

· 指南解读 ·

2014年EASL丙型肝炎治疗推荐意见解读

闫改勤¹ 庞婷² 邢卉春^{1, 2} 成军^{1, 2}

丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染是世界范围内流行的疾病。近20年来,随着对丙型肝炎病理、生理的深入了解及诊疗技术的进步,HCV相关的肝脏疾病患者的临床诊治有了巨大进步。一些新的直接作用的抗病毒药物(direct-acting antivirals, DAAs)也已经在欧洲和其他地区注册用于丙型肝炎的治疗;越来越多的证据提示丙型肝炎的可治愈性,使得人们对“让丙型肝炎成为历史”寄予很大的希望。为此,欧洲肝脏学会(European Association for the Study of the Liver, EASL)于2014年再次对丙型肝炎病毒感染管理临床实践指南进行更新,介绍了2014年1月已在欧洲被批准的Sofosbuvir及在8月、11月批准的Simeprevir、Daclatasvir及相关方案的临床应用^[1]。本文就相关内容要点做一解读。文中标注了指南中提供的循证医学证据及推荐意见的级别(见表1);为阅读的方便,解读中未完全按原来的章节排序。

一、急、慢性HCV感染的诊断

酶免疫分析法检测抗-HCV仍然是诊断HCV感染的一线检测指标(A1)。抗-HCV阳性者需进一步用分子生物学技术检测HCV RNA。但HCV RNA检测需采用高灵敏度的检测方法(检测下限为< 15 IU/ml)。急性HCV感染的早期或免疫功能受抑制的HCV感染者抗-HCV可低于检测下限,需检测HCV RNA(A1)。没有特异指标与HCV感染急性期相关,但发现抗-HCV血清学阳转即可诊断为HCV急性感染。抗-HCV阳性、HCV RNA低于检测下限的患者应在3个月后重新检测HCV RNA,以确定是否为HCV感染恢复期(推荐A1)。HCV感染超过4~6个月即可诊断为慢性HCV感染。

二、HCV治疗的目标和终点

指南明确指出HCV感染的治疗目标是清除HCV

感染(A1),以防止HCV相关肝病的并发症如肝脏炎症、坏死、纤维化、肝硬化、肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)和死亡的发生。治疗终点是获得停药后持续病毒学应答(sustained virological response, SVR)。研究显示,停药后12周的SVR(SVR₁₂)与24周的SVR(SVR₂₄)有99%的一致性,而99%以上获得SVR₂₄患者等同于治愈^[2],故将SVR₁₂与SVR₂₄作为治疗终点(A1)。对于肝硬化患者,清除HCV有助于降低(但不能绝对消除)肝功能失代偿的发生率及肝癌的风险,故应持续监测是否有原发性肝癌的发生(A1)。

三、治疗前评估

治疗前必须评估HCV感染与肝脏疾病之间的相关性、肝脏疾病的危险度(A1);并要评估其他可能引起肝损伤的因素如酒精消耗量、是否合并其他嗜肝病毒感染或可能的伴随疾病(A1)。有研究显示,肝纤维化的严重程度与治疗应答及患者预后相关,因此,在治疗前还需对肝脏疾病严重程度进行评估(A1)。推荐用非侵入性肝硬度检查或肝脏活组织检查来评估肝纤维化程度(B1)。应该用高灵敏度的技术检测HCV RNA定量(检测下限为< 15 IU/ml)(A1)。HCV RNA基因分型影响抗病毒治疗方案的选择、利巴韦林的剂量及治疗疗程,故在治疗前必须评估HCV基因型,基因亚型为1a/1b可能需要用包括PI的三联疗法(B2);对于基因1或4型者,治疗前还需测IL-28B基因多态性,IL-28B基因型(IL-28B CC)可能获得快速病毒学应答(RVR),且很可能用两联疗法治愈^[3-4];但不应以IL-28B基因型来决定是否抗病毒治疗(B2)。

四、治疗的适应证及禁忌证

所有HCV相关的代偿性慢性肝病患者、愿意接受

表1 EASL CHC 临床实践指南(CPGs)的证据分级(应用 GRADE 体系)

