

病毒性肝炎的诊治进展



刘志华

南方医科大学南方医院

2018年9月1日 梅州

主要内容



- 消除病毒性肝炎的国际和国内背景
- 乙型肝炎的诊治进展
- 丙型肝炎的诊治进展

全球疾病负担：病毒性肝炎相关死亡率*

2013年，病毒性肝炎导致共计约1,454,000例患者死亡
48%的死亡是HCV感染相关，其中主要死亡原因为肝癌和肝硬化



▪ COPD, 慢性阻塞性肺疾病; DALY, 伤残调整生命年 (由疾病死亡和疾病伤残而损失的健康生命年数) .
▪ * 年龄标准化死亡率.

▪ Stanaway JD, *et al. Lancet* 2016; **388**:1081 - 1088.

消除病毒性肝炎的国际背景



国家《“十三五”卫生与健康规划》和《中国病毒性肝炎防治规划》提出： 降低全人群肝炎病毒感染率是主要任务之一

中国病毒性肝炎防治规划（2017-2020年）

为做好全国病毒性肝炎防治工作，遏制病毒性肝炎流行，保障人民群众身体健康，推动实现全面建成小康社会的奋斗目标，贯彻全国卫生与健康大会精神和《“健康中国2030”规划纲要》部署，落实习近平总书记关于“对艾滋病、结核病、乙肝、血吸虫等传统流行重大疾病，要坚持因病施策、各个击破，巩固当前防控成果，不断降低疫情流行水平”的指示精神，结合《“十三五”卫生与健康规划》和《“十三五”深化医药卫生体制改革规划》要求，制定本规划。

一、防治现状

病毒性肝炎是重要的公共卫生问题。在我国严重危害人民群众身体健康的病毒性肝炎主要包括经消化道传播的甲型肝炎、戊型肝炎和经血液、母婴和性传播的乙型肝炎、丙型肝炎等。为控制病毒性肝炎流行，我国按照控制传染源、切断传播途径和保护易感人群的传染病防控要求，实施了预防为主、防治结合的综合防控策略。多年来，全面推进国家免疫规划实施，不断提高甲型肝炎和乙型肝炎疫苗接种率，建立并巩固免疫屏障；大力开展爱国卫生运动，努力改善城乡卫生环境和普及安全饮用水，减少甲型肝炎和戊型肝炎经饮食饮水传播；不断强化医疗卫生机构医院感染防控、全面

为实现WHO 2030消除病毒性肝炎目标，中国政府出台《中国病毒性肝炎防治规划（2017-2020年）》

降低全人群肝炎病毒感染率是主要任务之一

我国慢性病毒性肝炎疾病负担估计

9000万慢性乙肝病毒感染者
760万丙肝病毒感染者

2800万乙肝患者
456万丙肝患者

90万/年肝硬化
患者

30万/年肝癌
患者

资料来源：中国CDC监测数据估计

消灭乙肝的关键环节：阻断母婴传播

干预目标				
指标		2030	2020	基线
乙肝病毒疫苗接种	儿童期疫苗覆盖率	90%	90%	81%
预防乙肝病毒母婴传播	出生时接种乙肝疫苗的覆盖率 (或预防母婴传播的其他方法)	90%	50%	38%
安全注射	在卫生设施内外使用有安全设计的器械进行注射的比率	90%	覆盖50%	5%
减少伤害	每年向每个注射毒品的人提供无菌针头和注射器的数量	300 (覆盖75%)	200 (覆盖50%)	20
乙型和丙型病毒性肝炎的诊断	慢性乙肝和丙肝患者得到诊断的比率	90%	30%	5%
乙型病毒性肝炎治疗	符合条件的慢性乙肝病毒感染者得到治疗	80%	8 百万获得治疗 (Est. 5m HBV, 3m HCV)	<1%

