

慢性乙型肝炎联合抗病毒治疗专家共识

慢性乙型肝炎联合抗病毒治疗专家委员会

干扰素 α (IFN- α)、核苷(酸)类似物(NUC)抗病毒单药治疗是目前慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)的主要治疗策略,且 CHB 患者远期预后经抗病毒治疗后获得了显著改善^[1-3]。然而单药治疗应答率较低,多数患者需长期用药,停药后维持应答率较低,长期治疗耐药变异率较高,限制了 CHB 患者单药治疗的临床应用。在抗病毒单药治疗基础上,为进一步优化 CHB 抗病毒治疗应答,不同作用机制、耐药位点不重叠的 NUC 药物进行联合抗病毒治疗是一个重要的选择。CHB 联合抗病毒治疗研究已取得进展,积累了较为丰富的证据。为了推动和规范 CHB 的联合抗病毒治疗的策略,《中华实验和临床感染病杂志(电子版)》、《中国肝脏病杂志(电子版)》、《Infection International (electronic edition)》编辑部组织国内部分专家对 CHB 联合抗病毒治疗的相关临床证据进行整理分析,形成了《慢性乙型肝炎联合抗病毒治疗专家共识》。应该看到,CHB 联合抗病毒治疗的临床证据目前还不充分,本共识不能回答 CHB 联合抗病毒治疗中所能遇到的全部问题。随着 CHB 联合抗病毒治疗临床实践的不断发展和证据的不断累积,专家委员会将对本共识进行适时的修订。

一、慢性乙型肝炎联合抗病毒治疗的策略

(一)单药治疗的局限性

现有 CHB 治疗指南主要是 IFN- α 或 NUC 单药治疗的策略推荐,虽然取得了显著的疗效,远期临床预后也取得了显著的改善,但单药治疗策略存在较多的局限性。

1. 慢性乙型肝炎患者单药治疗应答率较低:在 HBeAg(+)CHB 患者中,1 年的病毒学应答率(HBV DNA 低于检测下限)在聚乙二醇化干扰素(PegIFN)、拉米夫定(LAM)、阿德福韦酯(ADV)、恩替卡韦(ETV)、替比夫定(LdT)及替诺福韦酯(TDF)治疗中分别为 25%、36%~40%、21%、67%、60% 和 74%。普通 IFN- α 和 PegIFN 治疗者的 HBeAg 血清学转换率约为 30%,而 NUC 药物治疗者大约为 20%,HBeAg 血清学转换率随 NUC 药物治疗时间的延长而提高,但会受到耐药发生的影响。治疗 1 年时 HBsAg 阴转率在 PegIFN、LAM、ADV、ETV、LdT 和 TDF 分别为 3%~4%、1%、0%、2%、0% 和 3%。

HBeAg(-)的 CHB 患者中,1 年的病毒学应答率(HBV DNA 低于检测下限)在 PegIFN、LAM、ADV、ETV、LdT 和 TDF 治疗中分别为 67%、72%、51%、90%、88% 和 91%。治疗 1 年时 HBsAg 阴转率在 PegIFN 为 3%,而在 LAM、ADV、ETV、

LdT 和 TDF 治疗均为 0%。

2. 慢性乙型肝炎患者单药治疗多数情况下需长期用药:新近发表的《慢性乙型肝炎防治指南 2010 年修订版》对 CHB 患者应用 NUC 单药治疗的停药标准进行了更新^[4]。对于 HBeAg(+)CHB 患者,在达到 HBV DNA 低于检测下限、ALT 复常、HBeAg 血清转换后,再巩固至少 1 年(经过至少两次复查,每次间隔 6 个月)仍保持不变、且总疗程至少已达 2 年,可考虑停药,但延长疗程可减少复发。而对于 HBeAg(-)CHB 患者则规定:在达到 HBV DNA 低于检测下限、ALT 正常后,至少巩固 1 年半(经过至少 3 次复查,每次间隔 6 个月)仍保持不变、且总疗程至少已达 2 年半者,可考虑停药。由于停药后复发率较高,可以延长疗程。提示大多数 CHB 患者单药治疗的疗程目前尚难以最终确定。

3. 慢性乙型肝炎患者单药治疗停药后维持应答率较低:IFN- α 治疗后 HBeAg 消失的患者在停药后 4~8 年的随访中,约 80%~90% 患者可维持持久应答,但其中大多数患者的 HBV DNA 仍为阳性^[5-12]。欧美国家 HBeAg 消失的患者,停药 5 年内的 HBsAg 延迟清除率为 12%~65%,但 HBsAg 延迟清除在中国患者中却较为少见^[5-12]。与 HBeAg(+)患者相反,HBeAg(-)CHB 患者停止 IFN- α 治疗后复发频繁,持续应答率较低,只有 15%~30%^[13-16]。

