



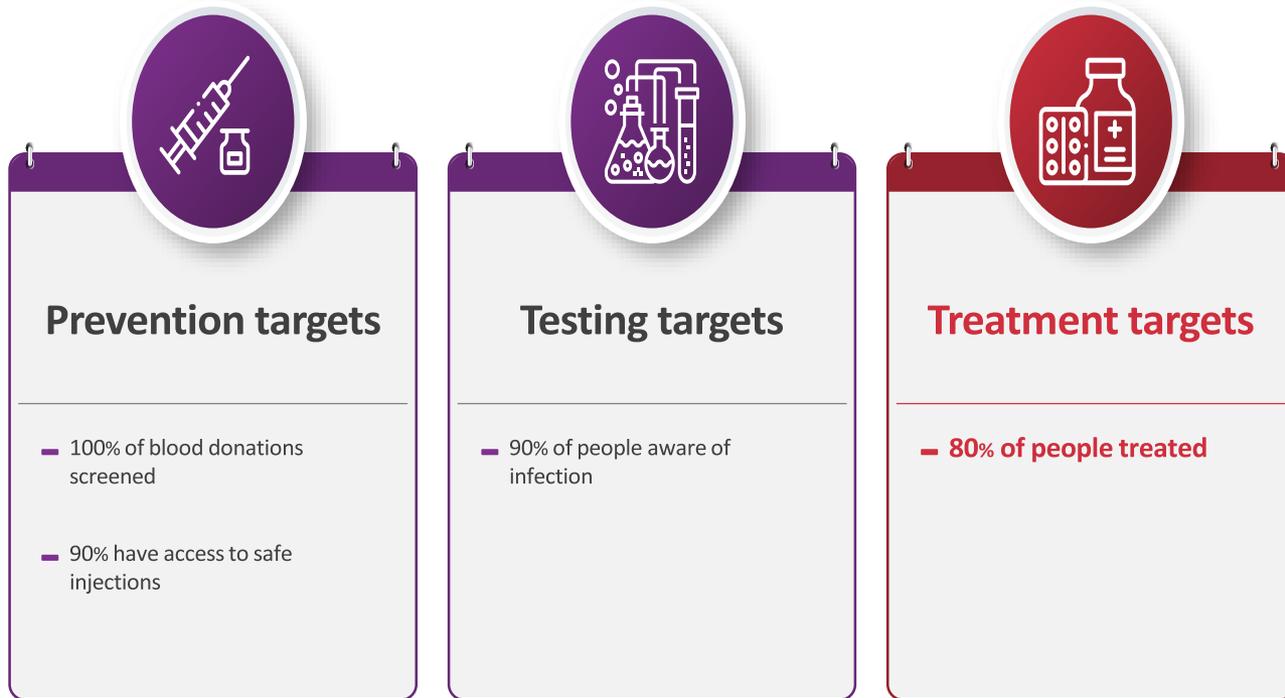
B型肝炎篩檢與治療的臨床實務

劉俊人

台大醫學院內科暨臨床醫學研究所、
台大醫院內科部暨肝炎研究中心



WHO 希望全球消滅 HBV & HCV (2030)



**Eliminate viral hepatitis
as a public health issue by 2030**

WHO. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016–2021.

Available at: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/246177/1/WHO-HIV-2016.06-eng.pdf?ua=1> (accessed April 2018)



WHO 希望全球消滅 HBV & HCV (2030)



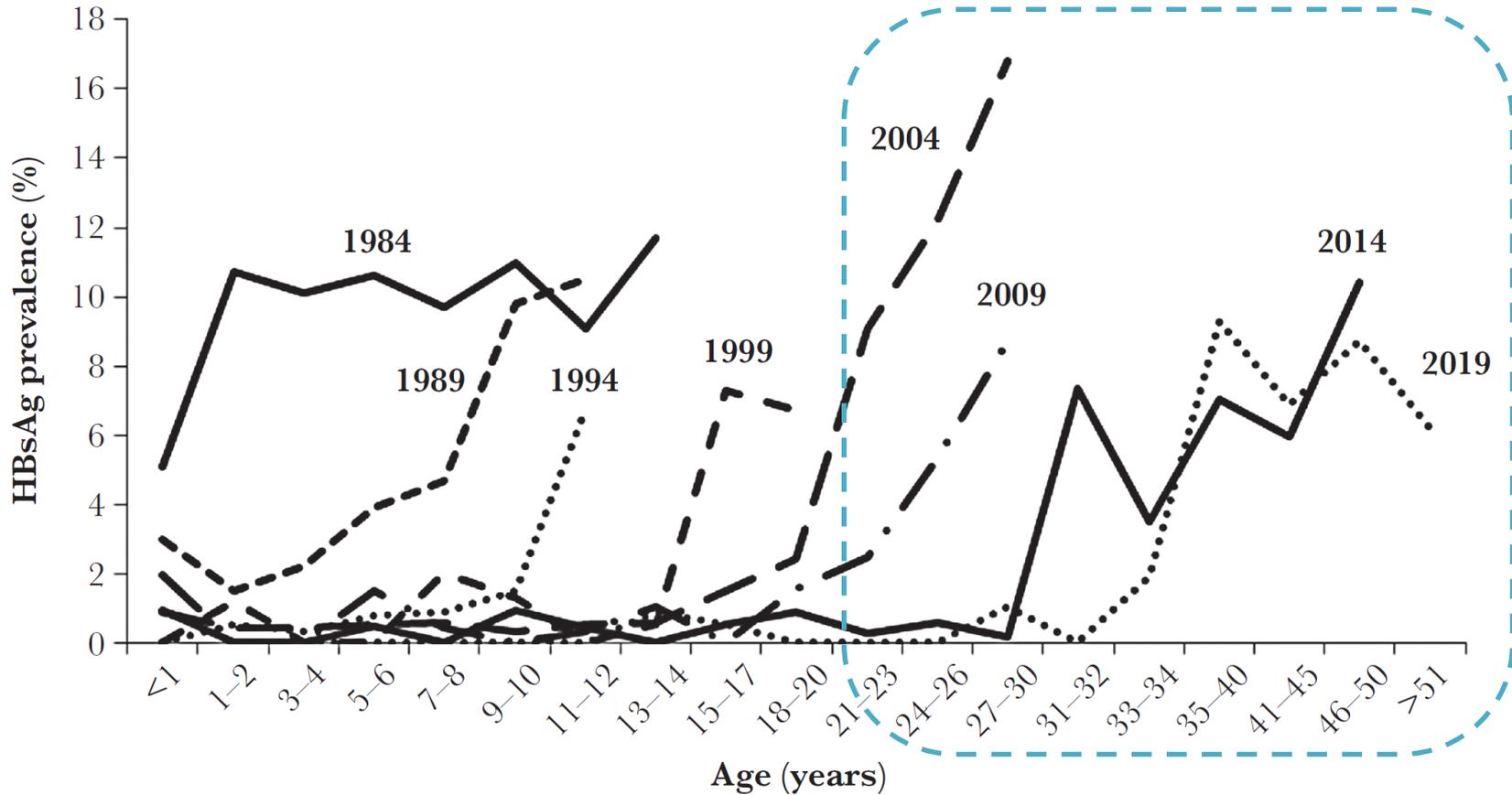
**Eliminate viral hepatitis
as a public health issue by 2030**

WHO. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016–2021.

Available at: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/246177/1/WHO-HIV-2016.06-eng.pdf?ua=1> (accessed April 2018)



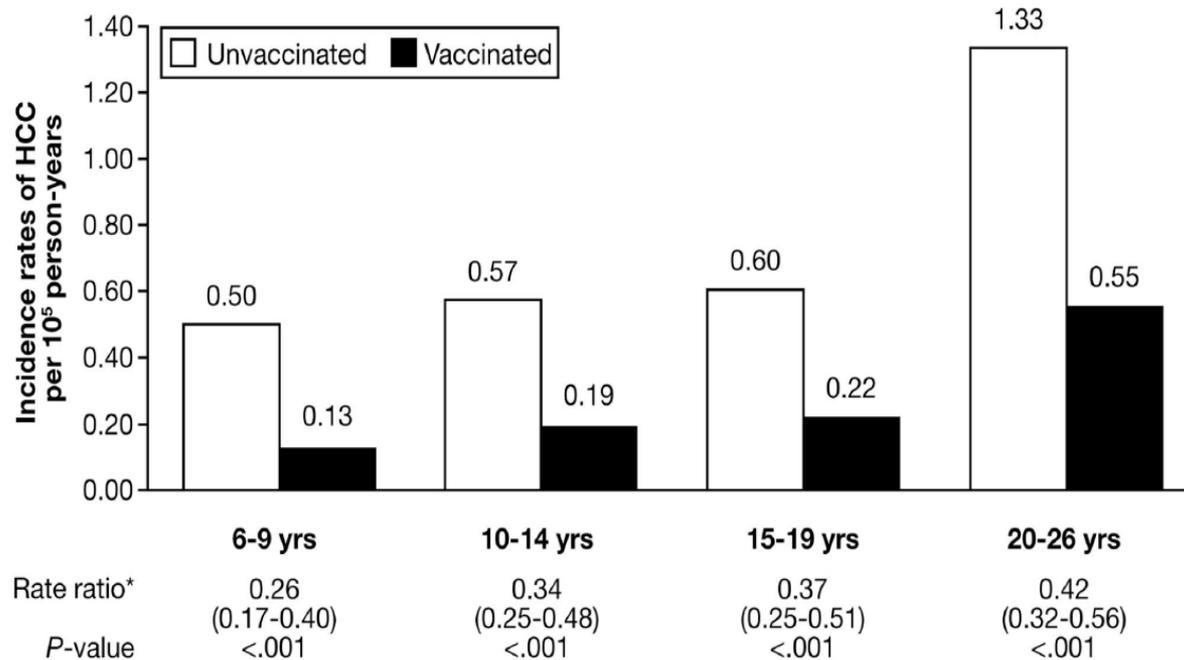
臺灣經驗：35年疫苗注射計畫有效減少新世代B肝帶原者





臺灣經驗：30年疫苗注射計畫有效減少B肝相關肝細胞癌發生

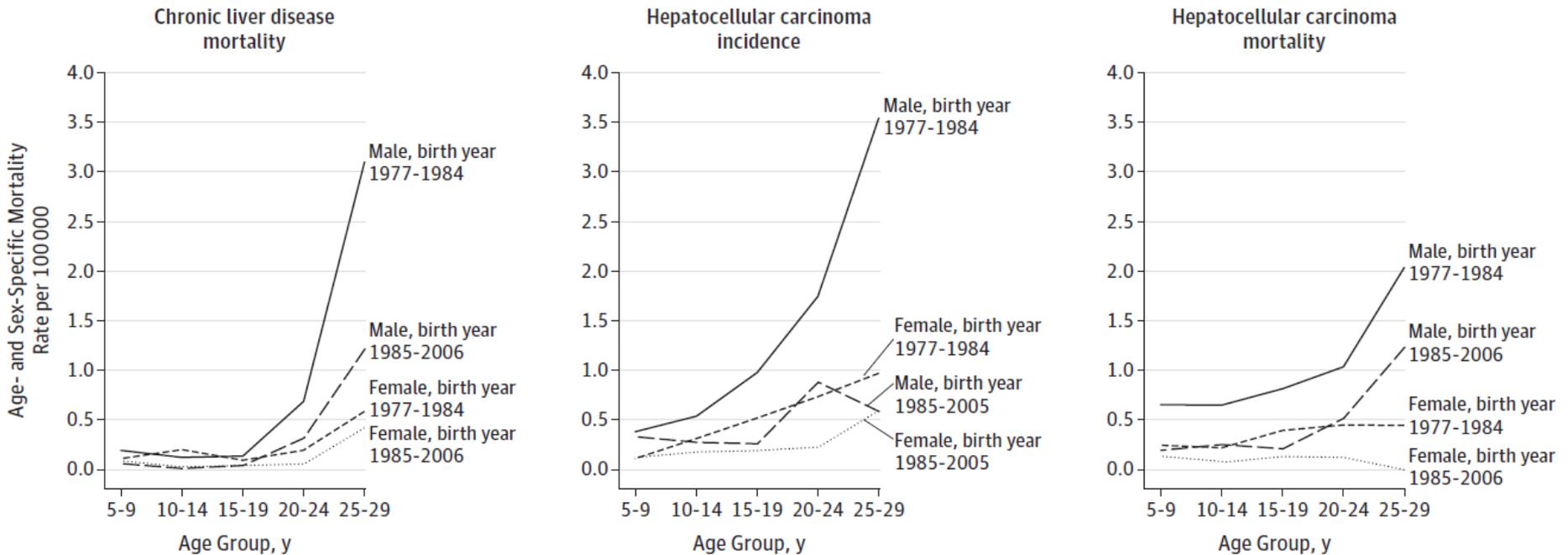
Incidence for HCC by age for birth cohorts born before vs. after universal HBV vaccination program



