

Wyniki leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu B entekawirem

Results of entecavir treatment of chronic hepatitis B

Magdalena Rogalska-Płońska, Tadeusz Wojciech Łapiński

Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, Białystok, Polska

Summary: Hepatitis B virus is a main cause of chronic hepatitis regarding 350 million people worldwide, leading to life-threatening conditions: liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. The worsening progress may be blocked or delayed by the effective therapy. Entecavir is an oral nucleoside analogue, safe and well tolerated, very effective inhibitor of HBV polymerase resulting in rapid viral suppression, histological improvement and ALT normalization. In several randomized, multicentre trials entecavir was effective in nucleoside-naïve and lamivudine-refractory patients, hepatitis B e antigen positive or negative as well as patients with decompensated liver cirrhosis.

Słowa kluczowe: WZWB • entekawir • leczenie

Key words: CHB • entecavir • treatment

Adres do korespondencji: Magdalena Rogalska-Płońska, Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, ul. Żurawia 14, 15-540 Białystok, Polska, e-mail: pmagdar@gmail.com

Wstęp

Okolo 2 miliardy ludzi na świecie zostało zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu B (*hepatitis B virus* – HBV), z czego u ponad 350 milionów rozwinęło się przewlekłe zapalenie wątroby [1]. Ta poważna choroba może prowadzić do zagrażających życiu pacjenta powikłań, takich jak marskość, niewydolność wątroby oraz rak wątrobowokomórkowy (*hepatocellular carcinoma* – HCC) [2]. Głównym celem leczenia przewlekłe zakażonych HBV jest eliminacja wirusa, a jeśli jest to niemożliwe, spowolnienie lub zahamowanie postępu choroby, wydłużenie przeżycia, a także poprawa jakości życia pacjentów. Badania nad historią naturalną zakażenia HBV wykazały, że trwała supresja HBV-DNA do bardzo niskich lub niewykrywalnych wartości oraz zmniejszenie aktywności aminotransferaz do wartości stanowiącej połowę górnej granicy normy są najważniejszymi czynnikami powodującymi redukcję ryzyka rozwoju marskości wątroby oraz HCC [3]. Doustne analogi nukleoty(-zy) dów (AN), powodując supresję HBV-DNA a w konsekwencji zmniejszenie odczynów zapalnych w wątrobie i aktywności aminotransferaz, zrewolucjonizowały leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (WZW B). Sero-konwersja w układzie HBe, a szczególnie HBs, przy leczeniu AN zdarza się rzadziej niż przy leczeniu interferonem, który działa nie tylko przeciwwirusowo ale również immunomodulacyjnie. Jednak analogi w odróżnieniu od interferonu

są przyjmowane doustnie, a poza występującą u niektórych chorych nefrotoksycznością adefowiru, wykazują rzadkie i niegroźne działania niepożądane. Istotną wadą AN jest konieczność prowadzenia bezterminowej terapii, ze względu na niezwykle rzadko występującą eliminację HBV pod wpływem tych leków.

Aktualnie, do leczenia przewlekłego zakażenia HBV zarejestrowane są interferony rekombinowane alfa2a i 2b (IFN-alfa2a/2b), interferon pegylowany alfa2a (PegIFN-alfa2a), a także analogi nukleoty(-zy) dowe: adefowir, entekawir, lamiwudyna, telbivudyna (nieдоступna w Polsce) oraz tenofovir.

Mechanizm działania entekawiru

Entekawir jest lekiem przeciwwirusowym, nukleozydowym analogiem dezoksyguanozyny, będącym inhibitorem odwrotnej transkryptazy HBV. Forma aktywna – trójfosforan entekawiru konkuruje o miejsce wiązania z naturalnym substratem – trójfosforanem deoksyguanozyny, skutkiem czego jest zahamowanie replikacji HBV poprzez zablokowanie wszystkich trzech mechanizmów działania odwrotnej transkryptazy: primingu polimerazy HBV, odwrotnej transkrypcji nici ujemnej z pregenomowego mRNA oraz syntezy nici dodatniej HBV-DNA. Pierwszy z wymienionych mechanizmów działania jest unikalny dla entekawiru [4].