乙肝母婴零传播工程



研发了用于管理乙肝妊娠患者的移动医疗工具



小贝壳 APP

一个管理乙肝妊娠患者的手机APP软件

17522名孕妇

+



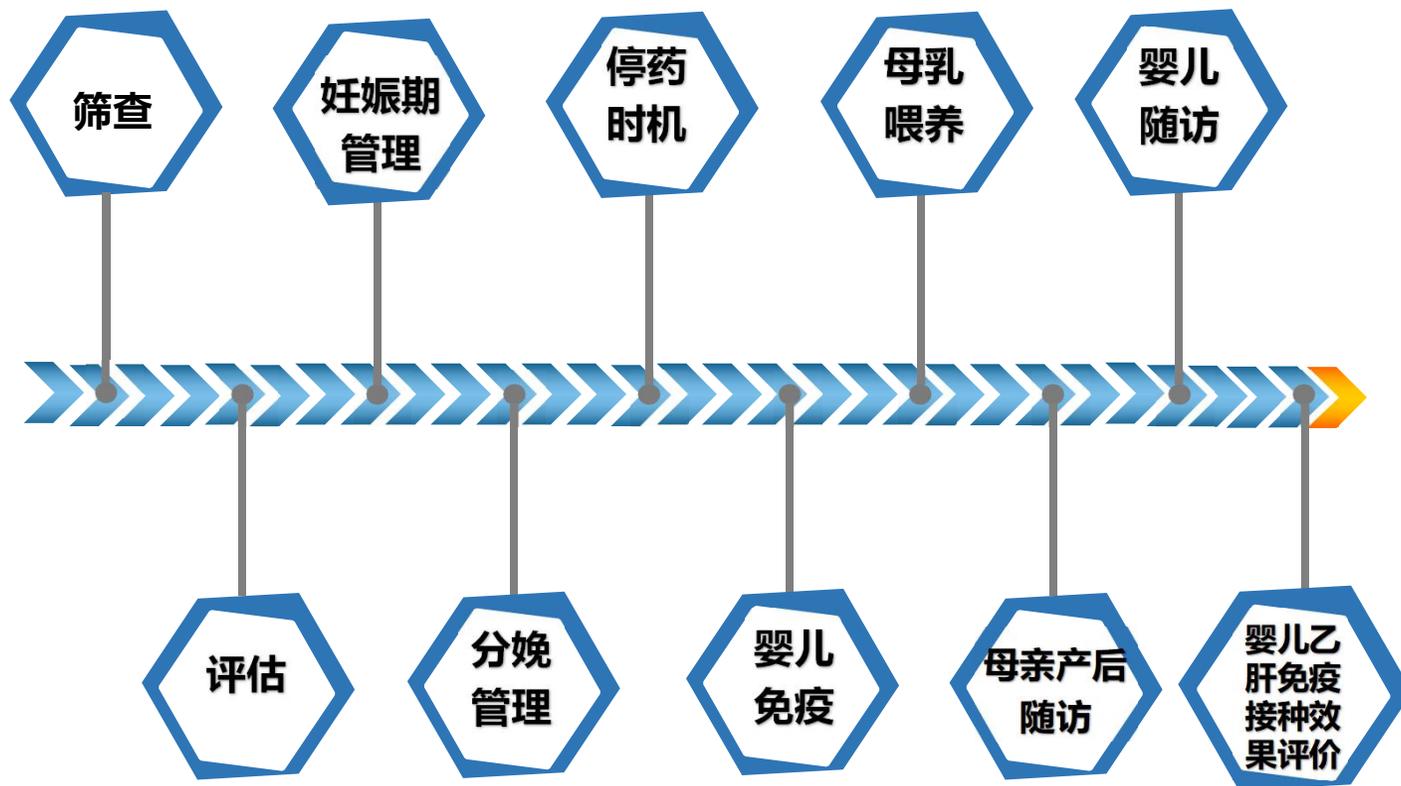
患者端

1300 名医



医生端

《乙型肝炎母婴阻断临床管理流程》



“消除乙肝，广东先行”乙肝母婴 阻断专题研讨会会议

中国 深圳/2018.08.18

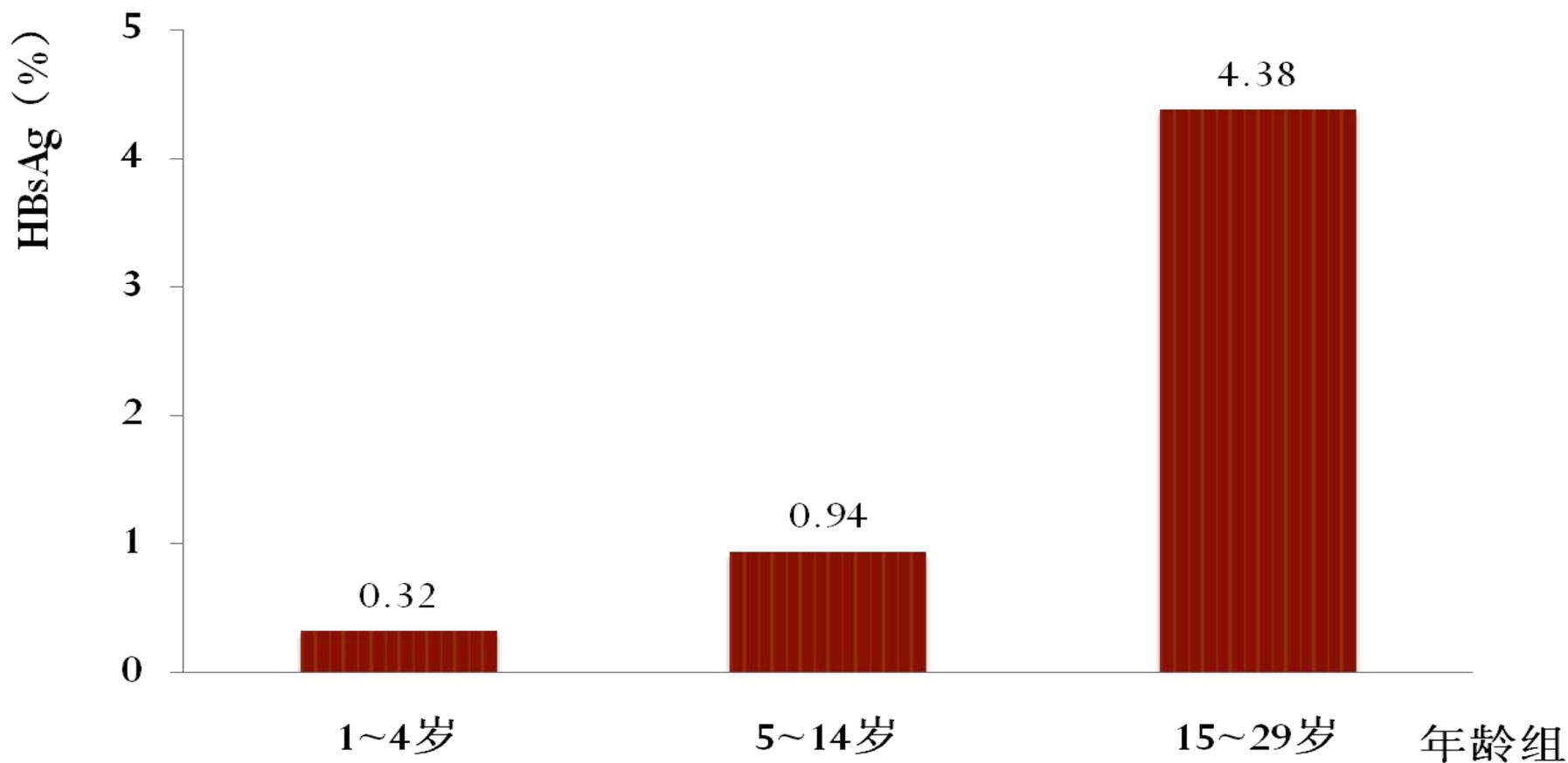


主要内容

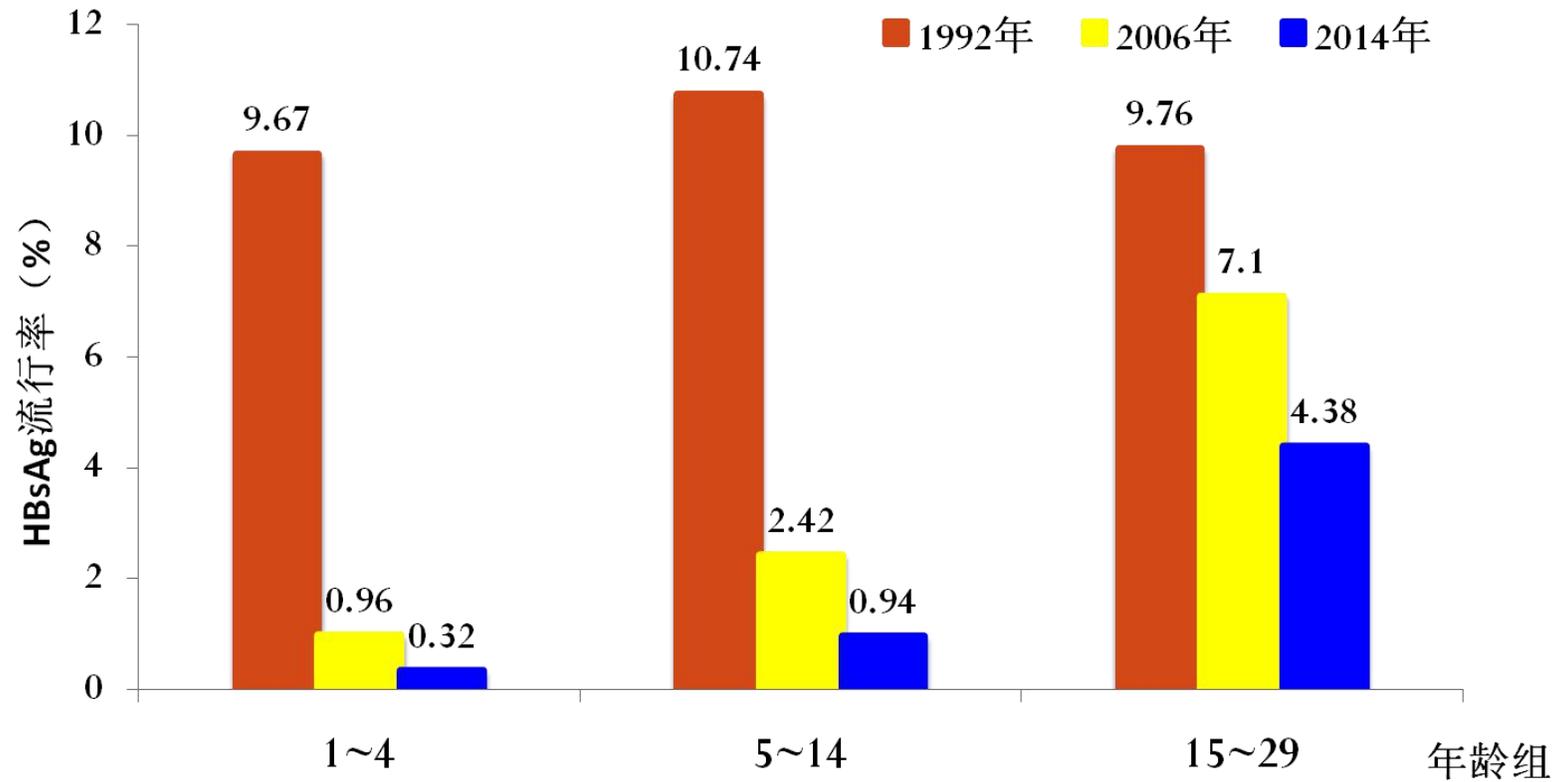


- 消除病毒性肝炎的国际和国内背景
- 乙型肝炎的诊治进展
- 丙型肝炎的诊治进展

不同年龄组HBsAg流行率, 2014

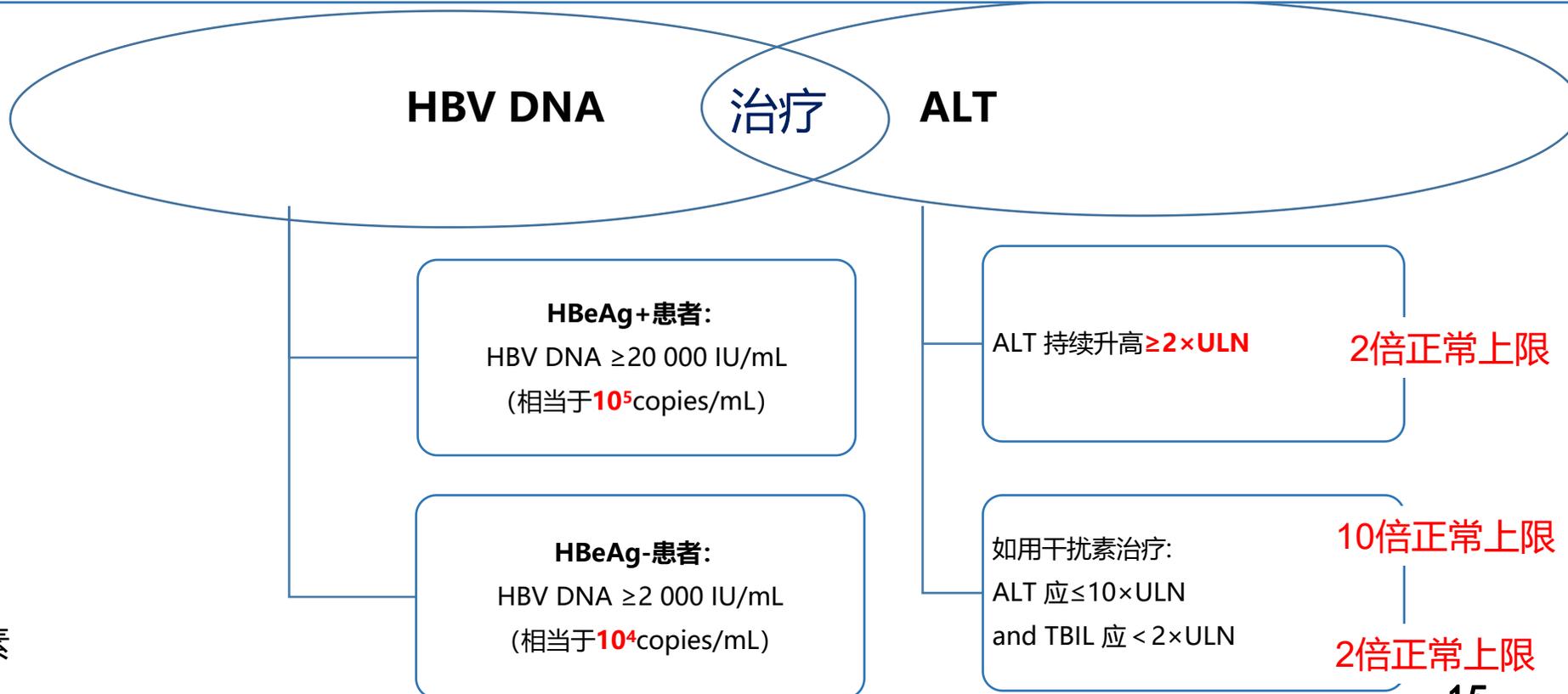


1992年、2006年和2014年 不同年龄组人群HBsAg流行率比较



抗病毒治疗适应证

根据血清HBV DNA、血清ALT和肝脏疾病严重程度综合评估
对HBeAg+患者，发现ALT水平升高后，可以考虑观察3~6个月，
如未发生自发性HBeAg血清学转换，建议抗病毒治疗。



copies: 拷贝

IU: 国际单位

TBIL: 总胆红素

目前抗乙肝药物种类

