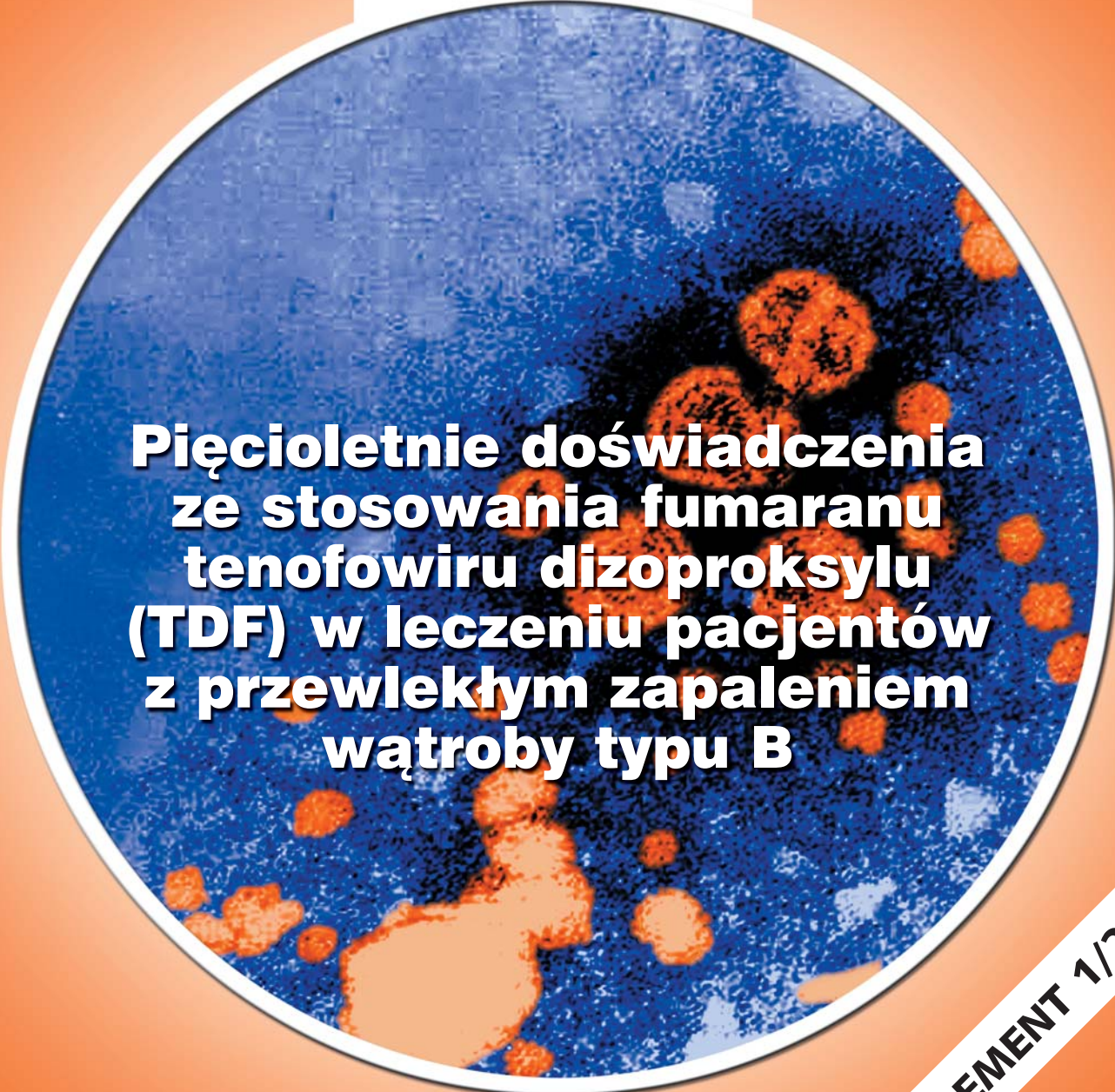


ZAKAŻENIA

15 LAT Z CZYTELNIKAMI

POLSKIE TOWARZYSTWO ZAKAŻEŃ SZPITALNYCH



**Pięcioletnie doświadczenia
ze stosowania fumaranu
tenofowiru dizoproksylu
(TDF) w leczeniu pacjentów
z przewlekłym zapaleniem
wątroby typu B**

SUPPLEMENT 1/2012

DWUMIESIĘCZNIK POLSKIEGO TOWARZYSTWA ZAKAŻEŃ SZPITALNYCH

Redaktor naczelny:
prof. dr hab. med. **Piotr B. Heczko**

Zastępca redaktora naczelnego:
dr hab. med. **Małgorzata Bulanda**
prezes Polskiego Towarzystwa Zakażeń Szpitalnych



Sekretarz redakcji: mgr **Renata Dyka**

tel. (22) 861 41 58

www.zakazenia.org.pl

Adres redakcji: ul. Podmiejska 12, 01-498 Warszawa
tel. (22) 861 41 58, 0 607 716 803, tel./fax (22) 638 41 06

WYDAWCA

Twoje Zdrowie Sp. z o.o.
Prezes: **Adam Wojciechowski**

Dział reklamy i marketingu:
tel. (22) 861 41 57

Skład i łamanie: własne

Materiałów nie zamówionych nie zwracamy. Zastrzegamy sobie prawo redagowania i skracania nadesłanych tekstów. Nie ponosimy odpowiedzialności za treść zamieszczonych reklam i ogłoszeń.

