

2010年英国国家卫生与临床医疗研究院 Peg-IFN- α 联合利巴韦林治疗慢性丙型 肝炎指南: 抗病毒的疗程是否可以缩短

王江滨(吉林大学中日联谊医院 消化内科, 长春 130031)

丙型肝炎病毒感染后约20%的患者发展为急性肝炎, 而近80%的患者慢性化, 其中约30%的患者在感染20~30年后可进展为肝硬化甚至肝癌。抗病毒治疗是控制疾病进展的关键环节, 其治疗的主要目标是清除病毒并保持持久的病毒学应答。2010年英国国家卫生与临床医疗研究院(NICE)推出了新版丙型肝炎防治指南, 对其2004年及2006年版丙型肝炎指南进行了修订。NICE建议将罗氏公司的Pegasys(Peg-IFN- α 2a)以及先灵葆雅公司的ViraferonPeg(Peg-IFN- α 2b)中任何一种聚乙二醇化干扰素联合利巴韦林作为成人慢性丙型肝炎患者的治疗方案, 现就其主要内容解读如下:

1 Peg-IFN- α 2a治疗慢性丙型肝炎

推荐Peg-IFN- α 2a用于血清丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV) RNA阳性的慢性丙型肝炎患者, 也包括代偿性肝硬化和(或)合并稳定的人类免疫缺陷病毒(HIV)感染者, 其既可以是初次接受治疗者, 也可以是对预先治疗不应答的患者。首选的治疗方案是Peg-IFN- α 2a联合利巴韦林, 但对无法耐受利巴韦林不良反应以及属于利巴韦林禁忌证的患者也可单独应用Peg-IFN- α 2a。推荐剂量为180 μ g, 每周1次皮下注射, 并根据患者HCV基因型、基线病毒载量以及抗病毒治疗应答状况选择16周、24周或48周疗程。若采用Peg-

IFN- α 2a单独治疗方案则推荐疗程为48周。

1.1 基因1型与4型HCV感染者的疗程 对未获得快速病毒学应答(即治疗4周HCV RNA仍然可测)的基因1型或4型HCV感染者, Peg-IFN- α 2a联合利巴韦林的疗程为48周。对于基因1型HCV感染者, 基线病毒载量 $\leq 800\,000$ IU/ml、已获得快速病毒学应答(即4周HCV RNA不可测)并于治疗后24周HCV RNA仍检测不到者可缩短疗程至24周。对于基因4型HCV感染者, 获得快速病毒学应答并于治疗后24周HCV RNA仍检测不到者也可缩短疗程至24周。

1.2 基因2型与3型HCV感染者的疗程 对获得快速病毒学应答的基因2型或3型患者, Peg-IFN- α 2a联合利巴韦林疗程为24周。对于基因2型或3型, 但基线病毒载量 $\leq 800\,000$ IU/ml、获得快速病毒学应答并于治疗后16周HCV RNA仍检测不到者可缩短疗程至16周。对基因5型与6型慢性丙型肝炎患者应进行48周的抗病毒治疗, 而对于合并HIV感染者, 无论HCV RNA为何种基因型, 均推荐48周疗程。

1.3 初始治疗失败者的再治疗疗程 对于初始治疗无应答或复发患者再次应用Peg-IFN- α 2a联合利巴韦林的疗程应为48周, 但未获得早期病毒学应答(即12周HCV RNA仍然可测)者, 则应于治疗12周后中止抗病毒治疗, 采用积极的支持治疗。

对于初治无应答的基因1型患者, 再次治疗时应延长疗程至72周。

2 Peg-IFN- α 2b治疗慢性丙型肝炎

Peg-IFN- α 2b同样也被推荐用于血清HCV RNA阳性的慢性丙型肝炎患者的治疗,也包括代偿性肝硬化和(或)合并HIV感染者。首选的治疗方案是联合利巴韦林,但对于无法耐受利巴韦林以及属于利巴韦林禁忌证的患者也可单独应用Peg-IFN- α 2b。推荐剂量为1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$,每周1次皮下注射,并应根据患者HCV基因型、基线病毒载量以及抗病毒治疗应答状况选择24周或48周治疗方案。

