

替比夫定治疗慢性乙型肝炎中国路线图

替比夫定中国路线图专家委员会

2007年欧美及亚太等地区的一些肝病学家依据相关的最新临床医学证据,提出核苷(酸)类似物治疗慢性乙型肝炎的路线图概念(roadmap concept)。其核心内容是对核苷(酸)类似物治疗慢性乙型肝炎时,根据患者血清乙型肝炎病毒(HBV) DNA水平,监测和评价治疗的应答情况,调整治疗方案,降低耐药发生率,提高长期疗效^[1]。

慢性乙型肝炎抗病毒治疗路线图的概念是优化核苷(酸)类似物抗HBV药物的一般指导原则。考虑到每一种抗HBV的核苷(酸)类似物(包括替比夫定在内)各有其特点,评估时间点可能不同,不一定限于24周,应进一步研究各种抗病毒药物于不同时间点的病毒学应答情况,制订相应的抗病毒治疗路线图。

发达国家多采用敏感度高、检测范围广的Cobas Taqman HBV DNA定量PCR试剂,而我绝大多数医院采用的是国产HBV DNA定量PCR试剂,其灵敏度和检测范围等方面与之有较大差距。因此,需要根据我国HBV DNA定量PCR试剂的实际情况,适当调整治疗的路线图。

为此,我国肝病和感染病领域的部分专家于2008年1月26日在广州召开了为期一天的“替比夫定治疗慢性乙型肝炎中国路线图”专题研讨会,并提出以下几点共识。

1 应用路线图指导治疗的目的和意义

应用路线图指导治疗的目的是最大限度地提高抗病毒药物的治疗效果;合理、适时地调整治疗方案;提高患者的依从性;预防或减少耐药的发生;尽可能降低患者的经济负担,以获得良好的成本—

效益比。

2 应用路线图指导治疗慢性乙型肝炎的重要性

慢性乙型肝炎抗病毒治疗的效果与所选用的抗病毒药物、病毒和宿主等多种因素有关,因此,治疗中可能产生不同的应答^[2~5]。即使患者接受了规范的抗病毒治疗,仍会有部分患者达不到理想的治疗应答。因此,应用路线图的概念,在治疗过程中根据HBV DNA水平,及时预测其长期疗效和耐药情况,并及时调整治疗方案是十分重要的。

3 根据现有资料,24周是预测替比夫定治疗应答的合理时间点

有关替比夫定治疗慢性乙型肝炎的随机、双盲、对照研究(GLOBE研究和015研究)发现,24周血清HBV DNA水平能预测1年和2年疗效,24周时HBV DNA < 300 拷贝/ml的患者,在1年和2年时能达到理想的疗效,同时耐药的发生率也较低^[2~5]。

对GLOBE研究进行多元逐步回归分析(multivariate regression analyses)表明,24周HBV DNA < 300 拷贝/ml与104周疗效显著相关^[6]。虽然对基线各项参数作单因素分析时,对104周疗效也有相关性,但是将24周HBV DNA < 300 拷贝/ml这个因素加入到回归分析模型中时,基线各项参数的预测作用就被弱化,甚至失去相关性。进一步分析还表明,与4周、8周、12周相比,24周HBV DNA检测不到是预测104周疗效更为合理的时间点^[7]。

4 对替比夫定路线图中24周应答情况定义的建议

对GLOBE研究分析表明,基线ALT $\geq 2 \times$ ULN 的HBeAg阳性治疗24周时HBV DNA < 10^3 拷贝/ml的患者中,75% HBV DNA小于300 拷贝/ml;HBeAg阴性治疗24周时HBV DNA < 10^3 拷贝/ml的患者中,91% HBV DNA小于300 拷贝/ml。对24周HBV DNA < 10^3 拷贝/ml的HBeAg阴性患者104

通讯作者:庄辉 Email:zhuanghu@126.com;
翁心华 Email:xinhua_weng2002@yahoo.com.cn

周疗效分析也表明,与24周HBV DNA < 300 拷贝/ml的HBeAg阴性患者十分接近。■此,如果采用■产检测下限为 10^3 拷贝/ml的HBV DNA定量PCR试剂,则可将24周HBV DNA < 10^3 拷贝/ml定义为“高度应答”;24周HBV DNA在 10^3 拷贝/ml (200 IU/ml) 至 < 10^4 拷贝/ml (2000 IU/ml) 定义为“中度应答”;24周HBV DNA $\geq 10^4$ 拷贝/ml (2000 IU/ml) 定义为“低度应答”分别相对应于Keeffe路线图中的“完全应答”、“部分应答”和“不充分应答”,并采用基本相同的处理原则。

5 替比夫定治疗慢性乙型肝炎中国路线图■

关于HBV DNA检测问题,与会专家一致认为,应当尽量应用灵敏度高、特异性好的HBV DNA定量PCR试剂,定期检测患者血清HBV DNA水平,以确定进一步治疗方案。

