

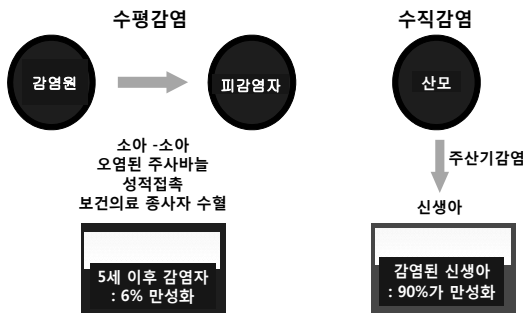


소강당

만성 B형간염의 치료

박 상 훈
한림의대 소화기내과

B형간염의 감염 경로



Harrison 16th edition, Chapter 285, Table2

치료 목표

- Goals
 - 단기: HBV의 증식을 억제하여 간염을 완화, 섬유화를 방지
 - 장기: 만성 B형 간염 단계에서 염증을 완화시켜 간경변증, 간기능부전, 혹은 간암으로 진행을 방지
- End-points
 - HBsAg 소실 또는 혈청 전환
 - HBeAg 혈청전환의 지속적인 유지
 - 치료 종료 후 지속적인 HBV DNA 불검출: PegIFN
 - 치료 중 HBV DNA 불검출: NUCs

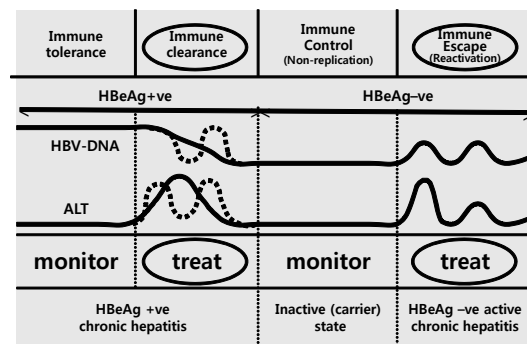
FACT-HBV

치료 시기

- 자연 경과 중
 - 면역제거기 (e항원 양성 만성 B형 간염)
 - 재활성화기 (e항원 음성 만성 B형 간염)

FACT-HBV

질병 진행 과정 및 치료 시점



Lok ASF, McMahon BJ. Hepatology. 2009;50:1-36.

미국간학회 가이드라인, 2009

치료 대상

- 만성 B형 간염

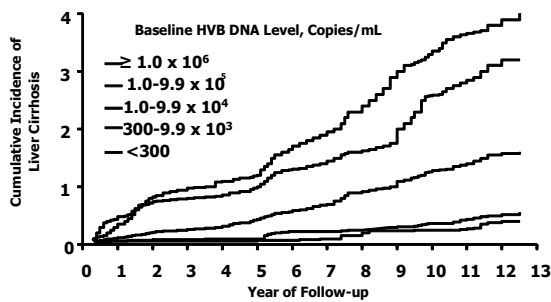
	HBeAg (+)		HBeAg (-)	
	ALT	HBV DNA (IU/mL)	ALT	HBV DNA (IU/mL)
KASL (2007)	$\geq 2 \times \text{UNL}$	$\geq 20,000$	$\geq 2 \times \text{UNL}$	$\geq 2,000$
APASL (2008)	$\geq 2 \times \text{UNL}$	$\geq 20,000$	$\geq 2 \times \text{UNL}$	$\geq 2,000$
EASL (2009)	$\geq 1 \times \text{UNL}$	$> 2,000$	$\geq 1 \times \text{UNL}$	$> 2,000$
AASLD (2009)	$> 2 \times \text{UNL}$	$> 20,000$	$> 2 \times \text{UNL}$	$> 2,000$

치료 대상

- 간경변증

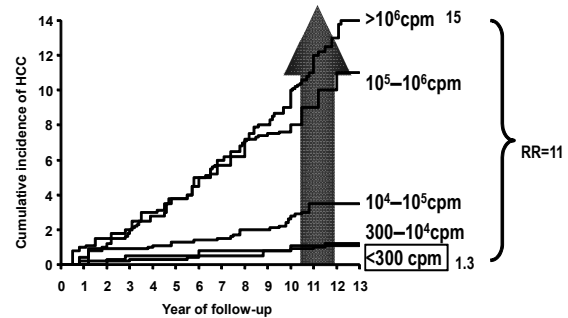
	Compensated		Decompensated	
	ALT	HBV DNA (IU/mL)	ALT	HBV DNA (IU/mL)
KASL (2007)	$\geq 1 \times \text{UNL}$	$\geq 2,000$		Detectable
APASL (2008)		$> 2,000$		Detectable
EASL (2009)		Detectable		Detectable
AASLD (2009)		$> 2,000$		Detectable
	$> 1 \times \text{UNL}$	$< 2,000$		

