

· 学术争鸣 ·

对乙型肝炎病毒耐药专家共识的几点看法

颜学兵 周培培 王磊

核苷(酸)类似物(NA)已成为继干扰素 α (IFN α)之后的又一类用于抗乙型肝炎病毒(HBV)的药物,由于其抗HBV治疗难以在短期内实现清除病毒,必须接受长期治疗。长期及大量临床应用后,增加了HBV对其耐药的风险,所以必须进一步规范NA在抗HBV治疗中的应用,制定耐药后的治疗方案。我国在2005年制定了首部乙型肝炎防治指南,近期又由HBV耐药专家委员会制定了首部“乙型肝炎病毒耐药专家共识”(下称“共识”)为抗HBV治疗提供了依据。现就共识发表几点肤浅看法,以供商榷。

一、该共识涵盖内容最为全面

虽然2006年美国胃肠病学会(AGA)及2007年美国肝病学会(ASLD)制定过类似的指南,但本共识对HBV复制的特点、耐药变异的相关概念和耐药命名的方法、HBV DNA聚合酶常见变异位点及其检测方法、临床治疗中变异后处理做了详细的介绍,故认为该共识为目前国内外NA耐药后治疗指南中涵盖内容最为全面的一部共识。

二、题目应进一步加以限制

仔细研读后,发现本共识主要是针对NA抗HBV耐药后治疗,虽然IFN α 抗HBV治疗发生耐药的不多,但也有发生,所以能否将题目“乙型肝炎病毒耐药专家共识”,加以限制,例如“核苷(酸)类似物抗HBV耐药后治疗专家共识”。

三、病毒学基础部分应与临床联系起来

HBV耐药的病毒学基础部分较为简捷的阐述了HBV复制的过程和特点,如果将基础与临床或理论与实践联系起来加以进一步阐述,可能意义更大。现举例如下:此部分指出了HBV具有不同的血清型、基因型和准种等异质性的特点;同一患者体内的病毒都是由存在基因序列差异的病毒株组成的病毒群——优势群和劣势群,且这两个群是相对的,并始终处于不断的变化之中,因此,同一患者体内HBV的病毒群符合准种的特点;HBV病毒群的演变也符合达尔文进化论的规律,有些位点的变异可能是致死性的,这部分变异的HBV不能存活,有些位点的变异对其复制能力没有明显影响,但很多位点的变异导致子代病毒复制能力降低或增强;不同基因序列的病毒株在病毒群中所占的比例,一方面取决与病毒株自身的复制能力,另一方面也受到机体免疫压力选择的影响;NA的应用可改变病毒生存的外部环境,在治疗过程中病毒群也会发生相应的变化。这部分看似纯理论的阐述,但对于临床耐药发生后的治疗选择十分重要,NA耐药治疗分为2种

作者单位:221002 徐州市,徐州医学院附属医院感染科

通讯作者:颜学兵 Email: yxbxuzhou@126.com

方法:换用另外一种药物进行单一药物的序贯治疗或联合其他 NA 进行治疗,但如何换用如何联用,目前没有定论。根据以上理论,对于理解 NA 抗 HBV 联合治疗的趋势提供了一定的理论依据,也就是说如果开始治疗时,患者体内如果存在耐药变异(这部分多是由于病毒自然突变产生)的病毒株且数量达到需要治疗,这部分患者治疗开始时联合 2 种甚至多种 NA 是必要的,无需等到敏感株减少到耐药株明显时再开始联合;如果应用 NA 治疗诱导产生了耐药突变,理论上需待耐药株出现时才开始联合药物治疗较为合适,但限于目前尚无较为理想的检测手段尽早发现耐药病毒株,所以认为开始或早期联合治疗是可行的,NA 抗 HBV 后联合治疗是必需的。

四、耐药变异相关概念应加以分类和归纳

NA 耐药变异相关概念及命名方法部分作了具体的定义,利于以后与国内外学者进行学术交流,但耐药变异相关概念包含的内容较多,共识中这部分内容只是国内外相关概念的简单罗列,有些分类方法也不太合适,如果能对其加以分类和归纳或者细化,可能更有利于理解和应用。

1. 耐药变异结果相关概念:病毒学突破、病毒学反弹、完全病毒学应答、部分病毒学应答、不充分病毒学应答、原发性治疗失败、继发性治疗失败,这些是 NA 耐药后的临床病毒学方面结果,通常由病毒变异所致,但其中的完全病毒学应答与病毒耐药无关,放在病毒耐药变异相关概念内加以阐述不太合适,既然是完全病毒学应答,不存在耐药变异的问题,当然专家组将此概念放在此阐述,可能只是为了与其他概念如部分病毒学应答和不充分病毒学应答相区别。

