

恩替卡韦临床应用专家共识: 2014年更新

恩替卡韦临床应用专家委员会

恩替卡韦(ETV)是当前慢性乙型肝炎(CHB)患者抗病毒治疗的一线药物之一。2005年美国食品与药品管理局与中国国家食品药品监督管理局相继批准ETV用于CHB治疗。为规范与优化ETV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)》编辑部曾于2009年邀请国内部分感染病学与肝病专家召开了ETV临床应用专家研讨会,讨论形成了《2009年恩替卡韦临床应用专家共识》。该共识对于规范我国ETV临床应用起到一定促进作用。近5年来,ETV应用不断推广且临床资料不断积累,为此,《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)》编辑部再次邀请国内相关专家,对ETV相关数据进行汇总讨论,形成《恩替卡韦临床应用专家共识:2014年更新》,供临床医生参考。

研讨会数据来源包括:①Pubmed截止至2013年10月关于ETV的文献;②中文数据库中关于ETV的文献;③AASLD、EASL和APASL截止至2013年年会的会议摘要;④专家的个人经验与意见。相应证据及推荐等级见表1。

1 ETV药代动力学

ETV为环戊酰鸟苷类似物,在体内转化为三磷酸盐活性成分,从3个环节抑制HBV复制:HBV聚合酶的启动、前基因组RNA逆转录为负链DNA以及HBV DNA正链的合成^[2]。ETV经口服后,可迅速吸收,约0.5~1.5小时后达到血浆峰浓度,生物利用度>70%。进食标准高脂餐或低脂餐的同时口服0.5 mg ETV会导致药物吸收的轻微延迟,因此应空腹服用ETV(服药前后2小时不应进食)^[3]。

ETV经肾脏排泄。药代动力学研究表明,ETV清除率随内生肌酐清除率(Ccr)降低而下降。Ccr < 50 ml/min的患

者需参照药品说明书相应调整用量或用药间隔。如选择调整给药间隔,可参照表2。另外,ETV在肝功能失代偿患者与健康对照人群的药代动力学相似,因此肝功能失代偿患者无需因药代动力学原因调整ETV用药方案。

推荐意见1: ETV需空腹给药,可以建议患者睡前空腹2小时后服用。肝功能失代偿患者无需调整给药方案。肾功能不全患者可以根据Ccr调整给药间隔(A1)。

表2 肾功能不全患者ETV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, 每日1次
30 ≤ Ccr < 50	常规剂量, 每2日1次
10 ≤ Ccr < 30	常规剂量, 每3日1次
Ccr < 10或血液透析*或持续性不卧床腹膜透析患者	常规剂量, 每5~7日1次

注: *需在血液透析后给药

2 ETV用于各种慢性HBV感染者的治疗

2.1 ETV用于核苷(酸)类似物(NAs)初治的CHB患者

2.1.1 ETV治疗CHB患者的全球注册临床研究及随访研究结果

(1)ETV治疗HBeAg阳性CHB患者: ETV治疗HBeAg阳性CHB患者的全球注册研究以及随访结果表明:① ETV治疗48周: HBV DNA < 300拷贝/ml比率、丙氨酸氨基转移酶(ALT)复常率、肝组织学改善率与HBeAg血清学转换率分别为67%、68%、72%与21%^[3];② ETV治疗96周累计HBV DNA < 300拷贝/ml比率、ALT复常率与HBeAg血清学转换率分别为80%、87%与31%^[4];③ ETV治疗144周累计HBV DNA < 300拷贝/ml的比率、ALT复常率与HBeAg血清学转换率分别为82%、90%与39%^[5];④ 146例HBeAg阳性患者随访至240周,累计HBV DNA < 300拷贝/ml的比率与ALT复

表1 循证医学证据与推荐等级(参照GRADE系统^[1])

证据等级	等级说明
高质量(A)	未来研究几乎不可能改变我们当前对于疗效等的评价
中等质量(B)	未来研究有可能对于我们对疗效等的评价产生影响并有可能改变当前的评价
低或极低质量(C)	未来研究很有可能改变我们对于疗效的评定,不是对于疗效等的确切估计
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等,更倾向于较低等级的推荐

注:共识引用临床数据中的马来酸ETV由正大天晴药业集团股份有限公司生产

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2014.01.019

常率分别为94%与80%^[6]。

(2)ETV治疗HBeAg阴性CHB患者: ETV治疗HBeAg阴性CHB患者的全球注册研究以及随访结果: ①ETV治疗48周^[7]: HBV DNA < 300拷贝/ml比率、ALT复常率与肝组织学改善率分别为90%、78%与70%; ②ETV治疗96周累计HBV DNA < 300拷贝/ml比率与ALT复常率分别为94%与89%^[8]; ③停药后复发而再次接受ETV治疗3年, HBV DNA < 300拷贝/ml的比率为95%^[9]。

