

## Entecavir 治療慢性 B 型肝炎之進展

---

朱育靜 1 黃莉茵 1 王春玉 1 張藏能 2

新光吳火獅紀念醫院 1 藥劑部 2 內科部 感染科

在台灣，B 型肝炎帶原的人口比例長久以來維持著高盛行率，醫護人員長期處在高盛行率的病患中，仍有曝露而感染的高風險，甚至已有醫護人員證實被感染而發展成猛暴性肝炎，而成年人口帶原者亦面臨可能發展為慢性肝炎、肝硬化甚至於肝癌威脅臨床藥物的發展，普遍用於慢性 B 型肝炎治療的藥物中，口服抗病毒藥物抗藥性問題已使治療上更為棘手。FDA 新核准的口服抗反轉錄病毒藥物 entecavir 已於 2005 年上市，相較於目前常用的口服抗反轉錄病毒藥物 lamivudine 及 adefovir dipivoxil 有更優異的降低肝組織發炎指數、血清轉陰率、以及血清中丙氨酸轉胺酵素(alanine aminotransferase; ALT)數值的正常化效果。除體外試驗曾發現少數交叉抗藥性外，目前未發現體內抗藥性。因此，entecavir 提供了慢性 B 型肝炎治療上的另一個新選擇。

### 流行病學

根據 2004 年世界衛生組織統計，全球有超過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](#))，其中每年約有一百萬人，主要因肝衰竭及肝癌而死亡(hepatocellular 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。醫護人員亦是高危險群，主要是長期處在高盛行率的病患中，有曝露而感染的高風險，甚至已有醫護人員證實被感染而發展成猛暴性肝炎，是在醫療職場上不容忽視的，在醫院評鑑中更強調從業的醫護人員應先注射疫苗，一旦曝露更有些醫療院所提供昂貴的干擾素治療，所以發展治療這些慢性肝炎病患，亦是另一降低醫護人員風險的方式。

在台灣，B 型肝炎帶原的人口比例長久以來維持在 15-20% 的高盛行率，自民國 73 年起，政府推動 B 型肝炎疫苗接種，兒童 B 型肝炎帶原率及罹患率已顯著降低，但在成年人口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。同樣在其他台灣鄰近的亞洲國家亦有相當高的盛行率，因此藥廠很早就著手開始抗 B 型肝炎新藥的研發，目前 lamivudine 在臨牀上最為廣泛使用。在 1998 年 FDA 核准 lamivudine 用於成人 B 型肝炎治療，的確在 B 型肝炎治療上有不錯的成果，而台灣也在 1999 年 10 月核可 lamivudine 上市，且

在 2003 年 10 月有條件的納入健保給付範圍。然而幾經多年的臨床治療，lamivudine 也免不了要面臨一些困境與挑戰，諸如：長期服用所出現的抗藥性問題、許多患者對 lamivudine 治療無反應、以及更多抗 B 型肝病毒新藥的競爭。

## 慢性 B 型肝炎藥物治療

長期治療 B 型肝炎的首要目標是抑制病毒的複製(例如 nucleoside analogues 主要抑制 viral DNA polymerase)，藥物治療的療效首要目標是降低肝臟發炎指數(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(HBe Ag)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 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相關性，並有延緩進一步肝病病程的效果。目前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, peginterferon alfa-2a, lamivudine, ade-fovir dipovoxil，及 entecavir(請參考慢性 B 型肝炎口服藥比較表，表一)。

interferon 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 alfa-2b)每天一次每次 5 million U 或一週三次每次 10 million U 連續 16 週，到現在長效性干擾素(如 peginterferon alfa-2a)每週只要注射一次，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，但副作用也比較大[4]。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[5,6]。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 log<sub>10</sub>/mL，組織學上也僅有 53% 的改善，HBe Ag 血清 抗原轉換率也僅有 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[7,8]。