- **核苷（酸）类似物**

- 恩替卡韦 (Entecavir, ETV)
- 替诺福韦酯 (Tenofovir disoproxil fumarate, TDF)
- 磷丙替诺福韦 (Tenofovir Alafenamide, TAF)
- 替比夫定 (Telbivudine, LdT)
- 阿德福韦酯 (Adefovir dipivoxil, ADV)
- 拉米夫定 (Lamivudine, LAM)

- **干扰素类**

- 常规干扰素
- 聚乙二醇化干扰素

主要指南对慢性乙肝治疗的推荐意见



3 2015

, 诺



4 2015

推荐使用恩替卡韦, 替诺福韦酯, 聚乙二醇化干扰素



亚太肝病学会 2015

诺

2 2012



诺

赖 线单 疗



2013

/ 诺 /

线



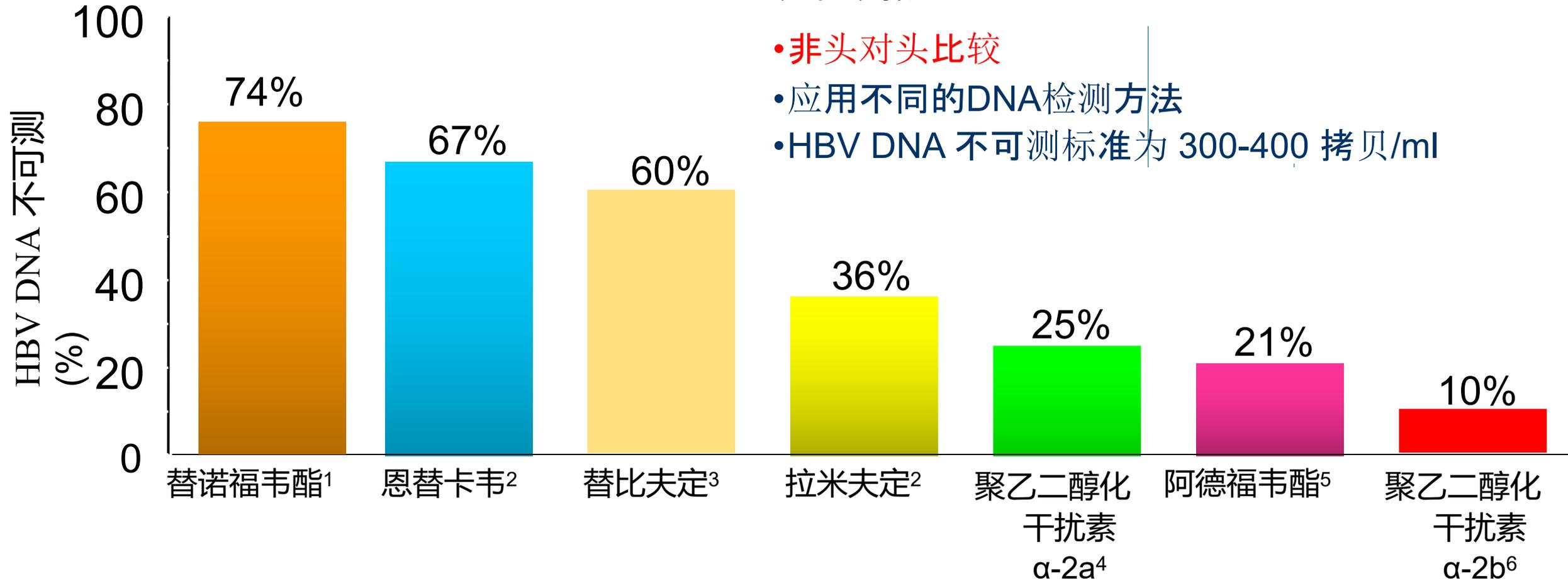
2015

诺 /

诺 (ETV)
(TDF)

(PEG IFN)

各种药物治疗一年后的HBV DNA (e抗原阳性的慢性乙型肝炎)



现有数据汇总:

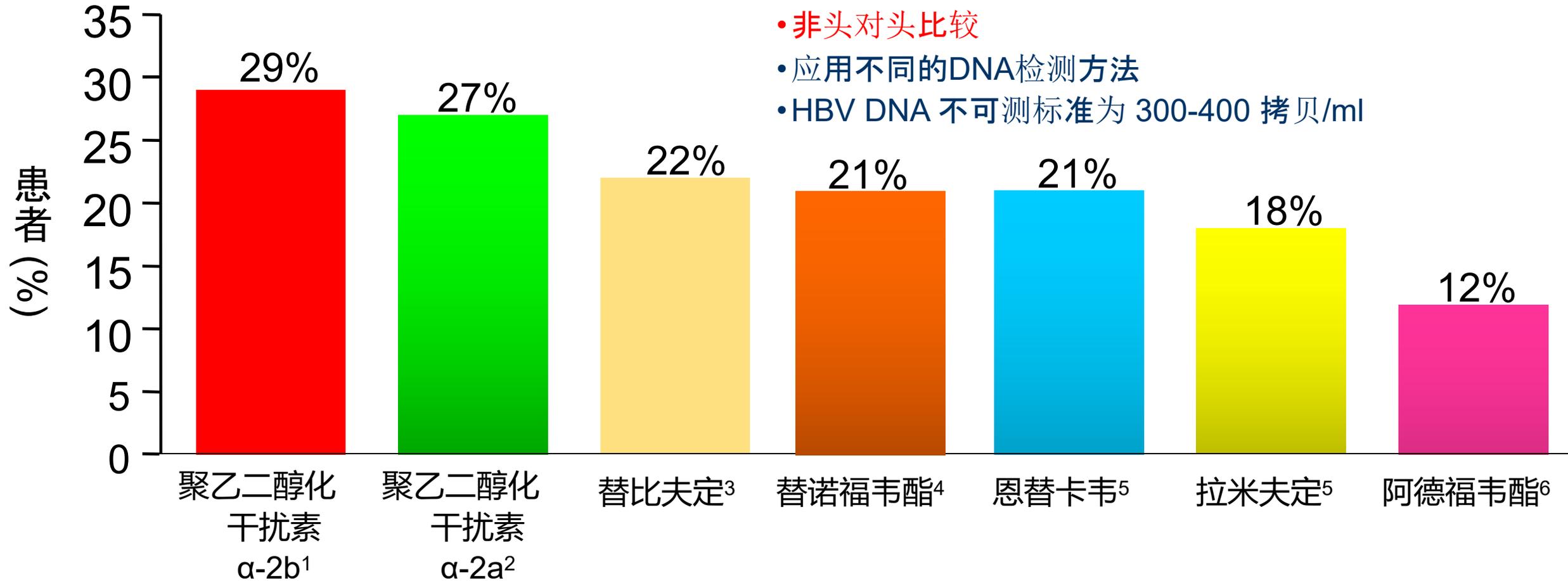
- 非头对头比较
- 应用不同的DNA检测方法
- HBV DNA 不可测标准为 300-400 拷贝/ml

