

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671-9638. 20205406

· 论 著 ·

## 艾尔巴韦/格拉瑞韦治疗透析患者 1b 型丙型肝炎病毒感染的疗效 ——3 例病例报告及文献复习

陈 瑾<sup>1,2</sup>, 洪大情<sup>1,2</sup>, 陈莎莎<sup>1,2</sup>, 李贵森<sup>1,2</sup>, 王 莉<sup>1,2</sup>

(1. 电子科技大学附属医院·四川省人民医院肾内科, 四川 成都 610000; 2. 电子科技大学医学院, 四川 成都 610054)

**[摘要]** **目的** 了解艾尔巴韦/格拉瑞韦治疗丙型肝炎病毒(HCV)1b 型感染透析患者的临床疗效及不良反应。**方法** 回顾性收集 3 例使用艾尔巴韦/格拉瑞韦抗病毒治疗的 HCV 1b 型感染透析患者的临床资料, 查阅相关文献进行分析、总结。**结果** 2 例血液透析及 1 例腹膜透析患者采用艾尔巴韦/格拉瑞韦抗病毒治疗, 均获得持续病毒应答(SVR12), 达到临床治愈标准。1 例患者用药 4 周后出现明显血红蛋白下降, 但在治疗 12 周时改善。1 例患者新增疲乏表现, 治疗结束后症状消失。治疗中 3 例患者均未因并发症而停药。**结论** 使用艾尔巴韦/格拉瑞韦治疗合并 HCV 1b 型感染的血液透析及腹膜透析患者均有效, 且无严重不良反应。

**[关键词]** 艾尔巴韦; 格拉瑞韦; 丙型肝炎病毒; 血液透析; 腹膜透析

**[中图分类号]** R512.63

## Therapeutic efficacy of elbasvir/grazoprevir in treating hepatitis C virus 1b infection in dialysis patients: three cases report and literature review

CHEN Jin<sup>1,2</sup>, HONG Da-qing<sup>1,2</sup>, CHEN Sha-sha<sup>1,2</sup>, LI Gui-seng<sup>1,2</sup>, WANG Li<sup>1,2</sup> (1. Department of Nephrology, Sichuan Provincial People's Hospital, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610000, China; 2. School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610054, China)

**[Abstract]** **Objective** To understand the clinical efficacy and adverse reactions of elbasvir/grazoprevir in the treatment of hepatitis C virus (HCV) 1b infection in dialysis patients. **Methods** Clinical data of 3 dialysis patients with HCV 1b infection who were treated with elbasvir/grazoprevir were collected retrospectively, related literatures were consulted, analyzed and summarized. **Results** Two hemodialysis patients and one peritoneal dialysis patient were treated with antiviral therapy of elbasvir/grazoprevir, all of them achieved sustained virological response at 12 weeks (SVR12) and achieved the goal of clinical cure. One patient showed a significant decrease in hemoglobin after 4 weeks of treatment, but released after 12 weeks of treatment. Another patient had fatigue during the treatment, symptom disappeared after treatment. None of the three patients stopped the treatment due to complications. **Conclusion** Elbasvir/grazoprevir is effective for treating HCV 1b infection in hemodialysis and peritoneal dialysis patients, there is no serious adverse reaction.

**[Key words]** elbasvir; grazoprevir; hepatitis C virus; hemodialysis; peritoneal dialysis

中国丙型肝炎病毒血清流行病学调查显示, 1~59 岁人群抗丙型肝炎病毒(HCV)调整流行率为 0.43%<sup>[1]</sup>。中国血液透析患者中 HCV 感染的发

病率为 9.9%, 远高于非透析人群<sup>[2]</sup>。《KDIGO 慢性肾脏病中丙型肝炎的预防、诊断、评估和治疗指南》推荐所有合并 HCV 感染的慢性肾病(CKD)

[收稿日期] 2019-05-14

[基金项目] 四川省科技厅 2017 年课题(2017YSKY0001)