2.1 基因1型与4型HCV感染者的疗程 对已获得早期病毒学应答的基因1型或4型患者(即12周HCV RNA不可测),Peg-IFN- α 2b联合利巴韦林的疗程为48周;未获得早期病毒学应答者一般也很难获得持久病毒学应答,故应考虑于治疗12周后中止抗病毒治疗,而采用积极的支持治疗。

对于基因1型,基线病毒载量 $<60\,000\text{ IU}/\text{ml}$ 、已获得快速病毒学应答并于治疗24周HCV RNA仍检测不到者也可缩短疗程至24周,但指南强调与标准48周疗程比较,缩短疗程有增加复发的危险。

2.2 基因2与3型HCV感染者的疗程 对基因2型或3型HCV感染者,Peg-IFN- α 2b联合利巴韦林的疗程为24周,不建议短于24周。对于合并HIV感染者,无论其HCV RNA为何种基因型,均推荐48周疗程。

2.3 初始治疗失败者的再治疗方案 对于初始治疗无应答或复发患者,无论HCV RNA为何种基因型,当再次应用Peg-IFN- α 2b联合利巴韦林抗病毒治疗并获得早期病毒学应答者,建议疗程为48周。对于未获得早期病毒学应答者,即便治疗至48周也很难获得持久应答,故应在治疗至12周后中止抗病毒治疗,而采用积极的支持治疗。

3 利巴韦林治疗慢性丙型肝炎患者的剂量

两种利巴韦林(Copegus,罗氏;Rebetol,先灵葆雅)目前均已上市,可推荐用于慢性丙型肝炎的抗病毒治疗,但必须与Peg-IFN- α 2a或Peg-IFN- α 2b联合应用,不能单独使用。

根据体重不同,利巴韦林推荐剂量为800~1400 μg ,每日分2次口服。

Copegus给药剂量建议参照HCV基因型,其中基

因2型或3型患者,每日800 μg ;基因1型、4型、5型或6型患者,每日1000 μg 或1200 μg (体重 $<75\text{ kg}$,1000 μg ; $\geq 75\text{ kg}$,1200 μg)。

4 NICE 2010指南制定抗病毒治疗方案的临床证据

4.1 缩短抗病毒疗程的临床证据 6项随机对照研究中,有4项研究对缩短Peg-IFN- α 联合利巴韦林治疗基因1型慢性丙型肝炎患者的疗程进行了评价,其他2项研究是评价基因2型或3型患者的疗效,但并未有研究评价基因4型患者的疗效。有5项研究观察了对基线病毒载量较低患者的疗效。在所有临床研究中,其对照组均采用标准疗程的治疗方案,干扰素的剂量为Peg-IFN- α 2a 180 μg 或Peg-IFN- α 2b 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$,每周1次皮下注射。6项随机对照研究均将持久应答率作为评价疗效的主要指标,6项研究均表明持久应答率多发生在获得快速病毒学应答的患者。其中1项研究将快速病毒学应答定义为抗病毒治疗4周时血清HCV RNA $\leq 25\text{ IU}/\text{ml}$,3项研究定义为抗病毒治疗4周时血清HCV RNA $\leq 50\text{ IU}/\text{ml}$,另外2项研究分别定义为抗病毒治疗4周时血清HCV RNA $\leq 600\text{ IU}/\text{ml}$ 以及 $\leq 650\text{ IU}/\text{ml}$ 。

基线病毒载量 $\leq 800\,000\text{ IU}/\text{ml}$ 、获得快速病毒学应答的患者,无论其为何种基因型,缩短疗程后的持久应答率在5项研究中为84%~96%,与标准48周疗程的持久应答率(83%~100%)比较无显著性差异。但其中一项研究表明缩短疗程后的持久应答率低于48周的应答率。