5.1 应用罗氏公司Cobas Taqman/Amplicor HBV DNA定量PCR试剂时治疗路线图(图1)

5.1.1 24周时HBV DNA < 300 拷贝/ml (60 IU/ml) 为完全应答,建议继续替比夫定治疗,每6个月监测一次^[1,8,9]。

5.1.2 24周时HBV DNA在300 拷贝/ml (60 IU/ml) 至 < 10^4 拷贝/ml (2000 IU/ml) 为部分应答,建议继续替比夫定治疗,每3个月监测一次。如36周时HBV DNA < 300 拷贝/ml (60 IU/ml),则继续单药治疗;如36周时HBV DNA ≥ 300 拷贝/ml (60 IU/ml),建议加用阿德福韦酯或其他有效药物^[1,8,9]。

5.1.3 24周时HBV DNA $\geq 10^4$ 拷贝/ml (2000 IU/ml) 为不充分的应答,建议加用阿德福韦酯或其他有效药物^[1,8,9]。

5.2 应用■产HBV DNA定量PCR试剂时治疗路线图(图2)

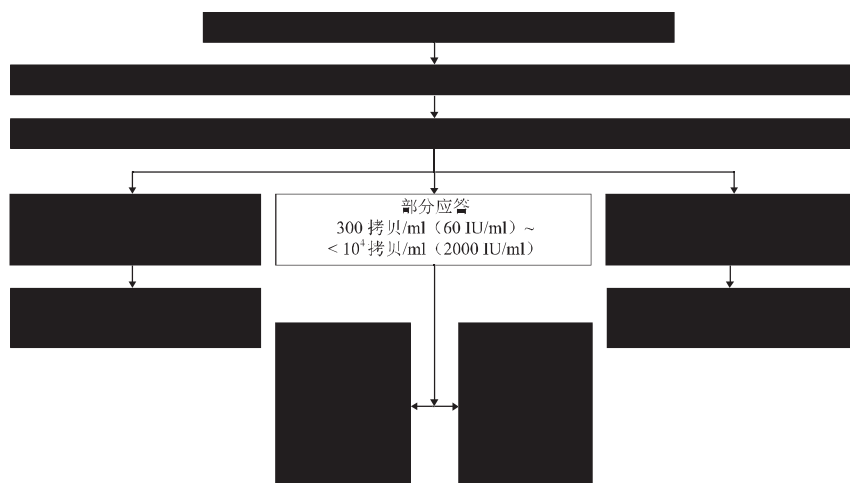
5.2.1 24周时HBV DNA < 10^3 拷贝/ml (200 IU/ml) 为“高度应答者”,建议继续替比夫定治疗,每3个月监测一次。如52周时HBV DNA < 10^3 拷贝/ml (200 IU/ml),继续单药治疗;如52周时HBV DNA $\geq 10^3$ 拷贝/ml (200 IU/ml),建议加用阿德福韦酯或其他有效药物^[1,8,9]。

5.2.2 24周时HBV DNA在 10^3 拷贝/ml (200 IU/ml) 至 < 10^4 拷贝/ml (2000 IU/ml) 为“中度应答者”,建议继续替比夫定治疗,每3个月监测1次。如36周时HBV DNA $\geq 10^3$ 拷贝/ml (200 IU/ml),建议加用阿德福韦酯或其他有效药物^[13,14]。如36周时HBV DNA < 10^3 拷贝/ml (200 IU/ml),可继续单药治疗;52周再次评估,如HBV DNA $\geq 10^3$ 拷贝/ml (200 IU/ml),建议加用阿德福韦酯或其他有效药物^[8-10]。

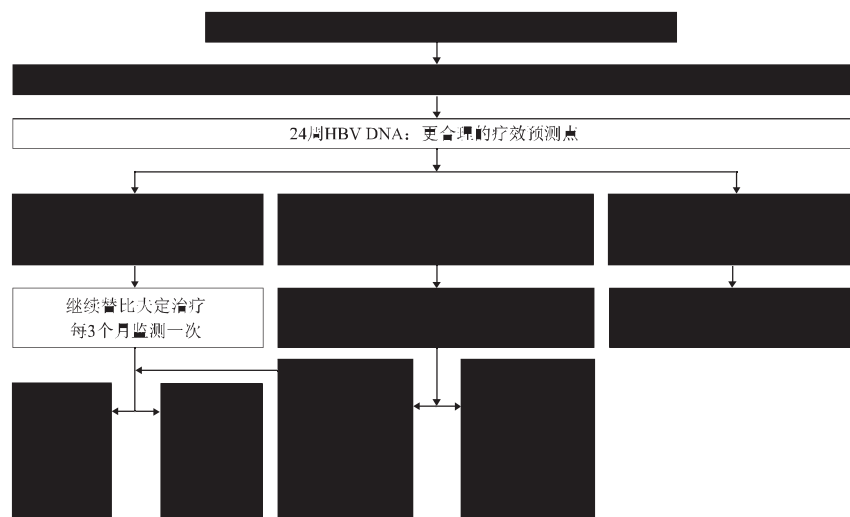
5.2.3 24周HBV DNA $\geq 10^4$ 拷贝/ml (2000 IU/ml) 为“低度应答者”,建议加用阿德福韦酯或其他有效药物^[1,8,9]。

