

替诺福韦酯治疗慢性 HBV 感染临床应用专家共识

替诺福韦酯治疗慢性 HBV 感染临床应用专家委员会

替诺福韦酯 (tenofovir disoproxil fumarate, TDF) 是当前慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB) 患者抗病毒治疗的一线药物之一。2008 年美国食品与药品管理局批准 TDF 用于 CHB 治疗。2014 年 TDF 被中国食品与药品监督管理局批准用于 CHB 患者抗病毒治疗。为规范与优化 TDF 的临床应用,《中华实验和临床感染病杂志(电子版)》编辑部、《中国肝脏病杂志(电子版)》编辑部与《Infection International (Electronic Edition)》编辑部邀请国内相关专家,对 TDF 相关数据进行汇总讨论,形成《替诺福韦酯临床应用专家共识》,供临床医生参考。

研讨会的数据来源包括:① Pubmed 截止至 2015 年 2 月关于 TDF 的文献;②中文数据库中关于替诺福韦酯的文献;③ AASLD、EASL 和 APASL 截止至 2015 年 2 月的年会会议摘要;④专家的个人经验与意见。相应证据等级见表 1。

一、TDF 的药学特性及其抗病毒作用

TDF 是富马酸替诺福韦二吡呋酯,口服后很快水解为替诺福韦,在细胞内被磷酸化为具有活性产物替诺福韦二磷酸,与 5'-三磷酸脱氧腺苷酸竞争掺入病毒 DNA 链中,由于其缺乏 3'-OH 导致 DNA 链延长受阻而抑制病毒复制^[3]。药代动力学研究显示,TDF 的药代动力学在中国人群与欧美患者无显著差异^[4]。空腹口服 TDF 的生物利用度为 25%。虽然高脂饮食(指每餐热量 700~1 000 Kcal,其中脂肪含量 40%~50%)可略增加 TDF 生物利用度;但一般饮食(light meal)口服 TDF 的生物利用度与空腹相当。TDF 不

经肝脏细胞色素 P450 酶代谢,而经肾小球直接滤过或经肾小管排泄。因此,慢性肾脏病患者如病情需要必须选择 TDF 抗病毒治疗,其 TDF 需根据 Ccr 相应减量。TDF 在成人慢性肾脏病患者的药物减量方案如表 2 所示^[5]。

推荐意见 1: TDF 服药一般不受常规饮食影响,慢性肾脏病患者如病情需要必须选择 TDF 抗病毒治疗,应根据 Ccr 及透析情况调整给药间隔(C1)。

二、TDF 治疗 CHB 患者

1. TDF 治疗初治 CHB 患者: TDF 对照 ADV 治疗 HBeAg 阳性 CHB 的随机、双盲、多中心的 III 期临床试验主要纳入初治 CHB 患者,研究结果表明:治疗 48 周时 TDF 和 ADV 组 HBV DNA < 400 拷贝/ml 的比率分别为 74% 和 12% ($P < 0.001$),组织学改善率(Knodell 炎症评分下降 ≥ 2 分)分别为 74% 和 68% ($P > 0.05$),完全应答率(HBV DNA < 400 拷贝/ml 并组织学改善)分别为 67% 和 12% ($P < 0.001$),ALT 复常率分别为 69% 和 54% ($P = 0.018$),HBeAg 血清转换率分别为 21% 和 18% ($P > 0.05$),HBsAg 消失率分别为 3% 和 0 ($P = 0.018$)^[6]。

TDF 对照 ADV 治疗 HBeAg 阴性 CHB 的随机、双盲、多中心的 III 期临床试验同样主要纳入初治 CHB 患者,结果表明:治疗至 48 周时,TDF 和 ADV 组 HBV DNA < 400 拷贝/ml 的比率分别为 92% 和 59% ($P < 0.001$),组织学改善率分别为 72% 和 69% ($P > 0.05$),完全应答率分别为 71% 和 49% ($P < 0.001$),ALT 复常率分别为 77% 和 78% ($P > 0.05$)^[6]。

表 1 循证医学证据等级^[1-2]

证据等级	等级说明
A 级	证据来源于多项随机临床研究或多项荟萃分析;
B 级	证据来源于单项随机研究,或多项非随机研究;
C 级	证据来源于专家共识观点,病例报道或诊疗规范性文件。
推荐等级	等级说明
强烈推荐(1)	充分考虑到了证据的质量、患者可能的预后情况及治疗成本而最终得出的推荐意见;
慎重推荐(2)	证据价值参差不齐,推荐意见存在不确定性,或推荐的治疗意见可能会有较高的成本疗效比等,更倾向于较低等级的推荐。

表 2 成人慢性肾脏病患者 TDF 用药间隔调整的推荐方案

Ccr (ml/min)	用药间隔调整
Ccr ≥ 50	常规剂量, 1 次/24 h
30 $\leq$ Ccr < 50	常规剂量, 1 次/48 h
10 $\leq$ Ccr < 30	常规剂量, 1 次/72~96 h
血液透析患者	常规剂量, 约透析时间累计给药 1 次/12 h

