

慢性丙肝治疗的难点和对策

陈国凤 纪 冬

〔作者简介〕 陈国凤,主任医师,医学博士,博士生导师。中国人民解放军总医院第五医学中心原肝硬化诊疗二中心主任。从事传染病临床工作 30 多年,擅长各型慢性肝病的诊断、鉴别诊断和治疗,对肝硬化的抗纤维化治疗,慢性乙肝、丙肝抗病毒治疗有较深入的研究。现任中国研究型医院学会肝病专委会副主任委员及肝纤维化学组组长,全军科学技术委员会营养学专委会副主任委员,中华医学会肝病学会肝纤维化学组委员,中国肝炎基金会专家委员会委员,中国研究型医院学会营养医学专业委员会常委,中央军委保健委员会保健会诊专家,发表论文 100 余篇,主编专业书籍 2 部,获全军医疗成果二、三等奖 5 项。

摘 要 慢性丙型肝炎病毒感染可以导致肝硬化及肝癌,是严重的公共卫生问题,近些年来,丙肝抗病毒药物发展迅猛,治疗方法简单、效果显著,一般患者病毒持久应答率将近 100%,并彻底解决了病情进一步进展的后顾之忧。一些特殊患者如 HCV 导致的失代偿期肝硬化、既往 DAA 治疗失败、合并严重肾功能不良等患者是目前治疗的难点;另一个更重要且紧迫的问题是我国慢性 HCV 感染患者约 980 万,诊断率不足 20%,治疗率更低,如何唤醒这些患者,是全社会的大问题。加强卫生宣传教育,实现患者早诊早治,对疑难复杂患者进行正规治疗等是未来需要重点解决的问题。

关键词 HCV 抗病毒治疗 DAA

中图分类号 R512

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.11.002

全球丙肝病毒(hepatitis C virus, HCV)感染者约 7100 万, HCV 为 RNA 病毒,约 55%~85% 的 HCV 感染者转为慢性肝炎,发展为肝纤维化、肝硬化甚至肝癌,是严重的公共健康问题。慢性丙型肝炎的治疗经历了以干扰素为基础的时代和小分子直接抗 HCV (direct-acting antiviral agent, DAA) 的时代,疗效越来越好,尤其是有了 DAA 药物以后,不但疗效明显优于以干扰素为基础的治疗方案,持续病毒学应答率(SVR)由 50%~70% 提升至 95% 以上,而且治疗方案简洁,适用于所有 HCV 感染者。大量循证医学证据证实,经过抗病毒治疗并取得 SVR 后可以降低慢性 HCV 感染患者肝硬化发生率,部分患者实现肝硬化逆转。肝癌发生率、HCV 相关的全因病死率亦可明显下降^[1]。随着较好的药物可及性,药物疗效价格比也更加合理^[2-4]。2016 年欧洲肝病年会期间,全球四大肝病学会(亚太、美国、欧洲、拉丁美洲)和世界卫生组织共同提出了 2030 年消除病毒性肝炎带来的严重公共卫生威胁的目标。各成员国对实现这一宏伟目标予以积极响应,中国的 DAA 药物可及性

及药物价格大幅度下降,并于 2019 年及时更新了丙型肝炎防治指南,2030 年消除丙肝威胁的目标也有望实现。

一、DAA 药物分类和研发

DAA 药物的研究与 HCV 复制的主要结构密切相关(图 1,图 2)^[5]。3 个非结构蛋白 NS3/4A 蛋白抑制剂、NS5A 抑制剂和 NS5B 抑制剂是 HCV 复制的重要结构蛋白,DAA 药物也是根据其作用位点进行分类的,如 NS3/4A 抑制剂(格拉瑞韦、格卡瑞韦、VOX 等),NS5A 抑制剂(达拉他韦、艾尔巴韦、雷迪帕韦、维帕他韦、哌仑他韦等)及 NS5B 抑制剂(索磷布韦等),不同的治疗方案通常是 NS3/4A 抑制剂联合 NS5A 抑制剂、NS5A 联合 NS5B 抑制剂以及以上 3 个位点抑制剂的联合组成的。针对 HCV 的 1~6 基因型(genotype, GT)或少见的未定基因型,可以选择相应有效的 DAA 药物方案或者是对各种 HCV GT 均有效的泛基因型 DAA 药物。

