

Entekawir w świetle wieloletnich obserwacji klinicznych

Entecavir – long term clinical observations

Waldemar Halota

Katedra Chorób Zakaźnych i Hepatologii CM UMK, Bydgoszcz, Polska

Summary: The main goals of hepatitis B therapy are durable viral suppression and avoidance of antiviral resistance. Entecavir has a high genetic barrier and big antiviral activity. It concerns as well patients HBeAg positive as negative. Efficacy of treatment increases according to time of therapy. Antiviral resistance was present in 1.2% patients during 6 years of entecavir treatment.

Słowa kluczowe: entekawir • zakażenie HBV • leczenie wieloletnie

Key words: entecavir • HBV infection • long term treatment

Adres do korespondencji: Waldemar Halota, Katedra Chorób Zakaźnych i Hepatologii CM UMK, ul. Floriana 12, 85-030 Bydgoszcz, Polska, e-mail: kikchzak@cm.umk.pl

Entekawir jest nukleozydowym analogiem dezoksyguanozyny blokującym replikację wirusa HBV. Wśród dostępnych obecnie w Polsce leków z grupy analogów nukleozydowych czy nukleotydydowych, charakteryzuje się on najwyższym potencjałem antywirusowym zarówno w stosunku do wirusa dzikiego, jak i mutantów opornych na inne leki. Potwierdzono też jego skuteczność w stosunku do innych wirusów Hepadna, takich jak WHBV i DHBV.

Po fosforylacji do trójfosforanu hamuje cykl replikacyjny HBV na trzech etapach; blokuje priming polimerazy DNA, odwrotną transkrypcję ujemnej nici tego kwasu z pregenomowego mRNA oraz upośledza syntezę jego nici dodatkowo. Pierwszy z tych mechanizmów jest unikalnym wyłącznie dla entekawiru. Ustępowaniu HBV z surowicy krwi towarzyszyła redukcja wewnątrzjądrowego cccDNA [1,2]. Po połączeniu w miejsce dezoksyguanozyny z replikującym DNA prowadzi do zakończenia replikacji po dołączeniu dalszych dwóch, trzech nukleotydydów. Okres półtrwania leku wynosi 15 godzin.

Lek charakteryzuje się wysokim bezpieczeństwem, gdyż jego dawka toksyczna 8.000-krotnie przekracza dawkę terapeutyczną. W ciągu 3-letniej obserwacji nie wykryto toksyczności mitochondrialnej u świstaków amerykańskich. Entekawir posiada wysoką barierę genetyczną, gdyż lekooporność jest uzależniona od trzech niezależnych mutacji w genomie HBV; w przypadku zakażeń wirusem dzikim ryzyko to szacuje się na około 1%. Jest wyższa w przypadku mutantów YMDD mimo, iż podawany jest w tych przypadkach w dawce 1mg, czyli 2-krotnie wyższej. Działania niepożądane dotyczą najczęściej bólów głowy i brzoza, biegunki i osłabienia, które ustępują w dalszym okresie terapii. Bardziej szczegółowo charakterystyka leku została przedstawiona we wcześniejszych numerach Hepatologii [3,4].

W obecnej pracy przedstawiono wyniki wielośrodkowych, wieloletnich badań skuteczności leku u chorych na przewlekłe zapalenie wątroby i marskość typu B.

Obserwacje kliniczne

Entekawir jest stosowany od kilku lat, stąd jest tematem licznych doniesień. Badano jego skuteczność w porównaniu z innymi lekami tej grupy u pacjentów z dodatnią i ujemną antygenem HBe, a też w przypadkach koinfekcji HIV oraz w zapobieganiu reaktywacji zakażenia HBV po zabiegach przeszczepienia wątroby.

