

· 临床论著 ·

## 恩替卡韦治疗拉米夫定经治患者的临床观察

李蔚莉 马秀云 吴璐 蔡皓东

**【摘要】 目的** 随着抗病毒药物的广泛应用,核苷(酸)类似物经治患者增多,而经治患者耐药后的治疗仍是临床上的难题。比较拉米夫定(LAM)经治患者在不同病情发展时期改用恩替卡韦(ETV)治疗 2 年的抗病毒效果。**方法** 选择 ETV-050 和 ETV-056 纳入研究患者及部分门诊患者共 64 例,按照患者在 ETV 治疗前是否中断 LAM 治疗分为连续治疗组(29 例)和不连续治疗组(35 例),均应用 ETV 1.0 mg/d 治疗,比较两组患者血清 HBV DNA 应答和反弹情况及丙氨酸氨基转移酶(ALT)复常率。**结果** 不连续治疗组病毒应答率显著高于连续治疗组,从治疗第 12 个月开始,不连续治疗组 HBV DNA 低于检测下限的比率显著高于连续治疗组,达到 65.7%,而连续治疗组的 HBV DNA 低于检测下限的比率只有 31.0% ( $P < 0.05$ )。不连续治疗组的 ALT 复常率较高,病毒反弹率较低,但与连续治疗组比较均无显著差异。**结论** LAM 经治患者在不同状况下服用 ETV 治疗存在疗效差异。存在 LAM 耐药的患者不建议直接换用 ETV 治疗;LAM 经治但未耐药者或曾经 LAM 耐药而基线无耐药者仍可以选择 ETV 治疗。

**【关键词】** 肝炎病毒,乙型;恩替卡韦;拉米夫定;耐药

**Clinical observation on entecavir for patients with chronic hepatitis B patients with prior exposure to lamivudine** LI Wei-li, MA Xiu-yun, WU Lu, CAI Hao-dong. Outpatient Department, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China

Corresponding author: CAI Hao-dong, Email: chddt@163.com

**【Abstract】 Objective** With an extensive application of antiviral drugs, patients previously treated with nucleoside analogue increased. But the therapy was still a tough problem in clinical practice. To compare the two-year antiviral efficacy after swithching after resistance to entecavir in patients with chronic hepatitis B previously treated with lamivudine at different stages between the two groups. **Methods** Sixty-four patients with chronic hepatitis B from studies of ETV-050 and ETV-056 as well as outpatients of Beijing Ditan Hospital were enrolled. Patients were divided into consecutive treatment group (29 cases) and inconsecutive treatment group (35 cases)

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2011.02.008

作者单位:100015 北京,首都医科大学附属北京地坛医院门诊

通讯作者:蔡皓东,Email:chddt@163.com

according to interrupting lamivudine or not prior to entecavir therapy. All patients were treated with entecavir 1.0 mg/d in order to compare the rates of serum HBV DNA response and breakthrough and ALT normalization between the two groups. **Results**

The viral response rate in inconsecutive treatment group was significantly higher than that in consecutive treatment group. After 12 months treatment, HBV DNA undetectable ratio in inconsecutive treatment group was significantly higher than that in consecutive treatment group (65.7% vs 31.0%,  $P < 0.05$ ). ALT normalization rate in inconsecutive treatment group was higher while viral breakthrough rate in inconsecutive treatment group was lower. However, there were no significantly difference compared to consecutive treatment group. **Conclusions** There was an effective difference in chronic hepatitis B previously treated with lamivudine under different conditions after receiving entecavir therapy. It is not proposed to switch to entecavir therapy directly for chronic hepatitis B patients with resistance to lamivudine. Whereas entecavir therapy still may be an option in patients with chronic hepatitis B previously treated with lamivudine without resistance or previously resistant to lamivudine without resistance at baseline.

**【Key words】** Hepatitis B virus; Entecavir; Lamivudine; Drug resistance

近年来,随着抗乙型肝炎病毒(HBV)核苷(酸)类似物——拉米夫定、阿德福韦酯、恩替卡韦和替比夫定等新药的陆续上市和我国《慢性乙型肝炎防治指南》的实施,抗病毒药物在慢性乙型肝炎治疗中的应用日益广泛,经治慢性乙型肝炎患者逐渐增多。这些患者体内病毒常出现耐药,对治疗的信心减弱,而临床医生对药物的选择也增加了许多困惑。本文研究拉米夫定(lamivudine, LAM)经治患者在不同情况下改用恩替卡韦(entecavir, ETV)治疗后疗效的对比,旨在临床治疗提供参考。

