

慢性乙型肝炎特殊患者抗病毒治疗 专家共识：2014年更新

慢性乙型肝炎特殊患者抗病毒治疗专家委员会

慢性乙型肝炎(CHB)的抗病毒治疗不断进展,一般患者的治疗逐渐趋于规范,而CHB特殊患者由于循证医学证据相对不足、相关指南无统一的推荐意见等原因成为临床治疗的难点。为进一步规范并优化这些特殊患者的治疗,2010年《中华实验和临床感染病杂志(电子版)》、《临床肝胆病杂志》与《中国肝脏病杂志(电子版)》编辑部组织国内部分专家对相关资料进行整理与分析,形成并发表了《慢性乙型肝炎特殊患者抗病毒治疗专家共识》。近4年来,符合循证医学原则的研究数据不断增加,对CHB特殊患者抗病毒治疗的认识亦有提高;因此,编辑部再次组织专家,对上述最新资料进行分析整理,形成《慢性乙型肝炎特殊患者抗病毒治疗专家共识:2014年更新》(以下简称共识)。

本共识中的特殊人群包括乙型肝炎病毒(HBV)相关的失代偿期肝硬化患者、肝衰竭患者、肝移植以及肝细胞癌(HCC)患者;处于特殊年龄或生理阶段患者(包括老年患者、儿童患者与妊娠患者);合并其他疾病状态的患者(包括合并其他病毒感染、合并肾脏疾病、合并自身免疫性甲状腺功能异常以及需接受免疫抑制剂或细胞毒药物治疗的患者);ALT ≤ 2 × ULN的患者(包括ALT正常且30岁以上与高HBV DNA载量且ALT在(1~2) × ULN的患者)。其他特殊人群,如核苷(酸)类似物(NAs)耐药患者以及合并糖尿病的患者,已有相关共识发布;对此本共识不再展开论述。

本《共识》是基于目前该领域的最新成果,遵照循证医学原则编写,循证医学证据及推荐等级见表1。《共识》经专家委员会讨论,可作为当前此类特殊患者抗病毒治疗的指导。但此类患者治疗受多种因素影响,应在规范化基础上进

行个体化治疗以达到最佳治疗效果。随着相关临床证据的不断积累,专家委员会将对《共识》内容进行持续更新。

1 HBV相关失代偿期肝硬化患者

HBV相关失代偿期肝硬化患者是指Child-Pugh分级为B或C级的HBV相关肝硬化患者。失代偿期肝硬化患者只要HBV DNA载量高于检测下限就应进行抗病毒治疗,疗程往往较长,大部分患者需终生治疗(A1)。

临床上失代偿期肝硬化患者经干扰素(IFN)治疗可导致部分患者出现肝炎发作或病情加重等不良反应。出于治疗安全性考虑,一般不建议此类患者采用IFN进行抗病毒治疗。

一项恩替卡韦(ETV)治疗乙型肝炎肝硬化患者的5年回顾-前瞻性队列研究显示,与未进行抗病毒治疗患者(n = 69)相比,应用ETV治疗者(n = 482)出现肝脏不良事件(HR = 0.51, 95%CI = 0.34~0.78, P = 0.002)、HCC(HR = 0.55, 95%CI = 0.31~0.99, P = 0.049)、肝病相关死亡(HR = 0.26, 95%CI = 0.13~0.55, P < 0.001)和全因死亡(HR = 0.34, 95%CI = 0.18~0.62, P < 0.001)风险均显著降低^[2]。另研究表明10例严重肝纤维化或肝硬化(Ishak score ≥ 4)者经过6年ETV治疗后,其Ishak score下降平均数为2.2^[3]。日本一项前瞻性队列研究比较了应用拉米夫定(LAM)(n = 34)和ETV(n = 28)治疗乙型肝炎肝硬化的远期效果和HCC发生率,结果显示两种药物均能改善肝硬化患者的预后并降低HCC发生率,且无显著性差异;但亚组分析发现LAM耐药者的HCC发生率显著高于LAM敏感者(P = 0.0352)^[4]。ETV III期临床试验中肝硬化患者的应答情况表明ETV安全性良好,在治疗终点时的组织学改善、ALT复常、血清HBV DNA低于检测下限等指标均优于LAM治疗组^[5]。有研究^[6]报道ETV治疗肝硬化,16例患者中5例出

表1 循证医学证据与推荐等级(参照GRADE系统^[1])

证据等级	等级说明
高质量(A)	未来研究几乎不可能改变我们当前对于疗效等的评价
中等质量(B)	未来研究有可能对于我们对于疗效等的评定产生影响并有可能改变当前的评价;
低或极低质量(C)	未来研究很有可能改变我们对于疗效的评定,不是对于疗效等的确切估计。
推荐等级	等级说明
强烈推荐(1)	充分考虑到了证据的质量、患者可能的预后情况及治疗成本而最终得出的推荐意见
慎重推荐(2)	证据价值存在差异性,推荐意见存在不确定性,或推荐的治疗意见可能会有较高的成本等,从而更倾向于较低等级的推荐。

现乳酸酸中毒且MELD评分均>20分,提示对于MELD评分>20分的肝硬化患者应慎用ETV。但另一项小样本病例对照研究比较MELD评分中位数为25分且应用ETV治疗的乙型肝炎肝硬化患者(n=6)与病情相当的其他原因所致肝硬化者(n=6)的乳酸水平,提示ETV在危重患者中耐受性良好,其乳酸升高与ETV间并无显著相关性^[7]。

一项回顾性研究比较了乙型肝炎肝硬化患者应用替诺福韦酯(TDF)、ETV与LAM的长期疗效,结果显示TDF和ETV在病毒学应答(HBV DNA < 400拷贝/ml)率和Child-Pugh评分改善方面均优于LAM^[8]。

