



# 慢性B型肝炎之追蹤與治療

曾岱宗

台大醫院肝炎研究中心暨內科部



## 國人每年因肝病而死亡者

- ◆肝癌：約七~八千人
- ◆肝硬化：約四千人
- ◆肝炎及其他：約一千人

合計：一萬二千人

每45分鐘至少有一人死於肝病



## 如何知道自己有無肝病？

- ◆ 肝功能檢查
- ◆ B型肝炎檢驗
- ◆ C型肝炎檢驗
- ◆ 甲種胎兒蛋白檢查
- ◆ 腹部超音波檢查



## 腹部超音波檢查告訴我們什麼？

- ◆ 外表及結構
- ◆ 肝腫瘤

三成~五成肝癌患者甲種胎兒蛋白數值正常，  
因此甲種胎兒蛋白檢查不能取代超音波檢查。



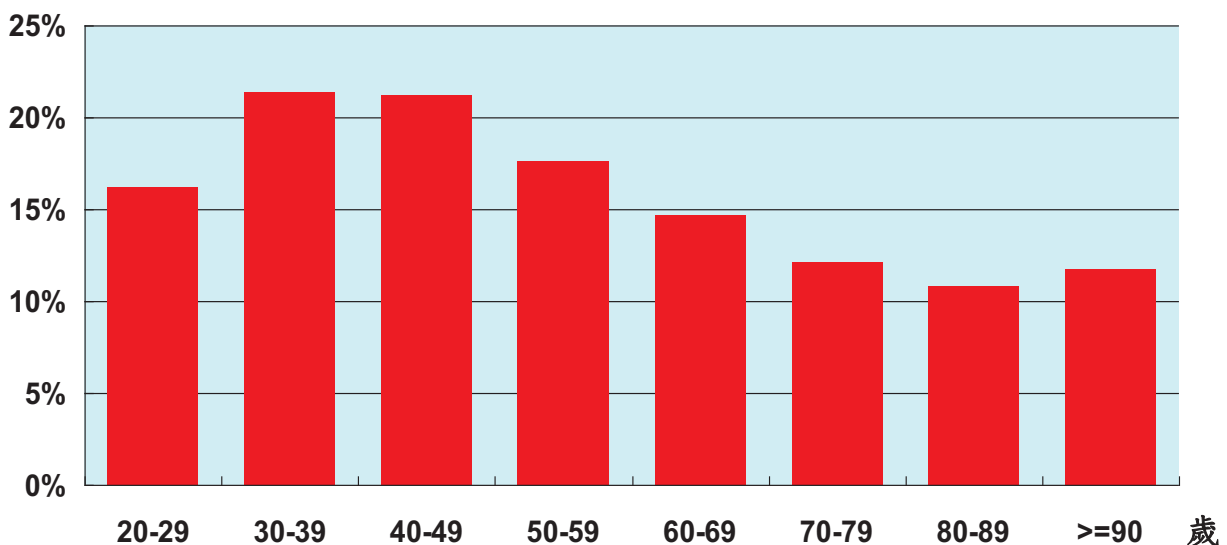
## ALT(GPT)檢查告訴我們什麼？

- ◆ 肝細胞內的酵素，受損時釋放到血液中，可以被偵測。
- ◆ 反映肝臟細胞發炎壞死程度

肝硬化或肝癌患者ALT數值可能正常，因此ALT檢查不能取代超音波檢查。



## B型肝炎帶原率 (2007)





# B型肝炎之血清學判讀

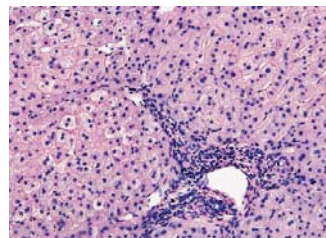
血清指標	血清指標	判讀
★ HBsAg	表面抗原	急性B型肝炎或慢性帶原
★ Anti-HBs	表面抗體	有抵抗力
HBeAg	E抗原	病毒量高、傳染力強 Ps. Pre-core/basal core 突變株的病毒降低HBeAg
Anti-HBe	E抗體	病毒量低、傳染力弱
IgM anti-HBc	IgM 核心抗體	急性肝炎或慢性肝炎急性發作
IgG anti-HBc	IgG 核心抗體	曾得過B型肝炎

★ 可以定量



# 肝病三部曲

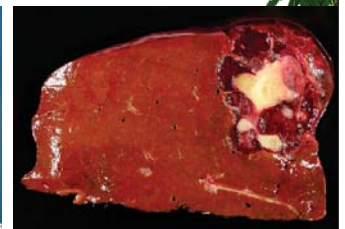
慢性肝炎



肝硬化



肝細胞癌





# 急性HBV感染

在台灣嬰幼兒  
感染B型肝炎之  
自然病史

新生兒或嬰兒

不明顯症狀

復原  
( < 10% )

慢性感染  
( > 90% )