欧美国家应用 LAM 治疗 HBeAg(+)CHB,停药随访 37 个月(5~46 个月),77% 发生 HBeAg 血清学转换者持续应答,且有 20% 出现 HBsAg 血清学转换^[17]。而亚洲患者停药后持久率较低(50%~60%)^[18-20]。HBeAg(-)CHB 患者 LAM 治疗 1 年病毒抑制的持久性低于 10%。

ETV 治疗 48 周 HBeAg 消失和血清 HBV DNA 低于检测下限的 74 例 HBeAg(+)CHB 患者中,停止治疗 24 周后持续血清 HBV DNA 低于检测下限的水平、ALT 正常化、HBeAg 血清转换比率分别为 39%、79% 和 77%^[21]。而治疗 48 周时达到血清 HBV DNA 低于检测下限并停止治疗的 257 例 HBeAg(-)患者中,只有 7 例(3%)在停止治疗后 24 周血清 HBV DNA 可保持低于检测下限的水平^[22]。

4. 慢性乙型肝炎患者单药长期治疗耐药变异率较高:LAM 治疗 1~5 年的累计基因耐药发生率分别为 24%、38%、49%、67%、70%。ADV 治疗 1~4 年的基因耐药率为 0%、3%、11%、29%,其耐药变异较 LAM 出现缓慢,但随着用药时间的延长,发生率亦明显增加。LdT 治疗 2 年时的基因耐药率高达 17%,与 LAM 无显著差异。ETV 治疗 5 年的基因耐药发生率为 1.2%^[23,24],低于其他 NUC 的耐药比率,但这一数据来自初始应答较好的患者亚组,数据存在偏倚^[25]。由于临床研究方案设计的原因,临床上无 TDF 耐药相关数据。

(二)慢性乙型肝炎联合抗病毒治疗的定义

同时或先后应用两种或两种以上的药物进行 CHB 抗病毒治疗的策略称为 CHB 的联合治疗(combination therapy)。国内外已经上市的常规 IFN- α 、PegIFN、LAM、ADV、ETV、LdT、TDF、恩曲他滨(ETB)及其与 TDF 的合剂特鲁瓦达(Truvada)等中的任何两种或两种以上药物同时或先后应用,都属于联合抗病毒治疗的

范畴。因为 CHB 抗病毒药物联合免疫调节剂如胸腺素 $\alpha 1$, 以及联合保肝、降酶、抗炎、抗纤维化药物的治疗策略目前尚缺乏高等级的循证医学证据, 本共识并未涉及这部分内容, 但值得在临床上进行研究和探索。

(三) 慢性乙型肝炎联合抗病毒治疗的方法

在 CHB 抗病毒治疗的单药治疗策略中, 抗病毒治疗药物分为两大类: IFN 和 NUC。CHB 联合抗病毒治疗的方法主要包括 IFN- α 联合 NUC, 以及不同 NUC 之间的联合。前者主要是基于两种治疗机制不同的药物联合使用可能提高抗病毒治疗的疗效, 后者主要是利用耐药位点不重叠的 NUC 之间协同治疗不同的病毒群。

(四) 慢性乙型肝炎联合抗病毒治疗的类型

在 CHB 抗病毒治疗过程中, 根据具体情况任何时候都可以考虑联合治疗的策略。根据目前有限的临床证据, 联合治疗主要包括 3 种类型: 初始联合 (de novo combination therapy)、优化联合 (optimized combination therapy) 和挽救治疗联合 (rescue combination therapy) (图 1)。