也有研究评价了LAM对照安慰剂治疗CHB伴有明显肝纤维化或肝硬化患者疗效和安全性,结果显示经LAM治疗者出现病情进展的比率显著低于安慰剂对照组,且Child-Pugh积分≤6分者经LAM治疗后病情进展显著减缓。提示早期应用LAM可延缓肝纤维化或肝硬化病情进展并减少HCC发生。但LAM治疗6~12个月后可出现耐药相关变异。部分肝硬化患者因耐药变异导致肝病恶化^[9]。另有研究^[10]显示LAM联合阿德福韦酯(ADV)在乙型肝炎肝硬化患者中也有效抑制病毒并改善肝功能。ADV可用于YMDD变异的乙型肝炎失代偿期肝硬化患者^[11],大部分患者血清HBV DNA载量下降(3~4)×log₁₀拷贝/ml,肝功能稳定或改善;但28%患者在治疗48周出现血清肌酐水平升高。一项小样本前瞻性研究结果显示,ADV初始联合LAM治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化患者在肝功能改善、病毒学应答和HBV耐药变异等方面均优于LAM单药治疗,且肾脏安全性良好^[12]。

一项研究评价了替比夫定(LdT)对照LAM治疗失代偿期肝硬化患者104周的疗效和安全性。该研究共入组195例失代偿期肝硬化患者,随机给予LdT或LAM治疗2年。结果显示治疗结束后两组患者Child-Pugh评分均明显改善;而LdT抑制病毒作用优于LAM,治疗104周LdT组HBV DNA低于检测下限的患者比率为47%,LAM组为36%;104周生存率LdT组为83%,LAM组为75%。提示失代偿期肝硬化患者对LdT具有良好的耐受性,且治疗可明显改善预后。另一项多中心、随机、对照研究比较了LdT与LAM治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化疗效,共232例患者按照1:1随机入组,结果治疗76周及104周时LdT组与LAM组患者有效率(HBV DNA < 300拷贝/ml且ALT复常)分别为56.3% vs 38.0% (P = 0.018)与45.6% vs 32.9% (P = 0.093)^[13]。此外,也有研究^[14]表明应用LdT或LAM治疗48周后,乙型肝炎肝硬化患者的Ishak纤维化评分均可显著改善,但两种药物间无明显差异。

推荐意见1:失代偿期肝硬化患者应优先选择强效低耐药的ETV (B1)或TDF (C1)单药治疗。在条件不具备时,也可选择LAM (B2)、ADV (C2)、LdT (C2)等药物,但长期应用可出现耐药进而加重病情甚至危及患者生命。失代偿期肝硬化患者应用NAs初始联合治疗是否优于单药治疗尚需进一步研究。

推荐意见2:在失代偿期肝硬化患者开始抗HBV治疗前,应与患者充分沟通,取得患者知情同意,并在治疗过程中监测HBV DNA载量、NAs耐药、肾功能以及乳酸酸中

毒等情况。

2 HBV相关肝衰竭患者

在中国,HBV感染是引起肝衰竭的主要病因之一。HBV相关肝衰竭可进一步分为急性肝衰竭、亚急性肝衰竭、慢加急性肝衰竭和慢性肝衰竭,NAs可安全应用于HBV相关肝衰竭的治疗,并可改善患者的预后^[14]。

NAs用于HBV相关的急性、亚急性肝衰竭患者可改善其生存率、降低肝衰竭相关并发症的发生率,对HBsAg阳性或HBV DNA阳性的急性、亚急性肝衰竭患者应考虑尽早应用NAs抗病毒治疗^[15,16] (C1)。对于此类患者建议应用ETV、TDF、LAM或LdT等抑制病毒作用迅速的NAs,长期应用应注意监测耐药的发生(C1)。抗病毒过程中出现HBsAg及HBV DNA低于检测下限,不能完全排除体内仍残存HBV,因此抗病毒治疗应持续至发生HBsAg血清学转换。就诊时抗-HBs阳性者不必进行抗病毒治疗(C1)。

血浆中HBV DNA载量与慢加急性、慢性肝衰竭的预后相关,病毒载量高者预后较差^[17]。慢加急性、慢性肝衰竭患者应用NAs进行抗病毒治疗可改善患者病情、提高生存率并可降低肝移植后乙型肝炎复发的风险^[18] (B1)。对于早、中期HBV相关慢加急性肝衰竭患者,如果HBV DNA阳性即可考虑抗病毒治疗;晚期慢加急性肝衰竭患者、慢性肝衰竭患者往往需要进行肝脏移植,只要HBsAg或HBV DNA阳性就应进行抗病毒治疗(C1)。既往未应用过NAs治疗的患者,应优先考虑应用ETV与TDF等抑制病毒作用迅速的NAs。对于NAs停药后肝炎复发导致的慢加急性肝衰竭,可使用原抗病毒药物或更换其他NAs (C1)。NAs治疗过程中发生病毒变异导致的慢加急性肝衰竭,应尽早联合与先前药物无交叉耐药的NAs进行治疗(C1)。

推荐意见3:HBV相关肝衰竭者应优先考虑应用ETV与TDF等抑制病毒作用迅速的NAs (C1),治疗过程中发生病毒变异导致慢加急性肝衰竭者应尽早联合与先前药物无交叉耐药的NAs进行治疗(C1)。

3 HBV相关肝移植患者

出现HBV相关终末期肝病或肝癌等待肝移植者应使用抑制HBV作用强且耐药发生率低的NAs治疗,或采用NAs联合治疗,以获得尽可能低的病毒载量,防止移植肝再感染(B1)。

LAM和(或)ADV联合乙肝免疫球蛋白(HBIG)可安全有效预防移植肝的再感染。这一方案可将移植肝再感染率降至10%以下^[19]。应用LAM后出现耐药的,建议加用ADV^[20] (B1)。ETV + HBIG应用于肝移植患者的乙型肝炎复发率较LAM + HBIG显著降低^[21]。多项前瞻性和回顾性研究报道了ETV在CHB相关肝移植患者中的疗效和安全性^[22-27] (B1)。新近有报道证实了TDF用于预防肝移植再感染具有良好的安全性和有效性(C1)^[28,29]。HBV相关肝移植患者需要终身应用抗病毒药物以预防乙型肝炎复发。HBsAg阴性患者在接受抗-HBc阳性的个体供肝时,也应接受长期LAM或HBIG预防治疗^[20,30] (C1)。