慢性肝炎

不活動帶原者

30-40%

60-70%

2%/yr

肝硬化

0.8%/yr

0.1%/yr

3-10%/yr

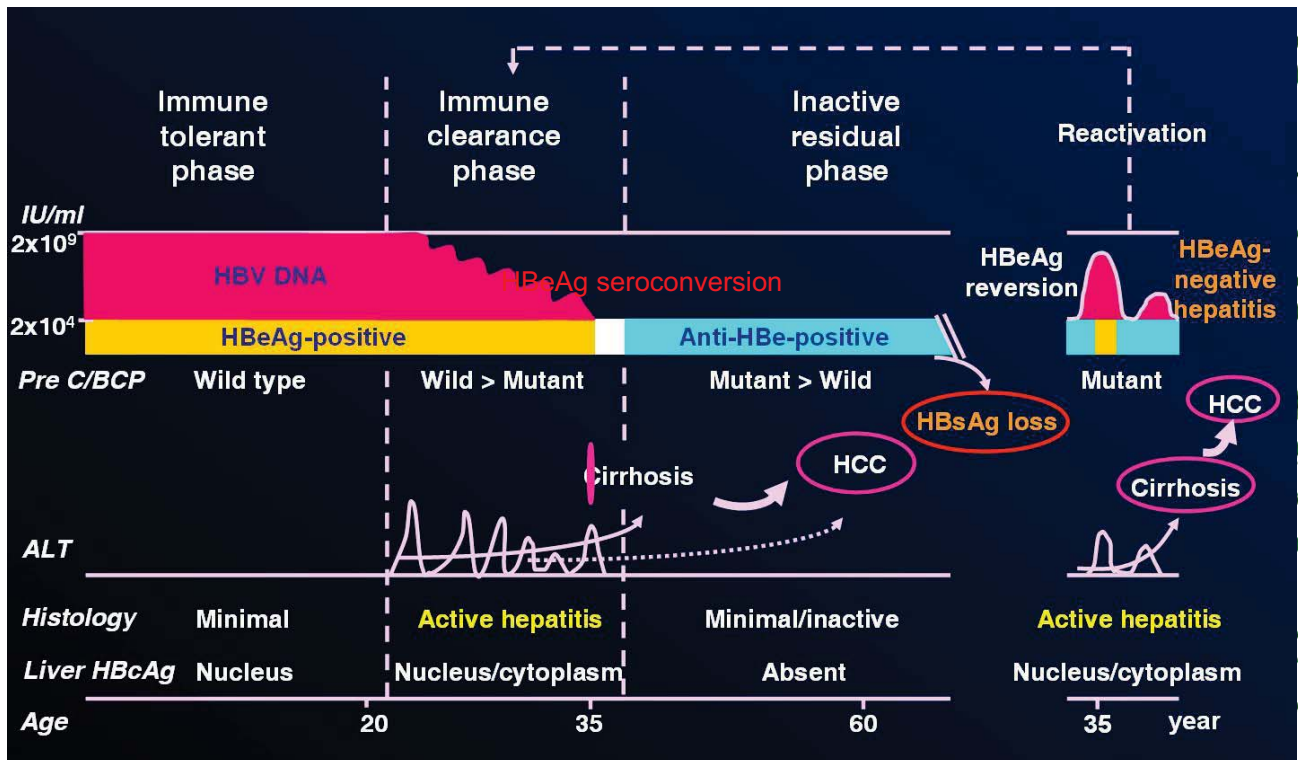
肝癌

1/3預後較差，要定期追蹤，需考慮治療。

2/3良好預後，不需治療，只要定期追蹤。

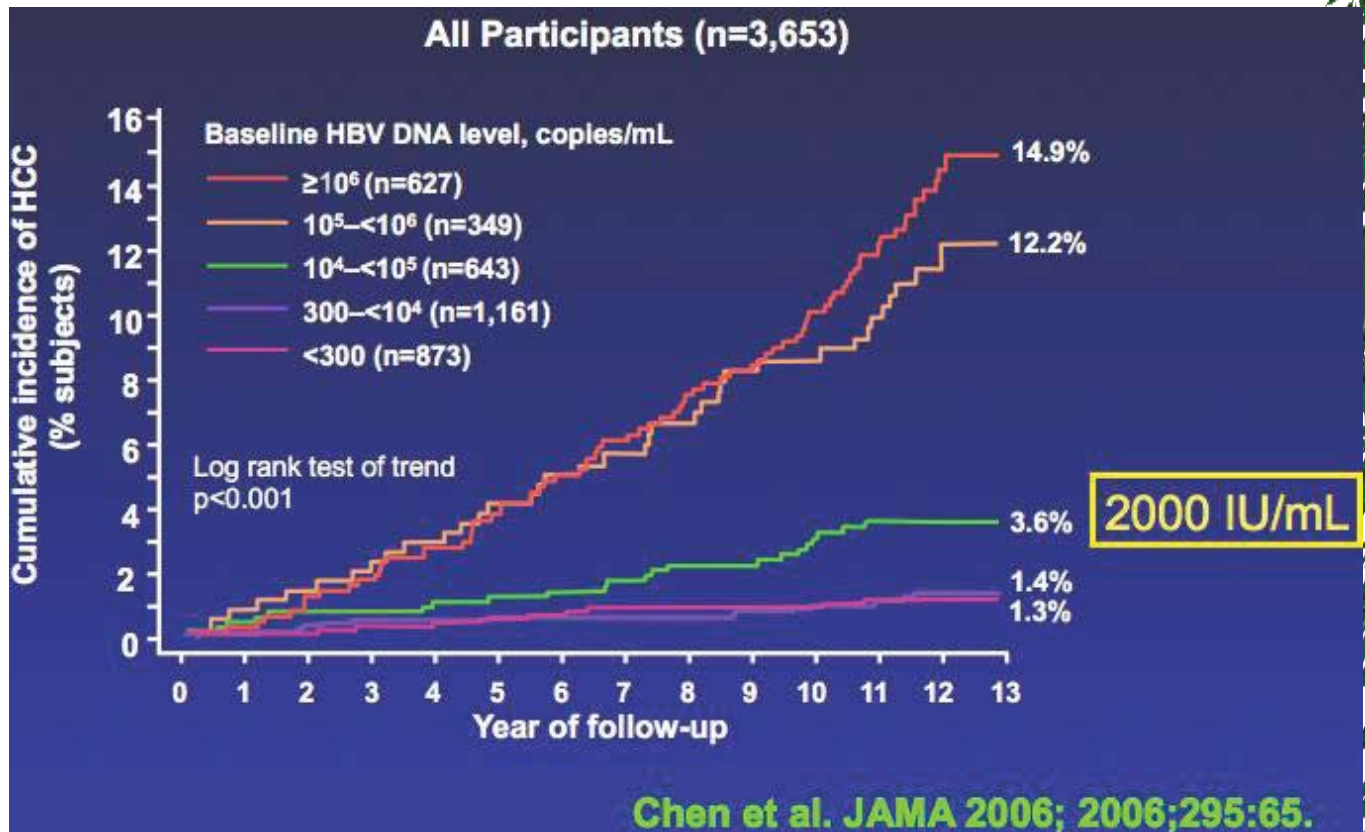


# 慢性B型肝炎自然病史

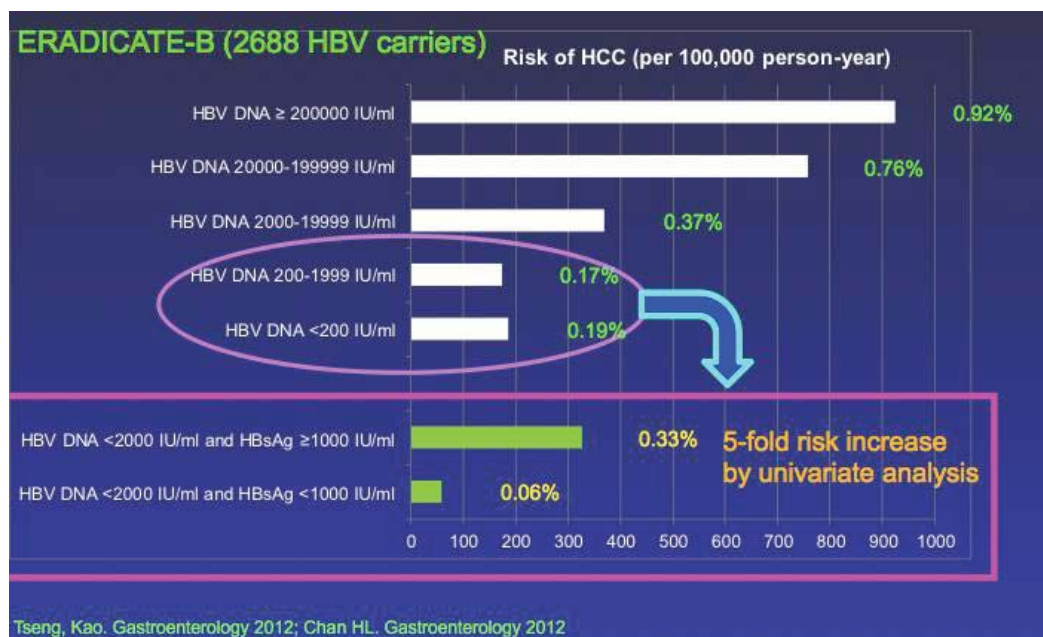




# B型肝炎病毒量 (HBV DNA) 是疾病進展的主要因子



# 表面抗原濃度 (HBsAg) 可進一步區分低病毒量患者之肝癌風險





## 預測肝癌的風險因子

- ◆ 年紀
- ◆ 男性
- ◆ ALT 異常
- ◆ 病毒量(HBV DNA) >2000 IU/mL
- ◆ 低病毒量的患者，表面抗原濃度(HBsAg) >1000 IU/mL



## 慢性B型肝炎之致病機轉

- ◆ 病毒蛋白質(抗原)造成肝發炎壞死
- ◆ 修復過程形成肝纖維化
- ◆ 感染時間越久，病程進展越嚴重