## 资料与方法

### 一、病例选择

本研究是一项回顾性分析,患者来源于两项研究和本院门诊患者。一项为 ETV-023 研究(ETV 与 LAM 治疗慢性乙型肝炎的随机、双盲对照研究),其中的 LAM 对照组患者在接受双盲期 LAM 100 mg/d 治疗 48 ~ 96 周期间出现病毒学反弹或在 96 周时仍未达到完全应答的病例继续进行治疗,进入 ETV 1.0 mg/d 开放治疗的 ETV-050 研究。另一项为 ETV-056 研究(ETV 治疗 LAM 失效或无效的慢性乙型肝炎双盲对照临床观察),入选患者均为既往 LAM 耐药或治疗失败的患者,入组时要求选择已中断 LAM 治疗至少 6 个月,且未用其他抗病毒药物治疗的患者纳入组后按 4:1 的比例随机分为 ETV 组(1.0 mg/d)或安慰剂组(安慰剂组 3 个月后进入 ETV 1.0 mg/d 开放治疗,自开放治疗后进入本研究观察)。以上两项研究中的患者均为 e 抗原阳性或阴性的代偿期慢性乙型肝炎患者,排除其他肝

炎病毒和 HIV 感染。另有 20 例来自门诊的 LAM 经治患者,改用 ETV 1.0 mg/d 治疗,并能定期到本院复查。20 例门诊患者除 1 例为失代偿期肝硬化患者外,其余均为 e 抗原阳性或阴性的代偿期慢性乙型肝炎患者,并排除其他肝炎病毒和 HIV 感染。

## 二、患者分组

本研究按照患者在开始 ETV 1.0 mg/d 治疗前是否中断 LAM 治疗分为两组。ETV 1.0 mg/d 治疗前一直服用 LAM 的患者纳入连续治疗组;而 ETV 1.0 mg/d 治疗前已经停用 LAM 治疗 6 个月以上的患者纳入不连续治疗组。ETV-023 研究中 LAM 对照组共 17 例患者,在进入 ETV-050 研究后立即停用 LAM,换用 ETV 1.0 mg/d 治疗,为连续治疗组;ETV-056 研究中共 27 例患者,入组时均已中断 LAM 治疗平均 16 个月(9~37 个月),入组后开始接受 ETV 1.0 mg/d 治疗,为不连续治疗组。门诊患者经详细询问病史后,其中 12 例为直接停用 LAM,改用 ETV 1.0 mg/d 者,加入连续治疗组;其余 8 例患者中有 7 例曾用 LAM 治疗,以后因耐药或无效中断治疗中位数 41 个月(14~72 个月),中断治疗期间未用其他抗病毒药物,以后选择 ETV 1.0 mg/d 治疗,加入不连续治疗组;另 1 例为曾用 LAM 治疗,未发生耐药但自行停药,中断治疗 4 个月后又改用 ETV 1.0 mg/d 治疗,纳入不连续治疗组。

## 三、观察指标及实验室检查

主要观察指标为血清 HBV DNA 应答及反弹状况、ALT 复常率,研究 LAM 经治患者在不同时机改用 ETV 治疗 2 年的患者抗病毒效果。

在 ETV-023 和 ETV-056 研究中,血清 HBV DNA 和 ALT 检测均在北京美迪生药业研究有限公司(MDS)中心实验室完成。血清 HBV DNA 采用聚合酶链反应(PCR)法定量,检测试剂由罗氏诊断实验室提供,最低检测下限为 300 拷贝/ml;门诊患者的血清 HBV DNA 和 ALT 检测均在本院实验室完成。血清 HBV DNA 采用实时荧光定量 PCR 法,试剂盒购自上海科华医学技术有限公司,最低检测下限为 < 500 拷贝/ml。

## 四、统计学处理

采用 SPSS 13.0 统计软件进行数据分析,率的比较采用 Fisher 精确概率法,以  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

# 结 果

## 一、入组病例基本情况

两项试验及门诊患者共 64 例,其中连续治疗组 29 例,不连续治疗组 35 例。两组病例的人口学及临床特征见表 1。连续治疗组患者 HBV DNA 和 ALT 均稍低于不连续治疗组,其中 1 例患者的基线 HBV DNA 载量即 < 300 拷贝/ml,7 例患者 ALT 正常,其原因与连续治疗组未中断抗病毒治疗有关。另外,LAM 耐药后对体内部分野毒株的复制仍有一定抑制作用,耐药病毒复制能力较弱<sup>[1,2]</sup>,部分患者未出现 ALT 反弹。