Wykazano, że entekawir posiada większy potencjał antywirusowy niż lamiwudyna i adefowir [2,5]. W porównaniu z adefowirem opisano jego szybszy wpływ na ustępowanie wirerii i zaniku antygeny HBe. W 48. tygodniu obserwacji entekawir obniżał wiramię o 7,28, a adefowir o 5,8 log₁₀ kopii/ml, przy czym była ona niewykrywalna odpowiednio u 58% i 19% leczonych [5]. W porównaniu z lamiwudyną wykazywał on również wyższy efekt antywirusowy, obniżając po roku wiramię o 5,9, natomiast lamiwudyna 4,3 log₁₀ kopii/ml. Z obserwacji prowadzonej przez 2 lata wynika, że nie wykrywano wirerii HBV odpowiednio u 76% i 46% leczonych [6,7].

Największe, porównawcze badania entekawiru i lamiwudyny opisano w wielośrodkowym badaniu ETV-022. Objęło ono 709 pacjentów HBeAg(+) randomizowanych do leczenia 0,5 mg entekawiru lub 100 mg lamiwudyny przez okres co najmniej 52 tygodni. Regresja morfologiczna wystąpiła u 72% leczonych entekawirem i 62% lamiwudyną, natomiast normalizacja biochemiczna odpowiednio 68% i 60%.



Entekawir również w tym przypadku posiadał wyższy efekt antywirusowy, obniżając wiramię o 6,9 a lamiwudyna o 5,4 \log_{10} kopii/ml. Roczna terapia doprowadziła do serokonwersji w układzie HBeAg odpowiednio o 21% i 18% leczonych. Chorych, u których nie nastąpiła serokonwersja w tym układzie, natomiast wiramia była niewykrywalna, przedłużano leczenie entekawirem. Wśród 243 takich pacjentów w 96. tygodniu leczenia u dalszych 37 wystąpiła serokonwersja HBeAg/anty-HBe i leczenie zakończono. U 119 spośród pozostałych je kontynuowano, przy czym zwiększono dawkę leku do 1 mg dziennie. Skumulowane wyniki tych obserwacji wskazały, iż w 144. tygodniu terapii wiramia była niewykrywalna u 82% (292/354), antygen HBe ustąpił u 49% leczonych, natomiast serokonwersję zanotowano u 39% pacjentów. Normalizacja biochemiczna wystąpiła u 90% leczonych. U 27 spośród 354 chorych zanotowano brak odpowiedzi na tę terapię [8–10].

Z dalszej obserwacji tej grupy wynika, że skuteczność leku wraza systematycznie wraz z czasem leczenia [11]. Wskazana publikacja dotyczy pacjentów włączonych do badania ETV-022 w stosunku do których kontynuowano terapię do 240. tygodnia (badanie ETV-901). Przerwa w leczeniu nie przekraczała 35 dni oraz jak wspomniano wcześniej, otrzymywali oni w pierwszym okresie standardową dawkę entekawiru, zwiększoną następnie do 1 mg. Poza ilościową analizą wiramii (poniżej 300 kopii/ml) badano aktywność AlAT oraz zanik antygeny i serokonwersję w układzie HBe. Spośród 146 pacjentów włączonych do badania ETV-901 po 5 latach 88/94 pacjentów (94%) posiadało niewykrywalną wiramię, a 78/98 czyli 80% leczonych, prawidłowe wartości aktywności AlAT. 23% spośród omawianych chorych (33/141) zwiększyło odsetek serokonwersji zanotowany w badaniu ETV-022, a też, co jest szczególnie interesujące, przedłużenie leczenia doprowadziło do utraty antygeny HBs u kolejnych dwóch osób (1,4% spośród 145), czyli łącznie u 5 objętych badaniami. Nie ma wątpliwości, iż autorzy tej publikacji nie zrezygnują z kontynuowania badań i oceny skutków kontynuowania terapii w następnych latach. Zachęca do tego nie tylko wzrastający wraz z czasem leczenia efekt terapeutyczny, ale również fakt, że lekooporność na entekawir po 5 latach pojawiła się wyłącznie u jednego pacjenta [11]. Gish i wsp. donieśli w ubiegłym roku, że w okresie 96 tygodni leczenia entekawirem i dalszej 24. tygodniowej obserwacji, do utraty antygeny HBs doszło u 18/354 (5,1%) obserwowanych pacjentów. Było to prawie dwukrotnie więcej, niż wśród pacjentów leczonych lamiwudyną 10/355 (2,8%) [12].