上述两项研究中ADV治疗患者在治疗48周后换用TDF, 与原TDF治疗组患者一起纳入长期治疗队列。目前治疗至7年结果表明: HBeAg阳性与阴性组分别有74%与61%患者仍留在长期治疗队列, 两组患者HBV DNA < 400拷贝/ml患者比例分别为99.4% (159/160) 与99.3% (271/273); ALT复常率分别为74.2% (115/155) 与83.5% (213/255); HBeAg阳性组患者HBeAg消失率为55%, HBeAg血清学转换率为40%。特别需要注意的是在HBeAg阳性组患者, 治疗7年12%患者HBsAg消失, 10%的患者出现HBsAg血清学转换。长期治疗过程中, 未检测到TDF相关耐药变异, 且安全耐受性良好^[7]。

中国TDF对照ADV治疗CHB患者的III期注册临床研究同样主要纳入初治CHB患者, 48周双盲研究完成后进入开放研究, 共有497例患者进入长期治疗研究, 95.5%为初治患者, 其中继续原TDF治疗的患者共252例(TDF-TDF组) ADV换用TDF组患者共245例(ADV-TDF组)。治疗至96周, HBeAg阳性患者病毒学应答患者比例(HBV DNA < 400 拷贝/ml) 分别为92.2%与92.9% (TDF-TDF组 vs ADV-TDF组, $P > 0.05$); HBeAg阴性患者病毒学应答率分别为93.5%与93.5% (TDF-TDF组 vs ADV-TDF组, $P > 0.05$)。TDF-TDF组患者HBeAg消失率优于ADV-TDF组(35.9% vs 21.1%, $P = 0.0188$); HBeAg血清学转换亦优于ADV-TDF组(31.1% vs 18.2%, $P = 0.0313$)。治疗至96周TDF耐受性良好, 未检测到TDF耐药变异。研究结果提示中国CHB患者初治选择TDF或ADV换用TDF均可获得HBV DNA抑制, 且安全耐受性良好^[8]。

基线高HBV DNA载量患者是临床抗病毒治疗难点之一, Gordon等^[9]报道TDF单药用于基线病毒载量 $\geq 10^9$ 拷贝/ml的HBeAg阳性与阴性CHB患者, 结果表明基线高病毒载量患者达到HBV DNA < 400拷贝/ml所需时间长于基线病毒载量 < 10^9 拷贝/ml患者。但治疗至240周, 98.3%基线高病毒载量患者HBV DNA下降至 < 400拷贝/ml, 与基线病毒载量 < 10^9 拷贝/ml患者相当。基于此, 对于基线高HBV DNA载量患者, 可考虑初治单用TDF抗HBV治疗, 视患者病毒学、生化学与血清学应答情况, 酌情优化治疗。

推荐意见 2: TDF 用于初治的 CHB 患者, 可长期有效地抑制 HBV DNA, 改善患者生物化学与组织学指标, 且安全耐受性良好, 可作为该类患者的一线治疗方案之一(A1)。

对于TDF单药疗程 ≥ 48 周仍未获得病毒学应答者, 部分专家出于迅速抑制病毒以尽快改善肝脏病情的考虑, 建议参照其他高耐药屏障核苷类似物, 可考虑调整治疗方案^[10]; 而部分专家考虑到TDF的强效抑制病毒作用以及用药至今尚无明确对HBV耐药的情

况, 建议适当延长单药治疗疗程。TDF全球注册临床研究中, TDF治疗至72周, 共有11例HBeAg阴性与38例HBeAg阳性患者HBV DNA仍阳性患者, 其中3/11例HBeAg阴性患者与31/38例HBeAg阳性患者改为TDF + 恩曲他滨(emtricitabine, FTC)治疗, 治疗至144周, 3例HBeAg阴性患者HBV DNA均 < 400拷贝/ml; 30例HBeAg阳性患者HBV DNA < 10 000拷贝/ml, 其中11例患者HBV DNA < 400拷贝/ml^[11]。综合与会专家意见, 对于TDF单药疗程 ≥ 48 周仍未获得病毒学应答者, 应评价患者依从性情况, 根据患者肝脏基础疾病情况、治疗期间HBV DNA动态下降情况以及ALT复常情况等综合评价, 酌情继续单药治疗或加用FTC、LAM、LdT或ETV进行优化治疗。

推荐意见 3: 对于 TDF 单药疗程 ≥ 48 周仍未获得病毒学应答者, 应评价患者依从性情况, 根据患者肝脏基础疾病情况、治疗期间 HBV DNA 动态下降情况以及 ALT 复常情况等综合评价, 酌情继续单药治疗或加用 FTC、LAM、LdT 或 ETV 进行优化治疗。

