

· 述评 ·

现代医学 4P 模式与替比夫定临床应用

万谟彬

随着现代医学不断进步,21 世纪医学管理模式已经由预防、预测、个体化的“3P”(prevention, prediction, personalization)模式进入包括患者参与(participation)在内的“4P”模式,意味着现代医学已从技术至上走向人文关怀。这种现代医学模式的转变对于慢性疾病的防治具有更为重要的意义。慢性乙型肝炎在我国发病率高,预后不良,是危及健康的重要疾病。抗病毒治疗是预防、延缓和阻止慢性乙型肝炎进展的根本治疗方法,而且需要长期维持治疗。替比夫定是目前慢性乙型肝炎抗病毒治疗的主要药物之一,以下就现代医学的 4P 模式与替比夫定的临床应用谈谈粗浅的认识和看法。

一、抗病毒治疗是阻止和延缓疾病进展的有效措施

1. 疫苗预防是降低慢性乙型肝炎发病率的根本措施。传统预防医学概念包含三种不同水平的疾病预防范畴:一级预防是病因预防,主要目的是防止疾病的发生,针对致病因素或病因,采取预防措施;二级预防是临床前期预防,提倡早期发现、早期诊断、早期治疗。目的是控制或减缓疾病的病程进展,促使疾病向痊愈转化,提高治愈率。三级预防主要是发病后所采取的各种治疗措施。即对患者采取及时和有效的治疗措施,防止病情恶化,预防并发症,防止病残。针对慢性乙型肝炎三级不同水平的预防包括:一级预防是预防乙型肝炎病毒感染,这也是根本预防措施,应从切断传染途径及保护易感人群两方面着手,包括健康教育、接种乙肝疫苗和免疫球蛋白。接种乙肝疫苗的目的是保护易感人群,特别是新生儿。对 HBsAg 阳性母亲的新生儿接种乙肝疫苗,并同时注射免疫球蛋白可明显减少母婴传播。二级预防则是指对乙型肝炎病毒感染者(包括病毒携带者和患者)进行定期监测,早发现、早诊断、及时治疗,选择适当时机尽早进行抗病毒治疗,减缓和阻断疾病进展,降低肝硬化和肝癌发生率。三级预防是指对已经进展为肝硬化的患者继续治疗,防止疾病进一步发展,防止或延缓发生失代偿期肝硬化或肝细胞癌,延长生存期,提高生活质量。

2. 抗病毒治疗是阻止和延缓疾病进展的有效措施:影响慢性乙型肝炎患者临床转归的因素很多,包括宿主因素如年龄、性别、免疫状态等,病毒因素如病毒载量、HBV 基因型等,以及其他因素如饮酒、药物等。众多资料表明,在这些影响因素中,HBV DNA 水平与 HBeAg 状态是决定患者预后的最重要独立因素^[1]。Iloeje 等对 1991 ~ 1992 年台湾的 3582 例未治疗的慢性乙型肝炎患者进行长达 11 年随访研究表明,HBV DNA 水平与肝硬化的发生风险密切相关^[2]。有效抑制

作者单位:200433 上海市,第二军医大学长海医院感染科

通讯作者:万谟彬,Email: mobinwan@yahoo.com

HBV DNA 可显著延缓疾病进展、降低肝癌发生率^[3]。对于 HBeAg 阳性患者, HBeAg 血清学转换尤为重要, 是免疫控制和疾病缓解的标志。台湾 Chu 等研究显示, HBeAg 血清学转换越早发生, 肝硬化发生率越低, 40 岁以下和大于 50 岁实现 HBeAg 血清学转换患者的肝硬化发生率分别为 2.8% 和 33.3%^[4]。因此, 有效地抗病毒治疗, 快速抑制病毒和及早实现 HBeAg 血清学转换是阻止和延缓疾病进展的重要措施。

研究结果显示, 替比夫定具有强效抑制 HBV DNA 和达到较高 HBeAg 血清学转换的作用。替比夫定治疗中国慢性乙型肝炎患者 1 年 HBV DNA 在检测水平以下者达 67%、HBeAg 血清学转换率达 25%, HBeAg 血清学转换率与干扰素治疗的结果接近^[5]。研究还表明, 替比夫定治疗后出现 HBeAg 血清学转换的患者继续维持治疗超过 6 个月后停药观察 1 年, HBeAg 血清学转换持久应答率达 86%^[6]。这些研究结果提示, 替比夫定作为有效的抗病毒治疗药物, 同时具有阻止和延缓病情进展的作用。