1. Heathcote J, et al. J AASLD 2007, 2. Chang TT, et al. NEJM 2006, 3. Lai CL, et al. Hepatol. 2005. 4. Lau GKK, et al. NEJM 2005. 5. Marcellin P, et al. NEJM 2003. 6. Janssen HLA, et al. Lancet. 2005.

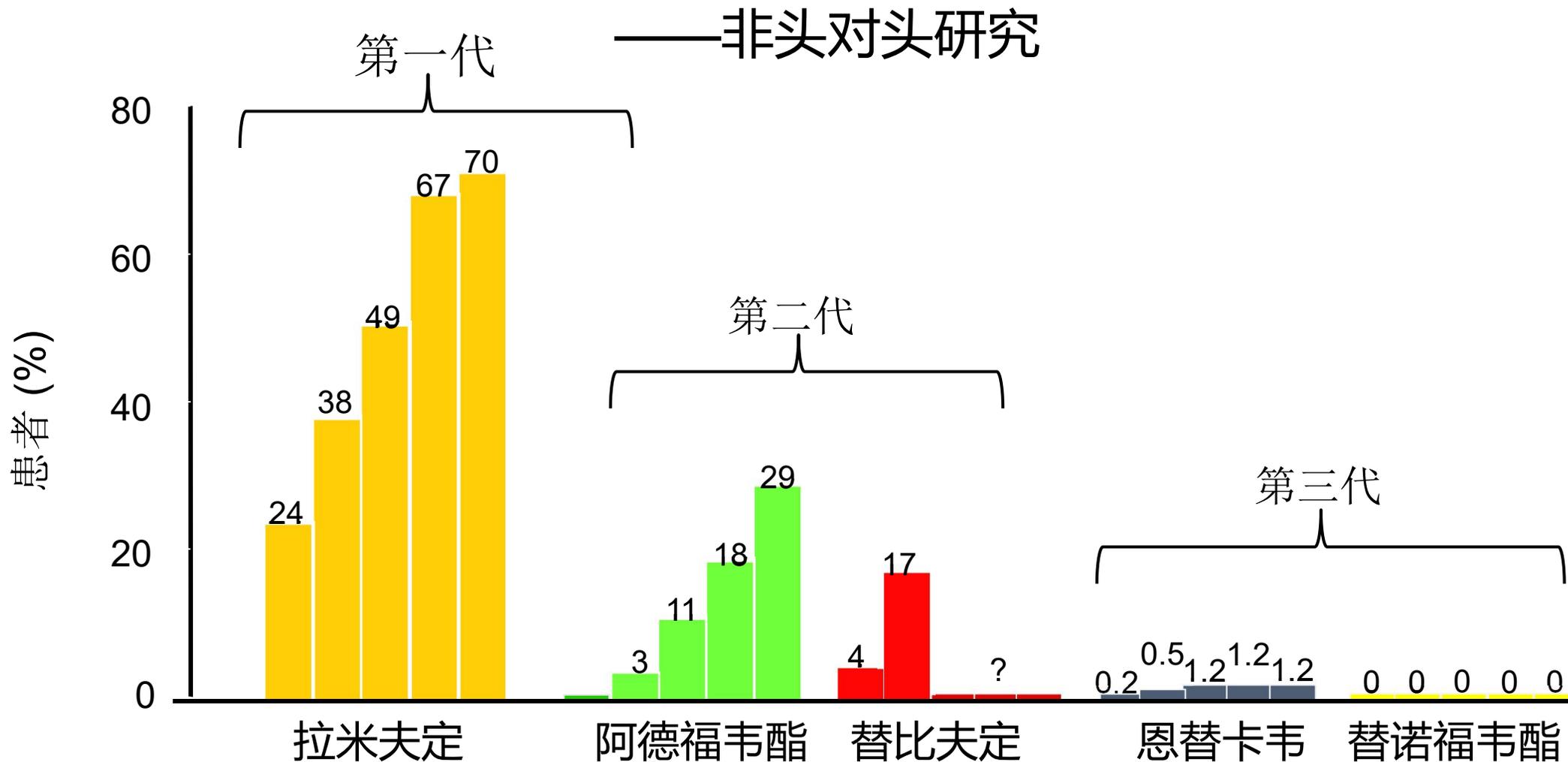
各种药物治疗一年后的e抗原血清转换率 (e抗原阳性的慢性乙型肝炎)

现有数据汇总:

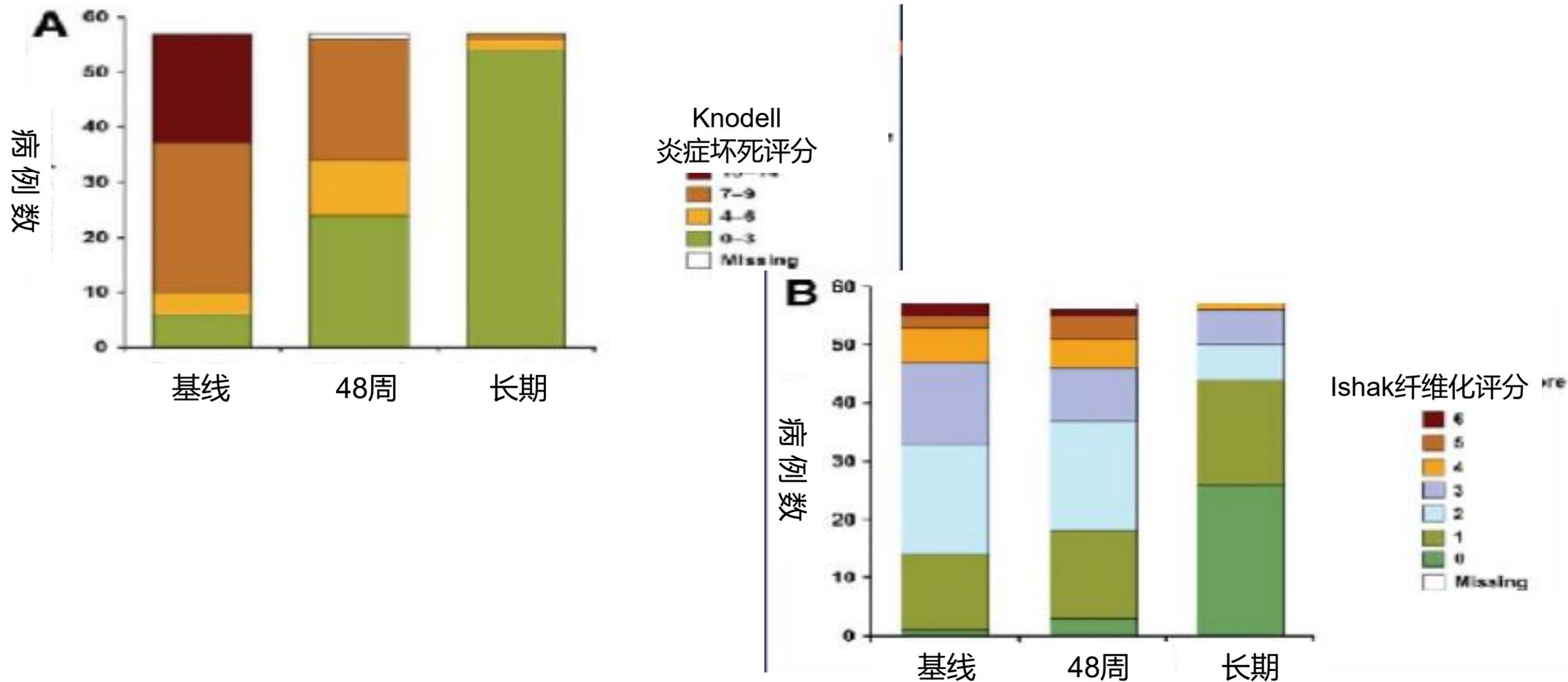
- 非头对头比较
- 应用不同的DNA检测方法
- HBV DNA 不可测标准为 300-400 拷贝/ml