2. TDF治疗初治代偿期乙型肝炎肝硬化患者: 此外, TDF全球注册临床研究入组时即存在代偿期肝硬化的患者有123例(19%), 其中HBeAg阳性者72例、HBeAg阴性者51例, 81例接受TDF治疗, 42例接受ADV治疗。治疗48周结果显示TDF组HBV DNA < 400拷贝/ml的比率为85%, 而ADV组HBV DNA < 400拷贝/ml的比率仅为48%。此外, TDF组组织学应答率及ALT复常率与ADV组无显著性差异^[6]。该研究长期治疗至5年, 纳入分析的96例基线肝硬化患者(Ishak评分5/6)中71例患者(74%)肝硬化消失^[7]。提示TDF能更有效地抑制代偿期肝硬化患者的HBV DNA复制, 改善患者组织学, 且安全耐受性良好^[12]。因此, TDF用于初治的HBeAg阳性与阴性CHB患者及代偿期肝硬化患者, 均可长期有效地抑制HBV DNA, 改善患者生物化学与组织学指标, 且安全耐受性良好。

推荐意见 4: TDF 用于初治代偿期肝硬化患者, 均可长期有效地抑制 HBV DNA, 改善患者生物化学与组织学指标, 且安全耐受性良好, 可作为该类患者的一线治疗方案之一(A1)。

3. TDF治疗CHB经治患者: Manns等^[13]对TDF的III期注册临床试验资料进行分层分析, 对LAM经治的70例CHB患者与未曾用过LAM的571例患者进行比较, 基线时两组患者HBV DNA水平及ALT水平均相当, 治疗48周后HBV DNA < 400拷贝/ml的比率分别为88%和86%, 组织学改善率分别为80%和72%, ALT复常率分别为78%和74%, 两组患者服用TDF的安全性及耐受性亦相当。此外, Lee等^[14]报道17例核苷(酸)类似物治疗失败且存在rtL180 M、rtM204 I/V/S以及rtM184 L等位点变异患者经TDF平均治疗42个月, 所有患者HBV DNA均低于检测下限; 提示既往LAM、LdT与ETV等

治疗失败患者可考虑换用TDF治疗。

TDF注册临床研究表明^[6], ADV初治患者治疗1年换用TDF可获得持续病毒学应答, ADV治疗且应答良好患者可酌情换用TDF治疗。Keskin等^[15]报道ADV耐药(30例)与应答不佳患者(24例)换用TDF的治疗情况,并与TDF初治患者(44例)进行比较,治疗至12个月, TDF初治组、ADV耐药组与ADV应答不佳组患者病毒学应答率分别为77.2%、60%和75% ($P = NS$)。但统计学分析表明, ADV治疗失败患者(包括耐药与应答不佳患者)HBV DNA下降速度显著低于TDF初治患者。基于以上研究, LAM、LdT、ETV经治患者可换用TDF抗病毒治疗; ADV治疗且应答良好患者可酌情换用TDF治疗; 但ADV治疗失败患者换用TDF治疗需慎重, 尤其是既往LAM治疗失败换用ADV仍应答不佳患者, 可考虑TDF + LAM/LdT/ETV抗病毒治疗。

推荐意见5: LAM、LdT、ETV经治患者可换用TDF抗病毒治疗(B1); ADV治疗且应答良好患者可酌情换用TDF治疗(A2); 但ADV治疗失败患者换用TDF治疗需慎重, 可考虑TDF + ETV/LAM/LdT抗病毒治疗(B2)。

三、TDF用于特殊慢性HBV感染者抗病毒治疗

1. TDF治疗HIV/HBV合并感染的CHB患者: Peters等^[16]报道了一项前瞻性多中心、随机、双盲对照试验(ACTG A5127), 比较ADV与TDF对HIV/HBV共感染者抗HBV的疗效, 52例患者随机分入ADV治疗组(25例)及TDF治疗组(27例), 所有患者基线HBV DNA均 $> 10^5$ 拷贝/ml, HIV-1 RNA $< 10^4$ 拷贝/ml, 入组前患者86%为HBeAg阳性、平均ALT水平为52 U/L。在完成48周治疗的35例患者中, ADV组及TDF组HBV DNA分别下降了4.03 $\log_{10}$ 拷贝/ml及5.74 $\log_{10}$ 拷贝/ml; ALT复常率分别为25%和36%; 有5例和6例患者治疗中出现ALT升高。不良反应主要为磷酸盐减少、未出现肌酐较基线升高 ≥ 0.5 mg/dl者。提示两种抗HBV药对于HIV/HBV共感染者均安全有效。因此, TDF能有效抑制核苷(酸)类似物初治与经治的HIV/HBV共感染者的HBV DNA复制, 改善患者生物化学指标; 如患者需同时抗HIV与HBV治疗, 可在HAART治疗方案中包含TDF; 如患者仅需抗HBV治疗, 为避免诱导HIV耐药, 不建议单用TDF进行抗HBV治疗。

推荐意见6: HIV/HBV合并感染者如需同时抗HIV与HBV治疗, 可在HAART治疗中包含TDF(A1); 如患者仅需抗HBV治疗, 为避免诱导HIV耐药, 不建议单用TDF抗HBV治疗(A1)。