2.1.2 ETV治疗中国CHB患者的研究 ETV治疗中国CHB患者III期临床研究结果^[10] ①ETV治疗48周: HBV DNA < 300拷贝/ml比率、ALT复常率以及HBeAg阳性患者HBeAg血清学转换率分别为76%、90%与18%; ②ETV治疗96周累计HBV DNA < 300拷贝/ml比率、ALT复常率以及HBeAg阳性患者HBeAg血清学转换率分别为79%、96%与21%^[11]; ③部分疗效欠佳患者共160例纳入长期随访研究, 随访至144周HBV DNA < 300拷贝/ml患者的比率与ALT复常率分别为89%与86%^[12]。

马来酸ETV对照ETV治疗中国CHB患者的III期注册临床试验结果: HBeAg(+)患者应用马来酸ETV治疗48周^[13] HBV DNA < 300/ml比率、ALT复常率以及e抗原血清学转换率分别为45%、83%与10%; 治疗96周上述各指标分别为66%、86%与12%; HBeAg(-)患者应用马来酸ETV治疗48周^[14] HBV DNA < 300拷贝/ml比率与ALT复常率分别为94%与84%; 治疗96周时分别为97%与90%。该研究结果表明马来酸ETV与ETV治疗中国CHB患者的疗效及安全性相似。

2.1.3 ETV用于NAs初治患者的耐药情况 ETV基因型耐药须在HBV反转录酶区rtM204V/I ± rtL180M变异基础上再联合rtI169、rtT184、rtS202或rtM250等4个位点中至少1个位点的氨基酸改变方能构成。ETV治疗NAs初治的CHB患者第1、2、3、4与5年的累计基因型耐药发生率分别为0.2%、0.5%、1.2%、1.2%与1.2%^[15]。日本一项连续3年ETV治疗NAs初治CHB患者研究显示累计基因型耐药发生率为1.7%^[16]。马来酸ETV治疗中国大陆CHB患者第1、2与3年的累计基因型耐药发生率分别为0%、0.46%与3.8%^[17]。

基于以上研究, ETV用于CHB患者初始治疗可强效抑制HBV且耐药发生率低。国内外CHB相关指南均将其列入初治CHB患者的一线治疗药物之一。参照我国及亚太CHB指南^[18,19], ETV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 $\geq G_2$, 或纤维化 $\geq S_2$ 。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 > ULN且年龄 > 40岁者, 应进行抗病毒治疗; ②对ALT持续正常但年龄较大者(> 40岁)应密切随访, 最好进行肝组织活检; 如果肝组织学显示Knodell HAI ≥ 4 , 或炎症坏死 $\geq G_2$, 或纤维化 $\geq S_2$, 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

活检, 必要时给予抗病毒治疗。

参照我国及亚太CHB指南^[18,19], ETV治疗HBeAg阳性CHB患者, 如患者HBV DNA低于检测下限、ALT复常且发生HBeAg血清学转换, 再巩固治疗至少1年(经过至少2次复查, 每次间隔6个月)仍保持不变且总疗程至少已达2年者, 可考虑停药。但考虑到按此标准停药患者有相当比率患者出现复发, 与会专家建议应尽可能延长疗程以减少复发。

对于HBeAg阴性CHB患者, ETV治疗达到HBV DNA低于检测下限且ALT复常后, 至少巩固治疗1年半(经过至少3次复查, 每次间隔6个月)仍保持不变、且总疗程至少已达2年半者, 可考虑停药。同样考虑到按此标准停药患者有相当比率患者出现复发, 与会专家强烈建议尽可能延长疗程以减少复发。

推荐意见2: ETV可作为符合抗病毒治疗指征的CHB初治患者的首选药物之一(A1), ETV抗病毒治疗应严格把握适应证。HBeAg阳性与阴性CHB患者均建议其尽可能延长疗程以减少复发(B1)。

2.2 ETV用于NAs经治的CHB患者

2.2.1 ETV治疗拉米夫定(LAM)与替比夫定(LdT)经治的CHB患者 全球注册的ETV随机对照III期研究中, LAM失效的HBeAg阳性患者换用ETV治疗48周虽有部分患者发生病毒学应答^[20], 但对持续接受ETV治疗的CHB患者长期耐药监测表明LAM失效患者发生基因型ETV耐药的累计概率第1年至第6年分别为6%、15%、36%、47%、51%与57%, 这一概率显著高于初治患者的耐药情况^[21]。基于此, 不推荐ETV单药用于LAM经治患者的抗病毒治疗。对于LdT失效患者, 虽相关证据尚不充分, 考虑到其耐药位点与LAM类似, 同样不推荐ETV单药用于LdT经治患者的抗病毒治疗。

Heo等研究表明, LAM耐药的HBeAg阳性CHB患者分别采用LAM + 阿德福韦酯(ADV)方案与ETV + ADV方案进行挽救治疗96周, ETV + ADV组患者HBV DNA载量平均下降5.06 log拷贝/ml, 而LAM + ADV组患者平均下降4.49 log拷贝/ml。ETV + ADV组患者HBV DNA < 50 IU/ml的比率显著高于LAM + ADV组(43.5% vs 28.5%, $P = 0.0095$)。基于此, 对于LAM耐药患者, ETV + ADV挽救治疗方案优于LAM + ADV方案。