*Rate ratio of vaccinated/unvaccinated birth cohort

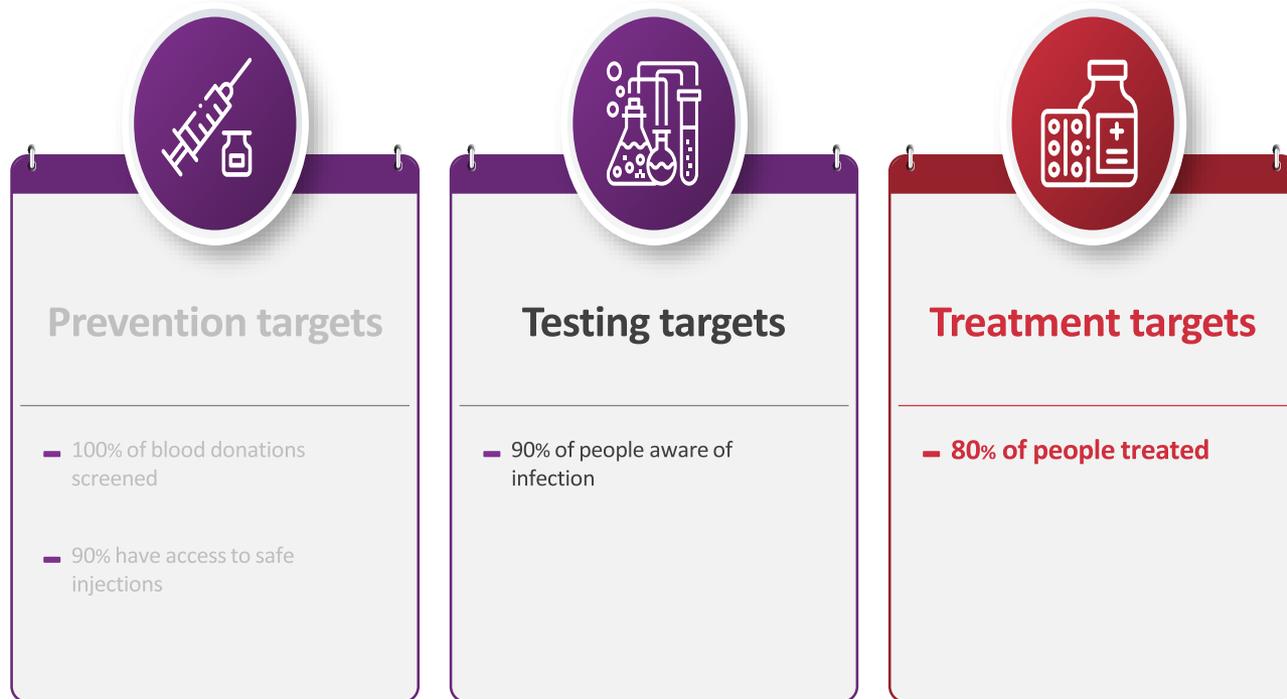
* Significant reduction in the incidence of HCC in vaccinated birth cohorts in all age groups between 6 and 26 years old.

Immunization of Infants Against HBV Reduces Incidence of HCC and Chronic Liver Disease and HCC Mortality





WHO 希望全球消滅 HBV & HCV (2030)



**Eliminate viral hepatitis
as a public health issue by 2030**

WHO. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016–2021.

Available at: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/246177/1/WHO-HIV-2016.06-eng.pdf?ua=1> (accessed April 2018)



內容

- ◆ 國人B型肝炎的篩檢與治療
 - 全國篩檢BC型肝炎的策略
 - 各種B型肝炎治療的效果與比較
 - 國內防治慢性B型肝炎的成效
 - ◆ 減少肝硬化和肝細胞癌
 - ◆ 改善存活
- ◆ 待解決的臨床議題
 - 停藥後的追蹤與再次治療
- ◆ 結論與展望



免費健康檢查

年滿45-79歲民眾，終身1次B、C肝篩檢
別讓您的權益睡著

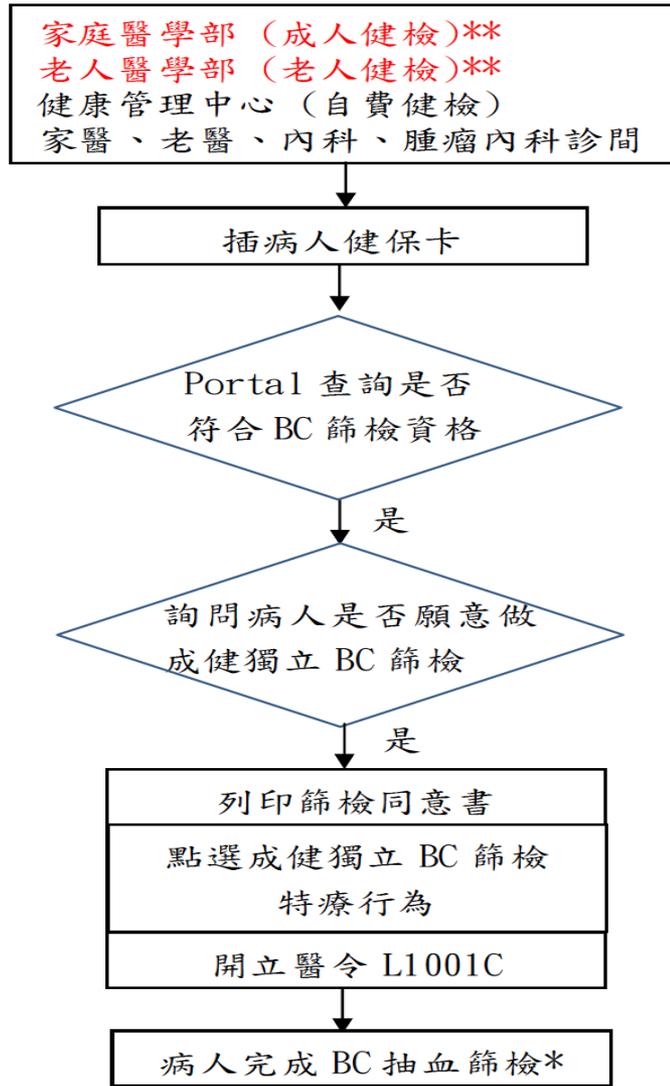
2020/9/28

- ◆ 國民健康署目前提供民國55年次或以後出生且滿45歲及年滿40至60歲具原住民身分的民眾，搭配成人預防保健終身可接受1次B、C型肝炎篩檢服務。
- ◆ 為配合國家消除C肝政策，業核定擴大放寬年滿45至79民眾，都可接受終身一次的B、C型肝炎篩檢服務，以早期發現、提供適當治療，避免演變為慢性肝病及肝硬化。



台大醫院成人預防保健擴大 B C 肝篩檢 (20220101)

March 2022
所有專科醫師

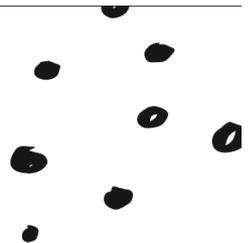


台大醫院新病人查詢篩檢與轉介



臺大醫院肝炎篩檢查詢系統

臺大醫院肝炎篩檢查詢系統 操作介紹



感謝當時台大雲林分院陳健
弘副院長與資訊室同仁成功
建立快速查詢連結

臺大醫院肝炎篩檢查詢系統

一、門診作業系統 【肝炎篩檢查詢】

敏、旅

診療行為 看診相關 醫令開立 單據重印 其他作業 身分確認 看診完成 首頁 自動印單 讀卡 標籤 健保卡機簽章

診斷 預約掛號 常用套餐 排程 候床 病史紀錄 電子病歷 第四代報告 歷史用藥 癌症系統

常用套餐醫令

全文檢索 處方 查詢 清空查詢 個人 科部 診療 歷次 出院處方 限登入醫師 1 2

套餐類別 處方 檢驗 檢查 影響 核醫 病理 治療 處方集 醫令碼

暫存醫令清單

本次就診記錄

本次就診內容: 全部顯示 SOAP 診斷 處方 處置 掛號 排程 身分 就診記錄 帳務 PDF 健保藥歷 雲端病歷 他院病歷 轉診平台 溝通平台 跨院重複

病人就醫資訊

顯示項目: 基本檢查 過敏史 重大傷病卡 特療行為 累積報告 診斷處方 回診優惠記錄 雲端病歷 肝炎篩檢查詢 NIS疫苗查詢 門診針劑治療執行紀錄

臺大醫院肝炎篩檢查詢系統

二、插入健保卡，查詢病患
是否符合篩檢資格，不符合
者略過。

三、符合篩檢資格者，詢問
病患是否同意受檢，同意者
按登記產生新帳號。

張 [REDACTED] (y7m)

成人預防保健服務B、C型肝炎篩檢查詢系統

經查詢民眾已做過B、C型肝炎篩檢

是否符合

不是

不符合

是否產生過帳號

不是

資料日期

2021/12/28 下午 05:43:06

重新查詢(請先插入健保卡)

登記成功後產生帳號

取消登記

同意書

曲 [REDACTED] (y10m)

成人預防保健服務B、C型肝炎篩檢查詢系統

經查詢符合B、C型肝炎篩檢邏輯

是否符合

是

符合

是否產生過帳號

不是

資料日期

2021/12/27 下午 02:41:19

重新查詢(請先插入健保卡)

登記成功後產生帳號

取消登記

同意書

臺大醫院肝炎篩檢查詢系統

五、交付檢驗單 (金額0元)。

列印電腦: MED-WIP-58 時間: 2021/12/28 12:08:39 印製時間: 2021/12/28 下午 12:08 第 1 頁

臺大醫院總院 檢驗及預約單

★重要單據, 請妥善保存★

*** 2021-12-28 看診完成且不需要到櫃檯結帳。**

姓名: 張	科部別: 內科部	就診: 2021-12-28
身分證: A1218****	保險別: 健保(IC29)	性別: M
病歷號:	年齡: 49歲7月	帳號: 21T01153137
	生日: 1972-05-25	

診療行為: 單結肝炎篩檢-健檢(45-79歲)

部分負擔: 預防保健、產檢、百歲、出院檢查等 應繳金額: 0元整

注意: 上述應繳金額僅供參考, 實際繳費金額以櫃檯印製之收據明細為準。收據上所列健保費用已含排程檢查或檢驗, 若有屆時未執行, 本院並不會向健保署申報該項費用。

★為醫療緊急聯絡需要, 請至各掛號收費櫃台更新您的聯絡電話; 行動電話: 098854****, 地址: 新北市林口區文化三路*****。

★檢驗項目: 血

注意: 本次檢驗無需空腹, 如無特殊時間限制, 可多利用下午時段。

說明事項:

1. 檢驗有效期限為當日門診開立後52周(2022-12-27止), 遇假日順延一個工作日, 逾期失效。
2. 不論空腹抽血與否, 均可飲用適量白開水。
3. 請攜帶IC健保卡以識別身份。
4. 【總院假日不抽血】、服務時間請看下方資訊, 如有任何抽血疑問可撥下方電話詢問。



※【總院假日不抽血】、總院抽血站服務電話: 02-23123456轉62892或78168

★「成人」抽血及心电图服務時間: (只限週一至週五)

西址成人第一抽血站: 週一至週五06:30-18:00 (週六不抽血); 地點: 西址檢驗大樓一樓

西址一心电图檢查室: 週一至週五08:00-17:00 (週六不服務); 地點: 西址檢驗大樓一樓

兒醫成人第二抽血站: 週一至週五07:30-16:30 (週六不抽血); 地點: 兒醫B1

★「兒童」抽血服務時間:

兒醫一樓兒童抽血站: 週一至週五07:30-17:30; 地點: 兒醫一樓

週六08:00-12:00 地點: 兒醫B1成人二抽

(週六不抽成人病患, 只服務兒醫門診及生殖醫學病患)

註: 如遇天災、急難且北市停班停課時, 總院抽血站開放時間: 週一至週五08:00~17:00;
週六暫停服務

註: 國定假日抽血站皆暫停服務 如有異動以現場及網路公告為準 或來電詢問

※北院分院抽血心电图: 週一至週五08:00~19:00;
週六08:00-11:00只抽北護單); 北護電話: 02-23717101 轉8160

※雲林分院斗六院區抽血站: 電話: 05-5323911 轉2153

※雲林分院虎尾院區抽血站: 電話: 05-6330002 轉8160

臺大醫院肝炎篩檢查詢系統

七、同意書(頁二)
檢查說明單交由受檢者收執。

21061116692712
國立臺灣大學醫學院附設醫院
National Taiwan University Hospital
國民健康署成人預防保健 B、C型肝炎檢查

病歷號: 0100001 姓名: 陳00 出生日期: 1959/06/12 第2頁

國內每年因慢性肝病、肝硬化及肝癌死亡破萬，肝癌更高居癌症死因第二位，其中有八成的肝癌發生是由 B、C 型肝炎所造成。國民健康署自 109 年 9 月 28 日放寬成人預防保健中 B、C 型肝炎篩檢年齡為 45 至 79 歲終身一次，鼓勵民眾透過政府補助篩檢或其他檢查，一生至少接受一次 B、C 型肝炎檢查，保障自身健康，也能有效預防肝炎傳播。

若是檢查結果為陽性反應，我們將通知您並安排後續追蹤治療。如有任何疑問，歡迎您來電洽詢：(02)2312-3456 分機 67264 (臺大醫院 BC 肝炎個案管理師)

臺大醫院 111 年 1/10 ~ 10/1 成健 BC 篩檢統計

日期	星期	登記成功產生帳號 (不分科/件數)	待檢驗 (動態↓)	已檢驗 (動態↑)	篩檢結果 (每週動態更新)			
					B肝表面抗原(HBsAg)		C肝抗體(Anti-HCV)	
					陰性	陽性	陰性	陽性
2022/01/10-01/15 週統計		196	18	178	170	8	177	1
2022/01/17-01/22 週統計		654	56	598	551	47	596	2
2022/01/24-01/29 週統計		565	37	528	480	48	525	3
2022/01/31-02/05 週統計		1	0	1	0	1	1	0
2022/02/07-02/12 週統計		392	43	349	315	34	344	5
2022/02/14-02/19 週統計		451	49	402	369	33	397	5
2022/02/21-02/26 週統計		373	36	337	314	23	333	4
2022/02/28-03/05 週統計		252	24	228	211	17	225	3
2022/03/07-03/12 週統計		538	56	482	444	38	476	4