2. TDF用于 > 12 岁青少年CHB患者的抗病毒治疗: TDF用于儿童患者具有良好的安全性, 在HIV患者中已被FDA批准用于 > 2 岁HIV感染患儿的抗

HIV治疗, 在CHB患者中已被FDA批准用于 > 12 岁青少年CHB患者的抗病毒治疗; 其用于 $2 \sim 12$ 岁CHB患儿尚无大样本临床研究报道^[17]。Murray等^[18]报道了TDF用于 > 12 岁青少年患者的双盲、随机、对照临床研究。研究共纳入106例患者, 其中经治患者占85%, HBeAg阳性患者占91%。52例应用TDF治疗, 54例应用安慰剂, 治疗至72周, TDF治疗组89%患者获得病毒学应答, 显著高于安慰剂组(0, $P < 0.001$)。ALT复常率为74%, 亦显著高于安慰剂组(31%, $P < 0.001$)。未检测到TDF耐药, 安全耐受性良好。提示TDF可用于初治与经治的 > 12 岁青少年CHB患者。

推荐意见7: 对于年龄 > 12 岁且符合抗病毒治疗指征的患者, 可考虑应用TDF抗HBV治疗(A1)。

3. TDF用于妊娠期HBV感染患者: TDF为FDA妊娠分期B期药物, 其在HIV感染者已积累了大量的母婴垂直传播阻断经验。美国抗反转录病毒注册网站至2014年7月31日报表^[19], 妊娠期的前3个月应用TDF制剂患者2330例, 出生缺陷率为2.3%; 妊娠期的后6个月应用TDF制剂患者1112例, 出生缺陷率为2.2%。出生缺陷率与未应用TDF患者相当。Greenup等^[20]报道了一项58例TDF用于高病毒载量孕妇的母婴垂直传播阻断的前瞻性、多中心研究结果。患者基线HBV DNA载量 $> 10^7$ IU/ml, 妊娠后3个月开始接受TDF 300 mg qd治疗, 与未治疗的对照组相比, TDF治疗组患者所分娩婴儿48周HBsAg阳性率显著低于对照组(2% vs 20%, $P < 0.01$)。两组患者不良事件及胎儿畸形发生率无显著差异。因此妊娠期高病毒载量CHB孕妇, 在充分知情同意前提下可考虑应用TDF进行母婴垂直传播阻断以及HBV感染活动者的抗病毒治疗。药代动力学研究表明, TDF经乳汁分泌, 经乳汁分泌的TDF对于新生儿影响尚不明确, 故不建议服用TDF的产妇哺乳。HIV感染男性患者服用TDF期间生育已积累大量安全性数据^[21]。目前尚无TDF对于男性CHB患者生殖功能影响的研究报道。综合考虑到TDF的FDA妊娠分级以及既往TDF用于HIV感染者数据等, 男性CHB患者应用TDF期间可在充分知情同意前提下考虑生育。

推荐意见8: TDF可在充分知情同意前提下用于妊娠期HBV感染母婴垂直传播阻断(B2); 可在充分知情同意前提下用于妊娠期HBV感染活动患者的抗病毒治疗(C2); 不建议服用TDF期间哺乳(C1); 男性CHB患者服用TDF期间可在充分知情同意前提下考虑生育(C2)。

4. TDF用于HBV感染相关肝移植患者预防HBV再感染: Tanaka等^[22]报道应用TDF联合低剂量HBIG + LAM预防原位肝移植后HBV再感染, 共纳入24例患者, 平均治疗时间为29.1个月, 患者5年

存活率为 84.1%，治疗期间未见 HBV 再感染患者，且 TDF 安全耐受性良好。Teperman 等^[23]报道 40 例原位肝移植患者应用 TDF/FTC + HBIG 治疗 24 周后随机停用或不停用 HBIG 治疗 72 周，结果表明停用 HBIG 组患者即仅应用 TDF/FTC 组患者未见 HBV 再感染病例，且安全耐受性良好。该结果提示在原位肝移植患者应用 TDF/FTC + HBIG 治疗 24 周后可考虑仅用 TDF/FTC 预防 HBV 再感染，但这一研究尚需更大样本量及更长治疗时间数据以进一步证实。因此原位肝移植患者可采用 TDF 用于预防移植后 HBV 再感染。

推荐意见 9: HBV 相关肝移植患者，可考虑采用 TDF 联合 HBIG 预防肝移植术后 HBV 再感染 (B1)。

5. TDF 用于失代偿期乙型肝炎肝硬化患者：Singal 等^[24]一项荟萃分析报道，包括 TDF 在内的 NAs 可显著改善失代偿期肝硬化患者的病毒学、生物化学及临床指标，其中 TDF 治疗 1 年患者无需肝移植的生存率为 95%，耐药发生率为 0%。Liaw 等^[25]报道 TDF 对照 TDF/FTC 与 ETV 三组治疗 HBV 相关失代偿肝病患者的 II 期临床研究中结果表明 TDF 组、TDF/FTC 组与 ETV 组治疗 1 年，HBV DNA < 400 拷贝/ml 的患者比率分别为 70.5%、87.8% 和 72.7%。ALT 复常率分别为 57%、76% 和 55%。三组患者 Child-Pugh 评分与 MELD 评分均获改善。这表明 TDF 或 TDF/FTC 可改善失代偿期肝病患者的病毒学、生物化学及临床指标。基于此，TDF 可单独或联合 FTC 用于失代偿期乙型肝炎肝硬化患者的抗病毒治疗。

