

成醫藥誌



Pharmacy Forum

發行人：楊俊佑
總編輯：張慧真
主編：藥品諮詢組
地址：台南市勝利路138號
電話：(06)2353535 轉 2515
<http://www.ncku.edu.tw/~pharmacy/>
八十年十月創刊
新聞局出版事業登記證
局版台省誌字第1207號

具 lamivudine 抗藥性的慢性 B 型肝炎 病人用藥案例探討

黃韻竹¹、蔡慧珊

前言

慢性 B 型肝炎是台灣人民健康最大的隱形殺手，目前臨床使用的第一線口服治療藥物為 entecavir (ETV)與 tenofovir (TDF)，第二線治療藥物則為 lamivudine (LAM)、adefovir (ADV)及 telbivudine (LdT)。

其中 lamivudine 連續使用 1 年約有 20% 的病人可能產生抗藥性，連續使用 5 年約有 70% 的病人可能產生抗藥性。Lamivudine 產生抗藥性的機轉為位於 B 型肝炎病毒 DNA 聚合酶上的胺基酸序列 tyrosine-methionine-aspartate-aspartate (YMDD)產生突變，常見的突變點為 M204V/I (原位在 204 的 methionine 突變成 valine 或是 isoleucine)，導致原本的 YMDD 變成 YVDD 或是 YIDD，這樣的突變導致 B 型肝炎病毒對 lamivudine 產生抗藥性。另外在胺基酸序列 204 的上游 180 及 181 位置，也可能產生突變，當這些位置也突變時，B 型肝炎病毒對於 lamivudine 的抗藥性會變的更強。以下介紹一個具有 lamivudine 抗藥性的慢性 B 型肝炎病人之藥物治療。

案例報告

一位 38 歲的女性患者，於 2000 年罹患 B

本期要目

- 具 lamivudine 抗藥性的慢性 B 型肝炎病人用藥案例探討……………黃韻竹、蔡慧珊
- 藥物介紹：Rivastigmine Patch……………文郁嘉、吳玉琴
- 新藥通知……………藥品諮詢組

型肝炎，隨後在中國大陸治療，持續使用 lamivudine 一年後產生抗藥性，緊接著使用干擾素治療半年，但是治療效果不好，因此改用 adefovir 持續治療至 2010 年。當時因病情控制良好，曾經短暫停藥(2010 年 12 月 10 日開始停藥)，但是停藥兩個多月後 B 型肝炎復發(2011 年 2 月 14 日測得 HBV DNA: 3.17×10^7 IU/ml)，因此改用 lamivudine (100 mg) 1# QD 及 adefovir (10 mg) 1# QD 合併治療至今，並於 2012 年 5 月 28 日血清中已偵測不到 B 型肝炎病毒的 DNA。病患治療期間肝功能變化如圖一。治療期間之 B 型肝炎 e 抗原(HBeAg)，B 型肝炎 e 抗體(Anti-HBe)，B 型肝炎病毒 DNA 量(HBV DNA)及藥歷分別列於表一及表二。

討論

針對 lamivudine 抗藥性的病患健保給付規定如下：

1. 原治療藥物再加上 adefovir 進行合併救援治療(rescue therapy) 3 年。
2. 改用 entecavir 1.0 mg 單一藥物治療 3 年。
3. 以 interferon alpha-2a (如 Roferon-A) 或

¹ 中國醫藥大學藥學系實習生

interferon alpha-2b (如 Intron-A) 或 peginterferon alfa-2a (如 Pegasys) 治療 1 年。

本案例使用 lamivudine + adefovir 的好處為: (1)減少肝臟發炎的機率(2)減少 adefovir 產生抗藥性的機率。在韓國 Lee JM 等人針對 320 位具有 lamivudine 抗藥性的病人進行的研究發現: 持續 5 年使用 adefovir 單一療法的病人, 有 65.6% 產生抗藥性, 而 Yatsuji H 等人研究發現使用 lamivudine + adefovir 合併療法的病人, 在持續治療 3-4 年後只有 4-8% 產生抗藥性。