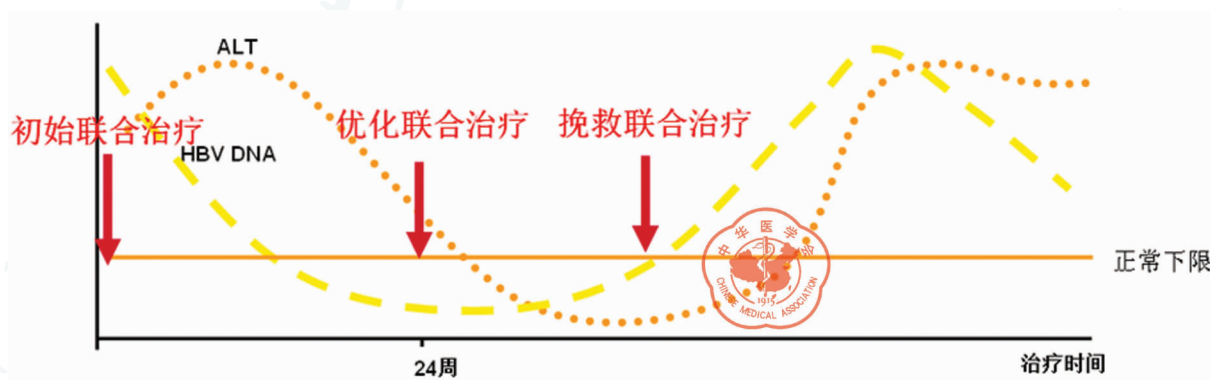


图 1 慢性乙型肝炎联合抗病毒治疗的类型

(五) 慢性乙型肝炎联合抗病毒治疗的意义

1. 联合治疗可提高初始治疗的疗效: 由于 IFN- α 与 NUC 的抗病毒治疗机制不同, 这两大类别药物的联合在理论上是一种合理的选择, 国内外也进行了较多的临床研究。以 PegIFN- α -2a 135 μ g 治疗 HBeAg (+) CHB 患者 12 周, 对 HBV DNA 低于检测下限并实现 HBeAg 转阴的患者随机分为两组, 一组联合 LAM 治疗 12 周后继续 PegIFN- α -2a 单药治疗并完成 52 周疗程, 另一组单用 PegIFN- α -2a 治疗并完成 52 周疗程。治疗结束时联合治疗组与单药治疗组相比, HBV DNA 低于检测下限的比率、HBeAg 血清学转换率、HBsAg 转阴率及 ALT 复常率可显著提高^[26]。PegIFN- α -2b 联合 LAM 治疗 HBeAg (+) CHB 患者前瞻性随访, 治疗结束后随访 5 年时的 HBeAg 血清学转换率联合治疗组显著高于单药治疗组, HBeAg 血清学转换率由治疗结束时的 37% 提高到随访结束时的 60%, 表明 PegIFN- α -2b 联合 LAM 可提高治疗结束后的维持应答率^[27]。PegIFN- α -2b 联合 ADV 治疗 48

周前后的血清 HBV DNA、肝内总 HBV DNA 和肝内 cccDNA 下降值都显著优于单药治疗组。

失代偿期肝硬化患者的不同 NUC 联合治疗也取得了进展。与 LAM 单药治疗组相比, LAM 联合 ADV 治疗失代偿期肝硬化患者, 其 HBV DNA 低于检测下限的比率、Child-Pugh 评分下降的中位数、2 年生存率等都显著优于单药治疗组。

2. 联合治疗可预防或延缓核苷(酸)类似物耐药变异: 临床治疗证据表明, 无论是 IFN α 与 NUC, 还是不同 NUC 之间的联合均有助于预防或延缓 NUC 耐药变异的发生。联合应用 IFN- α 或 ADV 可显著降低 LAM 耐药发生率^[28,29]。

3. 耐药变异出现后联合治疗可预防多重耐药变异的出现: 研究表明 LAM 耐药变异出现后, 无论换用 ETV 还是 ADV 单药治疗, 出现多耐药变异的风险均显著高于加用 ADV 联合治疗^[30,31]。因此对 NUC 治疗中耐药变异处理的策略均推荐加用无交叉耐药的第二种药物进行挽救治疗。

(六)慢性乙型肝炎联合抗病毒治疗的局限性

1. 疗效的改善程度有待于进一步提高: CHB 的抗病毒治疗非常复杂, 即使采用联合治疗的策略, 也不能期望在短期内完全清除病毒, 达到治愈的目的。因此, CHB 联合治疗的策略存在一定的局限性。

2. 药物之间的相互作用与安全性: 各种药物的代谢在体内存在相互影响的可能性。因此, 不同药物之间的联合可能会涉及到体内药物之间的相互作用, 从而产生安全性的顾虑。因此, 在关注抗病毒治疗的疗效应答之外, 还要关注联合抗病毒治疗的安全性。

3. 药物经济学: 如果使用两种或两种以上的药物, 费用的增加是显而易见的。因此, 必须对每种联合治疗方案的药物经济学进行系统评价, 以确立各种联合抗病毒治疗方案的药物经济学价值。

二、慢性乙型肝炎联合治疗方案

(一)慢性乙型肝炎的初始联合治疗

由于临床证据相对不足, 是否所有的 CHB 患者都应采取初始联合治疗的策略, 还存在不同的意见和争论。但根据患者疾病进展的程度和临床特点, 对部分患者采用初始联合治疗的策略, 已积累了丰富的临床证据。

1. 适应证: 基线 HBV DNA 较高的患者($\geq 8 \log_{10}$ 拷贝/ml)和失代偿期肝硬化患者, 可推荐初始联合治疗的策略。多项研究表明, 高病毒载量的 CHB 患者应用 LdT 或 LAM 等单药治疗时 HBV DNA 低于检测下限的比率较低且耐药变异发生率较高^[29,32]; 而初始联合治疗可提高疗效、降低耐药率^[33]。基线 HBV DNA 较高的患者应推荐初始联合治疗或强效抗病毒药物(ETV 或 TDF)单药治疗。已进展为失代偿期肝硬化的患者, 需终生应用 NUC 抗病毒治疗, 为降低耐药风险, 推荐 ETV、TDF 单药治疗或无交叉耐药的 NUC 联合治疗策略^[28,34]。

2. 药物选择: 不同 NUC 药物的联合治疗, 主要原则是选择耐药位点不重叠的药物进行联合治疗。一项 LdT、LAM 及两者联合治疗的 II 期临床研究表明, 上