[作者简介] 陈瑾(1975-), 女(汉族), 重庆市开县人, 副主任医师, 主要从事血液净化临床及科研工作。

[通信作者] 李贵森 E-mail: guisenli@163.com

患者均应行抗病毒治疗,并且建议使用无干扰素治疗方案<sup>[3]</sup>。目前,中国食品药品监督管理局批准并上市的直接抗病毒药物(DAAs)包括索磷布韦、索磷布韦/维帕他韦、奥比帕利/帕利瑞韦/利托那韦+达塞布韦、达诺瑞韦、达卡他韦/阿舒瑞韦、艾尔巴韦/格拉瑞韦等。由于多种方案在估算肾小球滤过率(eGFR) < 30 mL/min · 1.73 m<sup>2</sup> 的 CKD 4~5 期患者中使用容易发生不良反应,除艾尔巴韦/格拉瑞韦外均未推荐应用于透析人群<sup>[3-5]</sup>。目前国内尚无透析患者使用艾尔巴韦/格拉瑞韦的相关文献,本文将在 HCV 感染透析患者中使用该药的经验报告如下。

## 1 对象与方法

1.1 研究对象 2018 年 9—10 月在本院透析的 HCV 感染患者。纳入标准:(1)高精度 HCV-RNA 检测病毒拷贝数 > 1.50E1 IU/mL;(2)病毒基因分型检测为 HCV 1b 型。排除标准:肝硬化及肝癌患者,合并其他恶性肿瘤患者,乙型肝炎病毒以及人类免疫缺陷病毒感染患者。

1.2 治疗方案 抗病毒治疗方案为使用艾尔巴韦(50 mg)/格拉瑞韦(100 mg)qd,空腹或与食物同服,治疗共 12 周。如治疗过程中出现漏服药物,距平时服药时间不超过 16 h,可补服一剂药物,如超过 16 h 则不再补服漏服剂量,按正常给药计划服用下一剂药物。患者在治疗期间避免使用与艾尔巴韦/格拉瑞韦存在相互作用的药物。

1.3 观察指标 观察治疗前,治疗后 4、8、12、24 周

高精度 HCV RNA 载量的变化,以及血红蛋白(Hb)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、血清清蛋白(Alb)、总胆红素(TBiL)、肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)变化。于治疗前,治疗后 12、24 周分别计算透析充分性指标尿素清除指数(Kt/V),其中血液透析患者单次透析 Kt/V > 1.2 为达标,腹膜透析患者每周总 Kt/V > 1.7 为达标。观察并记录患者治疗后出现的新发临床症状。持续病毒应答(sustained virologic response, SVR12)定义为治疗结束后 12 周血清 HCV RNA 检测阴性,获得 SVR12 的患者判定为临床治愈。

1.4 HCV 标本采集及检测 患者血样采集均为空腹,血液透析患者采血时间为透析治疗前。全部血样送医院检验科完成检测,血清高精度 HCV-RNA 水平检测和 HCV 基因分型检测均使用实时荧光定量 PCR, TaqMan 探针法(COBAS<sup>®</sup> AmpliPrep 试剂盒和泰普生物的 diagnostic kit for hepatitis C virus genotyping 试剂盒)。高精度 HCV-RNA 水平检测判定标准:(1)TND,未检测到 HCV-RNA。(2)< 1.5E1 IU/mL,检测到 HCV-RNA,但低于检测下限。(3)> 1.00E8 IU/mL,HCV-RNA 拷贝数高于检测上限。

## 2 结果

2.1 一般资料 共纳入 3 例患者,患者 1、2 为血液透析患者,患者 3 为腹膜透析患者,平均年龄(43.0 ± 5.6)岁。见表 1。

表 1 3 例 HCV 感染透析患者一般资料

Table 1 General data of 3 dialysis patients with HCV infection

患者	年龄(岁)	性别	基础疾病	透析年龄(年)	肾替代模式(先后顺序)	残余肾功能	感染时间(年)	感染途径
患者 1	47	女	慢性肾炎	12	血液透析	无	10	血液透析
患者 2	43	男	慢性肾炎	6	肾移植、血液透析	无	20	输血
患者 3	54	女	慢性肾炎	17	血液透析、腹膜透析	无	13	血液透析

