또는 peg-interferon을 추천한 것이 반영된 결과라고 할 수 있겠고, 최근 발표된 2015년 가이드라인에서도¹¹⁾ 이 권고사항은 그대로 적용되어 있다. 다만 peg-interferon의 처방 비율은 매우 낮아서 이번 연구의 결과에서는 제외하였는데 이는 주사제라는 제형의 특성 상 투약의 불편함으로 인해 약제 선택의 선호도가 떨어지는 것으로 생각된다.

1차 선택제 중에서도 특히 tenofovir는 다른 약제의 내성에 대한 치료 대안으로 각광받으면서²²⁾ 그 처방이 증가하고 있는 것으로 추정된다. Tenofovir 단독요법의 처방 비율이 증가함에 따라 나머지 단독요법 약제들의 비율이 감소하며 병합요법의 비율 역시 줄어드는 양상을 보였는데, 이는 새롭게 치료를 시작하는 환자들에게 tenofovir가 점점 많이 선택되고 있으며 기존에 병합요법을 쓰던 환자들이 tenofovir 단독요법으로 전환하는 경우도 발생한 것으로 보인다. 경구용 항바이러스제 5종(adefovair, entecavir, lamivudine, telbivudine, tenofovir)을 단독요법으로 사용했을 때의 만성 B형 간염 치료 효과를 비교한 메타분석에 의하면 tenofovir의 효과가 가장 우수한 것으로

밝혀졌다. 이 연구에서는 HBeAg 양성환자와 음성환자를 모두 포함하였고 결과변수로 혈청 HBV DNA수치, alanine aminotransferase (ALT) 정상화 유무, HBeAg 혈청전환 유무를 비교하였다.²³⁾

단독요법 처방 비율에서 동반질환에 따라 간경변을 동반한 경우 tenofovir의 처방비율이 높게 나타나고, 델타바이러스에 중복 감염인 경우는 entecavir의 처방비율이 높은 것으로 분석되었으나 현재 권고하는 가이드라인에 따른 차이는 아닌 것으로 생각된다. 비대상성 간경변과 대상성 간경변 환자의 경우 모두 경구용 항바이러스제 치료를 권장하며 tenofovir와 entecavir 중 하나를 사용하는 것을 우선적으로 권장한다.¹¹⁾ 비대상성 간경변증을 동반한 만성 B형 간염 환자에 대해 경구용 항바이러스제의 효과를 비교한 한 meta-analysis에서도 tenofovir와 entecavir가 서로 효과는 비슷하고 다른 약제에 비해 내성발현율이 적어 1차 선택제로 적합하다고 보고하였다.²⁴⁾ 델타바이러스에 중복 감염인 경우에는 peg-interferon alpha 또는 고용량의 interferon alpha를 최소 1년 이상 투여하도록 권고하지만,¹¹⁾ 본 연구대상에서 peg-interferon 처방을 받은 환자 수가 적어

Table 3. Prescriptions of combination antiviral therapy in hepatitis B patients.