部分病毒学应答和不充分病毒学应答这 2 个概念虽然在 24 周经过治疗后 HBV DNA 的具体数值上非常容易区别,但中文字面上还是难以让人区别,不充分病毒学应答涵盖了部分病毒学应答或者两种之间存在相互交叉部分;如果认为没有必要改动,顺序上按照中文习惯,改为完全病毒学应答,不充分病毒学应答,部分病毒学应答似乎更容易理解。

2. 耐药变异性质相关概念:原发性耐药变异、补偿性耐药变异、多药物耐药、交叉耐药,是否可以添加单一药物耐药,当然目前国外没有类似的定义或概念,但既然有多重耐药,事实上与其对应的单一耐药也早就存在;原发性耐药变异和补偿性耐药变异,能否改为原发性耐药变异和继发性耐药变异,补偿性耐药变异与原发性放在一起不太符合中文的习惯,当然继发耐药变异和补偿性耐药变异从字面上是存在一定差别的,但补偿性耐药变异是由于原发性耐药变异后病毒复制能力下降,而继发其他位点的变异从而达到使变异复制能力增强而得以存活,所以,补偿性耐药变异实际上是继发的,改为继发性耐药变异不但符合中文习惯,而且也反映了此种变异的原因。

五、关于耐药后治疗的几点看法

1. 适当增加预防方面内容:NA 抗 HBV 治疗存在诸多问题,某种程度上存在滥用的问题,专家组应当倡议遵循先用 IFN α 后用 NA 的原则,严格掌握适应证。

目前 NA 已经有 4 种上市,欧洲已经有 5 种上市,不合理选用 NA,会给以后治疗带来一些困难,特别是初治的患者。如阿德福韦酯(ADV)的滥用,可能影响替诺福韦酯(TDF)的疗效或产生对 TDF 的耐药。强调要给患者选用最有效的药物,不能简单将所有药物都罗列出来让患者选择。

2. 吸收了国外指南和近期的研究结果:在单一 NA 耐药的治疗中都采用联合治疗,其实单一耐药指南较为简单,即:非 ADV 耐药目前多主张首选的方法是加用 ADV。TDF 已于 2008 年 4 月 25 日正式被欧盟批准用于抗 HBV 的治疗,将来非 ADV 耐药治疗中也可能首选 TDF。共识中有一点值得进一步观察和讨论的是关于替比夫定(LdT)耐药的治疗采纳了国外指南中的方法,即与拉米夫定(LAM)耐药一致的处理方法,我认为有待于进一步商讨。虽然 LdT 属于胸腺嘧啶(T)的左旋核苷类似物,与 LAM 的左旋胞嘧啶的核苷类似物有一些共性,但其基本结构和用量还是存在一定的差异,简单采用与 LAM 耐药处理一致,目前没有足够的循证医学证据。

3. 单一 NA 耐药治疗都增加了普通干扰素和聚乙二醇化干扰素:共识中主要内容是针对 NA 抗 HBV 耐药处理,与国外其他 NA 耐药指南相比有一个显著特点的是本共识在单一 NA 耐药治疗选择中都增加了普通干扰素和聚乙二醇化干扰素,且均放在备选治疗方案第 3 的位置,而国外其他指南中都没有考虑 IFN α 。可能由于国外在抗 HBV 治疗时可能首先考虑 IFN α ,IFN α 不能应用时再考虑 NA,而发生 NA 耐药时不再考虑用 IFN α ,本人认为我国指南更为合理,因为部分患者在抗 HBV 治疗时不能运用 IFN α ,但经过一段时间治疗后再次评估时,可能已经适用 IFN α 治疗。因此,先用一些抗病毒起效慢的 NA 药物,例如 ADV 治疗一段时间后,如果发生病毒耐药,而患者此时无应用 IFN α 治疗的相对和绝对禁忌证时,不但要考虑而且应该首先考虑应用 IFN α 。因为,一旦对一种 NA 耐药,以后再用其他 NA 发生耐药的风险会增高,且最大的问题是难以停药。再用强效的 NA 抗 HBV 耐药后如果选用 IFN α 并停用 NA 时应该密切观察患者病情变化,因为这部分患者停药后病情加重的机会高于低效的抗病毒药物。