各个核苷（酸）类似物长期治疗耐药发生率比较



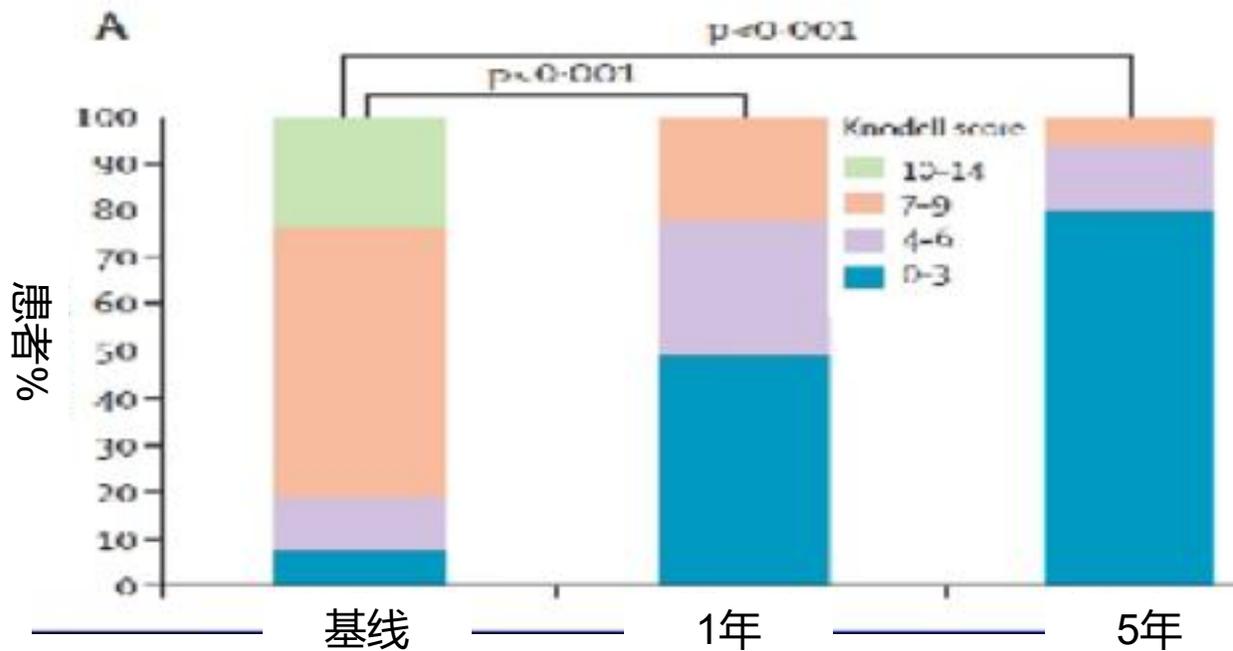
恩替卡韦长期治疗CHB获得组织学改善 (中位时间: 5.6年, n=57)