推荐意见3: ETV治疗LAM经治CHB患者的耐药发生率较高, 一般不推荐ETV单药用于LAM经治患者的抗病毒治疗(B1), LAM耐药患者采用ETV + ADV挽救治疗疗效优于LAM + ADV(B2)。对于LdT失效患者, 考虑到其耐药位点与LAM类似, 其应用ETV挽救治疗的方案可参考LAM经治患者(C2)。

2.2.2 ETV用于ADV经治的CHB患者 ADV应答欠佳(包括应答不佳、停药后复发及ADV耐药)患者换用ETV治疗可有效抑制其HBV DNA载量^[22,23]。Leung等^[22]研究表明, ADV应答不佳或停药后复发者换用ETV治疗, 50%(8/16)和89%(8/9)患者在换用ETV后第24和48周实现HBV DNA < 300拷贝/ml。Nguyen等^[23]研究表明, 72例ADV部分应答者换用ETV治疗6、12、18和24个月后病毒学应答率分别为63%、68%、

72%和78%。Zoutendijk等^[24]研究表明既往接受ADV治疗者应用ETV治疗,无论患者是否存在ADV耐药,88%患者在12~46个月随访期内获得病毒学应答。因此ADV初治疗效欠佳者可考虑换用ETV作为后续治疗方案;LAM经治且ADV疗效不理想者可考虑ETV + ADV方案进行治疗。

推荐意见4: ADV初治疗效欠佳者,包括应答不佳患者、停药后复发患者以及ADV耐药患者,可考虑换用ETV作为后续治疗方案(B1);LAM经治且对于当前ADV疗效不理想患者,可考虑ETV + ADV方案进行治疗(C2)。

2.3 ETV用于特殊慢性HBV感染者的治疗

2.3.1 ETV治疗乙型肝炎肝硬化患者 乙型肝炎肝硬化患者(包括代偿期与失代偿期患者)只要检测到HBV DNA,无论ALT水平高低均应考虑抗病毒治疗,多数患者需长疗程甚至终生治疗。因ETV抑制HBV作用强且耐药发生率低,此类患者应将ETV作为一线抗病毒治疗药物之一^[15,18,19]。ETV用于肝硬化患者不仅可有效抑制患者HBV,改善患者肝功能;还可延缓并逆转肝硬化,降低肝硬化并发症及肝细胞癌发生率,改善患者预后^[25-27]。Chang等^[25]报道10例重度肝纤维化/肝硬化患者长期应用ETV抗病毒治疗(平均6年),患者肝纤维化均较基线改善(Ishak纤维化评分下降 ≥ 1 分)。其中4例基线肝组织学证实为肝硬化患者再次行肝组织活检均恢复至轻度肝纤维化水平。Su等^[27]报道621例台湾乙型肝炎肝硬化患者应用ETV抗病毒治疗的长期随访队列研究初步结果表明,与未抗病毒治疗的历史队列比较,ETV治疗2.7年可使代偿期肝硬化患者发生肝细胞癌的风险降低59%。

推荐意见5: 代偿期与失代偿期的乙型肝炎肝硬化患者,只要HBV DNA可检测出,均应考虑抗病毒治疗;其中多数患者需要长疗程甚至终生治疗。因ETV抑制HBV作用强且耐药发生率低的特点,此类患者应将ETV作为一线抗病毒治疗药物之一(A1)。

2.3.2 ETV治疗HBV相关性肝细胞癌(HCC)患者 只要可检测到HBV DNA,HBV相关HCC患者均应进行抗病毒治疗。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]。台湾一项大型HCC患者手术切除后肿瘤复发情况的队列随访研究表明,接受NAs抗病毒治疗患者(518例)6年肿瘤复发率显著低于未接受NAs抗病毒治疗者(4051例,20.5% vs 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; $P < 0.001$)^[29]。因ETV抑制HBV作用强且耐药发生率低的特点,应将其作为一线抗病毒治疗药物之一(C1)。

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仍可出现HBV再激活^[30]。此类患者在接受肝动脉化疗栓塞术等治疗前应给予NAs预防HBV再激活。HBsAg阳性的HCC患者在接受肝动脉化疗栓塞术、全身化疗等免疫抑制治疗前,可应用ETV以预防HBV感染再激活。给药时机与疗程可参考下文ETV用于免疫抑制等患者部分^[31]。

推荐意见6: 对于HBV DNA可检测到的HCC患者,

ETV应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,ETV应作为首选药物之一(B1)。

2.3.3 ETV用于HBV相关肝衰竭患者 HBV相关肝衰竭患者只要HBV DNA阳性就应给予抗病毒治疗。ETV抑制HBV DNA作用迅速,应作为此类患者一线治疗药物之一。急性、亚急性肝衰竭患者应用ETV治疗应持续至发生HBsAg血清学转换,慢加急性肝衰竭、慢性肝衰竭患者常需终生用药^[32]。赵红等^[33]报道,HBV相关慢性肝衰竭患者中应用ETV抗病毒治疗能够改善患者肝功能,随访4年ETV治疗组患者随访4年的生存率显著高于对照组(57.1% vs 17.2%, $P < 0.001$),研究过程中未发现ETV相关严重不良反应。ETV可安全应用于HBV相关肝衰竭的治疗并可有效降低HBV DNA水平,改善早、中期肝衰竭患者的预后,提高生存率。晚期肝衰竭患者因残存肝细胞过少、再生能力严重受损,抗病毒治疗难以改善肝衰竭的结局,这部分患者需同时考虑肝移植。需进行肝移植的HBV相关肝衰竭患者,应用ETV进行抗病毒治疗可改善患者病情、提高生存率并可降低肝移植后乙型肝炎复发的风险^[22]。