累計(件)	14321	2674	11647	10620	1027	11522	125
篩檢陽性率(%)				8.82%		1.07%	

篩檢陽性率 (%)

Anti-HCV:

1.07%

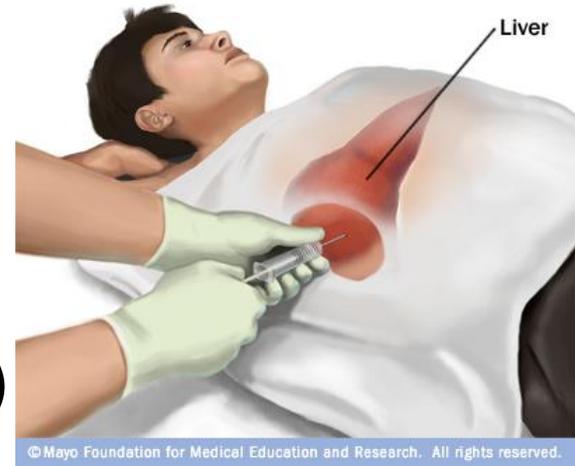
HBsAg:

8.82%

2022/04/25-04/30 週統計		503	74	429	392	37	425	4
2022/05/02-05/07 週統計		410	60	350	319	31	348	2
2022/05/09-05/14 週統計		412	53	359	332	27	357	2
2022/05/16-05/21 週統計		351	40	311	287	24	305	6
2022/05/23-05/28 週統計		236	34	202	183	19	202	0
2022/05/30-06/04 週統計		196	25	171	160	11	171	0
2022/06/06-06/11 週統計		289	29	260	242	18	258	2
2022/06/13-06/18 週統計		326	49	277	249	28	273	4
2022/06/20-06/25 週統計		266	34	232	207	25	231	1
2022/06/27-07/02 週統計		267	38	229	206	23	226	3
2022/07/04-07/09 週統計		210	29	181	171	10	179	2
2022/07/11-07/16 週統計		211	57	154	135	19	152	2
2022/07/18-07/23 週統計		189	80	109	95	14	108	1
2022/07/25-07/30 週統計		271	96	175	159	16	171	4
2022/08/01-08/06 週統計		273	136	137	122	15	136	1
2022/08/08-08/13 週統計		275	148	127	117	10	125	2
2022/08/15-08/20 週統計		253	105	148	130	18	146	2
2022/08/22-08/27 週統計		244	116	128	116	12	128	0
2022/08/29-09/03 週統計		326	180	146	135	11	144	2
2022/09/05-09/10 週統計		206	119	87	81	6	85	2
2022/9/12	一	50	25	25	23	2	25	0
2022/9/13	二	42	26	16	11	5	16	0
2022/9/14	三	23	8	15	12	3	15	0
2022/9/15	四	16	7	9	9	0	9	0
2022/9/16	五	50	36	14	14	0	12	2
2022/09/12-09/17 週統計		181	102	79	69	10	77	2
2022/9/19	一	26	10	16	15	1	16	0
2022/9/20	二	63	32	31	28	3	31	0
2022/9/21	三	47	29	18	17	1	18	0
2022/9/22	四	39	11	28	25	3	28	0
2022/9/23	五	11	7	4	3	1	3	1
2022/09/19-09/24 週統計		186	89	97	88	9	96	1
2022/9/26	一	41	24	17	16	1	17	0
2022/9/27	二	8	6	2	2	0	2	0
2022/9/28	三	36	29	7	6	1	7	0
2022/9/29	四	54	34	20	18	2	19	1
2022/9/30	五	39	33	6	5	1	6	0
2022/09/26-10/01 週統計		178	126	52	47	5	51	1
累計(件)		14321	2674	11647	10620	1027	11522	125
篩檢陽性率(%)					8.82%		1.07%	



評估肝臟纖維化



- ◆ 肝穿刺 (Liver biopsy)
- ◆ 抽血檢驗 (Noninvasive tests)

- APRI
- **FIB-4**
- Fibrotest
- BioFibroScore

$$\text{APRI} = \frac{\frac{\text{AST Level}}{\text{AST (Upper Limit of Normal)}}}{\text{Platelet Count (10}^9\text{/L)}} \times 100$$

$$\text{FIB-4} = \frac{\text{Age (years)} \times \text{AST (U/L)}}{\text{Platelet Count (10}^9\text{/L)} \times \sqrt{\text{ALT (U/L)}}}$$

- ◆ 纖維檢測儀 (Elastography)
 - **Transient elastography (Fibroscan®)**
 - MR elastography
- ◆ ARFI





FIB-4在肝病篩檢的角色

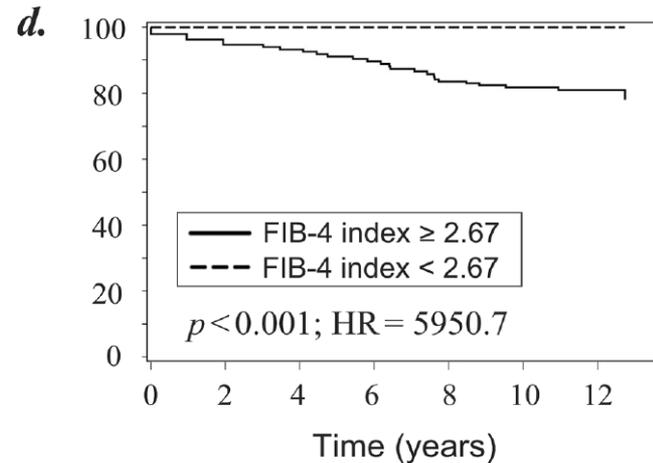
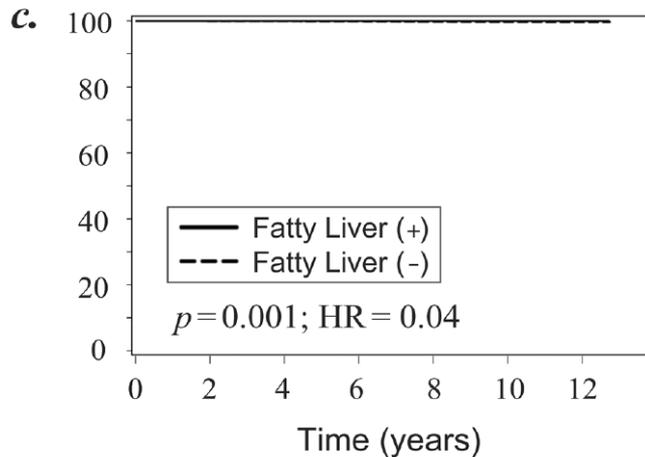
Fibrosis-4 index efficiently predicts liver cirrhosis development based on a large-scale data of general population in Japan

a.

	HR	95% C.I.	p value
Fatty liver	0.04	0.01-0.26	0.001
Age	1.02	1.00-1.04	0.037
Men (gender)	19.9	3.77-104.83	<0.001
BMI \geq 25	6.91	3.04-15.70	<0.001
BMI < 18.5	0.00	0.00-0.00	<0.001
Alcohol Drinking	0.04	0.01-0.14	<0.001

b.

	HR	95% C.I.	p value
FIB-4 index \geq 2.67	5950.7	761.7-46491.4	<0.001
Age	0.90	0.86-0.94	<0.001
Men (gender)	11.9	1.94-73.1	0.008
BMI \geq 25	0.74	0.23-2.32	0.600
BMI < 18.5	0.00	0.00-0.00	<0.001
Alcohol Drinking	0.03	0.01-0.095	<0.001





FIB-4的角色介紹

- ◆ **Fibrosis-4 (FIB-4)**: 結合 Age, AST, ALT, PLT 等四項指標的肝纖維化評分指標。
- ◆ 針對慢性肝病患者，輔助篩選已經發生嚴重肝病患者（如**FIB-4 >2.67**）。
- ◆ 透過電腦portal資訊系統設定**FIB-4**自動計算功能。
 - 臺大醫院為例：門診電腦路徑
 - ◆ 門診系統 → 其他作業 → 特殊計算



醫師診間作業

Fibrosis-4 (FIB-4) Calculator

其他
作業

The screenshot shows a web application interface for a medical system. The browser address bar displays the URL: <http://hisaw.ntuh.gov.tw/WebApplication/Clinics/ConfirmDiagnosisOrder.aspx?SESSION=474D46E56063924FD4927023221E>. The page title is "12 總院區 內-上-05 22T02601284". A red notification banner at the top right states "12 大於今日, 僅供預開醫令, 不可". The main navigation menu includes items like "診療行為", "看診相關", "醫令開立", "單據重印", "其他作業", "身分確認", "看診完成", "首頁", "自動印單", "請卡", "標籤", and "健保卡機簽章". The "其他作業" (Other Work) item is highlighted with a green box and an arrow pointing to it from the text "其他作業" on the left. Below the navigation menu, there are sections for "常用套餐醫令" (Common Package Orders), "全文檢索" (Full Text Search), and "本次就診記錄" (Current Visit Record). The "本次就診記錄" section shows "本次就診內容: 全部顯示 SOAP 診斷 處方 處置 掛號 排程 身分 就診記錄 帳務 PDF 健保藥歷 雲端病歷 他院病歷 轉診平台 溝通平台 跨院重複". At the bottom, there is a "病人就醫資訊" (Patient Medical Information) section with a list of display items: "顯示項目: 基本檢查 過敏史 重大傷病卡 特療行為 累積報告 診斷處方 回診處應記錄 雲端病歷 肝炎篩檢查詢 NIIS疫苗查詢 門診計劃治療執行記錄". The Windows taskbar at the bottom shows the date and time as "下午 03:18 2022/10/6".



醫師診間作業

Fibrosis-4 (FIB-4) Calculator

SOAP 陳曉峰 (M, 1947/04/30, 75y5m) 1480380 22102601079 2022/10/12 05診 上午 總院區 內科部 消化系 曾岱宗 11100 登入者:(703690) 曾岱宗

其他功能 個人查驗 操作手冊 說明 科部專用

人數 0 / 49

1480380 高 重 血 驗 前回 調劑 掛號 存檔

10/1公費流感疫苗開打，個案已符合公費接種對象，各醫...
本下載特定地區旅遊及接觸史，請直鍵係雲端病歷或VPN...

初診 巡單 Objective 巡單

20221005 傳洗滌報
20221005 過敏
20221005 臺卡
20221005 紙尿
20221005 診斷書
20220330 就診資料顯示
20210317 症狀表紙
20200303 臺卡申請
20190228 家族史體圖
20181228 處置紀錄
20181228 調劑紙卡病歷
基本檢查
基本檢查(診療行為)
小兒按節
B1案件
醫院病歷
20221005 健保病歷
20220330 雲端病歷
20220330 門診診斷編碼指引
20210922 門診化驗前評估紀錄
20210317 臨床試驗同意書
轉診(轉H)
轉入轉診單
20210929 手術同意書
20210324 同意書入口
20200925 SDM
病人自主紀錄
B-C型肝炎篩檢查詢
COPD篩檢表單
特殊計算
免疫螢光染色報告(皮膚部)
輕中度鎮靜管恢復記錄
兒童Chloral Hydrate 鎮靜評估記錄
耳鼻喉部內視鏡音功能檢查報告
顯微顯像初診特殊檢查表
顯微顯像初診特殊檢查表
牙科病診察記錄
侵入性處置單鎮靜記錄(限一)

Plan 套餐 套餐 課程 其他 藥品商品名 劑 頻 速 天

預 醫令名稱 量 \$ 免

注意此病人之所有報告資訊並未完全回傳，請查詢檢驗資料請重新點選病人，代碼表下載時間 11.1766545秒

28°C 多雲 下午 03:14 2022/10/6

← 特殊計算



醫師診間作業

Fibrosis-4 (FIB-4) Calculator

1480380 陳曉鐘

診間 2022/10/12 總院區 內上-05 22T02601079

2022/10/12 大於今日，僅供預開醫令，不可執行

SOAP

相關計算資料填寫	相關生理數值計算
年齡: 75 歲	生長曲線計算 (年齡, 性別, 身高, 體重)
性別: <input checked="" type="radio"/> 男性 <input type="radio"/> 女性	計算 HeightPercentile 值: WeightPercentile 值:
身高: 161 公分	BSA與BMI計算 (身高, 體重)
體重: 58 公斤	計算 BSA 值: BMI 值:
CRE(肌酸酐): mg/dL	CRE檢驗結果eGFR值計算 (年齡, 性別, CRE)
若要調整AKD基礎腎功能	計算 eGFR(估計腎絲球過濾速率)值:
1.填寫CRE	急性腎病(AKD)
2.eGFR計算	計算
3.AKD計算	肝纖維化指標 (FIB-4): 含Age, AST, ALT, PLT · 因治療或疾病影響PLT數值時不適用
	計算

鎖屏回報

版本: National Taiwan University Hospital All Right(s) Reserved.