Wskazania do stosowania i skuteczność entekawiru

Wskazaniem do stosowania entekawiru jest przewlekłe WZW B u osób dorosłych z aktywną replikacją wirusa oraz utrzymującą się zwiększoną aktywnością aminotransferaz lub występowaniem zmian zapalnych w obrazie histopatologicznym biopsji wątroby. Zaleca się stosowanie entekawiru zarówno u osób dotychczas nie leczonych analogami nukleozydowymi, jak i pacjentów, u których rozwinęła się oporność na lamiwudynę. Również zdekompensowana marskość wątroby nie jest przeciwwskazaniem do rozpoczęcia terapii. W leczeniu stosowane są dwie dawki leku: 0,5 mg dziennie – u chorych, którzy nie byli leczeni analogami nukleozydowymi i 1 mg dziennie – u pacjentów, wśród których podczas leczenia lamiwudyną doszło do ponownego wzrostu replikacji HBV, warunkowanego nieskutecznością leku lub wręcz powstaniem mutanta opornego na lamiwudynę. Ponieważ entekawir jest wydalany głównie przez nerki, zachodzi potrzeba modyfikacji dawkowania przy zmniejszeniu klirensu kreatyniny <50 mL/min.

Skuteczność entekawiru w zahamowaniu replikacji HBV potwierdzono w badaniach III fazy o zasięgu globalnym, w których wykazano jego wyższość w osiąganiu odpowiedzi wirusologicznej, biochemicznej oraz zmniejszeniu nasilenia zmian histopatologicznych w wątrobie, po 48 tygodniach leczenia w porównaniu z lamiwudyną, zarówno w grupie pacjentów nie leczonych dotychczas analogami jak i pacjentów z opornością na lamiwudynę [5–7]. Lamiwudyna była pierwszym analogiem nukleozydowym włączonym do terapii przewlekłego WZW B, jednak jej główną wadą jest rozwój oporności, który dotyczy 70% pacjentów w ciągu 4 lat leczenia [8]. W przeciwieństwie do lamiwudyny, entekawir charakteryzuje się wysoką barierą genetyczną chroniącą przed rozwojem oporności a skumulowane ryzyko jej wystąpienia w ciągu 5 lat trwania terapii wynosi 1,2%. Bariera genetyczna entekawiru jest mniejsza wobec mutanta HBV-YMDD a ryzyko wystąpienia w takiej sytuacji oporności na entekawir wynosi 51% w ciągu 5 lat w odniesieniu do populacji globalnej [9]. Zbadano również skuteczność i bezpieczeństwo długotrwałego leczenia entekawirem w dawce 0,5 mg bezpośrednio po 24 tygodniowym leczeniu lamiwudyną i wykazano wzrost odsetka pacjentów, u których stwierdzono spadek wirēmii HBV <400 kopii/ml z 21% po 24 tygodniach leczenia lamiwudyną do 82% i 90% po odpowiednio 24 i 96 tygodniach terapii entekawirem [10]. Dostępne są również wyniki obserwacji pacjentów HBeAg(+) leczonych entekawirem jako pierwszym AN, z których wynika, iż po 5 latach leczenia u 94% chorych wirēmii HBV-DNA wynosi mniej niż 300 kopii/ml a u 80% dochodzi do normalizacji aktywności ALT. Odsetek powstania oporności jest minimalny [11].

Dowodzono także skuteczności długotrwałego (ponad 3 lata) leczenia entekawirem w zakresie poprawy obrazu histopatologicznego wątroby pacjentów HBeAg(+) i HBeAg(-), spośród których u 96% stwierdzono zmniejszenie nasilenia zmian zapalnych a u 88% poprawę punktacji w zakresie stopnia włóknienia [12].

Przeprowadzone badanie w populacji 137 osób pochodzących z Japonii, nie leczonych wcześniej AN, mające na celu porównanie skuteczności entekawiru w dawkach: 0,01, 0,1 lub 0,5 mg/dobę oraz lamiwudyny w dawce 100 mg/dobę, stosowanych przez 24 tygodnie, wykazało, że skuteczność

entekawiru w dawce 0,1 mg/dobę nie jest mniejsza, a w dawce 0,5 mg/dobę jest większa niż 100 mg/dobę lamiwudyny [13].

Udokumentowana została zdecydowanie większa aktywność przeciwwirusowa entekawiru w porównaniu do adefowiru, po trwającym 48 tygodni leczeniu 69 pacjentów HBeAg(+), którzy wcześniej nie otrzymywali AN [14].

