

Tenofowir w terapii zakażeń HBV

Tenofovir in the treatment of chronic hepatitis B

Anna Parfieniuk-Kowerda, Robert Flisiak

Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Białystok, Polska

Summary: Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) is an acyclic nucleotide analog closely related to adefovir that has been approved for the treatment of HBV and HIV infection. Clinical studies confirmed the high efficacy of TDF in suppressing HBV replication in both HBeAg positive and HBeAg negative patients. Tenofovir was also efficient in the treatment of patients with high viral load. Hepatitis B virus mutants resistant to other nucleotides/nucleosides analogues were susceptible to TDF. Tenofovir has high genetic barrier. So far, no HBV variants resistant to TDF have been selected. This compound is characterized by good safety profile. The risk for emergence of serious adverse events or renal impairment on treatment with TDF is less than 1%.

Słowa kluczowe: tenofowir • TDF • HBV • przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B

Key words: tenofovir • TDF • HBV • chronic hepatitis B

Adres do korespondencji: Anna Parfieniuk-Kowerda, Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, ul. Żurawia 14, 15-540 Białystok, Polska, e-mail: anna.parfieniuk@gmail.com

Fumaran dizoproksylu tenofowiru (TDF) jest acyklicznym analogiem nukleotydowym hamującym replikację HBV. Tenofowir charakteryzuje się bardzo wysokim potencjałem przeciwwirusowym. Mechanizm działania poprzez hamowanie odwrotnej transkryptazy wskazuje na możliwość zastosowania tego leku w zakażeniach wirusami *Hepadna* (HBV) oraz w zakażeniach retrowirusowych (HIV). Tenofowir został po raz pierwszy zarejestrowany w 2001 roku do terapii zakażenia HIV. W ramach rejestracji w terapii antyretrowirusowej TDF miał wyszczególnione wskazanie w leczeniu chorych z koinfekcją HIV/HBV. Jednak badania kliniczne potwierdziły wysoką efektywność przeciwwirusową TDF także w zakażeniu HBV, zarówno w stosunku do wirusa dzikiego, jak i mutantów opornych na inne leki. W długoterminowych klinicznych badaniach porównawczych u pacjentów HBeAg dodatnich i ujemnych (GS-US-174-102 i -103), w tym u chorych z wywiadem stosowania lamiwudyny (LMV), TDF wykazał istotną przewagę nad dipiwoksylen adefowiru (ADV) [1]. W związku z powyższym, w 2008 roku lek ten został zarejestrowany w UE i USA do terapii przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (PWZW B). W roku 2010 rejestracja leku została rozszerzona o grupę pacjentów z niewyróbną czynnością wątroby.

Efekt przeciwwirusowy działania TDF opiera się na hamowaniu polimerazy HBV (odwrotnej transkryptazy). Tenofowir posiada resztę fosforanową w swojej cząsteczce, dzięki czemu wymaga dwóch fosforylacji do przemiany do aktywnego metabolitu wewnątrz komórki, zamiast trzech jak w przypadku analogów nukleozydowych [2]. Po fosforylacji, tenofowir

kompetycyjnie hamuje wbudowywanie do łańcucha DNA deoksyadenozyno-5'-fosforanu, co prowadzi do terminacji procesu elongacji nici DNA. Tenofowir posiada wyższe powinowactwo do polimerazy HBV niż do komórkowych polimeraz DNA, dzięki temu nie zaburza w istotny sposób komórkowej syntezy DNA, co przejawia się niską cytotoksycznością oraz korzystnym profilem bezpieczeństwa stosowania [3].

Fumaran dizoproksylu tenofowiru jest lekiem podawanym w dawce 300 mg jednorazowo dziennie drogą doustną. Biodostępność TDF wynosi prawie 25%. Biodystrybucja TDF do tkanek i komórek docelowych jest dobra z uwagi na niewielki stopień wiązania się z białkami osocza. Okres półtrwania leku w osoczu wynosi 17 godzin, zaś wewnątrzkomórkowo – 60 godzin. Długi okres półtrwania tenofowiru sprawia, że jego stężenie terapeutyczne jest w mniejszym stopniu zależne od dobowych zmian czasu przyjęcia leku, co obniża ryzyko rozwinięcia się oporności na lek. Tenofowir ulega eliminacji w postaci niezmienionej przez przesączanie kłębuszkowe i aktywną sekrecję kanalikową.

