

· 指南解读 ·

《丙型肝炎防治指南(2015年更新版)》解读

王艳斌 谢雯

中华医学会肝病学分会、中华医学会感染病学分会《丙型肝炎防治指南(2015年更新版)》已经发布,这版指南较前版作了较大的更新,尤其增加了直接抗病毒药物(direct-acting antiviral agent, DAAs)治疗部分内容。本文主要就DAAs治疗相关部分进行解读。

一、病原学

在病原学方面,针对NS3/4A、NS5A和NS5B的DAAs可能具有基因型特异性,因此治疗前必须进行基因型及基因亚型的检测,以便根据基因型选择合适的治疗方案。

二、实验室检查

1. HCV RNA定量检测:在应用DAAs的治疗方案中,绝大多数患者在短期治疗后,HCV RNA迅速降低甚至低于检测下限,在此情况下,高敏感度的HCV RNA检测试剂的临床预测价值(如预测治疗失败)的重要性还需要进一步研究。

2. HCV基因分型:与聚乙二醇化干扰素联合利巴韦林治疗丙型肝炎患者的方案一样,在DAAs的治疗方案中,HCV基因型及亚型的检测是现有DAAs方案的基础,同样具有重要意义,但随着泛基因型DAAs及DAAs组合的应用,基因型对治疗应答的影响需要更多的证据。

3. HCV相关耐药基因检测:DAAs的单药治疗容易导致耐药的发生,目前已确认的耐药相关突变位点主要有:①NS3/4A靶点相关:V36M、T54A、Q80K、R155K、A156T和D168V;②NS5A靶点相关:M28T、Q30E/H/R、L31M、H58D和Y93H/N;③NS5B靶点相关:S282T、C316N/H/F、M414T、A421V、P495L/S和S556G等。

如果1a型HCV感染者在基线时存在Q80K耐药突变株,对Simeprevir联合干扰素和利巴韦林治疗应答不佳。因此,对于1a型HCV感染者采用上述联合治疗时建议在治疗前检测耐药突变是否存在,但对于未采用上述治疗的1a型HCV感染者及其他基因型感染者目前认为没有必要在抗病毒治疗前进行病毒耐药检测,故

即使有预存耐药性的存在也不会影响疗效。

4. 宿主IL-28B基因分型:在完全应用DAAs治疗方案中,宿主IL-28B基因的多态性对治疗应答反应无预测价值。但若联合干扰素和利巴韦林进行治疗,则IL-28B基因CC型患者的SVR率高于TT型。

三、抗病毒治疗的适应证

对聚乙二醇化干扰素联合利巴韦林治疗方案具有绝对禁忌证的患者应考虑使用DAAs治疗。

DAAs在多个国家已有多种药物获批上市,部分DAAs在我国尚处于临床试验阶段,但不久将获批并应用于临床。以DAAs为基础的抗病毒方案包括1个DAAs联合PR,DAAs联合利巴韦林,以及不同DAAs联合或复合制剂。目前的临床研究暂未有关于DAAs药物绝对禁忌证的报道,因此,上述DAAs的3种方案可以涵盖几乎所有类型的HCV现症感染者。这些含DAAs的方案尤其适用于PR治疗后复发或是对PR治疗应答不佳的患者。初治患者也可考虑使用含DAAs的方案,以缩短疗程,增加耐受性,提高SVR率。当患者有干扰素治疗禁忌证时,可考虑使用无干扰素方案;当患者有利巴韦林禁忌证时,可考虑使用不同DAAs联合或复合制剂。不同类型DAAs有不同的联合方案,某一DAAs与不同药物联合后适用的感染人群受病毒基因型的影响。有的DAAs联合方案适用于所有基因型HCV感染的人群,有的仅适用于某些基因型。DAAs的适应证同时受疾病状态与药物相对禁忌证的影响。部分DAAs的代谢产物对肾功能的影响暂未确定,严重肾功能受损患者使用需谨慎。DAAs药物是否用于儿童暂不确定。

