

欧洲肝病学会最新 HCV 治疗指南解读及分析

戴明佳 方圆 李春杨 颜学兵

由于目前全球尚无针对丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV) 的疫苗, 欧美国家 HCV 感染相对于乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 多, 且国外医药公司在抗 HCV 药物研制方面投入的费用远高于抗 HBV^[1], 早在 2009 年公布的用于抗 HCV 的药物就有 70 余种^[2]。因此, 研制 HCV 直接抗病毒药物 (direct-acting antiviral agent, DAA) 是国外许多著名制药公司的投注热点之一。登录 <http://www.hcvadvocate.org/hepatitis/hepC/HCVDrugs.html> 网站, 可见几乎每周一次 HCV 研制药更新公告, 最新已经至 2014 年 6 月 11 日, 故将来会有更多的 DAA 问世。为此, 抗 HCV 的 DAA 之一的 Sofosbuvir 也被美国克利夫兰医学中心评为 2014 十大医学创新之一 (No.4. 丙型肝炎抗病毒口服药) (http://www.cn-healthcare.com/guojifocus/2013-11-21/content_432758-all.html)。

鉴于抗 HCV 药物研制非常迅速, 针对抗 HCV 治疗更新也非常迅速。2014 年欧洲肝病学会关于丙型肝炎 (hepatitis C, HC) 的治疗就发布了两个指南。一个是 2014 年 1 月发表在《Journal of Hepatology》题为 EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection^[3]; 另一个是 2014 年 4 月在召开欧洲肝病年会同时发布的《丙型肝炎治疗的建议》(EASL recommendations on treatment of hepatitis C)^[4]。国内刘虹虹等^[5]学者已经将部分内容翻译并发表于《临床肝胆病杂志》。两个指南发布前后相差仅仅 3 个月, 但仔细阅读并作比较后发现 HC 的治疗已经有了很大的进展, 最新的意见中已经涵盖了到 2014 年底欧洲药品管理局 (European Medicine Agency, EMA) 可能批准上市的治疗 HC 新的药物。为了便于国内学者更好地了解国外抗 HCV 最新指南, 作者对该指南进行了总结分析。

一、不同基因型治疗方案的总结

表 1~5 分别概述了基因 1~6 型抗 HCV 的治疗方案。所有 HCV 相关代偿性疾病的初治和经治患者均应接受抗病毒治疗。标准化治疗方案中聚乙二醇化干扰素 (pegylated interferon, PegIFN) 2a 的剂量为 180 μg/周, PegIFN-2b 的剂量为 1.5 μg·kg⁻¹·周⁻¹; 利

巴韦林 (ribavirin, RBV) 的剂量为 1 000 或 1 200 mg/d (基于体重 < 75 kg 或 ≥ 75 kg)。而目前 DAA 可联合用于各基因型患者, 不同基因型治疗方案不同。

二、目前 EASL 推荐抗 HCV 治疗方案总结分析

表 6 总结概括了不同基因型患者的治疗方案及治疗周期。Sofosbuvir 联合其他类抗病毒药物可用于各基因型的治疗, 而 Simeprevir 和 Daclatasvir 仅可用于基因 1 和 4 型患者。不同基因型的联合治疗周期长短也不尽相同, 一般为 12~24 周。

1. 抗 HCV 治疗趋向于三联治疗: 对表 1~5 进行总结可以得出表 6。从表 6 可以看出, 对于基因 1/4 型抗 HCV 治疗方案主要有两大类: 以 PR+ 不同类 DAA 中的一种; 另一类是 DAA 中 NS5B 抑制剂 SOF 联合 R 或另一类 DAA。目前仍然推荐以 PR 联合一种 DAA 为优选的治疗方案, 而以联合 SOF 为首选, 其次是第 2 代的 NS3/4A 蛋白酶抑制剂 (protease inhibitor, PI) SIM, 再其次是联合 NS5A 蛋白酶抑制剂 DAC。当然由于 NS5A 蛋白酶抑制剂 (DAC) 还未正式上市, 在上市后 PR 联合 DAC 是否优于联合二代 NS3/4A PI 的 SIM, 尚有待于进一步验证。

