

核苷(酸)类药物治疗慢性乙型肝炎耐药及其管理专家共识解读

庄 辉



〔作者简介〕 庄辉,北京大学医学部病原生物学系教授、博士生导师。担任世界卫生组织西太区消灭脊髓灰质炎证实委员会委员、亚太地区肝病学会理事、国际疫苗研究所理事会理事、国务院学位委员会学科评议组成员、卫生部病毒性肝炎专家咨询委员会、中国药典委员会委员、中华预防医学会副会长、中华医学会理事、中华医学会肝病学会名誉主任委员等职。曾任世界卫生组织病毒性肝炎技术咨询小组成员、国际戊型肝炎学会副主席、亚太地区公共卫生学术联合会理事、北京医科大学公共卫生学院院长等职。主要从事病毒性肝炎研究。

耐药问题是核苷(酸)类药物用于慢性乙型肝炎(慢性乙肝)治疗时面临的最大挑战之一。行之有效的耐药预防和管理是提高抗乙型肝炎病毒(简称乙肝病毒,HBV)疗效、缩短疗程、改善预后和减少医疗成本的重要措施。近年相继更新的欧洲、美国、亚太和我国慢性乙肝诊治指南都对核苷(酸)类药物耐药预防和管理提出了新的认识和建议。

一、耐药现状及其危害

耐药是影响核苷(酸)类药物抗乙肝病毒治疗疗效的重要障碍。当用核苷(酸)类药物长期治疗时,耐药的发生较为常见。耐药不仅可使已取得的治疗效果(如组织学改善等)丧失,还可导致肝脏病变急剧恶化,使疾病进展(如肝炎复燃、肝脏失代偿、肝衰竭等)。

已有多项研究显示,耐药患者的肝硬化和肝癌发生率明显高于非耐药患者。交叉耐药、多药耐药等将增加后续治疗的难度,限制再治疗的选择。

耐药病毒株的传播可能导致严重的公共卫生问题,耐药引起的 rtA181T/sW172 * 突变株可能有潜在致癌性,随访有突变株和无突变株的患者,26 个月时其肝癌发生率分别为 30.0% 和 1.8%。此外,耐药还会显著增加长期治疗的医疗成本。基于耐药的严重危害,预防耐药至关重要。

我国核苷(酸)类药物耐药问题严重,与不规范

使用这些药物和医患对耐药认识不足有关。有调查显示,我国医生对耐药重要性的认识明显低于韩国和美国。在欧美和日韩等国家和地区的核苷(酸)类药物初治患者中,使用高效、低耐药核苷(酸)类药物的患者比例为 80% ~ 90%,而我国大陆高达 81% 的患者仍采用低效、高耐药核苷(酸)类药物初始治疗,其中 30% 使用拉米夫定(LAM),35% 使用国产阿德福韦酯(ADV)。

同时,患者接受核苷(酸)类药物治疗期间存在单药随意序贯、随意频繁换药或加药、耐药后不合理加药或换药等多种不规范情况,约半数患者自行停药。

二、耐药的发生机制及检测

1. 耐药机制:HBV 耐药株的产生可以用进化论的观点解释。由于乙肝病毒高复制率、低保真性的特点,易出现突变,经过药物压力(包括作用靶点、药物动力学屏障、耐药基因屏障、抗病毒药物疗效和耐药通路)的筛选,再经由环境适应(肝内复制空间和适应性)过程,最终出现耐药病毒株。目前我国获准上市的 4 种核苷(酸)类药物中,耐药发生率以 LAM 的最高,恩替卡韦(ETV)最低。

2. 耐药检测手段:临床耐药监测主要包括 HBV 复制水平监测和随访以及肝脏生化指标检测,应采用灵敏或相对固定的检测技术。目前我国尚缺乏规范、标准、统一的基因型耐药检测方法,常用技术包括核酸序列分析、限制性片段长度多态性分析、线性探针

