

Małgorzata Pawłowska, Waldemar Halota

DLUGOTERMINOWE LECZENIE PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁYM ZAPALENIEM WĄTROBY TYPU B ANALOGIEM NUKLEOZYDOWYM ENTEKAWIREM (BARACLUDGE)

LONG-TERM THERAPY WITH NUCLEOSIDE ANALOG ENTECAVIR (BARACLUDGE) IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS B

Katedra Chorób Zakaźnych i Hepatologii
Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

STRESZCZENIE

Z powodu następstw zakażeń HBV (marskości wątroby i pierwotnego raka wątroby) i ich powikłań rejestruje się rocznie na świecie ponad 500.000 zgonów. Istnieje wiele czynników ryzyka progresji choroby jak: wiek, płeć, choroby współistniejące, uwarunkowania genetyczne, genotypy HBV, wysokość wirerii HBV, obecność/nieobecność HBeAg, zaawansowanie choroby itd. Najwyższe ryzyko wystąpienia zagrażających życiu powikłań pzw B dotyczy pacjentów z wysoką wirerią. Standardem leczenia pzw B jest długoterminowa terapia analogami. Celem tej terapii jest trwała supresja wirerii, poprawa jakości życia i zapobieganie progresji choroby. Głównym ograniczeniem terapii wieloletniej jest lekooporność. Baraclude wywołuje trwałą supresję wirerii i poprawę histologiczną przy niewielkim ryzyku lekooporności podczas długoterminowego leczenia pzw B, jest dobrze tolerowany, bezpieczny, wygodny w dawkowaniu i monitorowaniu.

Słowa kluczowe: przewlekłe zapalenie wątroby typu B, czynniki ryzyka powikłań klinicznych, Baraclude (entekawir)

ABSTRACT

Complications of HBV infection include cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC), which together cause over 500.000 deaths annually. There are many risk factors of disease progression as: age, sex, comorbidities, family history, HBV genotypes, viral load, HBeAg status, disease stage etc. Chronic hepatitis B patients with high viral load have the highest risk of progressing to these life-threatening complications. The management of chronic hepatitis B currently rests with long-term therapy using nucleoside analogs. The goal of this therapy is sustained HBV DNA suppression, improving quality of life and preventing progression of the disease to cirrhosis, end-stage liver disease, HCC and death. The major limitations of long-term therapy is antiviral resistance. Entecavir provides sustained viral suppression and histological benefit with minimal resistance during long-term treatment of chronic hepatitis B, it is well-tolerable and has good safety profile, simple dosing and simple monitoring requirements.

Key words: chronic hepatitis B, risk factors of disease progression, Baraclude (entecavir)

WSTĘP

Następstwa kliniczne przewlekłych zapaleń wątroby typu B (pzw B) w postaci marskości wątroby, raka wątrobowokomórkowego oraz niewydolności wątroby nadal stanowią poważny problem zdrowotny. Z powodu tych powikłań rejestruje się rocznie na świecie około 500.000 zgonów. Uwaga badaczy koncentruje się na poszukiwaniu coraz bardziej skutecznych leków oraz na uwarunkowaniach progresji pzw B.

Z historii naturalnej zakażenia HBV wynika, że na przebieg choroby ma wpływ wiele czynników, zarówno wirusowych, jak i zależnych od gospodarza.

Analiza 41 randomizowanych badań opublikowanych w bazie Medline, oceniających różne czynniki progresji pzw B wykazała, że obecność marskości wątroby, wyższa wireria HBV oraz płeć męska istotnie statystycznie zwiększały zarówno ryzyko rozwoju raka wątrobowokomórkowego (HCC), jak i zgonu z powodu choroby wątroby (1).

Nie budzi wątpliwości fakt, że ważnym czynnikiem rozwoju pzw B jest wiek, w którym dochodzi do zakażenia. Z historii naturalnej zakażenia HBV u dzieci wynika, że pzw rozwija się u ponad 95% noworodków zakażonych perinatalnie HBV, podczas gdy występuje u zaledwie 10-15% osób zakażonych HBV w wieku dorosłym. Dzieci zakażone HBV we wczesnym okresie życia obciążone są wysokim ryzykiem rozwoju niekorzystnych następstw klinicznych, które ujawniają się u młodych dorosłych lub dorosłych. Ze względu na długą w tych przypadkach fazę tolerancji immunologicznej choroba charakteryzuje się bezobjawowym przebiegiem z wysoką replikacją HBV, niską aktywnością biochemiczną oraz niewielkim zaawansowaniem zmian histopatologicznych w wątrobie (2,3,4). Na podstawie badań przeprowadzonych wśród Azjatów dowiedziono, że u pacjentów powyżej 40 roku życia znacznie wzrasta ryzyko marskości wątroby i HCC (5). W badaniach amerykańskich każdy kolejny rok zakażenia HBV zwiększał częstość HCC o 5%, w populacji rdzennych Alaskan o 4% (6,7).