推荐意见4:HBV相关终末期肝病或肝癌等待肝移植者应使用抑制HBV作用强且耐药发生率低的NAs治疗;ETV、

TDF、LAM或ADV联合HBIG可安全有效地预防移植肝的再感染(B1)。

4 肝细胞癌患者

中国HCC患者发病多与HBV感染相关且多存在肝硬化基础,因此其抗病毒治疗应综合患者ALT、HBV DNA、肝硬化代偿情况以及肾功能等因素决定治疗方案。

合并HBV感染的HCC患者,外科手术切除或射频消融治疗可导致HBV复制活跃,加重肝功能损害,可视肝功能代偿情况来选择抗病毒治疗。

一项回顾性大样本队列研究分析了2003~2010年台湾地区100 938例HCC患者的临床预后,其中4569例HBV相关性HCC进行了根治术,对照组4051例未予NAs,518例术后予以NAs治疗(不含ADV)。经随访观察,NAs组复发率为20.5%,对照组为43.6% ($P < 0.0001$); NAs组总体病死率为10.6%,对照组为28.3% ($P < 0.001$)。该研究观察NAs组6年HCC复发率为45.6%,对照组为54.6% ($P < 0.001$); 6年总体病死率NAs组为29.0%,对照组为42.4% ($P < 0.001$); Cox回归分析提示NAs应用是降低HCC复发的独立重要因素(HR: 0.67; 95%CI 0.55~0.81; $P < 0.001$)^[31]。亦有Meta分析收集到9个队列研究的551例患者,其中204例应用NAs。结果证实NAs组HCC复发率(55%)低于对照组(58%) ($P = 0.04$),比数比(oddsratio, OR)为0.59 (95%CI 0.35~0.97); 就总体病死率而言,NAs组(38%)明显低于对照组(42%) ($P < 0.001$), OR为0.27 (95%CI 0.14~0.50),提示HBV相关性HCC患者应用NAs可降低患者病死率^[32]。

HCC并非应用IFN- α 的禁忌证,如患者病情需要且其他条件允许,亦可应用IFN- α 抗病毒治疗。

推荐意见5: HBV相关HCC患者应在恰当选择HCC治疗措施的基础上积极进行抗HBV治疗,并且建议优先选择强效低耐药的ETV或TDF(B1)。

5 老年慢性乙型肝炎患者

参考世界卫生组织标准,老年CHB患者是指年龄 ≥ 60 岁的CHB患者。一般而言,老年患者治疗可参考一般CHB患者治疗方案,年龄不应作为CHB抗病毒治疗的禁忌证,但在老年患者中应注意以下问题:

5.1 老年患者的治疗应综合评估患者的治疗意愿、治疗风险以及治疗获益情况。尤其是应用IFN- α 治疗患者,应综合评估患者预期的生存情况、肝功能代偿情况、对于可能的不良反应耐受情况、合并高血压、糖尿病、冠心病等基础疾病情况以及治疗后可能的肝功能改善情况等(C1)。

5.2 在治疗过程中以及结束后应密切监测患者治疗应答情况、治疗不良反应,还应注意监测患者血糖、肾脏功能、HCC的发生(C1)。

推荐意见6: 应综合评估老年患者的治疗意愿、治疗风险以及治疗获益情况,优先推荐ETV或TDF等强效低耐药的NAs(C1)。

6 儿童患者

儿童慢性HBV感染者多处于HBV感染的免疫耐受期,

可暂不行抗病毒治疗,但须定期随访观察。目前美国食品药品监督管理局批准用于儿童患者治疗的药物包括IFN- α (2~17岁)、LAM (2~17岁)与ADV (12~17岁)。临床试验表明IFN- α 治疗儿童患者的疗效与成人患者相当^[33]。IFN- α 用于儿童患者的推荐剂量为每周3次,每次6 MIU/m²体表面积,最大可达每次10 MIU/m²体表面积。LAM治疗儿童患者的临床试验表明,LAM可安全有效地抑制HBV DNA,并增加患者HBeAg血清学转换率,但治疗1~3年LAM耐药率分别为19%、49%与64%,LAM治疗儿童患者的剂量为3 mg/(kg·d),最大剂量为100 mg/d^[34]。ADV治疗年龄为12~17岁儿童患者的推荐剂量与用法与成年患者相同。

一项对既往抗HBV治疗无应答的5~17岁CHB儿童患者使用ETV (0.5 mg或1 mg) 24周的疗效和安全性评估的前瞻性研究提示,ETV治疗24周后,总人群和HBeAg阳性与HBeAg阴性患者中的HBV DNA水平和ALT水平均有所下降。第24周时,HBeAg阴性患者的平均血清HBV DNA水平和ALT水平显著低于HBeAg阳性患者。88% HBeAg阴性患者和23% HBeAg阳性患者的HBV DNA低于检测下限,未出现与ETV治疗相关的严重不良反应(SAEs)^[35]。一项在CHB患儿中使用ETV的非随机、开放性临床研究中中期结果表明,NAs初治儿童患者按体重给药ETV (0.015 mg/kg,最大剂量0.5 mg)的药代动力学(PK)与接受0.5 mg/d剂量的成人患者相似^[36]。

TDF用于儿童HIV感染者具有良好的肾脏安全性,尚未发现对儿童生长发育和骨骼健康产生影响^[37],因此可在患者及家属充分知情基础上使用TDF治疗儿童CHB患者。