ADRES

WYDAWNICTWA
ul. Podmiejska 12
01-498 Warszawa
tel. (22) 861 41 58 tel. (22) 861 41 57,
fax (22) 638 41 06
e-mail: biuro@twojezdrowie.com.pl
<http://www.twojezdrowie.com.pl>

PIĘCIOLETNIE DOŚWIADCZENIA ZE STOSOWANIA FUMARANU TENOFOWIRU DIZOPROKSYLU (TDF) W LECZENIU PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁYM ZAPALENIEM WĄTROBY TYPU B

FIVE YEARS' EXPERIENCE OF USING TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATE (TDF) IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS TYPE B

Streszczenie

Oporność na leczenie analogami nukleozydowymi i/lub nukleotydomi (NA) zawsze stanowiła dużą trudność w postępowaniu terapeutycznym związanym z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B (pwzwB). Zapoczątkowane pod kątem leczenia HIV wczesne badania *in vitro* oraz kliniczne obserwacje wykazały aktywność fumaranu tenofowiru dizoproksylu (TDF) również w odniesieniu do pwzwB. Najnowsze dane, uzyskane podczas różnych wielośrodkowych prób klinicznych fazy III i IV, potwierdziły wywoływanie przez TDF wysokiej supresji wirusa u pacjentów z pwzwB zarówno nigdy nieleczonych, jak i już poddawanych terapii farmakologicznej. Dostępne są także doniesienia na temat skuteczności TDF w pwzwB z niewyrównaną czynnością wątroby. Wprawdzie były prowadzone badania *in vitro* mające na celu identyfikację niektórych miejsc mutacji związanych z ograniczoną podatnością na działanie TDF, lecz dotychczas nie stwierdzono przypadków oporności wirusa na działanie TDF w badaniach klinicznych. TDF wykazuje korzystny profil bezpieczeństwa stosowania, jednak do potwierdzenia tej obserwacji jest konieczne uzyskanie więcej danych na podstawie długoterminowych badań klinicznych. TDF ma wszelkie niezbędne cechy idealnego leku pierwszego rzutu w leczeniu pwzwB.

Summary

Introduction Resistance to treatment when administering nucleoside and/or nucleotide analogues (NA) was always sort of a challenge in the therapeutic management related to chronic type B viral hepatitis (CHB).

Clinical studies initialized for HIV treatment, early *in vitro* studies as well as clinical observations, showed the activity of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) also in CHB. Latest data obtained from various multicenter phase 3 and 4 clinical trials confirmed TDF to cause strong suppression of the virus in patients with CHB, both in naive and these already undergoing pharmacotherapy. There are also data available regarding effectiveness of TDF in CHB with decompensated liver disease. Despite a number of *in vitro* studies, which aim was to identify certain mutation foci related to lowered susceptibility for the activity of TDF, there are no reports describing resistance of the virus to TDF in clinical studies. TDF shows a positive safety profile, but more data from long-term clinical studies would be much desirable. Conclusions: TDF meets all conditions needed for an „ideal” first line drug in the treatment of CHB.

Słowa kluczowe/Key words

przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby B ▶ tenofowir ▶ oporność ▶ HBeAg ▶ HBsAg ▶ HBV DNA
chronic type B viral hepatitis ▶ tenofovir ▶ resistance ▶ HBeAg ▶ HBsAg ▶ HBV DNA

Przewlekłe zapalenie wątroby typu B (pwzwB) jest poważnym zaburzeniem stanu zdrowia człowieka, a globalna liczba osób dotkniętych tą chorobą osób wynosi ok. 400 milionów. Aż u 40% chorych na pwzwB mogą się pojawić powikłania, obejmujące:

marskość wątroby, niewyrównaną chorobę wątroby oraz raka wątrobowo-komórkowego (HCC) [1]. W skali światowej rejestruje się około jednego miliona zgonów z powodu powikłań wywołanych przez pwzwB. Przenoszenie wirusa zapalenia wątroby typu B

Maciej Jabłkowski
Jolanta Białkowska

dr hab. n. med.

Maciej Jabłkowski

dr n. med.

Jolanta Białkowska

Klinika Chorób Zakaźnych
i Chorób Wątroby UM w Łodzi
Oddział Chorób Zakaźnych
i Przewodu Pokarmowego
W. S. Szpitala
im. Dr Wł. Biegańskiego

kierownik kliniki:

dr hab. n. med.

MACIEJ JABŁKOWSKI

Adres do korespondencji:
Maciej Jabłkowski
Klinika Chorób Zakaźnych
i Chorób Wątroby UM w Łodzi
Oddział Chorób Zakaźnych
i Przewodu Pokarmowego
W. S. Szpitala
im. Dr Wł. Biegańskiego
ul. Kniaziewiczza 1/5
91-347 Łódź
e-mail:
m.jablkowski@pro.onet.pl
tel. (42) 659 52 22

Mechanizm działania NA polega na bezpośrednim hamowaniu replikacji wirusa, konkurencyjnym wiązaniu się z endogennymi substratami lub na wbudowywaniu w DNA wirusa dla rozpoczęcia działania o charakterze terminatorów łańcucha DNA.