Year = 2013	adefovir-based regimen			adefovir + clevidine			adefovir + entecavir			adefovir + lamivudine			adefovir + telbivudine			tenofovir-based regimen			tenofovir + entecavir			tenofovir + lamivudine			tenofovir + telbivudine			Total	p*
	n	%	n	n	%	n	n	%	n	n	%	n	n	%	n	n	%	n	n	%	n	n	%	n	n	%	n		
Total	378	(66.1)	4	(0.7)	75	(13.1)	252	(44.1)	47	(8.2)	194	(33.9)	96	(16.8)	79	(13.8)	19	(3.3)	572										
Sex	259	(64.6)	3	(0.7)	58	(14.5)	165	(41.1)	33	(8.2)	142	(35.4)	72	(18.0)	57	(14.2)	13	(3.2)	401										
Female	119	(69.6)	1	(0.6)	17	(9.9)	87	(50.9)	14	(8.2)	52	(30.4)	24	(14.0)	22	(12.9)	6	(3.5)	171										
Age	72	(66.7)	2	(1.9)	17	(15.7)	45	(41.7)	8	(7.4)	36	(33.3)	15	(13.9)	17	(15.7)	4	(3.7)	108										
41-50	111	(64.9)	1	(0.6)	23	(13.5)	74	(43.3)	13	(7.6)	60	(35.1)	34	(19.9)	21	(12.3)	5	(2.9)	171										
51-60	124	(69.7)	1	(0.6)	24	(13.5)	86	(48.3)	13	(7.3)	54	(30.3)	26	(14.6)	21	(11.8)	7	(3.9)	178										
≥61	71	(61.7)	0	(0.0)	11	(9.6)	47	(40.9)	13	(11.3)	44	(38.3)	21	(18.3)	20	(17.4)	3	(2.6)	115										
Insurance type	372	(66.2)	4	(0.7)	73	(13.0)	249	(44.3)	46	(8.2)	190	(33.8)	95	(16.9)	76	(13.5)	19	(3.4)	562										
MedAid /PVI	6	(60.0)	0	(0.0)	2	(20.0)	3	(30.0)	1	(10.0)	4	(40.0)	1	(10.0)	3	(30.0)	0	(0.0)	10										
Region of institution	192	(69.3)	2	(0.7)	40	(14.4)	122	(44.0)	28	(10.1)	85	(30.7)	42	(15.2)	34	(12.3)	9	(3.2)	277										
Seoul/Gyeonggi	117	(61.3)	2	(1.0)	23	(12.0)	79	(41.4)	13	(6.8)	74	(38.7)	35	(18.3)	30	(15.7)	9	(4.7)	191										
Jeolla	31	(64.6)	0	(0.0)	6	(12.5)	23	(47.9)	2	(4.2)	17	(35.4)	11	(22.9)	6	(12.5)	0	(0.0)	48										
Chungcheong	26	(70.3)	0	(0.0)	3	(8.1)	22	(59.5)	1	(2.7)	11	(29.7)	4	(10.8)	6	(16.2)	1	(2.7)	37										
Gangwon/Jeju	12	(63.2)	0	(0.0)	3	(15.8)	6	(31.6)	3	(15.8)	7	(36.8)	4	(21.1)	3	(15.8)	0	(0.0)	19										
Specialized general hospital/General hospital	258	(64.3)	2	(0.5)	54	(13.5)	166	(41.4)	36	(9.0)	143	(35.7)	74	(18.5)	52	(13.0)	17	(4.2)	401										
Hospital/Long-term care hospital	18	(78.3)	0	(0.0)	7	(30.4)	7	(30.4)	4	(17.4)	5	(27.1)	3	(13.0)	2	(8.7)	0	(0.0)	23										
Clinic	102	(68.9)	2	(1.4)	14	(9.5)	79	(53.4)	7	(4.7)	46	(31.1)	19	(12.8)	25	(16.9)	2	(1.4)	148										
Co-morbidity	77	(64.2)	1	(0.8)	17	(14.2)	48	(40.0)	11	(9.2)	43	(35.8)	17	(14.2)	16	(13.3)	10	(8.3)	120										
Liver cirrhosis	25	(73.5)	1	(2.9)	6	(17.6)	16	(47.1)	2	(5.9)	9	(26.5)	6	(17.6)	3	(8.8)	0	(0.0)	34										
Chronic hepatitis B with delta virus																													

NHI = national health insurance; MedAid = medical aid; PVI = patriots & veterans insurance; * = adefovir-based regimen vs. tenofovir-based regimen; ** = Fisher's exact test

Table 3. Prescriptions of combination antiviral therapy in hepatitis B patients (Continued).