Skuteczność leczenia entekawirem potwierdzono również w populacji 70 koreańskich pacjentów ze zdekompensowaną marskością pozapalną wątroby na tle zakażenia HBV [15]. W 12 miesiącu leczenia uzyskano supresję HBV-DNA do wartości niewykrywalnych u prawie 90% pacjentów, którzy przyjmowali entekawir w dawce 0,5 mg dziennie. Supresja wirēmii utrzymywała się podczas dalszej obserwacji, nie stwierdzano przy tym przełomów wirusologicznych ani cech rozwoju oporności na entekawir. Jednakże autorzy wspomniają, iż nie u wszystkich pacjentów stwierdzono poprawę po leczeniu entekawirem, u 5 chorych rozpoznano HCC. U 12 osób po roku leczenia nie stwierdzono zmian w punktacji Child-Turcotte-Pugh (CTP), a w czterech przypadkach wystąpiło zaostrzenie choroby wątroby, jakkolwiek związek z przyjmowaniem entekawiru jest wątpliwy. Kolejne badanie dotyczyło oceny leczenia entekawirem (1 mg dziennie) lub adefowirem (10 mg dziennie) chorych ze zdekompensowaną marskością wątroby i objęło również pacjentów, u których stwierdzono oporność na lamiwudynę [16]. Po 48 tygodniach leczenia stwierdzono znacząco większą redukcję ilości HBV-DNA i aktywności ALT w grupie pacjentów leczonych entekawirem w porównaniu do osób leczonych adefowirem. Śmiertelność w ciągu 1 roku była podobna w obu grupach.

Wśród chorych ze stwierdzoną opornością na lamiwudynę znacznie częściej dochodzi do rozwoju oporności na entekawir. Wynika to z faktu, iż powstanie oporności na entekawir wymaga zaistnienia trzech mutacji: dwóch związanych z opornością na lamiwudynę M204V/I i L180M, a także jednej kluczowej mutacji: T184G, S203I lub M250V [17].

W okresie średnio 4-letniej obserwacji chorych przewlekłe zakażonych HBV, rak pierwotny wątroby wystąpił u 11/129 leczonych entekawirem w porównaniu do 24/127 pacjentów leczonych lamiwudyną. Znacznie częściej HCC występował u chorych z opornością na lamiwudynę w porównaniu do chorych z utrzymującą się wrażliwością na ten analog [18].

Pojawiły się również doniesienia o skutecznym leczeniu entekawirem objawowej krioglobulinemii mieszanej, która rozwinęła się w przebiegu przewlekłego WZW B [19,20].

Bezpieczeństwo terapii

Każdy z analogów nukleozydowych stosowany w leczeniu zakażenia HBV posiada potencjalną toksyczność mitochondrialną, która może manifestować się kwasicą mleczanową, miopatią, neuropatią lub nawet uszkodzeniem wątroby. W badaniach *in vitro* entekawir cechował się najniższym ryzykiem zmniejszenia ilości kopii mitochondrialnego DNA w porównaniu do pozostałych analogów, jednak są doniesienia o wystąpieniu objawowej kwasicy mleczanowej po przyjęciu entekawiru u pacjentów ze zdekompensowaną marskością wątroby [21]. Entekawir jest lekiem zarejestrowanym do leczenia i bezpiecznym w terapii chorych z przewlekłą niewydolnością wątroby spowodowaną zakażeniem HBV. Należy jednak pamiętać, iż toksyczność mitochondrialna może się ujawnić nawet

rok od rozpoczęcia leczenia a dodatkowo stosowane leki, choroby towarzyszące i inne czynniki mogą zmieniać właściwości farmakokinetyczne analogów, w tym również entekawiru.

Podsumowanie

Entekawir jest skutecznym i bezpiecznym lekiem zarówno u pacjentów HBeAg(+), HBeAg(-), nie leczonych dotychczas AN jak i z opornością na lamiwudynę, a także chorych ze zdekompensowaną marskością wątroby. Na uwagę zasługuje również poprawa obrazu histopatologicznego wątroby u pacjentów leczonych entekawirem w zakresie zarówno nasilenia zmian zapalnych jak i włóknienia, co powoduje

zmniejszenie ryzyka rozwoju marskości wątroby i komplikacji z nią związanych, w tym HCC. Dzięki udowodnionej skuteczności, minimalnym ryzyku rozwoju oporności u pacjentów dotychczas nie leczonych AN oraz korzystnym profilu bezpieczeństwa, entekawir zajmuje ważne miejsce w zaleceniach Polskiej Grupy Ekspertów HBV na rok 2010. Zgodnie z nimi, w leczeniu pacjentów z przewlekłym WZW B dotychczas nie leczonych powinno się stosować w monoterapii Peg IFN-alfa2a, a spośród analogów w pierwszym rzędzie entekawir i tenofovir. Pacjenci z wyrównaną marskością wątroby oraz zaliczeni do klasy B i C wg skali Child-Pugh lub z wywiadem niewyrównania funkcji wątroby powinni być leczeni bezterminowo entekawirem lub tenofowirem.

