

国产恩替卡韦对慢性乙型肝炎抗病毒治疗的Meta分析

郑人源, 张琴, 高勇, 卓强

■背景资料

慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)可发展为肝衰竭、肝硬化、肝癌等疾病, 目前, 抗病毒治疗是乙型肝炎治疗的核心。恩替卡韦(entecavir, ETV)(博路定)是一种新型抗乙型肝炎病毒药物, 近年来已作为乙型肝炎抗病毒治疗的首选药物之一, 但价格昂贵。近年来, 国产ETV逐渐上市, 价格相对较低, 已成为一些乙型肝炎患者临床治疗的选择。

郑人源, 张琴, 卓强, 成都医学院 四川省成都市 610500
高勇, 成都军区总医院消化内科 四川省成都市 610083
郑人源, 医学硕士, 助理研究员, 主要从事消化内科学的相关研究。
四川省卫生厅科研基金资助项目, No. 130311
四川省教育厅科研基金资助项目, No. 14ZB0243
作者贡献分布: 郑人源与张琴对此文的贡献均等; 此课题由张琴与郑人源设计; 由郑人源、张琴及卓强负责文献检索、文献质量评价、资料提取、数据分析; 本文写作由郑人源与张琴完成; 高勇对本文提出修改意见并给于极大的工作支持。
通讯作者: 张琴, 主管药师, 610500, 四川省成都市新都区新都大道783号, 成都医学院, barya.mail@163.com
收稿日期: 2014-03-10 修回日期: 2014-03-27
接受日期: 2014-03-28 在线出版日期: 2014-05-18

China-made entecavir for treatment of chronic hepatitis B: A Meta-analysis

Ren-Yuan Zheng, Qin Zhang, Yong Gao, Qiang Zhuo

Ren-Yuan Zheng, Qin Zhang, Qiang Zhuo, Chengdu Medical College, Chengdu 610500, Sichuan Province, China
Yong Gao, General Hospital of Chengdu Military Command, Chengdu 610083, Sichuan Province, China
Supported by: Scientific Fund of Sichuan Province Health Department, No. 130311; Scientific Fund of Sichuan Province Education Department, No. 14ZB0243
Correspondence to: Qin Zhang, Chief Pharmacist, Chengdu Medical College, 783 Xindu Dadao, Xindu District, Chengdu 610500, Sichuan Province, China. barya.mail@163.com
Received: 2014-03-10 Revised: 2014-03-27
Accepted: 2014-03-28 Published online: 2014-05-18

Abstract

AIM: To evaluate the efficacy and safety of China-made entecavir in the antiviral treatment of chronic hepatitis B by comparing with baraclude.

METHODS: A computer-based search of Medline, PubMed, China Journal Full-text Database and CBM database from the inception to February 2014, in combination with a manual search of relevant journals, was performed to identify relevant randomized controlled trials that evaluated the use of entecavir in the treatment of chronic hepatitis B, regardless of language. Heterogeneity was examined by Chi-square test, the relative risk was calculated, subgroup analysis was performed by treatment course, and forest graph was plot.

RESULTS: Six trials involving 587 patients, including 312 treated with China-made entecavir and 275 treated with baraclude, were included in the systematic review. There were no statistical significances in the rates of undetected serum HBV DNA, serum ALT normalization, HBeAg loss and the incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.1$ for all).

CONCLUSION: China-made entecavir is effective and safe in antiviral treatment of chronic hepatitis B in comparison with baraclude. However, high-quality RCTs are still needed to further clarify its efficacy.

© 2014 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Entecavir; Baraclude; Antiviral treatment; Chronic hepatitis B; Treatment effect; Safety; Meta-analysis

Zheng RY, Zhang Q, Gao Y, Zhuo Q. China-made entecavir for treatment of chronic hepatitis B: A Meta-analysis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(14): 2028-2033 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2028.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i14.2028>

摘要

目的: 评价国产恩替卡韦(entecavir, ETV)对慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)抗病毒治疗的疗效和安全性。

方法: 检索Medline、PubMed及中国期刊全文数据库, 中国生物医学文献数据库等中外文数据库临床对照试验, 检索年限从建库检索到2014-02, 并辅以文献追溯、手工检索等方法收集查阅文献。凡评价国产ETV治疗CHB的临床随机对照研究, 无论语种均纳入, 采用 χ^2 检验分析研究间的异质性, 以相对危险度为疗效分析统计量进行合并研究, 对疗程进行亚组分析, 并绘制森林图。

