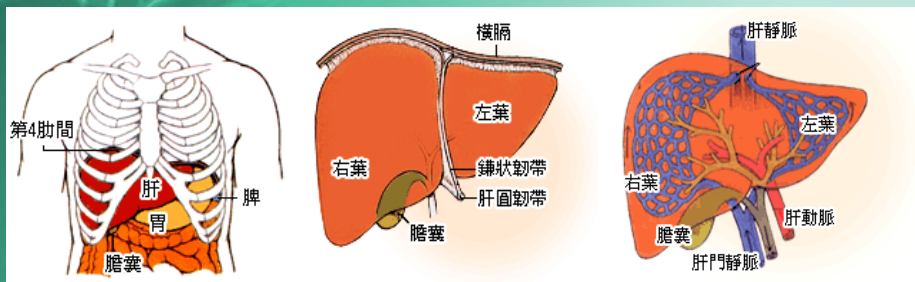


B型肝炎與晚期併發症之藥物治療

簡尚志 藥師

肝介紹



- ◆ 約在一到二點五公斤。
- ◆ 為一紅棕色的V字形器官。
- ◆ 唯一有再生功能性的器官，即使正常肝細胞低於25%，仍可再生成正常肝臟。
- ◆ 肝臟的再生，會在術後的三個月到半年達到原來肝臟容積的百分之八十至百分之百。

肝臟的功能

- 代謝作用
 - 醣類，蛋白質，脂肪，維他命，荷爾蒙
- 轉化作用
 - 肝門靜脈
- 解毒功能
 - NH₃
- 合成蛋白質
 - 球蛋白，纖維蛋白，白蛋白
 - 凝血因子
- 排泄功能
 - 膽汁肝臟的功能

肝病的症狀

- 警報系統
- 疲倦
 - 食慾不振、噁心、嘔吐
 - 黃疸
 - 膽紅素的沉積
 - 眼白(眼睛的鞏膜)
 - 糞便顏色變淡，尿液顏色變深
 - 膽色素
 - 皮膚發癢
 - 膽汁酸滯留
 - 右上腹的不適和疼痛
 - 肝癌或肝膿瘍
 - 腹水，下肢水腫
 - 肝硬化

肝病的症狀

- 蜘蛛狀血管瘤，紅斑掌
 - 肝硬化
- 男性女乳症
 - 肝硬化
- 腹壁皮下靜脈鼓脹
 - 血液無法回流，在肝硬化病人的腹壁上所看到的，一條條青筋，就是擴張的靜脈血管。因為肝硬化，使流向肝臟的腹壁的皮下靜脈，沒有辦法順利通過肝臟，因而阻塞回流所致
- 吐血，解黑便，便血
 - 肝硬化，肝門靜脈壓力
- 容易出血、淤青
 - 凝血因子
- 肝昏迷，口腔異味
 - 人體代謝異常

肝功能檢查

- ✓ A型、B型及C型肝炎病毒標記檢驗
- ✓ 血清中甲種胎兒蛋白〈AFP〉
- ✓ 腹部超音波、電腦斷層掃描、核磁共振
- ✓ SGPT (ALT) < 30-40 U/L
- ✓ SGOT 〈AST〉 < 40-50 U/L
- ✓ LDH
- ✓ 間接膽紅素
- ✓ 直接膽紅素 0~0.4mg/dl
- ✓ 總膽紅素 0.2~1.2mg/dl

何謂肝炎？

- (1) 酒精性肝炎：長期喝酒又喝得多的人所引起，一開始可能會出現脂肪肝，因為嚴重酗酒，酒精會直接或間接破壞肝細胞，抑制肝細胞合成白蛋白，不但會造成酒精性肝炎、導致肝的纖維化；甚至會演變成肝硬化或肝癌。
- (2) 脂肪肝：常造成的原因為肥胖、營養過剩，導致過多脂肪儲存至肝臟造成肝臟負擔
- (3) 藥物性肝炎：抗結核藥物、中草藥、鎮熱止痛藥、抗生素、麻醉藥、抗癲癇藥、降尿酸藥等
- (4) 病毒性肝炎：A、B、C、D、E、G

肝炎病毒之比較

病毒	A	B	C	D	E	G
核酸	RNA	DNA	RNA	RNA	RNA	RNA
傳染途徑	經口	血 體液	血 體液	血 體液	經口	血 體液
潛伏期 (月)	0.5-1.5	1-6	1-6	1-4	0.5-2	?
慢性化	—	+	+	+	—	+
致肝硬化	—	+	+	+	—	?
致肝癌性	—	+	+	?	—	?

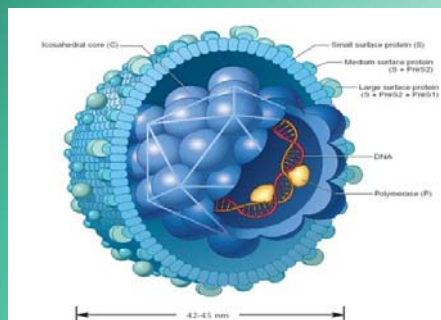
TABLE 42-4 Worldwide Distribution of Hepatitis B Virus Genotypes

Genotype	Geographic Distribution
A	Northern/central Europe, North America, sub-Saharan Africa
B, C	Southeast Asia, Japan
D	Mediterranean region, Middle East, India
F	Central and South America, North American Indians, Polynesia
G	France, North America
H	Central America

Data from Ganne-Carrie N, Williams V, Kaddouri H, et al. Significance of hepatitis B virus genotypes A to E in a cohort of patients with chronic hepatitis B in the Seine Saint Denis district of Paris (France). *J Med Virol* 2006;78:335-340.

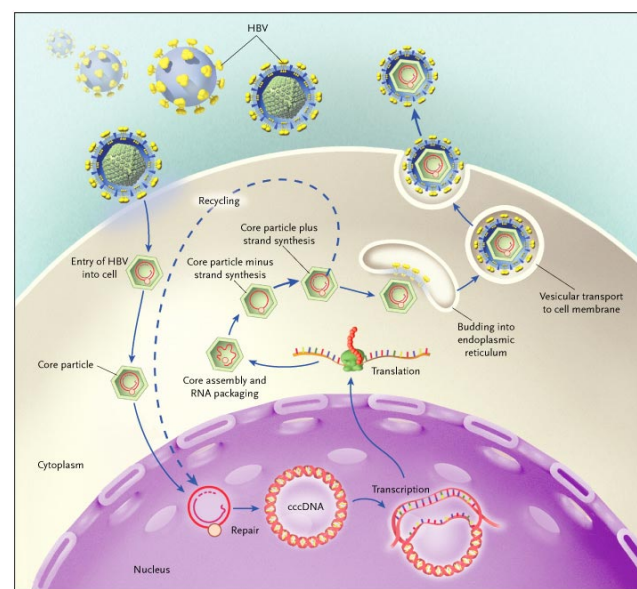
B型肝炎

- B型肝炎病毒，屬於DNA病毒，直徑約42nm，核心直徑約27nm，核心有核心抗原，外圍被一層特殊脂蛋白被膜圍繞，稱為表面抗原。



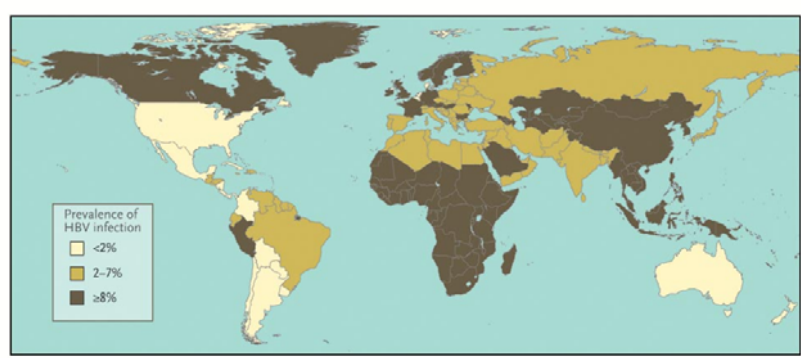
HBsAg 陽性病人血液中 B 型肝炎病毒顆粒的電子顯微鏡照片所顯示出有球形及結狀的形式及大的 Dane 顆粒 (×250,000)。

