

Waldemar Halota, Małgorzata Pawłowska

ENTEKAWIR – NIEODLEGLA PERSPEKTYWA STOSOWANIA

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii
Collegium Medicum Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu
Kierownik: Waldemar Halota

W pracy przedstawiono dane dotyczące entekawiru oraz możliwości jego zastosowania w leczeniu przewlekłych zapaleń wątroby typu B.

Słowa kluczowe: przewlekłe zapalenie wątroby typu B, leczenie, analogi nukleozydowe
Key words: chronic hepatitis B, treatment, nucleoside analogues

W ostatnich latach zaznaczył się znaczny postęp w leczeniu przewlekłych zapaleń wątroby typu B (pzw B). Trzy główne leki zarejestrowane do tego leczenia to interferon alfa, lamiwudyna i adefowir (1). Przeprowadzone wielośrodkowe badania z randomizacją wskazują, że pegylowany interferon indukuje trwałą odpowiedź wirusologiczną u stosunkowo dużej grupy chorych na przewlekłe zapalenie wątroby typu B, tak z obecnym jak i nieobecnym antygenem HBe (2,3). Skuteczność lamiwudyny, pierwszego analogu nukleozydowego zastosowanego w tych przypadkach jest nierzadko ograniczona poprzez występowanie oporności.

Wiele innych analogów nukleozydowych i nukleotydowych o korzystnym profilu bezpieczeństwa i sugerowanej aktywności przeciwko HBV znajduje się w różnych stadiach badań klinicznych. Badania III fazy potwierdziły skuteczność entekawiru i emtrycytabiny w leczeniu pzw B, trwają badania dotyczące kolejnych leków przeciwko HBV – telbivudyny i klewudyny (4). Z przeprowadzonych badań wynika, że stosowanie entekawiru związane jest z niższą częstością występowania oporności. Występowanie oporności na entekawir (mutacje w pozycjach nukleotydu 184, 202 i 250) obserwowano u chorych leczonych wcześniej lamiwudyną (5).

Entekawir, nukleozydowy analog dezoksyguanozyny jest selektywnym inhibitorem HBV DNA. Jest skuteczny zarówno wobec typu dzikiego HBV, jak i mutantów HBV opornych na lamiwudynę. W badaniach *in vitro* wykazano, że po fosforylacji wykazywał on silniejsze działanie przeciwwirusowe w porównaniu do pięciu innych analogów nukleozydowych. Trójfosforan entekawiru hamował replikację HBV w trzech różnych mechanizmach, blokując: priming polimerazy DNA (mechanizm unikalny dla entekawiru), odwrotną transkrypcję ujemnej nici HBV DNA z pregenomowego mRNA oraz syntezę dodatniej nici HBV DNA. Dwa ostatnie mechanizmy są wspólne dla innych analogów nukleozydów. Badania na linii komórek HepG2 transfekowanych HBV wykazały, że dawka toksyczna

entekawiru była 8000 razy wyższa od dawki niezbędnej do zahamowania replikacji HBV. Nie wykazano cech toksyczności mitochondrialnej u ludzi leczonych entekawirem przez 12 miesięcy ani u świstaków amerykańskich, którym lek podawano przez 3 lata.

W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach doświadczalnych – świstakach amerykańskich (*Marmota monax*) przewlekle zakażonych WHBV oraz kaczkach pekińskich (*Anas platyrhynchos*) zakażonych DHBV wykazano korzystny wpływ entekawiru na supresję wirusowego DNA i cccDNA. Nie obserwowano powstawania lekooporności w stosunku do tych wirusów (6,7,8).

Lai i wsp. na podstawie obserwacji 169 chorych na pzw B, leczonych przez 24 tygodnie entekawirem lub lamiwudyną wykazali, że entekawir stosowany codziennie w dawce 0,1 mg obniżał stężenie HBV DNA o 0,97 log więcej niż lamiwudyna, a w dawce 0,5 mg o dodatkowe 1,28 log. W 22 tygodniu tego badania u blisko 84% pacjentów leczonych entekawirem w dawce 0,5mg/dobę nie wykrywano HBV DNA. Leczenie entekawirem było dobrze tolerowane i bezpieczne (9).

Chang i wsp. oceniając skuteczność leczenia pzw B entekawirem/lamiwudyną u 709 chorych z obecnym antygenem HBe wskazują na istotnie statystycznie wyższą odpowiedź na leczenie entekawirem, mierzoną uzyskaniem obniżenia i zaniku wirerii HBV oraz regresji zmian histopatologicznych (10). Podobne wyniki uzyskał *Showval* i wsp. w badaniu chorych na pzw B z nieobecnym antygenem HBe. Również u tych pacjentów skuteczność entekawiru w zakresie obniżenia stężenia HBV DNA i regresji zmian morfologicznych w wątrobie przewyższała skuteczność lamiwudyny (11). *Dienstag* i wsp. na podstawie analizy wielośrodkowych, randomizowanych, kontrolowanych placebo badań III fazy z zastosowaniem lamiwudyny, adefowiru i entekawiru w leczeniu HBeAg dodatnich i HBeAg ujemnych chorych na pzw B przeprowadzili ocenę relatywnej skuteczności tych preparatów. Z analizy tej wynika, że najbardziej skutecznym lekiem był entekawir. Skuteczność każdego z badanych leków istotnie statystycznie przewyższała zastosowanie placebo, a entekawir wskazano jako lek I rzutu w leczeniu pzw B u wcześniej nie leczonych analogami nukleozydów (12).