Wiele badań wskazuje płęć męską jako niezależny czynnik ryzyka rozwoju marskości wątroby i HCC. Ryzyko tych powikłań oceniano na 1,5-7 razy wyższe u mężczyzn niż u kobiet (1,8). Prawdopodobnie wynika ono z braku przeciwwłóknieniowego działania estrogenów hamujących proliferację komórek gwiazdzistych.

Zwrócono także uwagę na uwarunkowania genetyczne „podatności” progresji pzw B w marskość i HCC. *Yu* i wsp. na podstawie badania 553 rodzin pacjentów z HCC i ponad 4 tysiące z grupy kontrolnej wykazali, że krewni I stopnia (rodzice, rodzeństwo) mają 2-3-krotnie wyższe ryzyko HCC niż osoby, w których rodzinach nie występował ten nowotwór (9). *Xiao* i wsp. wskazują na związek polimorfizmu regionu promotora genu dla angiotensynogenu (prekursora angiotensyny) z marskością wątroby u chorych na pzw B. Angiotensyna II aktywuje komórki gwiazdziste, zwiększając ich zdolności proliferacyjne (10). Z kolei inni autorzy wskazują na związek polimorfizmu nukleotydów kodujących geny TGF-beta i jego wysokiej ekspresji ze zmniejszonym ryzykiem HCC (11).

Stopień zaawansowania włóknienia jest ściśle skorelowany z ryzykiem marskości wątroby. Już w latach 80-tych wskazywano, że 5-letnie przeżycie chorych na przewlekłe zapalenie wątroby typu B dotyczy ponad 97% pacjentów bez cech marskości wątroby w porównaniu do 55% chorych na marskość (12). Z kolei, jak wcześniej wspomniano obecność marskości stanowi obecnie jeden z najsilniejszych czynników ryzyka rozwoju HCC czy dekomensacji czynności wątroby i zgonu z tego powodu (1).

Kolejnym silnym, a przez niektórych badaczy uważanym za najważniejszy, czynnikiem determinującym historię naturalną zakażeń HBV jest wielkość

wiremii. Udowodniono dodatnią korelację pomiędzy poziomem wiremii wyjściowej i utrzymywaniem się jej na wysokim poziomie, a częstością marskości wątroby i raka wątrobowokomórkowego tej etiologii (8). W tym kontekście wartości HBV DNA powyżej 10^5 IU/mL znacznie zwiększają ryzyko marskości i hepatokarcynogenezy, aczkolwiek niższe wartości tego ryzyka nie wykluczają.

Podjęmowane próby określenia wpływu genotypów na przebieg zakażenia HBV wskazały na wyższe ryzyko HCC u zakażonych genotypem C HBV w porównaniu do zakażonych genotypem B (13,14). Poglądy na temat związku mutacji e-minus z rozwojem procesów hepatokarcynogenezy są różne. *Tong* i wsp. wskazują, że wśród pacjentów z antygenem HBs obecność mutacji pre-core (PC) CG1896A była odpowiedzialna za 4-krotny, a mutacji Basal Core Promoter (BCP) za 11-krotny wzrost ryzyka rozwoju HCC (6) Według *Yanga* wśród pacjentów na Tajwanie ryzyko HCC wzrastało w obecności mutacji BCP, natomiast zmniejszało się w przypadkach mutacji PC (15).

Wśród analizowanych czynników progresji choroby największe znaczenie ma utrzymująca się wysoka replikacja HBV, stąd trwała supresja wiremii HBV oraz zahamowanie progresji choroby wątroby zapobiegające niekorzystnym następstwom klinicznym stanowią podstawowy cel leczenia przewlekłych zapaleń wątroby typu B.

INTERFERONY ORAZ ANALOGI NUKLEOZYDÓW/NUKLEOTYDÓW (MIĘDZY INNYMI BARACLUDGE) W LECZENIU PZW

Lekami stosowanymi w leczeniu przewlekłych zapaleń wątroby są interferony pegylowane, niepegylowane, naturalny oraz analogi nukleozydów/nukleotydów takie jak adefowir, entekawir, lamiwudyna, telbivudyna i tenofowir. Wymienione grupy leków różnią się mechanizmem działania, czasem stosowania terapii, sposobem podawania oraz działaniami niepożądanymi.