- ◆ 病毒濃度(蛋白質抗原)越高，惡化機會越大



# 誰需要接受治療？

- ◆ 病毒蛋白質(抗原)：病毒濃度
- ◆ 反覆發炎與修復：血清ALT異常程度
- ◆ 發炎越久，病程越嚴重：肝臟纖維化程度
- ◆ 病友有機會自我免疫控制改善：觀察3~6個月



# 慢性B型肝炎之治療目標

- ◆ 清除/壓抑病毒
  - \* 減少致病原
  - \* 減少傳染性
- ◆ 減少肝發炎壞死
  - \* 肝炎緩解（逆轉肝纖維化）
  - \* 預防肝衰竭
- ◆ 遏止病程進展
  - \* 減少急性發作，肝硬化和肝細胞癌
- ◆ 改善存活率





# 慢性B型肝炎之治療

- ◆ 傳統型干擾素
- ◆ 長效型干擾素
  - ◆ 佩格西施(Pegasys)
- ◆ 干安能 (lamivudine)
- ◆ 干適能 (adefovir dipivoxil)
- ◆ 貝樂克 (entecavir)
- ◆ 喜必福 (telbivudine)
- ◆ 惠立妥 (Tenofovir disoproxil fumarate)
- ◆ 韋立得 (Tenofovir alafenamide, TAF)



