

## 核苷(酸)类似物抗病毒治疗慢性乙型肝炎的优化策略

目前我国有 4 种核苷(酸)类似物可用于慢性乙型肝炎的抗病毒治疗,即拉米夫定、阿德福韦酯、恩替卡韦和替比夫定。但由于患者的性别、年龄、遗传背景、感染乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)的途径、病毒基因型、病程长短、肝脏病变程度和对治疗药物敏感性等不同,即使有同样治疗适应证的患者按同样的规范方案治疗后,仍有相当一部分患者早期应答欠佳,从而影响了抗病毒治疗的长期疗效。如何进一步优化现有的治疗方法以提高远期疗效已成为国内外专家关注的热点问题。

为此,我国肝病和感染病领域的部分专家于 2011 年 1 月 22 日在北京召开了为期 1 天的“核苷(酸)类似物抗病毒治疗的优化策略”专题研讨会,对现有的优化抗病毒治疗策略的临床证据进行了深入讨论,并提出指导建议和今后的研究方向,以供临床实践参考。

### 一、优化抗病毒治疗策略的重要性

优化治疗策略是指根据患者基线的特点,如丙氨酸氨基转移酶(ALT)水平、病毒载量等选择适当的药物,并通过在治疗过程中对患者应答的监测,对早期病毒学应答欠佳者及时调整治疗方案,以达到更佳的长期疗效。同时,对于那些达到停药指征并有可能停药的患者,通过对有效预测指标的评估,达到更高的持久应答率。

对现有各种核苷(酸)类似物的疗效分析显示,在 HBeAg 阳性患者中,治疗早期(24 周)病毒学应答欠佳者的比例(HBV DNA > 300 拷贝/ml)可达 51% ~ 88%;HBeAg 阴性患者为 20% ~ 64%<sup>[1]</sup>。已有研究表明,早期病毒学应答欠佳者的远期疗效相对较差<sup>[2]</sup>,而且耐药率较高<sup>[1,3]</sup>,这可进一步导致疗程延长和费用增加,从而严重影响患者的依从性,最终影响长期预后。因此,有必要对现有慢性乙型肝炎抗病毒治疗方法进行优化,对那些早期病毒学应答欠佳的患者及时调整治疗方案,提高远期疗效,以达到延缓和减少肝脏失代偿、肝硬化、肝细胞癌及其并发症的发生。

对于整体优化治疗策略而言,根据早期病毒学应答,及时调整治疗方案是其核心。Keeffe 等<sup>[4]</sup>首次提出根据核苷(酸)类似物治疗慢性乙型肝炎的早期病毒学应答优化治疗方案的路线图概念(roadmap concept),即 24 周时 HBV DNA  $\geq 10^4$  拷贝/ml(2000 IU/ml)为不充分应答,建议加用 1 种无交叉耐药的核苷(酸)类似物。目前该路线图已被临床广泛接受,对提高现有药物的长期疗效、预防或减少

耐药、降低患者的经济负担和提高依从性有重要意义。

我国在 2010 年 12 月 10 日发布的《慢性乙型肝炎防治指南(2010 年版)》中,也充分考虑到优化策略在慢性乙型肝炎抗病毒治疗中的重要性,提出了预测疗效和优化治疗策略概念<sup>[5]</sup>。

## 二、慢性乙型肝炎优化治疗策略临床研究

1. 根据基线优化治疗:2009 年欧洲肝病学会(EASL)指南<sup>[6]</sup>明确指出,核苷(酸)类似物治疗前低病毒载量、高血清 ALT 水平、肝活检炎症活动性评分高可预测 HBeAg 血清学转换。1 项对 HBeAg 阳性患者的性别、感染时间、基线 HBV DNA 水平与拉米夫定治疗后病毒学突破的相关性研究显示<sup>[7]</sup>,基线 HBV DNA 水平与病毒学突破最为相关。HBeAg 阳性患者中,基线 HBV DNA 水平  $\leq 6.6 \log_{10}$  拷贝/ml 的患者,在治疗 1 年及 2 年时的病毒学突破率分别为 6.7% 和 18%,而 HBV DNA 水平  $> 6.6 \log_{10}$  拷贝/ml 的患者分别为 19% 和 45%。替比夫定 GLOBE 研究显示,治疗前患者基线 ALT 水平和 HBV DNA 水平可预测替比夫定治疗 2 年时的疗效。在基线 ALT  $\geq 2 \times \text{ULN}$  (ULN 为正常值上限)的 HBeAg 阳性患者中,替比夫定组 2 年 HBV DNA 低于检测下限的比率(61%)和 HBeAg 血清学转换率(36%)均显著高于拉米夫定组(分别为 43% 和 27%)<sup>[8]</sup>。基线 ALT  $\geq 2 \times \text{ULN}$ ,且 HBV DNA  $< 9 \log_{10}$  拷贝/ml 的 HBeAg 阳性患者,替比夫定治疗 2 年时 47% 患者实现 HBeAg 血清学转换,HBV DNA 低于检测下限的比率达 77%,而对于基线 HBV DNA  $< 7 \log_{10}$  拷贝/ml 的 HBeAg 阴性患者,治疗 2 年时 HBV DNA 低于检测下限比率为 89%,耐药率仅为 3%<sup>[9]</sup>。

