

만성 B형 간염

동아대병원 소화기내과

백 양 현

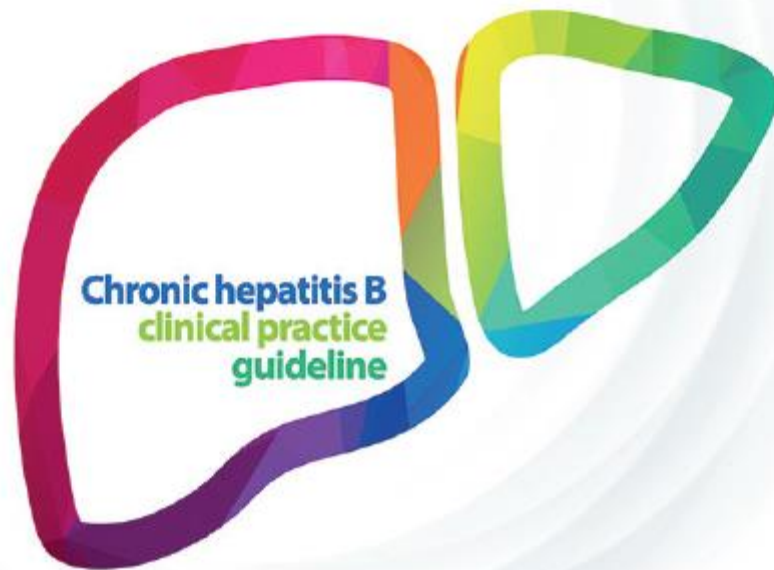


Donga-A University College of Medicine

Korean Association for
the Study of the Liver

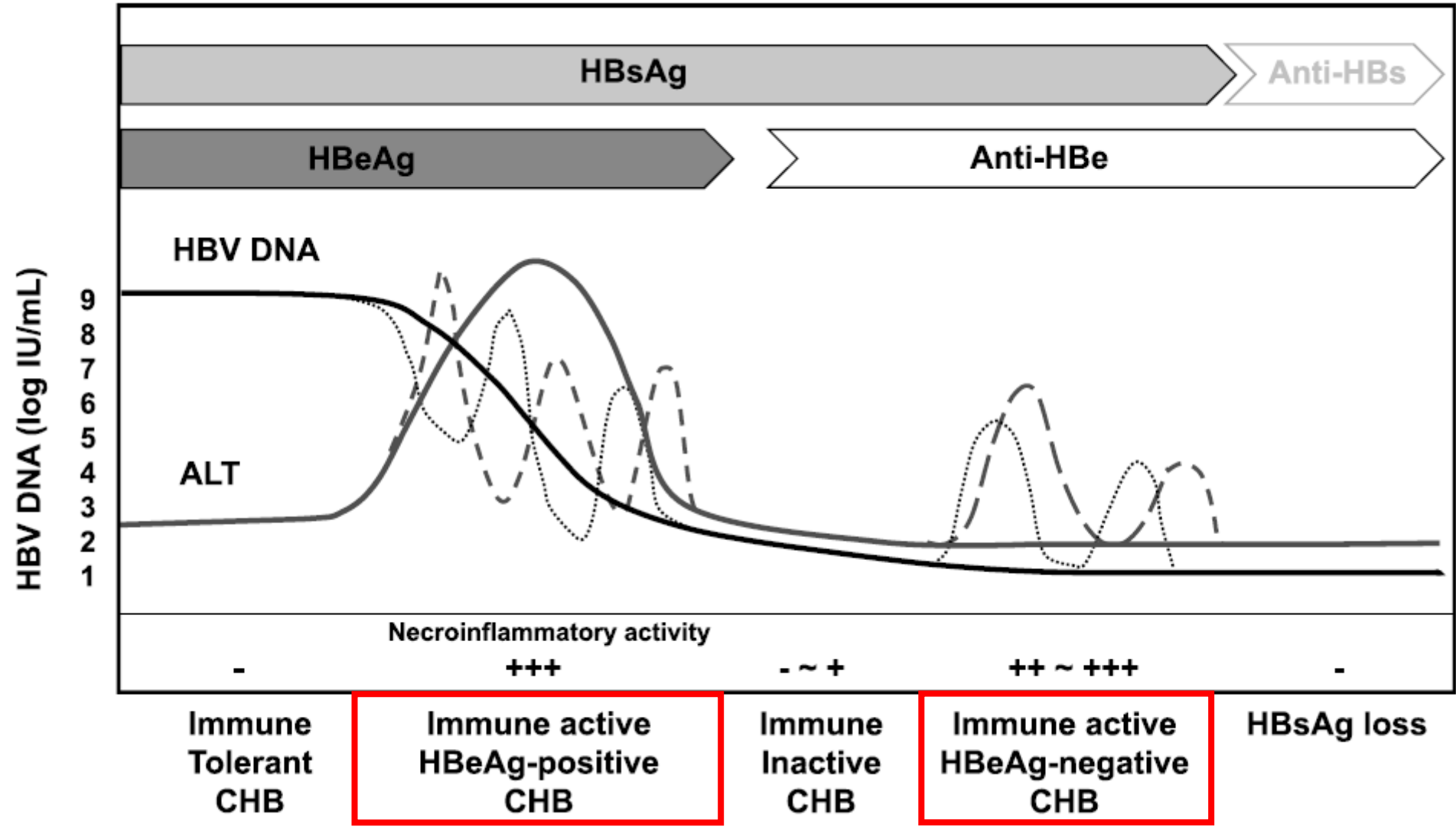
2018 대한간학회

만성 B형간염 진료 가이드라인



자연경과

Phases*	Serologic marker	ALT	HBV-DNA	Histologic activity [†]
만성 B형간염, 면역관용기 (CHB, immune tolerant phase):	HBeAg (+) Anti-HBe (-)	Persistently normal	Very high levels of viral replication (HBV DNA levels $\geq 10,000,000$ IU/mL)	None/Minimal
HBeAg 양성 만성 B형간염 면역활동기 (HBeAg-positive CHB, immune active phase)	HBeAg (+) may develop anti-HBe	Elevated (persistently or intermittently)	High levels of viral replication (HBV DNA levels $\geq 20,000$ IU/mL)	Moderate/severe
만성 B형간염, 면역비활동기 (CHB, immune inactive phase)	HBeAg (-) Anti-HBe (+)	Persistently normal	Low or undetectable HBV DNA (HBV DNA levels $< 2,000$ IU/mL)	Minimal
HBeAg 음성 만성 B형간염 면역활동기 (HBeAg-negative CHB, immune active phase)	HBeAg (-) Anti-HBe (+/-)	Elevated (persistently or intermittently)	Moderate to high levels of HBV replication (HBV DNA levels $\geq 2,000$ IU/mL)	Moderate/severe
HBsAg 소실기(HBsAg loss phase)	HBsAg (-) Anti-HBc (+) Anti-HBs (+/-)	Normal	Not detected	-



치료 적응증

HBsAg+ > 6 months

Assess

- Liver disease severity (include fibrosis assessment)
- Clinical phase (include HBeAg/anti-HBe, HBV DNA, AST/ALT)

Chronic hepatitis

- Treat if immune active phase
- Monitor if immune tolerant or immune inactive phase

Immune tolerant

- HBeAg+
- Very high HBV DNA*
- ALT <ULN†
- No significant fibrosis or inflammation on non-invasive tests or liver biopsy

Monitor

Immune active

- HBeAg+ or HBeAg-
- Elevated HBV DNA‡
- ALT ≥ 2XULN or significant fibrosis or inflammation on non-invasive tests or liver biopsy

Treat

Immune inactive

- HBeAg-/anti-HBe+
- Low-level HBV DNA (<2,000 IU/mL)
- ALT <ULN
- No significant fibrosis or inflammation on non-invasive tests or liver biopsy