Cumulative Incidence of Cirrhosis according to baseline HBV-DNA



Iloeje, Gastroenterol 2006

Higher baseline viral loads increased rate of HCC



Chen CJ et al. JAMA 2006; 295: 65-73.

Disease progression in patients with CHB

	Untreated (215 pts)	LAM treated (436 pts)
Cirrhosis progression	17	7 at 32 mon. (p=0.001)
HCC development	7.4	3.9 at 32 mon. (p=0.047)

Liaw et al. N Engl J Med 2004;351:1521-1531

약제의 선택

- 치료 시 유의할 점
- 치료제
- 각 약제의 장, 단점
- 각 약제의 치료 성적



치료 시 유의할 점

- 현재 치료에 사용되고 있는 항바이러스제들은 모두 나름대로의 장단점을 가지고 있으며 장기적 치료 효과에도 한계가 있음
- 치료를 시작하기 전에 환자의 연령, 간질환의 중증도, 치료에 대한 반응가능성, 치료에 따르는 부작용과 합병증 등을 고려

➡ 치료 여부를 신중히 판단하는 것이 필요

치료제

Interferon-α	1992
Lamivudine(Zeffix®)	1998
Adefovir dipivoxil (Hepsera®)	2002
Entecavir (Baraclude®)	2005
Peg-interferon (Pegasys®)	2005
Telbivudine (Sebivo®)	2006
Tenofovir (Viread®)	2008
Clevudine (Levovir®)	2006

각 약제의 장, 단점

	장점	단점
PEG 인터페론	일회기간 치료 반응 지속성 - 좋음 내성 없음 e항원 음성 전환률 높음 e항원 음성 가능성	주사제 부작용 고가
라미부딘	경구 부작용-가벼움 장기성적 보유 효과	높은 내성률 (high) ~ 1년: 20%, 5년: 70%
아데포비어	낮은 내성률 (lower) ~ 1년: 0%, 2년: 3%, 3년: 11%, 4년: 18%, 5년: 29%	신장독성 만성 바이러스 억제-다소 느림
엔테카비어	강력한 바이러스 억제 효과 매우 낮은 내성률 (lowest) ~ 1년: 0%, 3.4.5년: 1.2% [라미부딘 내성: 1%, 11%, 27%, 41%, 43% - 5년]	동맥성혈 (홍창)
텔레비어	안전-FDA 임신 중 사용 가능성: B 강력한 바이러스 억제 효과	내성률: 중간 (intermediate) ~1년: 2.2-5%, 2년: 11-25% 근력병, 말초신경병
테노포비어	강력한 효과 ~초치료 및 라미부딘 내성병도 효과 매우 낮은 내성률 (lowest) 안전 -FDA: 임신 e항원 음성 (소성): 3%	장기성적 부족 Fanconi syndrome, 신기능 저하 골밀도 저하
클레부딘	강력한 효과 투약 중단 후에도 항바이러스 효과 지속	장기성적 부족 근력병 내성률 ~ 1년: 1.3%

치료 효과

e 항원 양성 만성 B형 간염

	Control (%)	Peg IFNα (%) 48/72 wks	LMV (%)	ADV (%)	ETV (%)	LdT (%)	TDF (%)	CLV (%)
Loss of serum HBV DNA	0-17	25	40-44	21	67	60	76	59
Loss of HBeAg	6-12	30 / 34	17-32	24	22	26		11.1
HBeAg seroconversion	4-6	27 / 32	16-21	12	21	22	21	7.6
Loss of HBsAg	0-1	3	1	0	2	0	3.2	
Normalization of ALT	7-24	39	41-75	48	68	77	68	68.2
Histologic improvement		38	49-56	53	72	65	74	
Durability of response			50-80	~90	69	~80		

