

# 拉米夫定优化治疗慢性乙型肝炎专家共识

上海长海医院感染科 万谟彬 复旦大学附属华山医院感染病科 翁心华

抗病毒治疗是慢性乙型肝炎（CHB）的根本治疗方法。已有大量研究证实，核苷（酸）类似物能有效抑制病毒，改善肝脏炎症反应和纤维化，部分患者停药后仍能有效维持持续应答。但是，迄今尚无一种药物能取得令人满意的疗效，进一步改进治疗方案以提高疗效是临床医师和患者的共同需求。优化治疗已是广受关注的一种治疗策略，其核心就是当某种药物疗效不满意时而改用其他药物或联合药物治疗，是当前临床研究的热点。

目前，优化治疗的概念已经写入我国更新版的慢性乙型肝炎防治指南（2010年版）（以下简称指南）。拉米夫定优化治疗较早就得到重视，近几年来国内著名传染病和肝脏病专家多次召开会议进行专题研讨，并先后两次形成了会议纪要，对拉米夫定优化治疗的临床应用起到了重要的推动作用。2011年12月和2012年2月，专家们再次对拉米夫定优化治疗的最新研究成果和临床积累经验进行研讨，特别是对指南未涉及的问题做了相关探讨，并达成此次专家共识。

## 慢性乙肝优化治疗的概念和内涵

优化治疗是治疗CHB的基本原则，适用于包括干扰素和核苷（酸）类似物在内的所有抗病毒药物。优化治疗是针对不同患者为提高疗效的个体化治疗，其内涵包括对治疗对象和时机的最佳选择、对治疗药物和治疗方案的最佳选择、对治疗早期应答不佳患者调整治疗方案的最佳选择。

治疗对象和药物选择一旦确定之后，优化治疗的主要表现形式就是根据治疗应答来决定是维持还是调整原治疗方案。

目前的优化治疗方案包括单药和联合治疗，单药治疗是指某一种药物治疗CHB患者获得早期应答后继续维持单药治疗，直至达到治疗终点的治疗方法；联合治疗则是指某一种药物治疗CHB未获得早期应答，即早期应答不佳时改用联合药物治疗后获得应答，并继续维持联合治疗，直至达到治疗终点的治疗方法。

联合治疗是优化治疗的重要方案之一，根据用药的指征和起点（即优化时间节点）不同采用优化联合、起始联合和挽救联合。

优化联合的用药指征是治疗早期应答不佳，起点通常是治疗后24周。优化联合是大多数药物的联合治疗形式，在临床应用中较常见。

起始联合是在初次治疗时就采取联合治疗，不以是否获得早期应答或其他指标为指征，而常以终末期或危重患者作为治疗对象，是优选患者和优化时间节点为零的联合治疗，是优化治疗的一种特殊形式。

挽救联合是指某一种核苷（酸）类似物治疗患者，在维持治疗过程中发生病毒学突破或耐药后采取的联合治疗方法，临床应用最为广泛。

拉米夫定耐药患者联合阿德福韦酯的挽救联合治疗已被大量循证医学证据证实有效、耐药率低，优于序贯使用阿德福韦酯或恩替卡韦，是指南推荐和公认的联合治疗方法。

## 核苷（酸）类似物优化治疗中的若干问题

1. 基线评价指标：启动治疗时患者的疗效评价指标，与优化选择治疗对象或治疗时机有关，主要是HBV DNA和丙氨酸氨基转移酶（ALT）。目前国内临床基本采用国产试剂实时荧光定量聚合酶链反应（PCR）法检测HBV DNA，其检查范围是500~5.0×10<sup>7</sup> IU/ml。一般认为，比国际公认检测方法低1~2 lg IU/ml。本共识中所提出的HBV DNA临界值均为国产试剂检测水平。