推荐意见7: 儿童患者治疗指征与疗程可参考成人患者,但由于儿童患者年龄小、治疗可供选择药物较少,因此应严格治疗适应证,对于2~11岁儿童,在与家长进行充分沟通并知情同意的情况下,可应用IFN- α 、ETV、TDF或LAM进行抗病毒治疗(C1)。当12岁以上患者应用LAM发生耐药变异时,可考虑联合ADV进行治疗(C1)。

7 妊娠患者

HBV母婴传播是我国HBV感染的主要传播途径^[38],妊娠患者抗病毒治疗尤为重要,由于妊娠的特殊性,其抗病毒治疗应注意以下问题^[39]。

7.1 应尽可能在妊娠前完成抗病毒治疗 处于孕期的CHB患者进行抗病毒治疗要考虑抗病毒药物的妊娠安全性这一难题,因此,有生育要求的患者应尽量在孕前进行有效的抗病毒治疗,以期在孕前6个月完成抗病毒治疗(C2)。

7.2 意外妊娠患者的抗病毒治疗 抗病毒治疗期间意外妊娠的患者,根据患者所应用的抗病毒药物而采取不同的处理措施。IFN存在妊娠毒性,采用IFN抗病毒治疗期间意外妊娠的患者需终止妊娠。虽然现有NAs均未进行妊娠患者的临床试验,但大量研究均表明LAM^[40]、LdT^[41]和TDF^[42]对于妊娠期患者的安全性良好。采用LAM、LdT或TDF抗病毒治疗期间意外妊娠的患者,可在与患者充分沟通的情况下,继续原方案抗病毒治疗。采用ADV与ETV抗病毒治疗的患者,可考虑换用LAM、LdT或TDF继续抗病毒治疗(B1)。

7.3 妊娠期间肝炎发作患者的抗病毒治疗 ALT轻度升高的妊娠患者可密切观察或暂给予保肝对症治疗,待分娩后再进行抗病毒治疗。肝脏病变较重的妊娠期患者,在与患者充分协商并签署知情同意后,可考虑应用抗病毒治疗,可应用LAM、LdT、TDF等妊娠安全性较高的药物进行抗病毒治疗(C1)。

7.4 HBV感染的母婴传播阻断 在母婴传播阻断失败患儿中,约90%患儿的母亲为HBeAg阳性。妊娠患者血清HBV DNA载量是母婴传播的关键因素之一,有效的抗病毒治疗可显著降低HBV母婴传播的发生率。研究表明^[43]孕34周后给予LAM抗病毒治疗,药物组和对照组的不良反应相似,但在1岁时,婴儿HBsAg检出率药物组为18%,而对照组为39%。另一项LdT用于母婴传播阻断的研究表明^[44]:与未用药组相比,于孕28~32周开始口服LdT 600 mg/d,可显著降低患者分娩前HBV DNA载量,降低7个月时婴儿HBsAg阳性率(0% vs 13.3%, $P < 0.05$)。亦有小样本回顾性研究显示,TDF在HBV高载量孕妇的母婴传播阻断中安全有效^[45]。因此,基于现有证据,可于孕期28~34周开始对高病毒载量(HBV DNA $> 6 \log_{10}$ 拷贝/ml)的孕妇采用LAM、LdT或TDF进行母婴传播阻断(B1)。

妊娠结束后如患者仍处于免疫耐受期,可于分娩后6个月时停止NAs治疗。

7.5 男性抗病毒治疗患者的生育问题 应用IFN抗病毒治疗的男性患者,应在停药后6个月方可考虑妊娠。应用NAs抗病毒治疗的男性患者,目前尚无证据表明NAs治疗对精子以及胎儿的不良影响,可在与患者充分沟通的前提下考虑生育(C2)。

推荐意见8: 对于育龄期妇女应尽可能在妊娠前完成抗病毒治疗;采用IFN抗病毒治疗期间意外妊娠的患者需终止妊娠,采用LAM、LdT或TDF抗病毒治疗期间意外妊娠的患者,可在与患者充分沟通的情况下,继续原方案抗病毒治疗。采用ADV与ETV抗病毒治疗的患者,可考虑换用LAM、LdT或TDF继续抗病毒治疗(B1)。

推荐意见9: 可于孕期28~34周对高病毒载量(HBV DNA $> 6 \log_{10}$ 拷贝/ml)的孕妇采用LAM、LdT或TDF进行母婴传播阻断(B1)。妊娠结束后如患者仍处于免疫耐受期,可于分娩后6个月时停止NAs治疗(B1)。

推荐意见10: 目前尚无证据表明NAs治疗对精子以及胎儿的不良影响,对于正在应用NAs抗病毒治疗的男性患者,可在与患者充分沟通的前提下考虑生育(C2)。

8 合并HCV/HIV感染者

8.1 合并HCV感染者 约10%~20% CHB患者可合并HCV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HCC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感染的抑制作用。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情况,采取不同治疗方案(表2)。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感染的抑制作用,表现为HBV感染的活化或加重,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^[46]。

8.2 合并HIV感染者 约6%~13% HIV感染者可合并HBV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TDF联合恩曲他滨(FTC)方案;如患者HAART治疗方案中仅包含LAM这一种抗HBV药物,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与聚乙二醇化干扰素(Peg-IFN) α ;由于LAM、TDF、ETV单药治疗有诱导HIV耐药的风险,此类患者不建议采用LAM、TDF、ETV治疗^[47](B1)。

推荐意见11: 合并HCV感染者应先确定哪种病毒占优势,再决定如何治疗。如患者HBV DNA $\geq 10^4$ 拷贝/ml,而HCV RNA检测不到,则应先治疗HBV感染(B1)。对HBV DNA水平高且可检测到HCV RNA者,应先用标准剂量Peg-IFN联合利巴韦林治疗3个月,如HBV DNA无应答或升高,则加用NAs治疗(B1)。