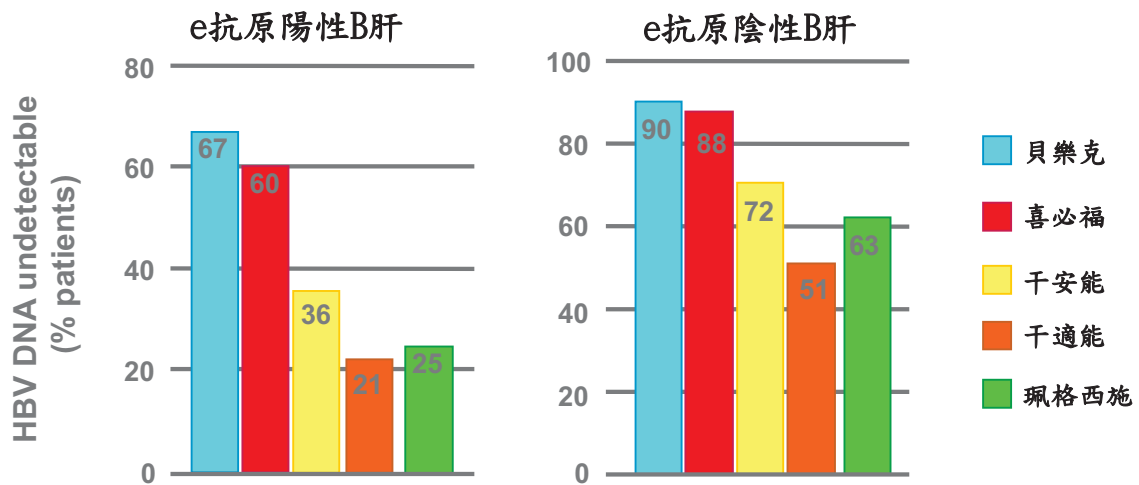
# 慢性B型肝炎之治療指標

- ◆ 短、中期指標
  - ◆ 清除/壓抑病毒
  - ◆ e抗原消失、e抗體出現
  - ◆ s抗原消失
  - ◆ 減少肝發炎壞死
- ◆ 長期指標
  - ◆ 遏止病程進展
  - ◆ 減少肝硬化和肝細胞癌
  - ◆ 改善存活率



# 治療1年後病毒量下降之比率

\*Collation of currently available data – not head-to-head comparison



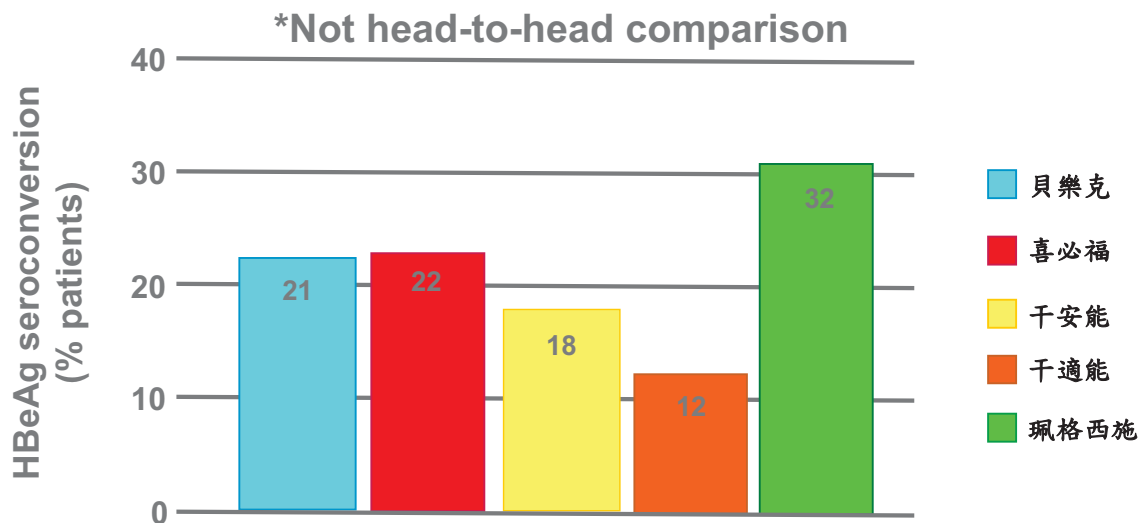
\*Undetectable <300 copies/mL  
#Undetectable <400 copies/mL

Lai CL, et al. Hepatology 2005; 42(Suppl 1):748A (abstract LB01); Lau G, et al. NEJM 2005; 352:2882–2695; Chang T-T, et al. NEJM 2006; 354:1000–1010; Lai CL, et al. NEJM 2006; 354:1011–1020; Marcellin P, et al. NEJM 2003;348:808–816; Marcellin P, et al. NEJM 2004;348:1206–1217; Hadziyannis SJ, et al. NEJM 2003;348:800–807