目前新的抗 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[9]，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(Knodell necrosis inflammatory scores >2)表現，血清中 HBV DNA 數值的降低率，以及 ALT 數值正常化中，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 陽性的病人血中測不到 HBV bDNA 值\*(<0.7 meq/mL)的比率分別在第 48 週及第 96 週為 21% 及 40%；整體而言，不論是 HBe Ag 陽性或陰性，或曾服用 lamivudine 且有抗藥性，血中測不到 HBV DNA level 比率與 ALT 正常化比

率皆較 lamivudine 組高(30% vs. <1% 及 85% vs. 29%) [10]。2006 年兩篇新英格蘭醫學期刊[11,12]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(表二)：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(測得血清中 HBV DNA 降低的效果，其定義為 HBV bDNA 值<0.7 meq/mL)與 lamivudine 比較，為 67% 比 36%；在 e 抗原陰性組為 90% 比 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，研究人員則是認為兩種藥物所產生的症狀並沒有明顯差異。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。

2007 年在 Clinical Drug Investigation 期刊[13]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，服用藥物 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 dipovoxil.

\* branched-chain DNA

## Entecavir 的藥效學及藥動學

Entecavir 為一種鳥嘌呤核苷類似物(guanosine nucleoside analogue)(圖二)，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, or NRTIs) 其在細胞內的半衰期為 15 小時。藉著與天然受質三磷酸去氧鳥嘌呤競爭，三磷酸的 Entecavir 在功能上抑制 HBV 聚合的三種活性：(1)鹼基引發，(2)從 mRNA 反轉錄複製 HBV 負股，(3) HBV 正股 DNA 的合成。其在體內會在 HBV 複製過程中所有三個步驟裡與 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[9,14]。

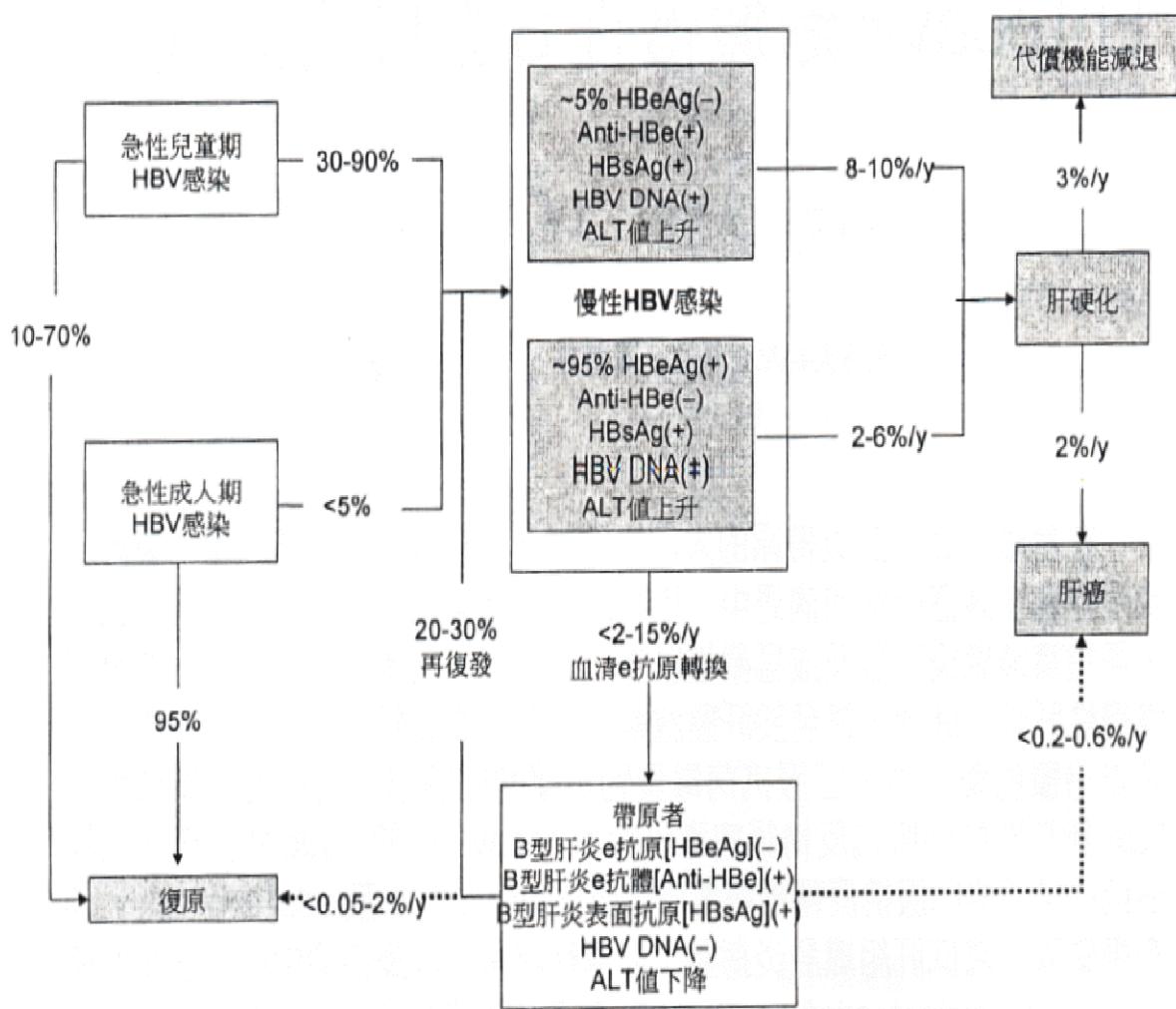
藥動學方面[14]，在健康受試者口服投予 entecavir 之後，entecavir 的最高血漿濃度於 0.5 至 1.5 小時之間出現。成人達穩定血中濃度時間約 6-10 天，最高穩定血中濃度(Cmax)是和劑量約呈倍數相關的，口服 0.5mg 及 1.0mg 達 Cmax 分別為 4-7ng/mL 及 8-12ng/mL；食物會延遲及減少吸收，在 entecavir 0.5 mg 與標準的高脂食物或清淡食物(379 kcal，脂質 8.2 g)併服，結果吸收比空腹服用時略微延遲 1-1.5 小時，Cmax 減少 44-46%，藥物血中濃度曲線下面積(AUC)減少 18-20%，因此建議空腹或至少飯後 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，在種族性別並無差異，entecavir 在老年受試者的 AUC 比年輕受試者大 29.3%。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。腎功能不良病患( $\text{Clcr} < 50 \text{ mL/min}$ )需調整劑量(請參考調整劑量建議，[表三](#))。肝功能不全患者無須調整劑量。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。核甘類似物單獨使用或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 3,100 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]。