结果: 共纳入临床随机对照试验6个, 包括587个患者, 试验组312例, 对照组275例。国产ETV组与博路定组比较, 2组的谷丙转氨酶(alanine

■同行评议者
林潮双, 教授, 中山大学附属第三医院感染科

aminotransferase, ALT)复常率、血清HBeAg阴转率、乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)DNA阴转率及不良反应发生率的差异均无统计学意义(均 $P>0.1$)。

结论: 国产ETV在促使ALT回复正常水平、血清HBeAg阴转率、降低患者血清HBV DNA载量及不良反应发生方面与博路定两者相当, 是安全、有效的。有必要展开更多高质量的临床随机对照研究, 进一步明确其疗效。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 恩替卡韦; 博路定; 慢性乙型肝炎; 抗病毒治疗; 疗效; 安全性; Meta分析

核心提示: 国产恩替卡韦(entecavir, ETV)在乙型肝炎病毒治疗指标及不良反应发生方面与进口博路定两者相当, 是安全、有效的。今后有必要开展更多高质量、大样本、长期随访的临床随机对照研究为国产ETV的疗效和安全性提供更加充分的证据。

郑人源, 张琴, 高勇, 卓强. 国产恩替卡韦对慢性乙型肝炎抗病毒治疗的Meta分析. 世界华人消化杂志 2014; 22(14): 2028–2033
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2028.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i14.2028>

0 引言

我国现有慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者约3000万例, 每年有近50万人死于CHB相关的肝衰竭、肝硬化和肝癌等疾病, 乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染是其主要的病因, 抗病毒治疗是其治疗的核心^[1]。恩替卡韦(entecavir, ETV), 由Bristol-Myers Squibb(美国百时美施贵宝公司)2005年获美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准上市, 2006年引进我国销售, 商品名为博路定(baraclude), 是一种具有很强的抗HBV作用的核苷类似物, 具有疗效好、耐药率低、不良反应小、安全性高等优点, 且疗效优于拉米夫定等一线药物, 近年在乙型肝炎的抗病毒治疗中被广泛使用并作为首选药物之一。但对于大多数消费者而言, 博路定价格昂贵^[2]。近年来, 国内制药商已开始生产销售恩替卡韦, 价格相对较低廉, 但其治疗效果和安全性还有待考证。本研究旨在通过系统评价和分析现有国产恩替卡韦治疗CHB的临床随机对照试验, 评价国产恩替卡韦对CHB抗病毒治疗的疗效和安全性。

1 材料和方法

1.1 材料 以英文关键词“chronic hepatitis B”, “entecavir”, “clinical trial”, “chinese”, “baraclude”等检索式在Medline、PubMed数据库、FMJS(EMCC)数据库中检索; 以“慢性乙型肝炎”、“临床试验”、“恩替卡韦”、“国产”、“博路定”等检索式在中国生物医学文献数据库(CBM Disc)、维普中文科技期刊全文数据库、中国期刊全文数据库检索。检索年限均从建库到2014-02。并检索近3年来国内外有关慢性乙型肝炎治疗的学术会议及论文集。并严格按纳入和排除标准筛选。

1.2 方法

1.2.1 纳入标准: 纳入同时符合以下条件的研究: (1)研究类型为随机对照临床试验(randomized controlled clinical trials, RCCT); (2)受试者为18岁以上成人, 乙型肝炎病史6 mo以上, 诊断符合我国2011年《慢性乙型肝炎防治指南》^[3]的诊断标准; (3)恩替卡韦用量为0.5 mg/d; 6 mo内未接受其他抗病毒药物治疗。

1.2.2 排除标准: (1)仅有摘要无全文的文献资料以及数据不完整无法利用的文献; (2)恩替卡韦联合其他药物治疗的文献, 未采用进口或合资恩替卡韦做对照的文献以及综述性的文献; (3)重复发表的文献, 雷同文献; (4)综述、短篇报道、自身对照试验以及不能提供全文的文献; (5)有其他肝炎病毒感染或人类免疫缺陷病毒感染, 以及有酒精性、自身免疫性肝炎或肝癌以及肝移植患者的研究文献。