推荐意见 10: 符合抗病毒指征的失代偿期乙型肝炎肝硬化患者，可将 TDF 作为一线治疗药物之一 (A1)。

6. TDF 用于 HBV 相关肝功能衰竭患者：肝功能衰竭患者应用核苷 (酸) 类似物抗病毒治疗可抑制患者 HBV DNA 载量，改善患者预后^[26]。Garg 等^[27]报道一项 TDF 用于慢加急性肝功能衰竭 (acute-on-chronic liver failure, ACLF) 的随机对照研究，共纳入 27 例 ACLF 患者，其中 14 例应用 TDF 治疗，13 例应用安慰剂。结果表明 TDF 治疗可显著改善患者的 3 个月生存率 (8/14 vs 2/13, $P = 0.03$)，TDF 治疗组生存患者的 CTP 评分、MELD 评分及 HBV DNA 载量显著改善。因于肝功能衰竭患者可应用 TDF 治疗，以抑制 HBV DNA 复制并改善患者预后。但肝功能衰竭患者存在肾脏损伤风险较一般 CHB 患者显著升高，此类患者应用 TDF 需注意肾功能保护与监测。

推荐意见 11: 乙型肝炎肝功能衰竭患者可考虑应用 TDF 进行抗病毒治疗以抑制 HBV 复制并改善患者预后 (B2)。

7. TDF 用于 HBV 相关肝癌患者：HBV 相关肝癌患者只要 HBV DNA 可检测到，均应采用抗病毒治疗。抗病毒治疗可抑制 HBV、改善患者肝功能，减少或

延缓 HCC 复发，延长患者生存时间^[28-29]。Wu 等^[29]报道了台湾大型肝细胞癌患者接受手术切除后肿瘤复发情况的队列随访研究结果表明，接受 NAs 抗病毒治疗患者 (518 例，20.5%) 6 年肿瘤复发率显著低于未接受 NAs 抗病毒治疗患者 (4051 例，43.6%， $P < 0.001$)。NAs 抗病毒治疗是降低 HCC 复发风险的独立危险因素 (HR = 0.68; 95%CI: 0.53 ~ 0.87; $P < 0.001$)。TDF 因其抑制 HBV 作用强且耐药发生率低的特点，应作为一线抗病毒治疗药物之一。

HBsAg 阳性的 HCC 患者，即使 HBV DNA 阴性，在接受肝动脉化疗栓塞术、全身化疗等免疫抑制治疗后可出现 HBV 再激活^[30]。对于此类患者，在接受肝动脉化疗栓塞术等治疗前应给予 NA 预防 HBV 再激活，TDF 可作为首选药物之一。

推荐意见 12: 对于 HBV DNA 可检测到的 HCC 患者，TDF 可作为一线抗病毒治疗药物之一 (C1)。HBsAg 阳性的 HCC 患者在接受肝动脉化疗栓塞术或全身化疗前应给予预防 HBV 感染再激活的抗病毒治疗，TDF 可作为首选药物之一 (C1)。

8. TDF 用于接受免疫抑制剂等治疗的 HBV 感染者：慢性 HBV 感染者在接受肿瘤化疗或免疫抑制治疗时常导致 HBV 复制的再活动，所有接受化疗与免疫抑制治疗 (尤其是抗 -CD20 单克隆抗体与抗 -TNF- α 等) 的患者均应进行 HBsAg 和抗 -HBc 等指标筛查。对于 HBsAg 和 (或) HBV DNA 阳性患者，应在免疫抑制治疗或肿瘤化疗前应用 NAs 进行抗病毒治疗。单独抗 HBc 阳性患者，尤其是血液系统肿瘤患者应用免疫抑制剂等治疗期间出现 HBV 再活动复制也有病例报道，此类患者应密切监测 HBsAg、HBV DNA 与 ALT 等指标，必要时尽早 TDF 等药物进行预防 HBV 感染再激活治疗^[31]。部分研究报道 TDF 用于淋巴瘤、骨髓移植等化疗或免疫抑制剂等治疗期间 HBV 再次活动复制患者，结果表明 TDF 可抑制 HBV 再活动，改善患者肝功能^[32-34]。对于此类患者 TDF 应作为首选药物之一。TDF 给药时间应于免疫抑制治疗或化疗前至少 2 ~ 4 周给药；TDF 停药要综合患者治疗前 HBV DNA 情况、HBV DNA 抑制情况、患者基础疾病情况以及患者免疫抑制持续情况而定。

推荐意见 13: 接受化疗或免疫抑制等治疗前的患者应在治疗前进行 HBsAg 和抗 -HBc 筛查。TDF 可作为 HBsAg/HBV DNA 阳性患者接受化疗或免疫抑制等治疗前预防性行抗病毒治疗药物之一 (C1)。TDF 至少需于免疫抑制治疗或化疗前 2 ~ 4 周给药，并综合患者病情酌情停药 (C1)。单一抗 HBc 阳性患者应用免疫抑制剂或细胞毒性药物治疗时需密切监测 HBsAg、HBV DNA 和 ALT 水平，必要时尽早 TDF 等药物进行预防 HBV 感染再激活治疗 (C2)。