	adefovir-based regimen		adefovir + entecavir		adefovir + lamivudine		adefovir + lamivudine + telbivudine		tenofovir-based regimen		tenofovir + entecavir		tenofovir + lamivudine		tenofovir + lamivudine + telbivudine		Total	p*	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%			
Year = 2014																			
Total	358	(59.9)	53	(8.9)	266	(44.5)	39	(6.5)	240	(40.1)	137	(22.9)	71	(11.9)	32	(5.4)	598		
Sex																			
Male	241	(56.8)	40	(9.4)	173	(40.8)	28	(6.6)	183	(43.2)	108	(25.5)	53	(12.5)	22	(5.2)	424		0.02
Female	117	(67.2)	13	(7.5)	93	(53.4)	11	(6.3)	57	(32.8)	29	(16.7)	18	(10.3)	10	(5.7)	174		
Age																			
≤40	51	(60.7)	4	(4.8)	44	(52.4)	3	(3.6)	33	(39.3)	21	(25.0)	7	(8.3)	5	(6.0)	84		
41-50	109	(57.7)	21	(11.1)	73	(38.6)	15	(7.9)	80	(42.3)	42	(22.2)	24	(12.7)	14	(7.4)	189		0.64
51-60	134	(59.0)	21	(9.3)	97	(42.7)	16	(7.0)	93	(41.0)	58	(25.6)	29	(12.8)	6	(2.6)	227		
≥61	64	(65.3)	7	(7.1)	52	(53.1)	5	(5.1)	34	(34.7)	16	(16.3)	11	(11.2)	7	(7.1)	98		
Insurance type																			
NHI	346	(59.8)	53	(9.2)	254	(43.9)	39	(6.7)	233	(40.2)	134	(23.1)	68	(11.7)	31	(5.4)	579		0.77
MedAid /PVI	12	(63.2)	0	(0.0)	12	(63.2)	0	(0.0)	7	(36.8)	3	(15.8)	3	(15.8)	1	(5.3)	19		
Region of institution																			
Seoul/Gyeonggi	176	(62.9)	29	(10.4)	126	(45.0)	21	(7.5)	104	(37.1)	65	(23.2)	27	(9.6)	12	(4.3)	280		
Gyeongsang	107	(53.8)	15	(7.5)	81	(40.7)	11	(5.5)	92	(46.2)	46	(23.1)	32	(16.1)	14	(7.0)	199		
Jeolla	36	(65.5)	4	(7.3)	29	(52.7)	3	(5.5)	19	(34.5)	14	(25.5)	3	(5.5)	2	(3.6)	55		0.18
Chungcheong	24	(55.8)	2	(4.7)	21	(48.8)	1	(2.3)	19	(44.2)	7	(16.3)	8	(18.6)	4	(9.3)	43		
Gangwon/Jeju	15	(71.4)	3	(14.3)	9	(42.9)	3	(14.3)	6	(28.6)	5	(23.8)	1	(4.8)	0	(0.0)	21		
Level of institution																			
Specialized general hospital /General hospital	256	(57.5)	41	(9.2)	180	(40.4)	35	(7.9)	189	(42.5)	112	(25.2)	51	(11.5)	26	(5.8)	445		
Hospital/Long-term care hospital	11	(84.6)	0	(0.0)	10	(76.9)	1	(7.7)	2	(15.4)	2	(15.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	13		0.05
Clinic	91	(65.0)	12	(8.6)	76	(54.3)	3	(2.1)	49	(35.0)	23	(16.4)	20	(14.3)	6	(4.3)	140		
Co-morbidity																			
Liver cirrhosis	105	(66.5)	9	(5.7)	81	(51.3)	15	(9.5)	53	(33.5)	29	(18.4)	16	(10.1)	8	(5.1)	158		0.05
Chronic hepatitis B with delta virus	24	(60.0)	2	(5.0)	21	(52.5)	1	(2.5)	16	(40.0)	8	(20.0)	6	(15.0)	2	(5.0)	40		0.99

NHI = national health insurance; MedAid = medical aid; PVI = patriots & veterans insurance; * = adefovir-based regimen vs. tenofovir-based regimen

서 그 연관성은 확인할 수 없었다.

