

慢性B型肝炎治療的現況

簡榮南^{1,2}

¹基隆長庚醫院

²長庚大學醫學院肝病研究中心

摘要

慢性B型肝炎病毒(Hepatitis B virus; HBV)感染為全球性健康的重要議題，每年均造成一百萬人口死於兩個重要的合併症肝硬化及肝癌，近年來關於HBV的繁殖，自然病程及免疫致病機轉已經被清楚的研究，因此如何剷除病毒，以防止或減少病毒的傳染，肝細胞發炎、壞死及轉變成肝硬化或肝癌是相當重要的，針對不同的藥物作用機轉，目前已有多種有效的藥物被研發出來治療慢性B型肝炎，其中傳統型干擾素、長效型干擾素及五種口服抗病毒類核苷藥物：干安能(lamivudine; LAM)，干適能(adefovir dipivoxil; ADV)，貝樂克(entecavir; ETV)，喜必福(telbivudine; Ldt)及惠立妥(tenofovir; TDF)已經被衛生署核准用來治療慢性B型肝炎，使用干擾素治療的優點是治療的時間固定，治療若產生HBeAg血清轉換則持久性較高，至於它的缺點則是需注射給藥及有較多副作用。反觀使用類核苷同質物治療的優點是口服給藥，快而有效的病毒抑制及無副作用，其缺點則為治療的時間不固定，而長期服藥容易產生抗藥性的病毒，治療若產生HBeAg血清轉換時，其持久性較低，雖然慢性B型肝炎的治療，已經有多種藥物可以選擇，但是療效離理想尚遠，醫師必須考量病人的年齡、性別、肝病的嚴重度、得到療效的機率、可能發生的副作用等，考慮現有的七種核可藥品的優缺點，為個別的病人選用最適合他的藥品作為第一線治療。

關鍵詞：慢性B型肝炎(Chronic hepatitis B)
長效型干擾素(Pegylated interferon)
干安能(Lamivudine)
貝樂克(Entecavir)
喜必福(Telbivudine)
惠立妥(Tenofovir)

前言

B型肝炎病毒(Hepatitis B virus; HBV)感染是全世界的一個重要議題，推估全世界人口的1/3曾經感染過B型肝炎病毒，而且正有4億人

口變成慢性HBV感染，若是不積極接受抗病毒治療，則其中的25-40%的患者會因為肝臟反覆性的發炎而進入肝硬化，甚或產生肝癌，據推估全球每年約100萬人口，因HBV感染而死亡，其中最大的死因是肝硬化或肝癌，但是隨著抗病

毒藥物的發展及介入治療，這種後遺症在不久的將來一定會被防止¹。

在1990年代因為核苷酸同質物(nucleos(t)ide analogues)的介入抗病毒治療開啓了HBV治療的新里程；然而長效型干擾素的治療，也同時開啓了新的一頁，在傳統的干擾素(conventional interferon)化學結構式的側鏈，加入polyethylene glycol (PEG)分子，可以使此干擾素血中治療濃度維持一星期，因此可以每週注射一次來治療，同時其療效不亞於甚或高於傳統型干擾素，完全符合藥物治療最理想的原則是在最短的期間內達到最大的抗病毒療效，此稱為長效型干擾素(pegylated interferon)。

慢性HBV感染的治療指引

隨著對慢性HBV感染自然病程的了解，以及多種核苷酸同質物及干擾素的治療介入的多樣性，使得國際間多種治療指引相繼出現，其中最有名的當然是亞太肝臟研究學會(Asian-Pacific Association for the Study of Liver; APASL)、美國肝臟研究學會(American Association for the Study of Liver; AASLD)及歐洲肝臟研究學會(European Association for the Study of Liver; EASL)，這三個大的學會均將干擾素的治療列為B型肝炎e型抗原(hepatitis B e antigen; HBeAg)陽性或陰性治療的第一線用藥，至於同為第一線用藥的口服核苷酸同質物或干擾素的注射治療孰較優，孰較劣則沒有定論，因為兩者均有其不可取代的優點，但也各有其使用上的限制²⁻⁴。