2. 根据早期治疗应答优化治疗:近年来多项研究结果显示,核苷(酸)类似物治疗患者的早期病毒学应答与长期疗效相关。拉米夫定早期研究显示<sup>[10]</sup>,拉米夫定治疗 16~24 之周前获得 HBV DNA  $< 10^4$  拷贝/ml 的患者更容易发生 HBeAg 血清学转换。西班牙 1 项研究显示<sup>[11]</sup>,阿德福韦酯治疗的患者在 24 周时获得 HBV DNA 低于检测下限(12 IU/ml)的患者,在 1 年时 77% 的患者可获得 HBV DNA 下降  $\geq 4 \log_{10}$  IU/ml;相反,在 24 周时未达到 HBV DNA 低于检测下限的患者中,仅 5% 的患者 HBV DNA 下降  $\geq 4 \log_{10}$  IU/ml。恩替卡韦与拉米夫定的随机对照试验也显示<sup>[12]</sup>,恩替卡韦治疗的 HBeAg 阳性患者中,24 周时 HBV DNA 水平与 52 周疗效相关,24 周时 HBV DNA  $< 300$  拷贝/ml 及  $\geq 300$  拷贝/ml 的患者,其 52 周 HBV DNA 低于检测下限的比率分别为 96% 和 50%。而替比夫定的临床研究证实,24 周时 HBV DNA 低于检测下限可预测替比夫定长期疗效。在 HBeAg 阳性患者中,替比夫定治疗 24 周时 HBV DNA 低于检测下限者( $< 300$  拷贝/ml),2 年时 HBV DNA 低于检测下限的比率、累计 HBeAg 血清学转换率、ALT 复常率和耐药率分别为 82%、46%、82% 和 9%<sup>[9]</sup>;第 3 和第 4 年时,累计 HBeAg 血清学转换率分别升到 54% 和 66%,而新发耐药率仅为 4% 和 5%<sup>[13,14]</sup>。在 HBeAg 阴性患者中,替比夫定治疗 24 周时 HBV DNA 低于检测下限者,2 年时 HBV DNA 低于检测下限的比率、ALT 复常率和耐药率分别为 88%、82% 和 6%<sup>[11]</sup>,第 3 和

第 4 年时的新发耐药率分别为 6% 和 2%<sup>[13,14]</sup>。

3. 根据基线特征结合早期应答优化治疗:1 项 17 例的小样本研究显示<sup>[15]</sup>, 根据基线特征并结合 24 周应答可预测拉米夫定 5 年疗效, 基线 HBV DNA  $< 9 \log_{10}$  拷贝/ml 及 ALT  $\geq 2 \times$  ULN 的 HBeAg 阳性患者, 拉米夫定治疗 24 周时, 10 例患者 HBV DNA  $< 3 \log_{10}$  拷贝/ml, 这些患者 5 年时可获得更高的 HBV DNA 低于检测下限的比率、HBeAg 血清学转换率和 ALT 复常率。

替比夫定 GLOBE 研究亚组分析显示<sup>[9]</sup>, 替比夫定治疗基线 ALT  $\geq 2 \times$  ULN 和 HBV DNA  $< 9 \log_{10}$  拷贝/ml 的 HBeAg 阳性患者, 24 周时 71% 的患者 HBV DNA 低于检测下限( $< 300$  拷贝/ml)。继续治疗到 104 周, HBV DNA 持续低于检测下限的比率达 89%, HBeAg 血清学转换率高达 52%, 而耐药率仅为 1.8%。替比夫定治疗基线 HBV DNA  $< 7 \log_{10}$  拷贝/ml 的 HBeAg 阴性患者, 24 周时 95% 的患者 HBV DNA 低于检测下限, 继续治疗到 104 周, HBV DNA 持续低于检测下限的比率达 91%, ALT 复常率为 83%, 耐药率仅为 2%。