证据分级	注释	标记
高质量证据	进一步研究不可能改变我们对预期评估的信心	A
中等质量证据	进一步研究可能影响我们对评估的信心,并可能改变评估的结果	B
低质量证据	进一步研究极可能影响我们对评估信心,极可能改变评估结果,但评估结果如何改变并不确定	C
建议分级	注释	标记
强推荐	影响推荐强度的因子包括证据质量、推定患者的重要转归及花费	1
弱推荐	参考或价值上的可变性大或更不确定:该推荐不确定、花费或资源消耗高	2

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2015.03.001

作者单位: 100015 北京, 北京大学北京地坛医院教学医院¹; 100015 北京, 首都医科大学附属北京地坛医院²

通讯作者: 邢卉春, Email: huichunxing@126.com; 成军, Email: chengjdt@ccmu.edu.cn

抗病毒治疗、没有抗病毒治疗禁忌证的患者均应接受抗病毒治疗(A1)。有严重肝纤维化(METAVIR评分为F3到F4)及显著肝外表现(症状性冷球蛋白血症或HCV免疫复合物肾病)的患者,尽可能不延迟治疗(A1);对轻度或无肝纤维化患者要对其既往史及肝病进展的可能风险进行个体化评价,以决定是即刻治疗还是等待新药的问世(B1)。

失代偿期肝硬化、等待肝移植的患者可采用无干扰素、最好也无利巴韦林的方案治疗(A1),但需要在有经验的治疗中心进行。

拟采用聚乙二醇化干扰素联合利巴韦林(PegIFN/RBV)两联疗法时需注意绝对禁忌,包括未控制的抑郁症、精神病或癫痫、孕妇或不愿进行避孕者、合并严重的疾病(如视网膜病及自身免疫性甲状腺病)及失代偿期肝病。中性粒细胞 $< 1\,500/\text{mm}^3$ 、血小板计数 $< 90\,000/\text{mm}^3$ 不推荐用PegIFN。现有资料提示在欧洲地区尚没有DAA的绝对禁忌证。

五、抗病毒治疗的方案

1. 丙型肝炎抗病毒治疗的药物[包括2014年底前欧洲药品管理局(EMA)将被批准的药物]:聚乙二醇化干扰素- $\alpha\,2\text{a}$ (PegIFN- $\alpha\,2\text{a}$), 180 μg /周;聚乙二醇化干扰素- $\alpha\,2\text{b}$ (PegIFN- $\alpha\,2\text{b}$), 1.5 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{周}^{-1}$;利巴韦林(RBV),按体重计算药量:体重 $< 75\text{ kg}$ 者, 1 000 mg/d;体重 $\geq 75\text{ kg}$ 者, 1 200 mg/d。既往标准的抗病毒治疗方案是PegIFN联合RBV(PegIFN/RBV)。

Sofosbuvir(NS5B,聚合酶抑制剂), 400 mg/次, 1次/d, 12~24周的治疗中患者耐受良好。与RBV合用最常见的不良反应是疲乏、头痛;与PegIFN/RBV合用的不良反应有疲乏、头痛、恶心、失眠和贫血。Sofosbuvir是肠道P-糖蛋白(P-gp)诱导剂,故不能与其他已知的对P-gp有诱导作用的药物,如利福平和卡马西平等合用;与其他抗逆转录病毒药没有相互影响;轻度肝损伤不影响其代谢,但中度肝损伤时可使其血液浓度增加2.3倍;严重肾损害,肾小球滤过率低于30%不能应用此药。

Simeprevir(TMC435,新一代蛋白酶抑制剂), 150 mg/次, 1次/d, 患者的耐受良好,在Child-Pugh B、C级者的患者不良反应发生率增加,故不推荐用于此类患者。该药与PegIFN/RBV合用,皮疹、瘙痒和恶心等不良反应发生率增加;约10%的患者可能会出现轻度的、一过性的、与肝功能其他参数不相符的高胆红素血症。Simeprevir不能与细胞色素P450 3A(CYP3A)诱导剂或抑制剂合用,如抗惊厥药、某些抗菌药物、抗逆转录病毒药,如Cobicistat为基础的抗HIV药、依法韦仑(efavirenz)、地拉韦定(delavirdine)、依曲韦林(etravirine)、奈韦拉平(nevirapine)、利托纳韦(ritonavir)及任何HIV蛋白酶抑制剂(A1)等,以免影响血药浓度。但与雷特