2. 早期应答评价指标：治疗一段时间（通常为 12~24 周）的疗效评价指标，又称优化治疗评价指标，与是否调整治疗方案有关，主要指 HBV DNA。

3. 早期应答时间：是指评价早期应答的治疗时间，又称优化治疗时间节点，一般是治疗后 12~24 周，但可根据使用的药物不同适当提前或推后。

4. 应答不佳评价及指标：应答不佳是指患者经治疗一段时间后评价指标有应答但不能达到完全应答标准。已有研究结果提示，早期病毒学应答不佳患者继续原方案治疗后 1 年和 2 年的远期疗效下降，耐药发生率升高。在优化治疗中，应答不佳一般是指患者经至少 24 周治疗后仍血清 HBV DNA $\geq$ 500 IU/ml，此时应当考虑优化联合治疗。

5. 疗效预测和优化治疗的相关性：CHB 需要长期抗病毒治疗，特别是核苷（酸）类似物治疗的患者。大量研究证实，早期抗病毒治疗的病毒学应答与长期抗病毒治疗的效果具有相关性。

一般来说，早期病毒学应答好的患者长期疗效也好。反之，耐药发生率升高，甚至治疗失败。因此，早期治疗不能取得病毒学应答的患者有必要及时调整治疗方案，即应当实施优化治疗。

目前建议联合两种耐药位点不同的药物治疗，如拉米夫定联合阿德福韦酯，但临床确切疗效尚需前瞻性研究进一步证实。相信国内正在进行的拉米夫定和替比夫定优化治疗的研究结果将给出答案。

6. 优化治疗过程中的监测和随访：无论是优化治疗后的单药治疗还是优化联合治疗过程中，都应对患者定期监测和随访，间隔时间一般为 3 个月，一旦发现病毒学突破，并经重复检测后确认，应再次调整优化治疗方案。

因此，优化治疗贯穿于整个治疗过程中，可对治疗方案进行多次优化和调整。

7. 实施优化治疗时应考虑的其他问题：在优化药物选择时，除考虑疗效之外，还应该考虑药物的价格及药物的效价比，只有最适合的才是最好的药物。另外，还应考虑药物的不良反应和安全性。

一般来说，批准临床应用时间越长的药物，积累的临床经验越多，对安全性的评价相对更可靠；单药治疗比联合多种药物治疗的安全性更高。对老年人、有肝硬化及其他合并症患者的用药安全性更应慎重考虑。

8. 优化治疗中的妊娠安全性：对育龄女性尤其是拟近期生育的女性患者，应考虑选择妊娠安全性较高的药物，尽量避免或减少早期应答不佳和需要联合用药的患者比例。

#### 初治患者的拉米夫定优化治疗

初治患者是指从未接受过核苷（酸）类似物治疗的患者，但结合国内临床实际，本共识对曾经短时间不正规用药（无适应证用药或不按时用药，用药持续时间少于 3 个月）、且已停药 3 个月以上的患者也建议按初治患者处理。

2009 年拉米夫定优化治疗专家会议纪要中曾建议，选用拉米夫定优化治疗作为初治患者的对象是：HBeAg 阳性患者，ALT $>$ 2 $\times$ 正常值上限（ULN）且 HBV DNA $<$ 9 lg copies/ml；HBeAg 阴性患者，HBV DNA $<$ 7 lg copies/ml。由于 HBeAg 阳性患者拉米夫定治疗 24 周病毒学应答率较低，在 HBV DNA 中位数水平为 9.5 lg copies/ml 的患者仅占 32%。根据近年来的临床应用实践，国内对 HBV DNA 检测试剂的现状和临床操作的可行性，对以上建议进行适当修改，形成对初治患者的拉米夫定优化治疗的共识是：HBeAg 阳性患者，当 ALT $>$ 2 $\times$ ULN 且血清 HBV DNA $<$ 1.0 $\times$ 10<sup>7</sup> IU/ml，可先选拉米夫定治疗，如治疗 24 周仍应答不佳，即血清 HBV DNA $\geq$ 500 IU/ml，应实施拉米夫定与阿德福韦酯优化联合治疗。也有专家提出可在同样条件下适当提前实施优化联合治疗。HBeAg 阴性患者，当 ALT $>$ 1 $\times$ ULN 且血清 HBV DNA $<$ 1.0 $\times$ 10<sup>7</sup> IU/ml，可先选拉米夫定治疗，如治疗 24 周仍应答不佳，即血清 HBV DNA $\geq$ 500 IU/ml，应实施拉米夫定与阿德福韦酯优化联合治疗。也可适当提前实施优化联合