Analiza zaniku lub serokonwersji w układzie HBe nie może być pośrednim celem terapii u pacjentów HBeAg ujemnych, co nieco komplikuje możliwości oceny omawianej terapii u tych pacjentów. Badania porównawcze entekawiru i lamiwudyny oznaczone były symbolem ETV-027. Również w tej grupie badanych entekawir był lekiem bardziej skutecznym, gdyż wśród 325 leczonych nim pacjentów, niewykrywalną po roku wiramię obserwowano w 293 przypadkach a ustąpienie manifestacji biochemicznej choroby w 253. W drugiej grupie znalazło się 313 chorych, wśród których zanotowano odpowiednio w 225 i 222 przypadkach. Brak reakcji na leczenie dotyczył 3 leczonych entekawirem oraz 18 lamiwudyną [13]. Również wśród tych pacjentów analizowano wpływ entekawiru w następnym roku uzyskując poprawę efektu leczniczego [14]. Wśród tych pacjentów nie zanotowano oporności na entekawir oraz zagrażających życiu działań niepożądanych. Również przerwa w leczeniu, która u 99 pacjentów z badania 027 przekraczała 60 dni pozostała bez wpływu na skuteczność terapii entekawirem [15].

Z omawianych badań jednoznacznie wynika również korzystny wpływ entekawiru na wyniki badań morfologicznych wątroby. Pozostawało to w związku z obniżaniem wiramii poniżej progu wykrywalności. Również w tym przypadku odsetki regresji zmian martwiczo-zapalnych i włókniennych wzrastały równoległe do czasu terapii. Z badań Takehary, który leczył chorych entekawirem nawet do 7 lat wynika, że efekt ten dotyczy również chorych na marskość wątroby [16].

Z pracy Tenneya i wsp. wynika, że lek ten posiada wysoką barierę genetyczną, gdyż po 6 latach leczenia lekooporność pojawiła się u 1,2% leczonych [17]. Na fakt ten zwracają uwagę też autorzy innych prac [18–20]. Powstanie lekooporności na entekawir uwarunkowane jest w przypadku mutantów lamiwudynoopornych dodatkowymi mutacjami w genomie HBV (\pm I169T, \pm V173L lub M250V lub \pm T184G, czy \pm S202I/G). Wyjaśnia to z jednej strony relatywnie wysoką skuteczność leku u chorych zakażonych mutantami YMDD, a z drugiej jego niższą barierę genetyczną w stosunku do tych wirusów. Coraz częściej w ostatnich latach wskazuje się na zjawisko występowania mutantów YMDD u osób wcześniej nie leczonych, co bez wstępnych badań genetycznych prowadzi do błędnych wyborów terapeutycznych [18,20].

Piśmiennictwo:

1. Wursthorn K, Buggisch P, Zoellner B i wsp.: Combination therapy of peginterferon alfa-2b and adefovir dipivoxil in chronic hepatitis B leads to a strong suppression of cccDNA and high rates of Hbe and HBs seroconversion. *J Hepatol*, 2005; 42(Suppl.2): 32, A: 76
2. Wong DK, Yuen MF, Ngai VW i wsp.: One-year entecavir or lamivudine therapy results in reduction of hepatitis B virus intrahepatic covalently closed circular DNA, levels. *Antivir Ther*, 2006; 1(7): 909–16
3. Halota W, Pawłowska M: Entekawir (Baraclude) i pegylovany interferon alfa-2a (Pegasys) – nowe leki w aktualnym standardzie leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu B w Polsce. *Med Sci Rev Hepatologia*, 2007; 7: 25–28
4. Halota W, Pawłowska ML Entekawir – nowa opcja w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu B. *Med Sci Rev Hepatologia*, 2006; 6: 15–16
5. Leung N, Peng CY, Solano J i wsp.: Entecavir results in higher HBV DNA reduction vs adefovir in chronically infected HBeAg(+) antiviral-naive Adults: 24 WK Results (E.A.R.L.Y. Study). *Hepatol*, 2006; 44(Suppl.4): 554A
6. Yao G: Entecavir is a potent anti-HBV drug superior to lamivudine: experience from clinical trials in China. *J Antimicrob Chemother*, 2007; 60(2): 201–5
7. Yao G, Chen CW, Lu W i wsp.: Entecavir Achieves Superior Virologic Response Compared to Lamivudine for the Treatment of Chronic Hepatitis B: 2-Year Results from a Phase 3 Study In Nucleoside-Naive Chinese Patients In China (ETV-023). 57th Annual Meeting AASLD, Boston 2006: P997
8. Chang TT, Chao YC, Kaymakoglu S i wsp.: Entecavir maintained virological suppression though three years of treatment In antiviral-naive HBeAg (+) patients (ETV 022/901). *Hepatol*, 2006; 44(Suppl.4): 229A
9. Gish RG, Lok AS, Chang TT i wsp.: Entecavir therapy for no 96 weeks in patients with HBeAg positive chronic hepatitis B. *Gastroenterol*, 2007; 133: 1437–44
10. Chang TT, Gish RG, de Man R i wsp.: A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med.*, 2006; 354(10): 1001–10

11. Chang TT, Lai CL, Yoon S i wsp.: Entecavir Treatment for up to 5 Years in Patients with Hepatitis B e Antigen-Positive Chronic Hepatitis B. *Hepatology*, 2010; 2(51): 1-9
12. Gish RG, Chang TT, Lai CL i wsp.: Loss of HBsAg antigen during treatment with entecavir or lamivudine in nucleoside-naïve HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B. *J Viral Hepatology*, 2009: doi: 10.1111/j.1365-2893.2009.01146.x
13. Lai CL, Shouval D, Lok AS i wsp.: Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med.*, 2006; (10)354: 1011-20
14. Manns M, Shouval D, Akarca U i wsp.: Entekavir (ETV) Treatment Through 96 Weeks Results in Virologic and Biochemical Improvement in HBeAg(-) Chronic Hepatitis B Patients (Study ETV-027). 12th International Symposium of Viral Hepatitis and Liver Disease, Paryż 2006: P082
15. Shouval D, Lai CL, Chang TT i wsp.: Three Years of Entecavir (ETV) Retreatment of HBeAg(-) ETV Patients Who Previously Discontinued Treatment: Results from Study ETV-901. 59th Annual Meeting AASLD, San Francisco 2008: P927
16. Takehara T i wsp.: APASL, Seoul 2008: Poster PP007
17. Tenney DJ, Pokornowski KA, Rose RE i wsp.: Entecavir maintains a high genetic barrier to HBV resistance through 6 years in naïve patients. *J Hepatology*, 2009; 50(Suppl.1) 20: S10
18. Lampertico P, Vigano M, Facchetti F i wsp.: Entecavir is an effective treatment for nucleoside-naïve chronic hepatitis B patients in clinical practice: 48-week data from a large multicenter cohort study. *J Hepatology*, 2009; 50(Suppl.1), 916: S333
19. Reijnders J, Deterding K, Petersem J i wsp.: Antiviral effect of entecavir: results from 160 chronic hepatitis B patients in an international multicenter cohort study. *J Hepatology*, 2009; 50(Suppl.1), 19: S10
20. Tenney DJ, Rose RE, Baldick CJ i wsp.: Two-Year Assessment of Entecavir Resistance in Lamivudine-Refractory Hepatitis B Virus Patients Reveals Different Clinical Outcomes Depending on the Resistance Substitutions Present. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2007; 3(53): 902-11