推荐意见12: 合并HIV感染者如未进行HAART治疗或近期不需要进行HAART治疗($CD4 > 500$ /ml),应选用无抗HIV活性的药物进行抗HBV治疗,例如Peg-IFN- α 或ADV(B1)。正在接受有效HARRT治疗的患者,则可在其HAART治疗方案中兼顾抗HBV药物,可选择TDF联合LAM方案或TDF联合FTC方案(C1)。

9 合并肾脏疾病患者

CHB合并肾脏疾病患者的抗病毒治疗主要包括两种情况:①HBV相关肾脏损害,主要为HBV相关肾小球肾炎(HBV-AG)的抗病毒治疗问题;②合并其他肾病,主要为慢性肾功能不全患者的抗病毒治疗问题。

抗病毒治疗是HBV-AG治疗的关键。多项临床研究报道,LAM治疗HBV-AG,随着HBV DNA抑制、HBeAg清除,患者肾脏疾病亦可明显缓解^[48,49](B1)。ADV临床试验表明,该药物可在部分患者出现血肌酐水平升高,因此应慎重选择ADV用于HBV-AG患者治疗^[50,51](B2)。LdT与

表2 HBV/HCV共感染者抗病毒治疗参考方案

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	$< 2 \times \text{ULN}$	参照抗HCV治疗标准方案
可检出	可检出	$> 2 \times \text{ULN}$	根据患者病情,采用IFN- α + RBV \pm 核苷(酸)类似物治疗 ^a

注:^a应避免IFN- α 与LdT的联合治疗方案

ETV仅见于少数个案报告,尚缺乏高等级循证医学证据。NAs治疗HBV-AG患者的指征为:确诊的HBV-AG患者,HBV DNA可检出患者均应考虑NAs抗病毒治疗(C2)。目前关于NAs用于HBV-AG患者治疗的疗程尚无统一意见。尚无确切证据表明普通IFN- α 治疗HBV-AG的疗效,Peg-IFN治疗HBV-AG亦缺乏证据。

合并肾功能不全患者的抗病毒治疗,应注意根据患者肌酐清除率、是否血液透析、腹膜透析情况等来调整给药间隔和(或)剂量^[33,52]。具体剂量调整方案可参考相关药品说明书。

推荐意见13: HBV-AG患者如检出HBV DNA,应考虑应用NAs抗病毒治疗(C1);但对于药物选择、疗程及停药指征目前尚无统一意见。合并肾功能不全者的抗HBV治疗,应根据患者肌酐清除率及透析情况调整给药间隔和(或)剂量。

10 接受免疫抑制剂或细胞毒药物治疗的患者

HBsAg阳性患者应用免疫抑制剂或细胞毒性药物治疗,如糖皮质激素、抗-CD20、抗-TNF抗体等药物治疗期间或治疗后,约20%~50%可发生不同程度的HBV DNA载量升高。部分患者可发生转氨酶升高和黄疸等,重者可发生暴发性肝功能衰竭甚至死亡^[53]。现有研究表明NAs预防性治疗可减少HBV再激活。一项纳入21项研究的meta分析显示,应用LAM可显著降低HBV再激活(OR 0.04, 95%CI 0.01~0.14)和患者全因病死率(OR 0.36; 95%CI 0.23~0.56)^[54]。另一项RCT研究将80例应用利妥昔单抗治疗且处于乙型肝炎缓解期的CD20⁺淋巴瘤患者纳入研究,患者被随机分为ETV预防性治疗组(n=41)和出现HBV再激活后给予ETV治疗的对照组(n=39);开始治疗后6、12、18个月时HBV再激活累积发生率在ETV预防性治疗组分别为0%、0%、4.3%,而对照组则高达8%、11.2%、25.9%($P=0.019$)^[55]。国内一项回顾性病例对照研究比较了ETV与LAM在应用利妥昔单抗化疗的淋巴瘤患者中预防HBV再激活的疗效^[56],结果显示ETV组(n=34)肝炎发生率(5.9% vs 27.0%, $P=0.007$)、HBV再活动率(0 vs 12.4%, $P=0.024$)以及化疗中断率(5.9 vs 20.2%, $P=0.042$)均优于LAM组(n=89)。

无论HBsAg携带者HBV DNA载量如何,在应用免疫抑制剂或细胞毒性药物治疗前2~4周均应用NAs预防治疗。如患者基线HBV DNA $\leq 5 \log_{10}$ 拷贝/ml,可考虑于免疫抑制剂或细胞毒性药物治疗结束后6个月停用预防治疗。如患者HBV DNA $> 5 \log_{10}$ 拷贝/ml,则应继续治疗直至达到一般患者抗病毒治疗停药标准,方可考虑停药^[33,57]。预防用药应选择抑制HBV DNA作用迅速的药物,如ETV或TDF。此类患者多不能耐受病毒耐药导致的病情反复,应结合患者基线HBV DNA载量、免疫抑制剂或细胞毒性药物疗程,如预防用药时间 > 12 个月,建议选用耐药发生率较低的药物(B1)。因IFN- α 具有骨髓抑制作用,不建议用于此类患者的预防治疗(B1)。另对于HBsAg阴性、抗-HBc阳性的患者,尚无统一意见对此类患者在接受免疫抑制剂或细胞毒

性药物治疗期间应用预防治疗,但应密切监测患者HBV病毒学标志物以及HBV DNA载量,对于需要接受强效免疫抑制剂或细胞毒性药物(如抗-CD20、抗-TNF抗体或大剂量糖皮质激素)治疗的患者亦建议给予NAs预防治疗(C1)。

推荐意见14: HBsAg阳性患者应用免疫抑制剂或细胞毒性药物治疗时,即使HBV DNA低于检测下限且ALT正常,也应在治疗前2~4周开始应用NAs预防性治疗,预防用药应选择抑制HBV DNA作用迅速的药物,如ETV或TDF(B1)。