Skuteczność leków przeciwwirusowych zależy od wielu czynników: zdolności obniżania wiremii HBV, profilu lekooporności w kontekście wysokości bariery genetycznej, bezpieczeństwa i tolerancji jego stosowania i co za tym idzie przystosowalności pacjenta do terapii (4,16). Wymienione cechy mają szczególne znaczenie w terapii długoterminowej, której ram czasowych nie jesteśmy w stanie określić w momencie rozpoczęcia leczenia. Kluczowym wymogiem zapewniającym długotrwałą supresję wiremii jest zapobieganie lekooporności. Lekooporność związana jest z przełomami wirusologicznymi, wzrostem aktywności biochemicznej choroby, progresją choroby wątroby, a niejednokrotnie

wystąpieniem cech niewydolności wątroby. Lekooporność obniża skuteczność leczenia i ogranicza kolejne możliwości terapeutyczne. Dowiedziono, że u pacjentów leczonych długoterminowo lamiwudyną lekooporność rozwijała się u 76% leczonych przez 5 i więcej lat, a adefowirem u 30%. Częstość mutacji lekooporności u pacjentów wcześniej nieleczonych, którzy otrzymywali terapię Baraclude lub tenofowirem przez 2 lata nie przekraczała 1% (17). Baraclude 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%. W przypadku mutantów lamiwudynoopornych powstanie lekooporności na entekawir uwarunkowane jest dodatkowymi mutacjami w genomie HBV (I169T, V173L lub M250V lub T184G, czy 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 prowadzić może do błędnych wyborów terapeutycznych (18,19).

Baraclude wydaje się spełniać wymogi skutecznego leku w terapii długoterminowej ze względu na silną supresję wirerii, wysoką barierę genetyczną oporności i dobrą tolerancję leczenia (20,21).

Wszystkie analogi stosowane w terapii pzw B są dobrze tolerowane i wygodne w stosowaniu. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były bóle i zawroty głowy, złe samopoczucie oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Przypadki przerwania terapii w wyniku poważnych działań niepożądanych opisywano wyjątkowo.

Podczas terapii długoterminowej szczególnego znaczenia nabiera jej monitorowanie zarówno pod względem skuteczności (oznaczenia wirerii HBV, aktywności AlAT, stężenia HBsAg) jak i działań niepożądanych. W tym aspekcie należy wspomnieć o konieczności monitorowania funkcji nerek u pacjentów leczonych adefowirem czy tenofowirem, gdyż działanie tych leków obarczone jest nefrotoksycnością.

Optymalizacja korzyści terapii długoterminowej obejmuje także ocenę przystosowalności pacjenta do leczenia. Wykazano, że ponad 30% przełomów wirusologicznych związanych jest z nieprawidłowym przyjmowaniem leków. Wśród czynników wpływających na przystosowalność pacjenta do terapii wymieniono: liczbę dawek leku na dobę, czas leczenia, działania niepożądane, wiek pacjenta, relacje lekarz-pacjent oraz percepcję pacjenta.

Entekawir posiada większy potencjał antywirusowy niż lamiwudyna i adefowir (22,23). W porównaniu z adefowirem opisano jego szybszy wpływ na ustępo-

wanie wirerii i zanik antygenu HBe. W 48. tygodniu obserwacji entekawir obniżał wiramię o 7,28, a adefowir o 5,8 \log_{10} kopii/ml, przy czym była ona niewykrywalna odpowiednio u 58% i 19% leczonych (23). W porównaniu z lamiwudyną wykazywał on również wyższy efekt antywirusowy, obniżając po roku wiramię o 5,9, natomiast lamiwudyna o 4,3 \log_{10} kopii/ml. Z obserwacji prowadzonej przez 2 lata wynika, że nie wykrywano wirerii HBV odpowiednio u 76% i 46% leczonych (24,25).

Największe, porównawcze badania entekawiru i lamiwudyny opisano w wieloośrodkowym 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 u 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 u 21% i 18% leczonych. U 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 (26,27,28).

Z dalszej obserwacji tej grupy wynika, że skuteczność leku wzrasta systematycznie wraz z czasem leczenia (29). 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 wirerii badano aktywność AlAT oraz zanik antygenu 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 (29). *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%) (30).

Reasumując, długoterminowa terapia Baraclude jest optymalna ze względu na zapewnianie poprawy histologicznej poprzez silną skuteczną supresję wirerii, wysoką barierę genetyczną lekooporności, a jednocześnie dobrą tolerancję, korzystny profil bezpieczeństwa oraz wygodne monitorowanie.