이번 연구에서는 병합요법이 처방된 경우를 따로 분류하여 분석하였는데, adefovir와 lamivudine의 병합요법이 가장 많은 비중을 차지하고 있었다. 이는 B형 간염 경구용 항바이러스제의 초기 주자인 lamivudine으로 치료를 받다가 내성을 보인 환자에 대해 lamivudine과 adefovir의 병합요법이 효과를 보인다는 결과^{25,26})가 있었고 이에 따라 과거의 급여 인정기준에도 적용되었기 때문으로 예상된다. 그러나 현재 가이드라인에서는 lamivudine 내성에 대하여 tenofovir 단독요법 또는 tenofovir와 뉴클레오시드 유사체 또는 adefovir와 뉴클레오시드 유사체의 병합요법을 추천하고 있으며¹¹⁾ 급여 인정기준도 이에 따라 변경되었기 때문에 향후 그 처방 비율에 변화가 있을 것으로 예상된다.

전반적인 병합요법의 처방 비율에서도 2013년에 비해 2014년에는 adefovir와 다른 약제를 병합한 처방보다 tenofovir 기반의 병합요법이 증가하는 양상을 보여 tenofovir가 약제 내성 치료에서 대안이 되고 있음을 볼 수 있었다. 2014년 대한간학회에서 발표된 약제 내성의 치료에 관한 만성 B형간염 진료 가이드라인 업데이트에서 대부분의 약제 내성에 대해 tenofovir 단독 또는 tenofovir와 뉴클레오시드 유사체에 병합한 치료방법을 adefovir와 뉴클레오시드 유사체의 병합요법보다 우선적으로 권고하고 있는 바¹⁶⁾ 이러한 양상은 앞으로도 지속될 것으로 예상된다.

이 연구의 한계점은 첫째, 청구자료를 분석한 것이기에 항바이러스제 치료 여부와 치료제 선택에 영향을 미칠 수 있는 HBeAg 유무, 혈청 HBV DNA 수치, ALT 수치, 약제 내성여부와 같은 개별 환자의 임상정보를 알 수 없었다는 점이다. 이로 인해 항바이러스제 처방이 없는 환자의 경우 약물치료 대상이 아닌지, 치료가 완료된 것인지, 또는 치료를 임의로 중단한 것인지를 판단할 수가 없었다. 두 번째로 HIRA-NPS 자료는 1년 동안의 표본환자에 대한 보험청구자료만을 포함하고 있어, 치료기간이 긴 만성 B형 간염 질환의 특성 상 1년간의 자료로는 현재의 항바이러스제 처방이 최초의 처방인지 다른 약제 사용 후 내성 등에 의해 처방이 변경된 것인지를 파악하기 어려웠다. 그 외에도 청구자료이기 때문에 상병코드의 부정확성이 있을 수 있다는 점도 고려해야 한다.

이러한 한계점에도 불구하고 이번 연구를 통해 최근의 우리나라 만성 B형 간염 환자의 경구용 항바이러스제 사용현황을 파악할 수 있었고, 앞으로도 신약 개발이나 약제 내성 발현 양상에 따른 처방 양상에 변화가 있을 수 있음을 예상케 하였다. 과거에 만성 B형 간염의 치료제에 대한 국내 급여기준의 제한으로 적절한 약물 선택에 어려움이 있었으며 그것이 약제 내성 발현과 관련이 있었던 바, 앞으로는 가이드라인의 변화와 약물 치료 양상을 잘 파악하여 실제 임상에서 적절한 약물로 치료가 될 수 있기를 기대한다.

감사의 말씀

본 연구는 건강보험심사평가원의 표본자료(HIRA-NPS-2013-0072, HIRA-NPS-2014-0061)를 활용하였으며, 연구의 결과는 보건복지부 및 건강보험심사평가원과 무관합니다.

