

一、前言

台灣 B 型肝炎帶原的人口比例長久以來仍維持著 15~20% 的高盛行率，B 型肝炎疫苗接種以來，雖然兒童 B 型肝炎帶原率及罹患率已經顯著降低，但在成年人口中仍有相當多的帶原者面臨可能的慢性肝炎、肝硬化和肝癌的進展。根據 2004 年世界衛生組織統計，全球超過有三億五千萬人感染慢性 B 型肝炎¹，其中 50~75% 的帶原者有活躍的病毒複製及慢性肝炎的情形，25~40% 將發展成肝硬化及肝癌等併發症(圖一)¹⁰，其中每年約有一百萬人死亡，主要因肝衰竭及肝癌(hepato-cellular carcinoma)。在亞洲及非洲許多國家 B 型肝炎病毒帶原者更可能達 20% 的人口比例，其傳染途徑主要是血液及兒童時期早期的感染。目前較常使用的抗病毒藥物為 Lamivudine，1998 年 FDA 核准用於成人 B 型肝炎治療，該藥物的確在 B 型肝炎的治療上有不錯的成果。而台灣也在 1999 年 10 月核可 Lamivudine 上市，目前也有條件的納入健保給付範圍。然而幾經多年的臨床使用，Lamivudine 長期服用所出現的抗藥性問題，以及許多患者對 Lamivudine 治療無反應的問題，將帶給 B 型肝炎的治療更大挑戰。

二、慢性 B 型肝炎長期的藥物治療

長期治療 B 型肝炎的首要目標是抑制病毒的複製，藥物治療的療效首要目標是降低肝組織發炎指數(Knodell necrosis inflammatory scores 至少降低 2 分)，次要則是看血清中 HBV DNA 數值，HBV 的 e 抗原(HBeAg)消失，及血清轉陰率[B 型肝炎病毒 DNA 自血中清除與出現 e 抗體(anti-HBe Ab)]，以及 ALT 數值的正常化。Lamivudine 在過去治療 B 型肝炎 e 抗原陽性的慢性 B 型肝炎患者身上發現其病毒量的抑制是和肝組織學上的改善具有相關性，並有延緩進一步肝病病程的效果。目前使用於經衛生署核准治療慢性活動性 B 型肝炎的藥物有五項：Interferon-alfa 2b (Intron A), Peginterferon- alfa2a (Pegasys), Lamivudine (Zeffix), Adefovir dipovoxil (Hepsera), 及 Entecavir (Baraclude)。Interferon(干擾素)作用機轉有抗增殖作用、免疫機能調整作用、抑制腫瘤發生基因的傳遞。從過去的傳統干擾素(Interferon-alfa2b)每天一次每次 5 million U 或一週三次每次 10 million U 連續 16 周，到現在長效性干擾素每周只要注射一次，減少患者的麻煩，也是不錯的選擇，約需治療半年。不過 Interferon-alfa 只有對 30-40% 的病人有效且副作用發生率高^{2,3,4}。Pegylated interferon alfa-2a 在 HBeAg 陽性病患的治療結果上是較 Lamivudine 有效，但副作用也較大⁵。Lamivudine 在過去研究中在使用一年後可有效抑制病毒複製並使 16-17% 病人血清中 HBeAg 轉為陰性，且肝組織改善上亦有 52-56% 的效果。然而其抗藥性變異株發生率在四年內有近七成而且通常伴隨著血清中病毒量的復增^{6,7}。另一常用藥物 Adefovir dipovoxil 在 2002 年 FDA 核准用於 HBV 感染。在為期一年的治療下，HBV DNA 數值僅降低 3.52 log₁₀/mL，組織學上也僅有 53% 的改善，HBeAg 陰轉率也僅有 12%；且在一項長期追蹤研究中發現對 Adefovir dipovoxil 會有 3 及 5.9% 的抗藥性^{8,9}。