The Replication Cycle of HBV



Ganem D and Prince A. N Engl J Med 2004;350:1118-1129

Clinical and Epidemiologic Correlations in HBV Infection



Dienstag J. N Engl J Med 2008;359:1486-1500

B型肝炎

- 潛伏期：45-180天，平均60-90天
- 傳染途徑：血液、精液及陰道分泌物

垂直感染：生產過程中，母親感染小孩

水平感染：經由皮膚、粘膜的傷口，接觸到帶有B型肝炎病毒的血液及體內分泌物，或輸入帶有B型肝炎病毒的血液及血液成份，或經由帶有B型肝炎病毒的針頭、注射筒、手術、針灸、紋眉等消毒未完全之器械感染。

1. 免疫耐受期：病人e抗原為陽性，血清中病毒量很高，但病人肝功能(ALT)可能正常或僅有輕微升高，肝組織中也沒有明顯的肝炎活性。
2. 免疫清除期：慢性B型肝炎帶原者進入青春期中後，體內免疫系統開始活化，從免疫耐受期進入病毒清除期，造成血清中ALT上升，甚至出現急性肝炎的症狀，又稱為「e抗原陽性慢性B型肝炎」。
3. 不活動帶原期：隨著病毒的清除，大部分病人能將e抗原轉為陰性，甚至出現e抗體，此時病人的肝功能恢復正常，血清中的病毒量降低，臨床上稱為不活動帶原期。
4. 再活化期：不活動帶原期的病人其中約有三分之一會自發性地或因為免疫抑制而發生肝炎的再活化（ALT和病毒量的升高），卻沒有出現e抗原的再現，我們便稱之為e抗原陰性慢性B型肝炎。此一時期與某些病毒突變的產生有關，臨床上血清ALT和病毒量較會波動。

B型肝炎病毒標記

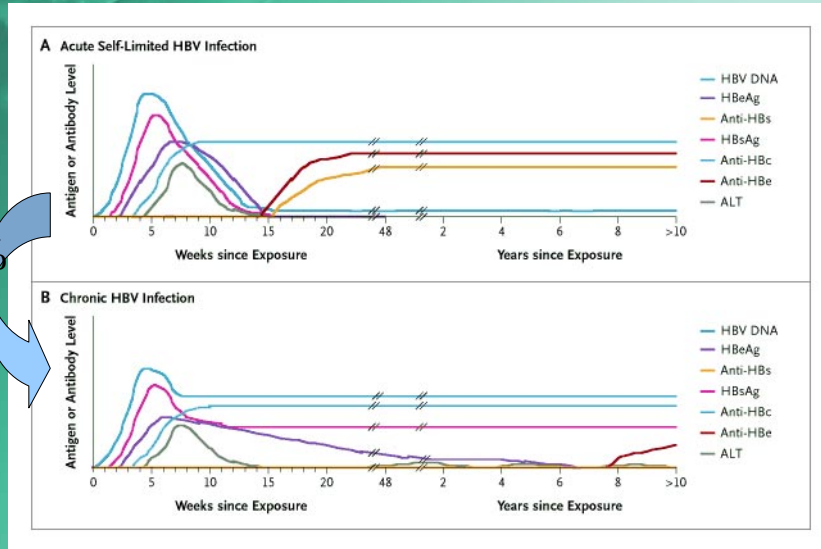
表面抗原	—	+	+	—	—
表面抗體	—	—	—	+	+
核心抗體	—	+	+	+	—
e抗原	—	+	—	—	—
e抗體	—	—	+	+	—
	未被感染，需施打疫苗	B肝帶原高傳染力	B肝帶原低傳染力	曾經感染已經痊癒	注射疫苗具有抗體

急性B型肝炎

1. 出現急性發作症狀：包括發燒、全身倦怠、噁心、嘔吐、腹部不舒服等。
2. 黃疸或ALT上升。

Patterns of Serologic and Molecular Markers in HBV Infection

8%



Ganem D and Prince A. N Engl J Med 2004;350:1118-1129

B型肝炎預防治療

- 預防接種
 1. 臺灣為B型肝炎高感染地區，成人之帶原率達15%~20%，年幼時期的感染易演變成慢性帶原者，早期預防注射能有效預防B型肝炎的感染。我國自1986年7月開始全面實施新生兒接種B型肝炎疫苗。
 2. 孕婦懷孕7、8個月時應接受B型肝炎產前篩檢。若母親檢驗結果為高傳染性B型肝炎帶原者（表面抗原陽性且e抗原陽性或表面抗原效價 $\geq 2,560$ ），其新生兒應於出生後儘速注射一劑B型肝炎免疫球蛋白，最遲不要超過24小時。

B肝疫苗安在時 (ENGERIX-B)

- 主動免疫疫苗：預防由各已知類型之HBV所引起的感染症。可誘發對B型肝炎表面抗原(HBsAg)具專一性的體液免疫抗體(B型肝炎表面抗體濃度達10 IU/L以上)，可預防B型肝炎病毒(HBV)感染症
- 每劑20 μ g的疫苗：20 μ g的劑量(1.0毫升懸浮液)適用於20歲(含)以上的成人。
- 每劑10 μ g的疫苗：10 μ g的劑量(0.5毫升懸浮液)適用於新生兒、嬰兒、以及19歲(含)以下的兒童。

免疫接種時間表

- 採用第0、1、6個月的時間表可於第7個月達到最佳的保護效果，並產生大量的抗體。
- 於第0、1、2個月接種疫苗的加速時間表可較快產生保護作用。採用這種時間表時，應於第12個月接種第四劑
- 20歲(含)以上的成人，在一些必須更快速誘發保護作用的特殊狀況中，可採用於第0、7、21天以肌肉注射方式接種三劑疫苗

B肝疫苗

- 肌肉注射方式注射於成人或兒童的手臂三角肌部位，或新生兒、嬰兒、及幼童的大腿前外側。
- **不可**採血管內注射、臀部注射或皮內注射方式投予，因為這種投予方式所產生的免疫反應較低。



何時進行B肝藥物治療

- 全民健保對於慢性B型肝炎患者藥物治療，是以血清學、肝臟切片等檢驗做為開始治療的參考。
- e抗原陽性的病人→ALT (>5X) →開始治療。若ALT上升2~5倍，則建議追蹤或施予肝臟切片，若肝臟切片顯示B型肝炎核心抗原陽性，亦建議開始治療。
- e抗原陰性的病人→ALT (半年內有兩次>2X) →追蹤或施予肝臟切片→若肝臟切片顯示B型肝炎核心抗原陽性→開始治療。
- 對於慢性B型肝炎急性發作或是肝硬化的患者，發生肝臟功能惡化時 (PT延長大於3秒或是膽紅素大於2 mg/dL) 則也建議開始治療。另外對於接受器官移植的病人，或是曾在癌症化學治療中有B型肝炎發作的患者，也都需要接受預防性的治療。