網頁載入完成

1年內:
AST,
ALT,
PLT



醫師診間作業

Fibrosis-4 (FIB-4) Calculator

6016317 陳瑞龍 未進診間 2022/10/12 總院區 內-上-05 22T02601154

詳細 修改 更新 病歷 SOAP

相關生理數值計算

年齡: 75 歲
性別: 男性 女性
身高: 159 公分
體重: 49 公斤
CRE(肌酸酐): 0.9 mg/dL

若要調整AKD基礎腎功能
1.填寫CRE
2.eGFR計算
3.AKD計算

生長曲線計算 (年齡,性別,身高,體重)
計算 HeightPercentile 值: WeightPercentile 值:

BSA與BMI計算 (身高,體重)
計算 BSA 值: BMI 值:

CRE檢驗結果eGFR值計算 (年齡,性別,CRE) ⓘ
計算 eGFR(估計腎絲球過濾速率)值: 87.4

急性腎病(AKD) ⓘ
計算

肝纖維化指標 (FIB-4): 含Age, AST, ALT, PLT · 因治療或疾病影響PLT數值時不適用
計算 FIB-4: 2.44

AST=22, 2022/10/04
ALT=14, 2022/10/04
PLT=181, 2022/10/04

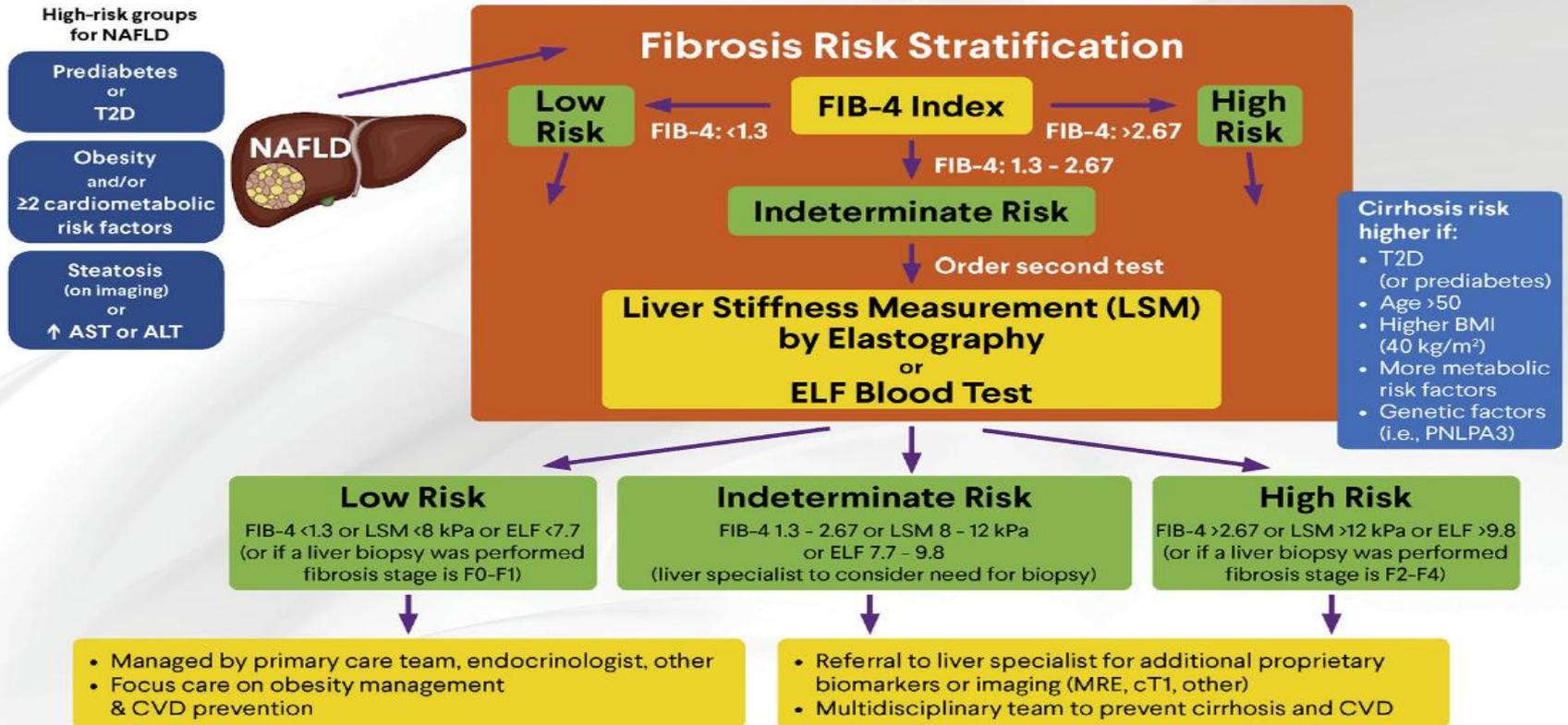
錯誤回報 版本: National Taiwan University Hospital All Right(s) Reserved

網頁載入完成

下午 03:46 2022/10/6



Cirrhosis Prevention in NAFLD



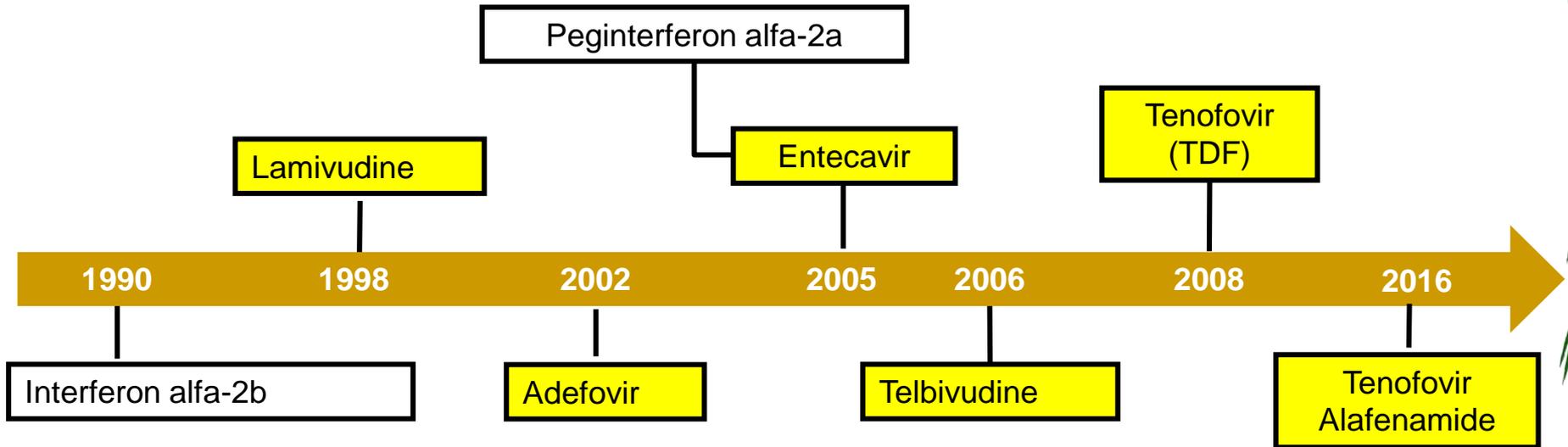


B型肝炎誰需要接受治療？

- ◆ 血清病毒濃度高
- ◆ 反覆發炎與修復：血清ALT異常
- ◆ 肝臟纖維化較嚴重：發炎越久，病程越嚴重
- ◆ 有機會自我免疫控制改善：觀察3~6個月



抗病毒藥物的演進



IFN has mainly immune modulatory effects and weak direct antiviral effects.

Nucleos(t)ide analogues (NUCs) have direct antiviral effects only.



慢性B型肝炎之治療目標

- ◆ 清除/壓抑病毒
 - * 減少致病原
 - * 減少傳染性
- ◆ 減少肝發炎壞死
 - * 肝炎緩解（逆轉肝纖維化）
 - * 預防肝衰竭
- ◆ 遏止病程進展
 - * 減少急性發作，肝硬化和肝細胞癌
- ◆ 改善存活率



慢性B型肝炎之治療選擇

- ◆ 傳統型干擾素
- ◆ 長效型干擾素(Peginterferon alfa-2a)
 - ◆ 佩格西施(Pegasys)
- ◆ 干安能 (lamivudine)
- ◆ 干適能 (adefovir dipivoxil)
- ◆ 貝樂克 (entecavir)
- ◆ 喜必福 (telbivudine)
- ◆ 惠立妥 (Tenofovir disoproxil fumarate, TDF)
- ◆ 韋立得 (Tenofovir alafenamide, TAF)



抗病毒藥物的特性比較(1)

Treatment	Preferred	Notes
Entecavir	Yes	High potency, high genetic barrier to resistance
Tenofovir Alafenamide (TAF)	Yes	High potency, high genetic barrier to resistance, lower risk of kidney and bone adverse effects
Tenofovir (TDF)	Yes	High potency, high genetic barrier to resistance
PegIFN	Yes	Less safe in patients with cirrhosis, contraindicated in patients with decompensated cirrhosis
Adefovir	No	Low genetic barrier to resistance
Lamivudine	No	Low genetic barrier to resistance
Telbivudine	No	Low genetic barrier to resistance

Terrault. Hepatology. 2018;67:1560. www.aasld.org.
EASL. J Hepatol. 2017;67:370.



抗病毒藥物的特性比較(2)

Comparative Measure	ETV	TAF	TDF
Dose	0.5 mg/day	25 mg/day	300 mg/day
Presence of LAM resistance	Increase dose	Active	Active
Anticipated pregnancy	Pregnancy Category C	No human data in pregnancy	Pregnancy Category B
Renal disease	Decrease dose if CrCl < 50 mL/min	Decrease dose is not require	Decrease dose if CrCl < 50 mL/min
Bone disease	Recommended	Recommended	Recommended



短期治療的療效指標與比較





第一線抗病毒藥物療效比較

HBeAg Positive	Peg-IFN*	Entecavir [†]	Tenofovir Disoproxil Fumarate [†]	Tenofovir Alafenamide [‡]
% HBV-DNA suppression (cutoff to define HBV-DNA suppression) [§]	30-42 (<2,000-40,000 IU/mL) 8-14 (<80 IU/mL)	61 (<50-60 IU/mL)	76 (<60 IU/mL)	73 (<29 IU/mL)
% HBeAg loss	32-36	22-25	—	22
% HBeAg seroconversion	29-36	21-22	21	18
% Normalization ALT	34-52	68-81	68	—
% HBsAg loss	2-7 11 (at 3 years posttreatment)	4-5	8	1
HBeAg Negative	Peg-IFN	Entecavir	Tenofovir Disoproxil Fumarate [†]	Tenofovir Alafenamide [‡]
% HBV-DNA suppression (cutoff to define HBV-DNA suppression)	43 (<4,000 IU/mL) 19 (<80 IU/mL)	90-91 (<50-60 IU/mL)	93 (<60 U/mL)	90 (<29 IU/mL)
% Normalization ALT [¶]	59	78-88	76	81
% HBsAg loss	4 6 (at 3 years posttreatment)	0-1	0	<1