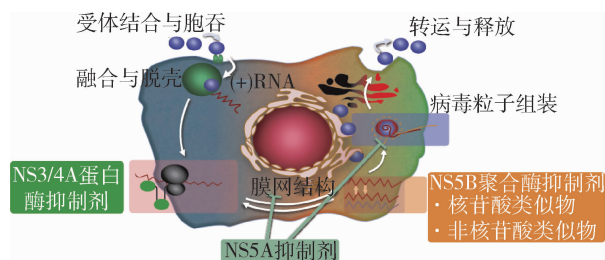


图 1 HCV 生活史和 DAA 药物分类

基金项目:中华医学会临床医学科专项基金资助项目(13071110496)

作者单位:100039 北京,中国人民解放军总医院第五医学中心肝硬化诊疗二中心

通讯作者:陈国凤,电子信箱:guofengchen302@163.com

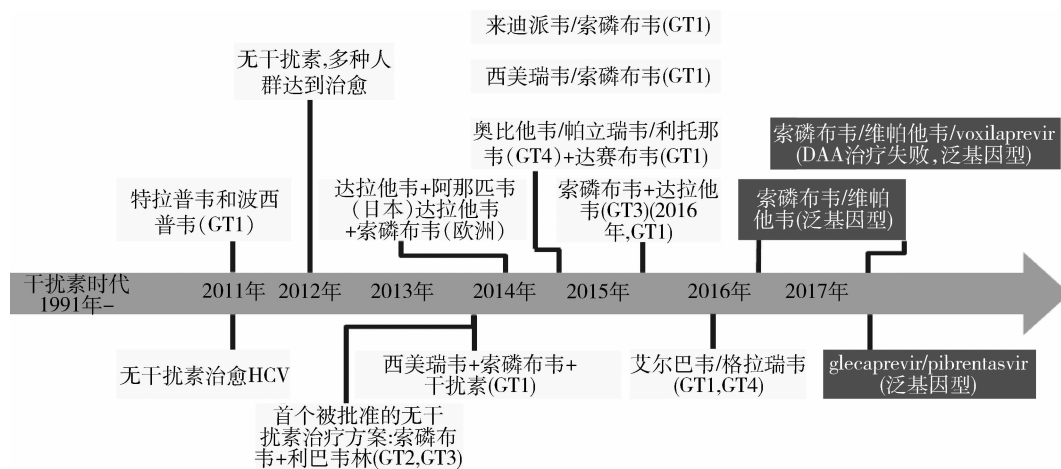


图2 HCV 抗病毒药物研发历程

2018 年欧洲肝病研究学会 (EASL)、美国肝病研究学会 (AASLD) 以及世界卫生组织 (WHO) 均修订了慢性乙肝治疗指南,对于慢性丙型肝炎诊断、治疗的基本原则是所有 HCV RNA 阳性慢性丙型肝炎均需要治疗;在保证药物可及性的基础上优先选用疗效好、不良反应小的泛基因型药物;欧美多中心研究纳入 12~17 岁儿童和青少年 HCV 基因 1 型患者 100 例,应用索磷布韦和雷迪帕韦 (SOF/LDV) 12 周治疗, HCV 基因 2、3 型患者分别 13 例和 39 例使用 SOF + 利巴韦林 (RBV) 治疗 12 周及 24 周治疗。结果安全性、耐受性良好,SVR 分别为 98%、100% 和 97%,据此,3 个指南均建议 12 岁以上儿童 HCV 1、4、5、6 基因型者可用索磷布韦/雷迪帕韦 (SOF/LDV) 12 周治疗,对经治或有肝硬化的基因 1 型丙肝患者疗程 24 周;AASLD 和 WHO 丙肝指南建议 HCV 2、3 基因型使用 SOF + RBV 治疗 12 周及 24 周。尽管证据不多,但 EASL 指南仍建议,12 岁以上感染基因 2 型或 3 型初治或经治,无肝硬化或有代偿期肝硬化的青少年,可接受其他已经批准用于成人的方案治疗,但需谨慎处理^[6-8]。本文将重点介绍疗效较差及合并其他疾病的特殊患者的治疗问题。