慢性B型肝炎藥物治療

目標：

- 血清轉換：抗原陽性變成陰性，並產生e抗體
- GPT（肝臟發炎指數）正常
- 體內B型肝炎病毒量降低
- 肝組織切片、發炎及纖維化指數下降
- 表面抗原陰轉

分類：

1. 注射干擾素
2. 口服抗病毒藥物

chronic hepatitis B virus infection

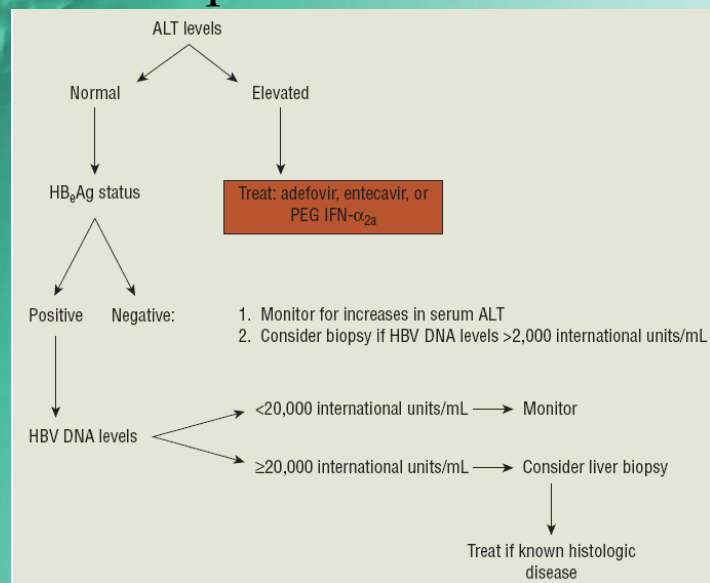


Table 3. Treatment Guidelines for HBV Infection.*

HBeAg Status	HBV DNA IU/ml	ALT ×ULN	Potential First-Line Therapy
Positive	>20,000	≤2	Do not treat (low efficacy of current therapy)
Positive	>20,000	>2	Treat with interferon, pegylated interferon, adefovir (Hepsera), or entecavir (Baraclude) †
Negative	>20,000	>2	Treat with interferon, pegylated interferon, adefovir, or entecavir †
Negative	>2000	1 to >2	Consider liver biopsy to help in treatment decision
Negative	≤2000	≤1	Observe
Positive or negative	Approximately ≥10 to 100	Cirrhosis with ≤1 to >2	If liver function compensated with DNA >2000 IU/ml, treat with adefovir or entecavir †; if DNA <2000 IU/ml, treat if the ALT level is elevated; if decompensated, treat with lamivudine (Epivir) or telbivudine (Tyzeka) plus adefovir, or entecavir †; coordinate with liver-transplantation center
Positive or negative	Approximately <10 to 100	Cirrhosis with ≤1 to >2	If compensated, observe; if decompensated, refer for liver transplantation

Dienstag J. N Engl J Med 2008;359:1486-1500

Agent	Indication	Recommended Adult Dosage	Route of Administration
Lamivudine	Chronic hepatitis B	100 mg once daily (150 mg once daily if co-infection with HIV is present)	Oral
Adefovir	Chronic hepatitis B	10 mg once daily	Oral
Entecavir	Chronic hepatitis B	0.5–1 mg once daily	Oral
Tenofovir	Chronic hepatitis B	300 mg once daily	Oral
Telbivudine	Chronic hepatitis B	600 mg once daily	Oral
Interferon alfa-2b	Chronic hepatitis B	5 million units once daily or 10 million units three times weekly	Subcutaneous or intramuscular
Pegylated interferon alfa-2a ¹	Chronic hepatitis B	180 mcg once weekly	Subcutaneous

干擾素

- 現在干擾素治療的主流是長效型干擾素，不僅注射次數少（每週一次），病人順從性高，同時較傳統型干擾素效果為佳。使用長效型干擾素後，約有4成病人的ALT可降回到正常，約有3成病人的e抗原可轉為陰性。最特別的是約有百分之三病人的表面抗原會因為治療而消失。干擾素副作用較多，包括類流感之症狀：發燒、畏寒、頭痛、肌肉酸痛及血球下降、憂鬱症、自體免疫反應。不過大部分的副作用皆可逆，病人也多能容忍副作用且完成治療。干擾素治療的療程較短且固定，不會產生任何的抗藥性，甚至可以清除少數病人的表面抗原，是這種治療最大的優點。

	Roferon®	Pegasys®	Peg-intron®
基因型	α -2a	α -2a	α -2b
劑量	(3-6)4.5-9MIU 3次/週	180mcg /週	0.5-1 mcg/kg/週
療程	4-6個月	24-48週	至少6個月
用法	SC	SC	SC
適應症	慢性C型肝炎 慢性B型肝炎	慢性C型肝炎 慢性B型肝炎	慢性C型肝炎

Interferon注意事項

- 干擾素需放置於2 -8°C 保存
- 採皮下注射 注射部位須輪流注射
- 定期量體重
- 治療期間有任何不適，務必告知醫師
- 定期回診抽血，監測副作用，
- 每個人因體質、耐受性不同，出現的副作用及嚴重度也不盡相同
- 藥物副作用會隨著停藥之後，逐漸恢復

干擾素給付規定

- (1) interferon alpha-2b (如：Intron A)、interferon alpha-2a (如：Roferon-A) 限用於「全民健康保險加強慢性B型及C型肝炎治療試辦計畫」患者，並用於下列慢性病毒性B型或慢性病毒性C型肝炎患者，慢性病毒性C型肝炎治療時應與Ribavirin併用：A、HBsAg(+)超過六個月及HBeAg(+)超過三個月，且ALT值大於(或等於)正常值上限五倍以上($ALT \geq 5X$)，且無肝功能代償不全者。B、HBsAg(+)超過六個月及HBeAg(+)超過三個月，其ALT值介於正常值上限二至五倍之間 ($2X \leq ALT < 5X$)，但經由肝組織切片證實HBcAg陽性(2+)並有慢性肝炎變化，無D型或C型肝炎合併感染，且無肝功能代償不全者，可接受藥物治療。C、限Anti-HCV陽性且ALT值半年有二次以上(每次間隔三個月)之結果值大於(或等於)正常值上限兩倍以上($ALT \geq 2X$)，經由肝組織切片證實中等纖維化($\geq F2$ 程度)及肝炎變化，且無肝功能代償不全者。

干擾素給付規定

(2)、peginterferon alpha-2b (如：Peg-Intron) 限用於「全民健康保險加強慢性B型及C型肝炎治療試辦計畫」患者，限用於以下慢性病毒性C型肝炎患者且應與ribavirin合併治療：限Anti-HCV陽性且ALT值半年有二次以上（每次間隔三個月）之結果值大於(或等於)正常值上限兩倍以上($ALT \geq 2X$)，經由肝組織切片證實中等纖維化($\geq F2$ 程度)及肝炎變化，且無肝功能代償不全者。

α -Thymosin

- $\alpha 1$ 胸腺素為一種胸腺來源的多胜肽，可調節T細胞功能促進淋巴球產生內源性的INF- α ，INF- γ ，IL-2，增加淋巴球IL-2 receptor的表現
- 採皮下注射 SC
- 每週兩次
- 療程為半年

抗病毒藥物

- 干安能(100mg) Zeffix
- 干適能 (10mg) Hepsera
- 貝樂克 (0.5mg/ 1mg) Baraclude
- 喜必福(600mg) Sebivo

干安能

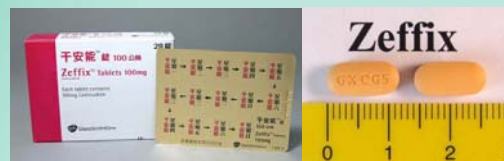
- B型肝炎的口服抗病毒藥物，使用較為方便，而且副作用低。是第一個在台灣上市的口服抗B型肝炎病毒藥物，隨著干安能的使用越久，e 抗原陰轉率越來越高，約可達到6成。使用干安能治療二週，就可以有效抑制血清中的B型肝炎病毒量，且效果可以維持到一年。但是開始治療後，B型肝炎病毒會逐漸產生YMDD突變株而形成抗藥性，其比率會隨著治療時間越久而升高：第一年約有24%，第二年約有42%的患者體內的病毒會產生抗藥性。

干安能 (100mg) Zeffix

- 學名：Lamivudine (每日服用1顆)
- e抗原陽性：建議治療至e抗原陰轉及病毒量監測不到，再延長半年至1年的療程
- e抗原陰性：無確定療程，建議長程治療（3-4年），每次間隔半年均測不到病毒，考慮停藥。
- 若符合健保肝炎試辦計畫之條件，給付最長18個月，勿擅自停藥因為抗藥性機率高，建議治療中每6個月監測病毒量，評估治療反應及抗藥性
- 懷孕分級: C級

Zeffix注意事項

- 隨著藥物年限增加即所謂”YMDD變異型”（對干安能無效）的機會亦增加，第一年：24% 第二年：38% 第三年：49% 第四年：67% 第五年：69%，此外治療結束第一年故仍有復發機率，需較密集回診追蹤
- 常見副作用：腹瀉
- 治療期間及治療結束1年內避免生育



