

防治指南

2014 年美国胃肠病学学会指南:免疫抑制剂治疗过程中
HBV 再激活的预防及治疗

汤善宏 译, 曾维政, 蒋明德 审校
(成都军区总医院 消化内科, 成都 610083)

关键词: 肝炎病毒, 乙型; 免疫抑制剂; 美国; 指南

中图分类号: R512.62

文献标志码: B

文章编号: 1001-5256(2015)04-0483-03

American Gastroenterological Association Institute guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus re-activation during immunosuppressive drug therapy

TANG Shanhong, ZENG Weizheng, JIANG Mingde. (Department of Gastroenterology, General Hospital of Chengdu Army Region, Chengdu 610083, China)

Key words: hepatitis B virus; immunosuppressive agents; United States; guidelines

本指南旨在转述美国胃肠病学学会(AGA)关于免疫抑制应用患者 HBV 再激活的预防及治疗策略,由临床实践和质量管理委员会(美国临床实践指南委员会)编制,并得到 AGA 理事会授权。

本指南是由 AGA 参考一份已发表指南的相关流程制订的^[1]。简而言之,本指南中包括了对推荐等级的评估、制订与评价方法(GRADE)^[2]以及医学研究机构的最佳临床实践^[3]。按照 GRADE 方法的要求,准备及收集指南相关的文献资料,并对这些资料的价值进行专业审查^[4]。本指南中推荐强度及证据质量分级参考表 1。

表 1 推荐强度及证据质量分级

推荐强度	证据质量
强	明确显示干预措施利大于弊或弊大于利
弱	利弊不确定或无论质量高低的证据均显示利弊相关
高	未来研究几乎不可能改变现有疗效评价结果的可信度
中	未来研究可能对现有疗效评估有重要影响,可能改变评价结果的可信度
低	未来研究很可能对现有疗效评估有重要影响,改变评估结果可信度的可能性较大
极低	任何疗效的评估都很不确定

doi:10.3969/j.issn.1001-5256.2015.04.002

收稿日期:2015-03-05;修回日期:2015-03-13。

作者简介:汤善宏(1982-),男,主治医师,博士,主要从事肝病相关基础及临床研究。

通信作者:曾维政,电子信箱:zengweizheng@163.com。

在免疫抑制剂使用过程中,HBV 再激活的发病率与病死率均非常高,是目前公认可预防的不良结果。虽然众多文献中关于 HBV 再激活定义不尽相同,但大家均致力于防止肝功能失代偿或急性肝衰竭事件发生。对于免疫抑制剂使用患者,血清因子表达谱可提示 HBV 感染或恢复,以及 HBV 再激活的风险,但对于不同免疫抑制剂,这些表达谱存在差别。HBV 再激活的若干因素仍不清楚,比如哪些人群需要接受预防性 HBV 治疗?哪类抗病毒药物最佳?用药时间?如何监控未接受预防性治疗的高危患者?该技术审评和指南可为研究人员及临床执业者在 HBV 再激活领域提供帮助。本指南未关注慢性 HBV 感染爆发性肝炎、合并人类免疫缺陷病毒(HIV)感染的 HBV 再激活及实体器官移植或造血干细胞移植等问题。

1 对于将使用免疫抑制剂治疗的 HBsAg 阳性患者、HBsAg 阴性/抗-HBc 阳性患者,是否必须接受预防性抗病毒治疗?

综合 5 项有关免疫抑制剂使用者的随机对照研究,共 139 例 HBsAg/抗-HBc 阳性患者接受预防性抗病毒治疗,与 137 例未接受预防性抗病毒治疗患者 HBV 再激活进行补救抗病毒治疗比较,发现接受预防性抗病毒可降低 87% HBV 再激活风险[95% 可信区间(95% CI):70%~94%],以及降低 84% HBV 相关的爆发性肝炎发生(95% CI:58%~94%)。尽管这些差异具有统计学意义,但研究者们同样意识到对于不同的免疫抑制剂治疗可能存在不同的风险梯度。因此免疫抑制剂可被分为低、中、高风险 3 类 HBV 再激活药物。