述两种药物联合无助于提高 HBV DNA 抑制水平、HBeAg 转换(或消失)率及降低 HBV 反跳发生率^[35];因此不建议应用存在交叉耐药的 NUC 进行联合治疗。根据这一原则,对于 NUC 之间的初始联合治疗方案推荐以下药物组合:LAM + ADV 或 LdT + ADV。

IFN- α 联合 NUC 对于提高 HBV DNA 低于检测下限的比率和 HBeAg 血清学转换率、降低 NUC 耐药变异发生率有一定效果。普通 IFN- α -2b 5 MU 和 ADV 联合治疗 HBeAg(+) CHB 患者 48 周后,联合治疗组与 IFN- α -2b 单药治疗组的 HBV DNA 低于检测下限的比率、HBeAg 血清学转换率及 HBsAg 血清学转换率分别为 86% 和 50%、50% 和 36%、14% 和 0%^[36]。上述疗效改善在多项 PegIFN 联合 NUC 治疗 CHB 临床试验中也有所体现^[37-39]。但现有数据均非来自设计良好的随机对照研究(RCT),故尚需进一步研究以明确其临床意义。必须指出的是,PegIFN 联合 LdT 可增加 CHB 患者周围神经病变的发病风险^[40-42],因此在无充分证据证明 LdT 和 IFN- α 联合应用的益处和必要性时,应避免两药联合应用。

(二)慢性乙型肝炎的优化联合治疗

1. CHB 抗病毒治疗应答不佳的定义:为了更好地进行优化治疗,必须对 CHB 患者抗病毒治疗应答类型和疗效不佳的定义进行限定。CHB 抗病毒治疗应答的定义因不同治疗药物种类而异,如未达到下述应答标准即可视作应答不佳。

(1) IFN- α 治疗:①原发无应答:治疗 3 个月时,HBV DNA 较基线水平下降小于 2 \log_{10} 拷贝/ml。②病毒学应答:治疗 24 周时,HBV DNA 水平降至 4 \log_{10} 拷贝/ml 以下。③血清学应答:HBeAg(+) CHB 患者出现 HBeAg 血清学转换。

(2) 核苷(酸)类似物治疗:①原发无应答:治疗 3 个月时,HBV DNA 较基线水平下降小于 2 \log_{10} 拷贝/ml。②病毒学应答:治疗 24 周时,HBV DNA 下降到用实时 PCR 法测不到水平。③部分病毒学应答:治疗 24 周时,HBV DNA 下降超过 2 \log_{10} 拷贝/ml,但用实时 PCR 法仍能测得到。

2. IFN- α 单药治疗应答不佳患者的联合治疗:目前,单独应用普通 IFN- α 治疗 CHB 的有效率仍然较低。荟萃分析表明,HBeAg(+) CHB 患者经普通 IFN- α 治疗 4~6 个月后,HBV DNA 低于检测下限的比率、HBeAg 与 HBsAg 转阴率分别为 37%、33% 和 7.8%^[43];国际多中心随机对照临床试验显示,HBeAg(+) CHB 患者(87% 为亚裔)经 PegIFN- α -2a 治疗 48 周,停药随访 24 周时 HBeAg 血清学转换率为 32%^[44,45]。另有研究数据显示,应用 PegIFN- α -2b 单药治疗 4 周后再联合 LAM 治疗 HBeAg(+) CHB 患者 52 周,停药后随访 24 周时 HBeAg 血清学转换率为 36%^[38],提示 IFN- α 联合 NUC 治疗 CHB 的疗效有所提高。因此,当 IFN- α 单药治疗无应答或应答不佳时,可以考虑联合除 LdT 以外的其他 NUC 治疗^[46]。

有多项研究表明 HBeAg、HBsAg、HBV DNA 在治疗早期的定量检测结果或较治疗基线的下降幅度可用来预测 IFN- α 的长期疗效^[47-49]。因此,可根据治疗 24 周时的 HBeAg、HBsAg、HBV DNA 水平,对 IFN- α (包括普通 IFN- α 和 PegIFN)单药治疗应答不佳的 CHB 患者采取以下具体处理措施:

(1) HBeAg(+) CHB 患者经 IFN- α 治疗 24 周时,如 HBeAg 效价 ≥ 100 PEI U/ml 或 HBsAg 定量 $\geq 20\ 000$ IU/ml,且 HBV DNA $\geq 5\ \log_{10}$ 拷贝/ml,建议联合 NUC 治疗。

(2) HBeAg(-) 患者经 IFN- α 治疗 24 周时,如 HBsAg 定量下降 $\leq 1\ \log_{10}$ IU/ml,建议联合 NUC 治疗。

经上述联合治疗 24 周后,再根据患者的 HBV DNA、HBeAg 及 HBsAg 水平的动态变化情况,决定下一步治疗策略。如果 HBV DNA 低于检测下限,且出现 HBeAg 血清学转换或 HBsAg 消失,则可以考虑停用 NUC 继续 IFN- α 治疗至 72 周;如果 HBV DNA 低于检测下限,但 HBeAg 和(或) HBsAg 水平下降不明显,则可考虑停用 IFN- α ,继续 NUC 长期治疗。