干適能

- 干適能在2002年經美國食品藥物管理局通過。可用於治療野生型 (wild-type) 或是對干安能有抗藥性的B型肝炎病毒株。因為有腎臟毒性，所以要特別注意病患的腎功能。

干適能 (10mg) Hepsera

- 學名：Adefovir dipioxil (每日服用1顆)
- 符合健保肝炎試辦計劃之條件 (已產生肝安能抗藥性者)，給付最長24個月
- e 抗原陽性：建議治療至e抗原陰轉及病毒量監測不到，再延長1年的療程
- e 抗原陰性：建議長程治療 (3-4年)
- 若符合健保肝炎試辦計劃之條件 (已產生干安能抗藥性者)，給付最長24個月，勿擅自停藥。
- 懷孕分級: C級

Hepsera注意事項

- 未產生干安能抗藥性者：第一年：0% 第二年：3% 第三年：11% 第四年：18% 第五年：29%，，治療結束第一年仍有復發機率，需較密集回診追蹤
- 已產生干安能抗藥性者：第二年：20%
- 可逆性的腎臟毒性(發生率4年<3%)

➤治療期間及治療結束1年內避免生育



Adefovir dipivoxil劑量調整

肝功能不全者不需調整劑量	
腎功能不全之患者	
機酸酐清除率	Dose
>50 ml/min	10mg/QD
20-49 ml/min	10mg/QOD
10-19 ml/min	10mg/Q3D
<10 ml/min	不建議使用
血液透析	10mg/Week

Adefovir vs Lamivudine

	Adefovir 干適能	Lamivudine 干安能
半衰期	6-9 hr	6 hr
給藥途徑	PO,SC,IV	PO
劑型	10mg/tab	100mg/tab
腎功能不全	劑量調整	劑量調整
肝功能	不需調整	不需調整
抗藥性	低	高

貝樂克

- 貝樂克在2005年經美國食品藥物管理局通過。可用於治療野生型（每天劑量為0.5毫克）或是對干安能有抗藥性的B型肝炎病毒株（每天劑量為1毫克）。貝樂克抑制病毒的效果比干安能或是干適能都強，且抗藥性的比率極低，使用兩年的貝樂克產生抗藥性的比率只有3%左右。

貝樂克 (0.5mg/ 1mg) Baraclude

- 學名：Entecavir (每日服用1顆、須空腹使用)
- e 抗原陽性：建議治療至e抗原陰轉及病毒量監測不到，再延長1年的療程
- e 抗原陰性：建議長程治療 (3-4年)
- 1.0mg：已產生干安能抗藥性者服用，若符合健保肝炎試辦計劃之條件 (已產生肝安能抗藥性者)，最長給付24個月
- 0.5mg：符合健保肝炎試辦計畫之條件，最長給付18個月
- 勿擅自停藥。
- 懷孕分級: C級

Entecavir注意事項

- 未曾接受抗病毒藥物治療者產生抗藥性：第一年：0%、第二年：0%、第三年：1%
- 已產生干安能抗藥性者：第一年：6%、第二年：14%、第三年：32%
- 常見副作用：頭痛、疲倦、噁心
- 仍有復發機率，治療結束第一年需較密集回診追蹤
- 治療期間及治療結束1年內避免生育
- 食物會降低Entecavir的吸收，故Entecavir需在餐前或餐後兩小時投與

Entecavir劑量調整

- 腎清除率在 30 - 50 mL/min之間的病患給予 0.25 mg口服一天一次
- 腎清除率在 10 - 30mL/min之間的病患給予 0.15 mg口服一天一次
- 腎清除率在10 mL/min以下則調整劑量為口服0.05 mg一天一次。



喜必福

- 喜必福在2006年經美國食品藥物管理局通過。它只對野生型病毒有效，使用劑量是每天600毫克。不論是e抗原陽性或是陰性的病人，喜必福比干安能有較高的病毒清除率及較低的抗藥性。使用喜必福可能有肌酸激(西每); (creatine phosphokinase) 升高的副作用。

喜必福(600mg) Sebivo

- 學名：Telbivudine (每日服用1顆)
- e抗原陽性：建議治療至e抗原陰轉及病毒量監測不到，再延長1年的療程
- e抗原陰性：無確定療程，建議長程治療（3-4年），每次間隔半年均測不到病毒，可考慮停藥。
- 若符合健保肝炎試辦計劃之條件，給付最長18個月，勿擅自停藥
- 懷孕分級: B級

Sebivo注意事項

- e抗原陽性產生抗藥性：第一年：5% 第二年：22%
- e抗原陰性產生抗藥性：第一年：5% 第二年：9%
- 常見副作用：肌肉發炎
- 仍有復發機率，治療結束第一年需回診追蹤



Currently Used or Approved Antiviral Therapies for HBeAg-Positive Chronic HBV Infection in Patients Who Have Not Received Treatment

Table 1. Currently Used or Approved Antiviral Therapies for HBeAg-Positive Chronic HBV Infection in Patients Who Have Not Received Treatment.*

Variable	Pegylated Interferon Alfa-2a (Pegasys)†	Lamivudine (Epivir)	Adefovir (Hepsera)	Entecavir (Baraclude)	Telbivudine (Tyzeka)	Tenofovir (Viread)
Route of administration	Subcutaneous	Oral	Oral	Oral	Oral	Oral
Dose	180 µg/wk	100 mg/day‡	10 mg/day‡	0.5 mg/day‡	600 mg/day‡	300 mg/day‡
Duration of therapy — wk§	48	48 to ≥52	≥48	≥48	≥52	≥48
Tolerability	Influenza-like symptoms (e.g., fatigue, fever, and myalgias), cytopenias, depression, anxiety, irritability, autoimmune disorders	Well tolerated	Well tolerated, but creatinine monitoring advisable	Well tolerated	Well tolerated	Well tolerated, but creatinine monitoring advisable
HBeAg seroconversion — %¶						
At 1 yr	27 (32 at 72 wk)	16–21	12	21	22	21
At >1 yr	NA	Up to 50 at 5 yr	43 at 3 yr	39 at 3 yr	30 at 2 yr	ND
Serum HBV DNA — mean or median reduction in log ₁₀ copies/ml at 1 yr	4.5	5.5	3.5	6.9	6.4	6.2
Serum HBV DNA undetectable by PCR — %	25	36–44	13–21	67	60	80
ALT normalization at end of 1 yr — %	39	41–75	48–61	68	60	77
HBSAg loss — %						
At 1 yr	3	≤1	0	2	<1	3
At 2 yr	NA	3	ND	5	ND	5 at wk 64
Histologic improvement — %**	38 at wk 72	49–62	53–68	72	65	74
Viral resistance — %						
At 1 yr	None	15–30	None	None	6	0
At >1 yr	NA	70 at 5 yr	ND	<1% up to 4 yr	22	ND
Durability of the HBeAg response after 1 yr — %‡‡	82	70–80	91	82	80	ND
Approximate cost for 1 yr of treatment — \$\$\$	18,000	2,500	6,500	8,700	6,000	6,000
Strength or weakness	Finite duration, no resistance, 1-yr serologic advantage, injectable, low tolerability	Oral, well tolerated, moderate potency, high resistance	Oral, well tolerated, modest potency, moderate resistance	Oral, well tolerated, high potency, low resistance	Oral, well tolerated, high potency, high resistance	Oral, well tolerated, high potency, low resistance

Dienstag J. N Engl J Med 2008;359:1486-1500

Table 2. Currently Used or Approved Antiviral Therapies for HBeAg-Negative Chronic HBV Infection in Patients Who Have Not Received Treatment.*

Variable	Pegylated Interferon Alfa-2a (Pegasys)†	Lamivudine (Epivir)	Adefovir (Hepsera)	Entecavir (Baraclude)	Telbivudine (Tyzeka)	Tenofovir (Viread)
Serum HBV DNA — mean or median reduction in log ₁₀ copies/ml at 1 yr	4.1	4.2–4.7	3.9	5.0	5.2	4.6
Serum HBV DNA undetectable by PCR — %‡	63	60–73	51–64	90	88	95
ALT normalization at end of 1 yr — %	38	62–79	48–77	78	74	79
HBSAg loss — %						
At 1 yr	4	≤1	0	<1	<1	0
At >1 yr	8 at 3 yr after completion of 1 yr of therapy	ND	5 at 4–5 yr	ND	ND	ND
Histologic improvement — %§	48 at wk 72	61–66	64	70	67	72
Viral resistance — %						
At 1 yr	None	15–30	None	None	4	0
At >1 yr	NA	70 at 5 yr	29 at 5 yr	<1 up to 4 yr	9	ND
Durability of the HBV DNA–ALT response after 1 yr — %¶	18	<10	<10	ND	ND	ND

Dienstag J. N Engl J Med 2008;359:1486-1500

Entecavir for the treatment of chronic hepatitis B.