# 治療一年後之HBe抗原轉換率

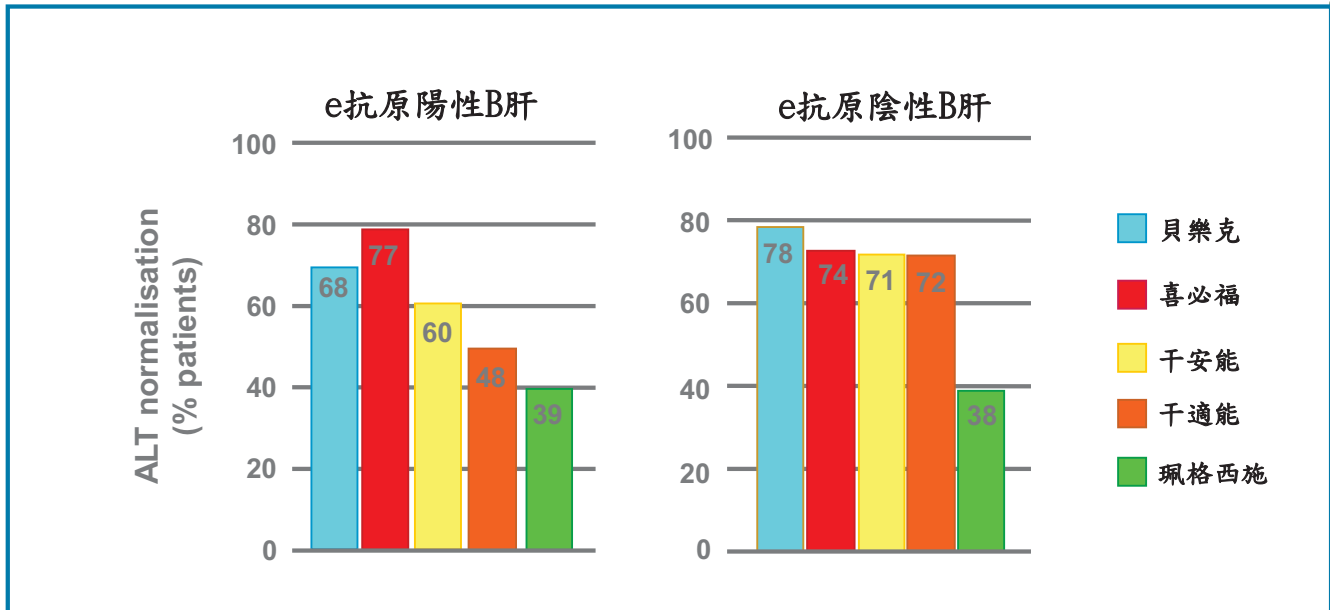
HBe抗原轉換 = HBe抗原轉陰和HBe抗體轉陽



Lai CL, et al. Hepatology 2005; 42:748A (AASLD abstract LB01).  
Lau G, et al. NEJM 2005; 352:2882–2695.  
Chang T-T, et al. NEJM 2006; 354:1000–1010.  
Marcellin P, et al. NEJM 2003;348:808–816.



## 治療1年後ALT正常之比率



Lai CL, et al. Hepatology 2005; 42(Suppl 1):748A (abstract LB01); Lau G, et al. NEJM 2005; 352:2882–2695; Chang T-T, et al. NEJM 2006; 354:1000–1010; Lai CL, et al. NEJM 2006; 354:1011–1020; Marcellin P, et al. NEJM 2003;348:808–816; Marcellin P, et al. NEJM 2004;348:1206–1217; Hadziyannis SJ, et al. NEJM 2003;348:800–807;



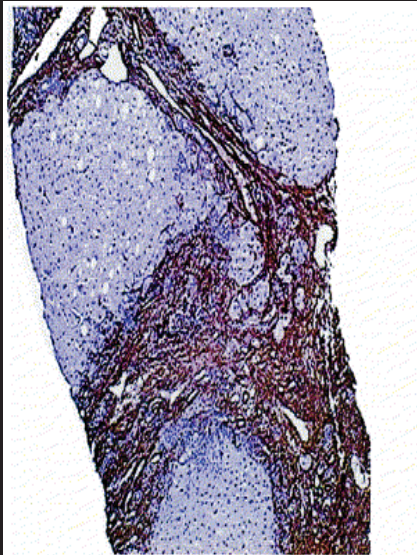
## 慢性B型肝炎之治療指標

- ◆ 短、中期指標
  - ◆ 清除/壓抑病毒
  - ◆ e抗原消失、e抗體出現
  - ◆ s抗原消失
  - ◆ 減少肝發炎壞死
- ◆ 長期指標
  - ◆ 遏止病程進展
  - ◆ 減少肝硬化和肝細胞癌
  - ◆ 改善存活率

