

解读《2008 亚太肝病研究学会慢性乙型肝炎防治指南》

汪茂荣

(解放军第81医院南京军区肝病研究所, 江苏南京 210002)

[关键词] 亚太肝脏研究学会(APASL);慢性乙型肝炎;指南;解读

中图分类号: R512.6⁺1 文献标识码: A 文章编号: 1672-271X(2008)04-0241-02

第18届亚太肝脏研究学会(APASL)会议于2008年3月23日~26日在韩国首尔COEX会议中心召开。本届会议重要事件之一就是2008亚太慢性乙型肝炎防治指南(新版指南)的正式公布。近年来,尤其是2005年第三版亚太乙肝治疗共识公布以来,一些新药相继应用于临床,聚乙二醇干扰素 α -2a、恩替卡韦和替比夫定相继在全球范围内批准上市,一些大型随访研究相继完成,临床医师对慢性乙肝的自然史及治疗策略有了新的认识,乙肝病毒(HBV)耐药问题成为关注重点,各种慢性乙型肝炎防治指南也相继更新。在此背景下,亚太肝病研究学会对大量数据和资料进行收集和分析,并就各种数据的可靠性进行分级,再经过专家会议讨论和辩论,最后由中国台湾长庚纪念医院Yun-Fan Liaw教授执笔,终于出台了2008亚太指南。3月25日,Yun-Fan Liaw教授就这一指南作了大会报告。关于数据的可靠性的分级主要为:(I)至少有一项设计严谨的随机双盲对照临床试验数据支持;(II)有良好设计的一定数量的或有对照组资料的研究数据支持;(III)有系列病例数据、病例报告或设计并非严谨的临床试验数据支持;(IV)基于临床经验、描述性的研究或专家委员会的权威专家意见资料。

新版指南内容丰富,更加具体、合理,对慢性乙型肝炎的抗病毒治疗作了非常详细的说明。对抗病毒治疗前如何运用丙氨酸转氨酶(ALT)水平、HBV-DNA进行筛选,哪些患者需作肝脏病理检查等;治疗过程中干扰素、核苷类似物、胸腺肽等治疗的选择,具体用法、疗程、随访项目以及随访管理亦

作了具体说明。对治疗过程中抗病毒治疗的疗效、应答情况和停药指征、病情复发和病毒耐药的策略等作了明确的建议;育龄期妇女如何选用抗病毒治疗,尤其对抗病毒治疗过程中出现受孕其抗病毒药物如何选择给予了明确的建议;同时对合并其他病毒如人类免疫缺陷病毒(HIV)、丙肝病毒(HCV)、丁肝病毒(HDV)感染,化疗或免疫抑制治疗患者,肝移植前后如何用药及观察给予了具体的指导。

2008指南较以往指南的不同之处在于:①关于治疗前接受肝活检的适宜人群,新版指南推荐不仅包括存在病毒复制和ALT水平升高的患者,还包括ALT处于正常值高限的40岁以上人群;②HBeAg阴性的乙肝患者接受口服抗病毒药物治疗时,若随访3次,每次间隔6个月,HBV-DNA均检测不到,即可考虑停药;③HBeAg阳性患者接受聚乙二醇干扰素治疗时,推荐疗程为至少6个月。

新版指南还新增加了两条推荐意见。其一,对于育龄女性患者,推荐未妊娠者可接受干扰素治疗,并且在治疗期间不宜妊娠,口服抗病毒药物治疗过程中发生妊娠的患者,可继续应用B级抗病毒药。其二,合并感染HCV或HDV的患者,应根据占优势的病毒种类,接受相应治疗措施。

新的2008亚太慢性乙型肝炎防治指南的具体推荐意见:

1 考虑抗病毒药物治疗之前,应对患者的情况进行充分的评估并记录(I)(此括号内的序号为指南引用数据可靠性分级,下同)。

2 病毒复制但ALT水平持续正常或轻微升高的患者应不予治疗,除非患者有明显的肝纤维化进展或肝硬化。这类患者需要进行适当的随访,每3~6个月监测肝细胞癌(HCC)指标一次(I)。

作者简介:汪茂荣(1962-),男,安徽繁昌人,医学硕士,主任医师,从事传染病尤其是病毒性肝炎、肝硬化及重型肝炎的临床和科研工作。

3 治疗前HBV复制和ALT升高的患者,以及ALT正常高值且年龄超过40岁的患者,建议进行肝脏活检(Ⅱ)。

4 ALT $>2\times$ ULN,HBV-DNA $>2\times 10^4$ IU/ml(10^5 cp/ml)、HBeAg(+)的慢乙肝患者或HBV-DNA $>2\times 10^3$ IU/ml(10^4 cp/ml)、HBeAg(-)的慢乙肝患者,均应考虑抗病毒治疗(Ⅰ)。在出现肝病失代偿的情况下应尽早开始治疗(Ⅱ),否则可做3~6个月的观察(Ⅱ)。