四、TDF抗病毒治疗指征、监测随访与耐药管理

(一) TDF抗病毒治疗指征

TDF用于CHB患者抗病毒治疗的一般适应证为:

- ①HBeAg阳性患者HBV DNA载量 $\geq 5 \log_{10}$ 拷贝/ml, HBeAg阴性患者HBV DNA载量 $\geq 4 \log_{10}$ 拷贝/ml;
- ②ALT $\geq 2 \times$ 正常值上限 (ULN); ③ALT $< 2 \times$ ULN, 但肝组织学显示Knodell HAI ≥ 4 , 或炎症坏死 $\geq G2$, 或纤维化 $\geq S2$ 。此外对于持续HBV DNA阳性, 达不到上述治疗标准, 但有以下情形之一者, 也应考虑给予抗病毒治疗: ①ALT 大于ULN且年龄 > 40 岁者, 应抗病毒治疗; ②对ALT持续正常但年龄较大者(> 40 岁), 应密切随访, 最好进行肝活组织检查; 如果肝组织学显示Knodell HAI ≥ 4 , 或炎症坏死 $\geq G2$, 或纤维化 $\geq S2$, 应积极给予抗病毒治疗; ③动态观察如有疾病进展的证据(如脾脏增大), 建议行肝组织学检查, 必要时给予抗病毒治疗。

对于拟选择 TDF 治疗的患者, 治疗前除需评价患者肝脏病情外, 还应酌情评价患者肾脏功能、骨密度及血磷等指标, 以更合理地把握 TDF 的用药指征, 减少 TDF 的用药风险。

(二) TDF 治疗期间的监测

1. TDF 治疗期间的监测: TDF 治疗过程中应对相关指标进行定期监测^[35-37]: ①生物化学指标: 包括 ALT 等肝功能指标, 应在治疗开始后每月检测 1 次, 连续检测 3 次, 以后随病情改善可每 3 个月检测 1 次。②病毒学标志物: 治疗开始后每 3 个月检测 1 次 HBV DNA, 每 3~6 个月检测 1 次 HBsAg、HBeAg 和抗-HBe。③HCC 监测: 每 3~6 个月检测 AFP 与腹部超声影像学(必要时做 CT 或 MRI), 以早期发现 HCC。④TDF 治疗期间应每月检测 1 次血肌酐、血磷与血乳酸等指标, 连续检测 3 次, 以后随病情改善可每 3 个月检测 1 次; 如患者有骨痛、关节肌肉酸痛等不适时, 应随时检测骨密度等相关指标。⑤治疗监测应遵循个体化原则, 根据患者病情可相应调整, 如对于失代偿期肝硬化患者及肝衰竭患者应根据病情相应增加监测频率。

2. TDF 停药后的随访: TDF 抗病毒治疗应慎重停药, 延长 TDF 疗程可减少复发。停药后半年内应至少每 1~2 个月检测 1 次 ALT、HBsAg、HBeAg、抗-HBe 和 HBV DNA, 以后每 3~6 个月检测 1 次, 至少随访 12 个月。随访中如有病情变化, 应缩短随访间隔^[35-37]。

(二) TDF 治疗的耐药

部分体外研究表明^[38-39], 如存在 rtN236T 与 rtA194T 等变异位点, HBV 对于 TDF 的敏感性下降。虽应用至今尚无明确的 TDF 耐药报道, 但仍应参照其他 NUCs, 在临床应用 TDF 过程中加强耐药的预防。

在开始 TDF 治疗前应充分评估患者的治疗指征。详细了解患者既往治疗情况。对于免疫耐受期的 CHB 患者, 除非需接受免疫抑制剂治疗等特殊情况下, 一般不建议进行抗病毒治疗。首次出现 ALT 升高的 CHB 患者, 应分析其可能诱因, 慎重开始抗病毒治疗。TDF 治疗期间应督促患者规范服药、定期随访, 尽可能提高患者的依从性。如随访发现患者出现病毒学应答不佳或出现病毒学突破, 应及时明确患者是否存在依从性问题。排除依从性问题后, 应及时进行 HBV 基因型耐药与表型耐药检测, 明确 TDF 耐药情况后相应调整治疗方案。

五、TDF 长期治疗的安全性

综合 TDF 用于 CHB 及 HIV 感染者数据, TDF 具有良好的安全耐受性, 用于 CHB 患者的临床研究观察至 7 年的安全性数据表明^[7], 患者出现血肌酐较基线升高 $\geq 0.5 \text{ mg/dl}$ 患者的比例为 1.7%, 血磷 $< 2 \text{ mg/dl}$ 患者的比例为 1.5%。研究自第 4 年开始采用双能 X 线方法监测患者骨密度变化情况, 结果表明治疗至第 7 年, 未见患者骨密度显著变化。此外, 关于 TDF 引起乳酸酸中毒、范可尼综合征等偶有个案报道^[40-41]。因此, 治疗期间应密切监测患者血磷、血肌酐与骨密度等指标, 酌情检测血乳酸等指标。