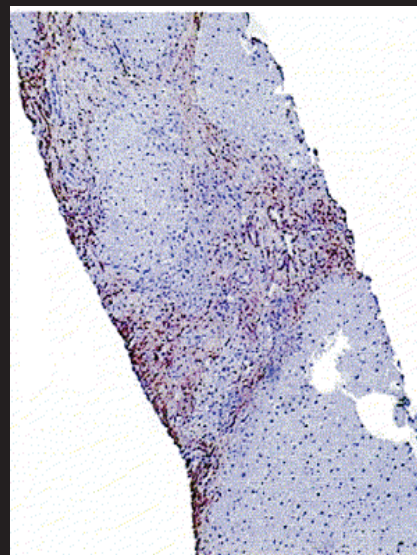


# 抗病毒治療可造成肝纖維化之逆轉

(a) 治療前



(b) 經三年干安能治療

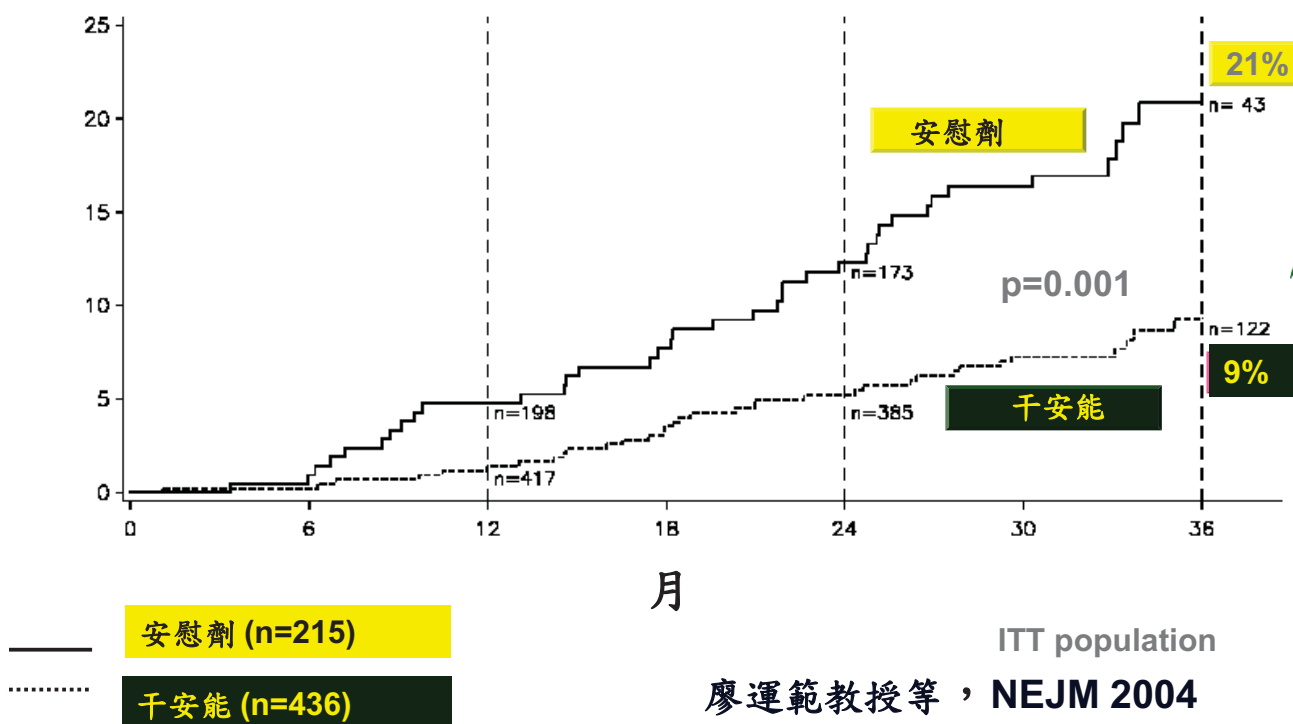


Dienstag et al. Gastroenterology 2003



## 針對重度肝纖維化及早期肝硬化患者 長期使用干安能之肝病進展

肝疾病惡化比例

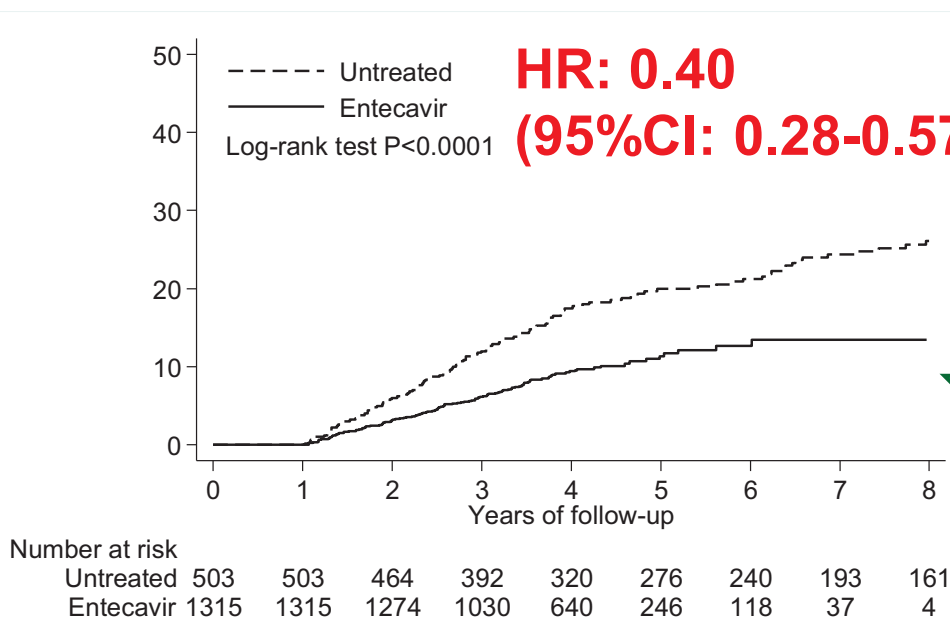




# 長期治療



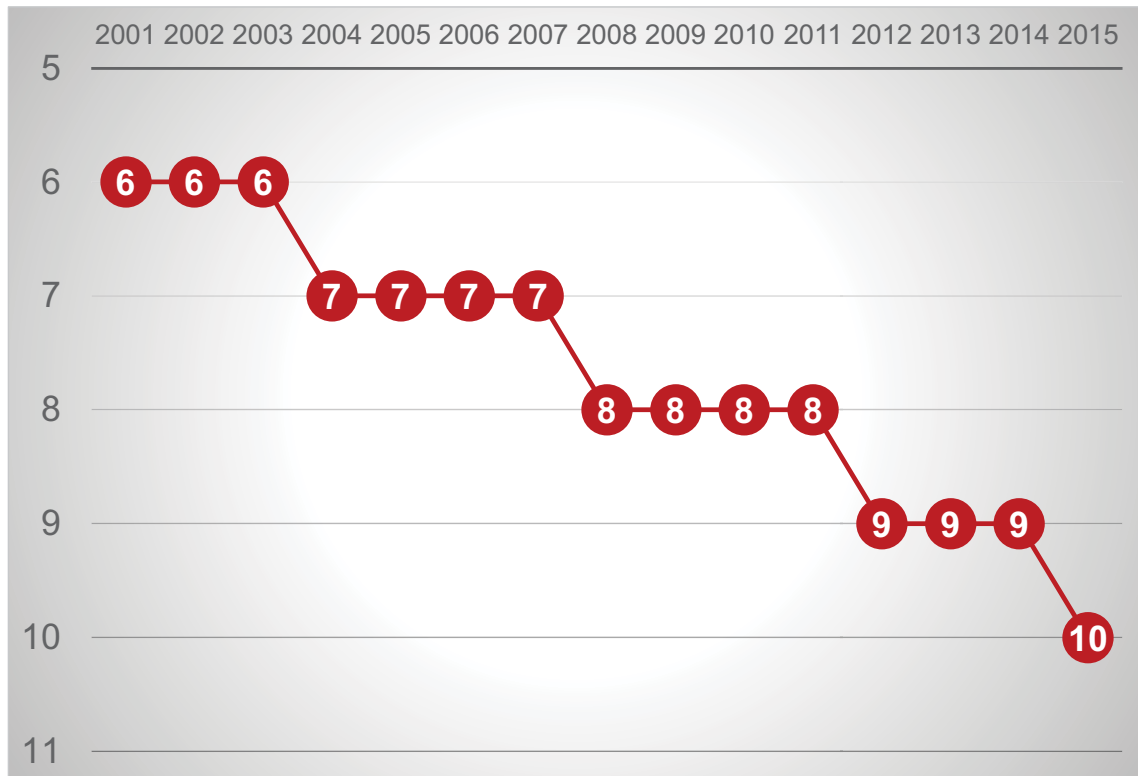
## 長期抗病毒藥物治療降低6成肝癌發生率





## 國人十大死因中慢性肝病排名逐年下降

十大死因排名



27



選擇那一個藥？  
打針或吃藥？



# 干擾素和口服抗病毒劑治療 之比較

	干擾素	口服抗病毒劑
優點	療程固定 無抗藥株 反應較持久	價格較便宜 副作用少 口服使用