表 1 两组病例基本情况及临床基本特征

组别	n	年龄中位数(岁)	男/女	HBV DNA 中位数 ( $\log_{10}$ 拷贝/ml)	ALT 中位数 (U/L)	e 抗原 (+/-)
连续治疗组	29	30(21~55)	26/3	7.53(< 2.48~9.12)	48(18~158)	25/4
不连续治疗组	35	34(20~53)	28/7	8.17(6.74~9.87)	67(18~287)	32/3
合计	64	33(20~55)	54/10	7.84(2.48~9.87)	56(18~287)	57/7

## 二、血清 HBV DNA 应答率的比较

两组患者 HBV DNA 低于检测下限(< 300 或 < 500 拷贝/ml)情况见图 1 和表 2。尽管连续治疗组部分患者的基线 HBV DNA 较低,但不连续治疗组患者在使用 ETV 1.0 mg/d 治疗 6 个月后有 9 例(25.7%)患者 HBV DNA 低于检测下限,而连续治疗组只有 5 例(17.2%)达到同样疗效;从治疗第 12 个月开始,不连续治疗组 HBV DNA 低于检测下限的比率显著高于连续治疗组,达到 65.7%,而连续治疗组的 HBV DNA 低于检测下限的比率仅为 31.0% ( $P < 0.05$ )。说明 LAM 耐药后直接换用 ETV 1.0 mg/d 治疗,病毒应答率较差;而已经停药 6 个月以上的患者仍可以选择 ETV 治疗。

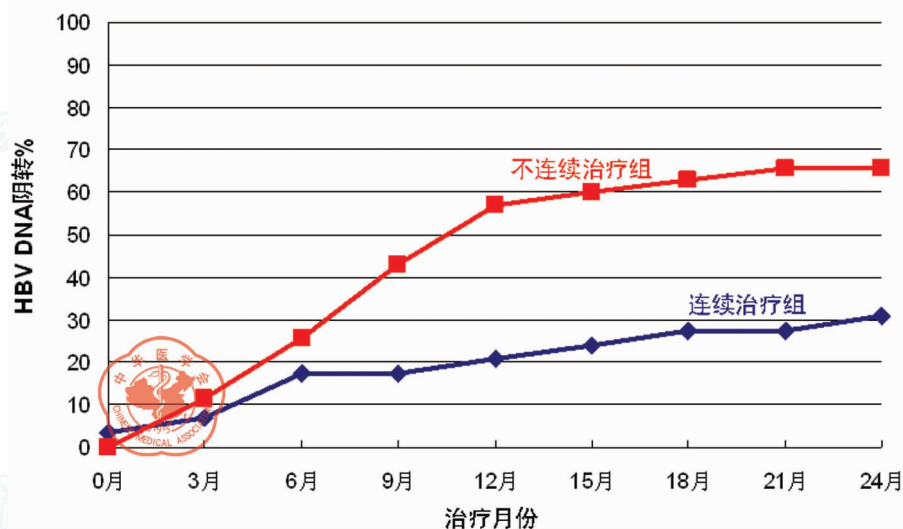


图 1 两组患者 HBV DNA 低于检测下限比率的比较

表 2 两组 HBV DNA 低于检测下限患者数 [例(%)]

组别	n	基线	6 个月	12 个月	18 个月	24 个月
连续治疗组	29	1(3.4)	5(17.2)	6(20.7)	8(27.6)	9(31.0)
不连续治疗组	35	0	9(25.7)	20(57.1)	22(62.9)	23(65.7)
合计	64	1(1.6)	14(21.9)	26(40.6)	30(46.9)	32(50.0)
P		0.453	0.414	0.003	0.005	0.006

### 三、血清 ALT 复常率的比较

两组患者 ALT 复常率,见表 3。结果显示,尽管不连续治疗组基线时的 ALT 正常率明显低于连续治疗组,但在使用 ETV 1.0 mg/d 治疗后,ALT 复常率很快超过连续治疗组,治疗 24 个月时,85.7% 的患者 ALT 恢复正常,但两组 ALT 复常率无显著差异。

表 3 两组 ALT 正常患者数 [例(%)]

组别	n	基线	6 个月	12 个月	18 个月	24 个月
连续治疗组	29	7(24.1)	17(58.6)	19(65.5)	18(62.1)	19(65.5)
不连续治疗组	35	1(2.9)	22(62.8)	28(80.0)	29(82.9)	30(85.7)
合计	64	8(12.5)	39(60.9)	47(73.4)	47(73.4)	49(76.6)
P		0.010	0.729	0.729	0.061	0.058