二、特殊慢性 HCV 感染患者的治疗

失代偿期肝硬化、DAA 经治,尤其是 NS5A 经治基因 3 型肝硬化、肝移植、肾功能不全、HCV/HBV/HIV 共感染等是目前公认的特殊或难治性丙肝。Kanwal 等研究显示,与基因 1 型 HCV 感染比较,基因 3 型 HCV 感染明显增加肝硬化和肝癌的风险。而非肝硬化基因 3 型初治患者,经泛基因型 DAA 8~12 周治疗,可以取得较好的疗效^[9-11]。但如果上述不

利因素叠加,将明显增加治疗难度。

1. 失代偿期肝硬化患者:SOV/VEL 3 期开放临床试验 (ASTRAL-4, NCT02201901) 纳入 267 例基因 1、2、3、4、6 型 HCV 感染 (基因 1 型占 78%)、CTP B 级肝硬化经治或初治患者,按 1:1:1 比例随机分组,接受 SOV/VEL 治疗 12 周,或 SOV/VEL + RBV 治疗 12 周,或 SOV/VEL 治疗 24 周,结果 SVR 分别为 83%、94% 和 86%,其中 SOV/VEL + RBV 12 周方案 SVR 最高,总体安全性耐受性良好。一半以上患者终末期肝病模型 (model of end liver disease, MELD) 评分改善,尤其是治疗前 MELD 评分 > 15 分的患者,改善率高达 81%。Child-Pugh 评分下降比例为 47%。但约一半患者 MELD、Child-Pugh 评分无改善^[12]。纪冬等^[13,14]对中国 1b 型 HCV 感染的真实世界研究 (real world study),包括部分失代偿期肝硬化病例,应用 SOV/LDV 或 SOV + DCV 治疗 12 周,取得将近 100% SVR。Alonso 等^[15]应用 SOV + DCV ± RBV 治疗基因 3 型,含部分失代偿期及经治患者,也取得了 94% 的 SVR。但是,即使取得 SVR,终末期肝病的并发症发生率和病死率仍很高,因此,对终末期肝病者,应该首先进行肝病严重程度评分,如果 MELD 评分已经 ≥ 18~20 分,有条件的患者首选治疗方案是肝移植,如果不具备肝移植条件,则立刻进行抗病毒治疗。这类患者只能应用以索磷布韦为基础的抗病毒方案,首选药物是索磷布韦/维帕他韦,也可以使用索磷布韦 + 达拉他韦 (GT 1~6 型),或索磷布韦/雷迪帕韦 (GT 1、4、5、6 型),以上方案 + 利巴韦林 (按千克体重给药) 治疗疗程为 12 周,对利巴韦林不适用或不耐受者,则疗程延长至 24 周,总 SVR 率可以达到

90%。取得 SVR 的部分患者可以实现肝功能改善,但仍需监测肝硬化失代偿的相关并发症,每半年做 1 次腹部超声及 AFP 监测肝癌^[6,14-17]。

2. 慢性肾功能不全患者:轻到中度肾功能不全患者,现有 DAA 药物均可以按预估疗效选择药物进行治疗,无需调整剂量。但重度肾功能不全患者,尤其是没有进行血液透析的患者,则应选用对肾功能没有影响或影响较小的药物。研究显示,重度肾功能受损 [$eGFR < 30 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$] 的基因 1~6 型慢性丙肝患者分别接受 8 周和 12 周的格卡瑞韦/哌仑他韦治疗,安全性耐受性良好,无药物相关的严重不良反应,SVR12 为 98%~100%^[18,19]。目前各大指南均推荐优先选用格卡瑞韦/哌仑他韦 (HCV 1~6 基因型),对中低收入国家 1、4 基因型 HCV,可选格拉瑞韦/艾尔巴韦。研究显示,肾功能严重损伤基因 1 型慢性丙型肝炎患者,奥比帕利/达塞布韦治疗,SVR90% 以上,安全性好,也可以选用。SOF 为基础的药物,由于在治疗过程中 SOF 的中间代谢产物 G33370 血浆浓度较肾功能正常者升高 5 倍以上,对于重度肾功能受损或终末期肾病,没有行透析的患者不建议使用。但对于肾功能重度损伤且失代偿肝硬化患者,则需在医生密切监测及患者知情同意下审慎使用^[6]。