另外一种基于 SOF 的联合治疗以联合 R 或另外一种 DAA, 即二代 NS3/4A 的 PI 的 SIM 和 NS5A 的 PI 抑制剂的 DAC, 其中 SOF 联合 R 多数基于不能耐受 IFN 或者没有其他可供选择的治疗方案时选用, 提示这种联合治疗不作为基于 SOF 不含 IFN 的首选方案, 而基于 SOF 的联合另外一种 DAA, 即二代的 PI 的 SIM 和 NS5A 的 PI 抑制剂的 DAC。虽然目前没有足够的证据证明加用 R 可以提高疗效, 但如果是以往治疗部分应答或无应答或者是 LC 的患者, 建议两种 DAA 联合的基础上加用 R。综上, 无论是基于 PR 还是基于 SOF 的治疗治疗多主张 3 联治疗, 且基于 SOF 联合多数是在以前治疗效果不好的患者选用, 故提示目前国外基因 1、4 型患者仍然坚持以 PR 联合另外一种 DAA 的三联治疗方案为主, 而此种方案也是对于其他基因型备选方案之一。

2. 联合治疗中含有的 PI 主要为第二代 PI 的 SIM: 最早在国外上市的 HCV 的 DAA 是 PI。主要是 NS3/4A 蛋白酶在 HCV 多聚蛋白加工成熟和 RNA 复制中起到重要作用, 抑制 NS3/4A 活性可以阻断 HCV 复制、翻译和翻译后多聚蛋白的加工成熟, 又可使 IFN 更好发挥其抗病毒疗效^[6]。PI 的主要研究方向为: ① 阻断 NS3 蛋白酶和其辅酶 NS4A 相互

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2015.01.034

基金项目: 国家自然科学基金 (No. 81371867); 2011 年江苏省“科教兴卫”医学重点人才培养基金 (No. RC2011117); 2014 年江苏省临床医学科技专项; 2011 年江苏省“六大人才高峰”项目; 作者单位: 221002 徐州市, 江苏省徐州医学院附属医院感染病科

通讯作者: 颜学兵, Email: yxbxuzhou@126.com

作用；②干扰 Zn²⁺ 结构域的形成；③直接抑制底物与酶活性位点的结合。PI 可分为两类，一类为蛋白酶共价抑制剂（第一代），又称为线性酰胺类衍生物，包括已上市的 Telaprevir 和 Boceprevir；另一类称为线性或大环类蛋白酶非共价抑制剂（第二代），包括 simeprevir (TMC435)。但是一代 PI 即 Telaprevir 和 Boceprevir 新疗法所带来的不良反应是不容忽视的。贫血是最常见的可逆的不良反应^[7]。此外，对药物代谢酶 - 细胞色素 P4503A4，具有强烈的抑制作用，这会增加药物间交叉作用，尤其是对于服用治疗其他疾病的多种药物 (polydrug)。另一个重要的问题是其半衰期较短，给药频繁。第一代 PI 药代动力学特性较差，口服生物利用度低。而第二代 PI 可与活性位点紧密结合，从而提高药代动力学特性，此外还可明显改善不良反应。两代 PI 的主要区别见表 7。Simeprevir (TMC435) 属于环状抑制剂，目前已经批准上市。其不同于一代蛋白酶抑制剂，标准口服剂量为一天一次，有效针对的基因型覆盖 1、2、5 和 6 型^[8-10]。临

床数据显示 TMC435 联合 SOC 的治疗能有效地增加 SVR 率^[11-12]。由于线性抑制剂和环状抑制剂均结合于 NS3 活性中心，因此两类 PI 之间存在交叉耐药。如 Simeprevir 已知耐药位点为 F43S、Q80K、D168V/E。但有两种药物例外，MK-5272 和 ACH-2684，与之前的 PI 无共同的耐药变异，目前已进入 II 期临床实验中。

目前，许多 NS3 蛋白酶抑制剂，与 NS5A 和多聚酶抑制剂的联合治疗，伴或不伴有 RBV 的使用，初步的研究结果显示了良好的临床应用前景。例如，一项研究显示，11 名基因 1a 或 1b 型 HCV 感染者接受了 NS3 蛋白酶抑制剂 Asunaprevir 与 NS5A 抑制剂 Dadatasvir 的联合治疗，其中有 4 名患者获得了 HCV 的根除^[13]。另一项报告将同样的联合药物给予基因 1b 型患者，SVR 率达到了 90%^[14]。

3. 疗程明显缩短：从表 6 可以看出，欧洲肝脏学会 (European Association for the Study of the Liver, EASL) 推荐指南的三联抗 HCV 方案最大优点在于疗程明显缩短，以往对于低病毒载量的基于 PR 治疗发