- Entecavir, within its marketing authorisation, is recommended as an option for the treatment of people with chronic hepatitis B e antigen (HBeAg)-positive or HBeAg-negative hepatitis B in whom antiviral treatment is indicated.
- Telbivudine is not recommended for the treatment of chronic hepatitis B.
- People currently receiving telbivudine should have the option to continue therapy until they and their clinicians consider it appropriate to stop.

NICE 2008

抗藥性比較

- **Lamivudine Zeffix**
第一年23%、第二年46%、第三年有55%、第四年71%、第五年則略降到65%
- **Adefovir Hepsera**
第一年機率是0%、第二年為3%、第三年為11%、第四年為18%、第五年為29%
- **Entecavir Baraclude**
前3年皆低於1%、第四年1%、第五年抗藥性1.2%
- **Telbivudine Sebivo**
第一年3到4%、第二年9到22%、第三年尚未發表
- 先用 **Lamivudine** 失敗後改用 **Entecavir**
第一年6%、第二年15%、第三年36%、第四年46%、第五年51%

<i>Treatment</i>	
Lamivudine-resistance	Add adefovir or tenofovir Stop lamivudine, switch to Truvada ^{1,3}
Adefovir-resistance	Add lamivudine ² Stop adefovir, switch to Truvada ^{1,3} Switch to or add entecavir ^{2,3}
Entecavir-resistance	Switch to tenofovir or Truvada ³
Telbivudine-resistance ⁴	Add adefovir or tenofovir Stop telbivudine, switch to Truvada

1 Truvada = combination pill with emtricitabine 200 mg and tenofovir 300 mg
2 Durability of viral suppression unknown, especially in patient with prior lamivudine resistance
3 In HIV coinfectd persons; scanty in vivo data in non-HIV infected persons
4 Clinical data not available

B型肝炎治療後復發給付條件 (96/10/1)

- 限用於參加「全民健康保險加強慢性B型及C型肝炎治療試辦計畫」之下列慢性病毒性B型患者。
 - interferon alpha-2a或2b
 - peginterferon alfa-2a

以上二者擇一使用。

 - B型肝炎e抗原陽性者
療程為24週
 - B型肝炎e抗原陰性者
療程為48週
- 療程使用interferon alpha-2a或alpha-2b; peginterferon alfa-2a
療程使用lamivudine
- 經完成治療後停藥者：經一年觀察期，經觀察三至六個月，復發且符合B型肝炎給付條件者，可再治療一次（一個療程）。

肝硬化

- ◆肝硬化是許多原因造成的慢性肝病的最終組織學變化，是一種廣泛性肝臟組織纖維化和結節化的不可逆過程。
- ◆A diffuse hepatic process characterized by fibrosis and abnormal nodules of the liver.

肝硬化之病因

病因	證實的方法	台灣地區流行特徵
病毒性肝炎(B.C)	血清病毒標記	台灣肝硬化的主因 70%-80%
酒精	喝酒史、r-GT	原住民
新陳代謝: Wilson's disease Hemochromatosis, Cystic fibrosis	Serum copper, ceruloplasmin	年輕患者
自體免疫	ANA	
長期膽汁滯留: (1)原發性(PBC.Primary biliary cirrhosis)	Alkaline phosphatase, r-GT AMA(antimitochondrial antibody), ERCP	中年婦女
長期膽汁滯留: (2)續發性(結石)	腹部超音波, ERCP	
寄生蟲感染(血吸蟲、中華肝吸蟲)	大便蟲卵、直腸黏膜生檢	
藥物 (methotrexate, amiodarone, methyldopa)	藥物接觸史	
肝臟靜脈血流出口阻塞 Budd-Chiari syndrome 右側鬱血性心臟病 心包膜炎	超音波、靜脈血流攝影 心臟病史及超音波 心臟超音波	

肝硬化分級

The Child-Pugh score

Measure	1 point	2 points	3 points
Total Bilirubin $\mu\text{mol/l}$ (mg/dL)	<34 (<2)	34-50 (2-3)	>50 (>3)
Serum albumin g/L	>3.5	2.8-3.5	<2.8
Prothrombin time prolonged sec (INR)	1-4	4-6 (>1.49)	>6(>1.66)
Ascites	None	Slight	Moderate
Hepatic encephalopathy	None	Grade I-II (or suppressed with medication)	Grade III-IV (or refractory)

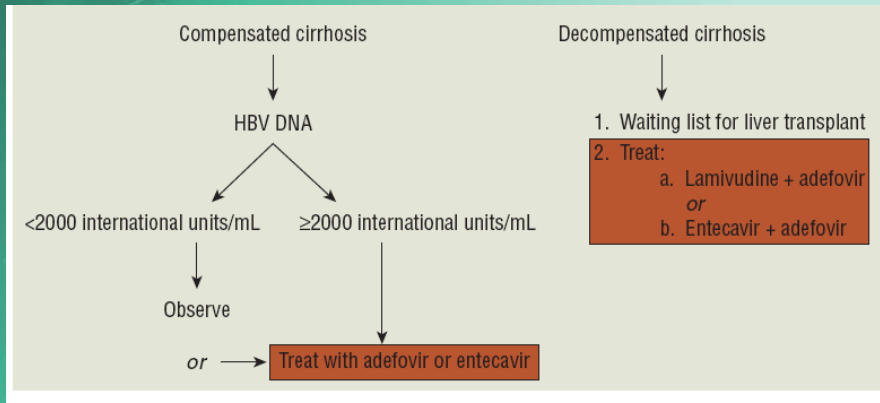
CLASS(points) A=5-6 ; B=7-9 ; C=10-15

TABLE 42-6 Factors Associated with Hepatitis B Virus (HBV) Cirrhosis and Disease Progression

Persistence of HBV serum DNA
 Infection with genotype C
 Coinfection with HCV, delta hepatitis, or HIV
 Age at diagnosis
 Severity of liver disease at diagnosis
 Male sex
 Frequency of severe hepatic flares
 Alcohol use
 Laboratory/physical findings of abnormal liver function

HCV, hepatitis C virus; HIV, human immunodeficiency virus.
 Compiled from Fattovich,²⁵ Lok et al,²⁷ and Wright.³⁴

Chronic hepatitis B virus-infected patients with cirrhosis



Compensated cirrhosis

- 病患如有ALT 升高大於2倍正常值，或是病患ALT正常或稍微升高，但血清中HBV DNA高於>2,000 IU/mL 則需考慮開始治療
- 治療代償性肝硬化則優先使用抗病毒藥物治療，因為干擾素（IFN-alpha）可能有關非代償性肝硬化的產生，使用抗病毒藥物需長期使用，優先推薦tenofovir 或是 entecavir.