3. 核苷(酸)类似物单药治疗应答不佳患者的联合治疗:多项研究表明,CHB 治疗路线图策略^[50,51]在提高 NUC 单药治疗应答不佳患者的抗病毒疗效和降低耐药变异发生率方面具有一定作用^[52,53]。

应用 NUC 单药治疗的患者应在治疗 12 周时进行评估,与基线水平相比血清 HBV DNA 下降小于 $2\ \log_{10}$ 拷贝/ml 时确定为原发性治疗失败,应当改变治疗方案,如加用效力更强的药物。

治疗 24 周时再次检测血清 HBV DNA 水平,并根据疗效分为完全应答、部分应答或不充分应答。

(1) 对于达到完全病毒学应答(HBV DNA 低于检测下限)的患者,继续进行原用药物治疗,可延长随访的间隔时间至 6 个月 1 次。

(2) 对于部分病毒学应答($3\ \log_{10}$ 拷贝/ml < HBV DNA < $4\ \log_{10}$ 拷贝/ml)的患者,应根据初始治疗药物种类采取不同处理策略:①如果使用耐药变异发生率较高的药物(如 LAM),应考虑加用另 1 种无交叉耐药的药物(如 ADV 或 TDF),以防止耐药变异和病毒反跳的出现。②如果使用耐药变异发生率较低的药物(如 ETV),应每 3 个月监测 1 次,并持续 48 周以上。③如果使用耐药变异发生率较低但抗病毒作用亦较弱的药物(如 ADV),应每 3 个月监测 1 次。如果在 48 周仍为部分病毒学应答或变为不充分病毒学应答,则应改变治疗方案,加用耐药位点不重叠的 NUC 或 IFN- α /PegIFN。如果 48 周时为完全病毒学应答,则可继续原治疗。

(3) 对于应答不充分(HBV DNA $\geq 4\ \log_{10}$ 拷贝/ml)的患者,应该考虑换药或加用与原药物无交叉耐药的药物,每 3 个月 1 次持续监测。超过 48 周后,可适当延长监测间期,如果血清 HBV DNA 低于检测下限,监测间期可延长至 6 个月。最初达到完全应答后又转为应答不充分者,在任何时候均可应用加药的策略。加药后随访监测的频率为每 3 个月 1 次。

(三)慢性乙型肝炎耐药者的挽救联合治疗

大多数接受 NUC 治疗的 CHB 患者难以通过短期治疗实现持久应答,而需要接受长期治疗,这必将增加病毒耐药的风险。随着 NUC 种类的增加,HBV 耐药

变异的复杂性也大大增加。对绝大多数 NUC 耐药者,尤其是失代偿期肝硬化患者,需及早进行挽救治疗。通常病毒学突破先于生物化学突破,在生物化学突破前进行挽救治疗可使患者免于发生肝炎突发、肝病恶化。为了降低多重耐药变异株产生的风险,加用无交叉耐药的第二种药物是唯一的有效策略^[54,55]。其具体挽救治疗方案推荐如下。

1. LAM 耐药:加用 ADV 或 TDF。

2. ADV 耐药:如存在 rtN236T 变异,加用 LAM、ETV 或 LdT,或换用特鲁瓦达。如存在 rtA181T/V 变异,加 ETV(TDF + ETV 联用的安全性尚不清楚)或改用特鲁瓦达。

3. LdT 耐药:加用 ADV 或 TDF(该联合治疗的长期安全性不确定)。

4. ETV 耐药:加用 ADV 或 TDF(该联合治疗的安全性尚不确定)。

5. TDF 耐药:目前尚无 TDF 耐药的资料。推荐在专业实验室进行基因型和表型耐药变异检测以确定其交叉耐药特征。理论上可加用 ETV、LdT、LAM 或 ETB(该联合治疗的安全性尚不确定)。

三、慢性乙型肝炎共感染者的联合抗病毒治疗

由于传播途径类似,中国普通人群的 HBV 感染流行率仍然高达 7.18%,因此,HBV 与丙型肝炎病毒(HCV)、人类免疫缺陷病毒(HIV)的共感染(coinfection)也十分常见。HBV/HCV、HBV/HIV 共感染的患者,根据其疾病的具体特点,可采用不同的联合抗病毒治疗策略。

(一)乙型肝炎病毒和丙型肝炎病毒共感染的治疗

约 10% ~ 20% CHB 患者有 HCV 共感染。HBV 与 HCV 共感染可增加患者重症肝病、肝硬化、肝功能失代偿与肝细胞癌的发生率。共感染的两种病毒之间存在相互作用,多表现为 HCV 感染对 HBV 的抑制作用。此类共感染患者的治疗,要综合患者 HBV DNA 载量、HCV RNA 载量以及 ALT 水平等指标,采取不同治疗方案(表 1)。共感染患者如果仅进行抗 HCV 治疗,在有效抑制 HCV 后,可解除 HCV 对 HBV 的抑制作用,表现为 HBV 的活化或病情加重,在治疗中应监测此类患者 HBV DNA 载量以及 HBV 病毒学标志物水平^[56]。