四、DAAs用于初治及经治患者

1. 美国及欧洲等地上市DAAs及相关作用靶点,见表2。

2. 不同HCV基因型患者采用的DAAs治疗方案以及疗程不同。因此,患者进行DAAs抗病毒治疗前,一定要检测HCV基因型,甚至针对基因1型患者,需要区分是1a还是1b型。针对基因型1、2、3型患者的治疗推荐方案及疗效比较,见表3~4。

3. 基因4型初治或者PR治疗失败的HCV感染者:含IFN和DAAs的两个三联方案同基因1型;使用无干扰素方案Sofosbuvir 400 mg/Ledipasvir 90 mg、Qd, Sofosbuvir 400 mg/Simeprevir 150 mg、Qd, Sofosbuvir 400 mg/Daclatasvir 60 mg、Qd同基因1型。Paritaprevir

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2015.06.001

基金项目:北京市医院管理局重点医学专业发展计划(扬帆计划)(No. ZYLX201402)

作者单位:100015 北京,首都医科大学附属北京地坛医院肝病中心

通讯作者:谢雯, Email: xiewen6218@163.com

12.5 mg/Ombitasvir 75 mg/Ritonavir 50 mg 2片、Qd (与餐同服) 治疗时需要联合利巴韦林, 但不联合 Dasabuvir, 无肝硬化患者疗程12周, 肝硬化患者疗程24周。

4. 基因5/6型初治或者PR治疗失败的HCV感染者: 推荐治疗方案见表5。

5. 治疗中注意事项: ①应采用灵敏度高的实时定量PCR试剂检测HCV RNA, 在基线、4周、12周、24周、治疗结束时、治疗结束后12周、治疗结束后24周进行检测。②育龄期女性及其男性伴侣必须在使用利巴韦林过程中及停药6个月内采取有效避孕措施。③接受Sofosbuvir治疗患者应监测肾功能。④应注意了解与药物存在相互作用的其他药物, 如有可能应停用这些药物, 或者转换为具有较少相互作用的合并用药。

五、特殊人群DAAs抗病毒治疗推荐意见

1. 儿童: 目前DAAs均未进行儿童的临床试验, 尚无儿童用药指征。

2. 合并肾损害HCV感染者: 合并肾损害HCV感染者首选治疗是无干扰素和无利巴韦林的DAAs方案, 药物选择与单纯慢性丙型肝炎患者相同。如果患者的GFR > 60 ml/min, DAAs无需调整剂量; 如果患者的GFR < 30 ml/min, 或终末期肾病一般不能应用DAAs, 因以Sofosbuvir为代表的DAAs药物都是经肾脏排泄, 目前尚无关于其在肾功能不全患者中应用的安全性资料。

3. 肝移植患者: 肝移植患者一旦出现HCV RNA阳性, 应及时行抗病毒治疗, 首选无干扰素的DAAs联合治疗方案。如果患者肝功能为Child-Pugh A级可

以选择Sofosbuvir联合利巴韦林治疗直至进行肝移植。

如果是肝功能Child-Pugh A级肝癌患者拟进行肝移植, 也可以选择PR + Sofosbuvir的治疗方案, 至少治疗12周。如果患者肝功能Child-Pugh B级和C级, 选择Sofosbuvir/RBV、Sofosbuvir/Ledipasvir、Sofosbuvir/Daclatasvir/RBV方案治疗12周, 但要密切观察不良反应。

4. 合并肝硬化HCV感染者: 大量的队列研究和系统综述显示, 伴有明显肝纤维化和肝硬化的患者获得SVR后临床上出现肝功能失代偿和HCC的几率显著降低。然而有明显肝纤维化或肝硬化的患者获得SVR的几率, 即使采用新的DAAs治疗方案也低于轻、中度肝纤维化的患者。同时对于肝硬化患者进行治疗时, 因这组患者一般年龄相对较大, 容易伴发其他疾病, 或者同时应用其他药物, 患者的依从性也相对较低。此外, 肝硬化患者即使清除了病毒, 仍然需要监测HCC及门脉高压等相关的并发症的发生。