格韦(raltegravir)、马拉维若(maraviroc)、利匹韦林(rilpivirine)、替诺福韦酯、恩曲他滨、拉米夫定和阿巴卡韦等药没有相互影响。

Daclatasvir(DCV, NS5A抑制剂), 60 mg/次, 1次/d, 患者耐受良好, Child-Pugh评分为B、C级的患者也不需要调整剂量,最常见的不良反应为疲乏、头痛和恶心。少数资料提示Daclatasvir是CYP3A的底物、P-gp的底物及诱导剂,故在用阿扎那韦(atazanavir)时需减量为30 mg/d,用依法韦仑(efavirenz)时需增加剂量到90 mg/d,但合用TDF时不需要调整剂量。尚没有其他药物与之相互作用的资料。

2. 基因1型丙型肝炎抗病毒治疗方案

方案1: PegIFN- α /RBV(按体重计算药量)联合Sofosbuvir治疗12周(A1)。该方案即使治疗失败也不会筛选出对Sofosbuvir的耐药变异^[5]。

方案2: PegIFN- α /RBV(按体重计算药量)联合Simeprevir治疗(A1)。治疗12周后,对于初治或复发者继续用PegIFN/RBV方案治疗12周;对于曾经治疗为部分应答或无应答者则需继续用Peg-IFN/RBV方案治疗36周(B1)。该方案不用于基线时蛋白酶区存在Q80K变异的基因1a型患者(A2)。治疗期间应监测HCV RNA。若治疗4周、12周或24周HCV RNA $\geq 25\text{ IU/ml}$,则应停止治疗(A2)^[6-8]。

方案3: PegIFN- α /RBV(按体质量给量)联合DCV治疗24周可用于基因1b型患者(B1);但不推荐用于基因1a型患者,因现有资料尚不足(B1)。用该方案治疗的基本疗程是12周,如果治疗4周时HCV未低于 $< 25\text{ IU/ml}$ 和10周时HCV RNA仍能检测到,则继续三药联合治疗12周(总疗程24周);若在治疗4周时HCV低于 $< 25\text{ IU/ml}$ 、10周时低于检测下限,则在12周后改为PegIFN/RBV治疗(总疗程24周, B2)^[9]。

方案4: 对于不能耐受或不能使用干扰素的基因1型患者可用利巴韦林(按体质量给量)联合Sofosbuvir治疗,疗程24周(B2)。该方案非最优方案,仅在无其他可选的无干扰素方案时才用(B2)^[10]。

方案5: Sofosbuvir联合Simeprevir可作为治疗基因1型的无干扰素治疗方案,疗程12周(B1)初步结果并未显示联合利巴韦林治疗会更优。但当患者存在应答不佳的预测因素,尤其是既往治疗为无应答和(或)存在肝硬化的患者,应考虑联合利巴韦林(按体重用量)治疗(B1)^[11]。

方案6: Sofosbuvir联合DCV可作为治疗基因1型的无干扰素治疗方案,初治患者疗程12周,经治患者[包括曾经用PegIFN- α /RBV联合Telaprevir(TPV)或Boceprevir(BOC)治疗失败的患者]疗程24周(目前尚无12周的资料)(B1)。初步结果未显示联合利巴韦林治疗的优势。同样,当患者存在应答不佳的预测因素,尤其是既往治疗为无应答和(或)存在肝硬

表2 治疗药物减量及停药指征

剂量调整方式	剂量调整指征		
	中性粒细胞计数 (/mm ³)	血小板计数 (/mm ³)	血红蛋白 (g/dl)
减量	< 750	< 50 000	< 10.0
停药	< 500	< 25 000	< 8.5

化的患者,应考虑联合利巴韦林(按体重用量)治疗(B1)^[2]。

3. 基因2型丙型肝炎抗病毒治疗方案: 基因2型的患者,可用利巴韦林(按体重给药)联合Sofosbuvir,疗程12周(A1)。肝硬化患者尤其是经治患者,疗程延长至16或20周(B1);也可应用PegIFN- α /RBV联合Sofosbuvir方案,疗程12周(B1)。