目前較新的抗 B 型肝炎病毒藥物 Entecavir 在 2005 年 3 月由 FDA 核准上市用於慢性 B 型肝炎治療。根據 2006 年 Drugs 期刊上對此藥的回顧中¹⁰，Entecavir 0.5mg 一天一次主要與 Lamivudine 100mg 一天一次做對照組比較，在連續服用 48 週後，HBeAg 陽性及 HBeAg 陰性病人的肝臟發炎指數表現，血清中 HBV DNA 數值的降低率，以及 ALT 數值的正常化中，Entecavir 效果均優於 Lamivudine。在持續服用 96 週後，Entecavir 組未服用過核苷類似物者且 HBeAg(+) 的病人血中測不到 HBV DNA 值(<0.7 MEq/mL)率分別在第 48 週及第 96 週為 21% 及 40%；而整體而言，不論是 HBeAg 陽性或陰性，或曾服用 Lamivudine 且有抗性，血中測不到 HBV DNA level 比率與 ALT 正常化比率皆較 Lamivudine 組高(30% v.s. <1% 及 85% v.s. 29%)。2006 年兩篇新英格蘭醫學期刊發表包括三篇兩年的追蹤研究關於抗 B 型病毒

新藥 Entecavir 第三期臨床試驗研究計畫報告結果中發現(表一)：在 B 型肝炎帶原且 e 抗原呈陽性組方面，Entecavir 抑制病毒量的效果(HBV DNA 反應)與 Lamivudine 比較，為 67% vs 36%；在 e 抗原陰性組為 90% vs 72%；另外在已知含有 Lamivudine 抗藥性病毒株組為 55% vs 28%；充分顯示 Entecavir 在抑制 B 肝病毒複製的能力上具有更佳的效果。此外，從組織切片的觀察以及肝功能指數 ALT 值亦確認 Entecavir 的治療成效。至於副作用方面則是沒有明顯差異。根據報告內容，Entecavir 的臨床試驗期間共兩年的時間，在第一次接受 B 型肝炎治療就服用 Entecavir 的患者觀察，目前尚未發現有抗藥性產生。體外試驗上，曾在 HBV 核苷類似物之間觀察到交叉抗藥性^{10,11,12}。

2007 年在 Clinical Drug Investigation 期刊發表的第三期臨床試驗研究報告指出，Entecavir 亦較 adefovir dipovoxil 有更好的臨床療效。在 B 型肝炎帶原且 e 抗原呈陽性及陰性，用藥 12 個月病人血中病毒偵測不到的比率，肝組織切片觀察改善比率，以及 ALT 值正常化方面，Entecavir 均優於 Adefovir dipovoxil¹³。

三、Entecavir 的藥效學

Entecavir 為鳥嘌呤核苷類似物(carbocyclic analogue of 2'-deoxyguanosine)，在細胞內會迅速轉換成 5'-triphosphate 型，為選擇性的 HBV DNA polymerase 抑制劑 (nucleoside reverse transcriptase inhibitors, 或 NRTIs)，在 HBV 複製過程中藉著與天然受質 dGTP 競爭嵌入 DNA 中，部分是藉由起始非必需鏈之中止，來達成抑制病毒複製的目的。

藥動學方面，成人達穩定血中濃度時間約 6~10 天，最高穩定血中濃度(Cmax)是和劑量約呈倍數相關的，口服 0.5mg 及 1.0mg 達 Cmax 分別為 4-7ng/mL 及 8-12ng/mL，吸收速度 0.6~1.0 小時；食物會延遲及減少吸收[1~1.5 小時，Cmax 減少 44-46%，藥物血中濃度曲線下面積(AUC)減少 18-20%]]，因此建議空腹或至少飯後 2 小時服用。在健康成人單一劑量下，Entecavir 有大於 50% 以原型由尿液排除，平均排除半衰期為 55 小時；而在多次給藥模式下，則延長為約 128~149 小時。Entecavir 非肝臟代謝酵素 cytochrome P450 的基質(substrate)，抑制劑 (inhibitor)，或誘導劑(inducer)，因此不會影響其他藥品在肝臟的代謝。特殊族群方面，腎功能不良病患(Clcr<50 mL/min) 才需調整劑量。¹ Entecavir 建議劑量方面，之前未接受過核苷類似物治療者為每天 0.5mg，對 Lamivudine 有抗藥性，建議劑量則為每天 1mg。Entecavir 副作用常見有：頭痛、上呼吸道感染、鼻咽炎、咳嗽、發燒、上腹痛、疲勞、及腹瀉，大部分為輕至中度。