1.2.3 评价标准: 所有文献的纳入由2名评价员独立进行, 然后交叉核对, 存在意见分歧时, 由第3名研究者参与决定纳入与否。质量评价主要从是否采用随机分组、分配方案是否隐藏, 是否实施了盲法、是否报道了退出和失访、是否进行意向性分析、对比组间是否有可比性6个方面进行, 即Jadad质量评分法^[4](1-2分为低质量研究, 3-5分为高质量研究)。资料提取包括研究的样本量、基本情况、干预措施、用药种类、剂量、疗程、随访时间、受试者特征[血清HBV DNA水平、血清谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)水平、血清HBeAg情况、不良反应]及结果。所有评价指标均用治疗后到随访时间点的有效人数和受试对象总人数表示。

统计学处理 采用Cochrane协作网提供的Revman 5.2软件进行系统评价, 采用相对危险度(relative risk, RR)为疗效分析统计量, 记录95%

■ 研发前沿

目前, 证明药物有效性和安全性最可靠的依据是临床随机对照试验的Meta分析, 国产ETV的疗效和安全性有待考证, 有必要通过Meta分析评价其疗效和安全性。

■ 相关报道

国产ETV上市以来,有关临床研究显示其疗效稳定,安全性好,但各研究样本量不大,疗程及疗效结果不一,缺少对其疗效和安全性的系统评价。

表 1 纳入研究的基本情况

研究	n(试验组/对照组)	疗程	Jadad评分
徐星娥2012 ^[6]	70(35/35)	16	3
李超群2012 ^[7]	110(54/56)	48	2
李青2011 ^[8]	46(23/23)	24	3
王建芳2013 ^[9]	56(28/28)	48	3
谢益明2012 ^[10]	240(140/100)	48	3
郭亚妙2013 ^[11]	65(32/33)	16	3

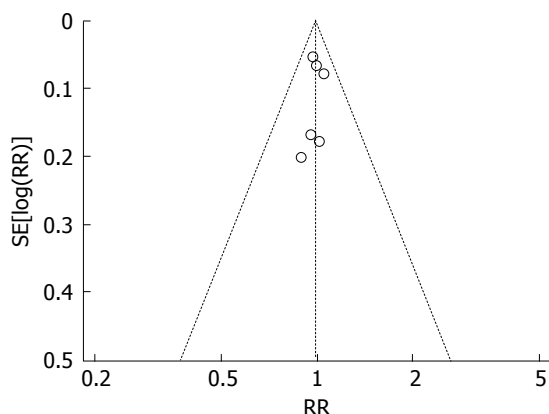


图 1 漏斗图. RR: 相对危险度.

可信区间(confidence interval, CI), 检验分析研究间的异质性, 并绘制森林图. 试验间异质性采用 χ^2 检验, $P>0.1$ 为研究间无统计学异质性. 根据美国医学会杂志(JAMA)建议的办法, 同时使用固定效应模型和随机效应模型计算合并统计量, 当组内各研究间无统计学异质性($P\geq 0.1$, $I^2\leq 50\%$)时, 采用固定效应模型, 若存在统计学异质性($P<0.1$, $I^2>50\%$)时, 分析可能产生临床异质性和统计学异质性的原因, 确定是否能采用随机效应模型^[5].