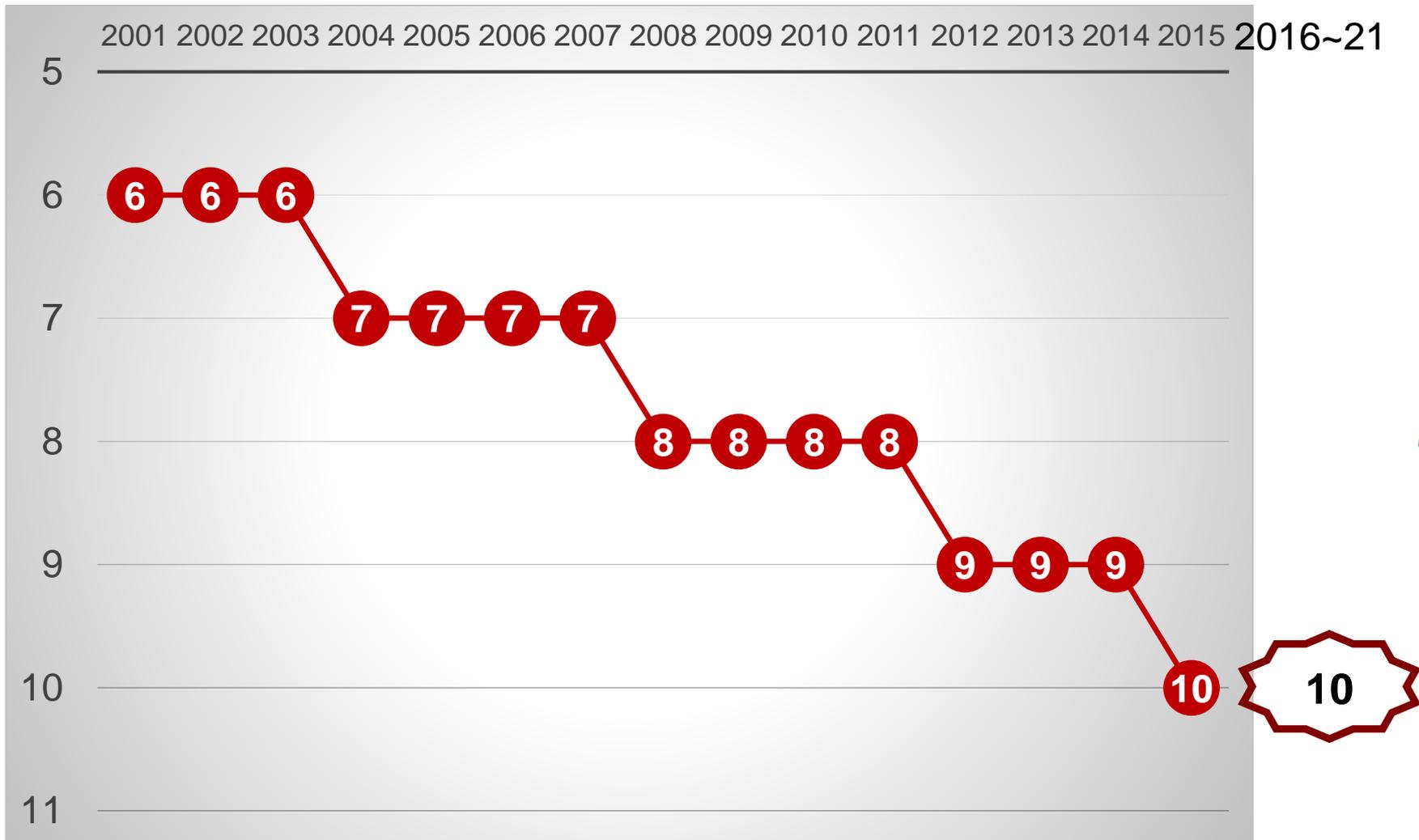
長期治療的好處





國人十大死因：慢性肝病排名逐年下降

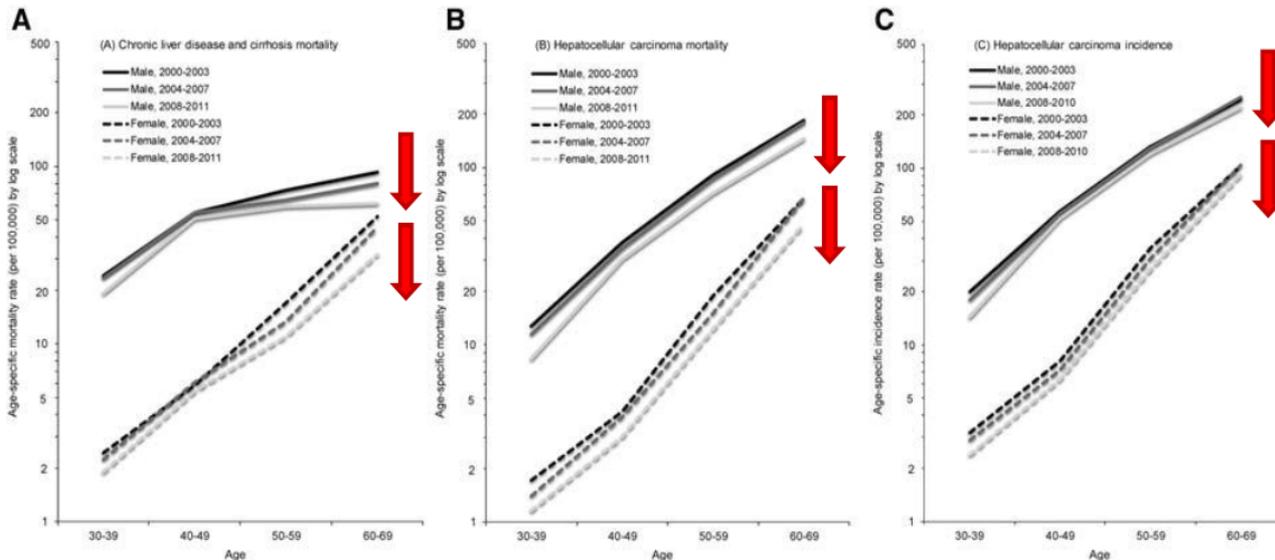
十大死因排名





國內健保給付治療B肝之長期療效：全國資料

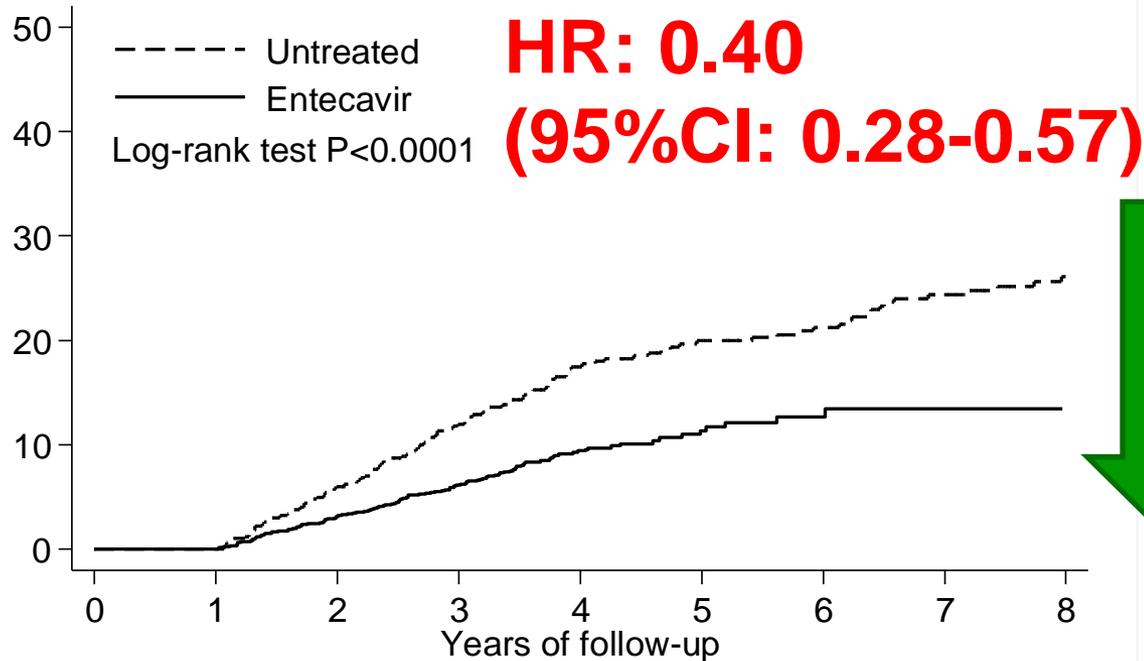
Age-sex-specific mortality and incidence rates before and after the launch of chronic viral hepatitis therapy program since October 2003 in Taiwan



Year	CLD Mortality	HCC Mortality	HCC Incidence
2000-2003	1.00 (referent)	1.00 (referent)	1.00 (referent)
2004-2007	0.92 (0.90-0.94)	0.95 (0.93-0.97)	0.98 (0.96-0.99)
2008-2011	0.78 (0.76-0.80)	0.76 (0.75-0.78)	0.86 (0.85-0.88)



長期抗病毒藥物治療降低6成肝硬化患者之肝癌發生率：多中心觀察



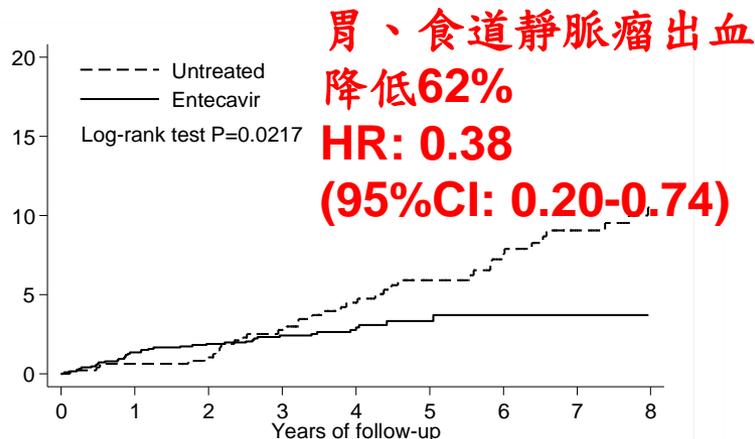
60%

Number at risk

Untreated	503	503	464	392	320	276	240	193	161
Entecavir	1315	1315	1274	1030	640	246	118	37	4

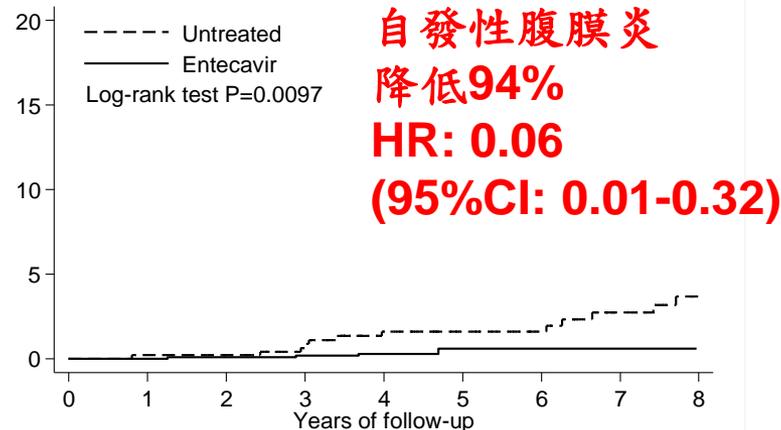


長期抗病毒藥物治療降低肝硬化 併發症及死亡率



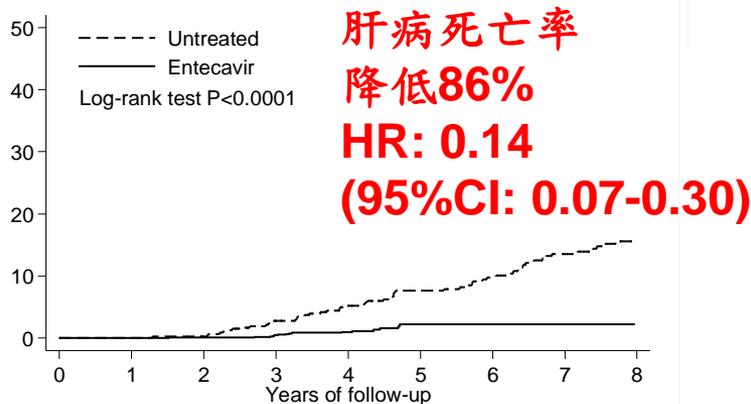
Number at risk

Untreated	489	486	473	419	352	307	269	212	175
Entecavir	1276	1259	1246	1021	661	258	125	38	3



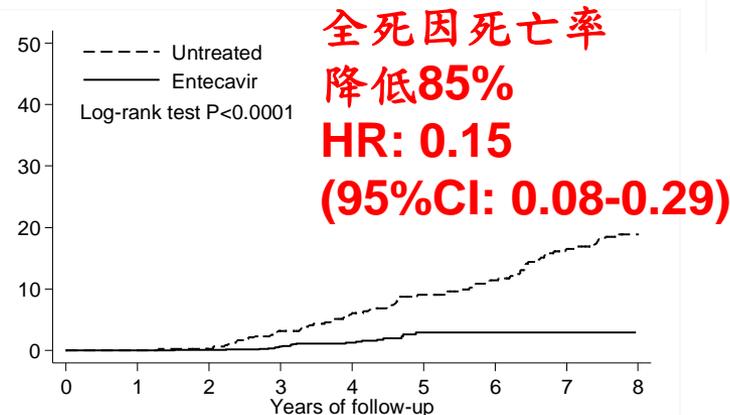
Number at risk

Untreated	503	502	492	433	366	323	282	225	188
Entecavir	1313	1313	1305	1078	701	274	137	44	4



Number at risk

Untreated	503	503	492	435	368	323	282	226	188
Entecavir	1315	1315	1308	1081	703	276	137	44	4



Number at risk

Untreated	503	503	492	435	368	323	282	226	188
Entecavir	1315	1315	1308	1081	703	276	137	44	4



2003~2022

B型肝炎健保給付





台灣B肝健保給付里程碑

2008.08

- 給付新一代B肝口服抗病毒藥物

2009.11

- 口服藥物給付18個月改為36個月
- DNA取代biopsy



台灣B肝健保給付里程碑

2010.07

- 肝硬化B肝患者終生給付口服藥物
- 非肝硬化B肝患者停藥復發可給付再治療一次

2017.01

- e抗原陽性病患取消口服藥物3年限制，治療至e抗原轉陰
- 針劑干擾素治療由6個月延長為12個月
- 非肝硬化B肝患者停藥復發，不限制再治療次數



B肝 健保給付大躍進

---與亞太治療指引接軌

給付時間

一年

三年

不以時間為限

給付次數

初次治療

可再次治療

不限次數 再治療



Reimbursement of CHB treatment in Taiwan (2021)



e抗原陽性 HBeAg(+)

- HBsAg(+)>6個月 或 IgM anti-HBc(-)
- HBeAg(+)>3個月
- ALT \geq 5倍ULN或 2倍 \leq ALT \leq 5倍 ULN且HBVDNA \geq 20,000IU/mL 或肝組織切片 HBeAg(+)*
- ALT \geq 1倍 ULN(>3個月),且 纖維化=F3, 且 HBV DNA > 20,000 IU/mL 或 肝組織切片 HBeAg(+)



e抗原陰性 HBeAg(-)

- HBsAg(+)>6個月 或
- IgM anti-HBc(-)
- HBeAg(-)>3個月
- ALT > 2倍ULN(半年有兩次以上, 每次間隔三個月) 且HBVDNA > 2,000IU/mL 或 肝組織切片 HBeAg(+)*
- ALT \geq 1倍 ULN(>3個月),且 纖維化=F3, 且 HBV DNA > 20,000 IU/mL 或 肝組織切片 HBeAg(+)



長期用藥

1. 肝硬化併門脈高壓, 測得到HBV DNA
2. 非肝臟之器官移植後, B型肝炎發作者
3. 接受癌症化學療法中, B型肝炎發作者
4. 肝癌病患並接受根除性治療病患且測得到HBV DNA



短期用藥

1. 免疫抑制藥物治療中B肝發作 (HBsAg+, 或 HBsAg-/anti-HBc(+)), 開始給付使用至免疫抑制劑停用後6個月



預防用藥

1. 接受肝臟移植者或非肝臟之器官移植者, 異體造血幹細胞移植者 (HBsAg+或HBsAg-/anti-HBc+)可預防性使用
2. 接受癌症化學療法, 可於化學療法前1週開始給付使用, 直至化學療法結束後6個月 (HBsAg+或HBsAg-/anti-HBc+)
3. 使用免疫抑制藥物 (Rituximab, Anthracycline, prednisolone \geq 20mg/day > 4wks), 前一週開始使用, 直至治療結束後6個月 (HBsAg+)