推荐意见15: 对于HBsAg阴性、抗-HBc阳性患者,如需应用强效免疫抑制剂或细胞毒性药物(如抗-CD20、抗-TNF或大剂量糖皮质激素),建议给予NAs预防治疗;否则可密切监测患者HBV DNA和HBsAg,若出现阳性则应及时加用抗病毒治疗(C1)。

推荐意见16: 在化疗或免疫抑制剂治疗停止后,应根据患者病情决定NAs停药时间(B1)。

11 ALT ≤ 2 倍正常值上限的患者

ALT ≤ 2 倍正常值上限患者中,有两种情况需特别注意:①高HBV DNA载量且ALT(1~2) \times ULN患者;②ALT正常、年龄 > 30 岁患者。

11.1 高HBV DNA载量且ALT(1~2) \times ULN患者 多项研究表明高HBV DNA载量、ALT(1~2) \times ULN的患者无论采用NAs或IFN- α 治疗,疗效均欠佳。此类患者进行详尽的治疗前评估非常重要。治疗前评估应包括:肝脏病理学检查和可引起ALT轻微升高的其他常见病因的系统排查,如是否存在HCV合并感染、是否存在其他非感染性脂肪性肝病(包括酒精性、自身免疫性、代谢性肝病所致的脂肪肝变性或脂肪肝)等其他可导致ALT轻度升高的情况(A1)。通过肝脏病理学检查可区分处于免疫耐受期的HBV感染者和症状轻微的CHB患者。“免疫耐受期”的特征是HBeAg阳性、HBV高水平复制、转氨酶正常或低水平;其肝脏病理学检查多无肝脏炎症坏死及肝纤维化。在此阶段HBeAg自发阴转率极低,应用IFN- α 治疗难以达到HBeAg转换,且应用NAs治疗易出现耐药变异;故主张暂不治疗,定期随访^[33](B1)。

对于肝脏病理学检查显示Knodell HAI ≥ 4 或 $\geq G_2$ 炎症坏死的症状轻微的CHB患者应进行抗病毒治疗(A1)^[33,52]。此类患者IFN- α 治疗效果欠佳,应慎重选择;长期应用NAs治疗也易发生耐药变异,故应选用高耐药屏障的NAs(如ETV、TDF)进行单药治疗,或选用无交叉耐药的两种药物联合治疗(如LAM或LdT联合ADV)(C2)。

11.2 ALT正常且年龄 > 30 岁的患者^[1,33,52] 患者ALT水平作为间接反映肝脏损伤的指标,不一定能反映真实的肝组织炎症、坏死及纤维化程度。对于ALT正常、年龄 > 30 岁患者,尤其是HBV DNA载量较高者($> 5 \log_{10}$ 拷贝/ml),应积极建议其进行肝组织活检(B1);如果有中度以上的炎症、坏死和(或)纤维化($\geq G_2/S_2$)就需进行抗病毒治疗(A1);如果肝脏炎症、坏死及纤维化均很轻微($< G_2/S_2$)则暂时不进行抗病毒治疗,但发生肝硬化或肝癌的风险增加,因此,每3~6个月复查肝功能(包括ALT水平),同时要做

AFP、彩色多普勒超声等检查。如果确认ALT水平达到治疗指征或肝组织炎症、坏死或纤维化达到中度以上亦需抗病毒治疗,可选用普通IFN- α 或Peg-IFN- α (确认无IFN- α 禁忌证者)或NAs(A1)。

推荐意见17: HBV DNA载量高且ALT为(1~2)×ULN的患者和ALT正常、年龄>30岁的患者均应行肝组织活检(B1)。如果肝组织学显示Knodell HAI \geq 4, 或炎症坏死 \geq G₂, 或纤维化 \geq S₂, 应积极给予抗病毒治疗(A1)。

文中缩写:

CHB: chronic hepatitis B, 慢性乙型肝炎

HBV: hepatitis B virus, 乙型肝炎病毒

HCC: hepatocellular carcinoma, 肝细胞癌

NAs: nucleoside analog(ue), 核苷(酸)类似物

IFN: interferon, 干扰素

ETV: entecavir, 恩替卡韦

LAM: lamivudine, 拉米夫定

TDF: Tenofovir disoproxil fumarate, 替诺福韦酯

ADV: adefovir dipivoxil, 阿德福韦酯

LdT: telbivudine, 替比夫定

HBIG: HBV immune globulin, 乙肝免疫球蛋白

SAEs: Serious adverse events, 严重不良反应

HAART: highly active antiretroviral therapy, 高效抗逆转录病毒疗法

FTC: emtricitabine, 恩曲他滨

Peg-IFN: 聚乙二醇化干扰素

HBV-AG: hepatitis B virus associated glomerulonephritis,

HBV相关肾小球肾炎

执笔人: 闫杰、谢雯

专家委员会(按姓氏拼音排序): 柴广丽、成军、高人焘、侯庆源、金春英、李友生、李钢、吕洪敏、罗光汉、蒲春文、孙万里、谢雯、闫杰、杨松、张慧真、张萍、张文涛、张纵、赵彩彦、赵斗贵、赵耘、甄真、祝英华、邹桂舟