若選擇單獨使用 entecavir 會遭遇什麼問題呢? Entecavir 對於 B 型肝炎病毒較不易有抗藥性。需要有三個取代位置同時存在時才會產生抗藥性, 其中 L180M 與 M204I/V 為必要條件, 在加上 T184S/G ± S202I/G ± M250V ± I169T 四個條件其中一個發生時, B 型肝炎病毒才會對 entecavir 產生抗藥性。但是針對具有 lamivudine 抗藥性 (M204I/V ± L180M) 的病人, 若改用 entecavir (1.0 mg) 1# QD 單一療法治療時, 由於此類的病人, 只要 T184S/G ± S202I/G ± M250V ± I169T 其中一個胺基酸位點突變時, 抗藥性就會產生。從 Tenney DJ 等人的報告發現: 使用 entecavir 持續治療 5 年, 約有 51% 的病人會產生抗藥性。這也就是醫師不選擇使用 entecavir 單一治療的可能原因。

當 lamivudine 抗藥性的病人在接受 lamivudine (100 mg) 1# QD + adefovir (10 mg) 1# QD 治療, 效果不彰時該如何用藥? 由表三得知 lamivudine 及 telbivudine 是 L-nucleoside 類似物, 主要突變位點為 M204I/V, 當 M204I/V 突變發生時, 就只有 adefovir 及 tenofovir 可供選擇。Adefovir 為 acyclic phosphonate, 主要突變位點為 N236T 及 A181V/T, 若 N236T 突變發生時, 可選擇

lamivudine、telbivudine、entecavir 及 tenofovir。當 M204I/V 及 N236T 同時存在時就只有 tenofovir 可以選擇。Tenofovir 用於 M204I/V 突變的病患療效佳, 但若用於 N236T 及 A181V/T 突變的病患則療效變差。Van Bommel F 等人的研究, 針對 113 位 lamivudine ± adefovir 抗藥性病人, 使用 tenofovir 平均治療 23 個月後, 在 lamivudine 及 adefovir 皆有抗藥性的病人體內偵測不到 B 肝病毒量的比例為 52%, 而只對 lamivudine 有抗藥性的病人組別, 則是 100% 偵測不到 B 肝病毒量。基於上述原因, 本案例若在接受 lamivudine (100 mg) 1# QD + adefovir (10 mg) 1# QD 治療, 效果不彰時, 可考慮改用 entecavir 合併 tenofovir。

本個案為何在 2001 年得知對 lamivudine 有抗藥性時所給予的治療 adefovir (10 mg) 1# QD 單一療法跟目前治療指引上建議的不同? 療效又是如何? 2007 年 7 月健保藥品給付規定: 經使用 lamivudine 治療出現抗藥株, 且 ALT 值大於或等於正常值上限 2 倍者得使用 adefovir dipivoxil (如 Hepsera 10 mg), 其給付療程為 24 個月。因此, 推知在當時的健保給付, 可能為 adefovir 單一療法。而在療效的部份, 由 2011 年 Sinn DH 等人研究得知 lamivudine 抗藥性的病人, 使用 adefovir 單一療法治療是具有療效的。但是這樣的治療, 對 adefovir 產生抗藥性的機率, 隨著病人體內的 B 型肝炎病毒量越高, 機率也越高。因此, 若有經濟上的考量時, 針對 lamivudine 抗藥性的病人, 且體內 B 肝病毒量少的情況下, 可以考慮使用 adefovir 單一療法治療。

病人何時可以停藥? 根據目前的治療指引: e 抗原陽性的病人, 要治療到 e 抗原轉為陰性, 且偵測不到 B 肝病毒的 DNA 至少一年後, 才可以考慮停藥; e 抗原陰性的病人, 若表面抗原持續陽性, 則沒有明確資料需要治療