Monitor

Compensated cirrhosis

- Treat if serum HBV DNA is elevated (≥ 2,000 IU/ml)
- Consider treatment even if serum HBV DNA shows low-level viremia (<2,000 IU/ml)

Treat

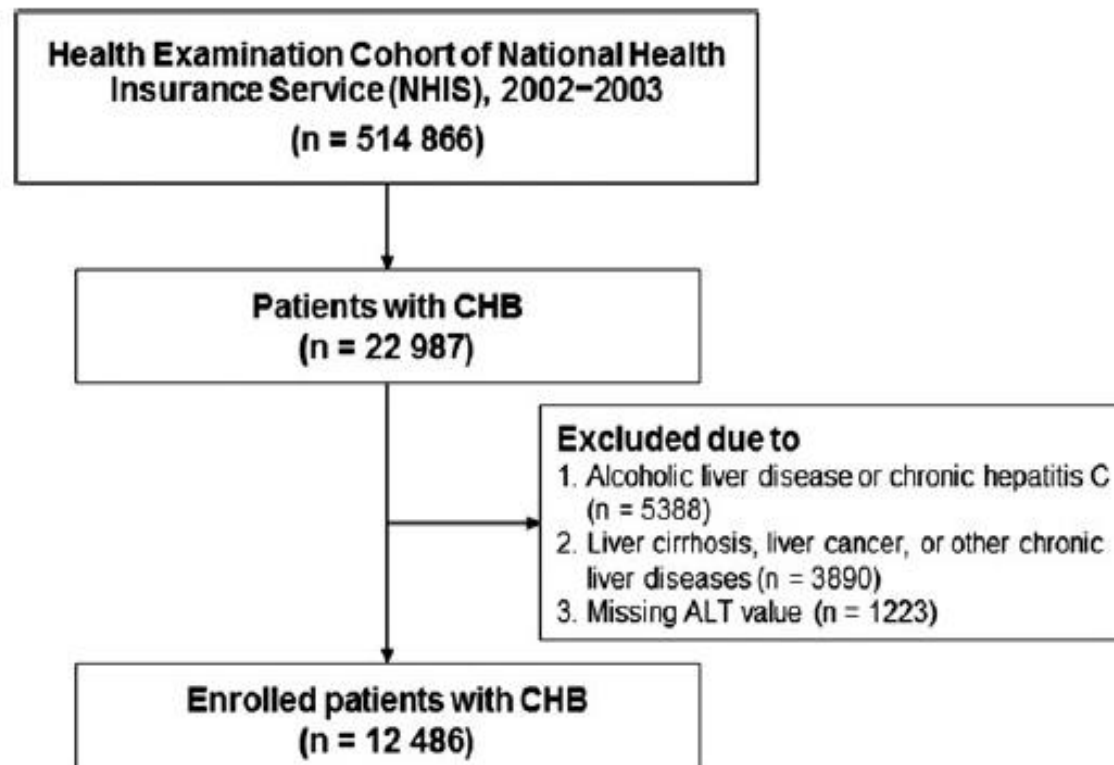
Decompensated cirrhosis

- Treat if serum HBV DNA is detected
- Consider liver transplantation

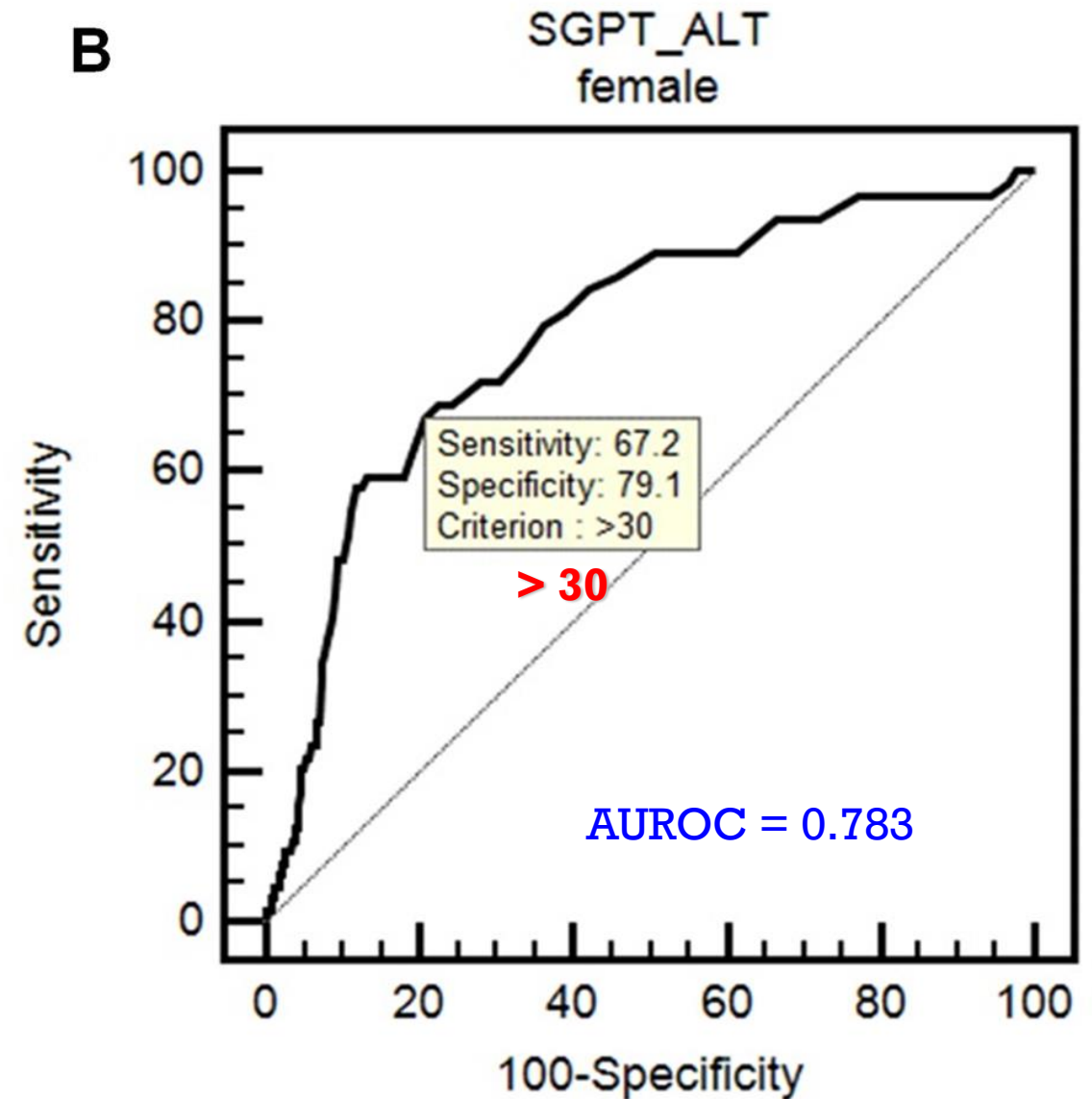
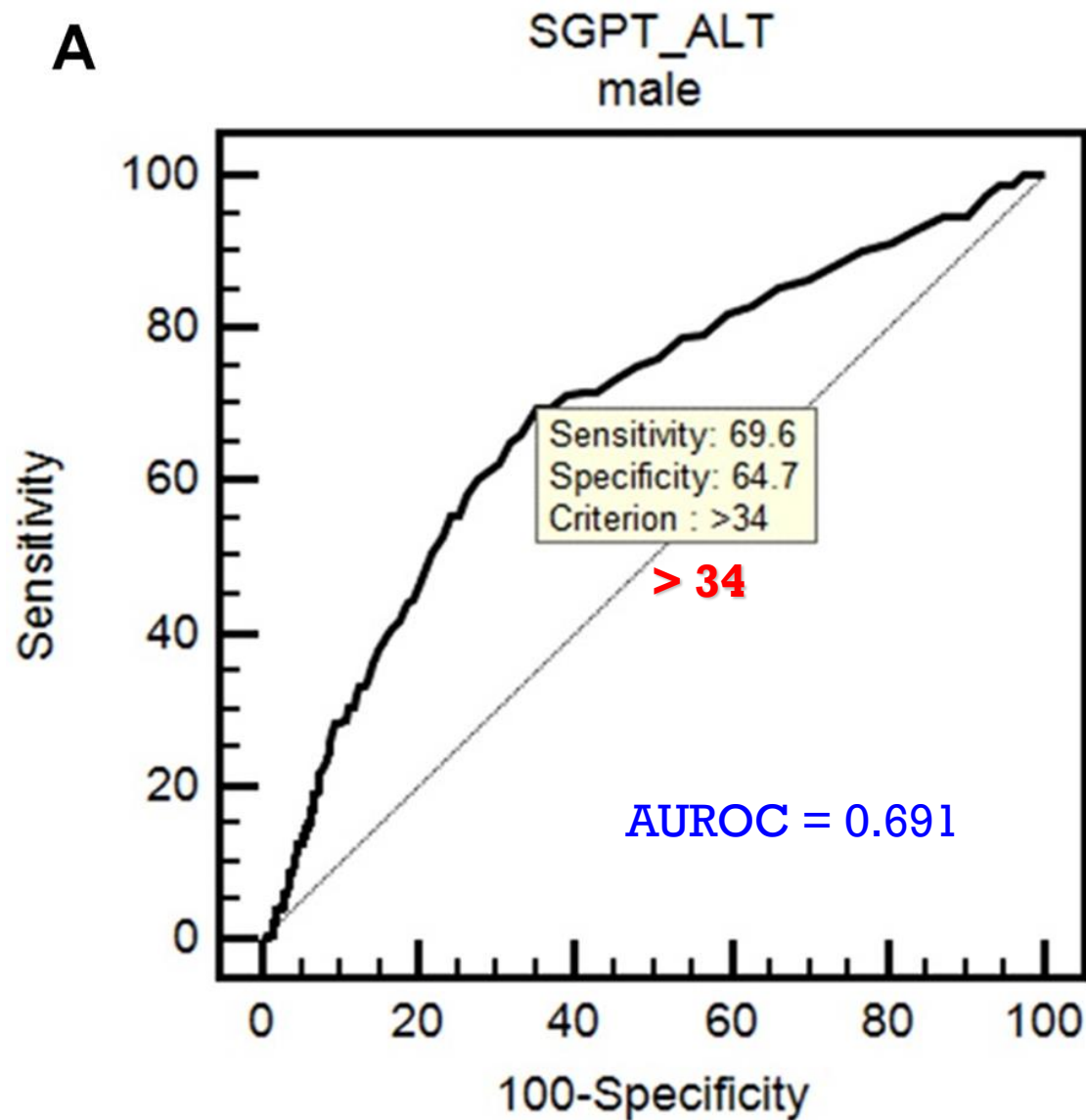
Treat