American Association for the Study of Liver Diseases update 2009

Decompensated cirrhosis

- 應以抗病毒藥物快速治療，以快速抑制病毒並減少抗藥性的發生。
- Lamivudine或telbivudine 合併 adefovir 或 tenofovir 作為開始治療，以減少抗藥性的發生
- Entecavir或 tenofovir 可單途投與作為肝硬化的治療，但臨床上對於治療非代償性肝硬化的安全性與有效性的資料仍然缺乏
- 治療時需與移植中心保持聯絡
- IFN-alpha/pegIFN-alpha 不應作為非代償性肝硬化的治療。

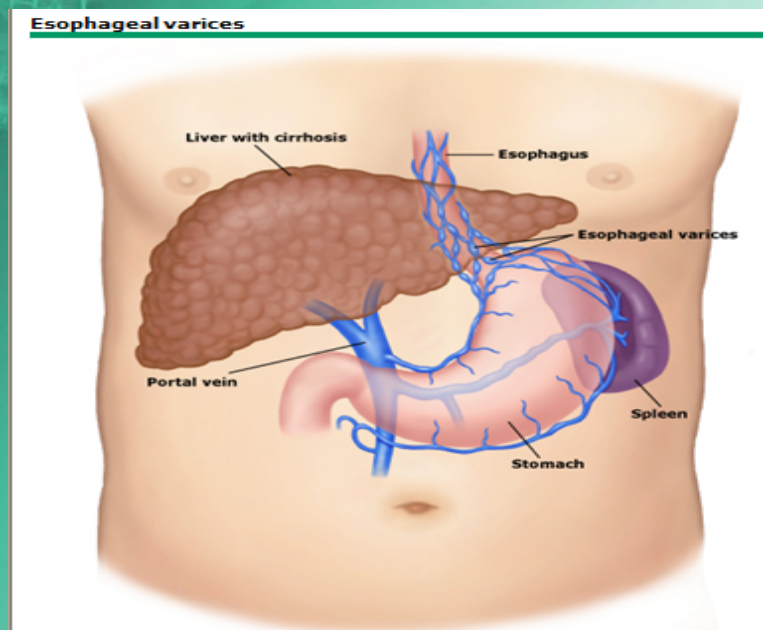
American Association for the Study of Liver Diseases update 2009

肝硬化的併發症

1. Portal hypertension
2. Gastro-esophageal variceal bleeding
3. Ascites(hepatic hydrothorax, spontaneous bacterial peritonitis, hepatorenal syndrome)
4. Hepatic encephalopathy

Gastro-esophageal variceal bleeding

- 肝門靜脈壓力等於或大於10毫米汞柱時，就有可能發展出胃食道靜脈曲張。若門脈與肝靜脈之間的壓力差高達10~12毫米汞柱時，胃食道靜脈曲張就容易破裂造成出血。
 - 約50-70%的肝硬化病人會有食道靜脈曲張，約30%在診斷後的第一年內發生EV bleeding。所有肝硬化的病人有1/3 是死於EV bleeding。
- ◆ EV bleeding 的risk factor:
1. 大的靜脈瘤較易出血
 2. 內視鏡red color signs 越多表示越容易出血
 3. Child-Pugh classification
 4. 持續喝酒。



預防食道靜脈曲張出血

- 小型(直徑 ≤ 5 mm)食道靜脈曲張、沒有紅色徵兆、Child A 者 \rightarrow 非選擇性乙型交感神經阻斷劑 (propranolol) 可考慮使用，亦可不接受任何治療而僅定期追蹤檢查
- 小型食道靜脈曲張、有紅色徵兆或Child B/C \rightarrow 非選擇性 β -blockers 以預防食道靜脈曲張出血
- 大型(直徑 > 5 mm 以上)食道靜脈曲張、沒有紅色徵兆、Child A 者 \rightarrow 使用non-selective β -blockers。
- 具有 β -blockers 之禁忌症或無法耐受、有紅色徵兆或患者、Child B/C \rightarrow 使用內視鏡結紮術以預防靜脈曲張出血

Size of varix	Two-size classification	Three-size classification
Small	< 5 mm	Minimally elevated veins above the esophageal mucosal surface
Medium		Tortuous veins occupying less than one-third of the esophageal lumen
Large	> 5 mm	Occupying more than one-third of the esophageal lumen

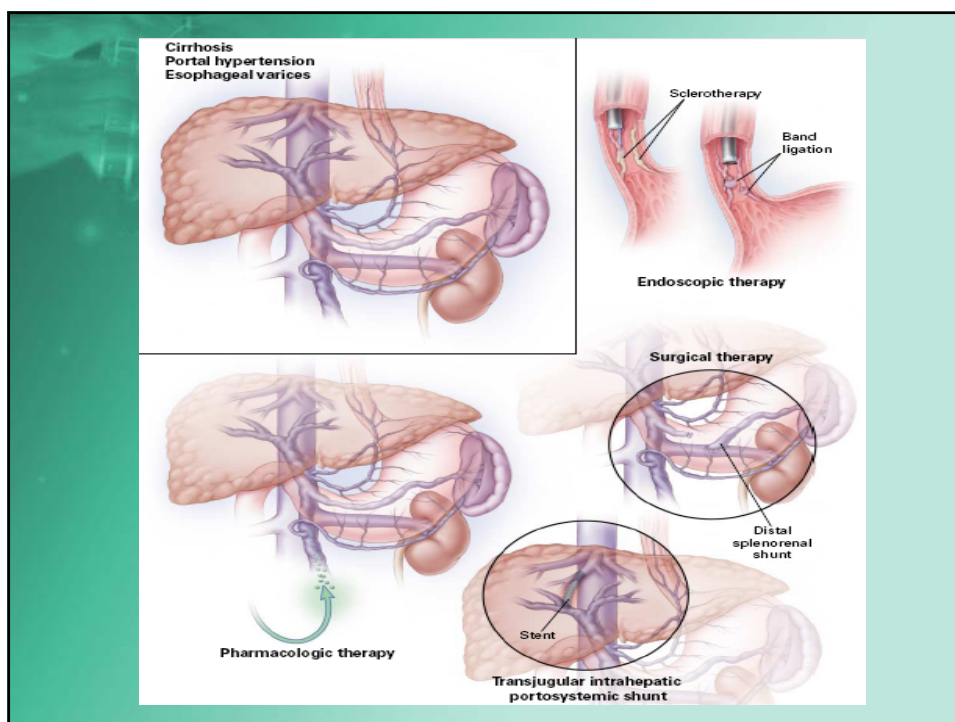
"Red wale" sign

Size of varices

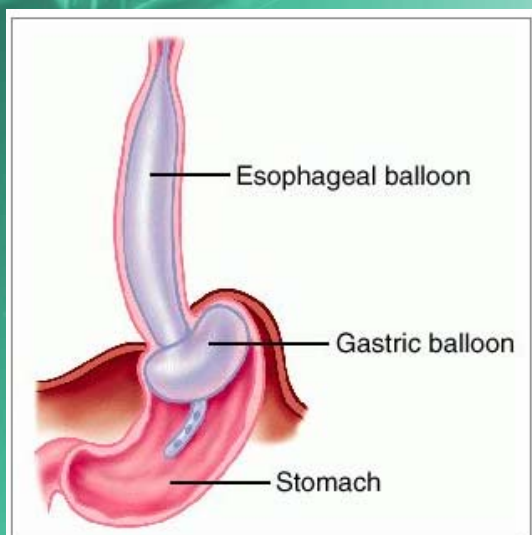


急性胃食道靜脈曲張出血治療

- 輸血：謹慎給予輸血或濃縮紅血球，以維持生命徵象穩定及血紅素8 g/dl 為目標
- 短期預防抗生素（最長7天）：靜脈注射或口服 quinolone
- 急性血管收縮劑：懷疑有胃食道靜脈曲張出血時，在內視鏡檢查之前就應儘快給予，對於確立診斷的病人可合併使用2-5天
- 內視鏡治療：食道靜脈曲張出血以內視鏡結紮治療為優先選擇、胃靜脈曲張出血以內視鏡組織黏膠注射為優先選擇。
- 無法以內視鏡和藥物控制：頸靜脈肝內門靜脈分流術(TIPS)



食道球加壓止血術



在內視鏡治療或 TIPS 尚無法立即施行且持續出血的病人：可考慮以胃食道球壓迫作為短暫的止血方法，但置放最長不超過24小時

血管加壓素

- Vasopressin (Pitressin®)：作用於胃腸道平滑肌的V1 接受器時，會使臟器與腸繫膜的血管收縮，減少血流而達止血效果，可達到60-80%止血率，但不影響死亡率。因其藥效短，應稀釋後以靜脈滴注方式持續給藥
- Terlipressin (Glypressin®)：可有效降低胃食道靜脈壓與肝門靜脈壓，減少肝臟與脾臟血流，但對動脈壓影響較小。Terlipressin 於體內可穩定而緩慢釋放活性物Lypressin，故藥效較長，不需靜脈持續滴注給藥，後設分析 (meta-analysis) 可明顯降低死亡率 (RR 0.66, 95 percent CI 0.49 to 0.88)