一般对于肝功能代偿较好的肝硬化患者, 根据HCV基因型的不同, 可以选择12~24周以IFN为基础的“二联”或“三联”治疗方案。如果可以获得DAAs, 应该首先选择无IFN的DAAs联合治疗方案。应当强调的是对于Child-Pugh B/C级的失代偿期肝硬化患者, 首先选择尽早进行肝移植。由于患者处于疾病晚期, 多伴有其他器官受累, 抗病毒治疗需要在专家指导下进行。尽管肝功能失代偿期肝硬化患者应用Sofosbuvir/RBV治疗48周已经取得较好的疗效, 并在一定程度上改善患者肝功能, 但其长期预后和是否改善门脉高压还需要进一步观察。

表1 聚乙二醇化干扰素与利巴韦林的绝对禁忌证和相对禁忌证

药物	绝对禁忌证	相对禁忌证
聚乙二醇化干扰素	妊娠或短期内有妊娠计划; 具有精神分裂症或严重抑郁症等病史; 未控制的神经系统疾病如癫痫; 未控制的自身免疫性疾病; 失代偿期肝硬化; 伴有严重感染、视网膜疾病、心功能衰竭、慢性阻塞性肺部疾病等基础疾病; 未控制的高血压、糖尿病; 除肝移植外的实体器官移植; 对干扰素不良反应高度不耐受; 2岁以下儿童	ANC < 1 500/mm ³ ; PLT < 90 000/mm ³ ; 未控制的甲状腺疾病
利巴韦林	妊娠或短期内有妊娠计划; 严重心脏病; 对利巴韦林不良反应高度不耐受	男性 Hb < 13 g/dl, 女性 Hb < 13 g/dl; 患有血红蛋白疾病; 肾功能异常, 血肌酐 > 1.5 mg/dl 未控制的冠状动脉疾病

表2 2015年美国、欧盟及部分亚太国家批准上市的DAAs

药品	作用靶点	规格	使用剂量
Simeprevir	NS3/4A 蛋白酶抑制剂	150 mg、胶囊	1粒 Qd
Asunaprevir	NS3/4A 蛋白酶抑制剂	100 mg、胶囊	1粒 Bid
Daclatasvir	NS5A 抑制剂	30/60mg、片剂	1片 Qd
Sofosbuvir	NS5B 聚合酶核苷类似物抑制剂	400 mg、片剂	1片 Qd
Sofosbuvir/ Ledipasvir	NS5B 聚合酶核苷类似物抑制剂; NS5A 蛋白酶抑制剂	400 mg Sofosbuvir/ 90 mg Ledipasvir、片剂	1片 Qd
Paritaprevir/ Ombitasvir/ Ritonavir	NS3/4A 蛋白酶抑制剂; NS5A 抑制剂; CYP3A4 强力抑制剂	75 mg Paritaprevir/ 12.5 mg Ombitasvir/ 50 mg ritonavir、片剂	2片 Qd
Dasabuvir	NS5B 聚合酶非核苷类似物抑制剂	250 mg、片剂	1片 Bid

5. 吸毒人群: 应强调吸毒人群的HCV感染监测, 同时治疗期间必须戒毒。由于吸毒人群应用PegIFN治疗的依从性差且疗效低于一般人群, 因此, 如果可以获得DAAs, 最好选择无IFN的治疗方案, 并强调个体化治疗。

6. 血友病/地中海贫血等血液疾病患者: 对于血友病等血液疾病患者合并HCV感染时, 其抗HCV治疗方案与非凝血功能紊乱患者相同, 但应注意补充凝血因子, DAAs可以用于该类患者的治疗。地中海贫血、镰刀细胞贫血的患者合并HCV感染时, PegIFN联合利巴韦林抗病毒治疗可能引起贫血进一步加重, 因此, 针对该类患者建议选用无干扰素和无利巴韦林的DAAs联合治疗方案。若必须含有RBV的联合方案要注意监测血常规, 必要时予以输血等支持治疗。

7. 精神疾病患者: 慢性HCV感染可引起中枢或外周神经系统神经、精神异常, 常见焦虑、抑郁、失眠等, 应与肝性脑病鉴别。既往有精神病史的患者, 为PegIFN治疗禁忌证, 此类患者若条件许可可考虑予以无干扰素的DAAs抗HCV治疗。在使用抗精神药物和抗HCV药物治疗时, 要注意药物间的相互作用, 如Simeprevir可增加咪达唑仑的血药浓度, 对这类患者应注意定期复查。