核苷類似物單獨使用或與反轉錄病毒劑併用曾有發生乳酸性酸中毒併有脂肪變性的嚴重肝腫大之報告，包括死亡案例，使用期間須小心監測肝功能及酸中毒症狀(例如：呼吸急促、疲倦)¹⁴。曾有患者停止抗 B 型肝炎治療(包括 Entecavir 治療)後 B 型肝炎急性惡化的報告。停止抗 B 型肝炎治療以後至少幾個月，應藉由臨床及檢驗追蹤密切監測患者的肝功能。適合的話，可能需要恢復抗 B 型肝炎治療¹⁴。另外，美國 FDA 於 2007 年 8 月 17 日亦發布警語不建議 Entecavir 用於治療「未接受高度活性反轉錄病毒藥物治療(highly active antiretroviral therapy, HAART)」之 B 型肝炎病毒與愛滋病毒(HIV)共感染的病人，因為這樣病人可能對 HIV 核苷反轉錄酶抑制劑產生耐受性¹⁵。

懷孕哺乳安全性方面，Entecavir 懷孕用藥分級 C 級，在大鼠動物試驗中，當母體暴露量是人體暴露量的 3100 倍時，觀察到母體毒性、胚胎-胎兒毒性(吸收)，會造成骨骼發育畸形。目前對孕婦還沒有適當且控制良好的研究。Entecavir 會分泌到大鼠乳汁中，但未知是否會分泌至人類乳汁中，故服用 Entecavir 期間不建議餵母乳¹⁴。

四、結語

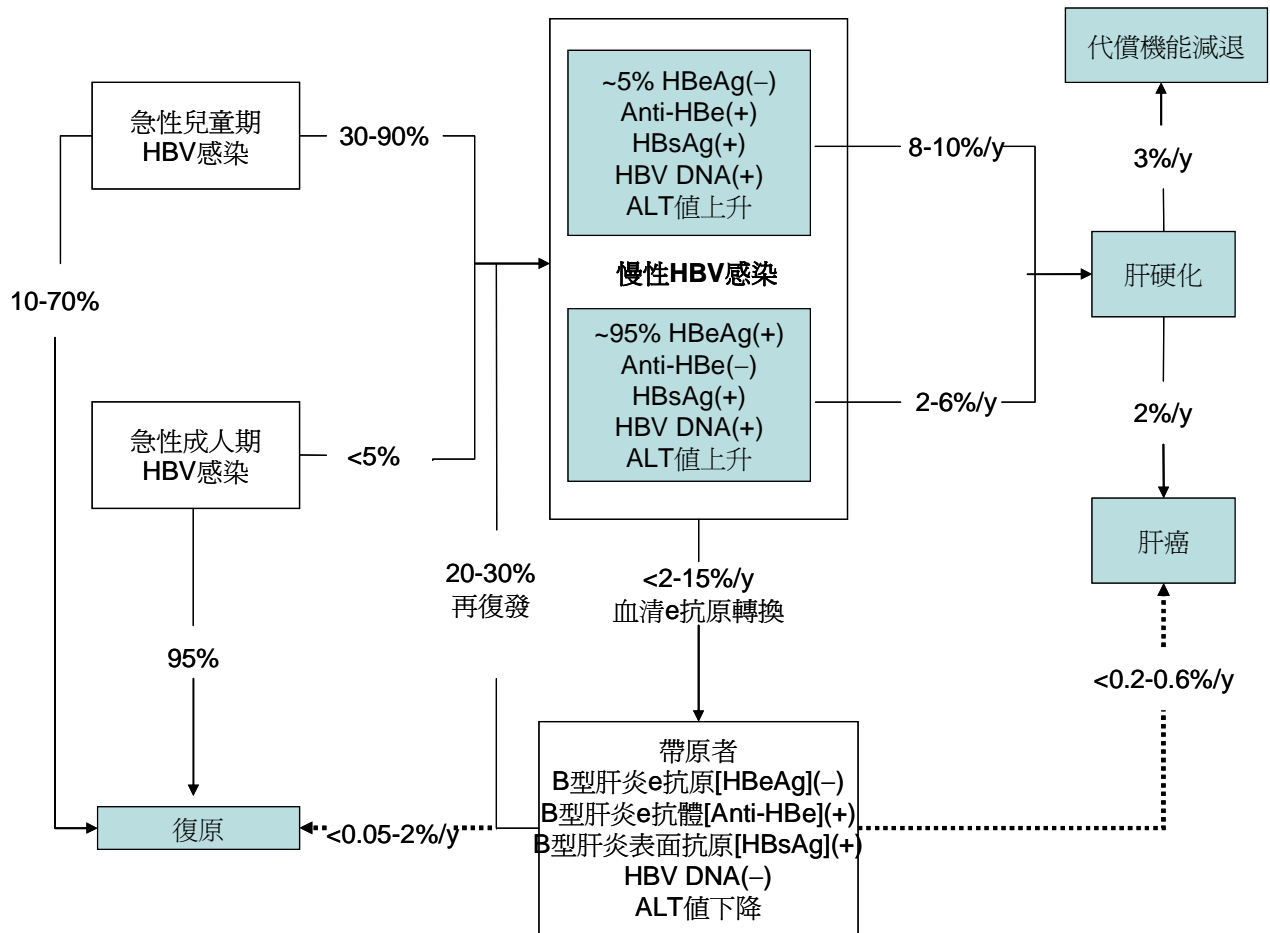
Entecavir 的問世，無疑是在 B 型肝炎治療上的提供另一項新選擇，目前已在美國、歐洲，中國大陸、日本、韓國、台灣、及其他一些亞洲及拉丁美洲國家建議使用於成人慢性 HBV