2 结果

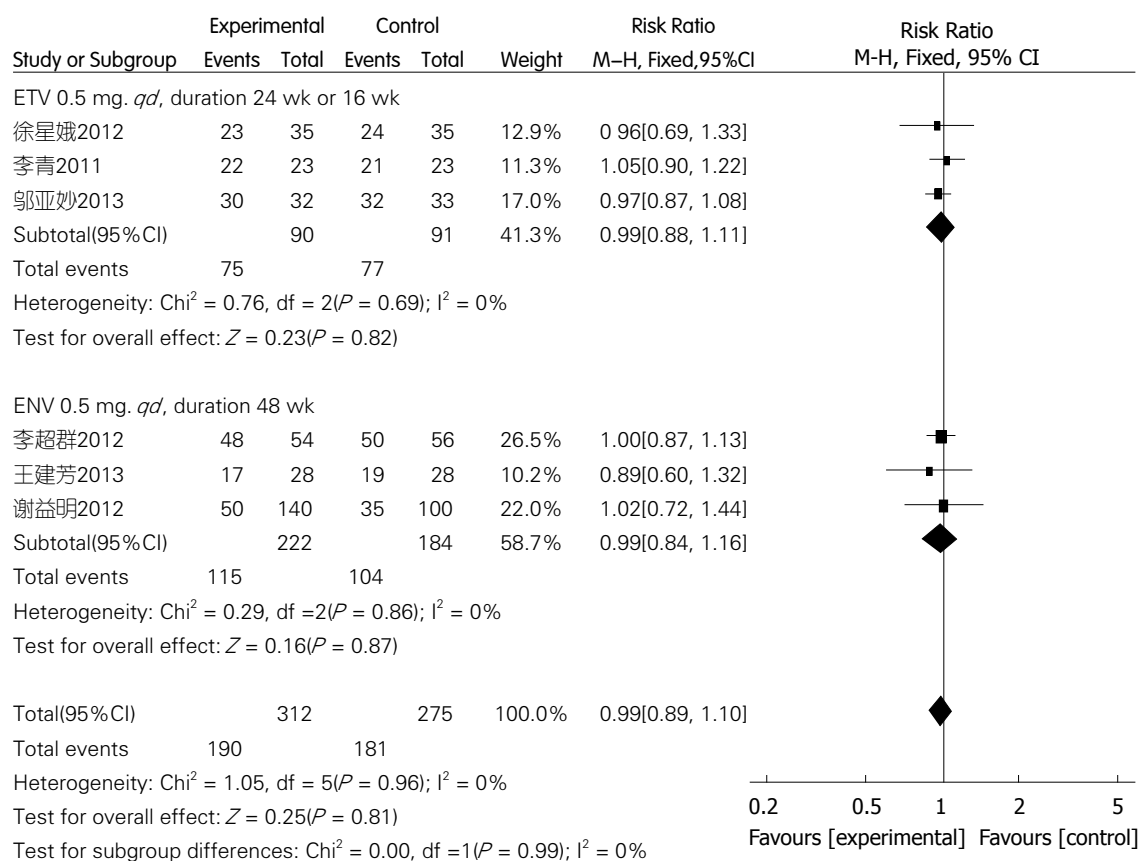
2.1 基本情况及研究方法学质量 初检文献119篇, 经过阅读摘要和全文, 排除重复文献, 按纳入和排除标准, 最终纳入6篇RCCT研究文献^[6-11], 均为国内研究, 无符合标准的英文文献. 共587例患者, 试验组312例, 对照组275例, 所有受试对象的ALT均异常. 试验组均采用国产恩替卡韦片, 对照组均采用博路定(百时美施贵宝公司), 用药剂量均为常规剂量(0.5 mg/d). 6个RCCT文献中3个为短疗程(1个24 wk, 2个16 wk), 3个为常规疗程(48 wk), 研究的基本情况如表1. 对纳入研究中测量血清ALT复常指标的试验进行Egger回归分析, 并绘制漏斗图, 无明显不对称, 发表性偏倚不大(图1).

2.2 研究结果

2.2.1 ALT复常率: 纳入的6个RCCT研究^[6-11]均报道了血清ALT复常, 各研究试验组间无统计学异质性($\chi^2 = 1.05$, $P = 0.96$, $P>0.1$, $I^2 = 0\%$, $I^2<50\%$), 采用固定效应模型进行综合分析. 结果显示, 分别使用国产恩替卡韦和博路定治疗后, 血清ALT复常率的差异无统计学意义($Z = 0.25$, $P>0.1$); $RR = 0.99$. 因6个研究间存在疗程差异, 其中3个为短疗程(1个24 wk, 2个16 wk), 3个为常规疗程(48 wk). 故对纳入试验按疗程(短疗程和常规疗程)进行亚组分析. 短疗程和常规疗程各试验组间均无统计学异质性(P 值分别为0.69和0.86). 合并分析后, 短疗程试验组和对照组血清ALT复常率的差异无统计学意义($Z = 0.23$, $P>0.1$); $RR = 0.99$, 常规疗程试验组和对照组血清ALT复常率的差异无统计学意义($Z = 0.16$, $P>0.1$); $RR = 0.99$ (图2).