3. HCV/HIV、HCV/HBV、HCV/HIV/HBV 共感染患者^[20-22]:(1) HCV/HIV 共感染患者:应该首先评估患者身体状况、HIV 感染情况及肝病程度。凡 HIV RNA 阳性者均需同时接受抗 HIV 治疗。既往未经抗 HIV 治疗患者,CD4⁺ 细胞 < 200 个/立方毫米,应该先进行抗反转录治疗 (antiretroviral therapy, ART),待免疫功能有所恢复后再进行抗 HCV 治疗;正在进行 ART 治疗者,HIV RNA 应低于检测线以下且 CD4⁺ 细胞计数水平 > 200 个/立方毫米。治疗前还必须评估 DAA 药物与 ART 的药物的 DDI 发生风险 (药物间相互作用),并且尽量选用肝毒性较小的药物,必要时可以暂时停用或选择替代 ART 治疗方案中某些药物 (如 EFV、LPV/r)。ART 治疗方案更改后至少观察两周,HIV RNA 和 CD4⁺ T 淋巴细胞稳定的情况下再开始 DAA 治疗。(2) HCV/HBV 共感染患者:DAA 抗 HCV 治疗的 SVR 与 HCV 单独感染时相似。但是,HCV/HBV 共感染患者,尤其是 HBsAg 阳性者,使用 DAA 治疗过程中甚至停药后,可能导致 HBV 再激活,少数病例可导致明显的肝炎发作,甚至是肝功能失代偿事件,在中国,HBV 感染者较多,因此,在 DAA 治疗前

必须进行 HBV 筛查。HBV 感染者应根据乙肝治疗指南决定是否开始抗 HBV 治疗。抗 HBV 药物可以与 DAA 药物同时使用,但也应该注意 DDI 的问题。如果暂不需要抗 HBV 治疗,则在 DAA 治疗过程中及停药后 3~6 个月,除检查 HCV RNA 外,必须同时监测肝功能及 HBV DNA 定量,如果出现 HBV 再激活迹象,应立刻启动核苷类药物 (如恩替卡韦、替诺福韦) 抗 HBV 治疗。(3) HCV/HIV/HBV 三重感染患者:应尽早启动抗 HIV 治疗,且需要 ART 方案中含有至少两种抗 HBV 的核苷类药物 (TDF 或 TAF + 3TC 或 FTC),如不能使用 TDF 或 TAF,也可以应用 ETV 替代,且要注意在 ART 治疗效果稳定后再开始 DAA 治疗。

4. DAA 经治 (失败) 患者的补救治疗:既往经 PR (聚乙二醇干扰素 + 利巴韦林) 或含 SOF 方案治疗失败,或其他 DAA 药物经治的非肝硬化或代偿期肝硬化患者,补救治疗应选用强效 DAA 治疗方案,并适当延长疗程。如索磷布韦/维帕他韦 12 周 (必要时加用利巴韦林) 治疗或格卡瑞韦/哌仑他韦 12 周再治疗,1a 型、NS5A 抑制剂经治的 1 型 HCV 患者首先选择索磷布韦/维帕他韦/VOX 12 周。研究表明,含有 NS5A 耐药变异 HCV,与 NS3/4A 变异和 SOF 相关变异比较,其变异株可以长时间存活,可影响再次抗病毒治疗效果,尤其是 3 基因型伴有肝硬化者,最好先进行 HCVRNA 序列测定,了解 HCVRNA 变异情况,再给予补救治疗方案。Llaneras 等^[23] 研究显示既往应用 DAA 治疗失败的 136 例患者,应用 SOF + VEL + VOX 治疗 12 周,总 SVR95%,但肝硬化患者 SVR89%,GT3 患者 SVR80%,GT3 型伴有肝硬化患者,SVR 仅 69%,提示这类患者再治疗时应充分了解 HCV 病毒变异情况,慎重选择再治疗方案。经索磷布韦/维帕他韦/VOX 治疗失败的患者,目前并没有特别有把握的补救方案,或许可以使用格卡瑞韦/哌仑他韦 + 索磷布韦 + 利巴韦林 16 周治疗或索磷布韦/维帕他韦/VOX + 利巴韦林治疗 24 周治疗,这种难治性病例临床并不多见^[6]。