表 1 HBV/HCV 共感染者抗病毒治疗原则

HBV DNA	HCV RNA	ALT	推荐方案
低于检测下限	可检出		参照抗 HCV 治疗标准方案
可检出	可检出	< 2 × ULN	参照抗 HCV 治疗标准方案
可检出	可检出	> 2 × ULN	根据患者病情,采用 IFN-α + RBV ± NUC 治疗 ^a
可检出	低于检测下限	< 2 × ULN	参照携带者的管理,暂不抗病毒治疗,定期监测
可检出	低于检测下限	> 2 × ULN	参考抗 HBV 治疗方案
低于检测下限	低于检测下限	暂不治疗,定期监测	

注:^a:应避免 IFN-α 与 LdT 的联合治疗方案

(二)乙型肝炎病毒和人类免疫缺陷病毒共感染的治疗

约 6% ~ 13% 的 HIV 感染者可有 HBV 共感染。HIV 共感染可增加 HBV 感

染者 HBV DNA 载量,降低自发性 HBeAg 血清学转换率,加重肝脏病变并增加患者肝脏疾病相关病死率。HBV/HIV 共感染患者抗 HBV 治疗方案的确立需要结合患者高效抗逆转录病毒疗法(HAART)治疗情况。如患者需同时抗 HBV 与 HIV 治疗,则可在其 HAART 治疗方案中兼顾抗 HBV 药物,可选择 TDF 联合 LAM 的方案或特鲁瓦达的治疗方案;如患者 HAART 治疗方案中仅包含 LAM,应注意监测患者 HBV 耐药情况并及时调整治疗方案。如患者暂时不需 HAART 治疗,则其抗 HBV 治疗可选择 ADV、LdT 与 IFN- α ;由于 LAM、TDF、ETV 单药治疗有导致 HIV 耐药的风险,故不建议采用 LAM、TDF、ETV 治疗^[57]。

四、慢性乙型肝炎联合抗病毒治疗的发展方向

由于中国 CHB 抗病毒治疗药物的发展与国外相比存在一定的时间差,药物报销制度正快速变革,临床医师的用药特殊习惯等,中国慢性乙型肝炎抗病毒治疗的指南推荐有一定的特色。而且中国的 CHB 仍然处于高位流行状态,CHB 患者临床特征不同,抗病毒治疗的需求具有多样性等显著特点,不同抗病毒药物的临床应用都十分常见。因此,关于 CHB 患者的联合抗病毒治疗策略在目前的临床实践中具有更为突出的现实意义。CHB 联合治疗策略虽然已得到临床专家的广泛认可,但目前仍然存在众多问题有待进一步研究。

1. 初始联合治疗的患者人群、药物选择、治疗时机尚需进一步优化。
2. 两种核苷(酸)类似物长期联合治疗在降低耐药性方面的作用有待评估。
3. IFN- α 和强效核苷(酸)类似物(ETV 或 TDF)联合治疗以提高 HBeAg 和 HBsAg 血清学转换率的作用有待评估。
4. 各种联合治疗方案的长期安全性尚待进一步评价。

主要执笔人:谢雯、闫杰、赵红

专家委员会名单(以姓名汉语拼音为序):陈心春、陈新月、陈永平、成军、程明亮、窦晓光、范小玲、高志良、韩涛、江家骥、雷春亮、李军、李旭、李树臣、刘景院、卢洪洲、罗光汉、宁琴、牛俊奇、任红、尚佳、施光峰、孙永涛、谭德明、唐红、唐小平、田德英、万谟彬、王福生、王贵强、王磊、王宪波、王宇明、谢雯、谢尧、谢青、邢卉春、赵龙凤、郑欢伟、周伯平、周霞秋、朱理珉

参 考 文 献

- 1 Niederau C, Heintges T, Lange S, et al. Long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with interferon alfa for chronic hepatitis B. N Engl J Med, 1996, 334(22):1422-1427.
- 2 Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. N Engl J Med, 2004, 351(15):1521-1531.
- 3 Di MV, Marzano A, Lampertico P, et al. Clinical outcome of HBeAg-negative chronic hepatitis B in relation to virological response to lamivudine. Hepatology, 2004, 40(4):883-891.
- 4 中华医学会肝病学分会、中华医学会感染病分会. 慢性乙型肝炎防治指南 2010 年更新版. 中华实验和临床感染杂志(电子版), 2011, 5(1):79-100.
- 5 Niederau C, Heintges T, Lange S, et al. Long-term follow-up of HBeAg positive patients treated with interferon alfa for chronic hepatitis B. New Eng J Med, 1996, 334(22):1422-1427.