(HBV) odbywa się drogą pozajelitową. Wirus HBV wiąże się z powierzchniowymi receptorami rodzimych komórek wątrobowych i ulega internalizacji w procesie endocytozy. Po wnikięciu wirusa HBV w struktury komórki wątrobowej, częściowo dwuniciowe, rozluźnione koliste DNA wirusa zostaje naprawione w obrębie jądra i tworzy kowalennie zamknięte koliste DNA (*covalently closed circular DNA* – cccDNA) [2]. Kowalennie zamknięte koliste DNA pełni rolę matrycy transkrypcyjnej dla pochodzącego z komórki wątrobowej enzymu polimerazy RNA II. Powstałe transkrypty RNA zostają następnie przetransportowane do cytoplazmy, gdzie ulegają translacji na białka otoczki wirusowej, jądra i polimerazy. Pojedyncza nić progenomowego RNA jest upakowana w jądrze w trakcie tworzenia się nukleokapsydów, a następnie w wyniku odwrotnej transkryptazy tworzy pierwszą ujemną nić DNA HBV. Po zakończeniu formowania się drugiej dodatniej nici DNA HBV powstałe dwuniciowe DNA może zostać albo wysłane jako nowy wirus potomny typu B WZW, albo ulec recyklingowi do jądra celem utworzenia cccDNA [3]. Znaczenie wartości stężeń DNA HBV dla określania długoterminowych prognoz u pacjentów z pzwzB została wykazana w szeregu dużych badań prospektywnych. W badaniu obejmującym 2763 pacjentów z pzwzB względne ryzyko zgonu z powodu raka wątrobowo-komórkowego wyniosło 11,2 u pacjentów z stężeniami DNA HBV $\geq 10^5$ kopii/ml w porównaniu ze wskaźnikiem śmiertelności 1,7 u pacjentów z stężeniami DNA HBV wynoszącymi $1,6 \times 10^3$ – 10^5 kopii/ml [4]. W badaniu REVEAL, które obejmowało 3653 pacjentów z pzwzB, stężenia DNA HBV ≥ 2000 IU/ml wiązano z wysokim ryzykiem raka wątrobowo-komórkowego [5], stwierdzono również, że stężenie DNA HBV stanowiło niezależny czynnik ryzyka rozwoju marskości wątroby. Wykazano ścisłą korelację stężeń DNA HBV z histologiczną aktywnością wątroby oraz z kolejnymi etapami włóknienia. Wirus B WZW może wywołać raka wątrobowo-komórkowego w sposób bezpośredni, przez wbudowanie własnego DNA w genom gospodarza, oraz pośrednio – wskutek wywołania przewlekłego uszkodzenia hepatocytów, co prowadzi do zwiększonego obrotu komórkowego.

Obecnie są znane dwie podstawowe klasy leków przeciwwirusowych dopuszczonych

do leczenia pzwzB: leki immunomodulacyjne (naturalny interferon leukocytarny alfa, interferon pegylowany alfa-2a, interferon rekombinowany alfa-2b) i doustne analogi nukleotydowe/nukleozydowe (NA). Mechanizm przeciwwirusowego oddziaływania interferonu nie został jeszcze całkowicie rozpoznany. Interferon może wykazywać słaby bezpośredni wpływ przeciwwirusowy również w stosunku do wirusa zapalenia wątroby B. Inne potencjalnie istotne mechanizmy obejmują zwiększanie ekspresji antygeny głównego układu zgodności tkankowej (MHC – *major histocompatibility complex*) klasy I w zakażonych hepatocytach oraz aktywację i modulację różnych szlaków immunologicznych i cytokin, które hamują replikację wirusa. Zalety terapii z zastosowaniem interferonu obejmują określony czas trwania stosowania leku oraz brak oporności na jego działanie. Mechanizm działania NA polega na bezpośrednim hamowaniu replikacji wirusa, konkurencyjnym wiązaniu się z endogennymi substratami lub na wbudowywaniu w DNA wirusa dla rozpoczęcia działania o charakterze terminatorów łańcucha DNA. Ostatecznym celem przeciwwirusowej terapii pzwzB jest likwidacja i eliminacja HBV z organizmu gospodarza. Niestety, osiągnięcie tego celu jest bardzo trudne ze względu na obecność niezwykle stabilnego cccDNA, umiejscowionego w jądrach hepatocytów. Każdy zakażony hepatocyt zawiera w przybliżeniu 1–50 kopii cccDNA, będących elementem kluczowym dla przetrwania zakażenia HBV. Wzmiankowany cccDNA jest matrycą, na podstawie której w procesach transkrypcyjnych gospodarza jest wytwarzany wirusowy RNA, a więc element wymagany do replikacji wirusa [6]. Liczba cccDNA koreluje z stężeniami antygeny-HBs zapalenia wątroby typu B (HBsAg), jakkolwiek korelacja ta wykazuje zmienność zależnie od poszczególnych faz choroby [7]. U pacjentów z antygenem-e HBV (HBeAg-dodatnich) obserwuje się dodatnią korelację między stężeniami cccDNA, HBsAg a DNA wirusa zapalenia wątroby B. I przeciwnie, u pacjentów HBeAg-ujemnych korelacja ta jest utracona, natomiast stężenia HBsAg zostają utrzymane relatywnie do stężeń DNA HBV i cccDNA, ale przyczyna opisanego stanu rzeczy pozostaje niewyjaśniona. Jeśli więc się uzna, że całkowitej eradykacji wirusa HBV nie można dokonać aktualnie dostępnymi metodami leczenia, to możliwe do osiągnięcia cele terapii ograniczą się do pro-