### 四、血清 HBV DNA 反弹率的比较

两组患者在治疗过程中出现 HBV DNA 反弹(HBV DNA 载量  $>1 \log_{10}$  拷贝/ml)病例数及百分比见表 4。结果显示,连续治疗组和不连续治疗组患者在 ETV 1.0 mg/d 治疗 12 个月后都有少数患者出现 HBV DNA 反弹,且连续治疗组 HBV DNA 反弹率高于不连续治疗组;治疗 24 个月,连续治疗组 HBV DNA 反弹率达 17.2%,与以往报道的 LAM 经治患者第 2 年病毒耐药率(16%)相似;而不连续治疗组仅为 5.7%,说明不连续治疗组患者的病毒耐药率较低,但两组比较差异无统计学意义。

表 4 两组 HBV DNA 反弹患者数 [例(%)]

组别	n	6 个月	12 个月	18 个月	24 个月
连续治疗组	29	0(0)	2(6.9)	4(13.8)	5(17.2)
不连续治疗组	35	0(0)	0(0)	1(2.9)	2(5.7)
合计	64	0(0)	2(3.1)	5(7.8)	7(10.9)
P			0.201	0.167	0.230

## 讨 论

治疗慢性乙型肝炎的首要目标是清除或持久性抑制乙型肝炎病毒(HBV)在体内的复制,从而减轻肝脏炎症、坏死和纤维化病变,减少和阻止肝硬化及肝癌的发生<sup>[3]</sup>。ETV 为环戊基鸟嘌呤核苷类似物,对 HBV 复制有较强的抑制作用。上市前经Ⅲ期临床试验证实,无论对 HBeAg 阳性或阴性的慢性乙型肝炎,ETV 的抗病毒效果均明显优于 LAM<sup>[4,5]</sup>。而且,ETV 有较高的耐药基因屏障,初治患者 5 年的病毒耐药发生率为 1.2%<sup>[6]</sup>。但对 LAM 耐药患者的 5 年病毒耐药率则升高至 51%,且抗病毒作用减弱<sup>[7,8]</sup>。在以往研究中,ETV 治疗 LAM 经治患

者的疗效差距很大。对于治疗第 1 年的 HBV DNA 应答率, Sherman 等<sup>[7]</sup>报道为 19%, Chang 等<sup>[9]</sup>报道为 26%, 而我国研究结果为 76%<sup>[10,11]</sup>。这些研究结果的差距, 很难为临床医生提供参考。本文将 LAM 经治患者根据其 ETV 治疗基线时 LAM 治疗的连续或不连续情况分为两组, 观察两组患者对治疗的应答情况。

本研究显示, LAM 经治患者停用 LAM 6 个月以上对 ETV 1 mg/d 治疗的病毒学应答率显著高于直接换用 ETV 1 mg/d 者 (65.7% vs 31.0%,  $P < 0.05$ ), 且病毒耐药率较低。说明入组患者人口学的差异直接影响疗效的判定<sup>[12]</sup>。这与 Reijnders 等<sup>[12]</sup>最近的研究结果相似, Reijnders 等将 LAM 经治的患者分为 LAM 经治无耐药、既往 LAM 耐药和基线 LAM 耐药 3 组, 与未经 LAM 治疗的初治组比较, 病毒应答率分别为 60%、50%、22% 和 79%, LAM 经治无耐药和既往 LAM 耐药患者与初治组比较差异无统计学意义, 而基线 LAM 耐药患者与其他 3 组比较差异均具有统计学意义。因此, 基线 LAM 耐药是影响 ETV 治疗的主要因素<sup>[12]</sup>。回顾 Sherman<sup>[7]</sup>和 Chang 等<sup>[9]</sup>研究, 入组患者均为 LAM 治疗后直接换用恩替卡韦, 因此其病毒应答率仅为 19% ~ 26%; 而我国研究即 ETV-056 研究, 入组患者均停用拉米夫定至少 6 个月, 因此疗效高达 76%<sup>[10]</sup>。

探讨人口学差异导致疗效差异的机制可能为: ETV 与 LAM 有一定交叉耐药性, 在未出现 LAM 耐药的情况下, HBV 在 ETV 治疗时很难同时产生多个位点的突变, 因此很少发生耐药; 如果已经存在 rtL180 或 rtM204 的 LAM 耐药性突变后, 又出现 rtT184、rtS202 或 rtM250 部位的突变 (伴有或不伴有 rtI169 突变), 则会导致 ETV 耐药, 从而影响疗效<sup>[13]</sup>。但当中断 LAM 治疗后一段时间后, LAM 耐药株会逐渐消失, 野毒株重新出现<sup>[11]</sup>, 此时使用 ETV 1.0 mg/d 治疗, 可能使病毒很快得到抑制, 治疗效果优于未中断 LAM 治疗的患者。