Skuteczność

W badaniu klinicznym fazy 3 porównującym skuteczność terapii TDF vs. ADV u pacjentów z dodatnim HBeAg (badanie 103) po 48 tygodniach leczenia wykazano supresję wirerii HBV (stężenie HBV DNA poniżej 400 kopii/mL) u 76% pacjentów leczonych TDF i zaledwie u 13% leczonych ADV [1]. Pacjentom z obu grup badania, którzy ukończyli 48 tygodni terapii zaoferowano kontynuację leczenia TDF. Wyniki

czteroletniej obserwacji przedstawiono na zjeździe Amerykańskiego Towarzystwa Badań nad Wątrobą (AASLD) w 2010 roku. W grupie 250 pacjentów (z 266 pacjentów włączonych do badania), którzy ukończyli 48 tygodni terapii, 238 kontynuowało terapię TDF w fazie otwartej badania trwającej 144 tygodnie. Okres 4-letniej obserwacji ukończyło 201 chorych. W analizie „per protocol” (z uwzględnieniem pacjentów pozostających w badaniu) skuteczność terapii TDF po 192 tygodniach leczenia, wyrażona poprzez supresję wirerii HBV DNA poniżej 400 kopii/mL, wynosiła 96% u chorych leczonych wyłącznie TDF i aż 99% w grupie chorych leczonych przez 48 tygodni ADV a następnie TDF. Odpowiednio u 77 i 80% chorych doszło do normalizacji aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) w surowicy krwi. Po 4 latach leczenia 41% chorych utraciło antygen HBe, zaś u 29% doszło do serokonwersji u układzie HBe. W badanej grupie u 11% pacjentów doszło do eliminacji HBsAg. Najwyższy wskaźnik utraty HBsAg, 16%, zaobserwowano u chorych z wysoką wyjściową wiremią (≥ 9 log kopii/mL) i/lub wysokim stężeniem HBsAg [4].

W analogicznym badaniu w grupie pacjentów z ujemnym HBeAg (badanie 102) supresję wirerii w 48 tygodniu terapii stwierdzono u 93% leczonych TDF i 63% leczonych ADV. W grupie 375 pacjentów, którzy zostali włączeni do badania, 365 chorych ukończyło 48 tygodni leczenia, a spośród nich 347 kontynuowało terapię TDF w fazie otwartej przez kolejne trzy lata. W 192 tygodniu terapii w obserwacji pozostawało 327 chorych. Skuteczność supresji wirerii poniżej 400 kopii/mL w grupie chorych HBeAg(-) po 4 latach wynosiła odpowiednio 99 i 100%, zaś normalizacja aktywności ALT w surowicy dotyczyła 80 i 86% pacjentów [5].

W grupie pacjentów z wysoką wyjściową wiremią HBV (≥ 9 log kopii/mL) skuteczność wirusologiczną w 192 tygodniu terapii stwierdzono u 95–98%, zaś odpowiedź biochemiczna w postaci normalizacji ALT u 77%. W grupie pacjentów HBeAg (+) z wysoką wiremią HBV DNA eliminację HBeAg w 192 tygodniu terapii zaobserwowano u 35%, zaś serokonwersja w układzie HBe wystąpiła u 23%. Eliminację antygeny HBs uzyskano u 17 pacjentów, wśród których u 12 chorych doszło do serokonwersji w układzie HBs. Szansę eliminacji HBsAg w tej grupie chorych oceniono na 16,6% [6].

W obu badaniach po 48 tygodniach leczenia stwierdzono zmniejszenie nasilenia aktywności zapalnej w badaniu histopatologicznym u 69–74% pacjentów. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w zależności od rodzaju stosowanego leczenia i statusu serologicznego pacjenta w układzie HBe [1].