## 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 DNA 的血清值更優於 lamivudine。對於 entecavir 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。雖然完全根除病毒的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。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 月剛通過美國 FDA 認可的 HBV 新藥 telbivudine，至少 B 型肝炎已不再是不治之症，病人將有可能因此有機會遠離肝硬化或肝癌的夢魘。



圖一 B型肝炎病毒感染的自然史及癌後。anti-HBe = antibodies to hepatitis B e, HBeAg = hepatitis B e antigen, HBsAg = hepatitis B surface antigen; [down arrow] indicates decreased; [up arrow] indicates increased[9]

表一 台灣治療慢性B型肝炎口服藥比較表 [14,16,17]

學名	Entecavir(ETV)	Lamivudine (LAM)	Adefovir dipivoxil
劑量包裝	0.5mg/tab, 1.0mg/tab, oral solution	100mg/tab oral solution	10mg/tab
衛生署核准適應症	治療有B型肝炎病毒複製跡象的成人慢性B型肝炎患者		
腎功能不良者劑量調整	$\text{CrCl} < 50 \text{ mL/min}$ 者，建議調整劑量		
肝功能不良者劑量調整	無須調整劑量		
兒童劑量	無須調整劑量但限用於16歲以上	2-11歲兒童之建議劑量為 3mg/Kg，每日一次	限成人使用(>18歲)
一般用法	16歲以上青少年及成人 1. 對於未曾接受核苷治療 0.5mg 每日一次。 2. 對於在lamivudine治療期間有B型肝炎病毒血症 跡象或有lamivudine抗藥性突變: 1mg 每日一次。	12歲以上青少年及成人，建議劑量是100mg 每日一次。	成人(18~65歲)建議劑量為 10mg 每日一次。
藥理作用分類	1. Guanosine nucleoside analogue 2. Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor	1. Nucleoside analogue 2. Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor	1. Adenosine nucleoside analogue 2. Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitor
半衰期(t <sub>1/2</sub> )	24 hours	5 ~ 7 hours	4.72 ~ 10.70 hours
開始作用時間(Onset)	0.5 ~ 1.5 hours	1 hour	0.58 ~ 4.0 hours
蛋白結合率(%)	13%	<36%	<4%
主要代謝途徑	Entecavir 非P450酵素系統的受質、抑制劑或誘發劑	5~10% 經肝臟代謝	非P450酵素系統的受質
主要排除途徑(Excretion)	腎臟排除	主要是以原態經腎臟排除	腎臟排除
FDA懷孕安全級數	C	C	C