在2项Peg-IFN- α 2a联合利巴韦林抗病毒治疗的研究中,利巴韦林的给药剂量是根据体重决定的,而并未按说明书中对基因2型或3型患者采用800 μg 的固定剂量。有专家指出,如果这两个研究不能除外是因为加大利巴韦林剂量而获得较好的病毒学应答率,就没有证据能说明对基因2型或3型慢性丙型肝炎患者可缩短疗程,但是通过对接受标准疗程患者与缩短疗程患者的快速病毒学应答率的比较,总体还是认为基因2型或3型患者获得快速病毒学应答的比率明显高于基因1型患者。

一项临床研究观察了低病毒载量及获得快速病毒学应答患者的复发率,观察结果表明此组

患者的复发率较低,在24周和48周疗程组之间无显著性差异(24周疗程复发率为3.6%;48周疗程为0%, $P=1.00$);而基线高病毒载量以及未获得快速病毒学应答患者缩短疗程后复发率显著增高(24周疗程为23.5%;48周疗程为0%, $P=0.045$)。

所有6项研究均评价了不良事件的发生率。在缩短Peg-IFN- α 2a联合利巴韦林抗病毒治疗的3项研究中,不良事件的发生率均较低,各治疗组间比较无显著性差异。最常见的不良反应包括流感样症状、失眠、厌食、皮肤症状以及脱发。严重不良事件的累积发生率为0%~7%,在各项研究中相近。其中1个研究组在应用Peg-IFN- α 2a联合利巴韦林抗病毒治疗36周时,出现1例因结核复发而死亡的病例。另有1项研究认为接受短疗程治疗而因不良反应停药者明显少于长疗程患者(3%:10%, $P=0.045$)。

4.2 无应答及复发慢性丙型肝炎患者再治疗的临床证据 目前尚缺少有关Peg-IFN- α (联合或未联合利巴韦林)治疗无应答及复发慢性丙型肝炎患者持久应答率的临床研究证据,因为在各项研究中都是将积极支持治疗组作为对照组,因此很难客观评价其疗效,而且患者在初始治疗中并未应用标准治疗方案。

4.3 合并HIV感染的慢性丙型肝炎患者抗病毒治疗的临床证据 因为无论随机还是非随机的研究,都不可能合并HIV感染的丙型肝炎患者采用不符合伦理的非抗病毒治疗方案,因此尚无对照性研究评价Peg-IFN- α 联合利巴韦林对合并HIV感染慢性丙型肝炎患者的抗病毒疗程。

5 对NICE 2010指南的评价

该指南是根据Peg-IFN- α (2a或2b)联合利巴韦林治疗慢性丙型肝炎的临床疗效和成本效益分析的相关数据,同时考虑到慢性丙型肝炎的自然史和英国的保健服务资源(NHS)状况而制定的。

因为有临床研究数据表明缩短Peg-IFN- α 联合利巴韦林抗病毒治疗疗程的持久应答率与标准疗程的持久应答率无显著性差异,因此,短疗程与标准疗程一样有效。也有研究表明短疗程的应答

率虽然相对低于标准疗程,但可明显降低不良反应的发生率。在临床上多数患者虽然清楚知道缩短疗程可能减少不良事件的发生,但仍愿忍受Peg-IFN- α 联合或不联合利巴韦林长期抗病毒治疗的不良反应,因为长期有效的治疗能够增加获得持久应答率的机会,减少治疗后复发的可能性。

有关血清HCV RNA不可测率的定义因不同实验室所采用的检测方法不同以及设定不同的检测阈值而异,检测质量对疗效判断具有重要影响。应尽量采用敏感度高的检测方法,以尽量减少假阴性结果,避免因病毒检测为阴性而错误的缩短疗程,但实际上病毒仍然存在。