4. 基因3型丙型肝炎抗病毒治疗方案

可用PegIFN- α /RBV联合Sofosbuvir方案,疗程12周(A2);也可用利巴韦林(按体重给药)联合Sofosbuvir,疗程24周(A2),治疗依从性好的患者没有发生病毒学突破及复发。但对于经治的、肝硬化患者应该考虑用其他方案(A2)。Sofosbuvir联合DCV,初治患者为12周、经治患者为24周(B1),初步结果未显示联合利巴韦林治疗的优势,但当患者存在应答不佳的预测因素,尤其是既往治疗为无应答和(或)存在肝硬化的患者,应考虑联合利巴韦林(按体重用量)治疗(B1)。Sofosbuvir联合DCV的耐受性良好、尚无不安全的信息报道。

5. 基因4型丙型肝炎抗病毒治疗方案

方案1: 同基因1型的方案1,但证据等级为(B1)。即使治疗失败也不会筛选出对Sofosbuvir的耐药变异。尚无用该方案治疗经治患者及合并HIV感染者的数据,是否需要延长疗程尚不清楚。

方案2: 同基因1型的方案2,但证据等级为(B1)。

方案3: 同基因1型的方案3。

方案4: 同基因1型的方案4,但证据等级为(C2)。

方案5: 同基因1型的方案5,但证据等级为(B2)。

方案6: 同基因1型的方案6,但证据等级为(B2)。

6. 基因5或6型丙型肝炎抗病毒治疗方案: 基因5或6型用PegIFN- α /RBV(按体重给药)联合Sofosbuvir治疗12周(B1)。尚没有对经治患者及合并HIV感染者治疗的数据,是否需要延长疗程尚不清楚;对于不能耐受或不能使用干扰素者可用RBV(按体质重给药)联合Sofosbuvir治疗24周(C2)。

六、疗效监测、终止治疗原则和应答指导治疗

治疗期间和治疗结束后,应该用敏感的实时荧光定量PCR方法检测HCV RNA(检测下限<15 IU/ml)

(A1)。最好用同一种方法并在同一实验室进行检测,以使结果有可比性。不同治疗方案的检测时间点有所不同,通常在基线及治疗的第2周(评价依从性)、4周、12周(或10周)及其后至少每12周(具体可参考治疗方案中相关部分)与治疗结束后的12周、24周应监测HCV RNA水平,以便为应答指导治疗提供依据。

在用PegIFN- α /RBV与Simeprevir三联治疗时,若第4周、12周或24周检测HCV RNA均 \geq 25 IU/ml,应终止治疗(A2)。其他治疗方案尚未确定终止治疗原则(A1)。

应答指导治疗适用于PegIFN- α /RBV/DCV的三联治疗方案,前面已述及,此处不赘述。

七、安全性监测

应用PegIFN- α /RBV的患者,每次复诊应对可能出现的不良反应(严重乏力、抑郁、易怒、睡眠障碍、皮肤反应和呼吸困难)进行监测。血液学指标应在治疗第1周、2周、4周以及之后的每间隔4~8周进行检测;DAA联合RBV时会增加贫血的发生及程度;每12周检测1次甲状腺功能^[12]。新的DAA耐受性好,接受Sofosbuvir治疗的患者,应定期监测肾功能(B1)。接受Simeprevir治疗的患者可见皮疹和胆红素升高(A1)。治疗期间须监测因治疗并发症所用药物引起的疗效、毒性以及药物之间潜在的相互作用(A1)。

八、药物减量原则

与2011年指南的原则基本相同。治疗中出现严重的不良反应时如严重的抑郁及中性粒细胞或血小板计数降低就需调整干扰素剂量(C2);如出现贫血就需调整RBV的剂量(调整参考指征归纳于表2);一旦出现肝炎突发(ALT上升超过正常上限10倍)或严重细菌感染应立即停止治疗;治疗中出现任何视力症状都要仔细检查(包括眼底镜检查)。

减量方法: PegIFN- α -2a的剂量可从180 μ g/周减至135 μ g/周,甚至90 μ g/周; PegIFN- α -2b的剂量可从1.5 μ g·kg⁻¹·周⁻¹减至1.0 μ g·kg⁻¹·周⁻¹,甚至减为0.5 μ g·kg⁻¹·周⁻¹。利巴韦林应按每次减少200 mg的剂量减量,若血红蛋白快速下降,特别是基线时血红蛋白就低的患者利巴韦林减量可更快些。如停药后中性粒细胞计数或血小板计数或血红蛋白含量回升,可考虑开始再治疗,但应采用减量的干扰素或RBV治疗。