치료 효과

e 항원 음성 만성 B형 간염

	Control (%)	Peg IFNα (%)	LMV (%)	ADV (%)	ETV (%)	LdT (%)	TDF (%)	CLV (%)
Loss of serum HBV DNA	0-20	63	60-73	51	90	88	93	92.1
Normalization of ALT	10-29	38	60-79	72	78	74	76	74.6
Histologic improvement	33	48	60-66	64	70	67	72	
Durability of response		~20	<10	~5	3			

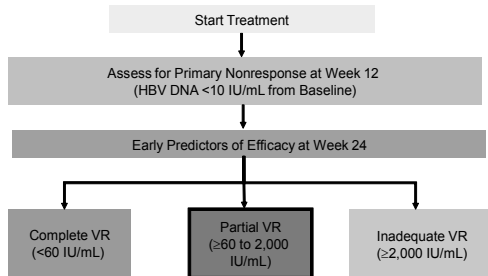
치료 전략

- 치료 반응의 정의

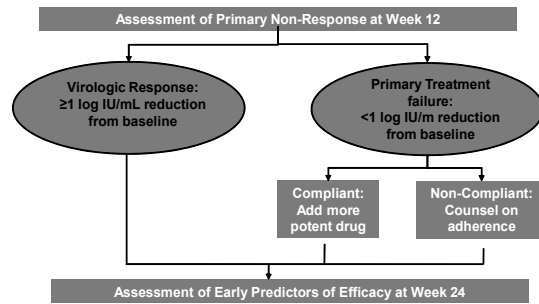
HBV DNA	On (Peg) IFN therapy	On NUC therapy
Primary non-response	<1 log ₁₀ IU/mL decrease at 12 wks	<1 log ₁₀ IU/mL decrease at 12 wks
Virological response	<2000 (3.3 log ₁₀) IU/mL at 24 wks	Undetectable by RT-PCR within 48 wks
Partial virological response		>1 log ₁₀ IU/mL decrease but detectable HBV-DNA at 24 wks: LMV, LdT at 48 wks: ETV, ADV, TDF

치료 전략

• 치료 모니터링(Roadmap concept)

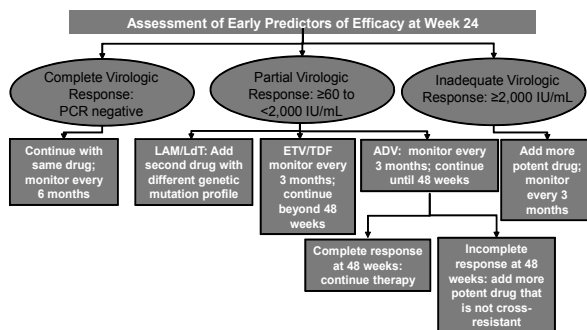


• 치료 모니터링(Roadmap concept)



Keeffe EB, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2007;5:890-7.

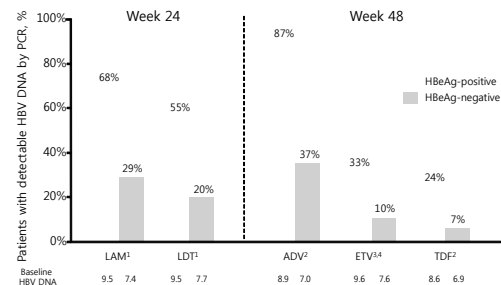
• 치료 모니터링(Roadmap concept)



Keeffe EB, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2007;5:890-7.

• 치료 모니터링

- partial virologic response of NUCs



1) Lai C-L et al. NEJM 2007;357:2576-88; 2) Marcellin P et al. NEJM 2008;359:2442-55; 3) Chang T-T, et al. NEJM 2006;354:1001-10; 4) Lai C-L et al. NEJM 2006;354:1011-20.