表 1 基因 1 型抗 HCV 治疗方案

方案	药物 (周)	疗程 (周)	备注
1	PR + SOF	12	
	PR (12)	24	初始治疗或治疗后复发，包括 LC 患者
2	PR + SIM (12)	48	对于经治部分应答或无应答，包括 LC 患者
	PR + DAC	4 周时，HCV RNA > 25 IU/ml，10 周时，HCV RNA 可检出	
3	PR + DAC(12)	24	4 周时，HCV RNA < 25 IU/ml，10 周时，HCV RNA 不可检出
	PR (12)		
4	SOF + R	12	不能耐受或不适用 IFN 治疗患者，该方案专门推荐在没有其他不含 IFN 治疗方案可供选择的患者
5	SOF + SIM	12	初步结果未显示联合 R 治疗具有更多优势，但对于预测抗 HCV 应答可能比较差，尤其是既往治疗无应答和 (或) LC 的患者，应考虑联合 R
		12	初治患者
6	SOF + DAC	24	经治患者，含 PR 和 TEL 或 BOC 三联治疗失败患者

注：P：聚乙二醇化干扰素 -2a/2b；R：利巴韦林 (用量：体重 > 75 kg，1 200 mg/d；体重 < 75 kg，1 000 mg/d)；PR：PegIFN-2a/2b + 利巴韦林；SOF：索非布韦 (用量：400 mg/d)；SIM：司美匹韦 (用量：150 mg/d)；DAC：daclatasvir (用量：60 mg/d)；IFN：干扰素；LC：肝硬化；TEL：特拉维维；BOC：博赛泼维

表 2 基因 2 型抗 HCV 治疗方案

方案	药物 (周)	疗程 (周)	备注
1	R + SOF	12	一般患者
		16 ~ 20	LC 患者，尤其是经治患者
2	PR + SOF	12	LC 和 (或) 经治患者

注：P：聚乙二醇化干扰素 -2a/2b；R：利巴韦林；SOF：索非布韦；LC：肝硬化

表 3 基因 3 型抗 HCV 治疗方案

方案	药物 (周)	疗程 (周)	备注
1	PR + SOF	12	
2	R + SOF	24	对于经治 LC 患者，该方案是次优选择，应建议备选治疗方案
3	SOF + DAC	12	初治患者
		24	经治患者 (需要资料)

注：P：聚乙二醇化干扰素 -2a/2b；R：利巴韦林；SOF：索非布韦；DAC：daclatasvir (用量：60 mg/d)；LC：肝硬化

生快速病毒学应答 (rapid virological response, RVR) 的患者可以缩短疗程至 24 周, 而目前无论是基于 PR 的联合还是基于 SOF 的联合, 一般疗程多以 12 周, 部分可延长至 24 周, 最常 48 周。在同一方案中疗程较长的主要是用于以往曾经治疗部分应答或无应答或合并 LC 的患者。

4. 将来部分 CHC 患者的抗 HCV 治疗可能步入 IFN-FREE 的 3D + R 时代: 近期由 AbbVie 公司开发的无 IFN、全口服、3 种 HCV-DAA 联合 -- 简称 3D 疗法, 治疗基因 (genotype, GT) 1 型慢性丙型肝炎 (chronic hepatitis C, CHC) 患者可获得非常高的持续病毒学应答率 (sustained virologic response, SVR)。该 3D 疗法由 HCV NS3/4A 蛋白酶抑制剂 ABT-450、NS5 抑制剂 ABT-267 和 NS5B RNA 聚合酶抑制剂 ABT-333 所组成^[4, 15]。EASL 学术委员会成员、意大利米兰大学 Aghemo 教授介绍说: 这个临床研究的 3D 疗法已经证明在许多患者中可达到很高的治愈率, 包括难治

的 GT1a 和代偿性 LC 患者。在 SAPPHIRE- I 期研究中, 无 LC 的 GT1 初治患者接受 3D 疗法联合 R 治疗 12 周, 整体意向性治疗的 SVR12 率为 96.2%。在更为难治的 GT1a 患者中, 其 SVR12 率为 95.3%, 而 GT1b 为 98%。随后, TURQUOISE- II 期研究结果证明, 3D 疗法在 GT1a 和 GT1b 的 LC 患者中也具有疗效。意向性治疗分析显示, 12 周治疗组的 SVR12 为 91.8%, 而 24 周治疗组的 SVR12 为 95.9%。此外, PEARL- III 期研究了 3D 疗法治疗非 LC 的 GT1b 患者的疗效和耐受性, 这些患者随机接受 3D 疗法或联合 R 治疗。治疗 12 周时, 无 RBV 的 SVR12 为 99%, 而联合 RBV 的 SVR12 为 99.5%。目前的 3D 均为 HCV 特异性的 DAA, 但 RBV 具有非特异性抗病毒作用, 在两联 DAA 及基于 IFN 的 SOC 治疗方案中加用 RBV 可能可以提高疗效, 故将来可能是不如 3D+R 时代, 但作者认为理论上如果不为 IFN 禁忌证患者, 可能最好还是基于 IFN + DAA 联合。任何病毒彻底清除