8. HBV合并感染者: 无新增内容。

9. HIV合并感染者: 针对合并HIV感染的慢性丙

型肝炎患者, 其治疗方案与慢性HCV患者相同。对于合并HIV感染而且HIV活动的HCV基因1型患者, 无论是丙型肝炎初治或经治, 均建议予以Sofosbuvir/Ledipasvir + RBV治疗12周, 若存在利巴韦林禁忌证或代偿期肝硬化患者可予以Sofosbuvir/Ledipasvir治疗24周。

10. 急性丙型肝炎患者: 仍推荐PegIFN单药治疗。

六、监测和随访

1. 治疗失败的患者: 对于既往抗病毒治疗失败者, 应明确既往治疗方案以及治疗失败的临床类型(无应答、复发、病毒学突破), 有无肝硬化, 根据药物可及性和DAAs的靶点不同选择无交叉耐药靶点的DAAs组合方案。并推荐以无创诊断方式每年复查并评价1次肝纤维化的进展情况。

2. 肝硬化患者: 对于肝硬化患者, 无论抗病毒治疗是否获得SVR, 均应该每6个月复查1次腹部超声和AFP。每年复查1次胃镜以观察食管胃底静脉曲张情况。

七、关注DAAs药物与其他药物之间的相互作用

2015年3月, FDA发布药物警告, 当Harvoni或Sovaldi与另一种直接抗病毒药物联用, 两者与胺碘酮一起服用时, 患者可出现症状性心动过缓, 不良反应报告中有1例患者因心脏骤停死亡, 3例患者需要放

表3 基因1型初治或者PR治疗失败的患者的治疗方案

药物	方案、疗程	SVR (%)
PR + Simeprevir	先 PegIFN Qw + RBV + Sime 150 mg、Qd, 12 周, · 初治或复发再单独 PegIFN Qw + RBV, 12 周; · 既往部分/无应答患者再单独 PegIFN Qw + RBV, 36 周; · 基线存在 NS3 蛋白酶序列 Q80K 变异的 1a 型患者不适用 · 在治疗 4 周、12 周或 24 周时, 若 HCV RNA \geq 25 IU/ml, 应停止治疗	91 (初治) 94 (IL-28B CC) 79 (IL-28B 非 CC)
PR + Sofosbuvir	PR + Sofosbuvir 400 mg、Qd, 12 周	89 (初治) 92 (1a 型) 82 (1b 型) 78 (经治)
Sofosbuvir/ Ledipasvir	Sofosbuvir 400 mg/Ledipasvir 90 mg、Qd · 无肝硬化, 12 周 · 代偿期肝硬化 + RBV, 12 周 · 肝硬化且有 RBV 治疗禁忌, 24 周 · 肝硬化、经治及存在不利于应答因素, + RBV, 24 周	93 ~ 99 (总体)
Paritaprevir/ Ombitasvir/ Ritonavir/ Dasabuvir	Paritaprevir 12.5 mg/Ombitasvir 75 mg/Ritonavir 50 mg、2 片; Qd (与餐同服) + Dasabuvir 250 mg、Bid · 基因 1b 无肝硬化、12 周 · 基因 1b 肝硬化, + RBV, 12 周 · 基因 1a 无肝硬化, + RBV, 12 周 · 基因 1a 肝硬化, + RBV, 24 周	91 ~ 100 (总体)
Sofosbuvir/ Simeprevir	Sofosbuvir 400 mg/Simeprevir 150 mg、Qd · 肝硬化 + RBV, 12 周 · 肝硬化, RBV 禁忌, 24 周	93 ~ 96
Sofosbuvir/ Daclatasvir	Sofosbuvir 400 mg/Daclatasvir 60 mg Qd · 肝硬化 + RBV, 12 周 · 肝硬化, RBV 禁忌, 24 周	95 ~ 100
Asunaprevir/ Daclatasvir	Asunaprevir 100 mg、Bid/Daclatasvir 60 mg、Qd, 24 周	87.4 (1b 型干扰素不适用 或不耐受); 80.5 (1b 型干扰素无应答 或部分应答)