缺點	副作用多 價格較高 皮下注射	需長期治療 長期使用後可能有抗藥性 反應較不持久



## 打針或吃藥？

### ◆ 選擇打干擾素

- ◆ 基因型B
- ◆ 病毒量低
- ◆ ALT高
- ◆ 無其他嚴重疾病
- ◆ 希望療程固定者
- ◆ 不希望發生抗藥性
- ◆ 考量結婚懷孕

### ◆ 選擇吃口服藥

- ◆ 藥效強度
  - ◆ 貝樂克、惠立妥、韋立得
  - ◆ 最強
- ◆ 抗藥性機會
  - ◆ 貝樂克、惠立妥、韋立得
  - ◆ 最低
- ◆ 藥費
  - ◆ 干安能最低
- ◆ 安全性
- ◆ 考量懷孕：喜必福、惠立妥、韋立得

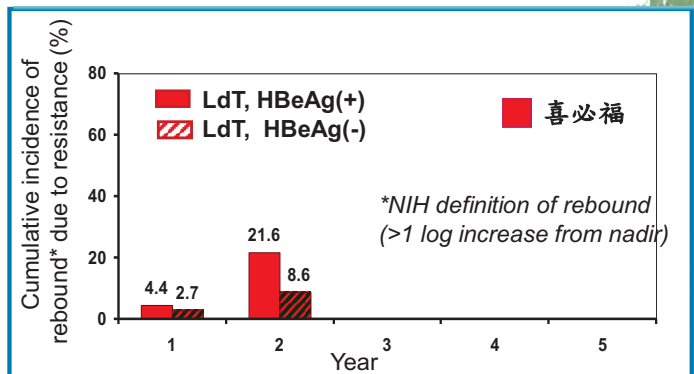
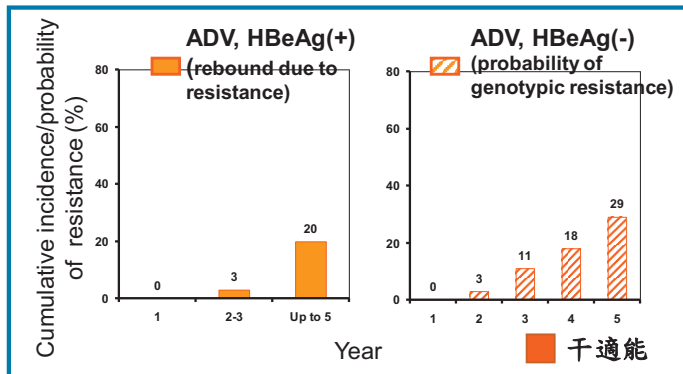
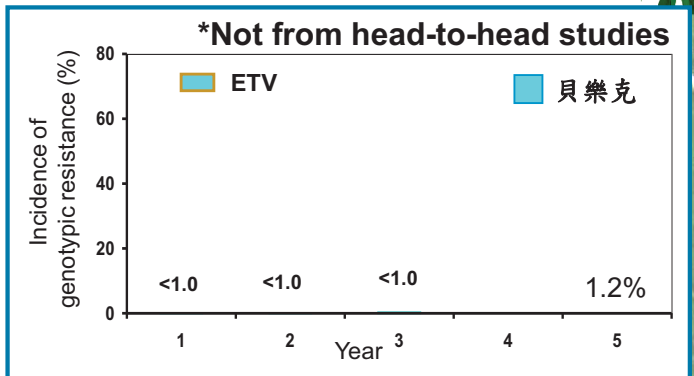
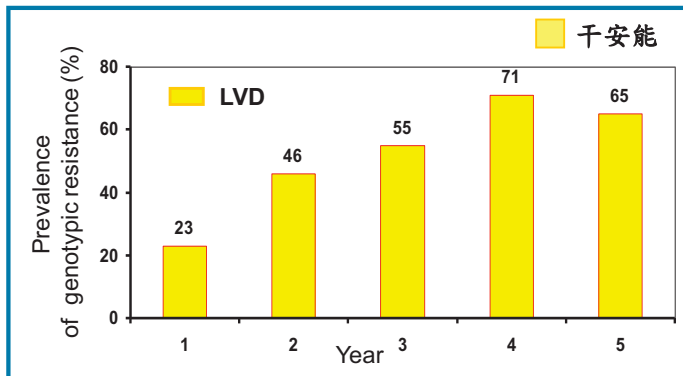