產生抗藥株 的病患

經使用經使用 lamivudine 100mg、entecavir 0.5mg或 1.0mg、telbivudine治療或預防B型肝炎發作出現抗藥株(指於治療中一旦HBV DNA從治療期間之最低值上升超過一個對數值 (1 log IU/mL)



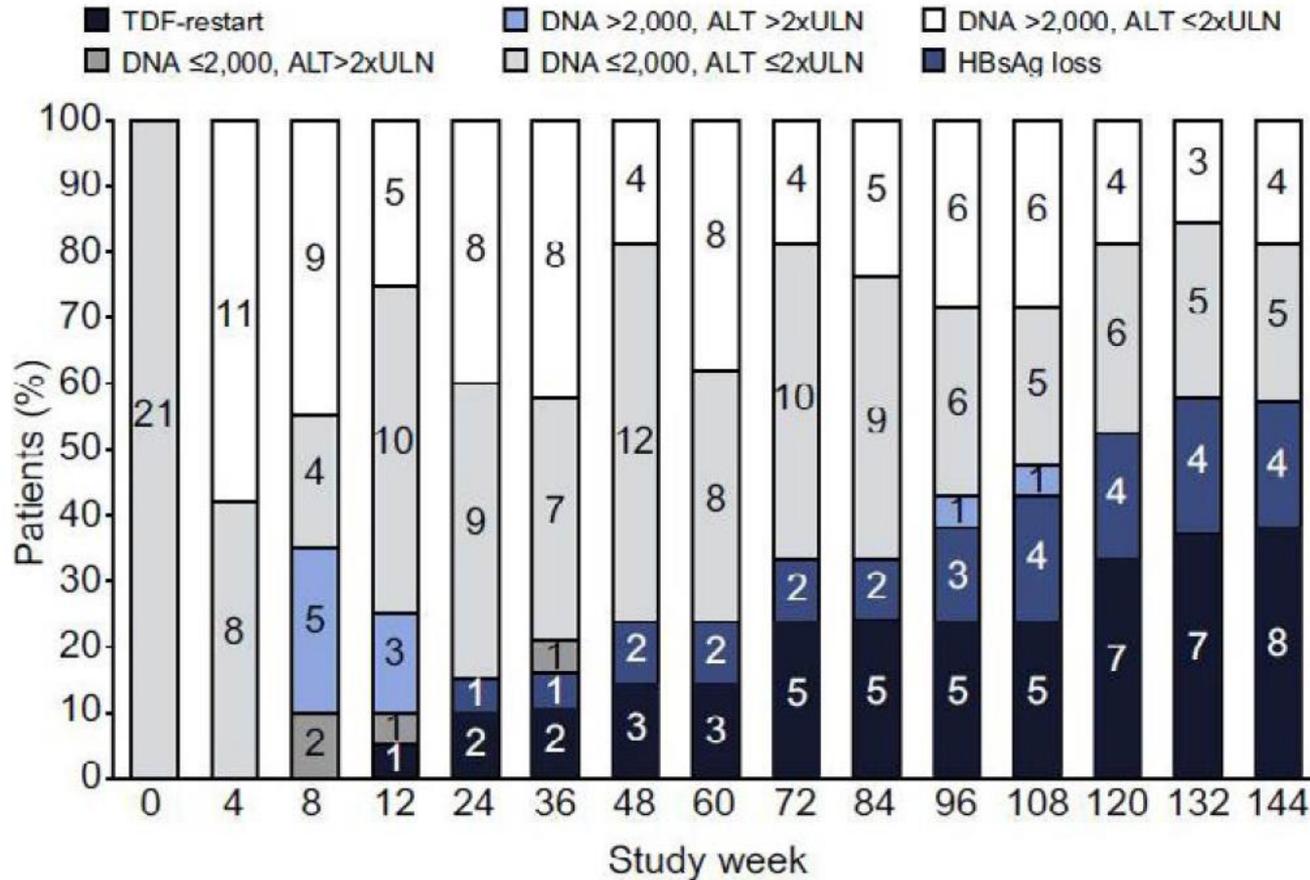
B型肝炎患者達成治療目標時，可以考慮停止藥物治療

停止藥物治療準則：

- HBEAG POSITIVE
- HBEAG NEGATIVE
- LIVER CIRRHOSIS
- SPECIAL POPULATIONS



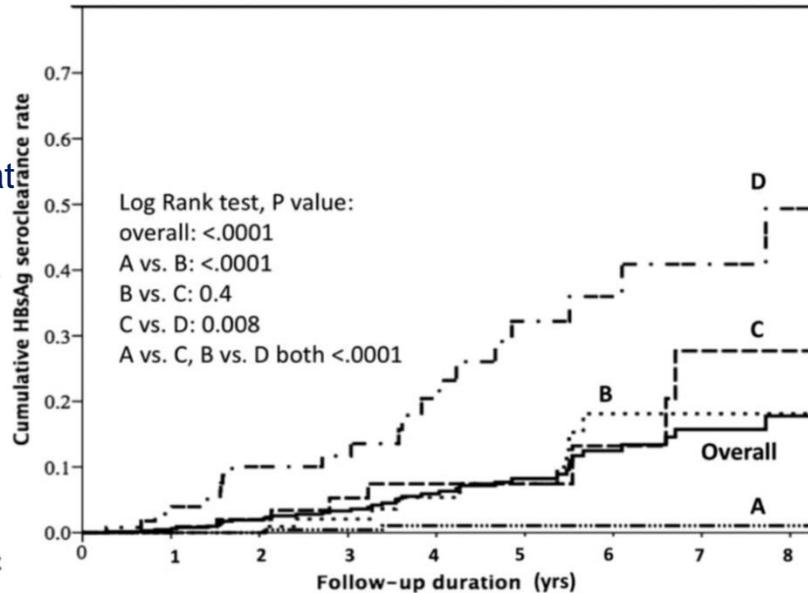
血清HBV DNA, ALT, 和HBsAg變化以及TDF再治療： 停藥後144週觀察





停止藥物治療的臨床觀察： HBeAg-Negative CHB

A: CR, retreat
B: CR, not retreat
C: VR, no CR
D: no VR, no CR



**Annual HBsAg loss
cumulative incidence:**

DC group: 1.78%.

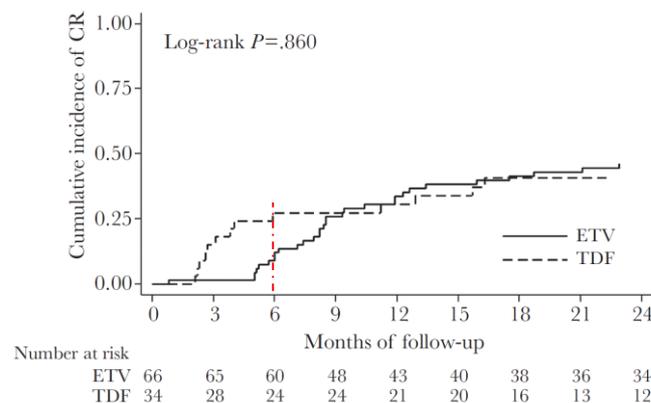
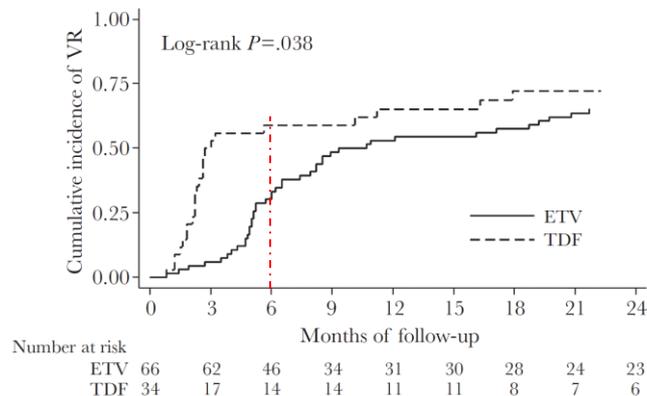
Continue group: 0.15%

Overall		691	595	472	351	237	150	101	61	31
A	CR+ reTx	269	262	226	179	126	77	47	29	13
B	CR+ reTx-	150	135	107	77	49	36	25	15	9
C	CR- VR+	128	109	76	47	33	17	15	8	6
D	CR- VR-	144	89	63	48	29	20	14	9	3

- The incidence of HBsAg seroclearance after stopping NUC was much higher than that during therapy
- Higher incidence of HBsAg clearance in patients with clinical relapse who remained untreated than those who received retreatment



停止口服藥物後，須監測B型肝炎復發



Relapse type, Time after EOT	ETV, % (95% CI)	TDF, % (95% CI)	P
VR			
3 mo	6.1 (2.3-15.4%)	52.9 (37.5-70.2)	<0.001
6 mo	33.3 (23.4-46.1)	58.8 (43.1-75.2)	0.014
12 mo	53.0 (41.6-65.4)	65.2 (49.3-80.5)	0.248
CR			
3 mo	1.5 (0.2-10.3)	15.2 (6.6-32.6)	0.007
6 mo	12.1 (6.3-22.8)	27.3 (15.2-45.9)	0.060
12 mo	33.7 (23.6-46.5)	30.6 (17.8-49.4)	0.877



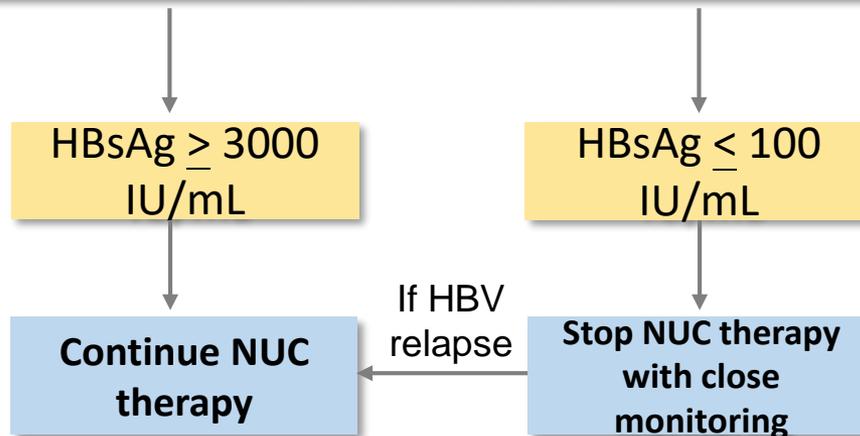
B型肝炎患者完成治療後，
須監測與治療B型肝炎復發





Stopping rules for CHB patients base on EOT HBsAg level

Patient undergoing NUC therapy with HBV DNA undetectable



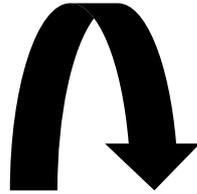
Patients considered to have a lower risk of virologic and biochemical relapses:

- 1) HBsAg levels at the time of stopping treatment, e.g., < 100–150 IU/mL**
- 2) Longer consolidated treatment duration**
- 3) Lower HBV DNA at the time of treatment initiation**



Close Monitoring for Non-cirrhotic HBeAg-Negative Patients is Highly Recommended

Monitoring Plan for HBeAg(-)



Testing and Monitoring

Under NUCs, HBeAg(-) undetectable
HBV DNA, ALT ≤ ULN

Consolidation therapy

ALT & HBV DNA monthly for 3 months,
Every 3 months until month 12*

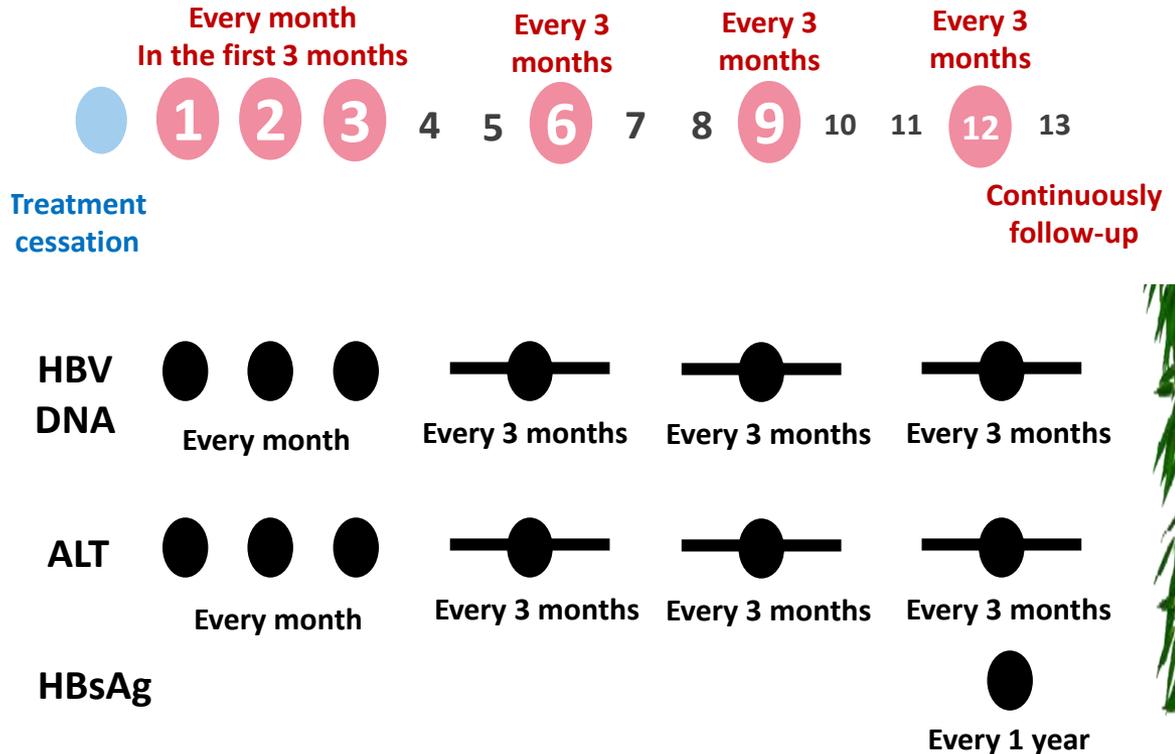
**Type of NUC could affect
monitoring intervals*