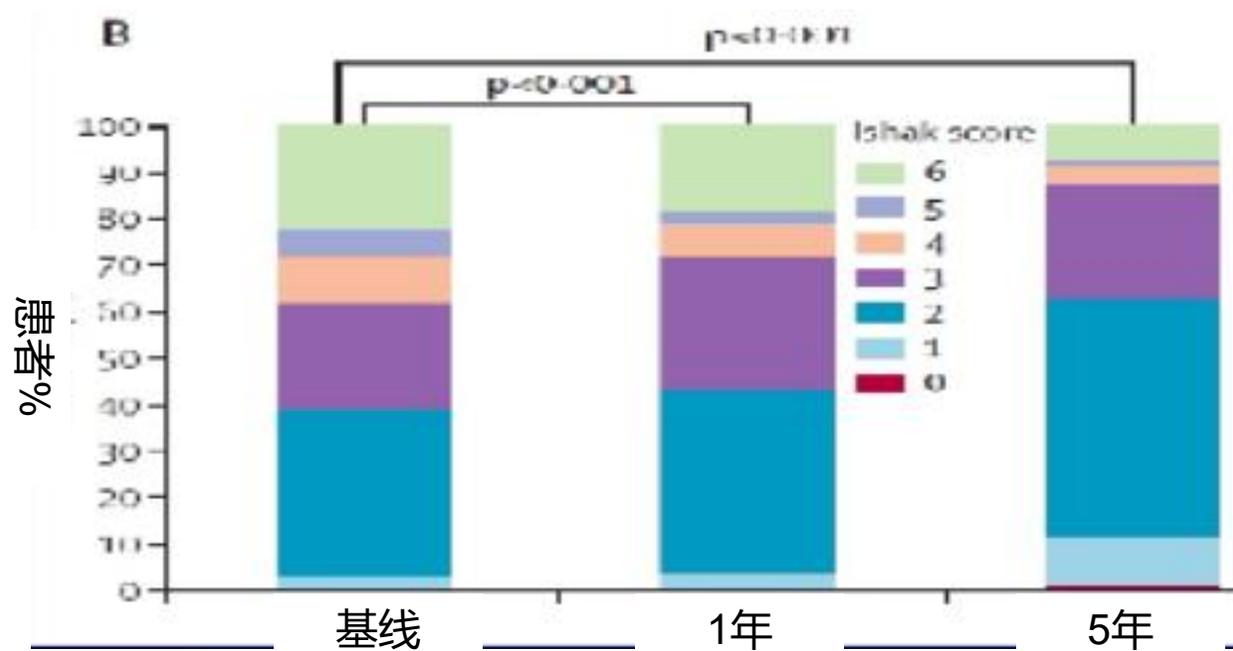
替诺福韦酯治疗5年的组织学结果

第5年，348/641(54%) 名患者进行组织学检查

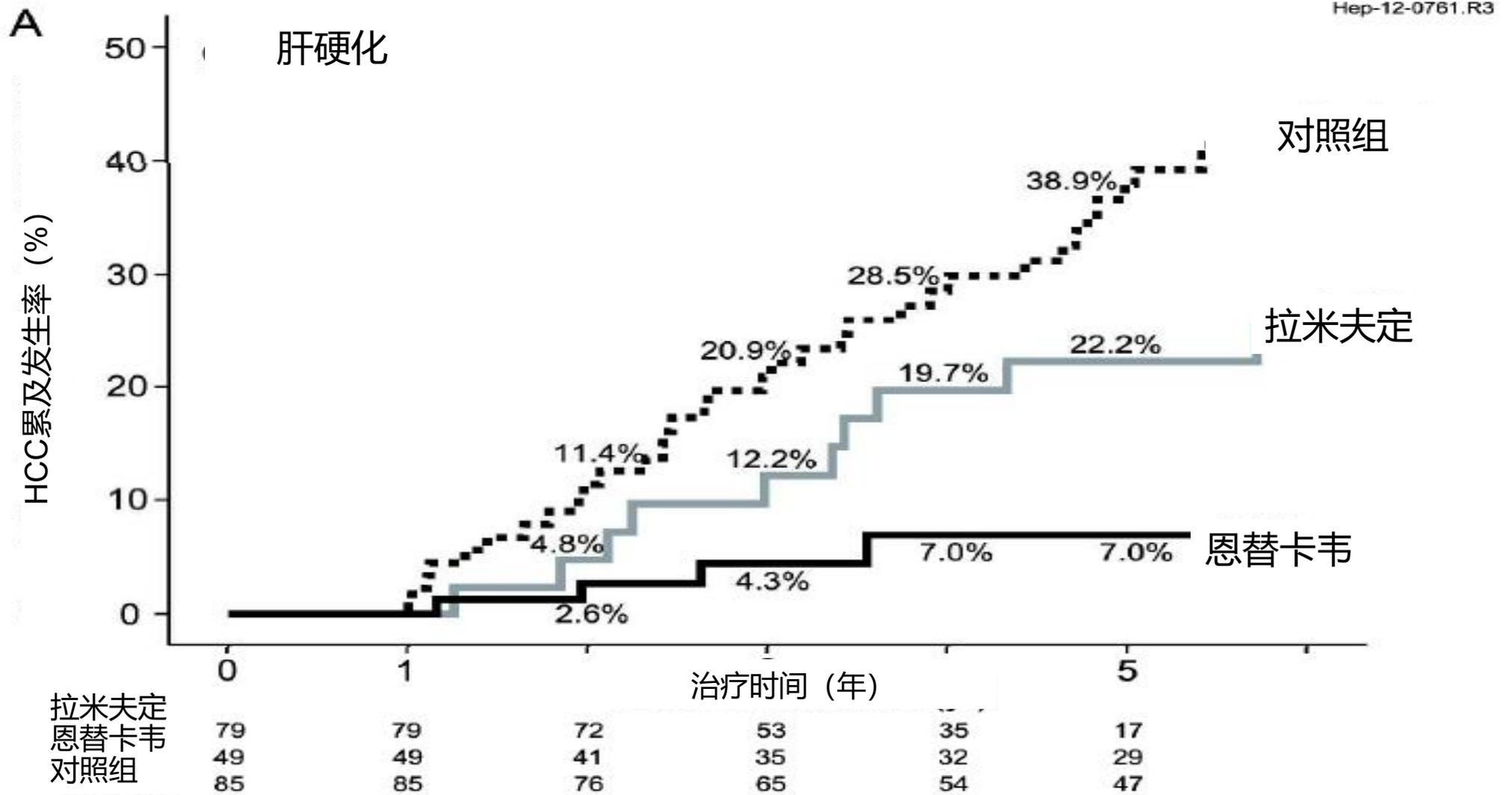
Knodell 炎症评分



Ishak纤维化评分

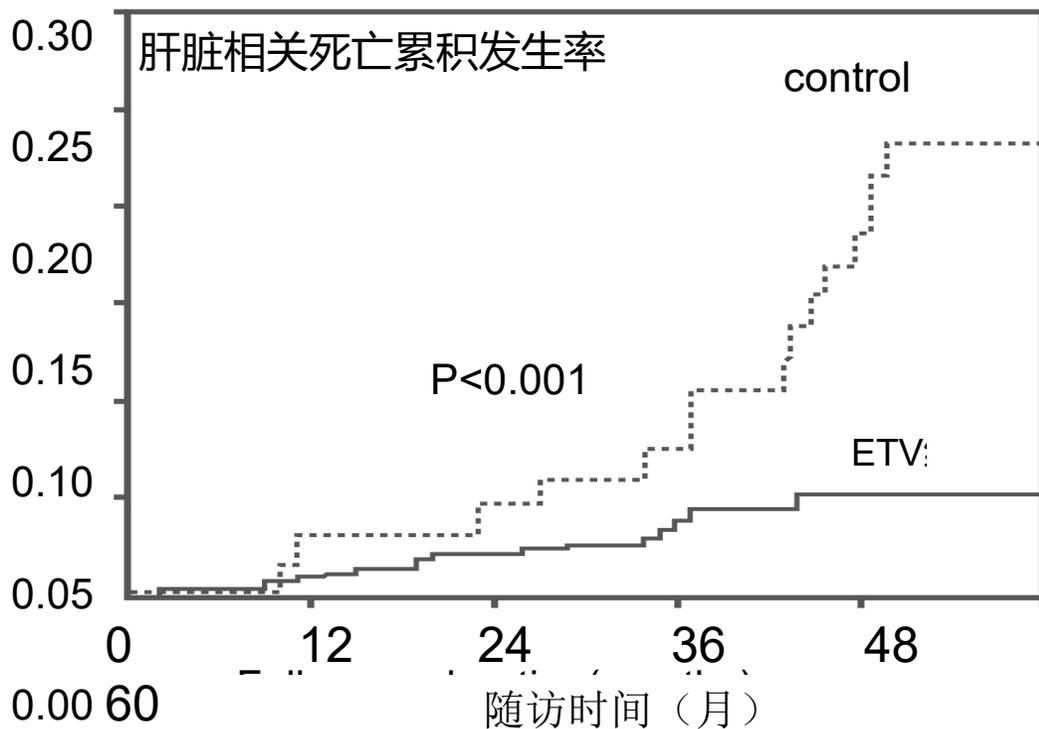


恩替卡韦治疗5年肝细胞癌的发生率



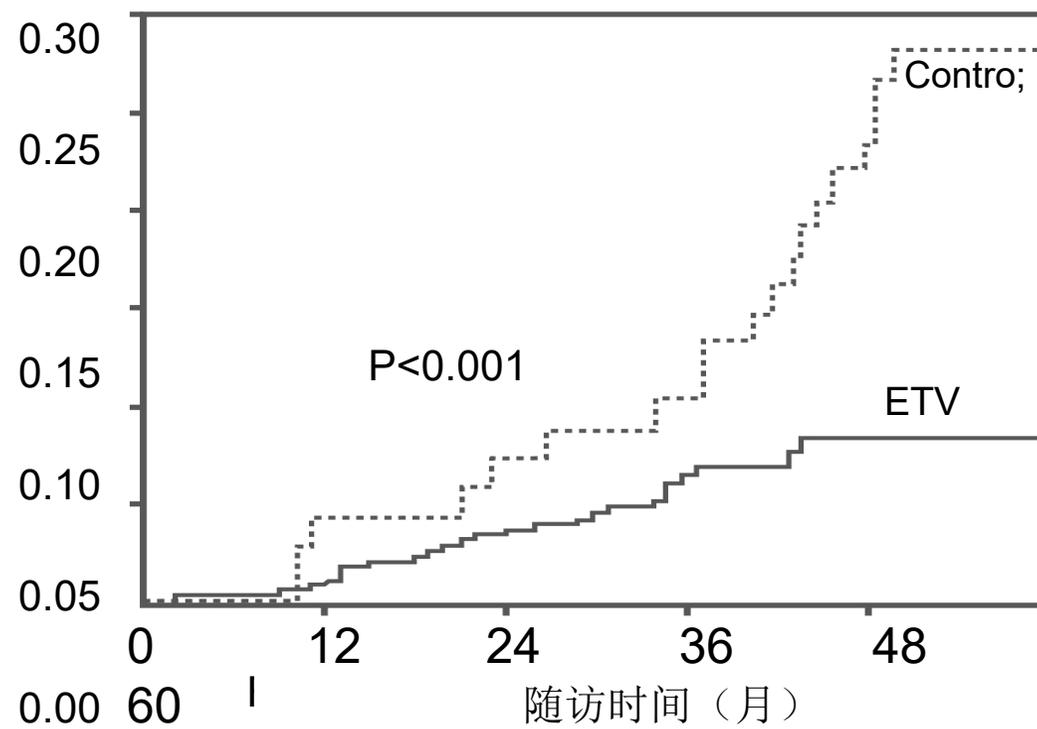
抗乙肝病毒治疗可降低代偿期肝硬化的病死率

肝硬化患者肝脏相关的累积死亡率



肝脏相关的累积死亡率

肝硬化患者所有原因的累积死亡率



所有病因的累积死亡率

抗病毒治疗推荐意见—HBeAg阳性慢性乙型肝炎

推荐意见 5:

- 对初治患者优先推荐选用恩替卡韦、替诺福韦酯或聚乙二醇化干扰素（A1）。
- 对于已经开始服用拉米夫定、替比夫定者，如果治疗24周后HBVDNA >300拷贝/ml，改用替诺福韦酯或加用阿德福韦酯治疗。
- 对于已经开始服用阿德福韦酯的患者，如果治疗24周后HBVDNA较基线下降 < 2 log₁₀ 国际单位/ml，改用恩替卡韦或替诺福韦酯（A1）。