filaktyki zwłóknienia/marskości wątroby, niewyrównanej niewydolności wątroby i rozwoju raka wątrobowo-komórkowego (HCC). Jednakże ocena wymienionych powyżej długoterminowych celów staje się zadaniem raczej trudnym do zrealizowania, szczególnie przy braku rozległych, randomizowanych, kontrolowanych placebo prób klinicznych z użyciem nowszych NA. Pochodzące z już przeprowadzonych prób klinicznych dane o skuteczności tych analogów są opisywane głównie w kontekście celów krótkoterminowych, takich jak normalizacja aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT), supresja DNA wirusa, serokonwersja w układzie HBeAg/HBeAb oraz odwrócenie aktywności histologicznej. Ponieważ nie wszyscy nosiciele wirusa HBV wymagają zastosowania terapii przeciwwirusowej, stosuje się ustalone regionalne kryteria leczenia, mające na celu wybór pacjentów, którzy mogą z zastosowanej terapii odnieść największe korzyści [8, 9, 10]. Wytyczne leczenia, opracowane przez Amerykańskie Stowarzyszenie Badań Chorób Wątroby (American Association for the Study of Liver Diseases – AASLD), zalecają stosowanie terapii u pacjentów wykazujących stężenia DNA wirusa HBV $\geq 10^5$ kopii/ml (20 000 IU/ml) i z ALT $> 2 \times$ górna granica normy [8]. Wskazania do leczenia w wytycznych EASL są takie same zarówno dla pacjentów z pzwzB HBeAg-dodatnich, jak i HBeAg-ujemnych i opierają się na stężeniach DNA wirusa HBV w surowicy (2000 IU/ml), podwyższonej aktywności ALT w surowicy oraz na stopniu zróżnicowania histopatologicznego zmian [9]. Wytyczne Stowarzyszenia Krajów Azji i Pacyfiku ds. Badań Wątroby (APASL – Asia Pacific Association for the Study of the Liver) zalecają leczenie pacjentów ze stężeniami ALT $> 2 \times$ górna granica normy oraz z stężeniami DNA wirusa HBV $\geq 10^5$ lub $\geq 10^4$ kopii/ml u pacjentów odpowiednio HBeAg-dodatnich lub HBeAg-ujemnych [10]. Polska Grupa Ekspertów zaleca, by pacjenci kwalifikowani do leczenia spełniali dwa spośród trzech następujących warunków: wartości HBV DNA większe od 2000 IU/mL (około 10 000 kopii/ml), aktywność ALT przekraczająca górną granicę normy w przynajmniej trzech oznaczeniach wykonanych w okresie nie krótszym niż trzy miesiące i nie dłuższym niż 12 miesięcy, zmiany histologiczne w wątrobie potwierdzające rozpoznanie przewlekłego zapalenia wątroby. W ocenie

stopnia nasilenia zwłóknienia wątrobowego można uwzględniać nieinwazyjne, biochemiczne i elastoechograficzne metody badania o potwierdzonej naukowo wiarygodności diagnostycznej [11].

Do leczenia pzwzB zostało dopuszczonych siedem leków: lamiwudyna [12], interferon alfa [13], adefowir dipiwoksyli [14], peginterferon alfa-2a [15], entekawir [16], telbivudyna [17] i fumaran tenofowiru dizonoproksyli (TDF). Interferony nie są zalecane do stosowania u pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby ze względu na możliwość wystąpienia w trakcie ich podawania zaostrzenia procesu chorobowego, liczne działania niepożądane oraz na uciążliwą, pozajelitową drogę podawania. Natomiast stosowanie doustnych nukleozydów, jakkolwiek charakteryzują się one silnym działaniem, zostało ograniczone z powodu pojawiania się mutacji prowadzących do oporności na działanie leku w polimerazie odwrotnej transkryptazy wirusa HBV (zjawiska tego jak dotąd nie odnotowano jedynie w wypadku TDF) [18]. Wybór przeciwwirusowej terapii powinien wynikać ze wspólnych ustaleń lekarza i pacjenta. Młodzi pacjenci z chorobą wątroby w okresie wydolności – zwykle niechętnie poddający się wieloletniemu leczeniu – nie wykazują przeciwwskazań do stosowania interferonu, powinni więc być przekonani do terapii z jego użyciem, szczególnie jeżeli są pacjentami HBeAg-dodatnimi o wysokich stężeniach ALT i niskich stężeniach DNA wirusa HBV lub jeżeli występuje zakażenie genotypem A [19]. Leczenie z zastosowaniem IFN powinno być również rozważane u młodych kobiet planujących założenie rodziny w najbliższych kilku latach. Natomiast pacjenci starsi, szczególnie z niewyrównaną chorobą wątroby oraz z przeciwwskazaniami do stosowania terapii z użyciem IFN, powinni otrzymywać analogi nukleozydów/nukleotydów. Spośród pięciu dopuszczonych do stosowania nukleozydów/nukleotydów jedynie entekawir i tenofowir spełniają kryteria idealnego leku pierwszego rzutu, a to dzięki ich silnemu działaniu przeciwwirusowemu, niskiemu ryzyku oporności na działanie przeciwwirusowe (należy jednak pamiętać, że w wypadku wystąpienia oporności na lamiwudynę prawdopodobieństwo oporności na entekawir znacząco wzrasta) oraz dobremu profilowi bezpieczeństwa stosowania.