**Harmful
Relapse**

Re-treatment
See indication for retreatment

**Durable
Response**

ALT & HBV DNA every 3-6 months,
HBsAg every 12 months, HCC
surveillance





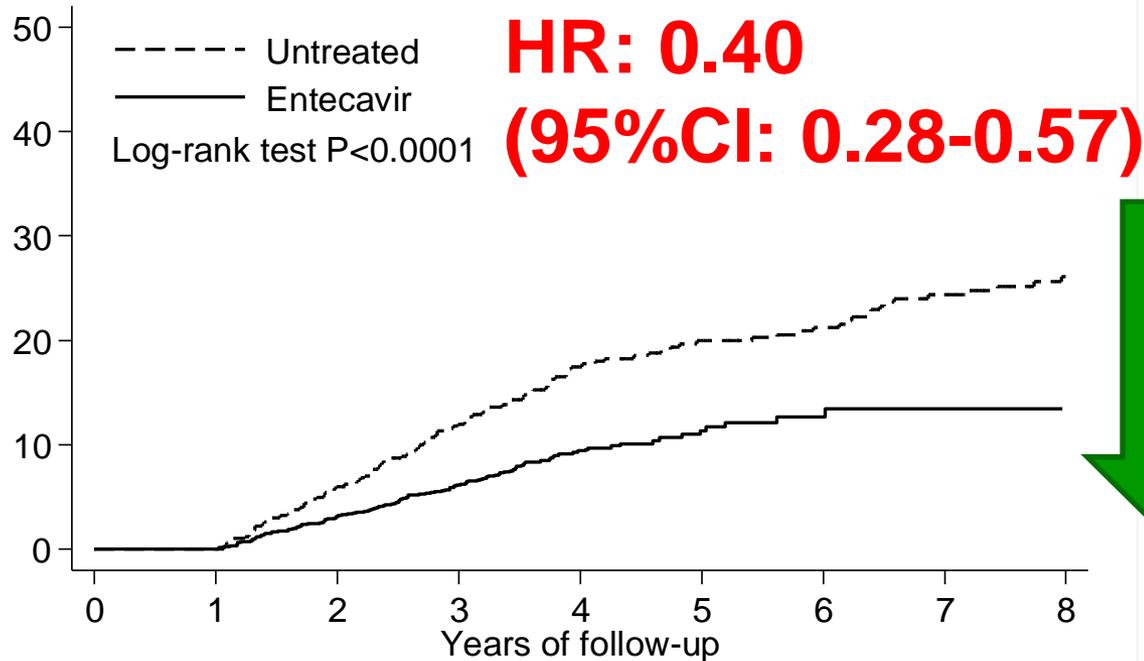
長期治療可以減少但無法
完全避免肝細胞癌發生



接受治療患者需持續監測
B型肝炎患者發生肝細胞癌風
險之預測標誌



長期抗病毒藥物治療降低6成肝硬化患者之肝癌發生率：多中心觀察



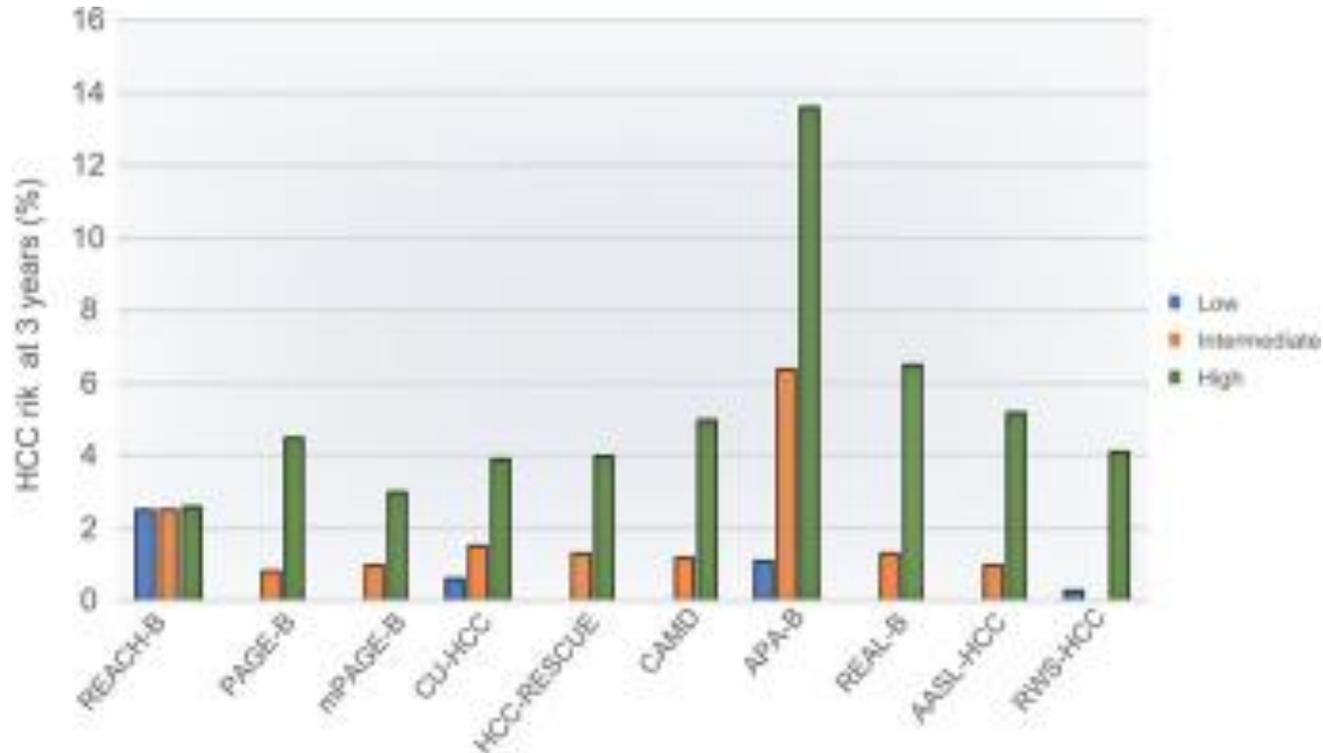
60%

Number at risk

Untreated	503	503	464	392	320	276	240	193	161
Entecavir	1315	1315	1274	1030	640	246	118	37	4



Risk of HCC in CHB patients receiving NUC



These models could help identify a low-risk subset of patients on antiviral treatment who could be excluded from HCC surveillance.



B肝高病毒濃度孕婦使用 抗病毒藥物預防母嬰B型 肝炎傳染





Antiviral Therapy During the Third Trimester can Reduce MTCT of HBV

- **TDF is Reimbursed in Pregnant Women in Taiwan Since Feb. 1, 2018:**

血清HBV DNA $\geq 10^6$ IU/mL 之懷孕者，可於懷孕滿27 週後開始給付使用telbivudine 或tenofovir，直至產後4 週。

- **HBIG can be Applied to all Pregnant Women with HBsAg Carriage in Taiwan Since July 2019**
- **母親HBsAg陽性幼兒滿12個月可抽血檢驗，若anti-HBs(-) and HBsAg (-)，可以免費追加一劑疫苗**