PIŚMIENNICTWO:

- Taylor BC, Yuan JM, Shamliyan TA, i in. Clinical Outcomes in Adults with Chronic Hepatitis B in Association with Patient and Viral Characteristics: A Systematic Review of Evidence. *Hepatology* 2009;49:S85-S95.
- Elisofon SA, Maureen M, Jonas MD. Hepatitis B and C in children: current treatment and future strategies. *Clin Liv Dis* 2006;10:133-148.
- Slowik MK, Jhaveri R. Hepatitis B and C Viruses in Infants and Young Children. *Semin Pediatr Infect Dis* 2005;16:296-305.
- Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: Special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol* 2008;48:335-352.
- Iloeje UH, Yang HI, Jen CL, in. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology* 2006;130:678-686.
- Tong MJ, Blatt LM, Kao JH, i in. Basal core promoter T1762/A1764 and precore A1896 gene mutations in hepatitis B surface antigen-positive hepatocellular carcinoma: a comparison with chronic carriers. *Liver Int* 2007;27:1356-1363.
- McMahon BJ, Bulkow L, Harpster A. Screening for hepatocellular carcinoma in Alaska natives infected with chronic hepatitis B: a 16-years population-based study. *Hepatology* 2000;32:842-846.
- Chen CJ, Yang HI, Su J. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006;295:65-73.
- Yu. MW, Chang HC, Liaw YF, in. Familial risk of hepatocellular carcinoma among chronic hepatitis B carriers and their relatives. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1159-1164.
- Xiao F, Wei H, Song S, i in. Polymorphisms in the promoter of the angiotensinogen gene are associated with liver cirrhosis in patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:1488-1491.
- Migita K, Miyazoe S, Maeda T, i in. Cytokine gene polymorphisms in Japanese patients with hepatitis B virus infection: association between TGF-beta1 polymorphisms and hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2005;42:505-510.
- Weissberg JI, Anders LI, Smith CL, i in. Survival in chronic hepatitis B. *Ann Intern Med* 1984;101:613-616.
- Wu CF, Yu MW, Lin CL. Long-term tracking of hepatitis B viral load and the relationship with risk for hepatocellular carcinoma in men. *Carcinogenesis* 2008;29:106-112.
- Chan HL, Hui AY, Wong ML. Genotype C hepatitis B virus infection is associated with an increased risk of hepatocellular carcinoma. *Gut* 2004;53:1494-1498.
- Yang HI, Yeh SH, Chen PJ. Associations between hepatitis B virus genotype and mutants and the risk of hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1134-1143.
- Ghany M, Liang TJ. Drug targets and molecular mechanisms of drug resistance in chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2007;132:1574-85.
- Ghany MG, Doo EC. Antiviral Resistance and Hepatitis B Therapy. *Hepatology* 2009;49:S174-S184.
- Lampertico P, Vigano M, Facchetti F, i in. Entecavir is an effective treatment for nuc-naïve chronic hepatitis B patients in clinical practice: 48-week data from a large multicenter cohort study. *J Hepatol* 2009;50(Suppl. 1),916:S333.
- Tenney DJ, Rose RE, Baldick CJ, i in. 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):902-911.
- Pawłowska M., Halota W.: Zakażenia HBV u dzieci – możliwości terapeutyczne. *Zakażenia* 2009; 9(2): 53-56.
- Halota W. Entekawir w świetle wieloletnich obserwacji klinicznych. *Med Sci Rev Hepatol* 2010; 10: 62-64.
- Wong DK, Yuen MF, Ngai VW, i in. 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.
- Leung N, Peng CY, Solano J, i in. Entecavir results in higher HBV DNA reduction vs adefovir in chronically infected HbeAg(+) antiviral-naïve Adults: 24 WK Results (E.A.R.L.Y. Study). *Hepatology* 2006;44(suppl. 4):554A.
- 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.
- Yao G, Chen CW, Lu W, i in. 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-Naïve Chinese Patients In China (ETV-023). 57th Annual Meeting AASLD, Boston 2006:P997.
- Chang TT, Chao YC, Kaymakoglu S, i in. Entecavir maintained virological suppression though three years

- of treatment in antiviral-naive HBeAg (+) patients (ETV 022/901). *Hepatology* 2006;44(Suppl. 4):229A.
27. Gish RG, Lok AS, Chang TT, i in. Entecavir therapy for no 96 weeks in patients with HBeAg positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2007;133:1437-1444.
28. Chang TT, Gish RG, de Man R, i in. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006;354(10):1001-10.
29. Chang TT, Lai CL, Yoon S, i in. Entecavir Treatment for up to 5 Years in Patients with Hepatitis B e Antigen-Positive Chronic Hepatitis B. *Hepatology* 2010;51(2):422-30.
30. Gish RG, Chang TT, Lai CL, i in. Loss of HBsAg antigen during treatment with entecavir or lamivudine in nucleoside-naive HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B. *J Viral Hepatol* 2009;doi:10.1111/j.1365-2893.2009.01146.x

Otrzymano: 20.10.2010 r.

Zaakceptowano do druku: 24.01.2011 r.

Adres do korespondencji:

Dr hab.med. Małgorzata Pawłowska, prof. UMK
Katedra Chorób Zakaźnych i Hepatologii CM UMK
ul. Floriana 12, 85-030 Bydgoszcz
e-mail: kikchzak@cm.umk.pl