Sofosbuvir、Simeprevir及Daclatasvir没有减量的

推荐意见。

九、提高治疗依从性的措施

患者很好地依从用药与高SVR相关,相反依从性不好(尤其是在用药早期)与病毒学突破、复发及耐药变异的发生相关。因此,要设法提高患者的依从性。治疗前要告知患者整个治疗计划及对不良反应的监测计划。应由对HCV感染评估及治疗有经验的多学科团队(包括精神科医生及社会工作者)制订抗HCV治疗方案(A1);告知丙型肝炎患者依从性对于获得SVR的重要性(A1)。对于经济困难及移民的丙型肝炎患者,社会支持服务应成为临床管理的一部分(B2)。对活跃的静脉药瘾者应强制执行降低伤害计划(harm reduction programs)(A1)。应将同伴支持列为HCV临床管理的完善措施之一(B2)。酗酒影响治疗的依从性,故在抗病毒治疗期间应戒酒,若仍饮酒还需给予额外的关注(A1)。

十、患者获得SVR后的随访

非肝硬化患者获得SVR者应在治疗的第48周复查ALT和HCV RNA,若ALT正常且HCV RNA低于检测下限,则可以认为HCV已被清除(C2),不需要再检测;治疗中用过干扰素者,治疗后1~2年仍需检查甲状腺功能;治疗前酗酒或存在其他基础疾病如糖尿病等也需密切监测。肝硬化患者获得SVR后仍应每半年复查超声以监测HCC(B1)及用内镜检查食道胃底静脉曲张(尤其是治疗前就进行过内镜治疗者)的可能。尽管获得SVR后很少出现静脉曲张破裂出血(除非存在持续肝损害的其他因素)的风险,但仍应按照相关指南处理门静脉高压和静脉曲张(A2)。获得SVR后某些行为如持续静脉吸毒或男男性接触仍然是HCV再感染的高危行为,故应监测HCV RNA(每年1次),以确定是否有HCV再感染(B2)。

十一、未获得SVR者的再治疗

对于基因1型用PegIFN- α /RBV联合Boceprevir或Telaprevir治疗无应答者可采用Sofosbuvir联合DCV治疗。对于基因1、4型者,在既往方案中所用的DAA仅为Sofosbuvir、或DCV或用Sofosbuvir联合DCV方案者,可用Sofosbuvir联合Simeprevir治疗(B1);对于所有基因型者,既往方案中所用的DAA仅为Sofosbuvir、或Simeprevir、或Telaprevir、或Boceprevir、或用Sofosbuvir联合Simeprevir者,可用Sofosbuvir联合DCV治疗(B1);对包括Sofosbuvir、Simeprevir或DCV任何一种新方案治疗失败的患者,如果无需紧急治疗,可等待其他新的联合治疗方案的出现(B1)。对曾用过包含Sofosbuvir、Simeprevir或DCV任何一种新方案治疗失的患者,目前资料尚不能证明再治疗之前检测HCV耐药的必要性(B2)。

十二、严重肝脏疾病的治疗

1. 代偿期肝硬化患者:严重肝纤维化或肝硬化

患者抗病毒治疗的SVR率较轻、中度肝纤维化者低,且此类患者通常年龄较大、伴有其他疾病或同时接受其他治疗,且耐受性较差。故对此类患者治疗的考虑应有所不同。若无治疗禁忌证,代偿期肝硬化患者应抗病毒治疗,以防止中、短期并发症的发生(A1),可优先选用无干扰素的联合治疗方案(B1);若代偿期肝硬化患者肝功能正常、无血细胞缺乏,且能耐受12~24周以干扰素为基础的DAA治疗,可按基因分型采用前述方案治疗(B1);HCV感染的清除只能降低(并不能完全消除)肝硬化并发症发生的风险,故无论患者是否获得SVR,均需规律监测HCC(A1)及门脉高压。失代偿期肝硬化是干扰素应用的禁忌证。