推荐意见7: HBV相关肝衰竭患者只要HBV DNA阳性即应给予ETV抗病毒治疗。急性与亚急性肝衰竭患者应持续治疗至发生HBsAg血清学转换,慢加急性肝衰竭与慢性肝衰竭患者常需终生用药(B1)。

2.3.4 ETV用于接受免疫抑制剂等治疗的慢性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,因此,所有接受化疗或免疫抑制治疗的患者应进行HBsAg和抗-HBc筛查。HBsAg阳性患者,无论其HBV DNA与ALT水平如何,均应在免疫抑制治疗或肿瘤化疗前应用NAs进行抗病毒治疗。HBsAg阴性、抗-HBc阳性患者,如HBV DNA检测阳性,其治疗与HBsAg阳性患者相似;如HBV DNA为阴性,不论抗-HBs状态如何,应用一般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,一旦出现HBsAg或HBV DNA阳性需尽可能在ALT升高前给予抗病毒治疗。接受作用于机体免疫系统的生物制剂(包括但不限于抗-CD₂₀单克隆抗体与抗TNF- α 抗体等)和糖皮质激素治疗前同样需进行预防性抗病毒治疗^[15,18,19,34]。ETV应作为该类患者首选的预防HBV感染再激活的药物之一,尤其对于高HBV DNA载量、预期疗程比较长或伴明显肝功能失代偿的患者。近年来国内外均有ETV用于接受免疫抑制剂及化疗药物前抗病毒治疗的报道^[34]。应于免疫抑制治疗或化疗前至少2~4周应用ETV,如患者基线HBV DNA $\leq 5 \log_{10}$ 拷贝/ml,可于免疫抑制剂或细胞毒性药物治疗结束后6个月停用预防性治疗;如基线HBV DNA $\geq 5 \log_{10}$ 拷贝/ml,则应持续治疗至达到一般HBV感染者抗病毒治疗的停药标准。

推荐意见8: 患者接受化疗或免疫抑制剂等治疗,应在治疗前进行HBsAg和抗-HBc筛查。ETV应作为HBsAg阳性患者接受化疗或免疫抑制等治疗前预防性抗病毒治疗药

物之一(B1)。ETV须于免疫抑制治疗或化疗前至少2~4周给药,并持续治疗至达到一般患者抗病毒治疗停药标准(B1)。仅抗-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,目前建议尽早应用ETV等药物预防HBV感染的再激活(C2)。

2.3.5 ETV在HBsAg阳性患者肝移植手术前后的应用 HBV感染相关终末期肝病者应在肝移植前应用ETV等抗病毒药物将HBV DNA降至最低水平,一方面可降低患者移植后HBV复发的风险,另一方面可使部分失代偿肝硬化患者病情得到缓解,从而减少等待移植期间死亡,甚至使部分患者不再需要行肝移植。HBV相关终末期肝病者肝移植后还需长期应用抗病毒药物联合乙肝免疫球蛋白(HBIG)以预防HBV感染复发。具有CHB复发危险因素的患者,ETV+HBIG方案较LAM+HBIG方案可显著降低肝移植后HBV再感染^[35]。多项前瞻性和回顾性研究报道ETV在CHB相关肝移植患者中的疗效和安全性^[36-42]。一项单组、开放性、多中心的IIIb期研究中,65例HBsAg阳性终末期肝病者在肝移植后接受了72周ETV治疗,其中64例同时应用HBIG。随访至72周,可纳入分析的61例患者移植后HBsAg均低于检测下限,无HBV DNA再次出现阳性的患者,且ETV联合HBIG预防移植肝HBV再感染的耐受性良好^[42]。

推荐意见9: HBV感染相关终末期肝病者可在肝移植前应用ETV将HBV DNA降至最低水平,以降低患者移植后HBV复发的风险,并可使部分失代偿肝硬化患者病情得到缓解(A1)。同样ETV联合HBIG可用于预防移植肝再感染HBV,治疗无固定疗程,需长期维持治疗(B1)。