Piśmiennictwo:

1. Cao GW: Clinical relevance and public health significance of hepatitis B virus genome variations. *World J Gastroenterol*, 2009; 15(46): 5761-69
2. Fattovich G, Bortolotti F, Donato F: Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol*, 2008; 48: 335-52
3. Lai CL, Yuen MF: Chronic hepatitis B - new goals, new treatment. *N Engl J Med*, 2008; 359: 2488-91
4. Langley DR, Walsh AW, Baldick CJ i wsp.: Inhibition of hepatitis B virus polymerase by entecavir. *J Virol*, 2007; 81: 3992-4001
5. 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: 1001-10
6. Lai CL, Shouval D, Lok AS i wsp.: Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med*, 2006; 354: 1011-20
7. Sherman M, Yurdaydin C, Sollano J i wsp.: Entecavir for treatment of lamivudine-refractory HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology*, 2006; 130: 2039-49
8. Lai CL, Chien RN, Leung NW i wsp.: A one year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine study group. *N Engl J Med*, 1998; 339: 61-68
9. Tanney DJ, Rose RE, Baldick CJ i wsp.: Long term monitoring shows hepatitis B virus resistance to entecavir in nucleoside-naïve patients is rare through 5 years of therapy. *Hepatology*, 2009; 49: 1503-14
10. Ide T, Sata M, Chayama K i wsp.: Evaluation of long-term entecavir treatment in stable chronic hepatitis B patients switched from lamivudine therapy. *Hepatal Int*, 2010; 4: 594-600
11. Chang TT, Lai CL, Yoon SK i wsp.: Entecavir treatment for up to 5 years in patients with hepatitis B e Antigen-Positive Chronic Hepatitis B. *Hepatology*, 2010; (51)2: 422-30
12. Chang TT, Liaw YF, Wu SS i wsp.: Long term entecavir therapy results in reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histologic improvement in patients with HBeAg(+) and (-) chronic hepatitis B: results from studies ETV-022, -027 and -901. *Hepatology*, 2008; 2: A161
13. Shindo M, Chayama K, Mochida S i wsp.: Antiviral activity, dose-response relationship and safety of entecavir following 24 oral dosing in nucleoside-naïve Japanese adult patients with chronic hepatitis B: a randomized, double-blind, phase II clinical trial. *Hepatal Int*, 2009; May 23 [Epub ahead of print]
14. Leung N, Peng CY, Hann HW i wsp.: Early hepatitis B virus DNA reduction in hepatitis B: a randomized international study of entecavir versus adefovir. *Hepatology*, 2009; 49: 72-79
15. Shim JH, Lee HC, Kim KM i wsp.: Efficacy of entecavir in treatment-naïve patients with hepatitis B virus related decompensated cirrhosis. *J Hepatol*, 2010; 52: 176-82
16. Liaw YF, Raptopoulou-Gigi M, Cheinquer H i wsp.: Efficacy, safety of entecavir versus adefovir in chronic hepatitis B patients with evidence of hepatic decompensation. *Hepatology*, 2009; 50: 505A [Abstract]
17. Lai CL, Yuen MF: The saga of entecavir. *Hepatal Int*, 2009; 3: 421-24
18. Kobashi H, Miyake Y, Ikeda F i wsp.: Long-term efficacy and impact on hepatocellular carcinoma development of nucleoside analogue treatment with lamivudine and entecavir for chronic hepatitis B and cirrhosis. *EASL*, Berlin 2011; 727
19. Enomoto M, Nakanishi T, Ishii M i wsp.: Entecavir to treat hepatitis B-associated cryoglobulinemic vasculitis. *Ann Intern Med*, 2008; 149(12): 912-13
20. Kawakami T, Ooka S, Mizoguchi M i wsp.: Remission of hepatitis B virus-related cryoglobulinemic vasculitis with entecavir. *Ann Intern Med*, 2008; 149(12): 911-12
21. Fontana RJ: Entecavir in decompensated HBV cirrhosis: The future is looking brighter. *J Hepatol*, 2010; 52: 147-49