Defining Normal ALT levels

Serum alanine aminotransferase level and liver-related mortality in patients with chronic hepatitis B: A large national cohort study



Estimation of the best cut-off ALT level for risk liver-related death



치료 목적 및 목표

2018 대한간학회 권 고 사 항

1. 만성 B형간염의 궁극적인 치료의 목적은 HBV 증식을 억제하여 염증을 완화시키고 섬유화를 방지하여, 간경변증과 간세포암종 발생을 예방함으로써 간질환에 의한 사망률을 낮추고 생존율을 향상시키는 것이다. (A1)
2. 치료 목적 달성을 위한 임상적인 치료 목표는 ALT 정상화(남성 34 IU/L, 여성 30 IU/L 이하), 혈청 HBV DNA 불검출, HBeAg 혈청소실 및 전환, HBsAg 혈청소실 및 전환이다. 특히 HBsAg 혈청소실 및 전환이 B형간염 치료의 이상적인 목표이다. (A1) <- (B1)

- **M/35**
- **CHB**
- **HBeAg/anti-HBe (+/-)**
- **LFT : AST/ALT 27/32 U/L**
- **HBV-DNA : 3×10^7 IU/mL**
- **Abd U/S : N-S**

【2015 대한간학회 권고사항】

면역 관용기

HBeAg 양성이며 지속적으로 정상 ALT치를 보이는 면역관용기는 치료 대상이 되지 않는다. (B1)

2018 대한간학회 권 고 사 항

1. HBeAg 양성이며, 혈청 HBV DNA $\geq 10^7$ IU/mL으로 매우 높고, 지속적으로 정상 ALT를 보이며, 간생검에서 염증 및 섬유화가 없는 면역관용기의 경우 항바이러스제의 치료 대상이 되지 않는다. (B1)
2. HBeAg 양성이며, 지속적으로 정상 ALT를 보이더라도, 연령이 30-40세 이상이거나, 혈청 HBV DNA $< 10^7$ IU/mL이거나, 비침습적 방법에서 임상적으로 유의한 간섬유화를 시사하는 소견이 있거나, ALT가 정상 상한치의 경계에 있는 경우에는 간생검을 시행하여 치료 여부를 결정할 수 있다. (B2)

- **M/35**
- **CHB**
- **HBeAg/anti-HBe (+/-)**
- **AST/ALT 113/152 U/L**
- **HBV-DNA : 2×10^5 IU/mL**
- **Abd U/S : N-S**

【2015 대한간학회 권고사항】

HBeAg 양성 만성 B형간염

- 1. 혈청 HBV DNA $\geq 20,000$ IU/mL인 경우, **AST 혹은 ALT가 정상 상한치의 2배 이상이거나 간생검에서 중등도 이상의 염증괴사 소견** 혹은 **문맥주변부 섬유화 이상의 단계를 보이면** 치료를 권장한다. (A1) 자연적 HBeAg 혈청전환 가능성이 있으므로 **3-6개월 경과관찰 후 치료 여부를 고려할 수 있다.** (B2) 그러나, 황달, 프로트롬빈 시간의 연장, 간성 혼수, 복수 등 간부전이 발생하거나 우려되는 경우에는 즉각적인 치료를 고려한다. (B1)
- 2. 혈청 HBV DNA $\geq 20,000$ IU/mL이고 AST 혹은 ALT가 정상 **상한치의 1-2배 사이인 경우**, 추적 관찰하거나 간생검을 시행하여 중등도 이상의 염증괴사 소견 혹은 문맥 주변부 섬유화 이상의 단계를 보이면 치료를 권장한다. (A1)
- 3. 초치료 약제로는 테노포비어, 엔테카비어, 페그인터페론 알파 중 하나의 사용을 권장한다. (A1)

HBeAg 음성 만성 B형간염

- 1. 혈청 HBV DNA $\geq 2,000$ IU/mL인 경우, AST 혹은 ALT가 정상 상한치의 2배 이상이거나 간생검에서 중등도 이상의 염증괴사 소견 혹은 문맥주변부 섬유화 이상의 단계를 보이면 치료를 권장한다. (A1)
- 2. 혈청 HBV DNA $\geq 2,000$ IU/mL이고 AST 혹은 ALT가 정상 상한치의 2배 미만인 경우, 추적 관찰하거나 간생검을 시행하여 중등도 이상의 염증괴사 소견 혹은 문맥주변부 섬유화 이상의 단계를 보이면 치료를 권장한다. (A1)