感染，其有效降低 HBV 的 DNA 血清值更優於 Lamivudine。對於 Entecavir 未來能否根除或是長效地抑制病毒的複製，甚至縮短服藥時間，這方面則需要研究人員持續的追蹤。目前雖然完全根除病毒存在的可能性以目前藥物發展上仍是夢想階段，但長期使用有效抗病毒藥物，持續壓抑病毒，將成為未來治療慢性 B 型肝炎的主要治療方式。在目前市面上已擁有五種治療藥物的相互支援下，加上另一個 2006 年 10 月通過美國 FDA 認可的 HBV 新藥 Telbivudine (Tyzeka[®])，至少慢性 B 型肝炎治療上，已有更多希望讓病人因此有更大遠離肝硬化或肝癌的機會。

五、參考資料

1. <http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/whocdscsrlyo20022/en/index1.html>
2. Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL, et al. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. *N Engl J Med* 1999;341:1256-63.
3. Lai CL, Chien RN, Leung NW, et al. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1998;339:61-8.
4. Peginterferon alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005;352:2682-95.
5. Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, et al. Peginterferon alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005;352:2682-95.
6. Liaw YF, Leung NW, Chang TT, et al. Effects of extended lamivudine therapy in Asian patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2000;119:172-80.
7. Chang TT, Lai CL, Chien RN, et al. Four years of lamivudine treatment in Chinese patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:1276-82.
8. Robinson DM, Scott LJ, & Plosker GL: Entecavir--A Review of its Use in Chronic Hepatitis B. *Drugs* 2006;66(12):1605-22.
9. Sherman M, Martin P, Lee WM, et al: Entecavir results in continued virologic and biochemical improvement and HBeAg seroconversion through 96 weeks of treatment in lamivudine-refractory, HBeAg(+) chronic hepatitis B patients (ETV-026) [abstract no. 478]. *Gastroenterology* 2006 Apr; 130 (4 Suppl. 2): 765. Plus oral presentation at Digestive Disease Week; 2006 May 20-25, Los Angeles (CA)
10. Sherman M, Martin P, Lee WM, et al. Entecavir results in continued virologic and biochemical improvement and HBeAg seroconversion through 96 weeks of treatment in lamivudine-refractory, HBeAg(+) chronic hepatitis B patients (ETV-026) [abstract no. 478]. *Gastroenterology* 2006 Apr; 130 (4 Suppl. 2): 765. Plus oral presentation at Digestive Disease Week; 2006 May 20-25, Los Angeles (CA)
11. Chang T-T, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* **354**, 1001-1010 (2006)
12. Lai C-L, et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* **354**, 1011-1020 (2006)
13. Dienstag, Jules L 1 et al., Cross-Study Analysis of the Relative Efficacies of Oral Antiviral Therapies for Chronic Hepatitis B Infection in Nucleoside-Naïve Patients. *Clinical Drug Investigation*. 27(1):35-49, 2007.
14. MICROMEDEX[®] and 產品說明書(Prod Info BARACLUDGE(TM) oral tablets, oral solution, 2007.)
15. 行政院衛生署不良反應通報中心 <http://adr.doh.gov.tw/default.asp>
16. Sherman M, Yurdaydin C, Sollano J, et al: Entecavir for treatrefractory, HBeAg(+) chronic hepatitis B patients (ETV-026) ment of lamivudine-refractory, HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2006;130(7):2039-49.
17. Yao G, Chen C, Lu W, et al: Entecavir is superior to lamivudine for the treatment of chronic hepatitis B (CHB): results of a phase 3 Chinese study (ETV-023) in nucleoside-naïve patients

[abstract no. 519 plus poster]. 41st Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver; 2006 Apr 26-30; Vienna.