2. 有肝移植适应证患者的治疗:研究显示因HCC准备肝移植的44例患者用Sofosbuvir/RBV抗病毒治疗,在肝移植前获得HCV RNA低于检测下限的比例为93%,这部分患者肝移植后12周,64%的患者仍保持HCV RNA低于检测下限,且肝移植前HCV RNA低于检测下限的持续时间可预测术后移植肝丙型肝炎复发的可能性。

等待肝移植的患者应该进行抗病毒治疗,如果移植前至少30 d HCV RNA低于检测下限,可预防移植肝再感染HCV(A1)。因肝细胞癌等待肝移植的Child评分为A级的患者,可采用RBV(按体重给药)联合Sofosbuvir或PegIFN- α /RBV(按体重给药)联合Sofosbuvir(B1);对于基因1、4型患者可在移植前12周开始抗病毒治疗并多加另一个DAA(RBV + Sofosbuvir + Daclatasvir)抗病毒治疗(B1)。

等待肝移植的失代偿期肝硬化患者(Child-Pugh评分为B级和C级),抗病毒治疗需在有经验中心密切监测下,并一直治疗到肝移植。可应用RBV(按体重给药)联合Sofosbuvir治疗;若为基因1、4型,也可多加另一个DAA[用RBV(按体重给药) + Sofosbuvir + Daclatasvir]抗病毒治疗(B1)。此类患者禁用干扰素(B1)。

未列入肝移植名单的失代偿期肝硬化患者临床试验中仅限于用无干扰素的治疗方案,目前对这类患者尚无大规模安全性和有效性的研究数据(B1)。

3. 肝移植后HCV感染复发的再治疗:肝移植后患者若再感染HCV,应考虑抗病毒治疗。肝移植后1年出现明显的肝纤维化或门脉高压提示疾病的快速进展及移植物失功能,需紧急抗病毒治疗(B2);基因2型的患者可用利巴韦林(按体重给药)联合Sofosbuvir治疗12~24周(有待更多数据支持,B1);基因1、3、4、5或6型的患者,可用Sofosbuvir + Daclatasvir联合或不联合利巴韦林治疗12~24周(有待更多证据支持,B1);基因1或4型的患者可用Sofosbuvir + Simeprevir治疗12~24周,联合或不联合利巴韦林(按体重给药)治疗(有待更多数据支持,B1)。尚

没有资料提示Sofosbuvir、Simeprevir及Daclatasvir与环孢素、他克莫司存在药物之间的相互作用,故以上的任何联合治疗方案均无需对他克莫司和环孢素的剂量进行调整。在这类患者的治疗中,尚缺乏相关安全性数据,故密切监测尤为重要(B1)。

十三、特殊患者的治疗

合并HBV感染者通常HBV载量很低或低于检测下限,而HCV为致肝炎活动的主要原因,故应对HBV、HCV的复制状态进行评估,若HCV复制活跃就应进行抗病毒治疗。合并HBV感染与单独感染HCV患者一样,应接受同样的抗HCV治疗(B1)。在抗HCV治疗前、后及治疗过程中,若HBV复制活跃,应同时使用核苷(酸)类药物抗HBV治疗(B1)。

血液透析的HCV感染者是否进行抗病毒治疗需谨慎考虑、评估患者存在的并发症。免疫抑制剂的应用会促进肝病的进展,肾移植前抗HCV治疗可以减少移植后肝病相关的死亡及HCV特异的移植肾失功能,故对于准备进行肾移植的患者在可能的情况下应接受抗病毒治疗(B1)。应采用无干扰素,最好也无利巴韦林治疗方案。但尚没有安全剂量及有效性资料,尚不清楚如何调整Sofosbuvir、Simeprevir及Daclatasvir的剂量。因此,应用这些药物时需特别慎重,现有资料提示Sofosbuvir禁用于肾小球率过滤 $< 30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^2$ 或终末期肾病患者(A2)。基因2型的患者,可用利巴韦林(按体重给药)联合Sofosbuvir治疗12~24周(有待更多数据验证, B1)。基因1、3、4、5或6型的患者用Sofosbuvir联合Daclatasvir(60 mg/d)治疗12~24周,联合或不联合利巴韦林(按体重给药,有待更多数据验证, B1)。基因1或4型的患者推荐采用Sofosbuvir联合Simeprevir治疗12~24周,联合或不联合利巴韦林(按体重给药,有待更多数据验证, B1)。上述任何联合治疗方案均无须对他克莫司和环孢素的剂量进行调整。但目前尚缺乏这类患者的相关安全性数据,故密切监测尤为重要(B1)。心脏移植、肺移植、胰腺移植及小肠移植后HCV感染及抗病毒治疗的相关资料尚缺乏,对于心脏移植患者存在危及生命的HCV感染时,建议用无干扰素的方案抗病毒治疗,并且一定根据患者的具体情况来确定治疗措施。