二、早期疗效预测是对慢性乙型肝炎实施长期治疗的根据

1. 早期疗效预测成为治疗慢性乙型肝炎的关注热点: 预测 (prediction) 是指医生依靠熟悉的医学知识、充分的循证医学证据、丰富的临床经验和综合分析判断能力, 对疾病进展趋势、远期疗效的预测, 包括自然病情进展、有效干预影响及远期疗效的预测。长期、有效抗病毒治疗可以改善慢性乙型肝炎预后已经公认。近年来, 根据抗病毒治疗过程中的早期病毒学应答, 预测远期疗效的研究成为关注的热点。2006 年, Keefe 等提出了根据核苷(酸)类似物治疗慢性乙型肝炎的早期应答来优化治疗方案的路线图概念 (roadmap concept)^[7], 其中强调了治疗过程中定期监测, 根据监测结果评价治疗应答预测远期疗效, 并确定是否需要调整原治疗方案进行调整, 以及如何调整, 从而达到提高长期治疗应答率、预防或减少耐药的目的。目前, 作为优化治疗的路线图概念已得到广泛认可。最近更新的 2009 年欧洲肝脏学会 (EASL) 指南也明确提出可根据基线特征和治疗中应答预测远期疗效^[8]。疗效预测有助于提高疗效, 预防和减少耐药, 优化方案, 缩短疗程, 降低治疗成本。

2. 替比夫定早期应答可以预测长期疗效: 2005 年完成的一项纳入 104 例 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者的随机双盲对照 II b 临床试验中, 接受替比夫定治疗 24 周患者血清 HBV DNA 水平与 52 周的疗效密切相关^[9]。所有在治疗 24 周时血清 HBV DNA < 200 拷贝/ml 的患者在治疗 52 周时 HBV DNA 水平仍在检测水平以下。在进一步的 III 期 GLOBE 临床试验中, 分别有 921 例 HBeAg 阳性和 446 例 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎患者随机入选到替比夫定或拉米夫定治疗组。接受替比夫定和拉米夫定治疗 24 周时血清 HBV DNA 在检测水平以下者, HBeAg 阳性患者分别为 45% 和 32%、HBeAg 阴性患者分别为 80% 和 71%。这些患者继续治疗到 52 周时, 血清 HBV DNA 仍维持在检测水平以下者分别为 90% 和 83%、ALT 复常率分别为 90% 和 83%、耐药发生率分别为 2% 和 1%, 其中 HBeAg 阳性

患者的血清学转换率为41%^[10]。替比夫定治疗患者的治疗前ALT和HBV DNA基线水平,及治疗后24周HBV DNA水平对治疗104周的结局有预测作用。治疗前 $ALT \geq 2 \times ULN$ 、HBV DNA $< 9 \log_{10}$ 拷贝/ml的HBeAg阳性患者经替比夫定治疗24周后HBV DNA下降到检测水平以下者继续治疗到104周发生HBeAg血清转换者达52%、发生病毒学突破者3.6%^[11,12]。替比夫定治疗我国慢性乙型肝炎的随机双盲对照多中心临床试验结果也表明,早期病毒学应答与长期治疗效果有相关性^[13,5]。这项纳入332例患者的研究中,167例和165例患者随机分配到替比夫定和拉米夫定治疗组。替比夫定组患者经24周治疗后血清HBV DNA水平 < 300 拷贝/ml的患者继续治疗至52周,血清HBV DNA仍维持在检测水平以下者达93.5% (87/93)、ALT复常率94.4% (84/89)、HBeAg血清学转换率达43.7% (31/71)、耐药发生率1.2% (91/85)。

这些研究结果都提示,替比夫定治疗慢性乙型肝炎患者的早期病毒学应答可以预测长期治疗的结局。对于发生早期治疗应答的患者应当继续实施长期治疗。当然,疗效预测是一个不断发展的过程,需在进一步的研究中阐明和完善。