1.1 高风险免疫抑制剂被定义为以下类型(患者 HBV 再激活率预期 >10%)

(1) HBsAg 阳性/抗-HBc 阳性,或 HBsAg 阴性/抗-HBc 阳性患者使用 B 淋巴细胞活性抑制剂(如利妥昔单抗或奥法

木单抗)；

(2) HBsAg 阳性/抗-HBc 阳性患者使用蒽环霉素衍生物(如阿霉素、表阿霉素等)治疗；

(3) HBsAg 阳性/抗-HBc 阳性患者使用 ≥ 4 周的中等剂量激素(强的松, 10~20 mg/d 或相当剂量激素)、或高剂量激素(强的松, >20 mg/d 或相当剂量激素)。

AGA 推荐高风险患者接受预防性抗病毒来预防HBV再激活(推荐强度:强;证据质量:中等)

评论:抗病毒治疗需至少维持至结束免疫抑制剂治疗后6个月(对使用B淋巴细胞活性抑制剂患者至少为12个月)。

1.2 中风险免疫抑制剂被定义为以下类型(患者HBV再激活率预期1%~10%)

(1) HBsAg 阳性/抗-HBc 阳性,或 HBsAg 阴性/抗-HBc 阳性使用肿瘤坏死因子(TNF) α 抑制剂(如依那西普、阿达木单抗、赛妥珠单抗、英夫利昔单抗)；

(2) HBsAg 阳性/抗-HBc 阳性,或 HBsAg 阴性/抗-HBc 阳性患者接受细胞因子或整合酶抑制剂治疗(如阿贝西普、优特克单抗、那他珠单抗、维多珠单抗)；

(3) HBsAg 阳性/抗-HBc 阳性,或 HBsAg 阴性/抗-HBc 阳性患者使用酪氨酸激酶抑制剂(如伊马替尼、尼罗替尼)；

(4) HBsAg 阳性/抗-HBc 阳性患者使用 ≥ 4 周的低剂量激素(强的松, <10 mg/d 或相当剂量激素)；

(5) HBsAg 阴性/抗-HBc 阳性患者使用 ≥ 4 周的中等剂量激素(强的松, 10~20 mg/d 或相当剂量激素),或高剂量激素(强的松, >20 mg/d 或相当剂量激素)；

(6) HBsAg 阴性/抗-HBc 阳性患者使用蒽环类衍生物(如阿霉素、表柔比星)。

AGA 建议对于以上中风险患者使用抗病毒预防治疗(推荐强度:弱;证据质量:中等)。

评论:抗病毒治疗需维持至结束免疫抑制剂治疗后6个月,对于综合抗病毒及耐药代价考虑患者(尤其是HBsAg阴性)选择不进行预防性抗病毒更为合理。

1.3 低风险免疫抑制剂被定义为以下类型(患者HBV再激活率预期<1%)

(1) HBsAg 阳性/抗-HBc 阳性,或 HBsAg 阴性/抗-HBc 阳性患者使用传统免疫抑制剂(如硫唑嘌呤、6-巯基嘌呤、甲氨蝶呤)；

(2) HBsAg 阳性/抗-HBc 阳性,或 HBsAg 阴性/抗-HBc 阳性患者使用关节内糖皮质激素；

(3) HBsAg 阳性/抗-HBc 阳性,或 HBsAg 阴性/抗-HBc 阳性患者口服任何剂量糖皮质激素时间 ≤ 1 周；

(4) HBsAg 阴性/抗-HBc 阳性患者使用 ≥ 4 周低剂量激素(强的松, <10 mg/d 或相当剂量激素)。

AGA 建议对低风险HBV再激活患者不常规使用预防性抗病毒治疗(推荐强度:弱;证据强度:中等)。

2 抗-HBs的存在是否增加HBsAg阴性、抗-HBc阳性患者对HBV再激活的抵抗能力？

抗-HBs阳性具有对抗HBV再激活的作用,在研究中超过2/3的抗-HBc阳性患者可检测到抗-HBs,这些患者HBV再激活率为4.3%,仅稍微低于所有抗-HBc阳性患者。由于相关研究纳入样本量小,尚无法得出抗-HBs滴度水平高低是否与重症肝炎发生可能性相关的结论。抗-HBs滴度及其水平对于HBV再激活的作用研究尚不深入。由于缺乏权威的关于抗-HBs滴度对HBV再激活保护作用的研究,因此抗-HBs滴度目前尚不能作为是否推荐预防性抗病毒治疗的指标。