经常静脉吸毒或处于稳定替代治疗患者的HCV感染阳性率可达65%~80%^[13],故静脉吸毒人群(PWID)应自觉常规检查抗-HCV,并每6~12个月再复查1次(B1)。强制抗HCV治疗可以降低HCV的传播,故对于希望接受治疗并愿意规律随访的患者可考虑抗病毒治疗。但这些患者常常会用抗抑郁药、镇静剂或抗精神病药,需注意药物间的相互作用(A1)。应向PWID(包括监狱中的)提供清洁

注射器及阿片替代治疗作为危害减低项目的一部分(B1)。PWID如有严重肝病应戒除或减少饮酒量(A1)及大麻的吸食(B2)。治疗前应对HCV传播方式、肝纤维化进展的危险因素、治疗及再感染的风险、减少危害策略等内容进行宣教(B1)。抗HCV治疗要由多学科团队管理、采取个体化治疗方案(A1)。抗病毒治疗所用的药物与非PWID者相同(B1)。有静脉药瘾史或抗HCV治疗初期吸毒者并不会降低SVR的发生率,故应根据个体情况来决定抗病毒治疗(B1)。静脉吸毒和酗酒或存在社会问题和(或)有精神病史的患者,或在治疗期间仍频繁吸毒的患者,通常抗病毒治疗的依从性差,会降低SVR的可能性,故需要更加密切的监测及多学科的支持(B1);新的含干扰素治疗方案或无干扰素治疗方案的安全性和有效性也应进行评估(C1)。Sofosbuvir和Simeprevir与阿片类替代药之间无明显相互作用,故在应用该两药时不需调整美沙酮与丁丙诺啡的剂量,但应该密切检测阿片类药物中毒迹象(必要时立即停药)。有关Daclatasvir的应用,还需更多研究来支持(B2)。对于肝病早期的患者,可等待更多的数据和(或)更好的方案治疗(B2)。需注意有静脉药瘾史及阿片类替代治疗者并非肝移植的禁忌证(B1)。

地中海贫血、镰状细胞贫血等血红蛋白病患者常常合并HCV感染,抗HCV治疗指征与无血红蛋白病患者相同(A1);但鉴于PegIFN- α 和利巴韦林有可能引起贫血,应尽量避免使用此两种药物。如果必须应用利巴韦林,则应严密监测,必要时可输血(A2)。目前尚没有Sofosbuvir、Simeprevir及Daclatasvir在合并血红蛋白病患者中应用的安全性资料,但并非禁忌用药。合并血红蛋白病的基因2型的患者必须应用利巴韦林(按体重给药)者,可联合Sofosbuvir,治疗12~24周(尚无更多的数据)(B2);基因1、3、4、5或6型的患者可用Sofosbuvir联合Daclatasvir的无干扰素方案,初治患者治疗12周、经治患者治疗24周(B2);基因1或4型的患者,可用Sofosbuvir联合Simeprevir的无干扰素方案治疗12周(B2)。

合并出血性疾病(如血友病)患者的抗HCV治疗指征与普通CHC患者相同(A1)。这些患者由于反复接受血液制品的治疗,会合并HIV感染,故对于此类患者,需仔细选择抗逆转录病毒的药物,以免潜在的药物之间的相互影响(A1)。

十四、未治疗和治疗失败患者的随访

未经治疗 and 既往治疗失败的慢性丙型肝炎患者应定期随访(A1)。定期用无创肝纤维化检测方法进行评估(A2)。对于肝硬化患者应持续筛查HCC(每半年1次, A1)。