5 患者的治疗:常规干扰素5~10 MU,三次/周或聚乙二醇干扰素 α -2a 90~180 μ g,每周一次(Ⅰ);恩替卡韦0.5 mg,每日一次;阿德福韦10 mg,每日一次(Ⅰ);替比夫定600 mg,每日一次(Ⅰ),或拉米夫定100 mg,每日一次(Ⅰ);胸腺肽- α 1.6 mg,每周二次亦可应用(Ⅰ),如考虑到肝病进展或失代偿推荐使用拉米夫定(Ⅱ),这种情况下恩替卡韦和替比夫定亦可使用(Ⅳ)。

6 治疗期间ALT、HBeAg和(或)HBV-DNA至少每3个月监测一次(Ⅰ),应用阿德福韦治疗应监测肾功能(Ⅰ),干扰素治疗期间应监测记录副作用(Ⅰ)。

7 治疗结束后,应每月监测ALT水平、HBV-DNA以观察早期复发;然后改为每3个月(肝硬化患者和HBeAg/HBV-DNA仍阳性的患者)至6个月(应答者)监测一次(Ⅱ)。对于无应答者,进一步检测HBV标志物以观察延迟应答情况并计划必要的再治疗(Ⅰ)。

8 目前常规干扰素(IFN)推荐的治疗周期:HBeAg(+)者为4~6个月(Ⅰ),HBeAg(-)者至少需要一年(Ⅰ)。对于聚乙二醇干扰素(Peg-IFN),HBeAg(+)者治疗周期至少为6个月(Ⅱ),HBeAg(-)者为一年(Ⅰ);胸腺肽- α 的推荐治疗周期无论HBeAg(+) (Ⅰ)或HBeAg(-)均为6个月(Ⅱ)。

9 对于口服抗病毒药治疗者:HBeAg(+)患者,若随访二次,每次间隔至少6个月,出现HBeAg血清转换且HBV-DNA达到测不出水平,可以中止治疗(Ⅱ)。HBeAg(-)患者,目前尚不能确定治疗需要多长时间,但如果连续三次随访,每次间隔6个月,HBV-DNA保持在检测不出水平,可考虑停药(Ⅱ)。

10 对于育龄期女性,未妊娠者推荐选择IFN治疗。

在IFN治疗期间,不宜妊娠;口服抗病毒药物治疗过程中发生妊娠者,可选择B级抗病毒药物继续治疗(Ⅳ)。

11 合并HIV感染($CD_4>500$)而不需抗HIV治疗的患者,优先选用阿德福韦、替比夫定或干扰素进行抗病毒治疗。需作抗HIV治疗时,应在积极抗逆转录病毒治疗方案中包含有替诺福韦或拉米夫定/替诺福韦联合的治疗(Ⅱ)。

12 合并HCV或HDV感染的患者,应确定哪种病毒感染占优势,并同时给予相应的抗病毒治疗(Ⅲ)。

13 对于未进行抗病毒治疗的患者出现明显的或即将出现肝脏失代偿,拉米夫定是较好的选择(Ⅱ)。但恩替卡韦和替比夫定也可以应用。

14 接受免疫抑制或化疗之前,患者应进行HBsAg筛查(Ⅲ)。若HBsAg(+),在进行免疫抑制或化疗开始前推荐应用直接抗病毒药物进行预防性治疗,并持续至治疗结束后至少12周(Ⅰ)。

15 拉米夫定出现耐药的患者,应加用阿德福韦治疗(Ⅰ),换用恩替卡韦(1 mg/日)也是一种选择(Ⅰ);未用拉米夫定治疗的患者服用阿德福韦治疗出现耐药应加用或换用拉米夫定、替比夫定或恩替卡韦(Ⅲ);替比夫定出现耐药者,可加用阿德福韦(Ⅳ),换用IFN治疗也是一种选择(Ⅲ)。

16-1 凡被列入肝移植的所有HBV相关的肝衰竭患者,HBV-DNA可测出时均应使用核苷类似物抗病毒治疗,拉米夫定加低剂量乙型肝炎免疫球蛋白(HBIG)(400~800 U,肌肉注射,每日一次,持续一周;继而400~800 U,肌肉注射,每月一次,长期使用)可安全有效地预防移植肝再感染(Ⅰ)。亦可考虑应用拉米夫定加阿德福韦进行联合预防(Ⅰ)。

16-2 移植后期(移植后至少12个月)将HBIG换成阿德福韦治疗亦可提供安全、高效性价比的预防(Ⅰ)。在“低”风险患者后期换用拉米夫定单药治疗亦可考虑(Ⅰ)。

16-3 未感染HBV的肝病患者肝移植时如接受抗HBe(+)的供体肝,应长期接受拉米夫定或HBIG预防治疗(Ⅲ)。

(收稿日期:2008-05-09)

(本文编辑:潘雪飞)