Stosowanie doustnych nukleozydów, jakkolwiek charakteryzują się one silnym działaniem, zostało ograniczone z powodu pojawiania się mutacji prowadzących do oporności na działanie leku w polimerazie odwrotnej transkryptazy wirusa HBV (zjawiska tego jak dotąd nie odnotowano jedynie w wypadku TDF).

Tenofowir wykazuje wysoką barierę dla wytworzenia się oporności w leczeniu pzwzB, natomiast oporność kliniczna z przełomem wirusowym nie została do tej pory odnotowana w żadnej z pięcioletnich randomizowanych prób klinicznych.

Prezentacja leku: tenofowir DF

Tenofowir DF jest doustnym, dostępnym biologicznie inhibitorem odwrotnej transkryptazy analogu nukleotydowego, dopuszczonym w USA od roku 2001 do leczenia zakażeń HIV-1, a do leczenia pzwzB w 2008 roku. Do leczenia pzwzB tenofowir został zarejestrowany w Polsce, tak jak we wszystkich krajach UE, w 2008 roku. W badaniach skojarzonego oddziaływania przeciwwirusowego *in vitro* nie odnotowano żadnej aktywności antagonistycznej przy kojarzeniu tenofowiru z emtrycytabiną, entekawirem, lamiwudyną i telbivudyną. Zalecana dawka tenofowiru DF u pacjentów dorosłych z pzwzB wynosi 300 mg raz na dobę. Obecnie tenofowir nie jest dopuszczony do stosowania u pacjentów pediatrycznych.

Mechanizm działania

Fumaran tenofowiru dizoproksylu jest prekursorem leku tenofowir. W trakcie wchłaniania z przewodu pokarmowego tenofowir DF ulega hydrolizie do tenofowiru, który po wychwyceniu przez komórki docelowe jest fosforylowany w postać czynną leku – dwufosforan tenofowiru. Dwufosforan tenofowiru jest następnie utylizowany przez polimerazę wirusa HBV i konkuruje z 5'-trifosforanem deoksyadenozyny nukleotydu o wbudowanie w DNA wirusa, gdzie powoduje zakończenie łańcucha, hamując tym samym replikację DNA wirusa HBV [20, 21]. Dwufosforan tenofowiru wykazuje selektywność działania w stosunku do polimerazy DNA wirusa, nie naruszając polimerazy DNA ludzkiego [21]. Dwufosforan tenofowiru powoduje słabą supresję polimeraz komórkowych α , β i γ , a przy stężeniach ≤ 300 mmol/l nie wykazał żadnego wpływu na syntezę mitochondrialnego DNA ani też na wytwarzanie kwasu mlekowego *in vitro*. Badania *in vitro* wykazały również, że tenofowir ulega fosforylacji w dwufosforan tenofowiru zarówno w komórkach HepG2, jak i w pierwotnych hepatocytach ludzkich oraz że dwufosforan tenofowiru wykazuje silne działanie hamujące dla polimerazy wirusa HBV (stała hamowania 0,18 mmol/l) [22]. Wewnątrzkomórkowy półokres trwania dwufosforanu tenofowiru w komórkach wątrobowych wynosił 95 godzin po 24-godzinnej inkubacji z roztworem tenofowiru 10 mmol/l. Tenofowir nie wykazywał toksycz-

ności w proksymalnych komórkach kanalika nerkowego ani też nie wpływał w znamienny sposób na spójność nabłonka; w warunkach *in vitro* nie zaobserwowano żadnych oznak znamiennego hamowania wzrostu komórek przy stężeniach tenofowiru ≤ 2 mmol/l.

Aktywność przeciwwirusowa

Tenofowir DF wykazuje silną aktywność *in vitro* przeciwko wirusom HBV oraz HIV-1. W badaniu *in vitro* tenofowir wykazał aktywność ukierunkowaną przeciwko replikacji wirusa HBV w linii komórkowej HepG2 2.2.15 przy wartościach 50% skutecznego stężenia (EC_{50}) w przedziale od 0,14 do 1,5 μ mol/l; wartości 50% stężenia cytotoksyczności wynosiły > 100 μ mol/l. Dodanie podgrup bisizoproksylowych (dizoproksylowych) zwiększyło potencjał aktywności tenofowiru ponad 50-krotnie (EC_{50} 0,02 μ mol/L) [22].