反向杂交技术、基因芯片技术等,其各有优缺点,尚须标准化。

三、耐药管理要点

1. 原发无应答管理:应确认患者依从性如何,其次须进行 HBV RT 基因区测序以鉴定可能存在的耐药突变,从而针对性地早期更换更有效的药物,或加用强效、无交叉耐药的药物。

2. 部分应答管理:在确认患者依从性后,根据药物的抗病毒疗效和耐药基因屏障调整治疗方案。

需要注意的是,目前对强效、低耐药的药物(如 ETV)治疗 48 周时出现部分病毒学应答的处理方法仍有争议。可根据患者的基线和治疗 48 周时的 HBV DNA 水平及治疗期间 HBV DNA 动态变化综合考虑。如对于基线高病毒载量、HBV DNA 持续下降者可继续使用原药物,随治疗时间延长,仍能获得病毒学应答,且耐药率很低。

3. 挽救治疗:核苷(酸)类药物治疗期间应定期监测 HBV DNA 以早期发现病毒学突破。在确认患者依从性良好的情况下,一旦发生病毒学突破,应及时挽救治疗,选择加用无交叉耐药的抗病毒药物。此外,亦可考虑加用聚乙二醇干扰素(PEG IFN)治疗,但是基于安全性考虑,替比夫定(LdT)不能与 PEG IFN 联合应用。

四、耐药管理重在预防

1. 了解患者既往治疗史:首先应详细询问患者既往应用的核苷(酸)类药物的种类、剂量、疗效和耐药情况,对于制订后续方案具有重要的指导作用。

2. 初始药物选择:初始选择强效、高耐药基因屏障的核苷(酸)类药物是预防耐药最有效的策略。亚太、欧洲和美国肝病学会的慢性乙肝诊疗共识或指南均推荐,核苷(酸)类药物初治患者应选择强效、高耐药基因屏障的抗病毒药物,即 ETV 和替诺福韦(TDF,尚未在我国上市)作为优选或一线单药治疗。我国指南也建议:“如条件允许,初始治疗时宜选用

抗病毒作用强和耐药发生率低的药物”。

初始选择高耐药基因屏障药物不仅能降低耐药的发生,减少耐药相关的并发症,同时毋需在治疗前进行基因型耐药检测,减少治疗监测的次数,并降低挽救治疗的需求和节省相关成本。

3. 患者教育:研究表明,高达 40% 的病毒学突破可能与耐药无关,而与患者依从性差有关。调查显示,我国 22% ~ 27% 患者对耐药的严重性和核苷(酸)类药物长期治疗的重要性缺乏认识,仅 46.3% 的慢性乙肝患者认识到抗病毒治疗重要性,多数患者对抗病毒治疗期望值过高,这是导致依从性不佳的重要原因,近半数患者自行停药也是 LAM 治疗中耐药发生的重要原因。加强患者对疾病的认识和依从性教育,有助于提高患者对长期治疗重要性的认识,降低耐药发生。

4. 避免单药随意序贯:应严格避免低耐药基因屏障或交叉耐药药物的单药随意序贯治疗,如 LAM 序贯 LdT 或 ADV。单药随意序贯可诱发多药耐药突变和交叉耐药的风险。另有研究显示,LAM 治疗后换用 ETV,病毒学应答较差,且易发生耐药。

5. 严格掌握治疗适应证:为降低耐药风险,应严格掌握治疗适应证,避免不必要的治疗。如肝脏炎症病变轻微、难以取得持续应答的患者(如丙氨酸氨基转移酶水平正常、高病毒载量、乙肝 e 抗原阳性的免疫耐受期患者),应当避免使用核苷(酸)类药物治疗。

此外,加强对医务人员抗病毒治疗耐药预防和管理的教育,避免不规范治疗情况,包括单药随意序贯治疗、短期内频繁换药或加药,以及耐药后不合理加药或换药等,有助于降低耐药发生。同时,学术界、政府部门及医药企业之间的良性互动是有效降低核苷(酸)类药物使用不规范和耐药发生的必要条件。

(转载自 2013 年 3 月 14 日《中国医学论坛报》)