六、TDF 需进一步解决或说明的问题

TDF 临床研究已积累了大量的临床数据, 但 TDF 用于中国 CHB 患者为时尚短, 部分研究提示 TDF 在欧美与亚裔人群存在疗效差异^[42]。因此, 需进一步积累 TDF 用于中国患者的耐药、安全性等数据。本共识形成的推荐意见基于现有资料以及与会专家观点, 随着相关证据的积累, 我们还会对相关内容进行更新。

专家委员会名单(按姓氏拼音排序): 成军、段军民、侯春生、李宝法、李沧友、柳忠生、路青华、牟壮博、孙瑜、王拱辰、王磊、王者令、谢雯、辛绍杰、邢卉春、徐小元、杨松、于岩岩、袁宏、张长青、张燎云、张明香、张淑芹、张晓葵、张影、张专才、赵彩彦、赵龙凤、郑欢伟

参考文献

- 1 Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. Rating quality of evidence and strength of recommendations: GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations[J]. BMJ, 2008, 36(7650): 924.
- 2 Shiffman RN, Shekelle P, Overhage JM, et al. Standardized reporting of clinical practice guidelines: a proposal from the Conference on Guideline Standardization[J]. Ann Intern Med, 2003, 139(6): 493-498.
- 3 Delaney WE, Ray AS, Yang H, et al. Intracellular metabolism and in vitro activity of tenofovir against hepatitis B virus[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2006, 50(7): 2471-2477.
- 4 Hu CY, Liu YM, Liu Y, et al. Pharmacokinetics and tolerability of tenofovir disoproxil fumarate 300 mg once daily: an open-label, single- and multiple-dose study in healthy chinese subjects[J]. Clin Ther, 2013, 35(12): 1884-1889.
- 5 Langness JA, Hindman JT, Johnson SC, et al. The frequency of