(圖一) B 型肝炎病毒感染的自然史及癒後¹⁰。anti-HBe = antibodies to hepatitis B e, HBeAg = hepatitis B e antigen, HBsAg = hepatitis B surface antigen; [向下箭頭] 表示減少; [向上箭頭] 表示增加。

| 臨床研究 (針對 HBeAg 狀 態) | 治療 劑量 (毫克/ 天) | 病 人 數 | 組織 學反 應率 ^a (病人 數%) | Ishak 纖維 化改 善率 ^b (病人 數%) | 複合 終點 (comp osite endpoi nt) ^c (病人 數%) | HBV DNA 反應 ^d (病人 數%) | ALT 正常 化比 率 ^e (病人 數%) | HBeA g 血清 轉陰 率 ^f (病人 數%) | 平均 HBV DNA 改變 ^g (log ₁₀ copi es/mL) |
|------------------------------|------------------------|-------------|---|--|--|---|---|--|--|
|------------------------------|------------------------|-------------|---|--|--|---|---|--|--|

**未曾接受核
苷類似物治
療
(Nucleoside
naïve)**

| | | | | | | | | | |
|---|------------|------------------|-------------------|----|-------------------------|------------|-------|----|-----------|
| Chang 等人 ^[11] (HBeAg+) | ETV 0.5 | 354 | 72** ^h | 39 | | 67*** | 68* | 21 | -6.9*** |
| | LAM 100 | 355 | 62 | 35 | | 36 | 60 | 18 | -5.4 |
| Lai 等人 ^[12] (HBeAg-) | ETV 0.5 | 325 | 70** ^h | 36 | 85* | 90*** | 78* | | -5.0*** |
| | LAM 100 | 313 | 61 | 38 | 78 | 72 | 71 | | -4.5 |
| Yao 等人 ^[17] (HBeAg+ 或 -) | ETV 0.5 | 258 ⁱ | | | 90*** * ^h | 76*** * | 90*** | 15 | -5.90**** |
| | LAM 100 | 261 ⁱ | | | 67 | 43 | 78 | 18 | -4.33 |

**對 LAM 有
抗藥性**

| | | | | | | | | | |
|--|------------|-----|-------------------------|------|-------------------------|------------|------------|---|-----------|
| Sherman 等 人 ^[16] (HBeAg+) | ETV 1.0 | 141 | 55*** * ^h | 34** | 55*** * ^h | 19*** * | 61*** * | 8 | -5.11**** |
| | LAM 100 | 145 | 28 | 16 | 4 | 1 | 15 | 3 | -0.48 |

a 在肝組織發炎指數(Knodell necroinflammatory score)較基準值降低 ≥ 2 分，或者不變。試驗中有 314^[11]、296^[12]及 124^[16]位服用 ETV，另 314^[11]、287^[12]及 116^[16]位服用 LAM 者在服用前有完整切片基準值。

b 在肝纖維化指數(Ishak fibrosis score)較基準值降低 ≥ 1 分。

c 在第 48 週病人血清 HBV bDNA < 0.7 MEq/mL 及血清 ALT 值 < 1.25 xULN。

d 無法用 PCR 測得 HBV DNA (< 300 copies/mL)。

e ≤ 1 x ULN.

f HBeAg 消失及 HBe 抗體產生。

g 有 340^[11]、314^[12]及 133^[16]位服用 ETV，另 324^[11]、295^[12]及 128^[16]位服用 LAM 者有配對的服用前後完整切片對照。

h 主要終點(Primary point)

i 接受治療病人(treated patients)

HBV bDNA = 利用分支鏈分析法(branched chain assay)測得 HBV DNA 值；**PCR** = 聚合酶鏈鎖反應(polymerase chain reaction)；**ULN** = 正常值上限(upper limit of normal).

* $p < 0.05$, ** $p \leq 0.01$, *** $p \leq 0.001$, **** $p < 0.0001$ (與 LAM 比較).

(表一) Entecavir 在治療慢性 B 型肝炎感染的臨床效果。本表為對 B 型肝炎 e 抗原陽性(HBeAg+)及陰性(HBeAg-)病患，共為期 48 週 entecavir (ETV)或 lamivudine (LAM)治療，隨機、雙盲、多中心的第三期臨床試驗結果及比較¹⁰。