【2018 대한간학회 권고사항】

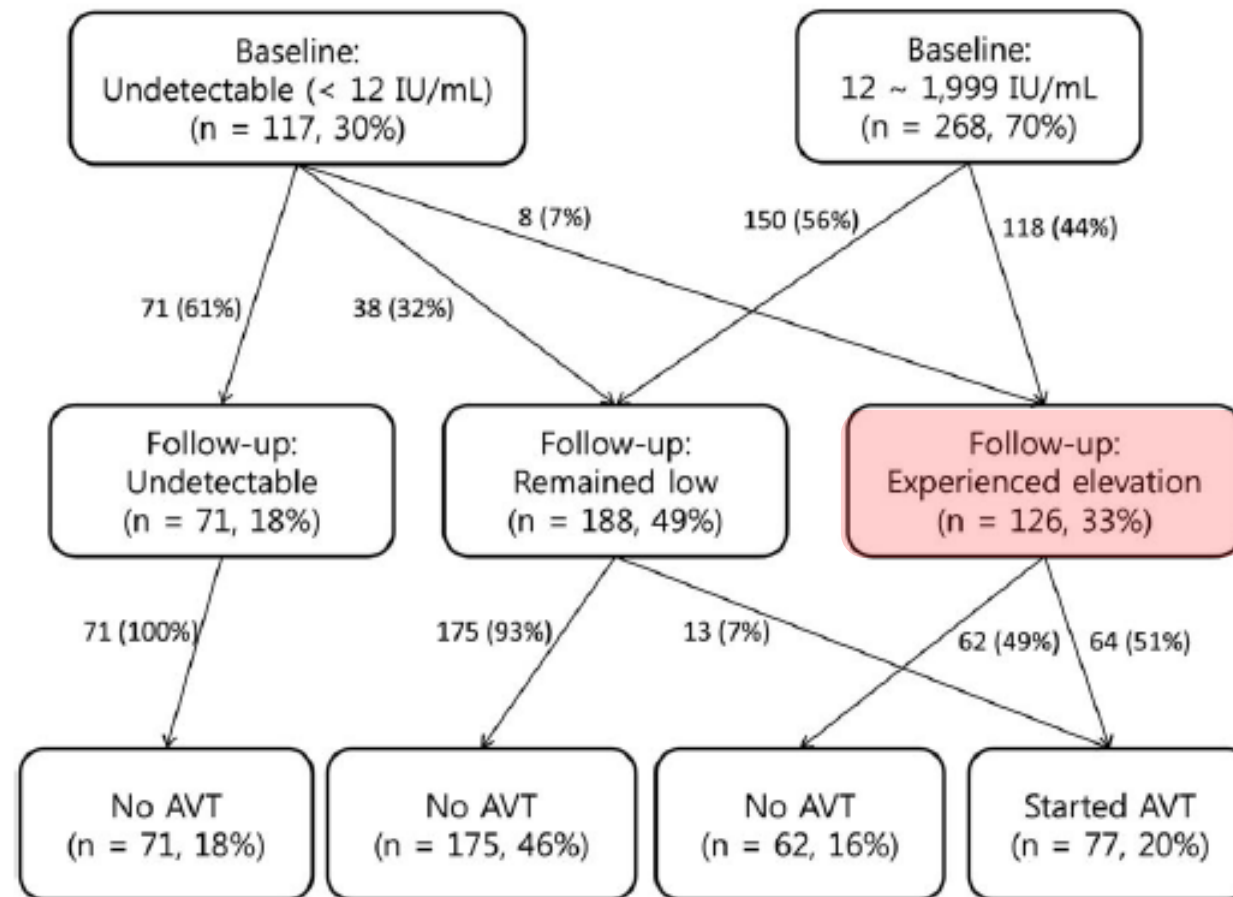
- 1. 혈청 HBV DNA $\geq 20,000$ IU/mL 인 HBeAg 양성 간염 또는 혈청 HBV DNA $\geq 2,000$ IU/mL 인 HBeAg 음성 간염의 경우, **ALT가 정상 상한치의 2배 이상이면** 항바이러스 치료를 시작한다. (A1) ALT가 정상 상한치의 1-2배 사이인 경우, 추적 관찰하거나 간생검을 시행하여 중등도 이상의 염증 괴사 혹은 문맥주변부 섬유화 이상의 단계를 보이면 항바이러스 치료를 시작한다. (A1)
간생검이 곤란한 경우 비침습적 방법의 간섬유화 검사로 평가할 수 있다. (B1)
- 2. 면역활동기의 HBeAg 양성 및 HBeAg 음성의 만성 간염 환자에서 ALT의 정상 상한치 5-10배 이상의 급격한 상승, 황달, PT의 연장, 복수, 간성혼수 등 간부전의 소견을 보이는 급성 악화의 경우 즉각적인 경구용 항바이러스제 치료를 시작한다. (A1)
- 3. **혈청 HBV DNA $\geq 2,000$ IU/mL인 HBeAg 음성 간염의 경우에는 ALT가 정상 상한치 이내이면, 추적 관찰하거나 염증 및 섬유화 정도를 간생검이나 비침습적 방법으로 확인하여 치료 여부를 결정할 수 있다. (B2)**