2.2.2 血清HBeAg阴转率: 有5个RCCT研究^[6-10]报道了血清HBeAg阴转率, 各研究试验组间无统计学异质性($\chi^2 = 0.83$, $P = 0.93$, $P>0.1$, $I^2 = 0\%$, $I^2<50\%$), 采用固定效应模型进行综合分析. 结果显示, 分别使用国产恩替卡韦和博路定治疗后, 血清HBeAg阴转率的差异无统计学意义($Z = 0.45$, $P>0.1$); $RR = 0.94$. 因5个研究间存在疗程差异, 其中3个为短疗程(1个24 wk, 2个16 wk), 2个为常规疗程(48 wk). 故对纳入试验按疗程(短疗程和常规疗程)进行亚组分析. 短疗程和常规疗程各试验组间均无统计学异质性(P 值分别为0.84和0.50). 合并分析后, 短疗程试验组和对照组血清ALT复常率的差异无统计学意义($Z = 0.22$, $P>0.1$); $RR = 0.96$, 常规疗程试验组和对照组血清ALT复常率的差异无统计学意义($Z = 0.41$, $P>0.1$); $RR = 0.90$ (图3).

2.2.3 HBV DNA阴转率: 6个RCCT研究^[6-11]均报道了血清HBV DNA阴转率, 各研究试验组间无统计学异质性($\chi^2 = 0.37$, $P = 1.00$, $P>0.1$, $I^2 = 0\%$, $I^2<50\%$), 采用固定效应模型进行综合分析. 结果显示, 分别使用国产恩替卡韦和博路定治疗



■创新盘点

本研究严格按照Cochrane协作网推荐的系统评价步骤, 纳入了6个国产ETV治疗CHB的临床随机对照试验, 系统评价和分析了国产ETV治疗CHB的疗效和安全性。