抗病毒治疗推荐意见—HBeAg阴性慢性乙型肝炎

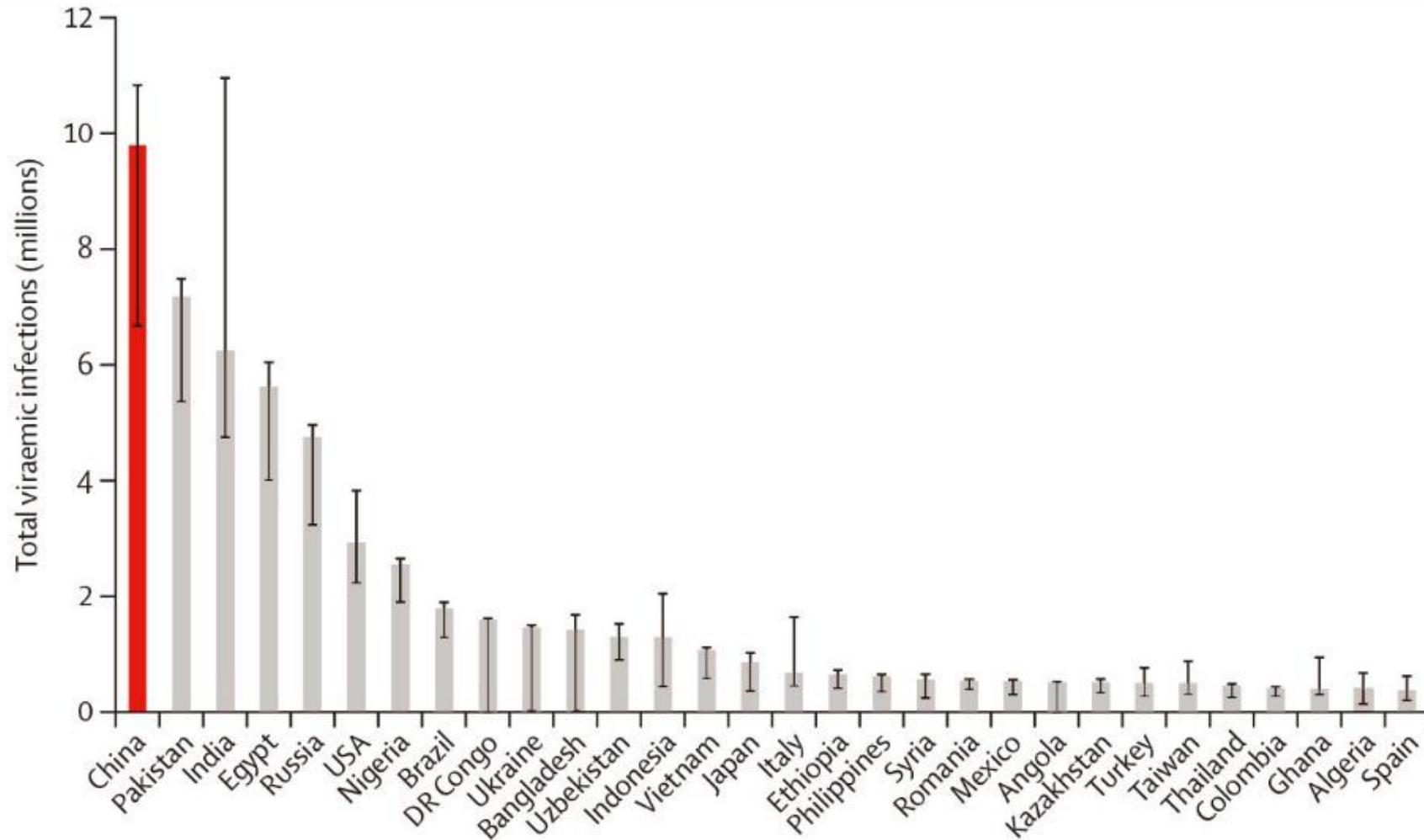
- 推荐意见 8：对初治患者优先推荐选用恩替卡韦、替诺福韦酯或聚乙二醇化干扰素（A1）。
- 对于已经开始服用拉米夫定或替比夫定的患者，如果治疗24周后病毒定量 > 300 拷贝/ml，改用替诺福韦酯或加用阿德福韦酯治疗。
- 对于已经开始服用阿德福韦酯的患者：如果治疗24周后病毒定量较基线下降 $< 2 \log_{10}$ 国际单位/ml，改用恩替卡韦或替诺福韦酯治疗（A1）。

主要内容



- 消除病毒性肝炎的国际和国内背景
- 乙型肝炎的诊治进展
- 丙型肝炎的诊治进展

中国HCV RNA阳性者的估计数为980万例，居世界第一



中国实现WHO 2030消除丙肝目标任务艰巨

中国HCV治疗现状¹

我国HCV患者数

1,000万

每年报告患者数

20万

每年治疗患者数

4万

差距巨大

2030年治疗目标²

需要治疗患者数

720万

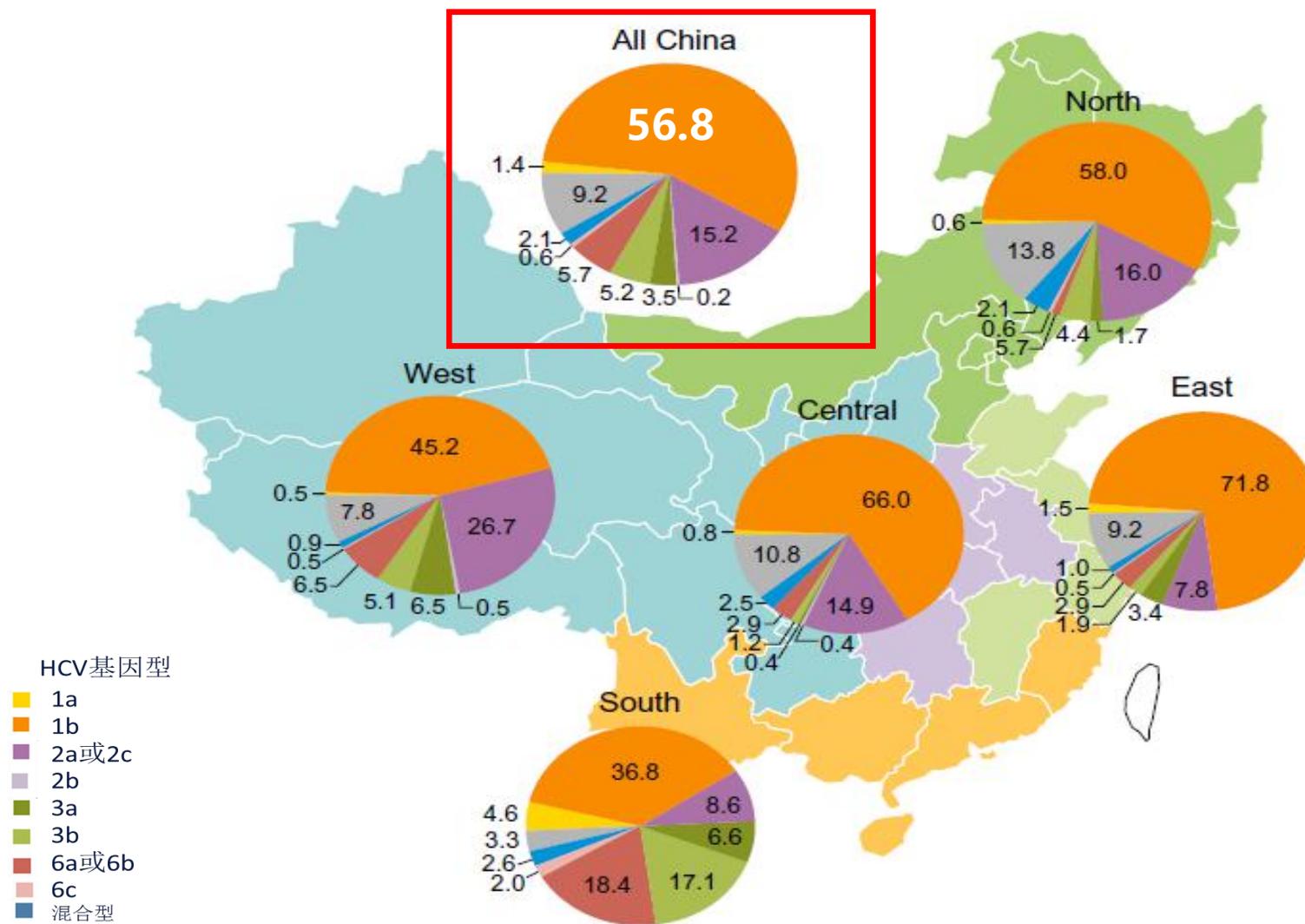
每年需要治疗人数

55万

1.来源：CDC网站 available from http://www.chinacdc.cn/mtdx/crbxx/201307/t20130725_85259.htm (access date: Jul 25, 2013)

2.中华医学会肝病学会.等.中国肝脏病杂志.2015;7(3):19-35

中国HCV感染的基因型以GT1b为主



Rao H, et al. J Gastroenterol Hepatol. 2014 ;29(3):545-53.