6 关于替比夫定中国路线图的说明及展望

建议在替比夫定治疗4周和12周时检测患者血清HBV DNA水平,了解患者的药物治疗的依



■ 1 应用罗氏Cobas Taqman/Amplicor HBV DNA 定量PCR试剂时替比夫定治疗路线图■



■ 2 应用■产HBV DNA定量PCR试剂时替比夫定治疗路线■

从性, 并对12周血清HBV DNA较基线下降不到 $1 \log_{10}$ (即10倍) 的患者, 应分析其疗效欠佳的原因。如患者依从性差, 则应加强对患者的教育, 提高其依从性。

如果替比夫定治疗的患者发生了病毒学突破 (即在未更改治疗的情况下, 血清HBV DNA比最低点上升 $1 \log_{10}$ (即10倍)), 建议加用阿德福韦酯或其他有效药物^[1, 8, 9]。

本路线图原则适用于核苷(酸)类似物初治患者。对于干扰素无应答及其他患者, 如阿德福韦酯疗效欠佳患者、肝功能失代偿患者、肝移植患者或HBsAg阳性需要接受中长期免疫抑制治疗或化疗患者, 亦可参考路线图的概念进行个体化治疗, 但此类患者目前尚缺乏循证医学证据。

本路线图是根据现有临床研究资料制订的, 有些问题尚待解决, 如目前循证医学证据尚不充分; ■产HBV DNA定量PCR试剂的灵敏度尚不够高; 各实验室对HBV DNA定量PCR的操作也不够规范等。■此, 本路线图需要在今后临床应用中不断完善和更新。如能通过前瞻性随机对照或队列研究, 来验证不同治疗策略的实际效果, 则更具指导意义。

替比夫定■路线图研讨会专家名单 (按姓氏笔画为序): 万谟彬、王宇明、王贵强、牛俊奇、■德英、任红、成军、庄辉、巫善明、张玲霞、张树林、陆志稼、陈成伟、侯金林、姚光弼、贾继东、徐道振、翁心华、高志

良、唐小平、斯崇文、窦晓光、缪晓辉、魏来

参考文献

- [1] Kceffe EB, Zcuzem S, Koff RS, et al. Report of an international workshop: roadmap for management of patients receiving oral therapy for chronic hepatitis B [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2007,5:890-897.
- [2] Lai CL, Gane E, Liaw YF, et al. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B [J]. N Engl J Med, 2007,357:2576-2588.
- [3] Di Bisceglie AM, Lai CL, Gane E, et al. Telbivudine GLOBE trial: maximal early HBV suppression is predictive of optimal two-year efficacy in nucleoside-treated hepatitis B patients [J]. Hepatology, 2006,44 (4 Suppl.1):230A (abstract 112).
- [4] 贾继东, 侯金林, 尹有宽, 等. 替比夫定或拉米夫定抗乙型肝炎病毒的疗效预测探讨[J]. 中华肝脏病杂志, 15:342-345.
- [5] Hou J, Yin YK, Xu D, et al. Telbivudine versus lamivudine in Chinese patients with chronic hepatitis B: results at 1 year of a randomized, double-blind trial [J]. Hepatology, 2007,47:447-454.
- [6] Zeuzem S, Buti M, Gane EJ, et al. Baseline parameters predict both early virologic response and longer term outcomes for Telbivudine-treated patients with chronic Hepatitis B (The GLOBE Study) [J]. Hepatology, 2007,46(Suppl 1):681A.
- [7] Reddy KR, Rustgi V, Zeuzem S, et al. Week 24 is the optimal time point for predicting outcomes at 2 years with Telbivudine [J]. Global Antiviral J, 2007,121(Suppl. 2):13.
- [8] Strandberg DN, Patty A, Chapron C, et al. Resistance determination in patients experiencing virologic breakthrough following Telbivudine or Lamivudine therapy in the international GLOBE trial [J]. DDW. 2007, Poster Abstract S1781.
- [9] Gane E, Lai C-L, Min A, et al. Adefovir salvage therapy for virologic breakthrough in Telbivudine-treated patients from the GLOBE study [J]. J Hepatology, 2007,46 (Suppl 1):S187.

收稿日期: 2008-04-15