Therapeutic options for partial virological response

Lamivudine, clevudine, telbivudine

- change to entecavir or tenofovir
- add tenofovir

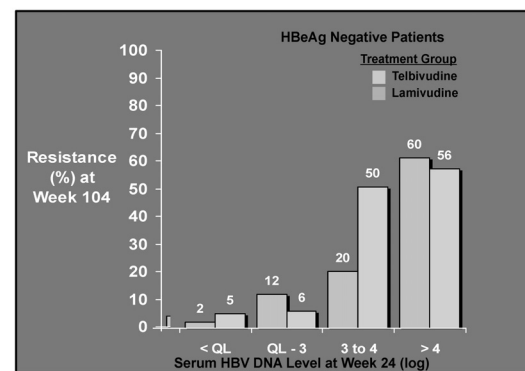
Adefovir in LAM-resistant pts

- change to tenofovir
- add lamivudine

Entecavir

- add tenofovir

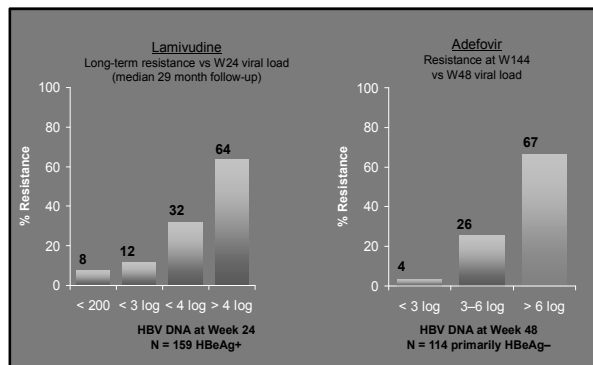
치료 반응에 따른 내성



Lai et al Hepatology 2006;44:222A



치료 반응에 따른 내성



Yuen, et al. Hepatology 2001; 34:785-791 Locamini S, et al. J Hepatol 2005; 42(Suppl 2):17 (EASL 2005, Abstract 36)

치료 기간

	HBeAg (+)	HBeAg (-)
KASL (2007)	e항원 소실 후 적어도 1년 이상	비증식 상태가 장기간 유지될 때까지 지속적 투여 또는 s항원 소실 때까지
APASL (2008)	e항원 혈청전환과 함께 HBV DNA가 검출되지 않음이 적어도 6개월 간격으로 2번 검사에서 확인될 때까지 투여	적어도 6개월 간격으로 3번 검사에서 HBV DNA가 검출되지 않을 때 투여 중지 고려
EASL (2009)	e항원 혈청전환 후 6-12개월 추가투여	장기투여
AASLD (2009)	e항원 혈청전환과 함께 HBV DNA가 검출되지 않음이 확인된 후 적어도 6개월 이상 추가투여	s항원 소실 때까지 지속적 투여

요 약

초치료 시

- 치료 여부를 신중히 판단
- 내성은 적고 효과는 강력한 약제를 선택
- 치료 반응에 대한 지속적인 추적관찰

Case

- 41-year-old computer technician recently learned he has CHB. He is asymptomatic.
- He drinks occasionally and is overweight
- LFTs: ALT 72, AST 55, ALP 76
- AFP: 4.5
- HBeAg (+)
- HBV DNA 2.3×10^9 copies/mL
- Liver US showed coarse echogenicity, but the liver surface is smooth

Audience voting

- What are the causes of his slightly raised ALT?
 1. CHB
 2. HCV co-infection
 3. NASH
 4. Any of the above

Panel discussion

- What are the risk factors for cirrhosis for this patient?
- What recommendations would you make for his management?

Case answers

- What are the risk factors for cirrhosis for this patient?
 - Male, older age, HBeAg (+), high HBV DNA, obesity
- What recommendations would you make for his management?
 - Monitor regularly or liver biopsy



Case follow-up

- After 3 months, ALT was 85 and HBV DNA was 3.5×10^9 copies/mL
- The patient's BMI was 28
- Liver biopsy showed steatohepatitis with 30% fat, no lobular hepatitis, no portal hepatitis, and no fibrosis



Audience voting

- Would you start antiviral therapy now?
 1. Yes
 2. No
 3. Maybe



Case follow-up

- Weight loss and exercise were recommended
- 6 months later: weight loss was 3 kg, ALT was 55, HBV DNA was 5.5×10^9 copies/mL, and HBeAg remained positive



Key learning points

- Marginally elevated liver function tests could be due to NASH in HBV infected patients
- Liver biopsy is useful to distinguish NASH from active CHB
- Careful evaluation is essential before starting therapy