表 4 基因 4 型抗 HCV 治疗方案

方案	药物 (周)	疗程 (周)	备注	
1	PR + SOF	12		
2	PR + SIM (12)	P + R (12)	24	对于初治或经治复发 (包括 LC) 的患者 对于经治部分应答或无应答, 包括 LC 患者
		P + R (36)	48	
3	PR + DAC (12)	PR + DAC (12)	24	4 周时, HCV RNA > 25 IU/ml, 10 周时, HCV RNA 可检出 4 周时, HCV RNA < 25 IU/ml, 10 周时, HCV RNA 不可检出
		PR (12)	24	
4	R + SOF	24	不耐受或不适用 IFN 治疗患者	
5	SOF + SIM	12	初步结果未显示联合 R 治疗的更多优势。然而, 对于预测抗 HCV 应答差, 尤其是既往无应答和 (或) LC 的患者, 应考虑联合 R	
		24	目前未显示联合 R 治疗更多优势。对于	
6	SOF + DAC	12	初治患者	
		24	经治患者 (特定资料经治患者增加 12 周治疗)	

注: P: 聚乙二醇化干扰素 -2a/2b; R: 利巴韦林; SOF: 索非布韦; SIM: 司美匹韦 (用量: 150 mg/d); DAC: daclatasvir; IFN: 干扰素; LC: 肝硬化

表 5 基因 5 或 6 型抗 HCV 治疗方案

方案	药物	疗程 (周)	备注
1	PR + SOF	12	无特殊说明
2	R + SOF	24	对不耐受或不适合 IFN 治疗的患者

注: P: 聚乙二醇化干扰素 -2a/2b; R: 利巴韦林; SOF: 索非布韦; IFN: 干扰素

表 6 不同基因型抗 HCV 治疗方案

方案		疗程 (周)			
		基因 1/4 型	基因 2 型	基因 3 型	基因 5/6 型
PR	SOF	12	12	12	12
	SIM	24 ~ 48	—	—	—
	DAC	24	—	—	—
SOF	R	24	12 ~ 20	24	24
	SIM	12	—	—	—
	DAC	12 ~ 24	—	12 ~ 24	—

注: “—” 表示不适用。P: 聚乙二醇化干扰素 -2a/2b; R: 利巴韦林; PR: PegIFN -2a/2b + 利巴韦林; SOF: 索非布韦; SIM: 司美匹韦; DAC: daclatasvir

表 7 第一代与第二代 PI 的主要区别

PI 分类	基因型	耐药
第一代	特异性有效抑制基因 1 型 HCV	低基因屏障耐药; 不同类之间存在较大的交叉耐药; 与 CYP 药物之间相互作用
第二代	多基因型抗病毒活性	高基因屏障的耐药; 对第一代 PI 置换耐药有效

依赖于含有病毒细胞中病毒清除和其他没有病毒的细胞建立抗病毒状态。

5. 如何更好掌握国外研制的抗 HCV 药物进展:

(1): 登录 <http://www.hcvadvocate.org/hepatitis/hepC/HCVDrugs.html> 网站, 可见几乎每周 1 次 HCV 研制药物更新公告, 最新已经至 2014 年 6 月 11 日, 在 I 期临床试验中可以看到部分新的药物, 而与前期比较也会发现部分药物被终止临床试验 (cancelled)。

(2) 关于研制药物的命名: 处于临床试验前期、I 期和 II 期阶段药物的命名一般主要用代号, 大多是以研制公司名称中首末字母或其中几个字母的缩写及阿拉伯数字构成, 如 R7128 由 Roche 公司研制, ACH1625 由 Achillion 公司研制, 而 MK-3128 由 Merck 公司研制, 到 III 期临床试验后可能会出现商品名, 如 telaprevir (VX-950, Vertex), 而 boceprevir (SCH-503034, Schering), 如果该药转嫁到治疗 HCV, 则一般在临床 I 期、II 期即有商品名。