中国丙肝防治的现状



24.7%

诊断前丙肝
的疾病知晓
率

认知度低



2%

诊断率

诊断率低



<1%

接受抗病
毒治疗

治疗率低

丙肝不能早发现、早诊断、
早治疗，导致经济负担沉重



丙型肝炎的筛查和诊断

5.3 筛查和确认¹

5.3.1 5.1中规定的人群均应检测抗-HCV，**阳性者应检测HCV RNA以确认现症感染。**

5.3.2 抗-HCV假阴性可见于严重免疫缺陷如HIV感染、器官移植受体、低 γ -球蛋白血症、血液透析患者，**高度怀疑感染HCV但抗-HCV阴性时应检测HCV RNA。**

抗-HCV	HCV RNA	说明
+	+	HCV现症感染(急性或慢性感染)
+	-	已自愈/治愈的感染; 或HCV抗体检测假阳性
-	+	抗-HCV检测假阴性 ; 或使用免疫抑制的患者; 或早期感染窗口期
-	-	未感染

中国已获批的DAA方案汇总

方案	通用名	批准日期	公司
单一DAA 需联合PR	西美瑞韦	2017/08/24	JNJ 强生
	索磷布韦	2017/09/20	Gilead 吉利德
	丹诺瑞韦	2018/06	Ascleptis 歌礼
全口服DAAs 方案	达拉他韦+阿舒瑞韦 (百立泽+速维普)	2017/04/24	BMS 施贵宝
	奥比帕利+达塞布韦钠 (维建乐+易奇瑞)	2017/09/20	AbbVie 艾伯维
	索磷布韦/维帕他韦 (丙通沙)	2018/08	Gilead 吉利德

中国已获批的DAA方案的临床疗效*

*非头对头研究

治疗方案	奥比帕利 + 达塞布韦钠 ¹⁻²	达拉他韦 + 阿舒瑞韦 ³	索磷布韦 + PR ⁴	索磷布韦 + RBV ⁴
SVR12	中国III期 NC:99.5% (204/205) CC:100% (63/63)	中国III期 92% (110/119)	中国III期 94% (92/98)	中国III期 95% (62/65)



1. ONYX-I: Safety and Efficacy of Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir and Dasabuvir in Asian Adults With Genotype 1b Chronic Hepatitis C Virus Infection - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. From: http://www.natap.org/2016/AASLD/AASLD_49.htm.
 2. ONYX-II: Safety and Efficacy of Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir and Dasabuvir Coadministered with Ribavirin in Asian Adults with Genotype 1b Chronic Hepatitis C Virus Infection and Compensated Cirrhosis. From: http://www.natap.org/2017/APASL/APASL_05.htm.
 3. Lai Wei et al. CSH 2017. Oral Presentation 014.
 4. Lai Wei et al. APASL2017.Oral Presentation 242.
- NC: 无肝硬化 CC: 代偿期肝硬化

SOF/VEL(丙通沙)真实世界数据与临床研究SVR高度一致

非肝硬化/代偿期

失代偿期*

SOF/VEL
12 weeks

98%
323/328

99%
237/238

95%
264/277

100%
116/116

97%
34/35

100%
41/41

94%
82/87

+ RBV

SOF/VEL
12 weeks
真实世界数据

99.1%
350/353

99.7%
370/371

99.3%
155/156

100%
29/29



GT 1



GT 2



GT 3



GT 4



GT 5



GT 6

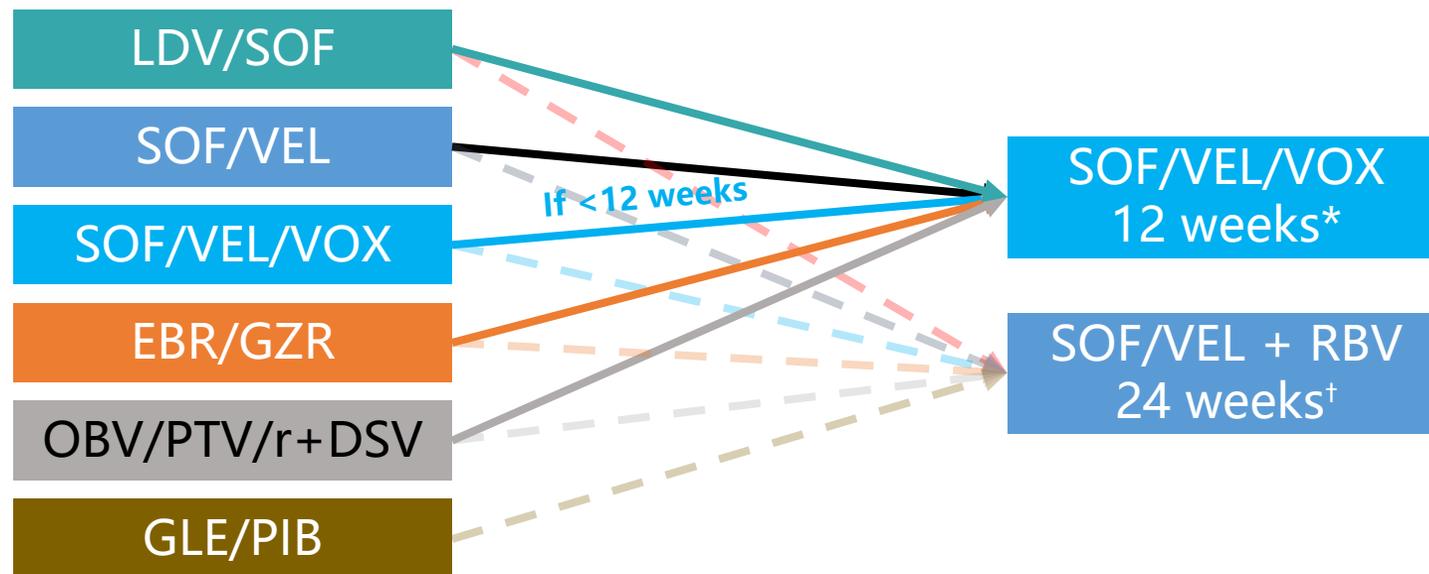


GT1-6

随着DAA治疗患者群体的增加，少量治疗失败仍不可避免 SOF/VEL(丙通沙)可用于再治疗 方案简单且可获得

1 获批的合剂治疗方案 (起始治疗方案)

2 获批的合剂治疗方案 (用于挽救治疗/再治疗)



AbbVie Ltd. EXVIERA[▼] (dasabuvir), SmPC, March 2018; AbbVie Ltd. MAVIRET[▼] (glecaprevir/pibrentasvir), SmPC, February 2018; AbbVie Ltd. VIEKIRAX[▼] (ombitasvir/paritaprevir/ritonavir), SmPC, March 2018; Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd. DAKLINZA[▼] (daclatasvir), SmPC, January 2018; Gilead Sciences Ltd. EPCLUSA[▼] (sofosbuvir/velpatasvir), SmPC, March 2018; Gilead Sciences Ltd. HARVONI[▼] (ledipasvir/sofosbuvir), SmPC, December 2017; Gilead Sciences Ltd. SOVALDI[▼] (sofosbuvir), SmPC, October 2017; Gilead Sciences Ltd. VOSEVI[▼] (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir), SmPC, September 2017; Merck Sharp & Dohme Ltd. ZEPATIER[▼] (elbasvir/grazoprevir), SmPC, July 2017.

*SOF/VEL/VOX has not been tested in patients who have experienced treatment failure with GLE/PIB;
†SOF/VEL + RBV for 24 weeks can be considered for patients at high risk of clinical disease progression without alternative treatment options.
EU: European Union

小结

- 消除病毒性肝炎已成为国际和国内的公共卫生任务
- 乙型肝炎的治疗
 - 干扰素
 - 核苷（酸）类药物：
 - 第一代：拉米夫定
 - 第二代：阿德福韦，替比夫定
 - 第三代：恩替卡韦，替诺福韦
- 丙型肝炎的治疗
 - 全口服DAA药物已成为丙肝治疗的主流方案
 - SOF+VEL
 - DCV+ASV
 - OBV+PTV+DSV

THANK YOU