十五、急性丙型肝炎的治疗

急性丙型肝炎需要进行抗病毒治疗以免进展为慢性肝病。可用PegIFN- α 单药治疗24周, 90%的患者可获得SVR (A1); 合并HIV感染或存在其他不利于应答因素的急性丙型肝炎患者, 则需要用PegIFN- α 联合利巴韦林(按体重给药)治疗24周 (B1)。目前尚无关于无干扰素方案治疗急性丙型肝炎的相关数据, 但理论上讲此方案是可用这类患者, 并可能获得较高的SVR, 目前推荐使用的剂量和疗程与治疗慢性丙型肝炎时相同, 除非有新的数据证明更短疗程和(或)更少的药物治疗也足以达到较高的治愈率 (B1)。

十六、新的治疗药物的展望

大量的其他治疗丙型肝炎的药物已经进入临床后期的研究, 如PegIFN/RBV/Faldaprevir、固定剂量的Sofosbuvir与Ledipasvir联合、ABT-450 (Ritonavir) / ABT267 (Ombitasvir) / ABT333 (Dasabuvir) 三药联合也已或即将进行III期临床研究; 大量的其他新开发的药物也正在或即将进行II期研究, 因此, 随着新药的不断被批准, 该推荐意见将会按期更新。

参考文献

- 1 Pawlotsky JM, Aghemo A, Dusheiko G, et al. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2014[J]. J Hepatol, 2014, 61(2):373-395.
- 2 Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection[J]. N Engl J Med, 2014, 370(3):211-221.
- 3 Lawitz E, Lalezari JP, Hassanein T, et al. Sofosbuvir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin for non-cirrhotic, treatment-naïve patients with genotypes 1, 2, and 3 hepatitis C infection: a randomised, double-blind, phase 2 trial[J]. Lancet Infect Dis, 2013, 13(5):401-408.
- 4 Ruane PJ, Ain D, Riad J, et al. Sofosbuvir plus ribavirin in the treatment of chronic HCV genotype 4 infection in patients of Egyptian ancestry[J]. Hepatology, 2013, 58 (Suppl 1):736A.
- 5 Lawitz E, Mangia A, Wyles D, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection[J]. N Engl J Med, 2013, 368(20):1878-1887.
- 6 Jacobson I, Dore GJ, Foster GR, et al. Simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for chronic HCV genotype-1 infection in treatment-naïve patients: results from QUEST-1, a phase III trial[J]. J Hepatol, 2013, 58(Suppl 1):S574-S574.
- 7 Manns M, Marcellin P, Poordad F, et al. Simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for treatment of chronic HCV genotype-1 infection in treatment-naïve patients: results from QUEST-2, a phase III trial[J]. J Hepatol, 2013, 58(Suppl 1):S568-S568.
- 8 Poordad F, Manns MP, Marcellin P, et al. Simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for treatment of chronic HCV genotype-1 infection in treatment-naïve patients: results from QUEST-2, a phase III trial[J]. Gastroenterology, 2013, 144(5):S151-S151.
- 9 Hezode C, Hirschfield GM, Ghesquiere W, et al. Daclatasvir, an NS5A replication complex inhibitor, combined with peginterferon alfa-2a and ribavirin in treatment-naïve HCV-genotype 1 or 4 subjects: phase 2b COMMAND-1 SVR12 results[J]. Hepatology, 2012, 56(Suppl 1):S53A-S54A.
- 10 Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH, et al. Nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C[J]. N Engl J Med, 2013, 368(1):34-44.
- 11 Jacobson I, Ghalib RH, Rodriguez-Torres M, et al. SVR results of a once-daily regimen of simeprevir (TMC435) plus sofosbuvir (GS-7977) with or without ribavirin in cirrhotic and non-cirrhotic HCV genotype 1 treatment-naïve and prior null responder patients: the COSMOS study[J]. Hepatology, 2013, 58(Suppl 1):1379A.
- 12 Fried MW. Side effects of therapy of hepatitis C and their management[J]. Hepatology, 2002, 36(Suppl 1):S237-S244.
- 13 Hagan H, Pouget ER, Des Jarlais DC, et al. Meta-regression of hepatitis C virus infection in relation to time since onset of illicit drug injection: the influence of time and place[J]. Am J Epidemiol, 2008, 168(10):1099-1109.

(收稿日期: 2014-11-25)

(本文编辑: 孙荣华)

闫改勤, 庞婷, 邢卉春, 等. 2014年EASL丙型肝炎治疗推荐意见解读[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2015, 9(3): 299-304.