(3) 如何区分不同靶点药物: 由于针对不同靶点的抗 HCV 药物结构的相似性, 在药物命名时后缀往往是相同的, 如针对 NS3/4A 的 PI 后缀通常是 previr, 而针对 NS5A 的药物通常以 asvir 结尾, 针对 NS5B 聚合酶抑制剂, 由于 HCV 属于 RNA, 故目前的聚合酶抑制剂是尿嘧啶 (U) 的核苷酸类似物, 其结尾通常是以 buvir, 根据这些特点, 我们非常容易看出属于哪一类的 DAA, 但一旦产品上市由于研制或推广公司及不同地区采用的商品名就会有一定的区别。笔者比较认可早期抗 HCV 的命名, 即所谓的 STAT-C (specifically targeted antiviral therapy for HCV) 命名方式, 主要针对 HCV 复制过程中特异性的蛋白(酶)抑制剂, 即定义上只能用于抗 HCV, 而不能用于其他病毒的抗病毒治疗。早期在研药物的蛋白酶抑制剂及 HCV 蛋白酶抑制剂、聚合酶抑制剂及 HCV 聚合酶抑制剂, 归类和命名时为何分为两类, 部分前面冠以 HCV 和未冠以 HCV 的聚合酶抑制剂, 是否存在冠以 HCV 仅作用于 HCV 聚合酶或蛋白酶, 而不加 HCV 限制的聚合酶或蛋白酶, 可能对于其他病毒的聚合酶和复制酶也有作用, 尚有待于进一步探讨。

参 考 文 献

- 1 颜学兵. 抗HCV药物研制现状和发展方向[J/CD]. 中国肝脏病杂志:电子版,2010,3(1):36-40.
- 2 Franciscus A. Hepatitis C treatments in current clinical development[EB/OL]. Updated: October12, 2009. <http://www.hcvadvocate.org>.
- 3 European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection[J]. J Hepatol,2014,60(2):392-420.
- 4 European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2014[J]. J Hepatol,2014, 61(2):373-395.
- 5 刘虹虹, 罗生强. 2014年欧洲肝病学会丙型肝炎治疗指南推荐意见[J]. 临床肝胆病杂志,2014,30(6):77-83.
- 6 戴明佳, 颜学兵. 丙型肝炎病毒NS3/4A蛋白酶抑制剂的研究进展[J]. 国际流行病学传染病学杂志,2014,41(3):196-200.
- 7 Alexandra A, George VP. Current progress in the treatment of chronic hepatitis C[J]. World J Gastroenterol,2012,18(42):6060-6069.
- 8 Tanwar S, Trembling PM, Dusheiko GM. TMC435 for the treatment of chronic hepatitis C[J]. Expert Opin Investig Drugs,2012,21(8):1193-1209.
- 9 Aerssens J, Fanning F, Scholliers A, et al. Impact of IL23B genotype and pretreatment serum IP-10 in treatment-naïve genotype-1 HCV patients treated with TMC435 in combination with peginterferon a-2A and ribavirin in PILLAR study[J]. J Hepatol,2011,54(Suppl 1):S5-S6.
- 10 Zeuzem S, Berg T, Gane E, et al. TMC435 in HCV genotype 1 patients who have failed previous pegylated interferon/ribavirin treatment: final SVR24 results of the ASPIRE TRIAL[J]. J Hepatol,2012,56(Suppl 2):S1-S2.
- 11 Lawitz E, Poordad F, Kowdley KV, et al. A phase 2a trial of 12-week interferon-free therapy with two direct-acting antivirals (ABT-450/r, ABT-072) and ribavirin in IL28B C/C patients with chronic hepatitis C genotype 1[J]. J Hepatol,2013,59(1):18-23.
- 12 Kazi AS, Nobuyoshi A. Hepatitis C virus NS3 inhibitors: current and future perspectives[J]. BioMed Res Int,2013,2013:467869.
- 13 Lok AS, Gardiner DF, Lawitz E, et al. Preliminary study of two antiviral agents for hepatitis C genotype 1[J]. N Engl J Med,2012,366(3):216-224.
- 14 Chayama K, Takahashi S, Toyota J, et al. Dual therapy with the nonstructural protein 5A inhibitor, daclatasvir, and the nonstructural protein 3 protease inhibitor, asunaprevir, in hepatitis C virus genotype 1b-infected null responders[J]. Hepatology,2012,55(3):742-748.
- 15 No authors listed. A Specia meeting review edition[J]. Gastroenterol Hepatol,2013,9(8 Suppl 4):1-16.

(收稿日期: 2014-07-06)

(本文编辑: 孙荣华)

戴明佳, 方圆, 李春杨, 等. 欧洲肝病学会最新HCV治疗指南解读及分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2015, 9(1): 126-129.