간경변증 in 2018 대한간학회 가이드라인

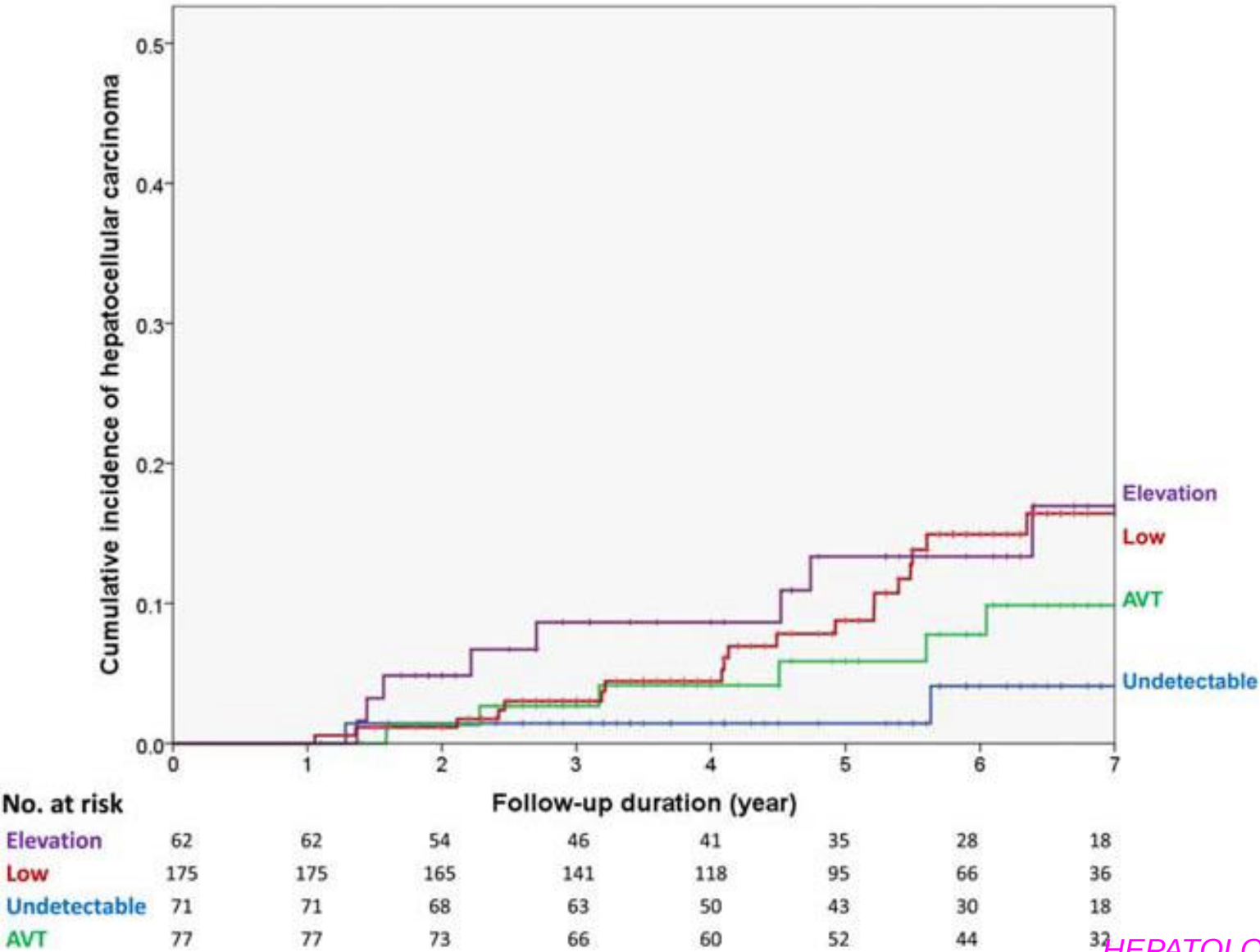
권 고 사 항

1. 혈청 HBV DNA $\geq 2,000$ IU/mL인 대상성 간경변증의 경우에는 ALT에 관계없이 항바이러스 치료를 시작한다. (A1)
 2. 혈청 HBV DNA $< 2,000$ IU/mL이라도 혈청 HBV DNA가 검출되는 대상성 간경변증의 경우에는 ALT에 관계없이 항바이러스 치료를 고려한다. (B1) <- (C1)
-
1. 비대상성 간경변증의 경우 혈청 HBV DNA가 검출되면, ALT와 관계없이 경구용 항바이러스제 치료를 시작하며, 간이식을 고려해야 한다. (A1)

Hepatocellular Carcinoma Risk in Chronic Hepatitis B Virus–Infected Compensated Cirrhosis Patients With Low Viral Load



Risk of HCC as a function of HBV-DNA levels during follow-up and AVT

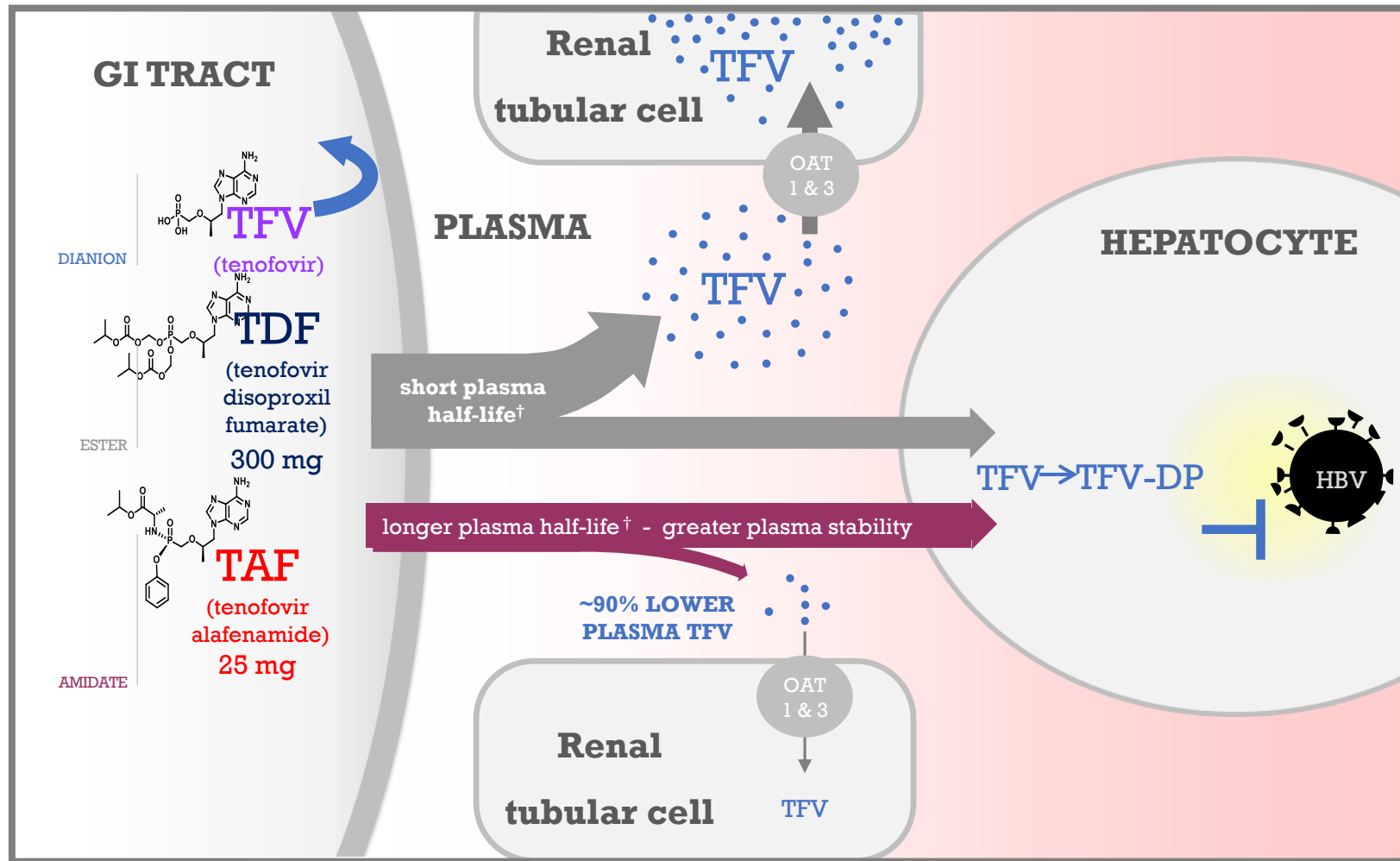


치료 약제

권 고 사 항

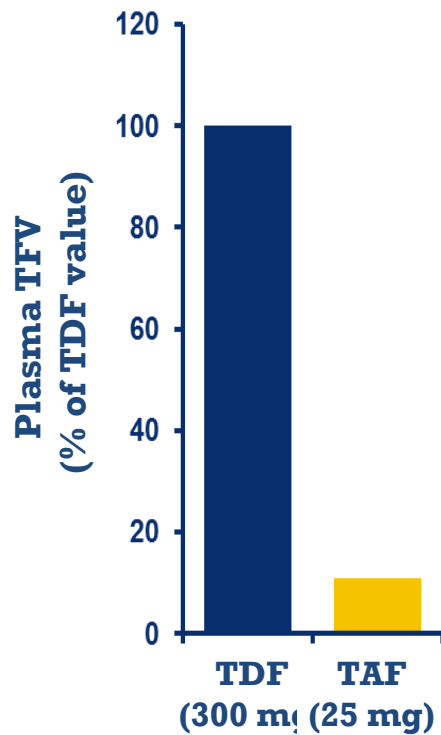
1. 경구용 항바이러스제 중 내성발현에 대해 유전자 장벽이 높은 약제로 엔테카비어, 테노포비어DF, 테노포비어AF, 베시포비어가 있다. (A1)