治療的終點

治療的真正終點，大家都同意是B型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen; HBsAg)的消失，甚或產生保護性的抗體(anti-HBs)，但是在目前的核苷酸同質物或是干擾素的治療中，HBsAg消失的機率極低，特別是在亞洲地區，因此其它輔助的終點被大量的使用，在HBeAg陽性的患者，治療一年後產生HBeAg血清轉換(指HBeAg消失，產生anti-HBe)，以較敏感的聚合酶連鎖反應(polymerase chain reaction; PCR)偵測不到血清B型肝炎病毒核酸(HBV DNA)，

生化學反應(指alanine aminotransferase; ALT正常)及組織學反應(指肝生檢組織中發炎壞死指數的改善及肝纖維停滯)，不論使用何種藥物治療若可達到上述療效，代表肝臟由原來的活動性肝炎進入不活動肝炎，長期癒後的改善是可預期的，以HBeAg血清轉換而言，長期的觀察研究指出，HBsAg消失的機會增加，肝硬化及肝癌的合併症降低以及病患的存活率增加⁵。如此的治療反應可分為停藥後的持久反應(sustained virologic response; SVR)如以干擾素治療後的停藥，代表宿主的免疫功能可以持久的壓抑病毒，如產生HBeAg或HBsAg的血清轉換，或是治療中的持久反應，如以核苷酸同質物長期服藥的治療。

目前的藥物治療

針對不同的藥物作用機轉，目前已有多種有效的藥物被研發出來治療慢性B型肝炎，很多臨床醫師也漸漸的累積了多種藥物的治療經驗^{6,7}，其中傳統型干擾素、長效型干擾素及五種口服抗病毒類核苷藥物：干安能(lamivudine; LAM)、干適能(adefovir dipivoxil; ADV)、貝樂克(entecavir; ETV)、喜必福(telbivudine; Ldt)及惠立妥(tenofovir; TDF)已經被衛生署核准用來治療慢性B型肝炎。

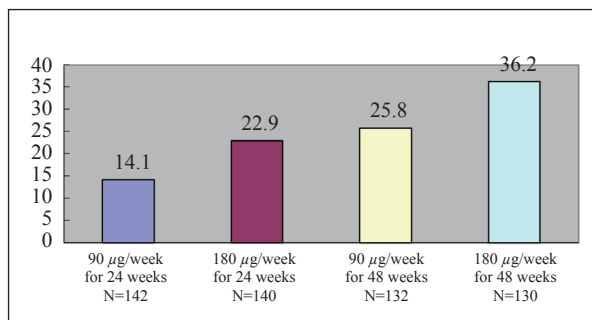
傳統型及長效型干擾素(conventional interferon, pegylated interferon)

干擾素有抗病毒，抗細胞繁殖及免疫調節作用，傳統型的干擾素已被證實可以抑制HBV的繁殖及緩解慢性B型肝炎，使用干擾素治療的優點是治療的時間固定，治療若產生HBeAg血清轉換則持久性較高，少數病人甚至會發生HBsAg血清轉換，至於它的缺點則是需注射給藥及有較多副作用。在傳統型的干擾素治療，由於必須每週皮下施打三次，對病人十分不便，而長效型干擾素已被允許用來治療HBeAg陽性及陰性的慢性B型肝炎，每週一次皮下注射、每次180μg較方便，但是以長效型干擾素治療HBeAg陽性的慢性B型肝炎的最適當的療程為何？過去的研究，在HBeAg陽性的患者治療6或12個

月，其療效均相似(37%比32%)^{8,9}，令很多臨床醫師困惑，這個問題在今年的一個頭碰頭的研究得到解決¹⁰，直接比較不同治療期間(如6或12個月)及不同劑量(90 μ g或180 μ g)的研究發表在2011年的肝臟學雜誌，結論是HBeAg陽性的患者，最適當的治療劑量及治療期間是以每週皮下注射180 μ g且持續48週為宜(圖一)。至於長效型干擾素對HBeAg陰性的療效為何？一個大型隨機分配針對HBeAg陰性的慢性B型肝炎患者使用長效型干擾素治療的第三期臨床研究¹¹指出，在治療48週後，使用長效型干擾素單獨治療的病人，其血液HBV DNA小於每毫升20000複製體達81%，但在停藥後6個月後，其血液中病毒反應則降為43%，但若以血液HBV DNA小於每毫升400複製體來評估，在治療48週結束時為63%，但在治療結束後24週的療效則降為20%，同時在治療結束後，肝生化學檢驗(ALT值的正常率)仍有60%；但若合併ALT值正常及血清HBV DNA每毫升小於20000複製體來評估則為36%。