Oporność

Tenofowir wykazuje wysoką barierę dla wytworzenia się oporności w leczeniu pzwzB, natomiast oporność kliniczna z przełomem wirusowym nie została do tej pory odnotowana w żadnej z pięcioletnich randomizowanych prób klinicznych [23]. W próbach klinicznych fazy III, porównujących tenofowir z adefowirem dipiwoksyli w leczeniu pzwzB, nie zostały odnotowane żadne mutacje wyzwalające oporność tenofowiru u pacjentów otrzymujących ten lek w 48 tygodniu terapii, a nawet po 240 tygodniach leczenia [23]. W trakcie drugiego roku próby klinicznej ramię terapeutyczne z użyciem adefowiru dipiwoksyli zostało zmienione na otwarte ramię dla tenofowiru. W 72 tygodniu spośród 51 pacjentów z utrzymującym się zakażeniem wirusowym leczonych tenofowirem 34 chorych otrzymało dodatkowo emtrycytabinę (67%), a 17 (33%) w dalszym ciągu przyjmowało tenofowir w monoterapii. U pięciu spośród 556 pacjentów zaobserwowano zachowane zmiany polimerazy/odwrotnej transkryptazy wirusa HBV w trzecim roku próby [24]. Jednakże żadna z tych zachowanych zmian nie łączyła się z przetrwałym przełomem wirusowym, badania zaś fenotypu wykazały zachowaną wrażliwość tych szczepów na tenofowir *in vitro*. Dodanie emtrycytabiny do tenofowiru nie spowodowało spadku stężeń DNA wirusa HBV ani nie wpłynęło na zachowane zmiany miejsca.

Mutacja rtA 194T polimerazy wirusa HBV została opisana u dwóch spośród 43 pacjentów zakażonych równocześnie wirusem HIV i HBV, leczonych tenofowirem w skojarzeniu z lamiwudyną, u których nie zaobserwowano niewykrywalnych stężeń DNA wirusa HBV po około roku stosowania tenofowiru [25]. W warunkach *in vitro* mutacja rtA194T, skojarzona z mutacjami oporności na działanie lamiwudyny (rtL180M i rtM204V), spowodowała ponad dziesięciokrotny wzrost stężenia, które hamuje 50% replikacji wirusa HBV (IC₅₀) dla tenofowiru w porównaniu z dzikimi szczepami wirusa HBV. Przeprowadzone ostatnio odrębne badanie *in vitro* wykazało również, że mutacja rAt 194T była związana z częściową opornością na działanie tenofowiru i lamiwudyny, lecz przy zachowaniu podatności na działanie telbivudyny i entekawiru [25]. Jednakże znaczenie tej mutacji nadal budzi kontrowersje, ponieważ inne badania nie wykazały, że ww. mutacja powoduje oporność *in vitro* na działanie tenofowiru jako mutacja jednopunktowa lub w tle oporności wirusa na działanie lamiwudyny. Ponadto w najnowszym badaniu pacjentów z pzwzWB opornym na działanie lamiwudyny obecność mutacji rtA 194T została zauważona w punkcie wyjścia u 12 spośród 950 (1,2%) pacjentów nieleczonych uprzednio tenofowirem, siedmiu spośród 10, którzy osiągnęli niewykrywalne stężenia DNA wirusa HBV po leczeniu tenofowirem, stosowanym w monoterapii lub w terapii skojarzonej.

Oporność krzyżowa

Dane pochodzące z badań *in vitro* sugerują, że szczepy wirusa HBV z mutacjami oporności na działanie adefowiru dipiwoksyli (rtN236T i rtA181V) wykazały odpowiednio czterokrotnie i 3,2-krotnie zmniejszoną podatność na działanie tenofowiru [26]. Natomiast skojarzone występowanie mutacji rtN236T i rtA181V spowodowało 10-krotny spadek podatności na działanie tenofowiru [27]. Jednakże najnowsze dane, uzyskane u pacjentów otrzymujących tenofowir w monoterapii, wykazały, że mutacja oporności na adefowir dipiwoksyli (rtN236T i/lub rtA181V/T) nie miała wpływu na kliniczną odpowiedź u tych pacjentów na tenofowir w 24 tygodniu terapii. Niezależnie od obserwacji *in vitro* zjawisko oporności krzyżowej między tenofowirem a innymi doustnymi analogami nukleozydo-

wymi/nukleotydomi wirusa HBV nie wiąże się z niepowodzeniem leczenia *in vivo*. Tenofovir wykazał aktywność u pacjentów z udokumentowanymi mutacjami oporności na działanie lamiwudyny oraz u pacjentów z niepowodzeniem klinicznym terapii z użyciem adefowiru dipiwoksyli.