Oporność

Z pracy Snow-Lampart i wsp. wynika, że TDF posiada wysoką barierę genetyczną. Po 144 tygodniach stosowania TDF nie stwierdzono wariantów wirusa opornych na TDF. Co więcej, mutanty HBV oporne na LMV i ADV zachowywały wrażliwość na TDF [7,8]. W piśmiennictwie odnotowano selekcję wariantów HBV o obniżonej wrażliwości na TDF w badaniach *in vitro* oraz u pacjentów z infekcją HIV/HBV. Dotyczyło to zwłaszcza wariantów HBV noszących mutacje polimerazy HBV definiujących oporność na ADV [9,10]. Jednak nie znalazło to potwierdzenia w dotychczasowych badaniach klinicznych, ponieważ wykazano skuteczność TDF u pacjentów z nieskutecznością leczenia ADV w wywiadzie [11,12].

W 4-letnim podsumowaniu zastosowania TDF w badaniach klinicznych (GS-US-174-102 i -103) nie stwierdzono selekcji mutantów opornych na TDF zarówno wśród pacjentów leczonych od początku TDF jak i w grupie leczonej początkowo przez 48 tygodni ADV, a następnie przez kolejne trzy lata TDF. Przełomy wirusologiczne były rzadkie (<1%) i wynikały z udokumentowanego nie stosowania się do zaleceń lekarza. U 3 pacjentów (<1%) stwierdzono wiramię HBV utrzymującą się na wykrywalnym poziomie przez cały okres leczenia. Jednak również w tym przypadku nie potwierdzono obecności mutacji definiujących oporność na TDF w genach polimerazy HBV [13].

Bezpieczeństwo

W 4-letniej obserwacji TDF był dobrze tolerowany, wykazując jednocześnie korzystny profil bezpieczeństwa. Działania niepożądane dotyczyły najczęściej bólów w nadbrzuszu, nudności, biegunki, bólów głowy [8]. W czasie czteroletniej terapii poważne działania uboczne, które uznano za związane z TDF obserwowano zaledwie u 1% chorych, a przerwanie terapii w wyniku działań niepożądanych pozostawało na równie niskim poziomie. Ze względu na doniesienia o nefrotoksyczności ADV u chorych z PWZW B oraz TDF u chorych koinfekcją HIV/HBV, w badaniach klinicznych szczególną uwagę poświęcono objawom ewentualnego uszkodzenia nerek. W trzyletniej obserwacji pacjentów otrzymujących TDF średnie stężenie kreatyniny wzrosło o zaledwie 0,02 mg/dL, a podwyższenie stężenia kreatyniny o przynajmniej 0,5 mg/mL stwierdzono u zaledwie 5 z 675 badanych (0,7%). Wśród tych chorych 3 osoby miały wywiad nadciśnienia tętniczego, zaś 1 osoba – cukrzyca [8]. Przesączanie kłębuszkowe wyrażone klirensiem kreatyniny było równie stabilne przez cały okres terapii. Obniżenie poniżej 50 ml/min. zaobserwowano zaledwie u 1 osoby obciążonej wywiadem nadciśnienia tętniczego. Również wpływ TDF na gospodarkę wapniowo-forsforanową, a przez to na strukturę kości (co ma poważne znaczenie przy długotrwałej terapii) można uznać za nieistotny, gdyż obniżenie stężenia fosforu poniżej 2 mg/dL stwierdzono w czteroletniej obserwacji u zaledwie 1% badanych [4,5]. Podczas ostatniego kongresu EASL w Berlinie przedstawiono wyniki analizy danych w zakresie funkcji nerek u pacjentów leczonych TDF przez trzy lata w trzech badaniach klinicznych (426 pacjentów) uwzględniając populację chorych ze schorzeniami związanymi z upośledzeniem funkcji nerek (cukrzyca, nadciśnienie, marskość wątroby). Nie wykazano żadnej zależności pomiędzy ich występowaniem a wzrostem stężenia kreatyniny ponad 0,5 mg/dL lub obniżeniem klirensu kreatyniny poniżej 50 mL/min [14]. Powyższe dane wskazują jednoznacznie, że pomimo wcześniejszych obaw, u pacjentów z monoinfekcją HBV zagrożenie nefrotoksycznością jest bez znaczenia klinicznego.

