

Association of Bcr-Abl Tyrosine Kinase Inhibitors With Hepatitis B Virus Reactivation Requiring Antiviral Treatment in Taiwan

Bcr-Abl 酪胺酸激酶抑制劑與需要以抗病毒藥物治療之 B 型肝炎再活化之相關性

背景

藥物造成的 B 型肝炎病毒(HBV) 再活化 (reactivation)在 HBV 盛行的地區是一個非常重要的議題。1984 年台灣對出生嬰兒及高危險群全面施打 B 肝疫苗，15-20%成人目前仍是 B 肝帶原。

服用免疫抑制劑的病人中，HBV 再活化是為人熟知的併發症，尤其是長期服用類固醇、生物製劑(例如：rituximab)和化療的病人。與 HBV 再活化相關的肝炎或 HBV 發作(HBV flare)在臨床上是指血清轉胺酶(ALT)濃度快速升高正常值上限的 2-5 倍，其表徵可以從無症狀到嚴重的急性肝炎，包括肝衰竭。在使用前述藥品前，已有確立的文獻指引有關常規 HBV 篩檢或 HBV 再活化的預防與治療策略。然而，有關標靶治療，包括酪胺酸激酶抑制劑(TKI)與 HBV 再活化的相關性資料並不多。

Bcr-Abl TKI (包括 imatinib, nilotinib, dasatinib) 是慢性骨髓性白血病(CML)和胃腸道惡性間質性瘤(GIST)的標準治療藥物，然而有數個病例報告和一些小型研究顯示 Bcr-Abl TKI 可能會增加 B 型肝炎再活化的危險性。此外，美國 FDA 於 2016 提醒了 Bcr-Abl TKI 治療可能與潛在 B 型肝炎再活化有關且需要更新藥品標示。許多細胞研究也指出 Bcr-Abl TKI 對 T 細胞有抑制效果，而目前不清楚是否這樣的不良反應是否會在人類身上觀察到，因抑制了與免疫有關的 T 細胞是 B 型肝炎再活化的危險因子之一。

於本研究中，我們旨在評估，HBV 感染盛行的台灣，是否 Bcr-Abl TKI 的使用與 B 型肝炎發作有關。

結果

前 90 天內有使用 Bcr-Abl TKI 相較於沒有使用者，有 56% 較高的 B 型肝炎發作危險性(其 adjusted rate ratio [aRR], 1.56; 95% CI, 1.11-2.20)；評估前 365 天 Bcr-Abl TKI 的使用，則有使用 Bcr-Abl TKI 相較於沒有使用者，調整後的危險比升至 1.66 (95% CI, 1.20-2.28)。性別分層分析的結果，在女性中，前 60 天內有使用 Bcr-Abl TKI 相較於沒有使用者調整後的危險比 3.20 (95% CI, 1.70-6.03)，但在男性中無發現此相關性(aRR, 1.14; 95% CI, 0.72-1.81)。

結論

在 Bcr-Abl TKI 使用者中，不同性別可能需要不同的 B 型肝炎再活化監測策略。