干擾素治療的副作用

使用長效型干擾素治療時通常會有副作用的產生，特別是類似感冒的症狀，血球細胞的減少及精神上的副作用較常發生，但通常都不致於需要停藥，在嚴重纖維化，乃至於肝硬化的患者，使用長效型干擾素治療，嚴重的合併症包括細菌感染或肝炎急性發作導致肝臟代償不全或衰竭的病例，均曾發生在HBeAg陽性的病患。



圖一：長效型干擾素治療結束後6個月之血清HBeAg轉換率。

類核苷同質物 (nucleos(t)ide analogues)

類核苷同質物主要是作用在HBV繁殖時，從核糖核酸反轉錄成去氧核糖核酸時，併入類核苷藥物的三磷酸活性物質，進而造成去氧核糖核酸鏈的複製早期終止，以抑制HBV去氧核糖核酸(HBV DNA)的合成，這一類的同質物包括L-nucleoside analogues (如干安能、喜必福)，acyclic phosphonates (如干適能、惠立妥)及cyclopentane (如貝樂克)等。使用類核苷同質物治療的優點是口服給藥，快而有效的病毒抑制及無副作用，其缺點則為治療的時間不固定，通常需要長期服藥，而長期服藥容易產生抗藥性的病毒，治療若產生HBeAg血清轉換時，其持久性較低，很少病人會發生HBsAg血清轉換。表一摘錄了目前衛生署核准的七種藥物用來治療HBeAg陽性或陰性之慢性B型肝炎之療效，以類核苷同質物治療產生的HBeAg血清轉換，在西方國家其持久性平均為70-80%，在東方國家則降為50-60%，此持久性與病人產生HBeAg血清轉換後的持續治療(通稱鞏固療法)有關^{12,13}，一般均建議鞏固療法至少需一年，以類核苷同質物的治療，少數也會發生B型肝炎病毒表面抗原的消失。

在HBeAg陽性的病患，持續以類核苷同質物治療三年，其發生HBeAg血清轉換的機會在干安能為40%、干適能為40%、喜必福為37%、貝樂克為33%及惠立妥為34%^{14,15}，一般而言，治療前血清HBV DNA的濃度、ALT值及HBV基因分型會影響類核苷同質物治療產生HBeAg血清轉換率及停藥後的復發率。HBeAg陰性之慢性B型肝炎治療的最大問題在於停藥後有極高的復發率，以類核苷同質物治療一年後停藥復發率為90%，在治療三年後血清偵測不到HBV DNA的機率干安能為65%、干適能為79%、喜必福為85%、貝樂克為100%及惠立妥為87%，但是對於治療此類病人長期療效的臨床臆測因子，則仍未知。

表一：目前核准之慢性B型肝炎治療藥物之比較

	傳統型 干擾素	長效型 干擾素	干安能	干適能	貝樂克	喜必福	惠立妥
投予法	皮下注射 每週三次	皮下注射 每週一次	口服 每日一次	口服 每日一次	口服 每日一次	口服 每日一次	口服 每日一次
抗病毒強度	+ / ++	+ / ++	++ / +++	+ / ++	+++ / ++++	+++ / ++++	+++ / ++++
HBeAg(+):e轉換 (%)	20-30	30-35	40(3年)	40(3年)	33(3年)	37(3年)	34(3年)
HBeAg(-):HBV DNA 消失 (%)	46-54	63	65 (3年)	79 (3年)	100 (3年)	85 (3年)	87 (3年)
HBsAg 消失率 (%)	~0	3	~0	~0	~0	~0	~0
療程(月)	4-6	6-12	>12	>12	>12	>12	>12
副作用	多，需監測	多，需監測	極少	腎毒性 (少數)	極少	肌炎 (少數)	腎毒性 (少數) 低磷血症
抗藥性	0	0	1年:20% 5年:70%	1年:0% 5年:29%	6年:1.2%	1年:5% 2年:18%	4年:0%
干安能抗藥性					1年:7%，5年51%		
藥價	高	高	低	中等	中等	中等	中等