Profil farmakokinetyczny

Ponieważ dysponujemy wyłącznie ograniczonymi danymi farmakokinetycznymi, dotyczącymi doustnego tenofowiru DF u pacjentów z pzwzWB, dane farmakokinetyczne, które są omawiane w niniejszej pracy, pochodzą w większości z opisów charakterystycznych cech wyrobu, przedstawionych przez producentów w UE (charakterystyka produktu leczniczego) [28] i w USA [29] (charakterystyka produktu leczniczego). Tenofovir DF jest prekursorem tenofowiru, aktywnej części, która przechodzi wewnątrzkomórkową fosforylację. Po doustnym podaniu pacjentom z zakażeniem HIV-1 tenofowir DF jest szybko wchłaniany i przekształcany w tenofowir. Doustna dostępność biologiczna tenofowiru wynosi około 25% u osób na czczo lub po spożyciu lekkiego posiłku oraz około 39% po posiłku wysokotłuszczowym (40–50%) u pacjentów z zakażeniem HIV-1 [28, 29]. Po podaniu doustnie pojedynczej dawki 300 mg tenofowiru DF pacjentom na czczo z zakażeniem HIV-1 maksymalne stężenie leku w surowicy (C_{max}), wynoszące 300 ng/ml, zostało osiągnięte w pierwszej godzinie (t_{max}), a obszar pod krzywą stężenie-czas dla osocza (AUC) wynosił 2290 ng godz./ml. Lekki posiłek nie zmienił farmakokinetyki tenofowiru, jednakże po posiłku wysokotłuszczowym wartości C_{max} i AUC wzrosły, odpowiednio o 14% i 40%, a t_{max} wyniósł 2 godziny. Farmakokinetyka tenofowiru jest proporcjonalna do dawki w przedziale dawek 75–600 mg; wartości pozostają niezmiennione po wielokrotnych dawkach podawanych raz dziennie w stanie sytości (średni C_{max} 326 ng/ml, minimalne stężenie w surowicy 64,4 ng/ml oraz AUC 3324 ng godz./ml). Wiązanie tenofowiru przez białka osocza i surowicy w warunkach *in vitro* wynosiło odpowiednio < 0,7% i < 7,2% w przedziale stężeń 0,01–25 mg/l. Po podaniu dożylnym tenofowiru średnia objętość dystrybucji w stanie ustalonym wyniosła 800 ml/kg. Lek jest wydalany przez nerki zarówno przez przesączanie, jak i przez system aktywnego

Po doustnym podaniu pacjentom z zakażeniem HIV-1 tenofowir DF jest szybko wchłaniany i przekształcany w tenofowir.

TDF wykazuje również skuteczność u pacjentów uprzednio leczonych różnymi analogami nukleozydów/nukleotydów.

transportu kanalikowego w postaci w dużej mierze niezmienionej; 70–80% dawki zostaje odzyskane w moczu do 72 godzin od podania leku. Okres półtrwania całkowitej eliminacji tenofowiru wynosił około 12–18 godzin (oraz około 17 godzin). U pacjentów z niewydolnością nerek obserwuje się podwyższone wartości C_{max} i AUC, z tego względu przerwa w dawkowaniu powinna zostać dostosowana u pacjentów z niewydolnością nerek w stopniu umiarkowanym do ciężkiego (klirens kreatyniny [CL_{CR}] < 3 l/godz. [< 50 ml/min]); bliższe dane na ten temat znajdują się w opracowanej przez producenta charakterystyce produktu. Regulacja dawki nie jest wymagana u pacjentów z upośledzoną czynnością wątroby. Ani tenofowir DF, ani tenofowir nie są metabolizowane przez enzymy cytochromu P450 (CYP450), jednakże zaobserwowano zmniejszony metabolizm substratów CYP1A. Mediowane oddziaływaniem enzymów CYP450 interakcje z innymi lekami są w wypadku tenofowiru minimalne. Stężenia tenofowiru w surowicy mogą ulec wzrostowi, jeżeli tenofowir DF jest podawany łącznie z lekami, które są nefrotoksyczne lub konkurują w odniesieniu do aktywnego wydzielania kanalikowego; dalsze informacje na ten temat znajdują się w charakterystyce produktu leczniczego producenta. Na przykład takrolimus może zakłócać czynności nerek, zaleca się ściśle monitorowanie ich pracy w trakcie stosowania tenofowiru DF. Tenofowir DF nie powinien być podawany łącznie z adefowirem dipiwoksylu; brak jest natomiast opublikowanych doniesień dotyczących klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych między tenofowirem DF a entekawirem. Nie zauważono znaczących interakcji farmakokinetycznych w stanie ustalonym przy skojarzonym podawaniu tenofowiru DF w dawce 300 mg/dobę i telbivudyny w dawce 600 mg/dobę w badaniu obejmującym 16 zdrowych osób [30].

Skuteczność kliniczna

Wyniki badań obserwacyjnych oceniających przeciwwirusowe działanie, minimalną oporność oraz skuteczność u pacjentów z opornością na lamiwudynę potwierdzają, że TDF wykazuje wszelkie cechy idealnego leku do terapii przypadków pzwzB. To miało wpływ na podejmowanie różnych prób klinicznych, obejmujących pacjentów nieleczonych,