参考文献

- [1] Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. Rating quality of evidence and strength of recommendations: GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations[J]. *BMJ: British Medical Journal*, 2008, 336: 924.
- [2] Wong GL, Chan HL, Mak CW, et al. Entecavir treatment reduces hepatic events and deaths in chronic hepatitis B patients with liver cirrhosis[J]. *Hepatology*, 2013. [Ahead of public]
- [3] Chang TT, Liaw YF, Wu SS, et al. Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B[J]. *Hepatology*, 2010, 52: 886-893.
- [4] Kobashi H, Miyake Y, Ikeda F, et al. Long-term outcome and hepatocellular carcinoma development in chronic hepatitis B or cirrhosis patients after nucleoside analog treatment with entecavir or lamivudine[J]. *Hepatology*, 2011, 41: 405-416.
- [5] Yliah YF, Raptoulou-Gigi M, Cheinquer H, et al. Efficacy and safety of entecavir in patients with chronic hepatitis B and advanced hepatic fibrosis or cirrhosis[J]. *Am J Gastroenterol*, 2008, 103: 2776-2783.
- [6] Lange CM, Bojunga J, Hofmann WP, et al. Severe lactic acidosis during treatment of chronic hepatitis B with entecavir in patients with impaired liver function[J]. *Hepatology*, 2009, 50: 2001-2006.
- [7] Petrosino S. Lactic acidosis during Entecavir treatment in decompensated hepatitis B virus-related cirrhosis[J]. *Dig Liver Dis*, 2011, 43: 1027-1028.
- [8] Köklü S, Tuna Y, Gülşen MT, et al. Long-term efficacy and safety of lamivudine, entecavir, and tenofovir for treatment of hepatitis B virus-related cirrhosis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2013, 11: 88-94.
- [9] Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease[J]. *N Engl J Med*, 2004, 351: 1521-1531.
- [10] Schiff E, Lai CL, Neuhaus P, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of chronic hepatitis B in patients pre and post liver transplantation with lamivudine resistant hepatitis B virus patients[J]. *Hepatology*, 2003, 38: 1419-1427.
- [11] Schiff E, Lai CL, Neuhaus P, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of chronic hepatitis B in patients pre and post liver transplantation with lamivudine resistant hepatitis B virus patients[J]. *Hepatology*, 2003, 38: 1419-1427.
- [12] 莫国生, 吴子龙, 张金龙, 等. 拉米夫定初始联合阿德福韦酯治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化1年的疗效评价[J]. *中华实验和临床病毒学杂志*, 2011, 25: 129-131.
- [13] Chan HL, Chen YC, Gane EJ, et al. Randomized clinical trial: efficacy and safety of telbivudine and lamivudine in treatment-naïve patients with HBV-related decompensated cirrhosis[J]. *J Viral Hepat*, 2012, 19: 732-743.
- [14] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组, 中华医学会肝病学会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南(2012年版)[J]. *国际流行病学传染病学杂志*, 2013, 40: 1-7.
- [15] Roussos A, Koilakou S, Kalafatas I, et al. Lamivudine treatment for acute severe hepatitis B: report of a case and review of the literature[J]. *Acta Gastroenterol Belg*, 2008, 71: 30-32.
- [16] Tillmann HL, Hadem J, Leifeld L, et al. Safety and efficacy of lamivudine in patients with severe acute or fulminant hepatitis B, a multicenter experience[J]. *J Viral Hepat*, 2006, 13: 256-263.
- [17] 王融冰, 周桂琴, 江宇泳, 等. 799例重型肝炎患者的临床病原学与实验室分析[J]. *中华肝脏病杂志*, 2006, 14: 655-657.
- [18] Wong VW, Wong GL, Tsang SW, et al. Long-term follow-up of lamivudine treatment in patients with severe acute exacerbation of hepatitis B e antigen (HBeAg)-positive chronic hepatitis B[J]. *Antivir Ther*, 2008, 13: 571-579.
- [19] Seehofer D, Rayes N, Naumann U, et al. Preoperative antiviral treatment and postoperative prophylaxis in HBV-DNA positive patients undergoing liver transplantation[J]. *Transplantation*, 2001, 72: 1381-1385.
- [20] Terrault N, Roche B, Samuel D. Management of the hepatitis B virus in the liver transplantation setting: a European and an American perspective[J]. *Liver Transpl*, 2005, 11: 716-732.
- [21] Kiyici M, Yilmaz M, Akyildiz M, et al. Association between hepatitis B and hepatocellular carcinoma recurrence in patients undergoing liver transplantation[J]. *Transplant Proc*, 2008, 40: 1511-1517.