4. 将目前 NA 抗 HBV 耐药后的治疗简化:该共识对目前国内能应用的药物进行了简化。与国外不同的是,国内乙型肝炎合并艾滋病的患者较少,且缺少国外能应用的药物如 Truvada,简化后的治疗实际上非常简单。当然这种用法有其一定的理论基础,最佳联合为:嘌呤类核苷酸类似物 + 嘧啶类核苷类似物,以后可能会有嘌呤类核苷类似物 + 嘌呤类核苷酸类似物,但两者之间的具体剂量搭配有待于进一步研究: LAM-R: + ADV; + ETV(恩替卡韦)(加倍剂量);换用 IFN α ; LdT-R: 同 LAM 处理; ADV-R: + LVD; + ETV;换用 IFN α ; ETV-R: + ADV;换用 IFN α ; MDR: 对 LAM + ADV 耐药或 LAM + ETV,按照共识目前国内没有药物可以选择,所以建议加上干扰素。

将来所有用 ADV 的替换或者联合治疗均可能换成 TDF,但对无 ADV 耐药的患者疗效较好。另外,ETV 耐药之外的其他 NA 耐药都可以用 Truvada 治疗,但第

43 届 EASL 会议部分研究尚未显示 Truvada 疗效优于 ADV + LAM。

5. 多重耐药时更应选择干扰素: 共识中单一药物耐药都将 IFN α 列入候选的治疗药物, 但在 NA 发生多重耐药时却未将 IFN α 列入候选, 按照共识目前国内尚无可供选择的药物, 本人认为此时更应该考虑选用 IFN α 类, 对 NA 多种药物耐药, 应该考虑选用另外一种治疗方法, 所以在单一或多重耐药发生后, 不但应该再次评估是否合适选用另外一类, 而且应首先考虑 IFN α 。

六、NA 治疗其它值得商榷的部分

1. 一旦发生耐药, 是否应该停药治疗: 目前绝大多数学者建议继续选用其他 NA 替换或联合序贯治疗, 但理论上耐药变异后有些病毒株的复制能力下降, 加上野毒株减少, 导致野毒株和变异株之间的相互拮抗作用减少, 使变异株更为活跃, 此时让部分患者停药观察, 使其恢复到原来状态, 不失为一种理性的治疗选择; 因为如果不能持续研制新的应对耐药的药物, 将会人为筛选出更难治的耐药变异病毒株, 这些病毒株传播后, 会产生耐药的公共卫生问题。

2. NA 抗 HBV 是否主张单一药物替换的序贯治疗: 如果认为患者体内病毒株是一个病毒池或同时存在多个病毒准种, 但由于初治时弱势病毒株数量少, 可以暂时使用一种抗病毒药, 待敏感株减少而耐药株出现并占优势时开始联合治疗较为合理; 但如果初治时野毒株和变异株同时存在且数量相当时, 理论上开始治疗就联合应用较为合适; 如果初始治疗体内不存在变异毒株, 而在治疗过程中诱导产生, 则可在治疗一段时间后联合用药。但由于目前尚无较为合适的手段来检测或明确体内野毒株和变异/耐药株, 如果能降低药物成本, 生产出较为廉价的几种 NA 复合片, 在初始治疗时即联合治疗是合适的。因为, 理论上 NA 抑制病毒的最重要机制是替代正常核苷酸而竞争性抑制并最终终止 HBV DNA 的复制, 所以如果能生产出一种含有 4 种 NA 的复合药, 其抑制 HBV DNA 复制能力理论上应是最强的, 但如何让 4 种药物都能发挥其作用且不影响具有相同结构和代谢途径的其他药物作用的发挥, 还有待于进一步研究。NA 具有相似或相同的结构和代谢途径, 同时选用多种药物联合治疗能否起到协同作用, 究竟如何联合如强强联合、强弱联合还是中中联合及具体剂量搭配等问题, 也有待于进一步研究。

联合治疗抑制病毒复制的速度和强度快于单一用药, 但 HBV e 抗原的血清学转换率较低, 恩替卡韦(ETV)亦如此, 但其机制尚不清楚。目前对于抗 HBV 治疗尚有较多问题未解决, 如哪类患者该抗病毒治疗? 用什么, 干扰素还是 NA? 何时用及何时停? 目前尚无预测不同患者用哪一种抗病毒治疗药物疗效最佳的有效指标。

六、术语方面

病毒载量用“大于”和“>”, 希望能加以统一; 病毒载量单位 IU/ml 和拷贝/ml, 用同一种更合适; 关于病毒载量的 IU/ml 和拷贝/ml 之间的换算究竟是多少, 请查实后加以标注; 生物化学突破一词建议改为生化突破, 或肝功能酶学突破; rtL80V/I, rt80L/V 请仔细核对, 放在 HBV DNA 聚合酶的 A 区是否有错, 应仔

细查对所有变异位点的具体位置和书写方式。

(收稿日期:2008-05-10)

(本文编辑:王丹静)

颜学兵,周培培,王磊. 对乙型肝炎病毒耐药专家共识的几点看法[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2008,2(3):205-209.