

## 臨床建議事項：

基於上述之背景資料，針對慢性 B 型肝炎治療的建議事項如下：

### 慢性 B 型肝炎的藥物治療指引

簡榮南教授

長庚紀念醫院基隆分院肝病研究中心

建議的證據等級為：

- I. 至少一個設計精良的隨機對照研究
- II. 設計精良的追蹤或病例對照研究
- III. 病例系列、病例報告或有瑕疵的臨床研究
- IV. 專家臨床經驗的意見，記述型研究或專家會議的報告

### 一般性的處置

在治療之前需有完整的病人評估，並且需包括肝臟生化學檢查，血球的數目及 B 型肝炎病毒(hepatitis B virus; HBV)的繁殖狀態，除了針對肝病的藥物治療之外，與病人詳細討論是十分重要的，甚至於是決定治療是否成功最關鍵的一環，這些需包括 HBV 的感染性及傳染途徑、家庭成員如何避免感染的方法，個人的生活行為如飲食習慣、飲酒及日常活動的注意事項，避免會遭受其它病毒重疊感染的危險行為及預防，長期追蹤檢查及適時抗病毒治療的重要性，每種可能治療方式的好處及危險，優點及缺點、價格及可能遭受的問題，在開始治療

前詳細的評估及以個人化為基礎的考量是絕對需要的。

#### 建議一：

在考慮藥物治療前，應有完整的評估及建議(IV)

#### 治療的指示：

目前的資料顯示，肝功能正常的病人對所有藥物的反應均很差，因此，這一組的病人目前不建議治療，但建議在第一年每三個月追蹤一次，第二年起，若是 B 型肝炎病毒 e 型抗原 (hepatitis B e antigen; HBeAg) 陽性則每三個月追蹤一次，若是 HBeAg 陰性則建議每 6 個月追蹤一次，對 HBV 感染者，若是肝癌的高危險群 (40 歲以上的男性、肝硬化或家族有肝癌史)，需每 3-6 個月施行肝癌的篩檢包括血清胎兒蛋白及腹部超音波檢查，另外病人有活躍的 HBV 繁殖複製 (HBeAg 陽性及/或 HBV DNA 陽性) 及血清 alanine aminotransferase (ALT) 值上升時，應該考慮抗病毒治療，治療前建議先施行肝生檢，一方面可知道肝臟纖維化的程度、肝小葉發炎壞死的等級及排除其它可能造成 ALT 值上升的原因。

#### 建議二：

除了肝臟已有嚴重纖維化及合併病毒血症的患者外，病人之 ALT 值持續正常或輕微的上升，不建議治療，但需每 3-6 月施行一次肝癌篩檢(I)

## 何時開始治療

假如病人的 ALT 值上升持續高於正常值上限的 2 倍，超過二個月以上，可以考慮治療，假如病人 ALT 值從正常或輕微異常開始持續上升或上升值已超過正常值上限的五倍，此急性發作可能造成嚴重型肝炎，甚或肝臟代償不全，必需小心追蹤，特別是病人有明顯的肝臟纖維化時，追蹤必須每星期或每二星期一次，追蹤項目必須包括血清膽紅素值及凝血酶原時間，治療必須及時以防止肝臟代償不全的發生或惡化，反之，如此之急性發作也可能造成自發性的 HBeAg 血清轉換，然後停止肝病的進行，因此如果沒有肝臟代償不全的疑慮，任何急性發作均可以小心觀察三個月，若無自發性的 HBeAg 血清轉換的跡象，則可考慮抗病毒治療。

### **建議三：**

**血清HBV DNA陽性(每毫升大於  $10^5$ 個複製體)及ALT值大於正常值上限的二倍，應考慮治療(I)。假如即將或已經發生肝臟代償不全時，愈快治療愈好(II)。此外則建議觀察3至6個月(II)。**

### 治療藥物或治療策略的選擇：

目前很多藥物尚無長期持續之病毒抑制或清除的資料，因此小心考量可能的治療反應、病人的年齡、肝病的嚴重度、治療可能發生的副作用及併發症是很重要的，使用傳統型或長效型干擾素治療產生的持續

病毒抑制是比干安能、干適能、貝樂克及喜必福高，而且其治療的期間較固定，可惜的是干擾素治療有較明顯的副作用，必須嚴密追蹤，除了病人已發生肝臟代償不全，否則傳統型干擾素、長效型干擾素、干安能、干適能、貝樂克及喜必福均可作為第一線治療藥物，致於選擇何種藥物，必需根據肝病的嚴重度、肝功能的狀況、藥物作用的速度、副作用、藥物的價格及病人想要的選擇，因人而異而治療就有所不同。

對於病毒量很高的病人(不論 HBeAg 陽性與否)，同時 ALT 值超過正常值上限的五倍，建議選用干安能、貝樂克及喜必福治療，由於此三藥物之作用時間較迅速，特別是有肝臟代償不全之考量時應選用，干適能是藥物的另一個選擇，比起干安能其作用的時間較慢，病毒的抑制力較弱，雖然在 ALT 值較高的病人，干擾素治療的效果較佳，但目前仍不建議在此狀況之下使用，一方面是其作用時間較慢時，另一方面則有發生肝臟代償不全的疑慮，尤其是肝硬化的患者，文獻上曾有干擾素治療引起 ALT 值上升而造成肝臟代償不全的報告。