- adjusted renal dosing of tenofovir DF and its effects on patient outcomes[J]. *J Pharm Pract*,2013,26(4):397-400.
- 6 Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B[J]. *N Engl J Med Overseas Ed*,2008,359(23):2442-2455.
- 7 Marcellin P, Gane EJ, Tsai N, et al. Seven years of treatment with tenofovir DF for chronic hepatitis B virus infection is safe and well tolerated and associated with sustained virological, biochemical and serological responses with no detectable resistance[J]. *Hepatology*,2013,58(S):649A.
- 8 Hou JL, Gao ZL, Xie Q, et al. Continued use of tenofovir disoproxil fumarate monotherapy or switching from adefovir dipivoxil results in potent viral suppression and a favorable safety profile in Chinese patients with chronic hepatitis B[J]. *Hepatol Int*,2014,8(S):S147.
- 9 Gordon SC, Krastev Z, Horban A, et al. Efficacy of tenofovir disoproxil fumarate at 240 weeks in patients with chronic hepatitis B with high baseline viral load[J]. *Hepatology*,2013,58(2):505-513.
- 10 Keefe EB, Dieterich DT, Han SH, et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: 2008 update[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*,2008,6(12):1315-1341.
- 11 Heathcote EJ, Marcellin P, Buti M, et al. Three-year efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate treatment for chronic hepatitis B[J]. *Gastroenterology*,2011,140(1):132-143.
- 12 Marcellin P, Gane E, Buti M, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study[J]. *Lancet*,2013,381(9865):468-475.
- 13 Manns M, Jeffers L, Dalekos G, et al. The antiviral response to tenofovir disoproxil fumarate (TDF) is comparable in lamivudine (LAM)-naïve and LAM-experienced subjects treated for chronic hepatitis B (CHB)[J]. *J Hepatol*,2008,43(S):439A.
- 14 Lee CI, Kwon SY, Kim JH, et al. Efficacy and safety of tenofovir-based rescue therapy for chronic hepatitis B patients with previous nucleos(t)ide treatment failure[J]. *Gut Liver*,2014,8(1):64-69.
- 15 Keskin O, Ormeci AC, Baran B, et al. Efficacy of tenofovir in adefovir-experienced patients compared to treatment-naïve patients with chronic hepatitis B[J]. *Antivir Ther*,2014. [Epub ahead of print].
- 16 Peters MG, Andersen J, Lynch P, et al. Randomized controlled study of tenofovir and adefovir in chronic hepatitis B virus and HIV infection: ACTG A5127[J]. *Hepatology*,2006,44(5):1110-1116.
- 17 Diamanti A, Sartorelli MR, Alterio A, et al. Successful tenofovir treatment for fulminant hepatitis B infection in an infant[J]. *Pediatr Infect Dis J*,2011,30(10):912-914.
- 18 Murray KF, Szenborn L, Wysocki J, et al. Randomized, placebo-controlled trial of tenofovir disoproxil fumarate in adolescents with chronic hepatitis B[J]. *Hepatology*,2012,56(6):2018-2026.
- 19 The apregistry 2014 report[EB/OL]. http://www.apregistry.com/forms/interim_report.pdf.
- 20 Greenup AJ, Tan PK, Nguyen V, et al. Efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate in pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus[J]. *J Hepatol*,2014,61(3):502-507.
- 21 Lambert-Niclot S, Poirot C, Tubiana R, et al. Effect of antiretroviral drugs on the quality of semen[J]. *J Med Virol*,2011,83(8):1391-1394.
- 22 Tanaka T, Renner EL, Selzner N, et al. One year of hepatitis B immunoglobulin plus tenofovir therapy is safe and effective in preventing recurrent hepatitis B post-liver transplantation[J]. *Can J Gastroenterol & Hepatol*,2014,28(1):41-44.
- 23 Teperman LW, Poordad F, Bzowej N, et al. Randomized trial of emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate after hepatitis B immunoglobulin withdrawal after liver transplantation[J]. *Liver Transpl*,2013,19(6):594-601.
- 24 Singal AK, Fontana RJ. Meta-analysis: oral anti-viral agents in adults with decompensated hepatitis B virus cirrhosis[J]. *Aliment Pharmacol Ther*,2012,35(6):674-689.
- 25 Liaw YF, Sheen IS, Lee CM, et al. Tenofovir disoproxil fumarate (TDF), emtricitabine/TDF, and entecavir in patients with decompensated chronic hepatitis B liver disease[J]. *Hepatology*,2011,53(1):62-72.
- 26 Xie F, Yan L, Lu J, et al. Effects of nucleoside analogue on patients with chronic hepatitis B-associated liver failure: meta-analysis[J]. *PLoS One*,2013,8(1):e54773.
- 27 Garg H, Sarin SK, Kumar M, et al. Tenofovir improves the outcome in patients with spontaneous reactivation of hepatitis B presenting as acute-on-chronic liver failure[J]. *Hepatology*,2011,53(3):774-780.
- 28 中华医学会肝病学会分会肝病学组. HBV/HCV相关性肝细胞癌抗病毒治疗专家建议[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版,2012,6(6):651-655.
- 29 Wu CY, Chen YJ, Ho HJ, et al. Association between nucleoside analogues and risk of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma recurrence following liver resection[J]. *JAMA*,2012,308(18):1906-1913.
- 30 Lao XM, Luo G, Ye LT, et al. Effects of antiviral therapy on hepatitis b virus reactivation and liver function after resection or chemoembolization for hepatocellular carcinoma[J]. *Liver Int*,2013,33(4):595-604.
- 31 Cholongitas E, Tziomalos K, Pipili C. Management of patients with hepatitis B in special populations[J]. *World J Gastroenterol*,2015,21(6):1738-1748.
- 32 Rago A, Lichtner M, Mecarocci S, et al. Antiviral treatment including entecavir plus tenofovir disoproxil fumarate for HBV reactivation following a rituximab-based regimen[J]. *Antivir Ther*,2010,15(6):929-932.
- 33 Milazzo L, Corbellino M, Foschi A, et al. Late onset of hepatitis B virus reactivation following hematopoietic stem cell transplantation: successful treatment with combined entecavir plus tenofovir therapy[J]. *Transpl Infect Dis*,2012,14(1):95-98.
- 34 Feeney SA, McCaughey C, Watt AP, et al. Reactivation of occult hepatitis B virus infection following cytotoxic lymphoma therapy in an anti-HBc negative patient[J]. *J Med Virol*,2013,85(4):597-601.
- 35 European Association For The Study of The Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection[J]. *J Hepatol*,2012,57(1):167-185.
- 36 中华医学会肝病学会分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南[J]. 中华肝脏病杂志,2010,19(1):13-24.
- 37 Liaw YF, Kao JH, Piratvisuth T, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update[J]. *Hepatol Int*,2012,6(3):531-561.
- 38 Dupouey J, Gerolami R, Solas C, et al. Hepatitis B virus variant with the a194t substitution within reverse transcriptase before and under adefovir and tenofovir therapy[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*,2012,36(2):e26-e28.
- 39 Amini-Bavil-Olyae S, Herbers U, Sheldon J, et al. The rtA194T polymerase mutation impacts viral replication and susceptibility to tenofovir in hepatitis B e antigen-positive and hepatitis B e antigen-negative hepatitis B virus strains[J]. *Hepatology*,2009,49(4):1158-1165.
- 40 Gracey DM, Snelling P, McKenzie P, et al. Tenofovir-associated Fanconi syndrome in patients with chronic hepatitis B mono-infection[J]. *Antivir Ther*,2013,18(7):945-948.
- 41 Hwang HS, Park CW, Song MJ. Tenofovir-associated Fanconi syndrome and nephrotic syndrome in a patient with chronic hepatitis B mono-infection[J]. *Hepatology*,2015. [Epub ahead of print].
- 42 Jo K, Dodge JL, Wadley A, et al. HBeAg seroconversion is lower in asian versus non-asian patients during treatment of chronic hepatitis B with tenofovir or entecavir[J]. *Hepatology*,2013,58(4S):669A.

(收稿日期: 2015-01-27)

(本文编辑: 孙荣华)

替诺福韦酯治疗慢性HBV感染临床应用专家委员会. 替诺福韦酯治疗慢性HBV感染临床应用专家共识[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2015, 9(1): 120-125.