

中国慢性丙型肝炎抗病毒治疗DAA时代与PegIFN/RBV标准治疗

谢尧(首都医科大学附属北京地坛医院 肝病中心肝病二科, 北京 100015)

慢性丙型肝炎(chronic hepatitis C, CHC)是导致肝脏疾病进展、肝硬化和肝细胞癌发生最主要因素之一,而阻断慢性丙型肝炎病毒(HCV)感染相关肝脏疾病进展的最重要手段是抗病毒治疗。有效的抗病毒治疗可达到病毒的清除,从而给患者带来长期良好的临床结局、提高生活质量和延长生存期。由于利巴韦林(ribavirin, RBV)的使用和聚乙二醇化干扰素(PegIFN)的开放使得持续病毒学应答(sustained viral response, SVR)率与普通干扰素/RBV联合治疗相比较,有显著的提高,使PegIFN/RBV治疗从2002年起成为CHC标准治疗。然而在欧洲和美国,特别是HCV G1患者的SVR仍仅有41%~66%,且标准方案的治疗期长、不良反应多,往往使患者难以完成治疗。为了进一步提高SVR和缩短疗程、降低药物的不良反应,在欧美开发出了抗-HCV的直接抗病毒药物(directly acting antivirals, DAAs),并于2011年得到临床的广泛使用,治疗12~24周,使HCV G1患者的SVR率达到98%以上,抗-HCV治疗进入DAA时代。由于诸多的因素,DAA仍未在中国上市,且因中国患者与欧美患者可能存在的差异,与PegIFN/RBV标准治疗相比较,DAA尚难解决中国患者的临床问题。

1 中国PegIFN/RBV治疗慢性丙型肝炎的疗效及问题

在影响PegIFN/RBV抗HCV治疗的因素中,以宿主的IL-28B基因最为重要^[1]。中国患者IL-28B CC型流行率高达84%^[2],且中国患者IL-28B CC型可能比欧美的IL-28B CC型更有利于治疗^[3]。因此,PegIFN/RBV标准治疗在HCV G1患者的SVR高达91%,G2/3的SVR可能更高,而绝大多数慢性HCV肝炎患者均能耐受PegIFN/RBV治疗。因此,对能耐受PegIFN/RBV治疗的大多数患者,DAA治疗的优势可能主要是缩短疗程。而中国患者的主要问题是未能及时发现疾病处于慢性肝炎阶段,众多患者在得到诊断时疾病已进展到肝硬化,甚至失代偿期,因此限制了PegIFN/RBV的治疗及其疗效,而DAA治疗也存在对肝硬化患者疗效低,需要延长疗程以提高SVR^[4],特别是对失代偿性肝硬化患者的疗效和安全性仍未得到很好的研究。

2 DAA治疗优势与尚需解决的临床问题

与HBV的复制模板cccDNA存在于肝细胞核内不同,

HCV的核酸为RNA,并在肝细胞胞浆中复制,DAA能高效地直接抑制病毒的复制,DAA治疗方案对HCV G1型肝硬化患者和既往PegIFN/RBV治疗失败的患者,SVR也能达到95%以上^[5-7],且只需要治疗12周和24周。但存在以下问题:

①所有的治疗方案中,均无单一DAA药物的治疗方案。即使在初治的G2/3型患者,也需与RBV联合使用;能复盖所有基因型的药物Sofosbuvir,在治疗其他基因型患者时,需要与PegIFN/RBV联合或者与Ledipasvir、Simeprevir或Daclatasvir联合,在治疗肝硬化患者时甚至仍需与RBV联合;Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir/Dasabuvir方案中需要4种甚至5种药物(肝硬化患者需联合RBV)。以上治疗方案带来的问题是,不能耐受PegIFN/RBV的患者、有RBV禁忌症的患者及不能获得相应联合药物的患者则难以得到有效治疗。

②PegIFN/RBV治疗是根据HCV基因型和治疗中的应答来确定疗程,DAA方案是根据肝硬化和非肝硬化患者确定疗程以及是否联合RBV,而肝硬化和非肝硬化在某种程度上是一渐变过程,在临床上常常难以通过非组织病理学的方法确定,这也给疗程的确定及是否联合RBV治疗带来一定的困难,一旦疗程不足导致复发,可能给再次治疗带来更大的困难。