抗藥性

長期服用類核苷同質物治療，其主要之顧慮是抗藥性的產生，而服用干安能、干適能、喜必福、貝樂克及惠立妥引起之抗藥性的機率在第一代類核苷同質物干安能，從一年的15-30%至4至5年的70%¹⁶，而服用第二代類核苷同質物干適能及喜必福產生抗藥性的機率，前者從1年的0%至5年的29%，後者從1年的1%至2年的18%，服用第三代類核苷同質物貝樂克及惠立妥產生抗藥性的機率，前者從1年至6年均為1.2%¹⁷，而後者從1年至4年均為0%，可見第三代的類核苷同質物，除了有較強的抗病毒效果之外，也有更低的抗藥性產生，一旦產生干安能抗藥，早期加入干適能合併治療，一方面可以達到病毒抑制，另一方面則不會產生干適能抗藥¹⁸，值得注意的是，若是使用貝樂克來治療已經產生干安能抗藥的病人，其產生貝樂克的抗藥性則逐年增加¹⁹，從第一年產生貝樂克的抗藥性為6%到第五年的51%，不可不慎！而產生抗藥性病毒的臨床上臆測因子包括：治療前血清HBV DNA較高者，長時間的藥物治療，起初病毒反應不佳者及曾經有其它類核苷同質物之交叉抗藥性者。

一旦產生抗藥性病毒，接著會發生病毒學及肝生化學的突破，導致ALT值上升，在某些病人甚至會發生肝炎的急性發作及肝臟代償不全，另外某些抗藥性病毒會在不同的類核苷同質物中交叉發生，而產生多重藥物抗藥的病毒株，這些會使往後的藥物選擇限制更多。

類核苷同質物的副作用

在目前已核准之口服抗病毒藥物中，干安能、干適能、喜必福、貝樂克及惠立妥，其副作用與對照組相似，而在無肝臟代償不全的病患，服用一年的干適能，並沒有腎毒性的報告(指血清肌酸酐值上升超過0.5mg/dL)，但是在持續服用4-5年的病患，則仍有3%的病人產生腎毒性²⁰，喜必福的治療有少數的肌炎及神經病變的報告，而惠立妥因為剛上市不久，目前尚無長期服用而產生副作用的報告，但是在愛滋病患的治療中，少數有腎毒性、低磷血症及骨質疏鬆的報告。

結論

在過去的十年，慢性B型肝炎的抗病毒藥物治療是很重要的，但也十分複雜，不論是長

效型干擾素抑或核苷酸同質物均有長足進步，如果以停藥後持久的病毒反應而言，比起核苷酸同質物，長效型干擾素治療的期間固定，達到病毒反應者，其療效較持久，反之核苷酸同質物的治療，口服、方便且幾乎無副作用，但是大部分的病患常需長期服用，在現今健保給付的制度面考量之下，超過給付期間(目前三年)，患者則需自費服用，經濟負擔是另一個考量，雖然慢性B型肝炎的治療，已經有多種藥物可以選擇，但是療效離理想尚遠，醫師必須考量病人的年齡、性別、肝病的嚴重度、得到療效的機率、可能發生的副作用等，考慮現有的七種核可藥品的優缺點，為個別的病人選用最適合他的藥品作為第一線。