表4 基因2、3型初治或者PR治疗失败患者的治疗方案

基因型	药物	方案以及疗程	SVR率(%)
基因2型	Sofosbuvir + RBV	Sofosbuvir 400 mg、Qd + RBV · 初治, 12周 · 肝硬化经治, 16 ~ 20周	97 (无肝硬化) 83 (肝硬化)
	PR + Sofosbuvir	PR + Sofosbuvir 400 mg、Qd, 12周	
	Sofosbuvir + Daclatasvir	Sofosbuvir 400 mg + Daclatasvir 60 mg, 12周	
	PR + Sofosbuvir	PR + Sofosbuvir 400 mg、Qd, 12周	
基因3型	Sofosbuvir + RBV	Sofosbuvir 400 mg、Qd + RBV, 24周 · 经治肝硬化患者不推荐此方案	94 (初治非肝硬化) 87 (经治非肝硬化) 60 (经治肝硬化)
	Sofosbuvir + Daclatasvir	Sofosbuvir 400 mg + Daclatasvir 60 mg · 无肝硬化, 12周 · 肝硬化 + RBV, 24周	

表5 基因5/6型初治或者PR治疗失败患者的治疗方案

药物	方案及疗程
PR + Sofosbuvir	PR + Sofosbuvir 400 mg、Qd, 12周
Sofosbuvir/ Ledipasvir	Sofosbuvir 400 mg/Ledipasvir 90 mg、Qd · 无肝硬化, 12周 · 代偿期肝硬化 + RBV, 12周 · 肝硬化且有RBV治疗禁忌, 24周 · 肝硬化、经治及存在不利于应答因素, + RBV, 24周
	Sofosbuvir 400 mg + Daclatasvir 60 mg · 无肝硬化, 12周 · 肝硬化 + RBV, 12周 · 肝硬化有RBV禁忌, 24周
Sofosbuvir + Daclatasvir	

置心脏起搏器来调节心律。其他患者在中断丙型肝炎治疗药物或者胺碘酮后恢复。引起不良反应的原因尚未明晰。FDA建议医生不应该将这两种药物与另一种抗病毒药物联用的同时使用胺碘酮药物。然而,在替代治疗方案不可行的情况下,患者在治疗开始的48 h内应住院进行心功能监测,随后,在治疗开始的2周内,应该每天进行1次心律监测。<http://reference.medscape.com/drug/sovaldi-sofosbuvir-999890#3>可以查询索非布韦与其他药物的相互作用。

八、目前丙型肝炎的治疗策略

综上所述,用于治疗慢性丙型肝炎的新型无干扰素DAAs联合疗法具有SVR率高、毒性低、耐受性好、疗程短、耐药屏障高以及药物相互作用低的优势,但在治疗过程中应密切注意药物间相互作用(DDIs)和耐药性相关变异(RAVs)。

对于无法获得有直接抗病毒活性药物的国家或资源有限的国家,可以考虑用PegIFN + 利巴韦林联合治疗病毒载量低和具有IL-28B优势基因型的1、4/6型初治CHC患者以及2或3型初治患者。对于经治患者,只考虑将PegIFN + 利巴韦林联合治疗用于具有IL-28B优势基因型的无肝硬化复发者。对新型DAAs联合疗法

应进行成本效益评估。同时开展卫生经济学研究、探索降低药物价格、提高治疗可及性的有效途径。

参考文献

- 1 European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2015[J]. J Hepatol,2015,63(1):199-236.
- 2 Lontok E, Harrington P, Howe A, et al. Hepatitis C virus drug resistance-associated substitutions: state of the art summary[J]. Hepatology,2015,62(5):1623-1632.
- 3 WHO. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis infection[EB/OL]. <http://www.who.int/hiv/pub/hepatitis/hepatitis-c-guidelines/en>.
- 4 Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP, et al. All-oral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase III study[J]. Hepatology,2015,61(4):1127-1135.
- 5 AASLD/IDSA HCV Guidance Panel. Hepatitis C guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus[J]. Hepatology,2015,62(3):932-954.
- 6 魏来主编. 丙型肝炎-临床诊断与治疗手册[M]. 北京: 科学出版社,2012:10-20.

(收稿日期: 2015-11-25)

(本文编辑: 孙荣华)