2.3.6 ETV用于治疗HBV合并人类免疫缺陷病毒(HIV)感染者 CHB患者应在抗HBV治疗前筛查HIV感染。大多HBV/HIV合并感染者初始即需同时治疗HBV和HIV,应选用同时HBV/HIV均有效的高效抗反转录病毒治疗(HAART)方案,如含TDF+FTC/LAM的治疗方案^[43,44]。若HBV/HIV合并感染者的HAART治疗方案中未包含对HBV有抑制活性的药物,可在HAART治疗充分抑制HIV基础上加用ETV进行抗HBV治疗。在未应用HAART的HBV/HIV感染者中,ETV单药抗HBV治疗可筛选出HIV-1耐药变异,导致HIV-1对LAM与FTC的敏感性降低。因此HBV/HIV合并感染而未进行HAART治疗和近期无需进行HAART治疗的患者,不建议单独应用ETV抗HBV治疗^[15,18,19,43,44]。

推荐意见10: 如HBV/HIV合并感染者的HAART方案中未包含对HBV有抑制活性的药物,可在HAART治疗充分抑制HIV基础上加用ETV进行抗HBV治疗(B1)。HBV/HIV合并感染而未进行HAART治疗和近期无需进行HAART治疗的患者不建议单独应用ETV抗HBV治疗(A1)。

2.3.7 ETV用于儿童患者 ETV应用于16岁以上青少年及成人患者的耐受性良好。一项在CHB患儿中使用ETV的非随机、开放性临床研究的中期结果表明,NA_s初治儿童患者按体重给药ETV(0.015 mg/kg,最大剂量0.5 mg)的药代动力学(PK)数据与接受0.5 mg/日剂量的成人患者相似^[45]。一项对既往抗HBV治疗无应答的5~17岁CHB儿童患者应用

ETV的24周疗效和安全性进行前瞻性评估,结果提示ETV治疗24周后,总人群、HBeAg阳性与HBeAg阴性患者的HBV DNA载量和ALT水平均有下降。第24周时,HBeAg阴性患者的平均血清HBV DNA载量和ALT水平显著低于HBeAg阳性患者。88% HBeAg阴性患者和23% HBeAg阳性患者的HBV DNA低于检测下限。分析期间未出现与ETV治疗相关的不良反应(AEs)^[46]。因此,ETV用于儿童患者的适应证虽尚未获正式批准,但初步研究表明ETV可有效抑制儿童CHB患者的HBV复制,且耐受性良好。年龄>5岁的儿童患者在与家长进行充分沟通并知情同意的情况下,可考虑应用ETV进行抗病毒治疗。

推荐意见11: ETV可有效抑制儿童CHB患者的病毒复制且耐受性良好。年龄>5岁的儿童患者,可在充分知情同意情况下考虑应用ETV进行抗病毒治疗(B2)。

2.3.8 ETV用于妊娠患者 ETV为FDA妊娠C级药物。采用ETV抗病毒治疗期间意外妊娠的患者可考虑酌情换用LAM、LdT或TDF继续抗病毒治疗,不推荐ETV用于阻断HBV感染的母婴垂直传播,同时不推荐服用ETV的母亲进行母乳喂养。

3 ETV治疗的监测随访与耐药管理

3.1 ETV治疗的监测与随访

3.1.1 ETV治疗期间的监测与随访 ETV治疗过程中应对相关指标进行定期监测和随访^[15,18,19]:①生物化学指标:包括ALT等肝功能指标的监测,应在治疗开始后每月1次,连续监测3次,以后随病情改善可每3个月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;③治疗监测应遵循个体化原则,根据患者病情可相应调整。

3.1.2 ETV停药后的随访 ETV抗病毒治疗应慎重停药,延长ETV疗程可减少复发。停药后半年内至少每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^[15,18,19]。

3.2 ETV治疗的耐药管理

3.2.1 ETV耐药的预防^[47] ETV是当前CHB初治患者抗病毒治疗的一线药物之一。在开始ETV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。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,一般不建议LAM治疗失败患者后续选择ETV进行单药抗病毒治疗。

ETV治疗期间应督促患者规范服药、定期随访,尽可能提高患者依从性。如随访发现患者出现病毒学应答不佳或病毒学突破,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基因型耐药检测,并根据检测结果调整治疗方案,以避免随后可能出现的肝炎发作与肝功能失代偿等情况。

推荐意见12: 应用ETV抗HBV治疗,应严格把握抗病毒治疗适应证;在治疗过程中定期监测随访,增加患者依从

性; 治疗依从性好的患者如出现病毒学应答不佳或病毒学突破, 应及时进行基因型耐药检测并给予挽救治疗(A1)。

3.2.2 ETV耐药的处理 ETV为高耐药基因屏障NA。基于现有研究^[48-51], ETV耐药患者建议加用/换用TDF进行抗病毒治疗, 也可考虑加用ADV行挽救治疗; 另外也可考虑换用/加用干扰素作为挽救治疗。

推荐意见13: ETV耐药患者建议加用/换用TDF进行抗病毒治疗(B1), 也可考虑加用AD进行V挽救治疗(B2); 另外也可考虑换用/加用干扰素作为挽救治疗(B2)。

4 ETV长期治疗的安全性

ETV自上市以来, 目前已应用于大量CHB患者, 注册临床试验与临床实践均表明ETV具有良好的安全性与耐受性, 与其他NAs类似, ETV治疗期间应密切监测患者肝功能、HBV DNA、血乳酸、肌酐等指标^[52]。