以上研究结果提示, 核苷(酸)类似物治疗慢性乙型肝炎, 患者的基线特征和早期病毒学应答结果可预测远期疗效和耐药的发生。因此专家建议: 核苷(酸)类似物治疗期间应动态进行疗效监测, 治疗 12 周时初步评估病毒学应答, 继续治疗时, 对无病毒学应答患者加强监测。治疗 24 周时进行早期病毒学应答评估, 对于 24 周时 HBV DNA  $< 300$  拷贝/ml 患者为完全应答者, 继续该核苷(酸)类似物治疗, 每 6 个月监测 1 次; 24 周时 HBV DNA 在  $300 \sim 1 \times 10^4$  拷贝/ml 者为部分应答, 继续该核苷(酸)类似物治疗, 每 3 个月监测 1 次; 24 周时 HBV DNA  $> 1 \times 10^4$  拷贝/ml 者, 加用无交叉耐药的其他抗病毒药物<sup>[16]</sup>。

### 三、停药后根据持久应答预测优化治疗

尽管核苷(酸)类似物需要长期治疗, 但根据我国实际情况, 疗程仍是患者依从性的主要障碍。网上调查显示<sup>[17]</sup>, 65% 的患者仅能承受 3 年以内的治疗。同时有研究指出, 在规范治疗和规范停药后, 有相当一部分患者可维持持久应答。由此可见, 核苷(酸)类似物的优化治疗策略还应该包括如何降低停药后复发, 这样才能使患者进一步获益。我国《慢性乙型肝炎防治指南(2010 年版)》明确指出, 延长疗程可以减少复发。以往研究表明, 核苷(酸)类似物持久应答的人群特征包括: 停药时 HBV DNA 水平低, 巩固治疗时间长, 年龄小于 40 岁且巩固治疗超过 12 个月。尽早实现 HBeAg 血清学转换及采用更长时间的巩固治疗有助于提高持久应答率, 减少复发。

Wang 等<sup>[18]</sup>对拉米夫定治疗患者的停药后复发因素分析显示, 越早进行抗病毒治疗, 停药后复发的风险越低, 而治疗时间超过 18 个月的患者, 停药复发的风险远低于治疗时间短于 18 个月的患者。

Cai 等<sup>[19]</sup>研究表明, 治疗期间血清 HBsAg 水平的动态变化可预测替比夫定停药 2 年时的持续病毒学应答, 治疗 104 周时, 血清 HBsAg 水平  $< 2 \log_{10}$  IU/ml 可高度预测停药 2 年时的持久应答率(SR, 即 HBV DNA  $< 300$  拷贝/ml, HBeAg



血清学转换, ALT 水平恢复正常), 其阳性预测值 (PPV) 达 93%, 阴性预测值 (NPV) 达 100%。

#### 四、需进一步研究的问题

研讨会上, 专家们认为优化治疗策略还有许多问题有待进一步研究, 如: (1) 目前核苷(酸)类似物优化治疗数据除替比夫定外, 其他几种核苷(酸)类似物数据相对较少, 尚需进一步探索。(2) 不同核苷(酸)类似物的病毒抑制强度、起效快慢及耐药发生的时间不尽相同, 因此对于早期应答的时间点确定应有所不同, 而不一定均以 24 周为标准, 应对各药早期应答时间点进一步研究。(3) 24 周 HBV DNA 水平是目前预测某些核苷(酸)类似物远期疗效的最好指标, 除此以外, 是否还有其他远期疗效的预测指标, 如免疫学指标等, 值得进一步研究。(4) Keeffe 等<sup>[4]</sup>提出的路线图是基于罗氏公司 Cobas Taqman/Amplicor HBV DNA 定量 PCR 试剂的检测结果, 但目前我国临床上应用的 HBV DNA 定量检测试剂的灵敏度和特异度尚有差距, 因此, 应探讨符合中国国情的每种核苷(酸)类似物治疗的路线图。(5) 目前优化治疗策略数据大部分集中在慢性乙型肝炎的初治患者, 对于一些特殊人群如肝硬化患者的治疗数据较少, 尚需进一步研究。