NICE 2010指南充分考虑到了Peg-IFN联合利巴韦林治疗3个群体的成本效益:①对基因1型、基线病毒载量低和获得快速病毒学应答者,可将疗程由原来标准48周方案缩短至24周。②对基因2型或3型、基线病毒载量低以及获得快速病毒学应答者,可将疗程由原来的24周缩短至16周。NICE 2010指南虽然强调缩短疗程的益处,但这并不意味着短疗程适合所有人群。在考虑能否缩短疗程时,建议临床医生应充分考虑到所选择的药物(Peg-IFN- α 2a或 Peg-IFN- α 2b)、HCV基因型、基线病毒载量以及患者对治疗的应答状况。③对Peg-IFN- α (2a或2b)联合利巴韦林治疗无应答或复发的患者,若经再次抗病毒治疗而未获得早期病毒学应答时,则可于治疗12周后中止抗病毒治疗,而采用积极的支持治疗。④对合并HIV感染的慢性丙型肝炎患者,无论HCV RNA为何种基因型,均推荐Peg-IFN- α (2a或2b)联合利巴韦林治疗。NICE 2010指南强调应用Peg-IFN- α (2a或2b)联合利巴韦林再治疗无应答以及复发患者,或者合并HIV感染者均属于资源的合理利用。

总之,新修订的NICE 2010指南强调了对部分慢性丙型肝炎患者可适当缩短Peg-IFN- α (2a或2b)联合利巴韦林抗病毒方案的疗程,并认为其疗效与标准治疗方案相似。新的治疗指南可能会被更多的慢性丙型肝炎患者所接受,其可通过更加科学的管理措施实现治疗丙型肝炎的目标,减少抗病毒治疗过程中可能出现的不良反应,并最

大限度地降低治疗成本，合理利用社会的医疗资源。

参考文献

[1] National Institute for Health and Clinical Excellence.

Peginterferon alfa and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C[S]. NICE technology appraisal guidance 200. 2010, September.1-46.

收稿日期: 2011-01-04

• 消息 •

《中华实验和临床感染病杂志（电子版）》征稿启事

《中华实验和临床感染病杂志（电子版）》为中华医学会主办、首都医科大学附属北京地坛医院承办的感染病学专业学术电子期刊，是一本在载体形式上与纸媒体相互补的多媒体光盘期刊（CD-ROM）。本刊以电子期刊特有的表现形式，运用影视语言和多媒体技术登载有关感染病的专业论著、专家讲坛、临床病理讨论及学术会议等，图文声像并茂，是广大感染病工作者了解当前学科前沿、掌握最新技术的有效工具。本刊内容主要包括各种感染病的病原学、流行病学、免疫学、临床诊断及预防的实践经验和研究成果，以及本领域新技术、新方法的重要进展。本刊常设的主要栏目有述评、专家讲座、基础研究、临床研究、继续教育园地、经验交流、病例报告、疑难病例分析、综述、临床病例荟萃、设备技术介绍、国内外学术动态等。

本刊特色栏目：

(1)继续教育园地（视频）；

(2)临床病例荟萃（病例分析、典型图像分析、专家点评）。

本刊的办刊宗旨是：

贯彻党和国家的卫生工作方针政策，贯彻理论与实践、普及与提高相结合的办刊方针，反映我国感染病临床和科研工作的重大进展，促进国内外感染病学学术交流。

目前，本刊已被“中国科技论文统计源期刊（中国科技核心期刊）”收录，本刊的网络版已经开通，网址为<http://www.j-ditan.org.cn/>，欢迎您点击。您只需简单登陆，即可免费下载期刊的PDF版文章和视频讲座。

本刊为季刊，16开，64页，逢季中月15日出版。每期定价28元，全年定价112元。编辑部常年办理邮购，邮发代号：80-729，欢迎订阅。

通讯地址：北京市朝阳区京顺东街8号《中华实验和临床感染病杂志（电子版）》编辑部

邮编：100015

电话：010-84322058

传真：010-84322059

Email: editor.ditan@gmail.com

网址：<http://www.j-ditan.com>