體抑素

- Somatostatin及其類似物Octreotide
- 抑制具血管活性激素（如：昇糖素等會增加腸繫膜血流的賀爾蒙）的製造，而降低臟器血流量達到止血的效果，因此雖然半衰期短（Somatostatin： $t_{1/2} = 2\sim 3$ min；Octreotide： $t_{1/2} = 1.7\sim 1.9$ hr），但其作用可維持24hr以上
- Octreotide效果上比somatostatin較佳
- 因具有glucose intolerance不良反應，需定時監測血糖，因此雖皆可溶於NS與D5W中，但是因為溶於D5W中會影響糖類平衡，所以一般建議以NS稀釋注射

血管加壓素 VS 體抑素

- Somatostatin (250 ug 5days)相較於vasopressin有較好的作用與較低的副作用，因此，可取代加壓素作為靜脈曲張出血首選積極藥物的治療。
Somatostatin 在於高劑量（500 ug/h）時相較於250 ug/h有較好的止血效果，因此提高劑量對於250 ug/h無法控制的出血是有幫助的
- 然而高劑量的 octreotide並沒有增加對門脈靜脈壓的影響，反而會增加全身靜脈壓，並無好處
- 國外文獻octreotide與Somatostatin使用多為5天，然健保給付規範則以3天為限

預防靜脈曲張再出血

- 單獨使用非選擇性 β 受器阻斷劑或結紮術，或非選擇性 β 受器阻斷劑併用isosorbide mononitrate
- 單獨使用非選擇性 β 受器阻斷劑或結紮術而又再出血時，可考慮合併使用
- 併用藥物療法及結紮術而仍再出血者，可考慮用經頸靜脈肝內血管分流術(TIPS)，分流手術(適用於代償性病患)或肝臟移植
- 靜脈曲張消失後，建議三到六個月後再作胃鏡追蹤靜脈曲張有無復發

Ascites

- ◆原因:腹水是因為肝臟硬化時，門靜脈回流到肝臟的血流被阻擋，而成為所謂的「門脈高血壓」，而使血液中的水份和白蛋白滲透到腹腔所引起
 - 肝硬化性腹水:肝硬化是腹水最主要的原因
- ◆Symptoms:喘、腹部脹大、疲勞
- ◆Sign:肚臍較突出、敲診濁音shifting dullness(腹水>1500 ml)、puddle sign(腹水>200ml)、腹部易有疝氣、陰囊水腫、肋膜積液
- ◆影像診斷:
 - 超音波: 50-100 ml 腹水即可被偵測到。

腹水的治療

- 鹽份的限制：每日2000 mg的鈉或5 g 的鹽
- 限水：除非血鈉 $<120-125$ mmol/L，否則無需限水
- 利尿劑：單獨使用spironolactone，無法控制腹水則漸漸增加frusemide使用。當如果出現肝腦病變或 $\text{Na}<120\text{mEq/l}$ ， $\text{Cr}>2\text{mg/dl}$ 應停用
- 腹水抽放術：大量腹水抽放術(>5 公升)完成後，應給予每3 公升的腹水補充100 ml 的20%白蛋白
- 頸靜脈肝內血管分流術(TIPS)：需經常執行腹水抽放術的頑固性腹水
- 抗生素（第三代頭孢子菌素）：腹水內的嗜中性白血球數目 >250 cells/mm³，應治療可能發生的續發性腹膜炎

Hepatic encephalopathy

- ◆ 定義：一種可逆性的神經精神狀態的改變，伴隨運動失調和不正常的EEG，常發生在肝硬化或肝衰竭的病人。
- HE的嚴重度可以反映出肝功能損傷的程度
- 當患者反覆發生HE時也代表患者有較高的死亡率
- ◆ 誘發肝腦病變的因子：
 - 感染：原發性細菌性腹膜炎、肺炎和UTI
 - 腸胃道出血
 - 電解質和體液不平衡：因為利尿劑、腹瀉或嘔吐。低血鉀易導致身體鹼化，進而造成Ammonia增加。
 - 其他如：便秘、吃太多高蛋白食物、外科手術

肝腦病變的臨床分期

Stage	心智狀態	神經症狀
1	Mild confusion、注意力下降、燥動、日夜顛倒	Tremor、不協調的動作、寫字困難
2	嗜睡、人格改變、Intermittent disorientation	Flapping tremor、運動失調
3	昏睡狀態、語無倫次、Marked confusion、Gross disorientation	反射過度、肌肉僵硬、Babinski sign(+)
4	Coma	對痛無反應

呼吸具有甜臭的味道(肝臭)，肝性腦病變包括注意力與集中力的喪失、神智困惑、冷漠感、人格改變與其他精神症狀。神經方面包括肌肉僵直、痙攣、舞蹈症、手指緩慢歪扭重覆的動作、手足勁直、常見膝與足底反射消失。慢性的酒精成癮引起的肝性腦病變在神經方面會有例如瞻妄與特有的Konsakoff's精神病變化。

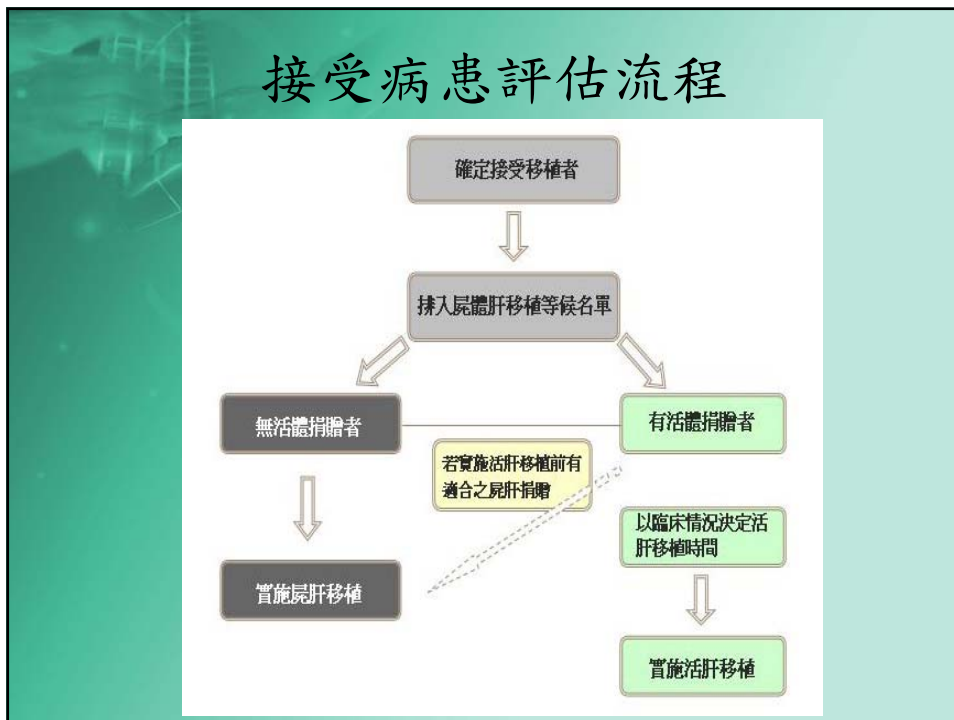
肝腦病變的處理與治療

- ◆找出誘發的原因。
- ◆維持熱量、水份和電解質的平衡。
- ◆停用利尿劑。
- ◆低蛋白飲食。(腸道蛋白質或蛋白質代謝物，由於已經病變的肝臟因肝門靜脈血流的改變而無法清除這些有毒的代謝產物而對腦產生毒性)
- ◆灌腸清除腸道的含氮廢物。
 - Lactulose 10—30 ml TID，每日解2—4次軟便為佳。→Duphalac Liquid:90-120ML/DAY
 - Neomycin 250mg QID，殺死腸道細菌，可抑制腸道Ammonia產生。→Neomycin enema