文中缩写:

ETV: entecavir, 恩替卡韦

CHB: chronic hepatitis B, 慢性乙型肝炎

Ccr: creatinine clearance, 肌酐清除率

NAs: nucleoside analog(ue), 核苷(酸)类似物

ALT: Alanine aminotransferase, 丙氨酸氨基转移酶

ULN: upper limit of normal, 正常值上限

LAM: lamivudine, 拉米夫定

LdT: telbivudine, 替比夫定

ADV: adefovir dipivoxil, 阿德福韦酯

HCC: hepatocellular carcinom, 肝细胞癌

HBIG: HBV immune globulin, 乙肝免疫球蛋白

HIV: Human immunodeficiency virus, 人类免疫缺陷病毒

HAART: highly active antiretroviral therapy, 高效抗逆转录病毒治疗

PK: Pharmacokinetics, 药代动力学

AEs: adverse events, 不良反应

执笔专家: 邢卉春 杨松 程丹颖 李玥

专家委员会(按姓氏拼音排序): 柴广丽、成军、程丹颖、高人焘、侯庆源、金春英、李友生、李钢、吕洪敏、罗光汉、蒲春文、孙万里、谢雯、闫杰、杨松、张慧真、张萍、张文涛、张纵、赵彩彦、赵斗贵、赵耘、甄真、祝英华、邹桂舟