# 大多數患者需接受長期 抗病毒治療

- ◆ 費用
- ◆ 抗藥性病毒株



## 抗藥性發生比例



Sandring DN et al. EASL 2006. Abstract 514. Lai CL, et al. Hepatology 2006;44(Suppl 1):222A (abstract 91); Borroto-Esoda K, et al. EASL 2006. Abstract 483; Marcellin et al. J Hepatol 2005;42:31; Marcellin et al. Hepatology 2006;44(Suppl 1):548A (abstract 969). Lok AS, et al. Gastroenterology. 2003;125:1714-1722. Colonna R, et al. Hepatology 2006;44(Suppl. 1):229A (abstract 110)





## 如何避免抗藥性？

- ◆ 第一線治療時，選擇不易產生抗藥性的藥物
  - ◆ 貝樂克 (每日0.5毫克)
  - ◆ 惠立妥
  - ◆ 韋立得



## 何時可以停藥

？ ？ ？



## 使用口服抗病毒藥物之建議： 治療終點(停藥時機)

- ◆ e抗原陽性慢性B型肝炎
  - ◆ e抗原陰轉 e抗體出現
  - ◆ 病毒量測不到
  - ◆ 鞏固療法一年
- ◆ e抗原陰性慢性B型肝炎
  - ◆ 連續3次每次間隔6個月病毒量均測不到
  - ◆ ALT正常
  - ◆ 歐美：HBsAg表面抗原消失
- ◆ 肝硬化患者：宜長期使用

1. AASLD. Lok & McMahon. Hepatol 2009
2. EASL. EASL Jury. J Hepatol 2012
3. APASL. Liaw, et al. Hepatology Int 2012

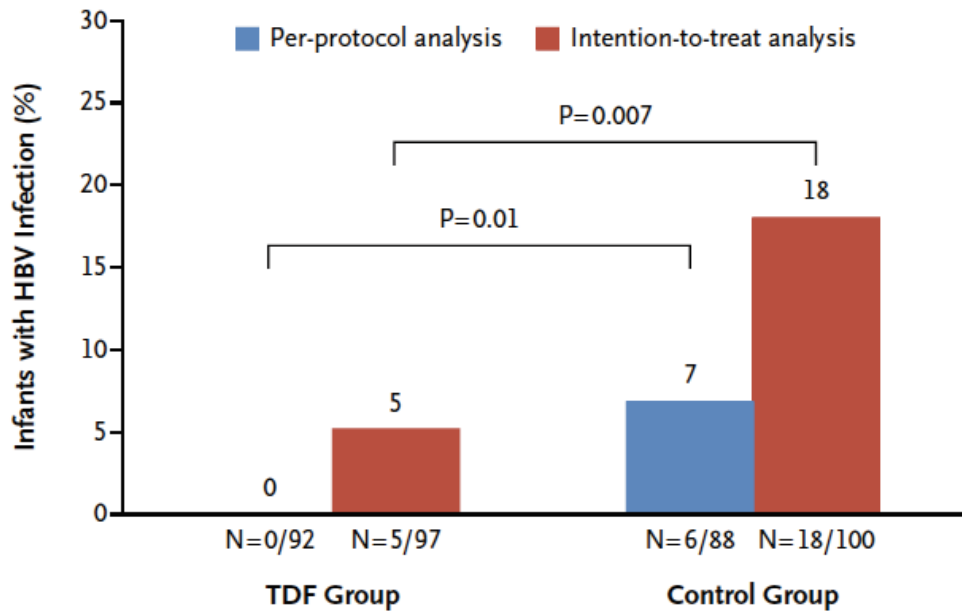


## HBsAg 陽性且高病毒量之懷孕 婦女

- ◆ 現行減少母嬰傳染的作法：治療嬰兒
  - ◆ HBV 疫苗注射
  - ◆ B型肝炎免疫球蛋白(HBIG) 注射
- ◆ 約10% 失敗率
- ◆ 治療的目的
  - ◆ 減少10% 失敗率
  - ◆ 在妊娠末三個月，給予口服抗病毒藥物(tenofovir) 的治療



# TDF治療可以有效減少母嬰傳染機會



Pan et al, N Engl J Med 2016;374:2324-34



## 2017

# 肝炎健保給付大躍進



## 台灣B肝健保給付里程碑

- 2008.08
  - ◆ 給付新一代B肝口服抗病毒藥物
- 2009.11
  - ◆ 口服藥物給付18個月改為36個月
  - ◆ DNA取代biopsy



## 台灣B肝健保給付里程碑

- 2010.07
  - ◆ 肝硬化B肝患者終生給付口服藥物
  - ◆ 非肝硬化B肝患者停藥復發可給付再治療一次
- 2017.01
  - ◆ e抗原陽性病患取消口服藥物3年限制,治療至e抗原轉陰
  - ◆ 針劑干擾素治療由6個月延長為12個月
  - ◆ 非肝硬化B肝患者停藥復發不限制再治療次數



# 結論及未來方向

- ◆ 慢性B型肝炎之治療仍有努力的空間
- ◆ 評定長效型干擾素之適當劑量和療程
- ◆ 發展更有效的口服抗病毒藥物和免疫調節劑
- ◆ 合併療法是未來努力的方向，但最佳之處方尚待發掘
- ◆ 依宿主、病毒和肝病狀況訂做個人化療法



謝謝大家聆聽