- 6 Fattovich G, Giustina G, Realdi G, et al. Long-term outcome of hepatitis B e antigen-positive patients with compensated cirrhosis treated with interferon alfa. European Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP). *Hepatology*, 1997, 26(5):1338-1342.
- 7 Lin SM, Sheen IS, Chien RN, et al. Long-term beneficial effect of interferon therapy in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology*, 1999, 29(3):971-975.
- 8 Lau DT, Everhart J, Kleiner DE, et al. Long-term follow-up of patients with chronic hepatitis B treated with interferon alfa. *Gastroenterology*, 1997, 113(5):1660-1667.
- 9 Lok AS, Chung HT, Liu VW, et al. Long-term follow-up of chronic hepatitis B patients treated with interferon alfa. *Gastroenterology*, 1993, 105(6):1833-1838.
- 10 Korenman J, Baker B, Waggoner J, et al. Long-term remission of chronic hepatitis B after alphainterferon therapy. *Ann Intern Med*, 1991, 114(8):629-634.
- 11 Krogsgaard K. The long-term effect of treatment with interferon-alpha 2a in chronic hepatitis B. The Long-term follow-up investigator group. The European Study Group on Viral Hepatitis (EUROHEP). Executive team on anti-viral treatment. *J Viral Hepat*, 1998, 5(6):389-397.
- 12 Carreno V, Castillo I, Molina J, et al. Long-term follow-up of hepatitis B chronic carriers who responded to interferon therapy. *J Hepatol*, 1992, 15(1-2):102-106.
- 13 Brunetto MR, Oliveri F, Coco B, et al. Outcome of anti-HBe positive chronic hepatitis B in alpha-interferon treated and untreated patients: a long term cohort study. *J Hepatol*, 2002, 36(2):263-270.
- 14 Papatheodoridis GV, Manesis E, Hadziyannis SJ. The long-term outcome of interferon-alpha treated and untreated patients with HBeAg negative chronic hepatitis B. *J Hepatol*, 2001, 34(2):306-313.
- 15 Lampertico P, Del Ninno E, Vigano M, et al. Long-term suppression of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B by 24-month interferon therapy. *Hepatology*, 2003, 37(4):756-763.
- 16 Manesis EK, Hadziyannis SJ. Interferon alpha treatment and retreatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Gastroenterology*, 2001, 121(1):101-109.
- 17 Dienstag JL, Cianciara J, Karayalcin S, et al. Durability of serologic response after lamivudine treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology*, 2003, 37(4):748-755.
- 18 Song BC, Suh DJ, Lee HC, et al. Hepatitis B e antigen seroconversion after lamivudine therapy is not durable in patients with chronic hepatitis B in Korea. *Hepatology*, 2000, 32(4 Pt 1):803-806.
- 19 Lee KM, Cho SW, Kim SW, et al. Effect of virological response on post-treatment durability of lamivudine-induced HBeAg seroconversion. *J Viral Hepat*, 2002, 9(3):208-212.
- 20 Fung SK, Wong F, Hussain M, et al. Sustained response after a 2-year course of lamivudine treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *J Viral Hepat*, 2004, 11(5):432-438.
- 21 Gish RG, Lok AS, Chang TT, et al. Entecavir therapy for up to 96 weeks in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology*, 2007, 133(5):1437-1444.
- 22 Shouval D, Lai CL, Chang TT, et al. Relapse of hepatitis B in HBeAg negative chronic hepatitis B patients who discontinued successful entecavir treatment: the case for continuous antiviral therapy. *J Hepatol*, 2009, 50(2):289-295.
- 23 Han S, Chang TT, Chao YC, et al. Four-year entecavir treatment in nucleoside-naive HbeAg + patients: results from studies ETV-022 and -901. *Hepatology*, 2007, 46:654A.
- 24 Chang TT, Lai CL, Kew YS, et al. Entecavir treatment for up to 5 years in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology*, 2010, 51(2):422-430.
- 25 Sherman MRM, Lai CL, Gadano AJIM. Long-term follow-up of entecavir treated protocoldefined nonresponders in rollover study ETV-901. *Hepatology*, 2007, 46:682A.
- 26 黄湛鏊, 赵志新, 邓洪, 等. 聚乙二醇干扰素 α -2a 联合短程拉米夫定治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎的疗效. *中华肝脏病杂志*, 2010, 18(6):419-422.
- 27 Wong VW, Wong GL, Yan KK, et al. Durability of peginterferon alfa-2b treatment at 5 years in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology*, 2010, 51(6):1945-1953.
- 28 Yang YD, Zheng L, Jie HY. De novo lamivudine and adefovir dipivoxil combination therapy for patients with decompensated cirrhosis resulting from chronic hepatitis B. *Hepatol Int*, 2010, 4:134.
- 29 王磊, 闫杰, 张照华, 等. 拉米夫定治疗慢性乙型肝炎患者 YMDD 变异及影响因素的研究. *中华肝脏病杂志*, 2004, 12(10):14-17.
- 30 Yeon JE, Yoo W, Hong SP, et al. Resistance to adefovir dipivoxil in lamivudine resistant chronic hepatitis B patients treated with adefovir dipivoxil. *Gut*, 2006, 55(10):1488-1495.