图2 试验组与对照组血清ALT复常率的比较. ALT: 谷丙转氨酶。

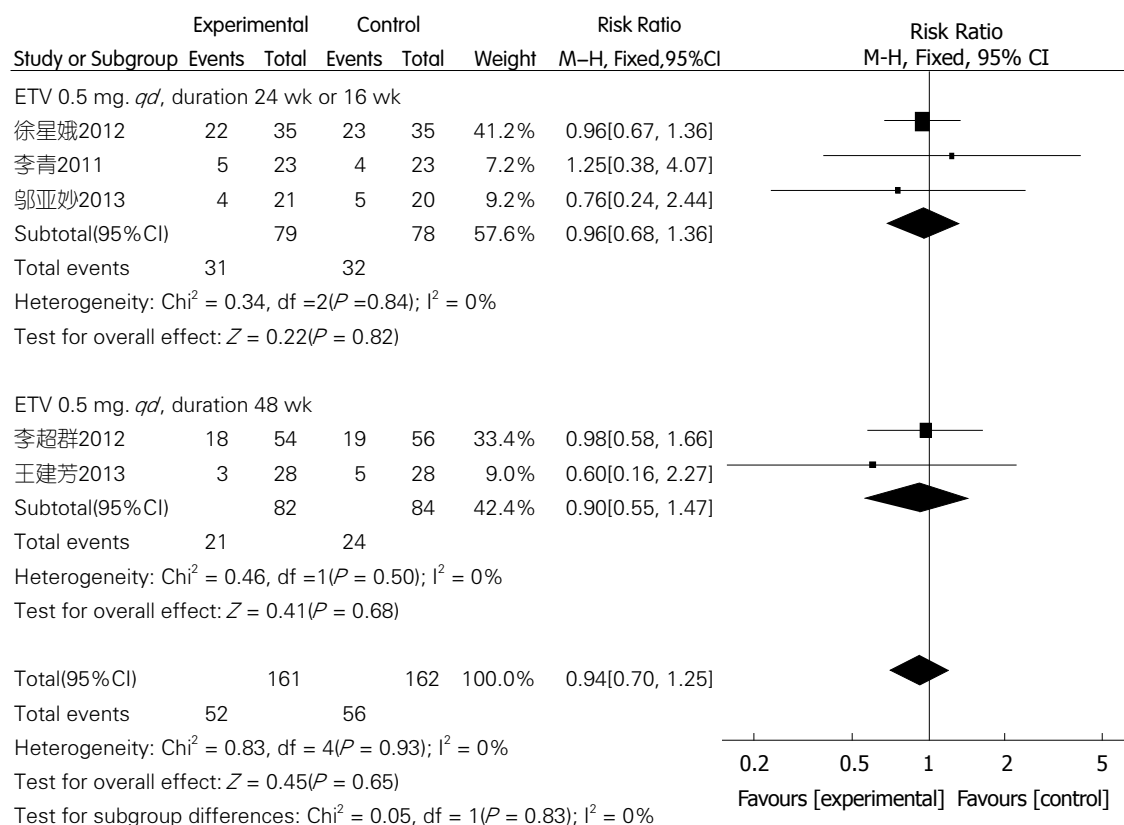


图3 试验组与对照组血清HBeAg阴转率的比较。

■应用要点

ETV是目前乙肝抗病毒治疗中,高疗效低耐药且不良反应最小的药物,但价格昂贵,治疗中停药会影响疗效,甚至使病情进一步加重。一些患者由于经济原因中断治疗得不偿失,国产ETV价格相对低廉,疗效和安全性与博路定相当,可作为CHB临床治疗的参考。