治疗。对有抗病毒治疗指征的 HBeAg 阳性或阴性患者，当血清 HBV DNA $\geq 1.0 \times 10^7$  IU/ml，可选用拉米夫定与阿德福韦酯起始联合治疗，也可考虑选用其他抗病毒作用较强的药物治疗。见图 1。

#### 经治复发患者的拉米夫定优化治疗

经治患者是指曾经核苷(酸)类似物治疗持续 3 个月以上，且已停药至少 1 个月的患者。根据患者是否按我国指南确定标准停药可分为经治正规停药患者和经治非正规停药患者，后者的停药原因包括因疗效不明(或无效)、未达停药标准或疗程不够、治疗失败或耐药等。停药复发是指停药后患者血清 HBV DNA 再次检出或反跳，可伴有 ALT 升高。2010 年拉米夫定优化治疗临床应用新视点研讨会会议纪要建议，对于拉米夫定正规治疗达到停药指征而停药后复发的患者，仍可考虑给予拉米夫定再次治疗。但对于非正规停药的经治患者未作明确界定，也未提出明确处理意见。

本次会议经充分讨论达成的共识如下：① 对于拉米夫定经治正规停药、但停药后复发的患者，如血清 HBV DNA $< 1.0 \times 10^7$  IU/ml，可选用拉米夫定再治疗，并在治疗过程中进行优化。如拉米夫定治疗 24 周仍应答不佳，即血清 HBV DNA $\geq 500$  IU/ml，应实施拉米夫定和阿德福韦酯优化联合治疗。也可适当提前，如再治疗 12 周时实施优化联合治疗。② 对于拉米夫定经治正规停药、但停药后复发患者，如血清 HBV DNA $\geq 1.0 \times 10^7$  IU/ml，建议拉米夫定联合阿德福韦酯治疗。③ 对于拉米夫定经治非正规停药、停药后复发患者，如有抗病毒治疗指征，建议拉米夫定联合阿德福韦酯治疗。不推荐拉米夫定经治非正规停药患者改用恩替卡韦治疗。因有证据显示，拉米夫定经治或发生耐药的患者，改用恩替卡韦治疗后的远期耐药均明显增高。

#### 代偿性乙型肝炎肝硬化患者的拉米夫定优化治疗

2012 年拉米夫定优化治疗临床应用新视点研讨会纪要指出，代偿性乙型肝炎肝硬化患者选择拉米夫定治疗时，关于治疗指征、治疗终点、优化治疗方案和治疗 CHB 基本一致。同年我国发布的指南则提出代偿性乙型肝炎肝硬化的治疗指征是：HBeAg 阳性患者为 HBV DNA $\geq 1.0 \times 10^4$  copies/ml，HBeAg 阴性患者为 HBV DNA $\geq 1.0 \times 10^3$  copies/ml，ALT 正常或升高。并指出治疗目标是延缓和降低肝功能失代偿、肝细胞癌发生。因需要较长期治疗，最好选用耐药发生率低的核苷(酸)类似物治疗。

本次专家会议经多次讨论形成的共识是：对于有抗病毒治疗指征的代偿性乙型肝炎肝硬化患者，如血清 HBV DNA $< 1.0 \times 10^5$  IU/ml，可先选拉米夫定治疗，并在治疗过程中进行优化；如血清 HBV DNA $\geq 1.0 \times 10^5$  IU/ml，可考虑选用拉米夫定和阿德福韦酯起始联合治疗，见图 2。对于拉米夫定经治的代偿性肝硬化患者，可考虑直接选择与阿德福韦酯联合治疗，也可根据具体情况选用其他抗病毒作用较强或耐药发生率较低的药物。