参考文献

- 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*, 2008,336:924.
- Innaimo SF, Seifer M, Bisacchi GS, et al. Identification of BMS-200475 as a potent and selective inhibitor of hepatitis B virus[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1997,41:1444-1448.
- Chang TT, Gish RG, de Man R, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B[J]. *N Engl J Med*, 2006,354:1001-1010.
- Gish RG, Lok AS, Chang TT, et al. Entecavir therapy for up to 96 weeks in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B[J]. *Gastroenterology*, 2007,133:1437-1444.
- Leung N. Recent data on treatment of chronic hepatitis B with nucleos(t)ide analogues[J]. *Hepatol Int*, 2008,2:163-178.
- Chang TT, Lai CL, Kew Yoon S, et al. Entecavir treatment up to 5 years in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B[J]. *Hepatology*, 2010,51:422-430.
- Lai CL, Shouval D, Lok AS, et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B[J]. *N Engl J Med*, 2006,354:1011-1020.
- Shouval D, Akarca US, Hatzis G, et al. Continued virologic and biochemical improvement through 96 weeks of entecavir treatment in HBeAg (-) chronic hepatitis B patients (Study ETV-027)[J]. *J Hepatol*, 2006,44:S21.
- Shouval D, Lai CL, Chang TT, et al. Three years of entecavir (ETV) re-treatment of HBeAg (-) patients who previously discontinued ETV treatment: results from study ETV-901[J]. *Hepatology*, 2008,54:722A.
- Yao GB. Entecavir is a potent anti-HBV drug superior to lamivudine: experience from clinical trials in China[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2007,60:201-205.
- Yao GB, Chen CW, Lu WL, et al. Virologic, serologic, and biochemical outcomes through 2 years of treatment with entecavir and lamivudine in nucleoside-naïve chinese patients with chronic hepatitis B: a randomized, multicenter study[J]. *Hepatol Int*, 2008,2:486-493.
- Yao GB, Xu DZ, Ren H, et al. Three years of continuous treatment with entecavir results in high proportions of chinese nucleoside-naïve patients with undetectable HBV DNA: results from studies ETV-023 and -050[J]. *J Hepatol*, 2009,48:S266-S267.
- Yu YY, Xu JH, Si CW, et al. Entecavir maleate versus baraclude in Chinese patients with HBeAg-positive CHB: results at 48 weeks of a multicenter randomized double-blind clinical trial[R]. The 22rd APASL Meeting, Feb 16-19, 2012, Taiwan.
- 徐京杭, 于岩岩, 斯崇文, 等. 乙型肝炎的随机、双盲、双模拟对照、多中心临床研究48周结果[J]. *中华肝脏病杂志*, 2012,20:512-516.
- European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection[J]. *J Hepatol*, 2012,57:167-185.
- Mochida S, Takaguchi K, Yokosuka O, et al. Long term efficacy, safety and resistance analyses of entecavir (ETV) treatment in Japanese nucleoside-naïve patients with chronic hepatitis B (CHB) [J]. *J Hepatol*, 2008,48:S262.
- Yu YY, Xu JH, Tang H, et al. Entecavir maleate versus entecavir in Chinese patients with HBeAg-Positive chronic hepatitis B: results at 48 and 96 weeks of a randomized double-blind multicenter clinical trial[R]. The 63rd AASLD Meeting, Nov 9-13, 2012, Boston, USA. Poster 417.
- 中华医学会肝病学分会, 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,2010,19:13-24.
- [19] Liaw YF, Kao JH, Piratvisuth T, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of hronic hepatitis B: a 2012 update[J]. *Hepatology*,2012,6:531-561.
- [20] Sherman M, Yurdaydin C, Simsek H, et al. Entecavir therapy for lamivudine-refractory chronic hepatitis B: improved virologic, biochemical and serology outcomes through 96 weeks[J]. *Hepatology*,2008,48:99-108.
- [21] Tenney DJ, Pokorowski KA, Rose RE, et al. Entecavir maintains a high genetic barrier to HBV resistance through 6 years in naïve patients[R]. *Digestive Disease Week (DDW) 2009*,May 30-June 4 2009,Chicago,USA. Poster W1805.
- [22] Leung N, Lai CL, Elion R, et al. Entecavir (ETV) therapy in chronic hepatitis B patients previously treated with adefovir (ADV) with incomplete response on-treatment or relapse off-treatment[R]. 44th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver, April 22-26,2009,Copenhagen,Denmark,Poster 889.
- [23] Nguyen MH, Trinh HN, Do ST, et al. Complete viral suppression (CVS) rates at year 2 in adefovir-experienced chronic hepatitis B (CHB) patients who were switched to entecavir monotherapy: a multicenter study[R]. Poster presented at the 62nd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD),4-8,November 2011,San Francisco,USA.
- [24] Zoutendijk R, Reijnders JGP, Brown A, et al. Entecavir treatment is effective in patients with previous adefovir treatment: results from an international multicenter cohort study[J]. *J Hepatol*,2011,54(S1):S306, abstract 760.
- [25] Chang TT, Liaw YF, Wu SS, et al. Long-term entecavir therapy results in reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histologic improvement in chronic hepatitis B patients[J]. *Hepatology*,2010,52:886-893.
- [26] Schiff E, Lee W, Chao YC, et al. Long-term treatment with entecavir induces reversal of advanced fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis B[J]. *Clin Gastroenterol Hepato*,2011,9:274-276.
- [27] Su TH, Hu TH, Lin CC, et al. Reduction of hepatocellular carcinoma in hepatitis B-related cirrhosis patients with long-term entecavir therapy-an interim report of C-team study[J]. *Hepatology*,2013,58(S):301A.
- [28] 中华医学会肝病学会分会肝癌学组. HBV/HCV相关性肝细胞癌抗病毒治疗专家建议[J]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*,2012,6:124-128.
- [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*,2012,308:1906-1913.
- [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*,2013,33:595-604.
- [31] Katz LH, Fraser A, Gafter-Gvili A, et al. Lamivudine prevents reactivation of hepatitis b and reduces mortality in immunosuppressed patients: systematic review and meta-analysis[J]. *J Viral Hepat*,2008,15:89-102.
- [32] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组, 中华医学会肝病学会分会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南(2012年版)[J]. *中华肝脏病杂志*,2013,21:177-183.
- [33] 赵红, 王桂爽, 谢雯, 等. 恩替卡韦治疗乙型肝炎慢性肝衰竭的疗效观察. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*,2011,5:188-194.
- [34] 杨益大, 盛吉芳. 乙型肝炎病毒感染者肝移植、化学疗法或免疫抑制剂应用后的抗病毒治疗[J]. *中华肝脏病杂志*,2010,18:488-490.
- [35] Kiyici M, Yilmaz M, Akyildiz M, et al. Association between hepatitis B and hepatocellular carcinoma recurrence in patients undergoing liver transplantation[J]. *Transplant Proc*,2008,40:1511-1517.
- [36] Perillo R, Buti M, Durand F, et al. Entecavir and hepatitis B immune globulin in patients undergoing liver transplantation for chronic hepatitis B[J]. *Liver Transplantation*,2013,19:887-895.
- [37] Ueda Y, Marusawa H, Kaido T, et al. Efficacy and safety of prophylaxis with entecavir and hepatitis B immunoglobulin in preventing hepatitis B recurrence after living-donor liver transplantation[J]. *Hepatology Res*, 2013,43:67-71.
- [38] Cai CJ, Lu MQ, Chen, YH, et al. Clinical study on prevention of HBV re-infection by entecavir after liver transplantation[J]. *Clin Transplant*, 2012,26:208-215.
- [39] Fung J, Cheung C, Chan S, et al. Entecavir monotherapy is effective in suppressing hepatitis B virus after liver transplantation[J]. *Gastroenterology*,2011,141:1212-1219.
- [40] Fung J, Chan SC, Cheung C, et al. Oral nucleoside/nucleotide analogs without hepatitis B immune globulin after liver transplantation for hepatitis B[J]. *Am J Gastroenterol*,2013,108:942-948.
- [41] Wadhawan M, Gupta S, Goyal N, et al. Living related liver transplantation for hepatitis B-related liver disease without hepatitis B immune globulin prophylaxis[J]. *Liver Transplantation*,2013,19:1030-1035.
- [42] Perillo R, Buti M, Durand F, et al. Entecavir and hepatitis B immune globulin in patients undergoing liver transplantation for chronic hepatitis B[J]. *Liver Transplantation*,2013,19:887-895.
- [43] McMahon MA, Jilek BL, Brennan TP, et al. The HBV drug entecavir-effects on HIV-1 replication and resistance[J]. *N Engl J Med*,2007,356: 2614-2621.
- [44] 中华医学会感染病学分会艾滋病学组. 艾滋病诊疗指南(2011版)[J]. *中华临床感染病杂志*,2011,4:321-330.
- [45] Chang MH, Kelly D, Kerker N, et al. Entecavir pharmacokinetics among nucleos(t)ide-naïve pediatric subjects[R]. Poster presented at 4th World Congress of Pediatric Gastroenterology,Hepatology and Nutrition,November 14-18,2012,Taipei,Taiwan.
- [46] Pawlowska M, Halota W, Smukalska E, et al. HBV DNA suppression during entecavir treatment in previously treated children with chronic hepatitis B[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*,2012,31:571-574.
- [47] 庄辉, 翁心华. 核苷和核苷酸类药物治疗慢性乙型肝炎的耐药及其管理[J]. *中华肝脏病杂志*,2013,21:15-22.
- [48] Kim YJ, Sinn DH, Gwak GY, et al. Tenofovir rescue therapy for chronic hepatitis B patients after multiple treatment failures[J]. *World J Gastroenterol*,2012,18:6996-7002.
- [49] Sarrecchia C, Svicher V, Volpi A, et al. Successful switch to tenofovir after suboptimal response to entecavir in an immunocompromised patient with chronic hepatitis B and without genotypic hepatitis B