참고문헌

1. World Health Organization. Hepatitis B. Fact Sheet No. 204. Available from <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>. Accessed August 5, 2016.
2. NCBI. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. Geneva: World Health Organization; 2015 Mar. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305553/>. Accessed August 5, 2016.
3. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, *et al.* Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatology* 2016;10(1):1-98.
4. Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, *et al.* Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine* 2012;30(12):2212-9.
5. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, *et al.* Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380(9859):2095-128.
6. Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, *et al.* Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: A systematic review of data published between 1965 and 2013. *Lancet* 2015;386(10003):1546-55.
7. Ministry of Health and Welfare. 2014 Korea National Health & Nutrition Examination Survey VI 2nd. Available from <http://stat.mohw.go.kr/>. Accessed August 3, 2016.
8. Lee JM, Ahn SH, Chang HY, *et al.* Reappraisal of HBV genotypes and clinical significance in Koreans using MALDI-TOF mass spectrometry. *Korean J Hepatol* 2004;10(4):260-70.
9. Sunbul M. Hepatitis B virus genotypes: global distribution and clinical importance. *World J Gastroenterol* 2014;20(18):5427-34.
10. Kim H, Jee YM, Song BC, *et al.* Molecular epidemiology of hepatitis B virus (HBV) genotypes and serotypes in patients with chronic HBV infection in Korea. *Intervirology* 2007;50(1):52-7.
11. The Korean Association for the Study of the Liver. KASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B. *Clin Mol Hepatol* 2016;22(1):18-75.
12. Su MH, Lu AL, Li SH, *et al.* Long-term lamivudine for chronic hepatitis B and cirrhosis: A real-life cohort study. *World J Gastroenterol* 2015;21(46):13087-94.
13. Kong HK, Shon HS, Choi KE, *et al.* Prescribing Patterns of Antivirals for Chronic Hepatitis B. *Kor J Clin Pharm* 2012;22(1):81-6.
14. Jeong JY. Current and future of reimbursement criteria in liver disease: Reimbursement status of drugs for the treatment of hepatitis B in Asia countries and the situation and prospects in Korea. *Taehan Kan Hakhoe Chi* 2012;2012(2):84-9.
15. Ministry of Health and Welfare Notification No.2013-75. Amendment of details of applicable standards and methods of reimbursement (drugs). Available from http://www.mohw.go.kr/front_new/jb/sjb0406ls.jsp?PAR_MENU_ID=03&MENU_ID=030406. Accessed July 25, 2016.

16. The Korean Association for the Study of the Liver. KASL clinical practice guidelines update: management of chronic hepatitis B drug resistance. Available from <http://www.kasl.org/bbs/index.html?code=guide&category=&gubun=&idx=&page=1&number=2160&mode=view&order=&sort=&keyfield=&key=>. Accessed July 27, 2016.
17. Ministry of Health and Welfare Notification No.2015-68. Amendment of details of applicable standards and methods of reimbursement (drugs). Available from http://www.mohw.go.kr/front_new/jb/sjb_0406ls.jsp?PAR_MENU_ID=03&MENU_ID=030406 Accessed August 7, 2016
18. Kim R. Introduction of Health Insurance Review and Assessment services' national patients sample. HIRA Policy Trends 2012;6:37-47.
19. Park SH. Trends in the seroprevalence of hepatitis B surface antigen in the South Korean population. Int J Infect Dis 16(9):e669-e72.
20. Park B, Jung KW, Oh CM, *et al.* Ten-Year Changes in the Hepatitis B Prevalence in the Birth Cohorts in Korea: Results From Nationally Representative Cross-Sectional Surveys. Medicine 2015;94(41):e1469.
21. The Korean Association for the Study of the Liver. KASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. Clin Mol Hepatol 2012;18(2):109-62.
22. Yim HJ, Hwang SG. Options for the management of antiviral resistance during hepatitis B therapy: reflections on battles over a decade. Clin Mol Hepatol 2013;19(3):195-209.
23. Wiens A, Lenzi L, Venson R, *et al.* Comparative efficacy of oral nucleoside or nucleotide analog monotherapy used in chronic hepatitis B: a mixed-treatment comparison meta-analysis. Pharmacotherapy 2013; 33(2):144-51.
24. Singal AK, Fontana RJ. Meta-analysis: oral anti-viral agents in adults with decompensated hepatitis B virus cirrhosis. Aliment Pharmacol Ther 2012;35(6):674-89.
25. Peters MG, Hann HW, Martin P, *et al.* Adefovir dipivoxil alone or in combination with lamivudine in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. Gastroenterology 2004;126(1):91-101.
26. Rapti I, Dimou E, Mitsoula P, *et al.* Adding-on versus switching-to adefovir therapy in lamivudine-resistant HBeAg-negative chronic hepatitis B. Hepatology 2007;45(2):307-13.