Wydaje się, iż entekawir może być skuteczny również u chorych ze stwierdzoną opornością na lamiwudynę, na co wskazują *Tassopoulos* i wsp. na podstawie badania przeprowadzonego u 181 chorych na pzw B (13).

Reasumując, entekawir jest bezpieczny i skuteczny w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu B u pacjentów z obecnym antygenem HBe jak też HBe – ujemnych. Postuluje się stosowanie go także u HBeAg dodatnich chorych na pzw B, opornych na leczenie lamiwudyną.

Przyszłość terapii pzw B wydaje się leżeć, wzorem leczenia zakażeń HCV czy HIV, w terapii kombinowanej lekami o różnych punktach uchwytu. Dotychczasowe doświadczenia wynikające z zastosowania terapii kombinowanej np. interferonem (w tym również pegylowanym) i lamiwudyną nie są obiecujące. Korzystny wpływ terapii pegylowanym interferonem alfa 2b i adefowirem na redukcję cccDNA w biopsji wątroby przedstawili *Wursthorn* i wsp. (14). Nowe schematy leczenia uwzględniające leki o większym potencjale przeciwwirusowym oraz lepsze poznanie mechanizmów lekooporności stanowią szansę poprawy skuteczności leczenia pzw B. Czy będzie to kombinacja pegylowanego interferonu z entekawirem lub kombinacja pochodnych nukleotydowych i nukleozydowych – okaże się w niedalekiej przyszłości.

W Halota, M Pawłowska

ENTECAVIR – NEAR PERSPECTIVE OF A USE

SUMMARY

There are 3 drugs registered to treatment of chronic hepatitis B: interferon, lamivudine and adefovir. Many other nucleoside and nucleotide analogs are examined. In experiments on the animals: woodchucks infected with WHBV and ducks infected with DHBV beneficial influence of entecavir on viral DNA and cccDNA suppression. In these examination no resistance was present. In clinical studies resistance to entecavir concerned only patients with resistance to lamivudine.

Entecavir is safety and effective in the treatment of chronic hepatitis B in patients HBeAg positive and negative and in patients with resistance to lamivudine.

PIŚMIENNICTWO

1. Conjeevaram HS, Lok AS. Management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2003;38:S90-S103.
2. Lau G, Piratvisuth T, Marcellin P, i in. Peginterferon alfa-2a (40KD) (Pegasys) monotherapy and in combination with lamivudine is more effective than lamivudine monotherapy in HBeAg positive chronic hepatitis B. *NEJM* 2005;352,26:2682-2695.
3. Marcellin P, Lau GK, Bonino F, i in. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBe-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2004;351:1206-1217.
4. Marcellin P, Asselah T, Boyer N. Treatment of chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2005;12:333-345.
5. Colonna RJ, Rose RE, Levine SM, i in. Emergence of entecavir resistant hepatitis B virus after one year of therapy in phase II and III studies is only observed in lamivudine refractory patients. *Hepatology* 2004; 0(4):1146A.
6. De Man RA, Wolters LMM, Nevens F, i in. Safety and efficacy of oral entecavir given for 28 days in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001;34:578-582.
7. Seifer M, Hamatake RK, Colonna RJ. In vitro inhibition of hepadnavirus polymerases by the triphosphates of BMS 200475 and lobucavir. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42(12):3200-3208.
8. Honkoop P, de Man RA. Entecavir: a potent new antiviral drug for hepatitis B. *Expert Opin Investig Drug* 2003;12(4):683-688.
9. Lai CL, Rosmawati M, Lao J, i in. Entecavir is superior to lamivudine in reducing HBV DNA in patients with chronic hepatitis B infection. *Gastroenterology* 2002;123:1831-1838.
10. Chang TT, Gish R, De Man R, i in. Entecavir is superior to lamivudine for the treatment of HBeAg(+) chronic hepatitis B; results of phase III study ETV-022 in nucleoside-naïve patients. *Hepatology* 2004;40(4):70A.
11. Shouval D, Lai CL, Cheinquer H, i in. Entecavir demonstrates superior histologic and virologic efficacy over lamivudine in nucleoside-naïve HBeAg(-) chronic hepatitis B: results of phase III trial ETV-027. *Hepatology* 2004;40(4):LB- 07A.
12. Dienstag JL, Wei LJ, Xu D, i in. Entecavir is superior to lamivudine and adefovir in trials of HBeAg-positive and -negative chronic hepatitis B: a cross-study analysis with published reports. *J Hepatol* 2005;42(suppl 2),A481:174.
13. Tassopoulos N, Hadziyannis S, Cianciara J, i in. Entecavir is effective in treating patients with chronic hepatitis B who have failed lamivudine therapy. *Hepatology* 2001;34:340A.

14. Wursthorn K, Buggisch P, Zoellner B, i in. 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.

Otrzymano: 14.11.2005 r.

Adres autorów:

Prof.dr hab. med. Waldemar Halota
Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii
Collegium Medicum UMK
ul. Floriana 12, 85-030 Bydgoszcz
e-mail: kikchzak@cm.umk.pl