

2012 年版亚太《慢性乙型肝炎病毒感染治疗指南》 要点解读

王贵强

2012 年 2 月 18 日,在我国台北举行的亚太肝病研究学会(APASL)年会上,公布了亚太地区 2012 年更新版《慢性乙型肝炎病毒感染治疗指南》(简称新版《指南》),新版《指南》结合慢性乙型肝炎(CHB)治疗的最新进展,提出了 17 条推荐意见,进一步明确了 CHB 治疗的适应证、药物、疗程、监测随访,以及特殊人群的处理等。

新版《指南》有 5 个特点:(1)进一步强调循证医学证据,共引用文献 195 篇,其中 138 篇是 2008 年版乙型肝炎治疗指南发表后新的文献。这些新文献涵盖了 2008 年以来的临床研究进展,有较充分的循证医学证据。(2)细化了一些内容,包括:适应证选择、药物选择、治疗疗程等,尤其强调在开始治疗前需要对病情进行充分评估并有效沟通,以正确选择适合的患者治疗并保证其依从性。同时强调了随访及停药后的各种监测。(3)用药疗程在原来基础上也有了新的变化,如对核苷酸类似物治疗的疗程作了明确规定,这与我国肝病指南有些区别。(4)增加了针对一些特殊人群治疗方面的内容,如阻断母婴传播问题,建议对高病毒载量的孕妇,应用核苷类似物进行母婴传播阻断。(5)与旧指南相比,新版《指南》对药物推荐在程度上进行了分级。整个药物推荐分成两个不同的级别:A 是强烈推荐(strong),B 是一般推荐(weak)。

新版《指南》中有很多方面与我国的指南不一致,可以作为我国指南的重要补充。当然,新版《指南》中也存在一些问题,有其局限性,还有待商榷。

一、关于治疗适应证

新版《指南》建议,对有病毒复制但血清 ALT 水平持续正常或轻微升高患者,不需要进行抗病毒治疗,只需密切随访,每 3~6 个月进行肝细胞癌(HCC)监测。但如果患者存在进展性肝纤维化或

肝硬化则需考虑治疗。对有病毒血症且 ALT 在正常高限或轻微升高患者,若年龄大于 40 岁,应进行肝纤维化评估,包括肝活检或应用无创性肝纤维化诊断技术。

若患者血清 ALT 水平持续升高 $\geq 2 \times$ 正常值上限(ULN),同时 HBeAg 阳性者 HBV DNA $> 20\ 000$ IU/ml,或 HBeAg 阴性者 HBV DNA > 2000 IU/ml,则应考虑开始抗病毒治疗。而对进展性肝纤维化或肝硬化患者,无论 ALT 水平如何,均应考虑抗病毒治疗。新版《指南》建议,对 ALT 持续升高或 $> 5 \times$ ULN 且可能出现重症肝炎或肝功能失代偿者,应尽早开始抗病毒治疗,否则建议观察 3~6 个月再治疗,因部分患者可能出现自发 HBeAg 血清转换。

其适应证选择和我国 2010 年更新版指南类似,而我国指南更加细化了治疗适应证,同时没有建议观察 3~6 个月。由于难以有效判断病情是否会恶化,而且涉及到患者依从性等问题,在我国“观察 3~6 个月”再考虑是否治疗的临床可操作性有限。

二、核苷类似物的疗程问题

以核苷类似物为基础的治疗需要长期治疗,但这个长期到底需要多长?新版《指南》对此作了建议:(1)HBeAg 阳性 CHB 患者若出现 HBeAg 血清转换,DNA 检测不到,ALT 复常, ≥ 12 个月,可以考虑停药。我国的肝病治疗指南中规定,HBeAg 阳性 CHB 患者基本疗程是 1 年,达到 HBeAg 血清转换,ALT 复常,DNA 检测不到,至少再治疗 1 年,即至少治疗两年,可以考虑停药。我国的肝病治疗指南还提到延长疗程可以降低复发,尽管循证医学证据还不是很充分,但是从总体来看,核苷类似物治疗需要更长的疗程。(2)对 HBeAg 阴性 CHB 患者,亚太肝病治疗指南中规定整体治疗加监测随访至少两年的疗程,连续 3 次检测,每次间隔半年,检测不到 HBV DNA,ALT 复常,可以考虑停药。而我国对 HBeAg 阴性 CHB 患者规定是基本疗程 1 年,达到 DNA 检测不到,ALT 复常,至少 1 年半,即总治疗时间至少

两年半,可以考虑停药。笔者认为以核苷类似物为基础治疗的疗程确实需要长一些,所以还是我国的指南更合适一点,因为它强调了至少两年或两年半,同时强调了延长疗程可以降低耐药发生。其实这里还有一个潜台词,就是两年或者两年半可能还不够,疗程可能还要更长。