5. 肝移植后 HCV 复发患者:指南推荐 HCV1、4、5、6 基因型,无肝硬化或代偿期肝硬化,索磷布韦/维帕他韦 12 周,来迪派韦/索磷布韦 (有肝硬化加利巴韦林) 12 周,格卡瑞韦/哌仑他韦 12 周;基因 2、3 型无肝硬化或代偿期肝硬化,索磷布韦/维帕他韦 12 周或格卡瑞韦/哌仑他韦 12 周或索磷布韦 + 达他拉韦加起始低剂量的利巴韦林 12 周。失代偿期肝硬化患

者,索磷布韦/维帕他韦 + 利巴韦林或索磷布韦 + 达拉他韦 + 利巴韦林 12 周(必要时 24 周)^[6]。

三、消除 HCV 的障碍及展望

鉴于目前 DAA 治疗慢性 HCV 感染病毒清除率高,并且非肝硬化患者病毒清除后生活质量、寿命与非丙肝患者相似,所以,全社会都应该重视丙肝的早诊断、早治疗问题。目前治疗丙肝的疗程为 8 ~ 12 周,对于某些特殊患者,如服用可能有 DDI 药物治疗、急需手术、放化疗等患者,短疗程抗病毒治疗仍值得探索,Lau 等^[24]的临床研究探索了短疗程治疗丙肝,并取得很好的疗效。年龄大、合并症较多的患者,需要特别注意 DDI 的问题,需要专业医生把握相关问题^[25]。另外,经国家医保谈判,2020 年多种丙肝 DAA 药物已开始大幅降价,各省市陆续进入医保,患者经济负担明显减轻,应该加强各方面的宣传,提高 HCV 感染的筛查率、诊断率、治疗率,早日实现 HCV 感染的彻底清除,使社会、家庭和个人全面受益。