表二 Entecavir 在治療在慢性B型肝炎感染的臨床效果

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 <sup>a</sup> (病人數%)	Ishak 纖維 化改善率 <sup>b</sup> (病人數%)	複合終點 (composite endpoint) <sup>c</sup>	HBV DNA 反應 <sup>d</sup> (病人數%)	ALT 正常 化比率 <sup>e</sup> (病人數%)	HBeAg 血 清轉陰率 <sup>f</sup> (病人數%)	平均 HBV DNA (log <sub>10</sub> copies/mL)
<b>未曾接受核苷類 似物治療 (Nucleoside naïve)</b>									
Chang 等人 <sup>[11]</sup> (HBeAg+)									
ETV 0.5 LAM 100									
354 355									
72** <sup>g</sup> 62									
39 35									
Lai 等人 <sup>[12]</sup> (HBeAg-)									
ETV 0.5 LAM 100									
325 313									
70** <sup>h</sup> 61									
36 38									
Yao 等人 <sup>[13]</sup> (HBeAg+或-)									
ETV 0.5 LAM 100									
258 <sup>i</sup> 261 <sup>j</sup>									
90**** <sup>h</sup> 67									
76**** 43									
90*** 78									
15 18									
-5.90**** -4.33									
<b>對 LAM 有抗藥性</b>									
Sherman 等人 <sup>[14]</sup> (HBeAg+)									
ETV 1.0 LAM 100									
141 145									
55**** <sup>h</sup> 28									
34** 16									
55**** <sup>h</sup> 4									
19**** 1									
61**** 15									
8 3									
-5.11**** -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<sup>[11]</sup>,296<sup>[12]</sup>及124<sup>[10]</sup>位服用 ETV，另314<sup>[11]</sup>,287<sup>[12]</sup>及116<sup>[10]</sup>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<1.25xULN。