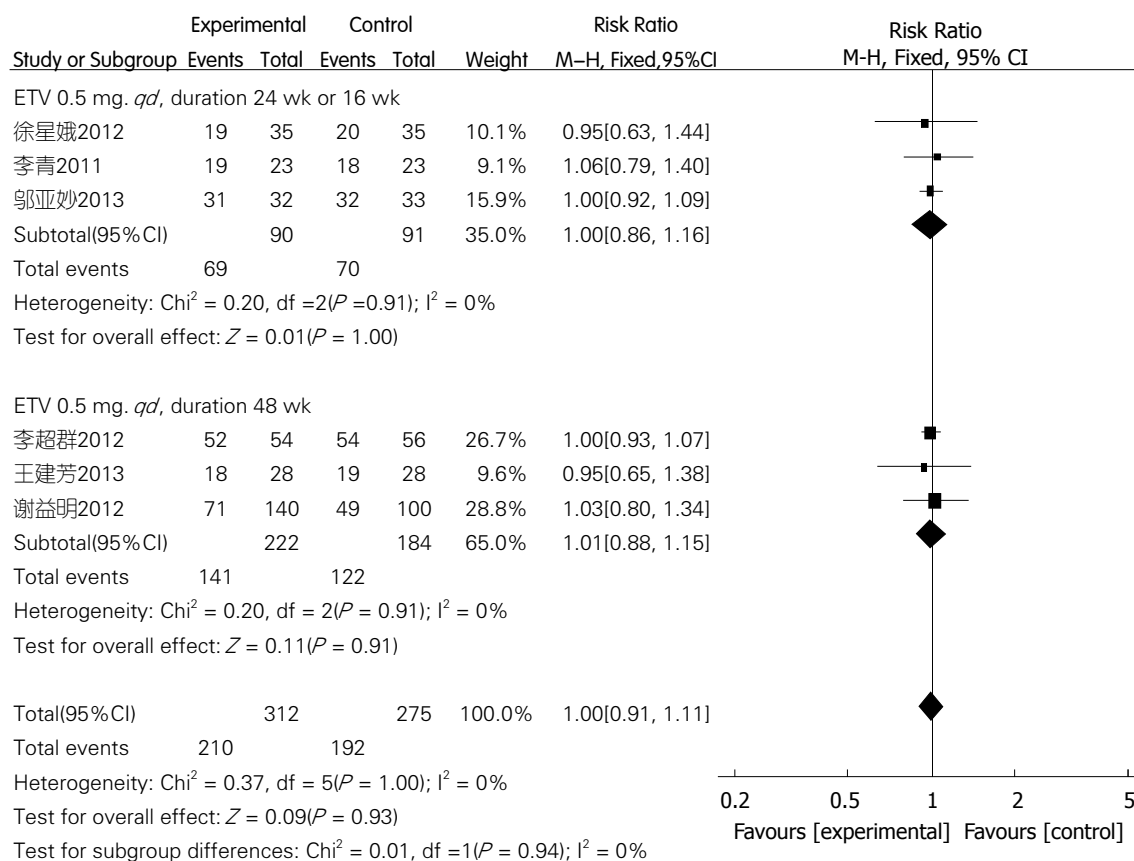


图4 试验组与对照组HBV DNA阴转率的比较. HBV: 乙型肝炎病毒。

后,血清HBV DNA阴转率的差异无统计学意义($Z = 0.09$, $P > 0.1$); $RR = 1.00$ 。因5个研究间存在疗程差异,其中3个为短疗程(1个24 wk, 2个16 wk), 3个为常规疗程(48 wk)。故对纳入试验按疗程(短疗程和常规疗程)进行亚组分析。短疗程和常规疗程各试验组间均无统计学异质性(P 值均为0.91)。合并分析后,短疗程试验组和对照组血清ALT复常率的差异无统计学意义($Z = 0.01$, $P > 0.1$); $RR = 1.00$,常规疗程试验组和对照组血清ALT复常率的差异无统计学意义($Z = 0.11$, $P > 0.1$); $RR = 1.01$ (图4)。

2.2.4 不良反应: 有4个RCCT研究^[6,9-11]报道了不良反应,各研究试验组间无统计学异质性($\chi^2 = 1.87$, $P = 0.17$, $P > 0.1$, $I^2 = 46\%$, $I^2 < 50\%$),采用固定效应模型进行综合分析。结果显示,分别使用国产恩替卡韦和博路定治疗中出现不良反应的差异无统计学意义($Z = 0.50$, $P > 0.1$); $RR = 1.31$ 。因4个研究间存在疗程差异,其中2个为短疗程(16 wk), 2个为常规疗程(48 wk)。故对纳入试验按疗程(短疗程和常规疗程)进行亚组分析。短疗程试验组和对照组血清ALT复常率的差异无统计学意义($Z = 1.30$, $P > 0.1$); $RR = 4.12$,常规疗程

试验组和对照组血清ALT复常率的差异无统计学意义($Z = 0.48$, $P > 0.1$); $RR = 0.71$ 。4个试验中提及的不良反应主要是轻微腹痛、头痛、恶心,均未提及严重不良反应。

3 讨论

目前,CHB的治疗目标主要是抗HBV病毒,通过持续抑制HBV病毒复制,减少HBV突变,延缓疾病进展为失代偿性肝病、肝硬化或肝癌^[12]。恩替卡韦是一种新型抗HBV药物,是鸟嘌呤核苷类似物,他能作用于反转录酶和HBV DNA聚合酶,抑制病毒基因组RNA逆转录复制HBV DNA负链及正链的合成,从而阻止HBV DNA的装配和延伸,他能有效地选择性抑制HBV复制,阻断HBV DNA复制的全部3个阶段。该药起效快,抗病毒活性强,变异率低,是目前强效低耐药的抗HBV药^[13],已作为乙型肝炎临床治疗的一线药物,临床研究表明,成人每日口服0.5 mg能有效抑制HBV DNA复制,疗效优于拉米夫定,且对发生YMDD变异者能有效抑制HBV DNA复制,对初治患者治疗1年时的耐药发生率为0^[14],中国国家食品药品监督管理总局(China Food

and Drug Administration, CFDA)也已批准其用于治疗CHB。

恩替卡韦(博路定)对乙型肝炎抗病毒治疗效果良好,不良反应少,但价格较贵,用其治疗的同时也给众多的国内CHB患者带来了经济负担。近几年,国产的恩替卡韦逐渐上市,价格相对低廉,为CHB患者的抗病毒治疗降低了较大的经济成本,但对其疗效还没有明确的报道。目前,证明某种药物的有效性和安全性最可靠的依据是临床随机对照试验的Meta分析。本研究从检索策略、纳入和排除标准、文献的质量评价、信息采集和统计分析,都严格按照Cochrane协作网推荐的系统评价步骤进行,以森林图显示分析结果。共收集了2014-02之前国内外有关国产恩替卡韦治疗CHB的临床对照研究,分析了ALT复常率、血清HBeAg阴转率、HBV DNA阴转率抗病毒治疗指标以及不良反应的发生情况,评价国产恩替卡韦在不同疗程下的有效性和安全性。纳入6个临床随机对照研究,共587例受试患者,样本量较大,均为国内人群,针对适用性强。Meta分析结果表明经同剂量同疗程国产恩替卡韦组与博路定组治疗后在CHB患者的ALT复常率、血清HBeAg阴转率、HBV DNA阴转率治疗指标以及不良反应的发生上均无显著差异。绘制的漏斗图无明显不对称,发表偏倚不大。