- [22] Perillo R, Buti M, Durand F, et al. Entecavir and hepatitis B immune globulin in patients undergoing liver transplantation for chronic hepatitis B[J]. *Liver Transplantation*,2013,19:887-895.
- [23] Ueda Y, Marusawa H, Kaido T, et al. Efficacy and safety of prophylaxis with entecavir and hepatitis B immunoglobulin in preventing hepatitis B recurrence after living-donor liver transplantation[J]. *Hepatol Res*, 2013,43:67-71.
- [24] Cai CJ, Lu MQ, Chen, YH, et al. Clinical study on prevention of HBV re-infection by entecavir after liver transplantation[J]. *Clin Transplant*,2012,26:208-215.
- [25] Fung J, Cheung C, Chan S, et al. Entecavir monotherapy is effective in suppressing hepatitis B virus after liver transplantation[J]. *Gastroenterology*,2011,141:1212-1219.
- [26] Fung J, Chan SC, Cheung C, et al. Oral nucleoside/nucleotide analogs without hepatitis B immune globulin after liver transplantation for hepatitis B[J]. *Am J Gastroenterol*,2013,108:942-948.
- [27] Wadhawan M, Gupta S, Goyal N, et al. Living related liver transplantation for hepatitis B-related liver disease without hepatitis B immune globulin prophylaxis[J]. *Liver Transplantation*,2013,19:1030-1035.
- [28] Tanaka T, Renner EL, Selzner N, et al. One year of hepatitis B immunoglobulin plus tenofovir therapy is safe and effective in preventing recurrent hepatitis B post-liver transplantation[J]. *Can J Gastroenterol*,2013.[Ahead of public]
- [29] Teperman LW, Poordad F, Bzowej N, et al. Randomized trial of emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate after hepatitis B immunoglobulin withdrawal after liver transplantation[J]. *Liver Transpl*,2013:594-601.
- [30] Roque-Afonso AM, Feray C, Samuel D, et al. Antibodies to hepatitis B surface antigen prevent viral reactivation in recipients of liver grafts from anti-HBc positive donors[J]. *Gut*,2002,50:95-99.
- [31] Wu CY, Chen YJ, Ho HJ, et al. Association between nucleoside analogues and risk of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma recurrence following liver resection[J]. *JAMA*,2012,308:1906-1913.
- [32] Wong JS, Wong GL, Tsoi KK, et al. Meta-analysis: the efficacy of anti-viral therapy in prevention of recurrence after curative treatment of chronic hepatitis B-related hepatocellular carcinoma[J]. *Aliment Pharmacol Ther*,2011,33:1104-1112.
- [33] Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009[J]. *Hepatology*, 2009,50:661-662.
- [34] Jonas MM, Mizerski J, Badia IB, et al. Clinical trial of lamivudine in children with chronic hepatitis B[J]. *N Engl J Med*,2002,346:1706-1713.
- [35] Pawlowska M, Halota W, Smukalska E, et al. HBV DNA suppression during entecavir treatment in previously treated children with chronic hepatitis B[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*,2012,31:571-574.
- [36] Chang MH, Kelly D, Kerkar N, et al. Entecavir pharmacokinetics among nucleos(t)ide-naïve pediatric subjects[R]. 4th World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, November 14-18, 2012, Taipei, Taiwan.
- [37] Vigano A, Bedogni G, Manfredini V, et al. Long-term renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in vertically HIV-infected children, adolescents and young adults: a 60-month follow-up study[J]. *Clin Drug Investig*,2011,31:407-415.
- [38] Tran TT. Management of hepatitis B in pregnancy: weighing the options[J]. *Cleve Clin J Med*,2009,76(Suppl 3):S25-S29.
- [39] Cai HD, Liu M. The strategy of antiviral treatment in reproductive women infected with hepatitis B virus[J]. *Hepatitis Monthly*,2008,8:71-74.
- [40] Yi W, Liu M, Cai HD. Safety of lamivudine treatment for chronic hepatitis B in early pregnancy[J]. *World J Gastroenterol*,2012,18:6645-6650.
- [41] Liu M, Cai H, Yi W. Safety of telbivudine treatment for chronic hepatitis B for the entire pregnancy[J]. *J Vir Hepat*,2013,20(Suppl 1),65-70.
- [42] Petersen J. HBV treatment and pregnancy[J]. *J Hepatol*,2011,55:1171-1173.
- [43] Xu WM, Cui YT, Wang L, et al. Efficacy and safety of lamivudine in late pregnancy for prevention of mother-child transmission of hepatitis B: a multicenter, randomized, double blind, placebo-controlled study[J]. *Hepatology*,2004,40(Suppl 1):272A.
- [44] 张丽菊, 王玲. 替比夫定对妊娠后期乙型肝炎病毒宫内感染的阻断作用[J]. *中华肝脏病杂志*,2009,17:561-563.
- [45] Pan CQ, Mi LJ, Bunchorntavakul C, et al. Tenofovir disoproxil fumarate for prevention of vertical transmission of hepatitis B virus infection by highly viremic pregnant women: a case series[J]. *Dig Dis Sci*,2012,57:2423-2429.
- [46] 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[J]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*,2009,3:343-352.
- [47] Sherman M. Strategies for managing coinfection with hepatitis B virus and HIV[J]. *Cleve Clin J Med*,2009,76(Suppl 3):S30-S33.
- [48] Chuang TW, Hung CH, Huang SC, et al. Complete remission of nephrotic syndrome of hepatitis B virus-associated membranous glomerulopathy after lamivudine monotherapy[J]. *J Formos Med Assoc*,2007,106:869-873.
- [49] Okuse C, Yotsuyanagi H, Yamada N, et al. Successful treatment of hepatitis B virus-associated membranous nephropathy with lamivudine[J]. *Clin Nephrol*,2006,65:53-56.
- [50] Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B[J]. *N Engl J Med*,2005,352:2673-2681.
- [51] Marcellin P, Chang TT, Lim SG, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B[J]. *N Engl J Med*,2003,348:808-816.
- [52] Morgan M, Keeffe EB. Diagnosis and treatment of chronic hepatitis B: 2009 update[J]. *Minerva Gastroenterol Dietol*,2009,55:5-22.
- [53] Loomba R, Rowley A, Wesley R, et al. Systematic review: the effect of preventive lamivudine on hepatitis B reactivation during chemotherapy[J]. *Ann Intern Med*,2008,148:519-528.
- [54] Katz LH, Fraser A, Gafter-Gvili A, et al. Lamivudine prevents reactivation of hepatitis B and reduces mortality in immunosuppressed patients: systematic review and meta-analysis[J]. *J Viral Hepat*,2008,15:89-102.
- [55] Huang YH, Hsiao LT, Hong YC, et al. Randomized controlled trial of entecavir prophylaxis for rituximab-associated hepatitis B virus reactivation in patients with lymphoma and resolved hepatitis B[J]. *J Clin Oncol*,2013.[Ahead of Print on June 17,2013 as 10.1200/JCO.2012.48.5938]
- [56] Li HR, Huang JJ, Guo HQ, et al. Comparison of entecavir and lamivudine in preventing hepatitis B reactivation in lymphoma patients during chemotherapy[J]. *J Viral Hepat*,2011,18:877-883.
- [57] Hui CK, Cheung WW, Au WY, et al. Hepatitis B reactivation after withdrawal of pre-emptive lamivudine in patients with hematological malignancy on completion of cytotoxic chemotherapy[J]. *Gut*,2005,54:1597-1603.

慢性乙型肝炎特殊患者抗病毒治疗专家共识：2014年更新

作者：[慢性乙型肝炎特殊患者抗病毒治疗专家委员会](#)
作者单位：[慢性乙型肝炎特殊患者抗病毒治疗专家委员会](#)
刊名：[中国肝脏病杂志（电子版）](#)
英文刊名：[Chinese Journal of Liver Diseases \(Electronic Version\)](#)
年，卷(期)：2014(1)

本文链接：http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzbzz201401025.aspx