三、个体化治疗是实现慢性乙型肝炎治疗目标的策略

1. 临床需要制定适合不同患者的个体化治疗方案:制定个体化治疗方案包括个性化和人文关怀的内涵。近年来,慢性乙型肝炎抗病毒治疗的重要进展之一就是规范化治疗方法的确立和不断完善。然而,由于存在如感染途径、性别、年龄、遗传背景、病程长短、肝脏病变程度、治疗药物敏感性、药物不良反应耐受力 and 病毒基因型等诸多疗效影响因素,即使按同样的方案治疗,不同患者对治疗应答仍然可能有很大区别;而且患者的某些具体情况如经济状况及治疗的方便性对治疗方案的接受程度也不尽相同。因此,在规范治疗的过程中根据患者的具体情况实施个体化治疗策略对于进一步提高慢性乙型肝炎的疗效非常重要^[14]。2008年更新的《亚太肝脏研究学会(APASL)慢性乙型肝炎管理指南》提出^[15],在患者开始抗病毒治疗前要对患者进行全面评估,在充分掌握患者病情的情况下,根据患者的具体情况制定个体化治疗方案,选择最适合的药物以达到最佳的治疗效果。在临床实践中,个体化治疗策略的制定需要综合考虑患者特征、患者需求、治疗目标及可选择的药物等。一项对患者的网络调查结果显示,中国慢性乙型肝炎患者求医的最主要原因是对疾病进展到肝硬化和肝癌的担忧,正在接受抗病毒治疗的患者中愿意承受3年以内治疗者仅65%。尽管我们还应当通过扩大宣传提高患者的认知程度,但患者的这些愿望仍然是我们在制定个体化治疗方案时需要充分考虑到因素。

2. 制定替比夫定个体化治疗方案可进一步提高疗效:替比夫定治疗慢性乙型肝炎的GLOBE研究中,多因素回归分析结果表明,患者基线特征与2年疗效有明确相关性。亚组分析结果显示,基线 ALT 水平 $\geq 2 \times ULN$,且HBV DNA $< 9 \log_{10}$ 拷贝/ml的HBeAg阳性患者中,替比夫定治疗2年时HBV DNA检测不到发生率为77%,显著高于拉米夫定组(55%),亦高于所有接受治疗的患

(56%)。这一人群2年时HBeAg血清学转换率达47%,亦高于所有接受治疗的患者(30%)。HBeAg阴性患者如基线HBV DNA $< 7 \log_{10}$ 拷贝/ml,经替比夫定治疗2年时HBV DNA PCR检测不到发生率为89%,显著高于拉米夫定治疗患者(66%),亦高于所有接受治疗的患者(82%)。这一人群2年时耐药发生率为3%,显著低于拉米夫定治疗患者(21%),亦低于所有接受治疗的患者的耐药率。由此可见,如果启动治疗前对患者进行充分评估,按照患者基线特征选择合适的药物,有望取得更好的疗效。在制定替比夫定个体化治疗方案时,从基线特征上考虑选择ALT水平 $\geq 2 \times \text{ULN}$ 且HBV DNA $< 9 \log_{10}$ 拷贝/ml的HBeAg阳性患者或HBV DNA $< 7 \log_{10}$ 拷贝/ml的HBeAg阴性患者可能取得更好的长期疗效。

根据Keeffe等的治疗慢性乙型肝炎路线图概念,我国专家制定了替比夫定中国路线图^[16]。其中根据早期治疗病毒学应答进一步优化治疗方案也是个体化治疗方案的重要组成部分,是对基线治疗人群经过治疗选择后的进一步优化。研究表明,基线ALT水平 $\geq 2 \times \text{ULN}$,且HBV DNA $< 9 \log_{10}$ 拷贝/ml的HBeAg阳性患者经替比夫定治疗24周时血清HBV DNA检测不到者,继续治疗到2年时HBV DNA检测不到者达89%,HBeAg血清学转换率达52%,ALT复常者达81%,发生病毒学耐药者仅2%;基线HBV DNA $< 7 \log_{10}$ 拷贝/ml的HBeAg阴性患者,替比夫定治疗24周时血清HBV DNA检测不到者,继续治疗到2年时HBV DNA检测不到者达91%,ALT复常者达83%,病毒学耐药发生率亦为2%。对于这些治疗24周出现早期完全病毒学应答患者继续治疗,可以取得较好的长期疗效,而对于没有出现早期完全病毒学应答患者则应考虑及时调整治疗方案,如联合阿德福韦酯治疗,以取得较好的长期疗效。

四、医患共同参与治疗活动是实施有效和安全治疗措施的前提

1. 患者参与是获得长期抗病毒治疗成功的前提:患者参与(participation)是指每个个体均应对自身健康尽责,积极参与疾病防控和健康促进。2008年更新的APASL指南已明确建议医生在抗病毒治疗前与患者进行充分沟通,强调规范随访和坚持治疗的重要性以提高患者依从性。为数不少的患者对抗病毒治疗的长期性以及治疗过程中的定期随访认知不足,可能导致疗效及安全性受到影响。提高患者认知程度、鼓励患者积极参与到治疗活动中对于提高患者的治疗依从性、避免或减少发生严重不良反应发生,有助于医生根据患者的应答情况及时调整和优化个体化治疗方案,这是提高长期抗病毒疗效前提和重要因素。