参考文献

- Nahon P, Bourcier V, Layese R, *et al.* Eradication of hepatitis C virus infection in patients with cirrhosis reduces risk of liver and non-liver complications [J]. *Gastroenterology*, 2016, 152 (1): S0016508516350703
- Chen GF, Wei L, Chen J, *et al.* Will sofosbuvir/ledipasvir (Harvoni) be cost-effective and affordable for Chinese patients infected with hepatitis C virus? An economic analysis using real-world data [J]. *PLoS One*, 2016, 11(6): e0155934
- 陈国凤. DAA 时代丙肝治疗的问题与挑战 [J]. *医学研究杂志*, 2016, 45(4): 1-4
- Bertino G, Ardiri A, Proiti M, *et al.* Chronic hepatitis C: this and the new era of treatment [J]. *World J Hepatol*, 2016, 2: 92-106
- Manns MP, Foster GR, Rockstroh JK, *et al.* The way forward in HCV treatment - finding the right path [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2007, 6(12): 991-1000
- Pawlotsky JM, Negro F, Aghemo A, *et al.* EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2018 [J]. *J Hepatol*, 2018, 69(2): 373-395
- Balistreri WF, Murray KF, Rosenthal P, *et al.* The safety and effectiveness of ledipasvir - sofosbuvir in adolescents 12 - 17 years old with hepatitis C virus genotype 1 infection [J]. *Hepatology*, 2017, 66(2): 371-378
- Wirth Stefan, Rosenthal Philip, Gonzalez - Peralta, *et al.* Sofosbuvir and ribavirin in adolescents 12 to 17 years old with hepatitis c virus genotype 2 or 3 infection [J]. *Hepatology*, 2017, 66(4): 1102-1110
- Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, *et al.* Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 2 and 3 infection [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(27): 2608-2617
- Zeuzem S, Foster GR, Wang S, *et al.* Glecaprevir - pibrentasvir for 8 or 12 weeks in HCV genotype 1 or 3 infection [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(4): 354-369
- Tao YC, Deng R, Wang ML, *et al.* Satisfactory virological response and fibrosis improvement of sofosbuvir - based regimens for Chinese patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: results of a real-world cohort study [J]. *Virology*, 2018, 15(1): 150
- Curry MP, O'Leary JG, Bzowej N, *et al.* Sofosbuvir and velpatasvir for HCV in patients with decompensated cirrhosis [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(27): 2618-2628
- Ji D, Chen GF, Wang C, *et al.* Twelve-week ribavirin-free direct-acting antivirals for treatment-experienced Chinese with HCV genotype 1b infection including cirrhotic patients [J]. *Hepatol Int*, 2016, 10(5): 789-978
- 纪冬, 杨艳东, 邵清, 等. 直接抗病毒药物治疗中国基因 1b 型慢性丙型肝炎患者的真实世界经验 [J]. *中华传染病杂志*, 2018, 36(10): 605-610
- Alonso S, Riveiro - Barciela M, Fernandez I, *et al.* Effectiveness and safety of sofosbuvir - based regimens plus an NS5A inhibitor for patients with HCV genotype 3 infection and cirrhosis. Results of a multicenter real-life cohort [J]. *J Viral Hepat*, 2017, 24(4): 304-311
- Lee Rebecca, Kottitil Shyam, Wilson Eleanor. Sofosbuvir/vel-patasvir: a pangenotypic drug to simplify HCV therapy [J]. *Hepatol Int*, 2017, 11(2): 161-170
- Jordan J Feld, Ira M Jacobson, Christophe Hézode, *et al.* Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 1, 2, 4, 5 and 6 infection [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(27): 2599-2607
- Gane Edward, Lawitz Eric, Pugatch David, *et al.* Glecaprevir and pibrentasvir in patients with HCV and severe renal impairment [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(15): 1448-1455
- Kumada H, Watanabe T, Suzuki F, *et al.* Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in HCV-infected Japanese patients with prior DAA experience, severe renal impairment, or genotype 3 infection [J]. *J Gastroenterol*, 2018, 53(4): 566-575
- Chen G, Wang C, Chen J, *et al.* Hepatitis B reactivation in Hepatitis B and C coinfecting patients treated with antiviral agents: a systematic review and meta-analysis [J]. *Hepatology*, 2017, 66(1): 13-26
- Chen GF, Wang C, Lau G. Treatment of chronic hepatitis B infection - 2017 [J]. *Liver Int*, 2017, 37 Suppl 1: 59-66
- Wang C, Ji D, Chen J, *et al.* Hepatitis due to reactivation of hepatitis B virus in endemic areas among patients with hepatitis C treated with direct-acting antiviral agent [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2017, 15(1): 132-136
- Llaneras J, Riveiro - Barciela M, Lens S, *et al.* Effectiveness and safety of sofosbuvir/velpatesvir/voxilaprevir in patients with chronic hepatitis C previously treated with DAAs [J]. *J Hepatol*, 2019, 71(4): 666-672
- Lau G, Benhanou Y, Chen G, *et al.* Efficacy and safety of 3-week response-guided triple direct-acting antiviral therapy for chronic hepatitis C infection: a phase 2, open-label, proof-of-concept study [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2016, 1(2): 97-104
- Siederdisen CHZ, Maasoumy B, Marra F, *et al.* Drug-drug interactions with novel all oral interferon-free antiviral agents in a large real-world cohort [J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 62(5): 973

(收稿日期: 2020-05-12)

(修回日期: 2020-05-12)