Mechanism of Action: TAF a Novel Innovation

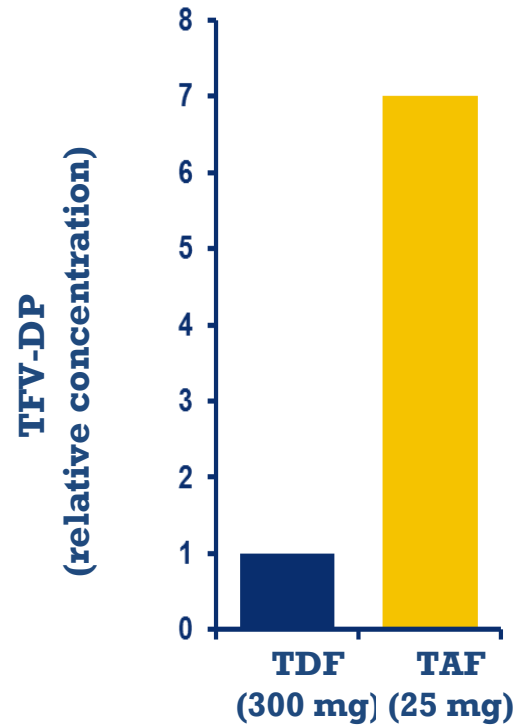


PK Comparison of TAF and TDF

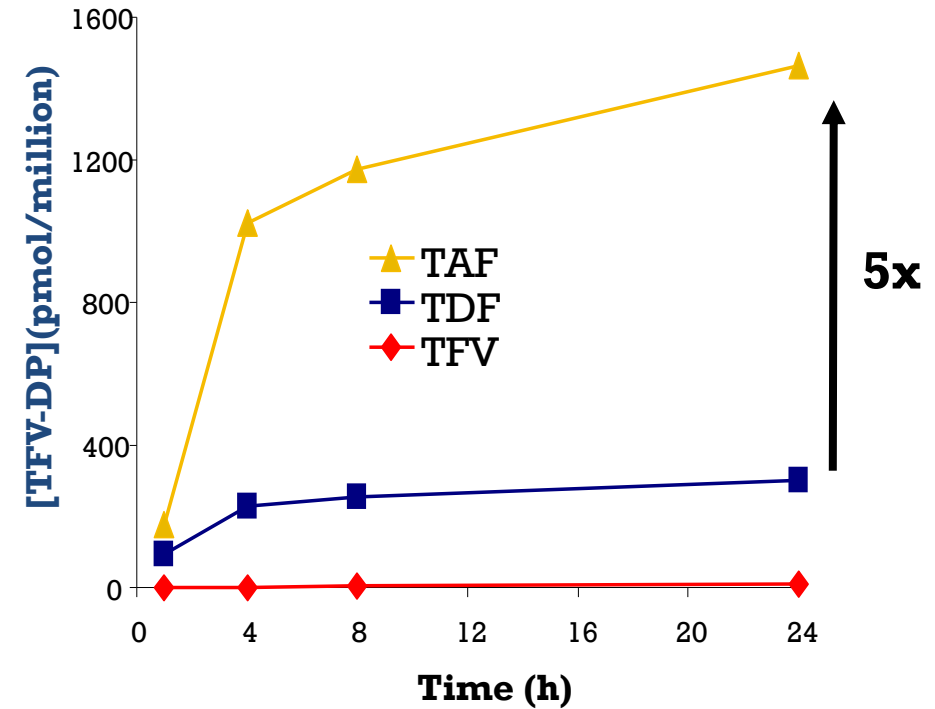
**~90% less TFV
in plasma**



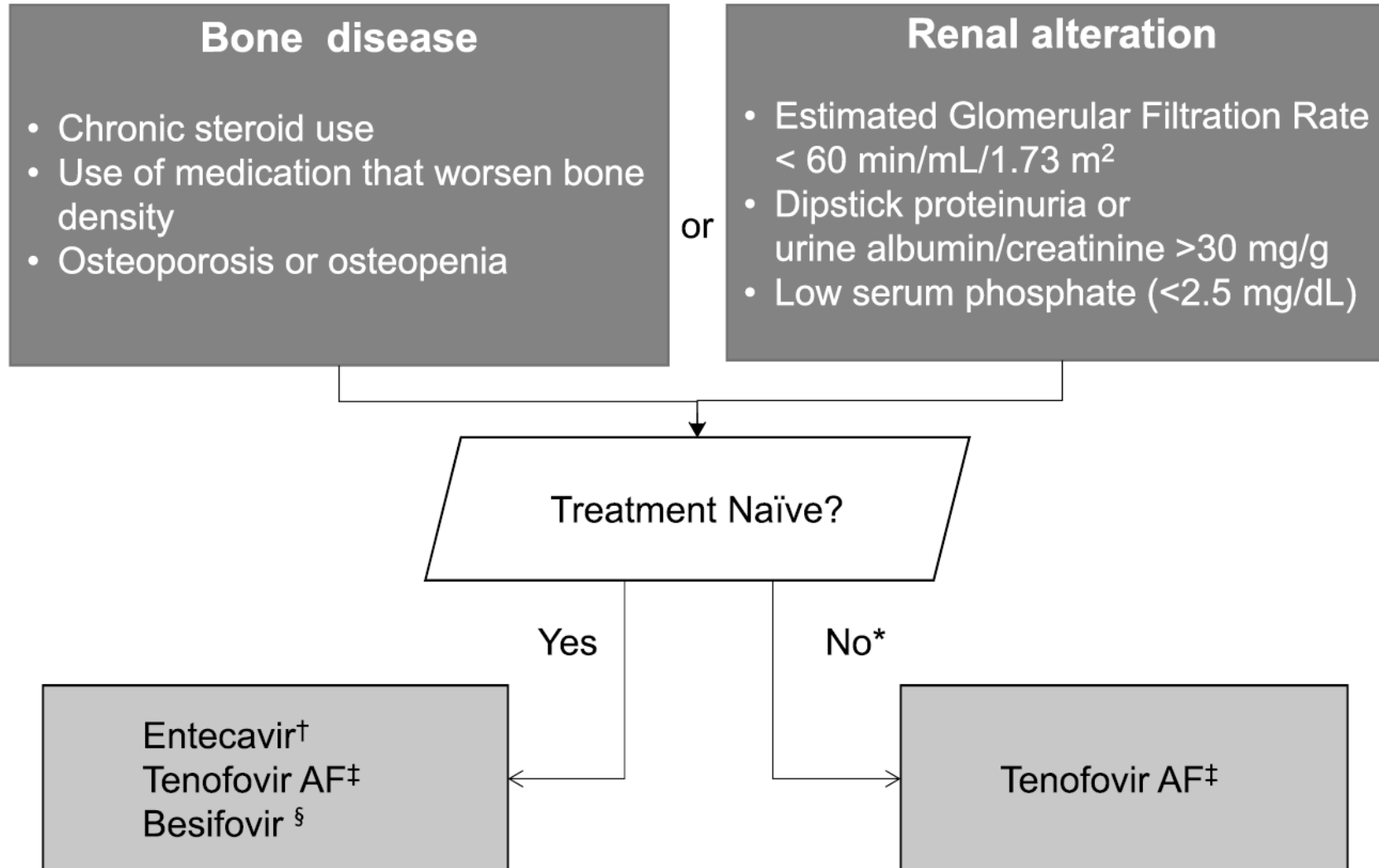
**~7x more TFV-DP
in PBMCs**



**~5x more TFV-DP in
hepatocytes**



Indications for selecting ETV, TAF, BSV over TDF in 2018 대한간학회



- **M/56**
- **CHB : 10년전 zeffix를 2년간 복용하다가 임의로 중단했다.**
- **HBeAg/anti-HBe (-/+)**
- **AST/ALT : 42/83**
- **BUN/Cr : 21/1.83 (GFR : 40.2)**
- **HBV-DNA : 123,290 IU/mL**
- **Abd U/S : Chronic hepatitis c splenomegaly**

➤ 전체리스트 바로가기

제목 만성 B형간염에 대한 경구용 항바이러스 치료 중 부분바이러스 반응에 대한 대응
이름 김범경(연세의료 세브란스병원 소화기내과)

발송일: 2018년 1월 2일

- **M/47**
- **3년전 CHB 진단 -> ETV 0.5mg qd for 14 month**
- **ALT 35 IU/mL, HBeAg(+), HBV-DNA 1,200 IU/mL**

Next plan?