#### 失代偿性乙型肝炎肝硬化患者的拉米夫定优化治疗

2009 年美国肝病学会的慢性乙型肝炎临床指南指出，对于失代偿性肝硬化患者在初始治疗时可选用拉米夫定联合阿德福韦酯治疗，以快速抑制病毒、减少耐药风险。2010 年我国拉米夫定优化治疗临床应用新视点研讨会会议纪要中指出，对于失代偿性肝硬化患者，可考虑采取拉米夫定与阿德福韦酯初始联合治疗的方案。但是，对于病毒载量较低的患者，如 HBV DNA $\leq 1 \times 10^4$  copies/ml，也可采用拉米夫定优化治疗方案。

2010 年我国指南提出对于失代偿性肝硬化患者，只要能检出 HBV DNA，不论 ALT 或天冬氨酸氨基转移酶(AST)是否正常，建议在知情同意的基础上，及时应用核苷(酸)类药物抗病毒治疗，以改善肝功能并延缓或减少肝移植的需求。因需要长期治疗，最好选用耐药发生率低的核苷(酸)类药物，不能随意停药，一旦发生耐药变异，应及时加用其他已批准的能治疗耐药变异的核苷(酸)类药物。

本次会议经充分讨论达成的共识是：① 对于失代偿性乙型肝炎肝硬化患者，可考虑采

取拉米夫定与阿德福韦酯初始联合治疗方案；② 对于一过性出现肝功能失代偿、病毒载量较低（血清 HBV DNA  $<1 \times 10^4$  copies/ml）的患者，也可采用拉米夫定优化治疗方案，并密切随访，如治疗后 12 周血清 HBV DNA  $\geq 500$  IU/ml，应及时采用拉米夫定与阿德福韦酯的优化联合治疗；③ 对于失代偿性乙型肝炎肝硬化患者，也可根据具体情况选用其他抗病毒作用较强或耐药发生率较低的药物进行治疗。

### 联合治疗患者的优化治疗

优化治疗的原则也适用于联合治疗患者。优化联合、挽救联合和起始联合治疗均有部分患者可取得完全病毒学应答，甚至血清学应答，这些患者应按原联合治疗方案继续治疗。有部分联合治疗患者在联合治疗一段时间后仍不能取得完全病毒学应答。对于拉米夫定与阿德福韦酯联合治疗 24 周，患者血清 HBV DNA 仍  $\geq 500$  IU/ml，特别是伴有 ALT 仍异常的患者可考虑进一步优化治疗，如改为拉米夫定与替诺福韦酯联合治疗，在无条件的情况下得到替诺福韦酯时，也可考虑改为替比夫定或恩替卡韦联合阿德福韦酯治疗。

### 联合治疗患者的治疗终点和停药策略

无论是起始联合还是优化联合或挽救联合治疗患者，自联合治疗开始起算，达到指南中确定的治疗终点，即 HBeAg 阳性患者发生血清学转换后至少 1 年，或 HBeAg 阴性患者 HBV DNA 阴转后至少 1.5 年，并经一定时间延长巩固治疗后，根据患者意愿可考虑停药观察。对于优化联合或挽救联合治疗患者应分两步停药，即“先用先停”原则。如先拉米夫定单药治疗后联合阿德福韦酯治疗患者，可先停拉米夫定，阿德福韦酯继续治疗 6 个月，期间至少复查 2 次，仍维持应答者再停用阿德福韦酯。对于起始联合治疗患者，则不需分两步停药，即“同用同停”原则。所有患者在停药后均应密切观察，前 4 个月每月 1 次监测，以后每 2 至 3 个月 1 次监测。随访中发现复发患者，应按核苷（酸）类似物经治正规停药复发患者进行再治疗。

2009-2012 年参加讨论专家（按汉语拼音排序）：

白雪帆、陈成伟、成军、陈士俊、陈永平、窦晓光、高志良、侯金林、江家骥、李兰娟、刘克洲、陆志檬、马亦林、宁琴、牛俊奇、任红、施军平、斯崇文、谭德明、唐小平、万谟彬、王贵强、王豪、王宇明、魏来、翁心华、巫善明、谢青、许洁、徐小元、姚光弼、曾民德、张文宏、张欣欣、赵连三、赵伟、周霞秋、庄辉