③在我国不能耐受PegIFN/RBV标准治疗的患者中,多是因为肝脏疾病处于肝硬化失代偿期,而目前尚无DAA针对HCV肝硬化失代偿期患者的疗效、安全性和疗程的研究数据。

④DAA治疗方案对HCV RNA检测试剂有较高的要求,且要求在治疗期间HCV RNA一直处于<15 IU/ml的水平^[8],而我国众多医院的检测试剂难以达到如此严格的要求,为DAA在我国各级医院对CHC的治疗带来影响。

⑤DAA对HCV基因型有严格的要求,适合HCV G2/3的DAA方案均含有Sofosbuvir(PegIFN- α + RBV + Sofosbuvir、Sofosbuvir + RBV、Sofosbuvir + Daclatasvir),患者一旦对Sofosbuvir治疗失败,仍无DAA可用。特别是肝硬化经治的G3患者,Sofosbuvir + RBV治疗的SVR仅60%^[9]。

⑥有肾功能损伤的患者,肌酐清除率<30 ml/min时,需要减少Sofosbuvir的剂量^[8],但目前尚无减量的标准和减量后是否降低SVR率的研究报道,如果药物本身是DAA复

合制剂,则更难把握减量标准。

⑦DAA方案还需考虑与其他药物之间的相互作用。如质子泵抑制剂可降低Ledipasvir的吸收,Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir/Dasabuvir与长效 β 肾上腺素受体激动剂Salmeterol同时给药可增加心血管不良反应发生的危险性^[8]。

3 PegIFN/RBV的互补性

由于CHC的抗病毒治疗疗效受多因素的影响,任何药物可能都难以得到100%的SVR,PegIFN/RBV标准治疗已在全球广泛使用多年,对PegIFN/RBV治疗失败的患者可进行DAA方案治疗。但随着DAA方案临床应用的推广,DAA治疗失败的病例会逐渐增加,而对这些患者的治疗有可能需要回到PegIFN/RBV的治疗,AASLD推荐,对Sofosbuvir + RBV治疗失败的G3患者,可进行Sofosbuvir + PegIFN/RBV 12周的治疗^[8]。

总之CHC抗病毒治疗的DAA时代已经来临,但尚存诸多临床问题需要不断地研究和解决,由于存在的诸多因素,特别是我国患者对PegIFN/RBV标准治疗有较高的SVR率,在DAA尚未上市前,仍需继续目前的PegIFN/RBV标准治疗,即使DAA上市,也不能完全取代PegIFN/RBV标准治疗,DAA与PegIFN/RBV的互补性可能在很长一段时间内存在。

参考文献

- [1] Thompson AJ, Muir AJ, Sulkowski MS, et al. Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pretreatment

predictor of sustained virologic response in genotype 1 hepatitis C virus[J]. *Gastroenterology*,2010,139:120-129,e18.

- [2] Rao H, Wei L, Lopez-Talavera JC, et al. Distribution and clinical correlates of viral and host genotypes in Chinese patients with chronic hepatitis C virus infection[J]. *J Gastroenterol Hepatol*,2014,29:545-553.
- [3] Liao XW, Ling Y, Li XH, et al. Association of genetic variation in IL28B with hepatitis C treatment-induced viral clearance in the Chinese Han population[J]. *Antivir Ther*,2011,16:141-147.
- [4] Poordad F, Hezode C, Trinh R, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis[J]. *N Engl J Med*,2014,370:1973-1982.
- [5] Andreone P, Colombo MG, Enejos JA, et al. ABT-450, ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir achieves 97% and 100% sustained virologic response with or without ribavirin in treatment-experienced patients with HCV genotype 1b infection. *Gastroenterology*,2014,147:359-365,e1.
- [6] Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection[J]. *N Engl J Med*,2014,370:1889-1898.
- [7] Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection[J]. *N Engl J Med*,2014,370:1483-1493.
- [8] AASLD/IDSA/IAS-USA. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C[S].www.hcvguidelines.org. 2014.
- [9] Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, et al. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3[R]. *N Engl J Med*,2014,370:1993-2001.