2.2 治疗前后病毒载量变化 3 例患者艾尔巴韦/格拉瑞韦治疗前 HCV 病毒载量为 1.24E3~1.44E6 IU/mL,治疗后 4、8、12、24 周分别检测 HCV-RNA 均为 TND,获得 SVR12。见表 2。

表 2 抗病毒治疗前后患者 HCV 病毒载量变化(IU/mL)

Table 2 Changes in HCV viral load in patients before and after treatment with elbasvir/grazoprevir (IU/mL)

患者	治疗前(IU/mL)	4 周	8 周	12 周	24 周
患者 1	1.44E6	TND	TND	TND	TND
患者 2	1.24E3	TND	TND	TND	TND
患者 3	6.39E5	TND	TND	TND	TND

2.3 治疗前后生化指标变化 艾尔巴韦/格拉瑞韦治疗前及治疗 4、8、12、24 周后患者 Alb、ALT、AST、TBIL 无明显变化,且 AST、ALT、TBiL 检测值均在正常范围。见表 3。

**表 3** 抗病毒治疗前后 HCV 透析患者血液生化指标对比  
**Table 3** Comparison of blood biochemical markers of HCV dialysis patients before and after treatment with elbasvir/grazoprevir

项目	治疗前	4 周	8 周	12 周	24 周
患者 1					
Hb(g/L)	101.1	94.0	83.0	93.0	90.0
Alb(g/L)	37.3	38.2	35.7	38.9	38.2
ALT(U/L)	15.0	8.0	9.0	10.0	10.0
AST(U/L)	21.0	18.0	18.0	20.0	20.0
TB( $\mu$ mol/L)	7.2	9.6	9.7	7.3	7.0
BUN(mmol/L)	23.7	29.8	29.4	27.8	26.8
Cr( $\mu$ mol/L)	825.6	1 073.9	1 119.8	1 039.9	904.9
Kt/V	2.0	-	-	1.8	1.7
患者 2					
Hb(g/L)	96.0	95.0	96.0	98.0	11.1
Alb(g/L)	38.8	38.5	39.4	39.0	42.0
ALT(U/L)	8.0	10.0	8.0	7.0	5.0
AST(U/L)	15.0	12.0	16.0	13.0	5.0
TB( $\mu$ mol/L)	5.8	6.0	3.0	6.0	0.2
BUN(mmol/L)	32.3	29.7	32.3	29.7	32.6
Cr( $\mu$ mol/L)	1 475.8	1 480.4	1 475.8	1 480.4	1 422.8
Kt/V	1.1	-	-	1.4	1.3
患者 3					
Hb(g/L)	93.0	90.0	91.0	92.0	95.0
Alb(g/L)	35.4	37.3	36.5	32.5	38.5
ALT(U/L)	15.0	8.0	9.0	10.0	10.0
AST(U/L)	28.0	20.0	19.0	22.0	23.0
TB( $\mu$ mol/L)	5.9	6.0	7.1	6.5	6.0
BUN(mmol/L)	18.9	17.6	11.9	9.6	20.2
Cr( $\mu$ mol/L)	792.9	720.2	793.3	815.0	751.7
Kt/V	1.9	-	-	2.2	2.0

2.4 依从性及不良反应 3 例患者依从性均良好,均未漏服药物。1 例腹膜透析患者新增疲乏表现,但于治疗结束后症状缓解,1 例血液透析患者用药后 Hb 下降  $>1$  g,无患者因不良反应退出研究。

### 3 讨论

透析患者多通过输血、血液透析过程中交叉感染等途径感染 HCV。透析患者合并 HCV 感染后不仅增加肝疾病相关的住院率,也增加肝脏疾病和心血管疾病的死亡风险<sup>[2,6]</sup>。虽然血液透析中心通过设置传染病透析区域,使用一次性透析器材,规范透析操作等方法,投入大量的医疗资源以防止 HCV 感染,但仍时有血液透析患者 HCV 感染报道<sup>[7-9]</sup>,尤其是近期暴发的多例东台血液透析患者 HCV 感染更是成为恶性公共卫生事件<sup>[10]</sup>。治疗合并 HCV 感染的透析患者可消除传染源,减少医院感染的机会,抗 HCV 治疗具有重要意义<sup>[11]</sup>。