對於 HBeAg 陽性，且 ALT 值介於正常值上限的 2 至 5 倍者，可以選擇傳統型或長效型干擾素、干安能、干適能、貝樂克或喜必福，在選擇其中之任何藥物時，病患與醫師均應考量治療期間的不同，治療價格的不同以及藥物副作用的不同。

對於HBeAg陰性的病患，間歇性或持續性的ALT值上升，肝生檢顯示有中等至嚴重程度的發炎及纖維化，血清HBV DNA，每毫升超過 $10^5$ 個複製體，12個月療程的傳統型或長效型干擾素比相同期間之干安能治療有較佳的持續病毒抑制，干安能、干適能、貝樂克或喜必福是另一選擇，但是必須長期間的用藥，但當長期服用抗病毒藥物時，需衡量其治療的好處及抗藥病毒株產生的後果，使用干擾素治療後，長期的效果是比干安能、干適能、貝樂克或喜必福來得好，因此選擇何種藥物治療，需根據疾病的嚴重度，ALT值上升的病史、肝功能、藥價、副作用以及病人自我的選擇而為之。

#### **建議四：**

建議使用傳統型干擾素或長效型干擾素(I)，干安能(I)、干適能(I)、貝樂克(I)或喜必福(I)來治療病人，如果有肝臟代償不全的疑慮時，建議使用干安能(II)或貝樂克(II)來治療。

#### **如何監測：**

要達到最經濟有效的治療，最重要的是在治療中及治療後的持續監測。

#### **建議五：**

在治療中，建議至少每3個月需監測ALT、HBeAg及/或HBV DNA(I)，若是使用干適能治療，則需監測腎功能(I)。在使用干

擾素治療時，主要則需監測副作用的產生(I)。

#### 建議六：

在治療結束時，建議前6個月，每1~2個月需監測ALT及B型肝炎病毒相關標記(含HBV DNA)，以期早期偵測出病毒的復發；在後6個月，則需每3個月監測一次(II)。對於治療失敗者，仍需進一步的監測，可以偵測出延遲性反應，在適當的時機可以考慮給予再治療的計劃(II)。

#### 何時停止治療

對HBeAg陽性的病患，使用干擾素治療的期間為4-6個月，不論其療效如何，對HBeAg陰性的病患治療期間為12個月，停藥後必須追蹤觀察6-12個月，一方面可能偵測到遲發性的療效，另一方面則可知道有無持續的治療療效，以及判斷是否需要再次的治療，致於干安能的治療，一般而言，服藥愈久，則產生抗藥性病毒株的機率愈高，因此假如病人治療已產生HBeAg血清轉換，而且用聚合酶連鎖反應法在六個月內有二次，偵測不到血清HBV DNA，可以考慮停止干安能治療，臨床上必須個別化來停止藥物治療，依臨床或病毒的反應及疾病嚴重度而定，達到療效之前，干安能需持續服用，若不慎產生抗藥株之突變病毒時，則需追加干適能的治療，致於干適能、貝樂克或喜必福治療的停藥條件同干安能，對於HBeAg陰性的病患，治療最

適當的時間，目前仍未知，何時該停藥，必需依據臨床的反應及疾病的嚴重度而定，治療至 B 型肝炎病毒 s 型抗原 (hepatitis B s antigen; HBsAg) 消失，當然是最理想，但是在東方國家，尤其是經由母子垂直感染的地區，HBsAg 要消失是一件很不容易的事。

#### 建議七：

使用傳統型干擾素治療，對於 HBeAg 陽性的病患，目前建議治療 4~6 個月；對於 HBeAg 陰性的病患，則建議至少一年 (I)。使用長效型干擾素治療，對於 HBeAg 陽性的病患建議治療 6 個月 (II)；至於 HBeAg 陰性的病患，則建議治療 12 個月 (I)。

#### 建議八：

使用干能安、干適能、貝樂克或喜必福治療，建議至少治療一年 (I)，在 HBeAg 陽性的病患，在治療至 HBeAg 血清陽轉陰，anti-HBe 陰轉陽及二次間隔 6 個月 HBV DNA (聚合酶連鎖反應) 偵測不到，可以考慮停藥 (II)。在 HBeAg 陰性的病患，治療至 ALT 正常及血清 HBV DNA (聚合酶連鎖反應) 偵測不到，至少 6 個月內有三次，則可考慮停藥 (II)。若考慮 B 型肝炎病毒的抗藥性問題，則優先建議干適能或貝樂克治療 (I)。

如果病人已經發生肝臟代償不全，一般不建議使用干擾素治療，如需使用，應該減低劑量，因為其作用較慢，而且有明顯的副作用。

#### 建議九：

在即將或已發生肝臟代償不全者，建議使用干安能(Ⅱ)或貝樂克(Ⅱ)治療。

對於正在服用干安能治療的病患，若已產生 YMDD 的抗藥株病毒時，目前的建議是增加干適能的治療，並且應持續干安能治療，以防止長期服藥後產生干適能的抗藥株病毒。

#### 建議十：

在產生干安能抗藥的病患，建議增加干適能的治療，並考慮繼續的干安能治療(Ⅱ)。在肝臟代償良好的病患，也可直接轉為貝樂克治療(Ⅱ)；在肝臟代償不全的病患，直接加入干適能與干安能合併繼續治療。可防止因干安能停藥後野生種的病毒迅速返回時，對肝臟代償不全的病患，會有潛在的危險。