- virus resistance[J]. Infection,2011,39:367-370.
- [50] Petersen J, Ratziu V, Buti M, et al. Entecavir plus tenofovir combination as rescue therapy in pre-treated chronic hepatitis B patients: an international multicenter cohort study[J]. J Hepatol,2012,56:520-526.
- [51] Kim SS, Cheong JY, Lee D, et al. Adefovir-based combination therapy with entecavir or lamivudine for patients with entecavir-refractory chronic hepatitis B[J]. J Med Virol,2012,84:18-25.
- [52] Lange CM, Bojunga J, Hofmann WP, et al. Severe lactic acidosis during treatment of chronic hepatitis B with entecavir in patients with impaired liver function[J]. Hepatology,2009,50:2001-2006.

收稿日期: 2014-02-25

· 消息 ·

医学论文写作中的注意事项

论文的写作前言主要概述研究的背景、目的、研究思路、理论依据等。有些研究还说明该研究开始的具体时间。前言必须开门见山、简要、清楚、切忌套话、空话、牵涉面过宽、详述历史过程或复习文献过多等。不要涉及本研究中的数据或结论。不要与摘要雷同。未经检索,前言中不可写“国内外未曾报道”等字样,也不可自我评价达到“XX水平”或“填补XX空白”等。前言通常不需要标题。论著文稿的前言一般不超过250字;比较短的论文可以只用小段文字起前言作用。

方法主要介绍对象(人或实验动物,包括对照组)的选择及其基本情况,以及研究所采用的方法及观察指标。常用标题有“材料与方法”、“对象与方法”、“资料与方法”等。

临床研究需交代病例和对照者的来源、选择标准及研究对象的年龄、性别和其他重要特征等,并应注明参与研究者是否知情同意。临床随机对照组研究应交代干预方法的设计(随机方法)和所采用的盲法。实验研究需注明动物的名称、种系、等级、数量、来源、性别、年龄、体重、饲养条件和健康状况等。

个人创造的方法应详细说明“方法”的细节,以备他人重复。改进的方法详述改进之处,并以引用文献的方式给出原方法出处。原封不动使用他人方法,应以引用文献的方式给出方法的出处,无需展开描述。

药品、试剂应使用化学名,并注明剂量、单位、纯度、批号、生产单位和生产时间。仪器、设备应注明名称、型号、规格、生产单位、精密度或误差范围。无须描述其工作原理。

统计学处理项应说明统计分析方法及其选择依据。

结果的叙述应客观真实、简洁明了、重点突出、层次分明、合乎逻辑,不应与讨论内容混淆。若文稿设有图表,则正文不需重述其全数据,只需摘述其主要发现或数据。若使用文字描述,内容冗长繁锁不易读懂,则应改用图或表来表达数据,以收到一目了然的效果。应认真核对正文和图表的数据,达到准确、统一。统计学分析应交代统计方法、统计值,仅有P值不能体现重要的定量信息。

讨论应着重讨论研究中的新发现及从中得出的结论,包括发现的意义及其限度,以及对进一步研究的启示。若不能导出结论,也可以进行必要的讨论,提示建议、设想、改进的意见或待解决的问题。应将研究结果与其他有关的研究相联系,并将本研究的结论与目的相关联。不必重述已在前言和结果部分详述过的数据或资料。不要过多罗列文献。避免做不成熟的主观推断。讨论中一般不应设置图或表。

本刊编辑部

恩替卡韦临床应用专家共识：2014年更新

作者：[恩替卡韦临床应用专家委员会](#)
作者单位：[恩替卡韦临床应用专家委员会](#)
刊名：[中国肝脏病杂志（电子版）](#)
英文刊名：[Chinese Journal of Liver Diseases \(Electronic Version\)](#)
年，卷(期)：2014(1)

本文链接：http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzbzz201401026.aspx