专家们还充分交流了各自治疗慢性乙型肝炎的经验, 并一致认为在抗病毒治疗前, 应对患者进行充分评估, 按照基线特征来选择药物; 在治疗中进行治疗应答监测, 根据患者应答优化治疗, 尽量使患者实现早期应答, 提高疗效和患者的依从性, 降低费用, 取得更好的疗效; 并在停药后根据持久应答预测优化治疗, 提高持久应答率。

#### 专家组成员: (按姓氏汉语拼音字母排序)

陈新月、陈永平、成军、窦晓光、高志良、韩涛、侯金林、黄祖瑚、李旭、贾继东、江家骥、李军、牛俊奇、任红、尚佳、谭德明、唐红、唐小平、田德英、万谟彬、王贵强、王豪、王磊、王宇明、魏来、韦嘉、翁心华、巫善明、谢青、张伦理、张文宏、周伯平、庄辉

#### 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 (25): 2576-2588.
- 2 Yuen MF, Lai CL. Telbivudine for chronic hepatitis B: the GLOBE trial. *Future Virol*, 2008, 3(4): 317-323.
- 3 Liaw YF. On-treatment outcome prediction and adjustment during chronic hepatitis B therapy: now and future. *Antivir Ther*, 2009, 14(10): 13-22.
- 4 Keeffe EB, Dieterich DT, Han SH, et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: 2008 update. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2008, 6(12): 1315-1341.
- 5 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010 年版). 中国病毒病杂志, 2011, 1(1): 5-19.
- 6 European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol*, 2009, 50(2): 227-242.
- 7 Chae HB, Hann HW. Baseline HBV DNA levels is the most important factor associated with virology breakthrough in chronic hep-

- atitis B treated with lamivudine. *World J Gastroenterol*, 2007, 13(30):4085-4090.
- 8 Liaw YF, Gane E, Leung N, et al. 2-year GLOBE trial results: telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology*, 2009, 136(2):486-495.
  - 9 Zeuzem S, Gane E, Liaw YF, et al. Baseline characteristics and early on-treatment response predict the outcomes of 2 years of telbivudine treatment of chronic hepatitis B. *J Hepatol*, 2009, 51(1):11-20.
  - 10 Gauthier J, Bourne M, Lutz MW, et al. Quantization of hepatitis viremia and emergence of YMDD variants in patients with chronic hepatitis B treated with lamivudine. *J Infect Dis*, 1999, 180(6):1757-1762.
  - 11 Gallego A, Sheldon J, Garcia-Samaniego J, et al. Evaluation of initial virological response to adefovir and development of adefovir-resistant mutations in patients with chronic hepatitis B. *J Viral Hepat*, 2008, 15(5):392-398.
  - 12 Yuen MF. On-treatment outcome prediction and adjustment during chronic hepatitis B therapy: now and future. *Antiviral Ther*, 2009, 14(1):13-22.
  - 13 Hsu CW, Chen YC, Liaw YF, et al. Prolonged efficacy and safety of 3 years of continuous telbivudine treatment in pooled data from GLOBE and 015 study in chronic hepatitis B patients. *J Hepatol*, 2009, 50(Suppl 1):S331.
  - 14 Jia JD, Gane E. Prolonged efficacy and safety of 4 years continuous telbivudine treatment in chronic hepatitis B (CHB) patients from GLOBE and 015 studies. *Hepatol Int*, 2010, 4(Suppl 1):56. FP 090.
  - 15 Yuen MF, Fung J, Seto WK, et al. Combination of baseline parameters and on-treatment hepatitis B virus DNA levels to start and continue patients with lamivudine therapy. *Antivir Ther*, 2009, 14(5):679-685.
  - 16 庄辉, 翁心华. 替比夫定治疗慢性乙型肝炎中国路线图. *中华传染病杂志*, 2008, 26(5):257-259.
  - 17 董南, 何波, 庄辉. 慢性乙型肝炎患者对疾病和抗病毒治疗的认知程度调查. *肝脏*, 2009, 14(1):8-10.
  - 18 Wang L, Liu F, Liu YD, et al. Stringent cessation criterion results in better durability of lamivudine treatment: a prospective clinical study in hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B patients. *J Viral Hepat*, 2010, 17(4):298-304.
  - 19 Cai W, Xie Q, An BY, et al. On-treatment serum HBsAg level is predictive of sustained off-treatment virologic response to telbivudine in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients. *J Clin Virol*, 2010, 48(1):22-26.

(收稿日期:2011-02-28)

(本文编辑:孙荣华)

核苷(酸)类似物抗病毒治疗慢性乙型肝炎的优化策略[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志:电子版*, 2011, 5(2):234-238.