AGA 建议不采用抗-HBs滴度作为各类风险患者预防性抗病毒指标(推荐强度:弱;证据质量:极低)。

3 对于预防性抗病毒治疗,第三代核苷和核苷酸类药物的作用是否优于第一或第二代？

拉米夫定抗病毒存在高耐药性,特别是对于使用超过1年的患者,在非免疫缺陷患者1年的耐药率约为20%,2年耐药率达到30%,对于使用免疫抑制剂治疗的患者其耐药率会更高。一项单中心随机对照研究发现,与拉米夫定相比,使用恩替卡韦作为预防性抗病毒治疗的患者其HBV再激活率、爆发性肝炎发生率较低。

AGA 建议使用免疫抑制剂的患者接受具有比拉米夫定更高耐药屏障的预防性抗病毒药物治疗(推荐强度:弱;证据质量:中等)。

评论:根据各地区综合抗病毒治疗成本、抗病毒价值、以及耐药发生影响因素(尤其是对于HBV载量低于下限,或预期预防性抗病毒时间 ≤ 6 个月),更为合理地选择低价抗病毒药物,而非价格较高的高耐药屏障抗HBV药物。

4 预防性抗病毒过程中需要监测HBV DNA水平来评估治疗效果吗？

在使用免疫抑制剂过程中监测HBV DNA水平可以早期发现并及时治疗HBV再激活,可减少肝损害及提高患者临床结果,这与接受预防性抗病毒患者相一致。与免疫抑制剂使用过程中因HBV再激活后才开始抗病毒治疗相比,预防性抗病毒治疗患者发生HBV再激活率相当低。但是,大多数这方面的研究报道质量较低,HBV再激活定义不一致,ALT水平升高程度、再激活相关死亡等结果均不一致;另外,对于HBV DNA监测时间规律及定量方法也不一致,二者均可影响HBV再激活被发现的时机,影响该类研究的可信度。总之,目前发表的数据尚不能确定最佳的HBV DNA监测间隔来选择最佳抗病毒时机。

AGA 没有推荐以HBV DNA监测来补救性抗病毒治疗,从而代替预防性抗病毒治疗的方案(无推荐-证据不足)。

5 对于已出现HBV再激活的患者,第三代核苷和核苷酸类药物的预防性抗病毒疗效优于第一或第二代吗？

使用免疫抑制剂过程中发生HBV再激活,目前尚无直接比较第三代核苷和核苷酸类药物与第一或第二代抗病毒药物

疗效的研究。但有 7 项随机对照研究表明非免疫缺陷 HBV 患者中,相对于拉米夫定,使用第三代核苷和核苷酸类药物的病毒耐药发生率显著降低。

AGA 推荐使用免疫抑制剂过程中发生 HBV 再激活的患者应用高耐药屏障抗病毒药物治疗(推荐强度:强;证据质量:中等)。

6 对于需要长期使用免疫抑制剂的患者,治疗前需要常规筛查 HBV 吗?

有关 HBV 筛查对使用免疫抑制剂患者影响的相关研究数量有限。在 HBV 高发地区,有必要对非霍奇金淋巴瘤患者准备接受利妥昔单抗治疗,以及乳腺癌患者接受辅助化疗前接受 HBV 筛查。另外一项研究显示,综合考虑检测成本、假阳性以及新发现 HBV 感染对患者潜在个人感情与经济影响等因素,在 HBV 感染率低于 0.3% 地区的患者使用免疫抑制剂前进行 HBV 筛查也是值得的。相反,对于将要使用免疫抑制剂合并 HBV 感染的患者,用药前检测 HBV 相关指标对于指导预防性抗病毒治疗是非常有益的,可以减少 HBV 再激活率,降低相关发病率与病死率。