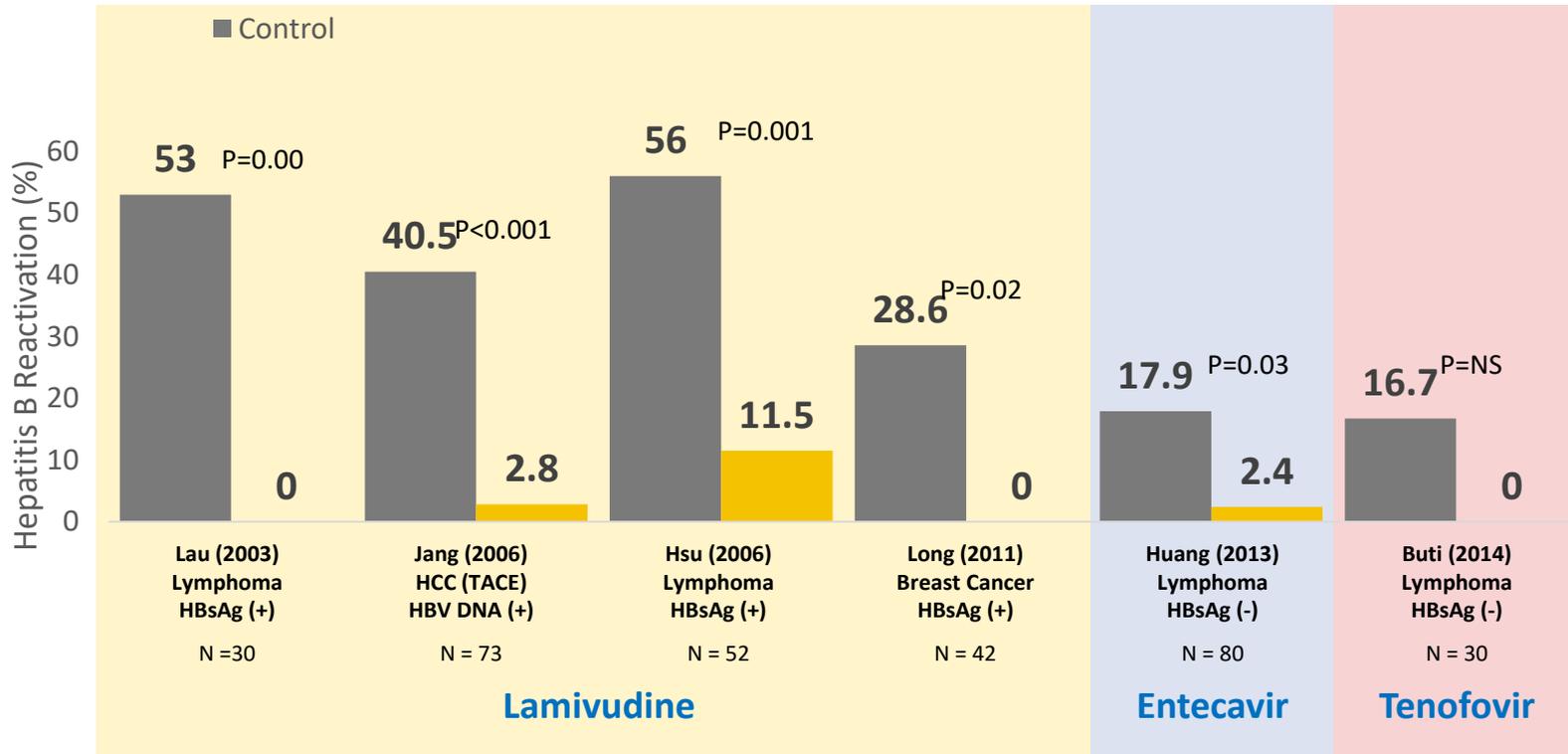


免疫抑制患者接受治療風 險評估與預防B型肝炎復發



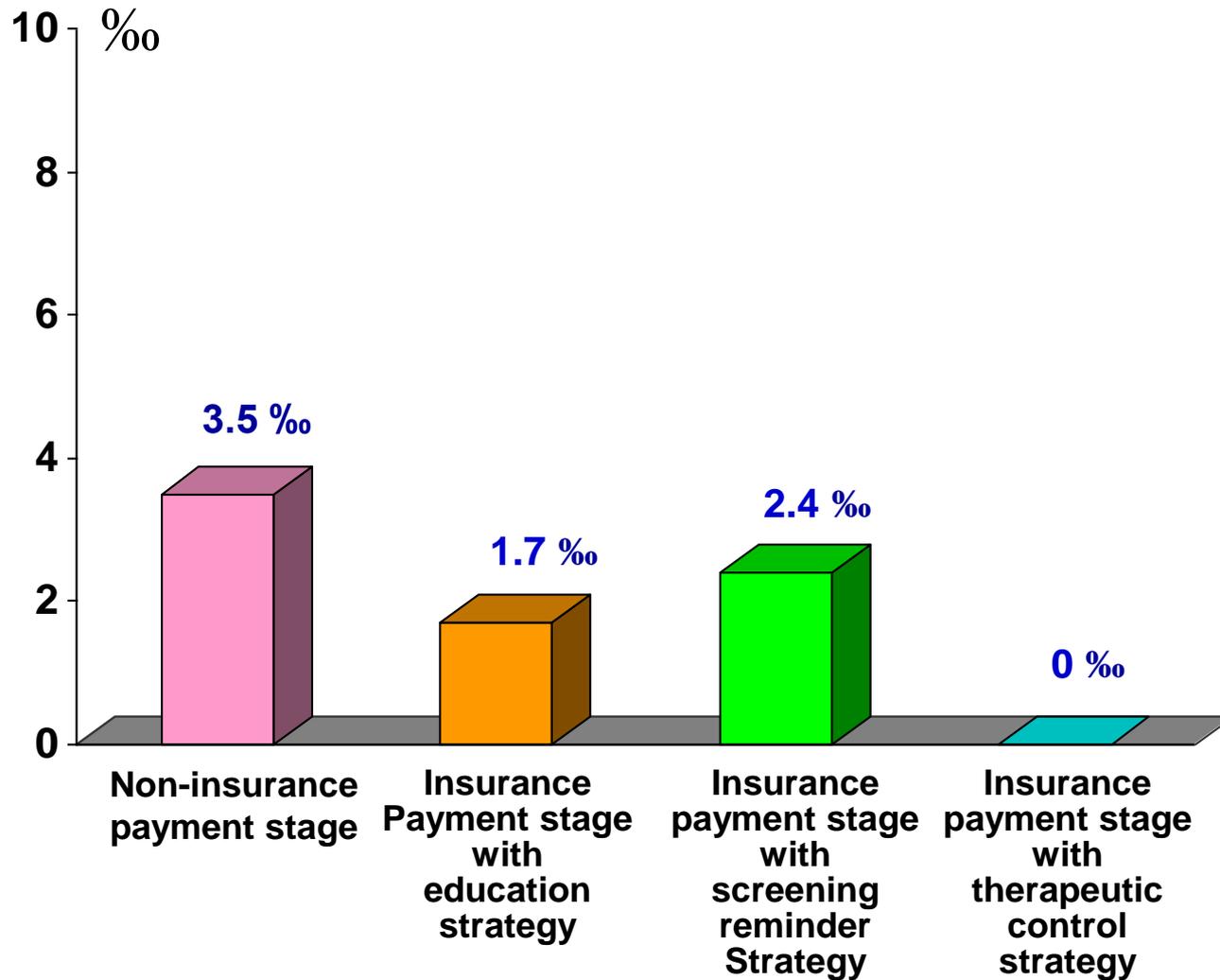


Prophylactic antiviral therapy significantly decreased HBVr





Hepatitis B-related mortality



Hepatitis B-related mortality rate in cancer patients receiving chemotherapy

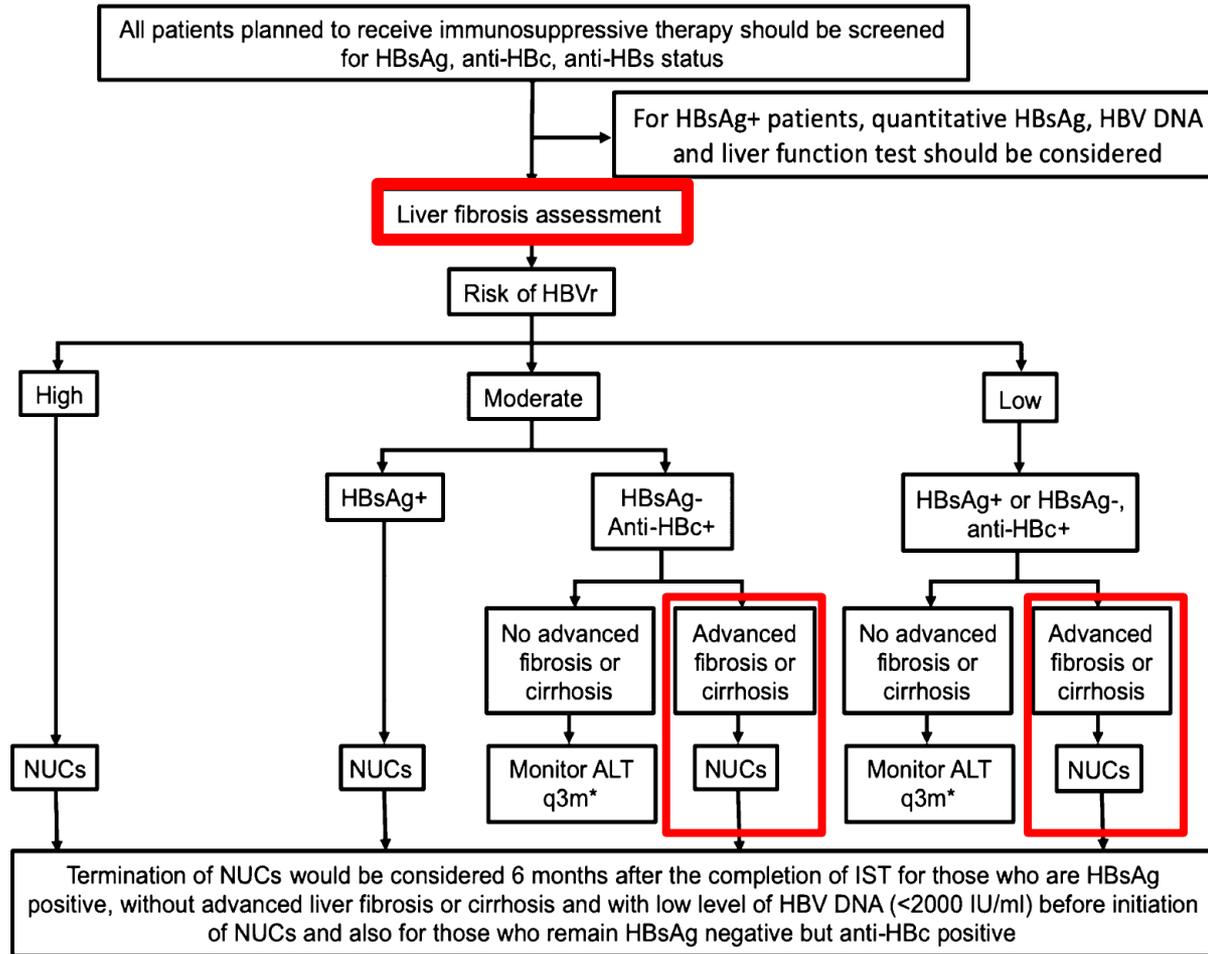


HBV reactivation risk (APASL 2021)

Risk Level	HBsAg (+)	HBsAg (-) / anti-HBc (+)
High (>10%)	<p>Anti-CD20 monoclonal antibodies: Rituximab, Ofatumumab, Obinutuzumab</p> <p>Steroid (high dose) ≥ 20 mg/day for ≥ 4 weeks</p> <p>Anti-TNF agents with higher potency: Adalimumab, Infliximab, Golimumab, Certolizumab</p> <p>Anthracyclines</p> <p>Hematopoietic stem cell transplantation (both allogeneic and autologous)</p> <p>DAA for HBV/HCV coinfection (high risk in meta-analysis and prospective study), except non-cirrhotics with HBsAg < 10 IU/ml</p> <p>Immune Checkpoint inhibitors (moderate to high risk):</p> <p>Anti-PD-1: nivolumab, pembrolizumab</p> <p>Anti-PD-L1: atezolizumab</p> <p>Anti-CTLA-4: ipilimumab</p> <p>Tyrosine kinase inhibitors (moderate-to-high): Imatinib, Nilotinib, Dasatinib, Erlotinib, Gefitinib, Osimertinib, Afatinib</p>	<p>Anti-CD20 monoclonal antibodies: Rituximab, Ofatumumab, Obinutuzumab</p> <p>Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation</p> <div style="border: 2px solid red; padding: 5px; margin: 10px 0;"> <p>Abatacept with anti-HBs titer ≤ 100 mIU/mL</p> <p>Chen MH, et al. Ann Rheum Dis. 2021 Jun 29;annrheumdis-2021-220774</p> </div> <div style="border: 2px solid red; padding: 5px; margin: 10px 0;"> <p>Steroid ≥ 20 mg/daily</p> <p>Wong GL, et al. J Hepatol. 2020;72(1):57-66.</p> </div>
Moderate (1-10%)	<p>Cytotoxic chemotherapy (except anthracyclines)</p> <p>Anti-TNF agents with lower potency: Etanercept</p> <p>Steroid (median dose): 10–20 mg/day for ≥ 4 weeks</p> <p>Proteasome inhibitor: Bortezomib Ustekinumab</p>	<p>Anthracyclines</p> <p>Autologous hematopoietic stem cell transplantation</p> <p>Anti-TNF agents with higher potency: Adalimumab, Infliximab, Golimumab, Certolizumab</p> <p>Proteasome inhibitor: Bortezomib Ustekinumab</p>
Low (<1%)	<p>Methotrexate</p> <p>Azathioprine</p> <p>Steroid (low dose < 10 mg/day)</p> <p>DAA for HBV/HCV coinfection for non-cirrhotic patients with HBsAg < 10 IU/ml</p>	<p>Cytotoxic chemotherapy (except anthracyclines)</p> <p>Steroid (high dose) ≥ 20 mg/day</p> <p>Anti-TNF agents with lower potency: Etanercept</p> <p>Tyrosine kinase inhibitors Imatinib, Nilotinib, Dasatinib</p> <p>DAA for HCV</p>
Uncertain	<p>Abatacept, Tocilizumab, Ibrutinib, Alemtuzumab, Natalizumab, Ocrelizumab, Ibritumomab</p>	<p>Immune Checkpoint inhibitors</p> <p>Anti-PD-1: nivolumab, pembrolizumab</p> <p>Anti-PD-L1: atezolizumab</p> <p>Anti-CTLA-4: ipilimumab</p>



APASL practice guideline on HBV treatment upon immunosuppressive therapy





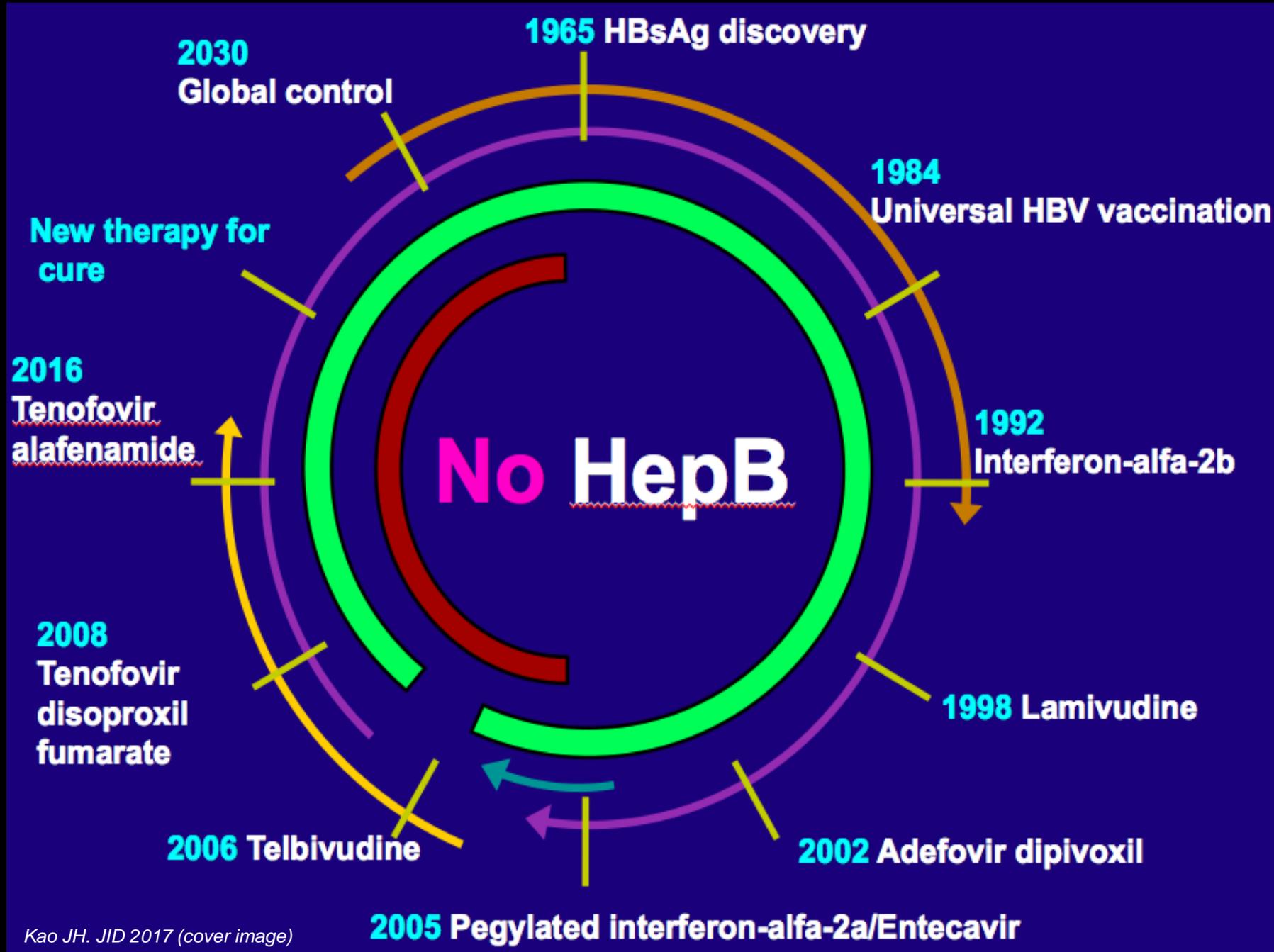
需積極接受治療的患者

- ◆ 慢性B型肝炎：
 - ALT 數值超過正常值上限2倍
- ◆ 代償良好之活動性肝硬化
- ◆ 代償失調之活動性肝硬化
- ◆ 40歲以上且肝切片顯示有顯著肝纖維化
- ◆ 器官(肝臟)移植前後
- ◆ 接受免疫抑制劑或化學藥物治療
 - 接受rituximab治療



結論及未來方向

- ◆ 慢性B型肝炎之治療仍有努力的空間
- ◆ 發展更有效的口服抗病毒藥物和免疫調節劑
- ◆ 合併療法是未來努力的方向，但最佳之處方尚待發掘
- ◆ 依宿主、病毒和肝病狀況訂做個人化療法



Kao JH. JID 2017 (cover image)



謝謝大家聆聽