近年来核苷(酸)类似物经治患者数的增加。在实际临床工作中, LAM 经治患者情况各异: 有 LAM 未耐药而盲目停药者<sup>[14]</sup>, LAM 耐药后改用阿德福韦酯、干扰素治疗应答不佳者<sup>[15,16]</sup>, LAM 耐药后停药未规范治疗者<sup>[17]</sup>, LAM 耐药后一直未中断 LAM 治疗者<sup>[7,9]</sup>。本研究再次证实了 Reijnders 等<sup>[12]</sup>研究结果。不同核苷(酸)类似物经治患者对 ETV 的疗效不同, 应在治疗前仔细询问病史, 对其基线状况进行分析, 有条件者进行病毒耐药的检测。存在 LAM 耐药的患者不建议直接换用 ETV 治疗; LAM 经治但未出现耐药者, 或曾经 LAM 耐药而基线无耐药者仍可以选择 ETV 治疗。

## 参 考 文 献

- 1 Chayama K, Suzuki Y, Kobayashi M, et al. Emergence and takeover of YMDD motif mutant hepatitis B virus during long-term lamivudine therapy and re-takeover by wild type after cessation of therapy. *Hepatology*, 1998, 27(6): 1711-1716.
- 2 Melegari M, Scaglioni PP, Wands JR. Hepatitis B virus mutants associated with 3TC and famciclovir administration are replication defective. *Hepatology*, 1998, 27(2): 628-633.
- 3 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. *中华流行病学杂志*, 2006, 27(1): 79-88.
- 4 Chang TT, Gish RG, de Man R, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl*

- J Med, 2006, 354(10):1001-1010.
- 5 Lai CL, Shouval D, Lok AS, et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. N Engl J Med, 2006, 354(10):1011-1020.
  - 6 Tenney DJ, Rose RE, Baldick CJ, et al. Long-term monitoring shows hepatitis B virus resistance to entecavir in nucleoside-naïve patients is rare through 5 years of therapy. Hepatology, 2009, 49(5):1503-1514.
  - 7 Sherman M, Yurdaydin C, Sollano J, et al. Entecavir for treatment of lamivudine-refractory, HBeAg-positive chronic hepatitis B. Gastroenterology, 2006, 130(7):2039-2049.
  - 8 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. Hepatology, 2008, 48(1):99-108.
  - 9 Chang TT, Gish RG, Hadziyannis SJ, et al. A dose-ranging study of the efficacy and tolerability of entecavir in Lamivudine-refractory chronic hepatitis B patients. Gastroenterology, 2005, 129(4):1198-1209.
  - 10 Yao G, Chen C, Lu W, 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. Hepatol Int, 2008, 2(4):486-493.
  - 11 姚光弼, 任红, 王宝恩, 等. 恩替卡韦治疗拉米夫定失效的慢性乙型肝炎患者多中心随机双盲对照临床研究. 肝脏, 2005, 10(1):2-4.
  - 12 Reijnders JG, Deterding K, Petersen J, et al. Antiviral effect of entecavir in chronic hepatitis B; influence of prior exposure to nucleos(t)ide analogues. J Hepatol, 2010, 52(4):493-500.
  - 13 Nagasaki F, Niitsuma H, Ueno Y, et al. The high incidence of the emergence of entecavir-resistant mutants among patients infected with lamivudine-resistant hepatitis B virus. Tohoku J Exp Med, 2007, 213(2):181-186.
  - 14 杜以真, 张琴冈, 刘峰, 等. 拉米夫定治疗慢性乙型肝炎停药后的复发病例分析. 肝脏, 2004, 9(1):5-7.
  - 15 Cho SW, Koh KH, Cheong JY, et al. Low efficacy of entecavir therapy in adefovir-refractory hepatitis B patients with prior lamivudine resistance. J Viral Hepat, 2010, 17(3):171-177.
  - 16 Ersoz G, Akarca US, Gunsar F, et al. Interferon re-treatment for resistance to lamivudine plus interferon treatment. Turk J Gastroenterol, 2003, 14(4):223-227.
  - 17 林丹, 尹德辉. 双环醇及苦参素治疗拉米夫定耐药和停药后反弹患者的临床疗效比较. 时珍国医国药, 2008, 19(9):2287-2288.

(收稿日期:2010-12-07)

(本文编辑:孙荣华)

李蔚莉, 马秀云, 吴璐, 等. 恩替卡韦治疗拉米夫定经治患者的临床观察[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版, 2011, 5(2):175-181.