AGA 推荐使用中等及高风险免疫抑制剂前筛查 HBV (HBsAg 与抗-HBc,如果阳性则进一步检测 HBV DNA)(推荐强度:强;证据质量:中等);对于使用低风险免疫抑制剂药物治疗前可不常规筛查 HBV(推荐强度:弱;证据质量:中等)。

评论:对于慢性 HBV 感染率超过 2% 的地区,美国疾病控制和预防中心、美国预防服务工作组均建议在使用免疫抑制剂治疗前进行 HBV 筛查。

7 总结

HBV 再激活因其高发病率与病死率越来越被重视,对于此类患者的管理包括筛选高危人群、根据 HBV 血清学情况及免疫抑制剂类型对患者风险分级,以及慎重考虑预防药物的选择。本指南对该类人群筛选、根据风险程度选择预防性抗病毒,以及

合理选药提供推荐意见。尽管目前在该领域有大量论文发表,但由于数据质量较差,对于推荐意见指导意义不大。但是仍有较强证据支持具有高风险 HBV 再激活的患者应接受预防性抗病毒治疗,但对于如何检测 HBV DNA 尚无最佳方案。

在认识到以上问题或其他缺陷,充分回顾分析大量高质量文献的基础上,推荐意见总结了 HBV 再激活的预防与治疗方案。阅读本指南,结合相关检测,将有助于使接受免疫抑制剂治疗的存在 HBV 再激活风险的患者作出合理有效的选择。

[本文首次发表于:Gastroenterology, 2015, 148(1): 215 - 219]

参考文献:

- [1] American Gastroenterological Association. AGA Institute clinical practice guideline development process[EB/OL]. 2013 - 01. <http://www.gastro.org/practice/medical-position-statements/aga-institute-clinical-practice-guideline-development-process>.
- [2] SULTAN S, FALCK -YTTER Y, INADOMI JM. The AGA Institute process for developing clinical practice guidelines part one; grading the evidence[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2013, 11(4): 329 - 332.
- [3] Institute of Medicine. Clinical practice guidelines we can trust [M]. Washington, DC: Institute of Medicine, 2011.
- [4] PERRILLO RP, GISH R, FALCK -YTTER YT. American Gastroenterological Association Institute technical review on prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy [J]. Gastroenterology, 2015, 148(1): 221 - 244.

引证本文:TANG SH, ZENG WZ, JIANG MD. American Gastroenterological Association Institute guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy[J]. J Clin Hepatol, 2015, 31(4): 483 - 485. (in Chinese)

汤善宏,曾维政,蒋明德. 2014 年美国胃肠病学学会指南:免疫抑制剂治疗过程中 HBV 再激活的预防及治疗[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(4): 483 - 485.

(本文编辑:葛俊)

· 消息 ·

《临床肝胆病杂志》对编委、审稿专家稿件免收审稿费

自 2010 年以来,《临床肝胆病杂志》先后被俄罗斯《文摘杂志》(AJ)、美国《化学文摘》(CA)、美国《剑桥科学文摘》(CSA)、波兰《哥白尼索引》(IC)、英国《农业与生物科学研究文摘》(CABA)、英国《公共健康研究数据库》(GH)、美国《史蒂芬斯全文数据库》(EBSCOhost)、瑞典《期刊开放获取指南》(DOAJ)、瑞士《世界卫生组织 HINARI 数据库》、美国《乌利希期刊指南(网络版)》(Ulrichsweb)、台湾《中文电子期刊服务数据库(CEPS)》等 11 个海外数据库收录。

本刊来稿量、被引频次和影响因子稳步递增,在肝胆胰学术领域的影响力日益增强。这些成绩的取得包含了各位编委和审稿专家倾注的大量心血:为期刊发展献计献策;积极组稿、荐稿、审稿,亲自撰写优秀文章惠赐本刊。为了表达我们的敬意和感谢,《临床肝胆病杂志》对编委、审稿专家的稿件免收审稿费,通过绿色通道第一时间送审,并优先发表。

《临床肝胆病杂志》编辑部
2015 年 4 月 20 日