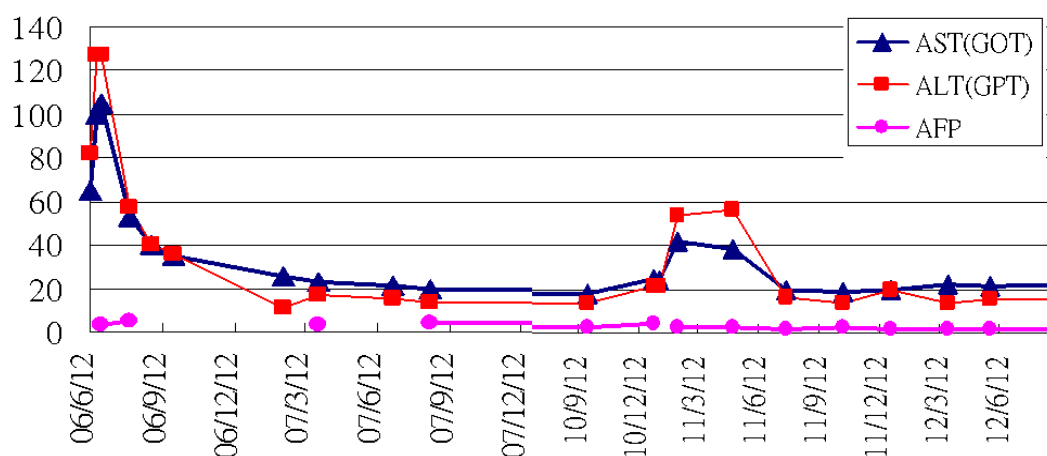
多久。當表面抗原轉為陰性且偵測不到 B 型肝炎病毒的 DNA 至少 2 年後，可以考慮停藥。

結論

針對具有 lamivudine 抗藥性的慢性 B 型肝炎病人，首選治療為 lamivudine 與 adefovir 的合併療法。若是治療的效果不彰時，則可以考慮使用 tenofovir，或是 entecavir 合併 tenofovir 進行治療。

參考資料

1. Liaw YF, Leung N, Kao JH, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update. *Hepatol Int* 2012; 6: 531-61.
2. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology* 2012; 57:167-85.
3. Anna S.F Lok and Brian J. McMahon. Chronic Hepatitis B: Update 2009. *Hepatology* 2009; 50: 661-2.
4. Lee JM, Park JY, Kim DK, et al. Long-term adefovir dipivoxil monotherapy for up to 5 years in lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Antivir Ther* 2010; 15: 235-41.
5. Yatsuji H, Suzuki F, Sezaki H, et al. Low risk of adefovir resistance in lamivudine-resistant chronic hepatitis B treated with adefovir plus lamivudine combination therapy: two-year follow-up. *J Hepatol* 2008; 48: 923-31.
6. Van Bommel F, de Man RA, Wedemeyer H, et al. Long term efficacy of tenofovir monotherapy for hepatitis B virus-monoinfected patients after failure of nucleoside / nucleotide analogues. *Hepatology* 2010; 51: 73-80.
7. Sinn DH, Lee HI, Gwak GY, et al. Virological response to adefovir monotherapy and the risk of adefovir resistance. *World J Gastroenterol* 2011; 17(30): 3526-30.



圖一、病患 AST, ALT, 及 AFP 變化

表一、治療期間病患之 HBeAg, Anti-HBe 及 HBV DNA

	2006					2007		2010		2011				2012
	6/12	6/19	7/31	8/28	9/25	2/12	3/30	9/24	10/18	2/7	7/22	10/17	12/29	5/28
HBeAg	+			+		+ (weak)		—	—	+	—			
Anti-HBe	±							+	+	—	+			
HBV DNA								—						—

表二、病患之藥歷

藥品	2001-2002	6 個月	2004-	2010.12.11- 2011.2.13	2011.2.14-	2011.5.9-迄今
Lamivudine (100 mg/tab)	1# QD	-	-	-	-	1# QD
Interferon	-	+	-	-	-	-
Adefovir (10 mg/tab)	-	-	1# QD	-	1# QD	

表三、口服 HBV 治療藥品的突變點 (摘自 Hepatol Int 2012;6:531-561)

Pathway	Amino acid substitutions in the rt domain	LAM	LdT	ETV	ADV	TDF
	Wild-type	S	S	S	S	S
L-Nucleoside (LAM/LdT)	M204I/V	R	R	I	S	S
Acyclic phosphonate (ADV)	N236T	S	S	S	R	I
Shared (LAM, LdT, ADV)	A181T/V	R	R	S	R	I
Double (ADV, TDF)	A181T/V + N236T	R	R	S	R	R
D-Cyclopentane (ETV)	L181 M + M204 V/I	R	R	R	S	S
	± I169 ± T184					
	± S202 ± M250					

LAM lamivudine, LdT telbivudine, ETV entecavir, ADV adefovir, TDF tenofovir

I intermediate sensitivity, R resistant, S sensitive based on cell culture and clinical responses