- 31 Kim HJ, Park JH, Park DI, et al. Rescue therapy for lamivudine-resistant chronic hepatitis B: comparison between entecavir 1.0 mg monotherapy, adefovir monotherapy and adefovir add-on lamivudine combination therapy. *J Gastroenterol Hepatol*, 2010, 25(8):1374-1380.
- 32 Zoulim F, Perrillo R. Hepatitis B: reflections on the current approach to antiviral therapy. *J Hepatol*, 2008, 48(Suppl 1):S2-S19.
- 33 Lampertico P, Vigano M, Manenti E, et al. Low resistance to adefovir combined with lamivudine: a 3-year study of 145 lamivudine-resistant hepatitis B patients. *Gastroenterology*, 2007, 133(5):1445-1451.
- 34 万谟彬. 失代偿性乙型肝炎肝硬化抗病毒治疗的现状和思考. *中华肝脏病杂志*, 2010, 18(7):483-485.
- 35 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(2):528-536.
- 36 Zafar S, Haque IU, Rehman AU, et al. Comparison of adefovir and standard interferon combination with standard interferon or adefovir for treatment of chronic hepatitis B. *Pakistan J Gastroenterol*, 2009, 23(1):9-15.
- 37 Sarin SK, Sood A, Kumar M, et al. Effect of lowering HBV DNA levels by initial antiviral therapy before adding immunomodulator on treatment of chronic hepatitis B. *Am J Gastroenterol*, 2007, 102(1):96-104.
- 38 Chan HL, Leung NW, Hui AY, et al. A randomized, controlled trial of combination therapy for chronic hepatitis B: comparing pegylated interferon-alpha2b and lamivudine with lamivudine alone. *Ann Intern Med*, 2005, 142(4):240-250.
- 39 Wong VW, Wong GL, Yan KK, et al. Durability of peginterferon alfa-2b treatment at 5 years in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology*, 2010, 51(6):1945-1953.
- 40 Canada H. Risk of peripheral neuropathy in patients treated with telbivudine (SEBIVO) and interferon-for health professionals. http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/_2008/sebivo_hpc-cps-eng.php.
- 41 EMEA. Risk of peripheral neuropathy with Sebivo (telbivudine). Media Release, 2008, 2:14.
- 42 刘敏, 易为, 蔡皓东. 替比夫定及干扰素相关肌炎及周围神经病. *药物不良反应杂志*, 2010, 12(2):130-131.
- 43 Wong DK, Cheung AM, O'Rourke K, et al. Effect of alpha-interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. A meta-analysis. *Ann Intern Med*, 1993, 119(4):312-323.
- 44 Harris JM, Martin NE, Modi M. Pegylation: a novel process for modifying pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet*, 2001, 40(7):539-551.
- 45 Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, et al. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*, 2005, 352(26):2682-2695.
- 46 万谟彬, 翁心华. 干扰素治疗慢性乙型肝炎专家建议(2010 年更新). *中华传染病杂志*, 2010, 28(4):193-200.
- 47 Fried MW, Piratvisuth T, Lau GK, et al. HBeAg and hepatitis B virus DNA as outcome predictors during therapy with peginterferon alfa-2a for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Hepatology*, 2008, 47(2):428-434.
- 48 Moucari R, Mackiewicz V, Lada O, et al. Early serum HBsAg drop: a strong predictor of sustained virological response to pegylated interferon alfa-2a in HBeAg-negative patients. *Hepatology*, 2009, 49(4):1151-1157.
- 49 Brunetto MR, Moriconi F, Bonino F, et al. Hepatitis B virus surface antigen levels: a guide to sustained response to peginterferon alfa-2a in HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatology*, 2009, 49(4):1141-1150.
- 50 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(8):890-897.
- 51 替比夫定中国路线图专家讨论组. 替比夫定治疗慢性乙型肝炎中国路线图. *中华肝脏病杂志*, 2008, 16(5):323-325.
- 52 Liaw YF. On-treatment outcome prediction and adjustment during chronic hepatitis B therapy: now and future. *Antivir Ther*, 2009, 14(1):13-22.
- 53 Lai CL, Gane E, Liaw YF, et al. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *N Engl J Med*, 2007, 357(25):2576-2588.
- 54 Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology*, 2009, 50(3):661-662.
- 55 Liver EAFTSOT. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol*, 2009, 50(2):227-242.
- 56 慢性丙型肝炎抗病毒治疗专家委员会. 慢性丙型肝炎抗病毒治疗专家共识. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2009, 3(3):343-352.
- 57 Sherman M. Strategies for managing coinfection with hepatitis B virus and HIV. *Cleve Clin J Med*, 2009, 76(Suppl 3):S30-S33.

(收稿日期:2011-04-13)

(本文编辑:温少芳)

慢性乙型肝炎联合抗病毒治疗专家委员会. 慢性乙型肝炎联合抗病毒治疗专家共识[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志:电子版*, 2011, 5(2):224-233.