誌謝

作者感謝秘書陳佩伶小姐在文書方面的協助及國科會的贊助 (NSC99-2314-B-182-030)。

參考文獻

- Liaw YF, Chu CM. Hepatitis B virus infection. *Lancet*. 2009; 373: 582-92.
- Liaw YF, Kao JH, Piratvisuth T, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update. *Hepatol Int* 2012; 6:531-61.
- European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2012; 57: 167-85
- Lok A, McMahon B. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009; 50: 1-36.
- Lin SM, Yu ML, Lee CM, et al. Interferon therapy in HBeAg positive chronic hepatitis reduces cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2007; 46: 45-52.
- Chien RN, Liaw YF. Current treatment of chronic HBV: an Asian-Pacific perspective. *Curr Hepatitis Rep* 2009; 8: 154-60.
- Chien RN, Liaw YF. Nucleos(t)ide analogues for hepatitis B virus: strategies for long-term success. *Best Pract & Res Clin Gastroenterol* 2008; 22: 1081-92.
- Cooksley WG, Piratvisuth T, Lee SD, et al. Peginterferon alpha-2a (40 KDa): an advance in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2003; 10: 298-305.
- Lau GKK, Piratvisuth T, Luo Kx, et al. Peginterferon Alfa-2a HBeAg-positive Chronic Hepatitis B Study Group. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005; 352: 2682-95.
- Liaw YF, Jia JD, Chan HL, et al. Shorter durations and lower doses of peginterferon alfa-2a are associated with inferior hepatitis B e antigen seroconversion rates in hepatitis B virus genotypes B or C. *Hepatology*. 2011; 54: 1591-9.
- Marcellin P, Lau GK, Bonino F, et al. Peginterferon Alfa-2a HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B Study Group. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2004; 351: 1206-17.
- Song BC, Suh DJ, Lee HC, et al. Hepatitis B e antigen seroconversion after lamivudine therapy is not durable in patients with chronic hepatitis B in Korea. *Hepatology* 2000; 32: 803-6.
- Chien RN, Yeh CT, Tsai SL, et al. Determinants for sustained HBeAg response to lamivudine therapy. *Hepatology* 2003; 38: 1267-73.
- Gane EJ, Wang Y, Liaw YF, et al. Efficacy and safety of prolonged 3-year telbivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int* 2011; 31: 676-84.
- Heathcote EJ, Marcellin P, Buti M, et al. Three-year efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate treatment for chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2011; 140: 132-43.
- Lok AS, Lai CL, Leung N, et al. Long-term safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2003; 125: 1714-22.
- Chang TT, Liaw YF, Wu SS, et al. Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010; 52: 886-93.
- Lampertico P, Viganò M, Manenti E, Iavarone M, Sablon E, Colomb M. Low resistance to adefovir combined with lamivudine: A 3-year Study of 145 lamivudine-resistant hepatitis B patients. *Gastroenterology* 2007; 133: 1445-51.
- Tenny DJ, Levine SM, Rose RE, et al. Clinical emergence of entecavir-resistant hepatitis B virus requires additional substitutions in virus already resistant to lamivudine. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 3498-507.
- Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B for up to 5 years. *Gastroenterology* 2006; 131: 1743-51.

Current Treatment of Chronic HBV Infection

Rong-Nan Chien^{1,2}

¹*Liver Research Unit Chang Gung Memorial Hospital;*

²*Chang Gung University College of Medicine, Keelung, Taiwan*

Chronic infection with the hepatitis B virus (HBV) is a major public health problem worldwide. Two of its complications, cirrhosis and hepatocellular carcinoma, result in the deaths of near one million people annually. In the past decades, a great deal has been learned about HBV replication, the natural history and the immunopathogenesis of chronic HBV infection. Additionally, the recent advent of potentially effective direct anti-viral agents such as nucleos(t)ide analogues and the accumulation of substantial experience in the use of these drugs have led to better therapeutic strategies for chronic HBV infection. The primary goal of treatment for chronic hepatitis B is to eliminate or permanently suppress HBV. The long-term goal is to prevent ALT flares that may lead to hepatic decompensation, to prevent progression to cirrhosis and/or HCC and ultimately prolong life. Currently, there are 2 interferon alpha (IFN) based therapy (conventional and pegylated IFN) and 5 nucleos(t)ide analogues (NUCs) approved therapies for HBV infection including lamivudine (LAM), adefovir (ADV), entecavir (ETV), telbivudine (Ldt) and tenofovir (TDF). The advantage and disadvantage between IFN-based therapy and NUCs has been reviewed in this article. The long-term efficacy of IFN and LAM in the prevention of disease progression and HCC is promising. However, the data is still lack in ADV, Ldt, ETV and TDF. The positive results of short-term response and the far less/delayed emergence of drug resistance of ADV, Ldt, ETV and TDF suggest that these antiviral agents have similar or even better long-term efficacy. (J Intern Med Taiwan 2012; 23: 377-382)