然而,临床上合并 HCV 感染的透析患者在选择抗病毒药物时受到较多限制,透析患者合并 HCV 感染后获得抗病毒治疗的比率仅为 1.5%<sup>[2]</sup>。透析患者使用传统的抗 HCV 治疗方案干扰素 + 利巴韦林时可出现药物清除减慢,引起严重不良反应,尤其是利巴韦林可诱发严重的溶血性贫血<sup>[12]</sup>。虽然 DAAs 在 eGFR  $> 30$  mL/min  $\cdot 1.73$  m<sup>2</sup> 的 CKD 3 期以上患者中使用不需减量,但多种方案在 CKD 4~5 期患者中使用受限,适用于透析患者的更少<sup>[3-5]</sup>。由于 80% 的索磷布韦需经肾清除,该药在 CKD 患者中血浆药物/曲线下面积(AUC)可增高 20 倍,并可导致持续肾功能恶化,故不推荐在 CKD 4 期以下患者中使用<sup>[13]</sup>。西米匹韦只能用于 eGFR  $> 15$  mL/min  $\cdot 1.73$  m<sup>2</sup> 的患者<sup>[14-15]</sup>。阿舒瑞韦在 CKD 4 期患者中需要减量使用。虽然没有观察到达卡他韦在 CKD 患者中存在有临床意义的 AUC 改变,但因其通常需要同其他抗病毒药物联用而缺乏在 CKD 4 期以上患者中使用的依据<sup>[3-5]</sup>。2019 年 5 月国内新上市的格卡瑞韦/哌仑他韦是全基因型抗病毒新药,Gane 等<sup>[16]</sup>研究证实,在 CKD 4~5 期患者中使用不需减量,该方案也受到多个指南推荐适用于透析患者,但该药在国内多数地方目前尚无法获得。近期 Lawitz 等<sup>[17]</sup>研究结果显示,奥比他韦/帕利瑞韦/利托那韦 + 达塞布韦方案在透析患者中使用也具有很好的安全性和病毒清除率,但该方案尚未获得指南推荐。

艾尔巴韦是一种 HCV 非结构蛋白 NS5A 抑制剂,可抑制病毒 RNA 复制和病毒装配。格拉瑞韦

是一种 HCV NS3/4A 蛋白酶抑制剂,对 HCV 编码的多蛋白蛋白酶切和病毒复制起抑制作用。因此,艾尔巴韦/格拉瑞韦可用于治疗基因 1 型和 4 型 HCV 感染。两种药物主要通过氧化代谢消除,主要排泄途径为粪便,肾排泄剂量 $<1\%$ 。相对于肾功能正常的患者,伴有严重肾损伤的患者使用艾尔巴韦/格拉瑞韦后 AUCs 仅高 1.65 和 1.86 倍。而血液透析患者服用该药后药物 AUC 与肾功正常患者相似。由于具有较高的蛋白结合率,血液透析仅能清除 0.5% 的格拉瑞韦,且不能清除艾尔巴韦,腹膜透析预期也不会清除这两种药物<sup>[18]</sup>。既往文献<sup>[19]</sup>报道,艾尔巴韦/格拉瑞韦用于治疗基因 1 型 HCV 感染,可有效减少透析患者肝、肾并发症,以及死亡风险,具有良好的治疗效益和经济学意义。