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

e ≤1x ULN。

f HBeAg 消失及 HBe 抗體產生。

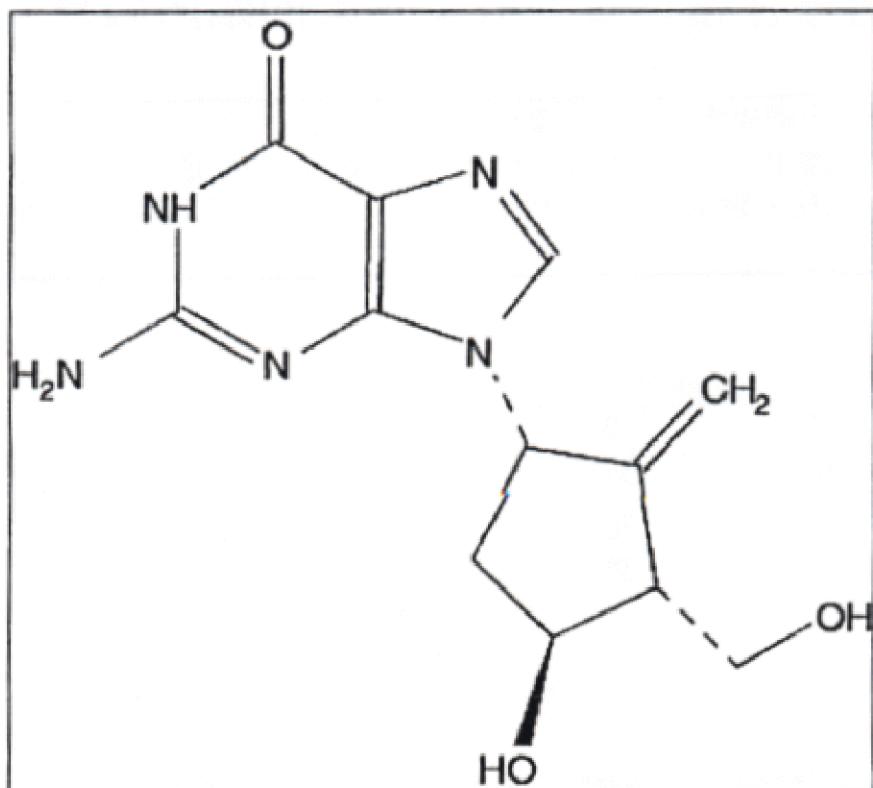
g 有340<sup>[11]</sup>,314<sup>[11]</sup>,及133<sup>[10]</sup>位服用 ETV，另324<sup>[11]</sup>,295<sup>[12]</sup>及128<sup>[10]</sup>位服用 LAM 者有配對的服用前後完整切片對照。

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≤0.01, \*\*\*p≤0.001, \*\*\*\*p<0.0001(與 LAM 比較)。



圖二 Entecavir 的化學結構 [9]

表三 Entacavir 用於腎功能不全患者之建議劑量 [14]

肌酸酐廓清率(mL/min)	未受過治療者，一般劑量(0.5mg)	Lamivudine 治療無效(1mg)
≥ 50	0.5mg 每日一次	1mg 每日一次
30-50	0.25mg 每日一次或 0.5mg 每 48hr 一次	0.5mg 每日一次或 1mg 每 48hr 一次
10-30	0.15mg 每日一次或 0.5mg 每 72hr 一次	0.3mg 每日一次或 1mg 每 72hr 一次
<10 血液透析*或 CAPD	0.05mg 每日一次或 0.5mg 每 7 天一次	0.1mg 每日一次或 1mg 每 7 天一次

\* 血液透析後給藥

## 參考文獻

1. World Health Organization (2002,2) hepatitis B  
<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 oneyear trial of lamivudine for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1998;339:61-8.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, et al: Longterm efficacy and safety of adefovir dipivoxil (ADV) in HBeAg+ chronic hepatitis B patients: increasing serologic, virologic, and biochemical response over time. *Hepatology* 2004;40:1:665.
8. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, et al: Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005;352:2673-81.
9. Robinson DM, Scott LJ, Plosker GL: Entecavir: a review of its use in chronic hepatitis B. *Drugs* 2006;66:1605-22.
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;130(Suppl. 2):765.

- 11.Chang TT, Gish GR, de Man R, et al: A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAgpositive chronic hepatitis B. N Engl J Med 2006;354:1001-10.
- 12.Lai CL, Shouval D, Lok AS, et al: Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAgnegative chronic hepatitis B. N Engl J Med 2006;354:1011-20.
- 13.Dienstag JL, Wei LJ, Xu D, et al: Cross-study analysis of the relative efficacies of oral antiviral therapies for chronic hepatitis B infection in nucleoside-naive patients. Clin Drug Investig 2007;27:35-49.
- 14.MICROMEDEX R and 產品說明書(Prod Info BARACLUDE(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.MICROMEDEXR and 產品說明書(Prod Info Zeffix oral tablets)
- 17.MICROMEDEXR and 產品說明書(Prod Info Hepsera oral tablets)
- 18.Yao G, Chen C, Lu W, et al: Entecavir is superior to lamivudine for the treatment of chronic hepatitis B (CHB): results of aphase 3 Chinese study (ETV-023) in nucleoside-naive patients [abstract no. 519 plus poster]. 41st Annual Meeting of theEuropean Association for the Study of the Liver; 2006;26-30;Vienna.
- 19.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;130:2039-49.