从现有资料和Meta分析结果来看,国产恩替卡韦对CHB的抗病毒治疗的疗效和安全性与博路定相当。博路定是四大口服核苷酸类抗病毒药物中价格最高的药物,抗病毒活性强,不良反应小,耐药性低,但若在治疗中盲目停药会造成病毒反弹,影响治疗效果,更有甚者会引起病情加重^[15]。一些患者由于经济原因在治疗一半时被迫停止抗病毒治疗,得不偿失,而国产恩替卡韦价格相对低廉,经济适用,为临床治疗提供参考。但国产恩替卡韦上市时间较短,本研究纳入的6个试验中,高质量研究较少,主要问题是部分试验样本量较小、试验疗程较短、未描述随机分配方案、研究对象退出及失访等。因此,尚需开展更多高质量、大样本、长期随访的临床随机对照研究为国产恩替卡韦的疗效和安全性

提供更加充分的证据。

4 参考文献

- 1 邹俐, 郑萍, 侯连兵. 慢性乙型肝炎患者健康相关生命质量评价研究现状. 热带医学杂志 2012; 12: 112-115
- 2 刘士敬. 恩替卡韦是治疗乙肝的首选药物. 求医问药 2010; (11): 18-19
- 3 中华医学会肝病学分会、感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南. 中华肝脏病杂志 2005; 13: 881-891
- 4 Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17: 1-12 [PMID: 8721797]
- 5 Cummings KJ, Lee SM, West ES, Cid-Ruzafa J, Fein SG, Aoki Y, Sulkowski MS, Goodman SN. Interferon and ribavirin vs interferon alone in the re-treatment of chronic hepatitis C previously nonresponsive to interferon: A meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2001; 285: 193-199 [PMID: 11176813 DOI: 10.1001/jama.285.2.193]
- 6 徐星娥, 邹林霞. 国产与进口恩替卡韦治疗病毒性乙型肝炎的药物经济学分析. 海峡药学 2012; 24: 247-248
- 7 李超群, 唐莉梅. 国产恩替卡韦分散片对慢性乙型肝炎初次抗病毒的疗效分析. 中国医药 2012; 7: 839-840
- 8 李青. 国产恩替卡韦治疗初治HBeAg阳性慢乙肝患者24周的早期临床疗效观察. 中国医疗前沿 2011; 6: 20-21
- 9 王建芳. 国产恩替卡韦与进口恩替卡韦的疗效分析. 实用医技杂志 2013; 20: 334-335
- 10 谢益明, 朱建荣, 周文光. 进口与国产恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎成本-效果分析. 医学理论与实践 2012; 25: 2438-2439
- 11 郭亚妙. 合资国产恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎的最小成本分析. 药事实践杂志 2013; 31: 388-389
- 12 Choe WH, Hong SP, Kim BK, Ko SY, Jung YK, Kim JH, Yeon JE, Byun KS, Kim KH, Ji SI, Kim SO, Lee CH, Kwon SY. Evolution of hepatitis B virus mutation during entecavir rescue therapy in patients with antiviral resistance to lamivudine and adefovir. *Antivir Ther* 2009; 14: 985-993 [PMID: 19918102 DOI: 10.3851/IMP1417]
- 13 Suh DJ, Um SH, Herrmann E, Kim JH, Lee YS, Lee HJ, Lee MS, Lee YJ, Bao W, Lopez P, Lee HC, Avila C, Zeuzem S. Early viral kinetics of telbivudine and entecavir: results of a 12-week randomized exploratory study with patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 1242-1247 [PMID: 20028815 DOI: 10.1128/AAC.01163-09]
- 14 Chang TT, Lai CL, Kew Yoon S, Lee SS, Coelho HS, Carrilho FJ, Poordad F, Halota W, Horsmans Y, Tsai N, Zhang H, Tenney DJ, Tamez R, Iloeje U. Entecavir treatment for up to 5 years in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010; 51: 422-430 [PMID: 20049753 DOI: 10.1002/hep.23256]
- 15 李生英. 恩替卡韦停药不当致肝衰竭1例. 人民军医 2012; 55: 251

■同行评价

本文方法合理, 结果可信, 具有一定临床指导意义。

编辑 田滢 电编 都珍珍