三、关于药物选择

新版《指南》建议,初治患者可以使用普通 IFN α 或聚乙二醇干扰素(PEG-IFN) α (失代偿性肝硬化者除外)、拉米夫定、阿德福韦酯、恩替卡韦、替比夫定和替诺福韦治疗,胸腺素 α_1 也可以应用。其中 PEG-IFN α 、恩替卡韦和替诺福韦作为 Strong 级推荐,并强调恩替卡韦和替诺福韦应作为优先选择的药物。同时也强调在临床实践中,应该综合疗程、价格、作用强弱以及副作用等考虑药物选择。

四、关于耐药的處理

新版《指南》建议,拉米夫定或替比夫定耐药者加用阿德福韦酯或换用替诺福韦,对拉米夫定耐药者也可以换用恩替卡韦 1 mg/d(我国指南并没有推荐,因为考虑到拉米夫定耐药者对恩替卡韦耐药发生率高);阿德福韦酯耐药者若为初治患者,则可加用或换用拉米夫定、替比夫定或恩替卡韦,或换用替诺福韦;恩替卡韦耐药者建议加用替诺福韦或者阿德福韦酯;对拉米夫定或替比夫定联合阿德福韦酯多重耐药患者,建议换用恩替卡韦联合替诺福韦治疗。以上耐药也可以换用 IFN 为基础的治疗。

五、母婴传播阻断

新版《指南》对高病毒载量产妇建议进行抗病毒治疗阻断母婴传播。已怀孕者要检测 DNA 水平,如果其 DNA 水平高于 2×10^6 IU/ml(相当于我国

10^7 拷贝/ml),建议在妊娠后 3 个月使用替比夫定或者替诺福韦治疗来阻断母婴传播。我国肝病治疗指南目前还没有明确这么推荐,由于高病毒载量大增加了母婴传播的风险,常规应用乙型肝炎疫苗和免疫球蛋白不能 100% 阻断母婴传播。因此,应用抗病毒治疗阻断母婴传播对我国的医生或者肝病学界是一个很重要的参考。从现有的循证医学证据来看,妊娠后 3 个月应用抗病毒药,可以降低病毒载量,降低母婴传播的发生率。

六、合并其他病毒感染患者的处理

对 HBV 合并 HIV 感染者,新版《指南》建议应用替诺福韦、恩曲他滨或拉米夫定进行抗逆转录病毒治疗。如果 CD₄ T 淋巴细胞计数 $> 500/\mu\text{l}$ 且目前无需抗逆转录病毒治疗,则建议选择阿德福韦酯或 PEG-IFN α 治疗。

对于 HBV 合并 HCV 或丁型肝炎病毒(HDV)感染者,需要明确以哪种病毒感染为主,采取针对性治疗。

七、接受免疫抑制剂或化疗的患者

新版《指南》建议进行 HBsAg 筛查,有抗病毒适应证者进行相应的核苷类似物治疗,若预防性治疗则可选择拉米夫定,也可以应用恩替卡韦和替诺福韦。并且强调在免疫抑制剂或化疗结束后至少继续抗病毒治疗 6 个月。对于接受生物治疗(如抗 CD₂₀ 或 TNF α 单克隆抗体)和含有糖皮质激素治疗方案时,应进行抗-HBc 筛查,若阳性则需密切监测 HBV DNA 水平,若出现 HBsAg 或 HBV DNA 阳性则及时进行抗病毒治疗。

(收稿日期:2012-08-04)

(本文编辑:沈志伟)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊“临床病例(理)讨论”栏目征稿启事

临床医学是实践性很强的应用科学,临床医师需要在工作中不断提高自己的诊疗技能,这其中思维方式方法的学习和锻炼是不可或缺的。鉴于内科学科的特点,本刊在创刊伊始即设立了“临床病例(理)讨论”栏目,每期至少刊出 1 篇,至今已刊出 400 余篇,深受广大读者的喜爱。为了把这个栏目办好、办活,更好地为内科领域各专科医师服务,特向全国三级甲等医院征集“临床病例(理)讨论”稿。要求如下:

讨论的病例应是涉及内科领域多学科的疑难病例,经过大内科查房;或诊治过程曲折,有明确的经验教训;或诊断明确,但治疗棘手,最终治疗成功者。病例临床资料完整,能提供必要的实验室、影像学 and 病理确诊证据。文稿包括“病历摘要”和“讨论”两部分,讨论可以按依次发言的形式,也可以是经过系统归纳后,思路清晰、条理清楚的分析总结,并引用必要的文献。文稿字数以 3000 字左右为宜。此类文章须经过相关学科专家审阅、定稿会专家组讨论通过,确认对启迪临床医师诊疗思路有帮助者方可录用,对于刊登在本刊的“临床病例(理)讨论”文稿,我们视同论著类文章。欢迎投稿。