Podsumowanie

Tenofowir, obok entekawiru, należy do leków wykazujących najwyższy potencjał przeciwwirusowy wśród obecnie stosowanych analogów nukleozydowych i nuklotydowych. Jednocześnie wysoki próg genetyczny ograniczający ryzyko selekcji szczepów opornych sprawia, że w przeciwieństwie do innych analogów nie odnotowano dotychczas przypadków oporności HBV na TDF. W związku z tym, że charakteryzuje się dodatkowo wysokim bezpieczeństwem i tolerancją w wieloletniej obserwacji, jest rekomendowany jako jeden z leków pierwszego rzutu w terapii PWZW-B [15]. Aktualnie trwają



badania kliniczne nad zastosowaniem monoterapii TDF, a także terapii skojarzonej z analogami nukleozydowymi lub interferonem pegylowanym. Szczególnie interesujących

wyników należy się spodziewać u pacjentów z wcześniejszym niepowodzeniem terapeutycznym w wywiadzie lub reaktywacją zakażenia HBV.

Piśmiennictwo:

1. Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M i wsp.: Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N Engl J Med*, 2008; 359: 2442–55
2. Fung HB, Stone EA, Piacenti FJ: Tenofovir disoproxil fumarate: a nucleotide reverse transcriptase inhibitor for the treatment of HIV infection. *Clin Ther*, 2002; 24: 1515–48
3. Reynaud L, Carleo MA, Talamo M i wsp.: Tenofovir and its potential in the treatment of hepatitis B virus. *Ther Clin Risk Manag*, 2009; 5: 177–85
4. Heathcote EJ, Gane E, de Man RA i wsp.: Long term (4 year) efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) treatment in HBeAg-positive patients (HBeAg+) with chronic hepatitis B (study 103): preliminary analysis. *Hepatology*, 2010; 52: 556A-57A (Abstract 477)
5. Marcellin P, Buti M, Krastev Z i wsp.: Continued efficacy and safety through 4 years of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) treatment in HBeAg-negative patients with chronic hepatitis B (study 102): preliminary analysis. *Hepatology*, 2010; 52: 555A-56A (Abstract 476)
6. Gordon SC, Marcellin P, Krastev Z i wsp.: 4 year efficacy of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) in chronic hepatitis B patients with high viral load (HBV DNA ≥ 9 log₁₀ copies/ml): preliminary analysis. *Hepatology*, 2010; 52: 388A (Abstract 137)
7. Snow-Lampart A, Chappell B, Curtis M i wsp.: No resistance to tenofovir disoproxil fumarate detected after up to 144 weeks of therapy in patients monoinfected with chronic hepatitis B virus. *Hepatology*, 2011; 53: 763–73
8. Heathcote EJ, Marcellin P, Buti M i wsp.: Three-year efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate treatment for chronic hepatitis B. *Gastroenterology*, 2011; 140: 132–43
9. Sheldon J, Camino N, Rodes B i wsp.: Selection of hepatitis B virus polymerase mutations in HIV-coinfected patients treated with tenofovir. *Antivir Ther*, 2005; 10: 727–34
10. Qi X, Xiong S, Yang H i wsp.: *In vitro* susceptibility of adefovir-associated hepatitis B virus polymerase mutations to other antiviral agents. *Antivir Ther*, 2007; 12: 355–62
11. Fung S, Mazzulli T, Sherman M i wsp.: Tenofovir (TDF) is effective in lamivudine (LAM)-resistant chronic hepatitis B patients who harbor rtA194t at baseline. *Hepatology*, 2009; 50: 493A (Abstract 399)
12. van Bommel F, de Man RA, Wedemeyer H i wsp.: Long-term efficacy of tenofovir monotherapy for hepatitis B virus-monoinfected patients after failure of nucleoside/nucleotide analogues. *Hepatology*, 2010; 51: 73–80
13. Snow-Lampart A, Kitrinou KM, Chappell BJ i wsp.: No resistance to tenofovir disoproxil fumarate (TDF) detected following up to 192 weeks of treatment in subjects monoinfected with chronic hepatitis B virus. *Hepatology*, 2010; 52: 977A (Abstract 1365)
14. Marcellin P, Heathcote EJ, Berg T i wsp.: Effects of Tenofovir (TDF) on Renal Function of Chronic HBV Patients in Three Global Randomized Studies. *J Hepatol*, 2011; 54: Abstract 739
15. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol*, 2009; 50: 227–42