本研究中使用艾尔巴韦/格拉瑞韦进行抗病毒治疗的 3 例透析患者均获得 SVR12,达到临床治愈。3 例患者在治疗过程中均未出现肝功能受损的临床症状及表现,亦未在治疗过程中发生严重的不良反应。1 例血液透析患者在治疗后第 4 周出现血红蛋白下降,第 8 周最明显,但在未调整促红素剂量和增加其他改善贫血药物的情况下,第 12 周患者血红蛋白出现回升。1 例腹膜透析患者治疗过程中出现疲乏现象,治疗结束后消失。Roth 等<sup>[20]</sup>观察了 HCV 基因 1 型的 CKD 4~5 期 224 例患者(包含 179 例血液透析患者)使用该药的情况,发现常见药物相关不良反应可达 34.5%,主要表现为头痛、恶心、疲乏,其中疲乏发生率可达 15%;此外,血红蛋白降低至 8.35~ $<10.0$  g/dL 的患者可达 24.3%,提示在治疗过程中应密切监测血红蛋白变化。但该研究同时也发现,患者对这些不良反应有较高的耐受性,仅有 5 例因为不良反应退出研究。本研究也显示尽管在抗病毒过程中出现贫血加重和疲乏的不良反应,患者均能够耐受并继续治疗,并且不良反应在停药后缓解。

透析患者是否进行抗 HCV 治疗需要权衡患者健康获益、治疗风险及治疗费用多方面的因素<sup>[21]</sup>。尽管腹膜透析患者传播 HCV 的可能性远低于血液透析患者,但从生活质量角度考虑,如患者有治疗意愿仍然可考虑抗病毒治疗。现今腹膜透析患者使用 DAAs 治疗丙型肝炎的研究很少,Shuster 等<sup>[22]</sup>报道了 2 例腹膜透析患者使用奥比他韦/帕利瑞韦/利托那韦;Stark 等<sup>[23]</sup>报道了 1 例腹膜透析患者使用奥比他韦/帕利瑞韦/利托那韦+达塞布韦;Aggarwal 等<sup>[24]</sup>报道了 1 例腹膜透析患者使用索磷布韦,

这些报道中患者均未出现严重不良反应并获得较高治愈率。虽然药代动力学并没有指出腹膜透析患者使用艾尔巴韦/格拉瑞韦后会与血液透析患者存在不同,但目前在腹膜透析患者中使用该药的资料还很欠缺<sup>[14]</sup>。本研究纳入的 1 例腹膜透析患者,因为长期携带 HCV,给工作和家庭生活造成极大困扰而主动要求治疗。治疗中未观察到该患者具有不同于文献报道的特殊不良反应及生化指标异常改变。

综上所述,艾尔巴韦/格拉瑞韦治疗合并 1b 型 HCV 感染的血液透析和腹膜透析患者安全有效,且无严重不良反应。

#### [参 考 文 献]

- [1] 陈园生,李黎,崔富强,等. 中国丙型肝炎血清流行病学研究[J]. 中华流行病学杂志,2011,32(9):888-891.
- [2] Goodkin D, Bieber B, Jadoul M, et al. Mortality, hospitalization, and quality of life among patients with hepatitis C infection on haemodialysis[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2017, 12(2): 287-297.
- [3] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Hepatitis C Work Group. KDIGO 2018 Clinical practice guideline for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of hepatitis C in chronic kidney disease[J]. Kidney Int Suppl, 2018, 8(3): 91-165.
- [4] Pawlotsky JM, Negro F, Aghemo A, et al. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2018[J]. J Hepatol, 2018, 69(2): 461-511.
- [5] Chung RT, Ghany MG, Kim AY, et al. Hepatitis C guidance 2018 update: AASLD-IDSAs recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C virus infection[J]. Clin Infect Dis, 2018, 67(10): 1477-1492.
- [6] Jadoul M, Bieber B, Martin P, et al. Prevalence, incidence, and risk factors for hepatitis C virus infection in hemodialysis patients[J]. Kidney Int, 2019, 95(4): 939-947.
- [7] Miskulin DC, Gul A. Infection monitoring in dialysis units: a plea for "cleaner" data[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2017, 12(7): 1038-1039.
- [8] 陈香美. 血液净化标准操作规程[M]. 北京:人民军医出版社, 2010.
- [9] 李新芳,张晓飞,陈燕明,等. 从我国 HCV 感染暴发事件探讨 HCV 经血传播感染的风险[J]. 中国感染控制杂志, 2017, 16(10):969-970.
- [10] 姚常房. 江苏东台丙肝感染已确诊 69 人[N]. 健康报, 2019-05-28 (03).
- [11] 李荣山,周芸. 血液透析中心乙型肝炎、丙型肝炎的控制[J]. 中国血液净化, 2015, 14(3):177-179.
- [12] Espinosa M, Hernández J, Arenas MD, et al. Pegylated interferon (alone or with ribavirin) for chronic hepatitis C in hae-