2018 대한간학회 경구용 항바이러스제 치료 중 부분 반응에 대한 대처

1. 경구용 항바이러스제 치료 중 부분 바이러스 반응 환자는 약제 순응도를 면밀히 확인하여야 한다. (A1)
2. 부분 바이러스 반응 환자에서 내성 장벽이 낮은 약제를 사용 중인 경우에는 교차 내성이 없고 내성 장벽이 높은 약제로 전환한다. (A1) <- (B1)
3. 부분 바이러스 반응 환자에서 내성 장벽이 높은 약제를 사용하는 경우 3-6개월 간격으로 바이러스 반응을 모니터링하면서 치료를 지속할 수 있다. (B1) 단, 엔테카비어를 사용하고 있는 경우에는 테노포비어로 전환을 고려할 수 있다. (A2)
4. 페그인터페론 치료 시, HBeAg 양성 환자의 경우 24주째 HBsAg 정량치가 20,000 IU/mL 이하로 감소하지 않을 때, HBeAg 음성 환자에서는 치료 시작 12주째 HBsAg 정량치의 감소가 없으면서 HBV DNA의 감소가 2 log₁₀ 미만인 경우 치료 반응이 없을 것으로 예상하여 치료 중단을 고려한다. (B2)

- **Compliance : 양호 & trend to decline HBV-DNA**
- **Continuous therapy**
- **At 27 month for ETV,**
- **ALT 31 IU/mL, HBeAg(+), HBV-DNA 24,000 IU/mL**

Next plan?

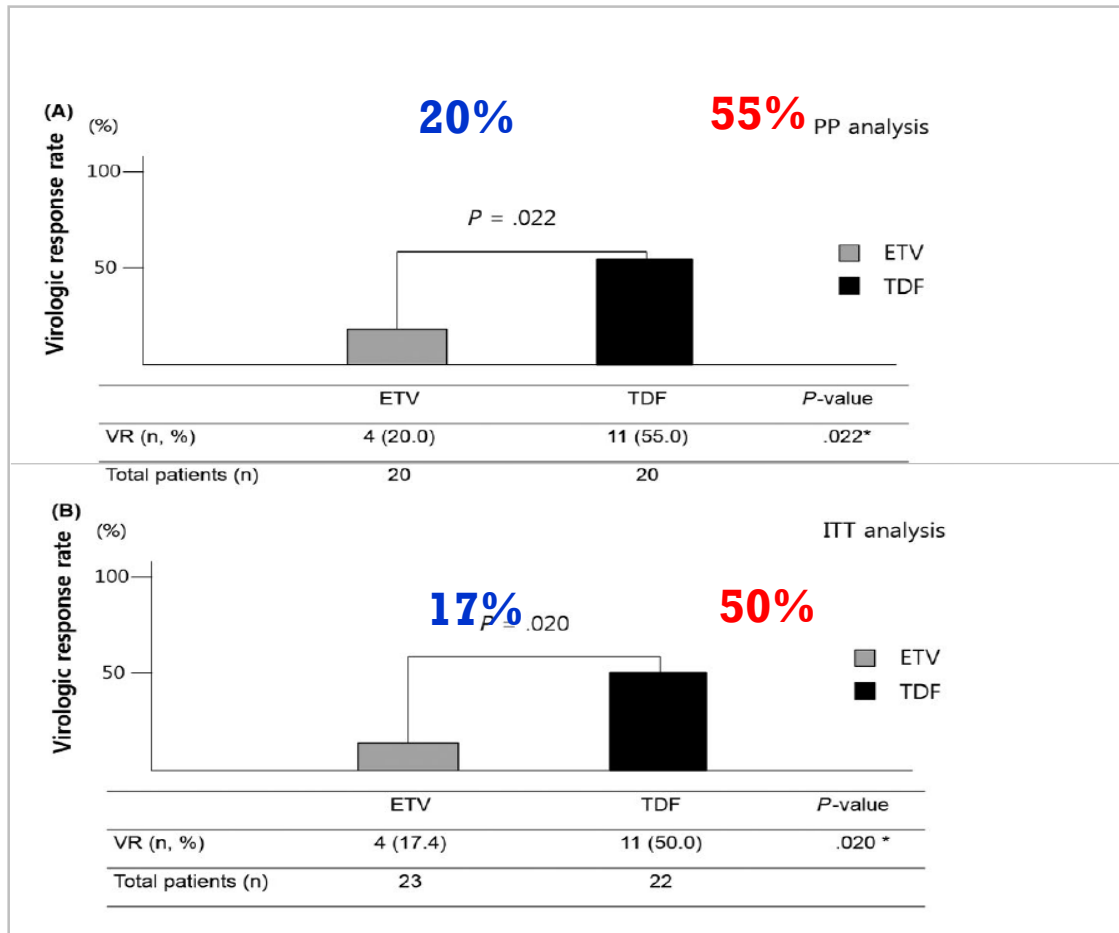
- 내성검사 : **mutation (-)**

- **Switch to TDF**

1. 경구용 항바이러스제 치료 중 부분 바이러스 반응 환자는 약제 순응도를 면밀히 확인하여야 한다. (A1)
2. 부분 바이러스 반응 환자에서 내성 장벽이 낮은 약제를 사용 중인 경우에는 교차 내성이 없고 내성 장벽이 높은 약제로 전환한다. (A1) <- (B1)
3. 부분 바이러스 반응 환자에서 내성 장벽이 높은 약제를 사용하는 경우 3-6개월 간격으로 바이러스 반응을 모니터링하면서 치료를 지속할 수 있다. (B1) 단, 엔테카비어를 사용하고 있는 경우에는 테노포비어로 전환을 고려할 수 있다. (A2)
4. 페그인터페론 치료 시, HBeAg 양성 환자의 경우 24주째 HBsAg 정량치가 20,000 IU/mL 이하로 감소하지 않을 때, HBeAg 음성 환자에서는 치료 시작 12주째 HBsAg 정량치의 감소가 없으면서 HBV DNA의 감소가 2 log₁₀ 미만인 경우 치료 반응이 없을 것으로 예상하여 치료 중단을 고려한다. (B2)

Switching to tenofovir vs continuing entecavir for hepatitis B virus with partial virologic response to entecavir: a randomized controlled trial