肝臟移植之適應症

極期慢性肝病	肝實質肝病	1.壞死後肝硬化 (病毒性、藥物引起) 2.酒精性肝硬化 3.自體免疫肝病 4.新生兒肝炎及其他肝病 (先天性肝纖維化等)
	膽汁鬱滯性肝病	1.膽道閉鎖症及其他肝病 2.原發性膽汁性肝硬化 3.硬化性膽管炎 4.隱因性肝硬化
	肝血管疾病	1.Budd-Chiari 症候群 (肝靜脈阻塞) 2.靜脈阻塞疾病 (veno-occlusive disease)
猛暴性肝衰竭	1.病毒肝炎 2.藥物引起 (如 halothane, sulphonamides 等) 3.代謝性肝病 (如 Wilson 氏病, Reyes 氏症候群等)	
遺傳性代謝肝病	1.肝醣貯積症 2.α 1-抗胰蛋白酶缺乏症 3.Wilson 氏病 4.其他 (tyrosinemia 等)	
肝臟惡性腫瘤	1.肝癌 2.膽管癌 3.肝肉瘤	1.單一腫瘤小於6.5公分。 2.多發腫瘤小於3個，任一最大直徑不大於4.5公分，且總直徑不大於8公分。(親屬活體)

接受病患評估流程



預防B肝之用藥

- ◆ Hepatitis B Immune Globulin~
- ◆ Hepatect



Hepatitis B Immune Globulin~Hepatect



- ◆ 中文名:立保B型肝炎抗體注射液
- ◆ 成分:Hepatitis B Immunoglobulin 500IU/10mL
- ◆ 適應症:預防B型肝炎感染
- ◆ 成人劑量:IVD for prophylaxis against reinfection of a transplanted liver in HBsAg (+) patients.
Infusion rate: Initially, 0.1 ml/kg/hr for 10 min.
Max. 1 ml/kg/hr.

Hepatitis B Immune Globulin~Hepatect~

- ◆ Half-life :3 weeks
- ◆ 副作用:發燒、惡寒、頭痛、嘔吐、噁心、低血壓、關節痛、背痛
- ◆ **Pregnancy : C**
- ◆ **Storage: 2-8°C**
- ◆ 健保價/自費價:18594元 /21094元

Hepatitis B Immune Globulin~Hepatect~

- ◆ Dosage(adult)
Hepatitis B,prophylaxis:
10000IU(200ml)→anhepatic phase(20支)
2000IU(40ml)→QD*7days(4支)
2000IU(40ml)→QW*4weeks(4支)
2000IU(40ml)→QM*6months(4支)
- ◆ Hepatitis B,recurrence:
2000IU(40ml)→QM*12months(4支)

肝移植術後併發症

- 血栓（3%）：肝動脈或肝門靜脈血栓阻礙血液氧氣及營養的供應；肝靜脈血栓阻礙血液回流至下腔靜脈導致肝臟腫脹肝臟失去正常功能→血栓清除手術→失敗→新的肝移植手術
- 新植入的肝臟無法發揮功能（5%）：再移植
- 膽汁外漏，造成腹膜炎或腹腔內感染：置放引流管或手術治療
- 膽管與膽管或小腸的縫合處因疤痕組織而狹窄：置放膽管引流管，狹窄處汽球擴張，置放支架或再度手術重建吻合處
- 排斥反應：服用抗排斥藥物，必須定期接受藥物濃度的監測，以及相關的血液檢查。

肝移植-抗排斥藥物

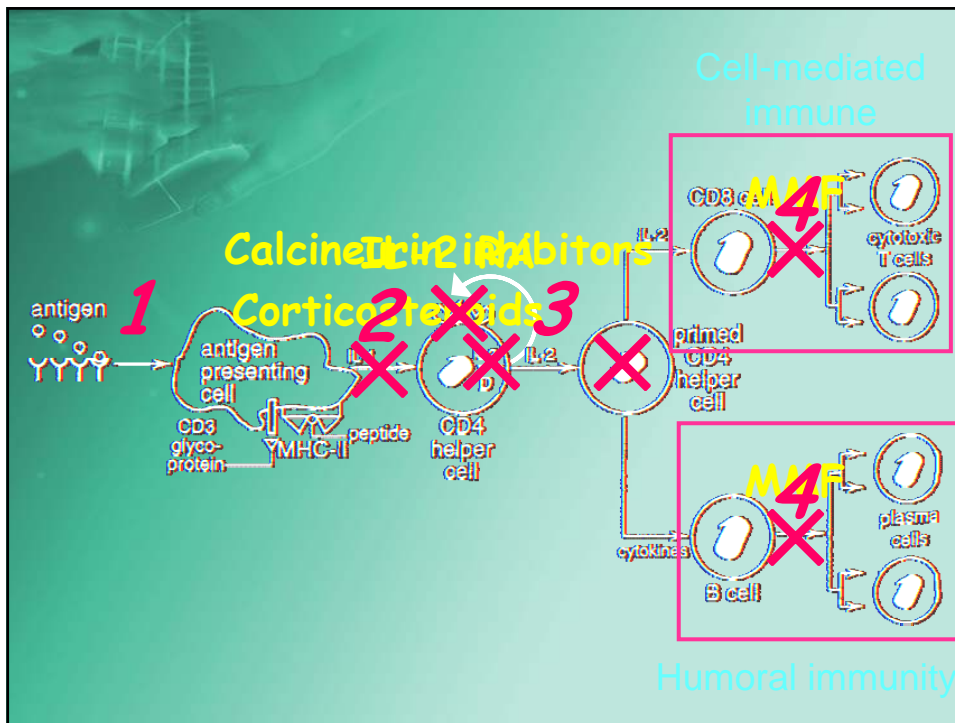
◆ Induction therapy

- ◆ *IL-2 RA* : IV Simulect® (Basiliximab)(腎)
Zenapax ®(Dacilzumab)(肝)

- ◆ *Corticosteroids* : IV Solu-Medrol®
(methylprednisolone)

◆ Maintenance therapy

- ◆ *Calcineurin inhibitors* : Prograf®
(tacrolimus), Sandimmun Neoral ®(Cyclosporin)
- ◆ *Corticosteroids* : Solu-medrol®
(methylprednisolone), Compresolone® (prednisolone)
- ◆ *Antiproliferative agents* : CellCept® (mycophenolate mofetil), Myfortic® (mycophenolate sodium)(腎)



◆ Prograf®	◆ Sandimmun Neoral®	◆ CellCept®	◆ Myfortic®	◆ Compresolon e®
tacrolimus	Cyclosporin	mycophenolate mofetil	mycophenolate sodium	prednisolone
<i>Calcineurin inhibitors</i>	<i>Calcineurin inhibitors</i>	<i>Antiproliferative agents</i>	<i>Antiproliferative agents</i>	<i>Corticosteroids</i>
0.1-0.15 mg/kg/day Q12H(空腹)	5-10mg/kg/day(空腹)	BID(輔助性)	1BID(輔助性)	QD(早上9點前, 飯後)
監測血中濃度(全血)下次給藥前	監測血中濃度(全血)給藥後2小時及下次給藥前			
手部神經性顫抖, 頭痛, 糖尿病, 腎毒性	手部神經性顫抖, 頭痛, 糖尿病, 腎毒性, 毛髮增加, 牙齦腫大	胃腸道不適, 白血球減少, 貧血 孕婦避免	胃腸道不適(較少), 白血球減少, 貧血 孕婦避免	體重增加, 水牛肩, 月亮臉, 血糖上升, 血壓升高, 傷口不易癒合

結論

- 慢性肝病及肝硬化是國人死亡原因的第七位，一年有5049人因此病而喪生，然而自2000以來新型抗病毒藥物發展迅速，兼顧有效性與避免抗藥性的使用下已有效控制慢性肝病及肝硬化的進程
- 然而肝硬化仍具有許多危及病患生命的併發症，因此需教導當病患有症狀發生時即應快速反應與治療，以延長病患存活等待肝臟移植

感謝聆聽 