2. 医患共同参与是替比夫定获得疗效和安全性的保障:替比夫定的临床前研究及临床试验均显示了其良好的安全性,但在临床实践中也有与治疗相关严重不良反应的个案报道。为了确保替比夫定在临床应用中有有效性和安全性,2009年2月7日,我国肝病和感染病领域部分专家在上海召开了“替比夫定临床应用专题研讨会”。与会专家对替比夫定在临床应用中应注意的问题进行了深入讨论。专家建议对替比夫定治疗患者作如下随访管理:①对有神经肌肉病史、有肌溶解或肌病家族史的患者不建议使用替比夫定。应避免替比夫定与干扰素联合

应用;②要求所有接受治疗患者均应按我国《慢性乙型肝炎防治指南》进行规范随访^[17];③对患者服药期间出现磷酸肌酸激酶(CK)升高或无任何原因解释的乏力、肌痛等症状时,应密切观察,并加强监测,怀疑肌病时,应会同相关专科医生,根据相关辅助检查明确诊断,并权衡利弊,考虑暂停或停用替比夫定;④一旦确定肌病诊断时,应停用替比夫定及其他可能导致肌病/CK升高的药物,并继续观察,直至症状消失。在患者暂停或停用替比夫定后,应密切随访,必要时换用其他抗病毒药物治疗。

以上是笔者结合替比夫定治疗慢性乙型肝炎的临床研究和实践对于现代医学4P模式的认识和体会,不够准确、不够深刻,需要在进一步临床实践中加深理解。

参 考 文 献

- 1 Lai CL, Gane E, Liaw YF, et al. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *N Engl J Med*, 2007, 357: 2576-2588.
- 2 Iløe UH, Yang HI, Su J, et al. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology*, 2006, 130: 678-686.
- 3 Liaw YF. Prevention and surveillance of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis*, 2005, 25 Suppl 1: 40-47.
- 4 Chu CM, Liaw YF. Chronic hepatitis B virus infection acquired in childhood: special emphasis on prognostic and therapeutic implication of delayed HBeAg seroconversion. *J Viral Hepat*, 2007, 14: 147-152.
- 5 Hou J, Yin YK, Xu D, et al. Telbivudine versus lamivudine in Chinese patients with chronic hepatitis B: Results at 1 year of a randomized, double-blind trial. *Hepatology*, 2008, 47: 447-454.
- 6 Poynard T, Hou JL, Chutaputti A, et al. Sustained durability of HBeAg seroconversion in chronic hepatitis B patients after treatment with telbivudine and Lamivudine. 2008 EASL. Abstract #706.
- 7 Keeffe EB, Zeuzem S, Koff RS, et al. Report of an international workshop: Roadmap for management of patients receiving oral therapy for chronic hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2007, 5: 890-897.
- 8 European Association For The Study Of The Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol*, 2009, 50: 227-242.
- 9 Lai CL, Leung N, Teo EK, et al. A 1-year trial of telbivudine, lamivudine, and the combination in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology*, 2005, 129: 528-536.
- 10 Lai CL, Gane E, Liaw YF, et al. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *N Engl J Med*, 2007, 357: 2576-2588.
- 11 Lai CL, Gane E, Hsu CW, et al. Two-year results from the globe trial in patients with hepatitis B: greater clinical and antiviral efficacy for telbivudine (Ldt) vs. lamivudine. *Hepatology*, 2006, 44(Suppl 1): 222A.
- 12 Zeuzem S, Buti M, Gane EJ, et al. Baseline parameters predict both early virologic response and longer term outcomes for telbivudine-treated patients with chronic hepatitis B (the globe study). *Hepatology*, 2007, 46(Suppl 1): 681A.
- 13 贾继东, 侯金林, 尹有宽, 等. 替比夫定或拉米夫定抗乙型肝炎病毒的疗效预测探讨. *中华肝脏病杂志*, 2007, 15: 342-345.
- 14 万谟彬. 重视慢性乙型肝炎规范治疗基础上的个体化优化治疗. *中华肝脏病杂志*, 2008, 16: 326-328.
- 15 Liaw YF, Leung N, Kao JH, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update. *Hepatol Int*, 2008; 263-283.
- 16 研讨会专家组. 替比夫定治疗慢性乙型肝炎中国路线图. *临床肝胆病杂志*, 2008, 24: 163-165.
- 17 中华医学会肝病学分会、感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南. *中华肝脏病杂志*, 2005, 13: 881-897.

(收稿日期: 2009-05-12)

(本文编辑: 温少芳)

万谟彬. 现代医学4P模式与替比夫定临床应用[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志: 电子版*, 2009, 3(3): 247-251.