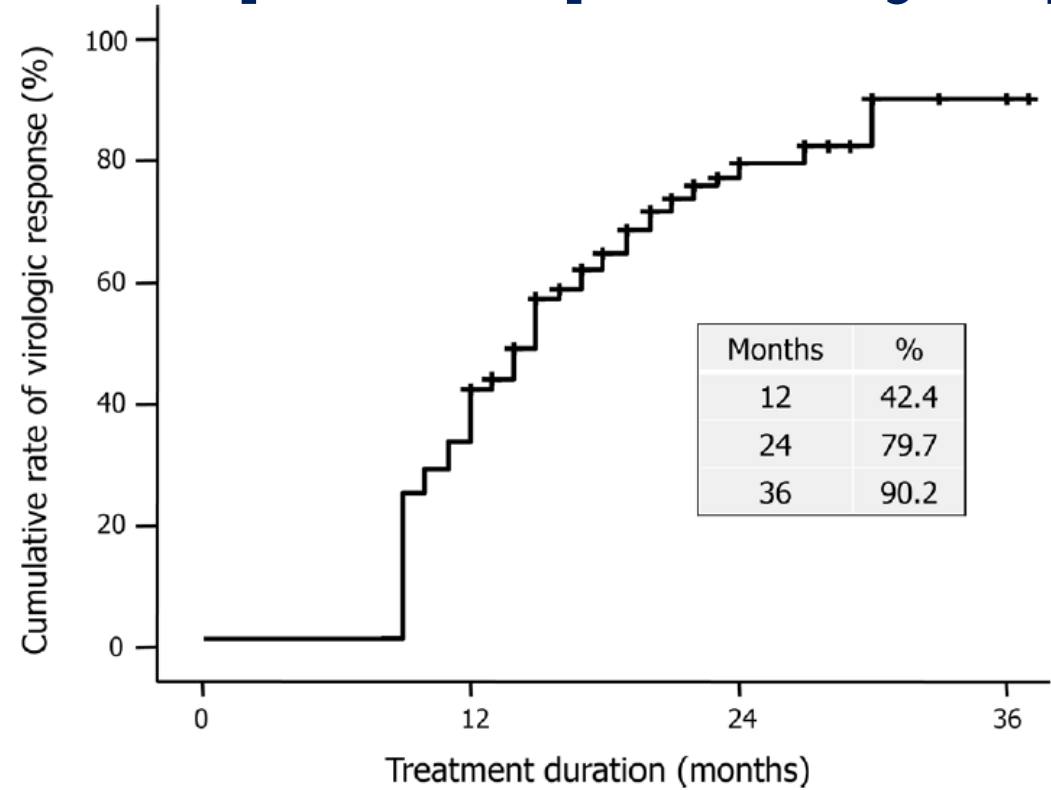
Virologic Response Rate after 12 months



Clinical Course of Partial Virologic Response with Prolonged Tenofovir Therapy in Nucleos(t)ide-Naïve Patients with Chronic Hepatitis B

In Du Jeong¹ · Seok Won Jung¹ · Bo Ryung Park² · Byung Uk Lee¹ ·
Jae Ho Park¹ · Byung Gyu Kim¹ · Sung-Jo Bang¹ · Jung Woo Shin¹ ·
Neung Hwa Park^{1,2} 

Cumulative probability rates of virologic response during continuous TDF
in patients with partial virologic response



Management of CHB in Special patient groups

- **Immunosuppressive therapy or chemotherapy**
- **Pregnancy**

보건복지부 고시 제2018 - 174호 (2018년 9월 1일부터 시행)

개정	사유
<u>항암화학요법 또는 면역억제요법을 받고 있는 HBsAg(+) 또는 HBV-DNA(+)인 만성 B형간염 환자에게 B형간염 예방목적으로 투여 시</u> <u>- 대상약제: Lamivudine, Clevudine, Telbivudine, Entecavir, Adefovir, Tenofovir disoproxil 경구제</u>	국내외 교과서 및 임상진료지침, 임상 논문 등을 참고하여 항암요법 또는 면역억제요법을 받고 있는 B형 간염 환자 중 간염의 재활성화를 막기 위해서 선제적 항바이러스치료를 권고하는 대상에 대하여 임상적 유용성을 고려하여 요양급여를 인정함.

면역 억제제 또는 항암화학요법 치료 환자

Risk of reactivation	Immunosuppressive therapies
HBsAg(+)	
High risk (>10%)	▪ B cell depleting agent (rituximab, ofatumumab, natalizumab, alemtuzumab, ibritumomab) ▪ High-dose corticosteroids (prednisone ≥ 20 mg/day, ≥ 4 weeks) ▪ Anthracyclines (doxorubicin and epirubicin) ▪ More potent TNFα inhibitors (infliximab, adalimumab, certolizumab and golimumab) ▪ Local therapy for HCC (transcatheter arterial chemoembolization)
Mod risk (1-10%)	▪ Systemic chemotherapy ▪ Moderate-dose corticosteroids (prednisone 10-20 mg/day, ≥ 4 weeks) ▪ Less potent TNFα inhibitors (etanercept) ▪ CK-based therapies (abatacept, ustekinumab, mogamulizumab, natalizumab, vedolizumab) ▪ Immunophilin inhibitors (cyclosporine) ▪ Tyrosine-kinase inhibitors (imatinib and nilotinib) ▪ Proteasome inhibitors (bortezomib) ▪ Histone deacetylase inhibitors
Low risk (<1%)	▪ Antimetabolites, azathioprine, 6-mercaptopurine, methotrexate ▪ low-dose corticosteroids (prednisone <10 mg/day) ▪ Intra-articular steroid injections (extremely low risk)

■ **F/74**

■ **P.I : 상기환자 2018.4월 HBV로 방문 -> SLE 본원에서 진단됨.**

	18.4.23	18.10.1	18.10.15
AST/ALT	37/24	108/145	593/136
HBV-DNA	98 IU/mL		1,789,014 IU/mL ($>6.1 \times 10^6$ Copies/mL)



PRS 5mg

면역 억제제 또는 항암화학요법 치료 환자 in 2018 대한간학회 권고사항

1. HBV 감염 여부가 확인되지 않은 경우 면역 억제/항암화학요법 시작 전 HBsAg 및 anti-HBc를 검사하고, 둘 중 하나 이상 양성인 경우 혈청 HBV DNA를 검사한다. (A1)
2. HBsAg 양성이거나 HBV DNA 가 검출되는 경우 면역 억제/항암화학요법 시행과 함께 혹은 시행 전에 예방적 항바이러스 치료를 시작한다. (A1) 항바이러스제는 혈청 HBV DNA, 면역 억제/항암화학요법의 강도 및 기간, 경제적 측면 등을 종합적으로 고려하여 선택하되, 초기 혈청 HBV DNA가 높거나 장기간의 치료가 예상될 경우 테노포비어 또는 엔테카비어를 우선적으로 사용한다. (B1)
3. HBsAg 음성 및 HBV DNA 불검출이고 anti-HBc가 양성인 경우 고위험군에서는 면역 억제/항암화학요법 치료 중에 혈청 HBsAg과 HBV DNA를 모니터링하며, HBV 재활성화가 발생할 경우 항바이러스 치료를 시행한다. (A1) 특히, rituximab을 사용하는 경우에는 약제 투여와 동시에 항바이러스 치료를 시작할 수 있다. (B1) <-B2
4. 예방적 항바이러스제 종료는 면역 억제/항암화학요법 종료 후 최소 6개월간 지속하고 (B1 <-C1) rituximab을 사용하는 경우 치료 종료 후 최소 12개월간 사용한다. (B1)
5. 예방적 항바이러스 치료 중 및 치료 후 혈청 HBV DNA를 정기적으로 모니터링한다. (A1)

임산부 또는 임신을 준비 중인 환자

2018 대한간학회 권고안

1. 임산부 또는 임신을 준비 중인 환자에서 경구용 항바이러스제의 투약은 일반적인 치료 원칙에 기반하되 임산부와 태아에게 미칠 수 있는 장단기적 영향을 고려하여 신중하게 결정해야 하며 **약제 중 테노포비어DF를 권장한다. (B1)**
2. 페그인터페론 알파는 치료 기간 중 임신은 금기이며 임산부에서도 사용하지 않아야 한다. (A1)
3. 테노포비어DF 이외의 경구용 항바이러스제 복용 중 임신 사실을 알게 되었을 경우에는 임산부와 태아에 비교적 안전한 **테노포비어DF로 변경을 권장하며, 출산 후 모유 수유시에도 사용을 제한하지 않는다. (B1)**
4. 항바이러스 치료를 받지 않는 만성 B형간염 임산부에서 출산 후 모유 수유는 제한하지 않는다. (B1)
5. 혈청 HBV DNA가 200,000 IU/mL 이상인 임산부의 경우 **수직감염 예방을 위해 테노포비어DF 투여가 권장된다. (A2)**
시기는 **임신 24-32주에 시작하여 출산 이후 2-12주까지 투여가 권장된다. (B1)**

SUMMARY

- Proper AVT - improvement of liver function
 - improvement of fibrosis and HCC
 - improvement of quality of life
- Although AVT improves the liver outcome, it would be difficult to eliminate of liver complication & induce the complete viral eradication.
- Need to select the AVT according to patient's underlying condition

Thank you for your attention!!