- modialysis population[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2015, 40(3): 258-265.
- [13] Saxena V, Koraihy FM, Sise ME, et al. Safety and efficacy of sofosbuvir-containing regimens in hepatitis C-infected patients with impaired renal function[J]. *Liver Int*, 2016, 36: 807-816.
- [14] Jadoul M, Martin P. Hepatitis C treatment in chronic kidney disease patients: the kidney disease improving global outcomes perspective[J]. *Blood Purif*, 2017, 43(1-3): 206-209.
- [15] Maruyama A, Partovi N, Yoshida EM, et al. A review of direct-acting antivirals for the treatment of hepatitis C in patients with advanced chronic kidney disease[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2017, 32(1): 35-41.
- [16] Gane E, Lawitz E, Pugatch D, et al. Glecaprevir and pibrentasvir in patients with HCV and severe renal impairment[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(15): 1448-1455.
- [17] Lawitz E, Gane E, Cohen E, et al. Efficacy and safety of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir in patients with hepatitis C virus genotype 1 or 4 infection and advanced kidney disease[J]. *Kidney Int Rep*, 2019, 4: 257-266.
- [18] Caro L, Wenning L, Feng HP, et al. Pharmacokinetics of elbasvir and grazoprevir in subjects with end-stage renal disease or severe renal impairment[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2019, 75(5): 665-675.
- [19] Elbasha E, Greaves W, Roth D, et al. Cost-effectiveness of elbasvir/grazoprevir use in treatment-naïve and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and chronic kidney disease in the United States[J]. *J Viral Hepat*, 2017, 24(4): 268-279.
- [20] Roth D, Nelson DR, Bruchfeld A, et al. Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naïve and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4-5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): a combination phase 3 study[J]. *Lancet*, 2015, 386(10003): 1537-1545.
- [21] Fabrizi F, Aghemo A, Messa P. Hepatitis C treatment in patients with kidney disease[J]. *Kidney Int*, 2013, 84(5): 874-879.
- [22] Shuster DL, Menon RM, Ding B, et al. Effects of chronic kidney disease stage 4, end-stage renal disease, or dialysis on the plasma concentrations of ombitasvir, paritaprevir, ritonavir, and dasabuvir in patients with chronic HCV infection; pharmacokinetic analysis of the phase 3 RUBY-I and RUBY-II trials[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2019, 75(2): 207-216.
- [23] Stark JE, Cole J. Successful treatment of chronic hepatitis C virus infection in a patient receiving daily peritoneal dialysis[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2017, 74(19): 1541-1544.
- [24] Aggarwal A, Yoo ER, Perumpail RB, et al. Sofosbuvir use in the setting of end-stage renal disease: a single center experience[J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2017, 5(1): 23-26.

(本文编辑:文细毛)

**本文引用格式:**陈瑾,洪大情,陈莎莎,等. 艾尔巴韦/格拉瑞韦治疗透析患者 1b 型丙型肝炎病毒感染的疗效——3 例病例报告及文献复习[J]. *中国感染控制杂志*, 2020, 19(2): 143-147. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20205406.

**Cite this article as:** CHEN Jin, HONG Da-qing, CHEN Sha-sha, et al. Therapeutic efficacy of elbasvir/grazoprevir in treating hepatitis C virus 1b infection in dialysis patients: three cases report and literature review[J]. *Chin J Infect Control*, 2020, 19(2): 143-147. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20205406.