a także pacjentów z pzwzB leczonych nukleozydowymi/nukleotydowymi analogami. Marcellin i wsp. [31] przeprowadzili pierwsze randomizowane, podwójnie ślepe badanie dotyczące TDF zarówno u pacjentów HBeAg-dodatnich (badanie 103), jak i HBeAg-ujemnych (badanie 102) z wyrównaną chorobą wątroby, losowo przypisanych do otrzymywania albo TDF (n = 426), albo adefowiru dipiwoksylu (n = 215) przez 48 tygodni. Niewielką liczbę stanowili pacjenci uprzednio leczeni lamiwudyną, emtrycytabiną lub interferonem. Pierwszorzędownym punktem końcowym było osiągnięcie stężenia DNA wirusa HBV w surowicy < 69 IU/ml (lub 400 kopii/ml). Po 4–12 tygodniach zaobserwowano wyraźną różnicę w supresji wirusa między dwiema grupami leczonymi. Po 48 tygodniach znamienne większa liczba pacjentów otrzymujących TDF osiągnęła niewykrywalność stężeń DNA wirusa HBV (76% pacjentów HBeAg-dodatnich oraz 93% HBeAg-ujemnych) w porównaniu z pacjentami leczonymi adefowirem dipiwoksylu (odpowiednio 13 i 63%). Spośród przyjmujących TDF pacjentów HBeAg-dodatnich 3% eliminowało powierzchniowy antygen (HBsAg), natomiast poprawa histologiczna w obu grupach była podobna. Tenofowir powodował podobną supresję wirusa u pacjentów uprzednio leczonych lamiwudyną. Pacjenci uczestniczący w ww. badaniach niezależnie od wykazywanej przez nich odpowiedzi terapeutycznej zostali objęci naborem do badania pokontrolnego, w którym mieli otrzymywać TDF w otwartej próbie przez siedem lat lub dłużej [32]. Pacjenci z obu grup z wykrywalnym stężeniem DNA wirusa HBV po 72 tygodniach terapii decyzją lekarzy prowadzących badanie mogli być włączeni do grupy otrzymującej tenofowir łącznie z emtrycytabiną. Za pierwszorzędowe punkty uznano tu wyniki serologiczne i wirusologiczne profilu oporności uzyskane po 144 tygodniach (n = 542). Do 144 tygodnia 72% i 87% pacjentów, odpowiednio HBeAg-dodatnich i ujemnych, uzyskało niewykrywalne stężenia DNA wirusa HBV (69 IU/ml). Pacjenci, którzy pierwotnie przyjmowali adefowir dipiwoksylu, a następnie przeszli na TDF, osiągnęli podobne wyniki po 48 tygodniach. Nie wykryto oporności na działanie tenofowiru. Łącznie 8% pacjentów HBeAg-dodatnich (w większości genotypów A i D) osiągnęło klirens surowiczy, jakkolwiek nie było przypadków utraty HbsAg

u pacjentów HBeAg-ujemnych. Kiedy ta sama kohorta pacjentów była obserwowana do 192 tygodnia, wówczas wskaźniki pacjentów z niewykrywalnymi stężeniami DNA wirusa HBV wynosiły 77% i 86%, odpowiednio u pacjentów HBeAg-dodatnich i HBeAg-ujemnych. Wskaźnik klirensu HBsAg u pacjentów HBeAg-dodatnich wzrósł do 10%, przy 7,5% z serokonwersją w przeciwciała skierowane przeciwko HBsAg (anty-HBs) [33, 34]. W analizie podgrupy pacjentów z wysokim obciążeniem wirusem w punkcie wyjścia (8,3 log IU/ml) 95% badanych wykazywało niewykrywalne stężenia DNA wirusa HBV, natomiast 15,2% pacjentów HBeAg-dodatnich uzyskało klirens HBsAg [31] w 192 tygodniu. Inna analiza, obejmująca 198 pacjentów azjatyckich z pzwB, wykazała u 79% pacjentów (74% HBeAg-dodatnich i 84% HBeAg-ujemnych) brak wykrywalności DNA wirusa HBV w tygodniu 192, chociaż nie odnotowano pacjentów azjatyckich z klirensem HBsAg. Spośród 51 pacjentów kwalifikujących się do skojarzonej terapii z użyciem TDF i emtrycytabiny u 34 zastosowano leczenie skojarzone, natomiast 17 pacjentów dalej przyjmowało TDF w monoterapii. Nie zaobserwowano różnic w zakresie supresji wirusa między pacjentami poddanymi terapii skojarzonej a kontynuującymi monoterapię TDF przez okres do trzech lat [32]. W pracy przedstawionej przez Marcellina P. i wsp. na 62 zjeździe AASLD w San Francisco stwierdzono po pięciu latach leczenia TDF aż u 96% (335/348) pacjentów poprawę lub utrzymanie się obrazu histologicznego sprzed terapii. Brak różnicy w zmianach histologicznych dotyczył prawie wyłącznie chorych, u których przed leczeniem stwierdzono niewielki stopień włóknienia (1–2 punkty wg Ishaka). Wśród chorych z dostępnymi dwoma wynikami biopsyjnymi odsetek badanych z rozpoznawaną histologicznie marskością wątroby (5–6 punktów wg Ishaka) pod wpływem pięcioletniego leczenia TDF obniżył się z 28% do 8%. U 74% chorych z marskością wątroby jej histologiczne cechy ustąpiły po pięciu latach stosowania terapii TDF (redukcja do < 5 punktów wg Ishaka). Obniżenie stopnia włóknienia o przynajmniej dwa punkty stwierdzono u 73% chorych. Poprawa obrazu histologicznego po pięciu latach terapii TDF zarówno w zakresie włóknienia, jak i zapalenia była wynikiem skutecznej supresji HBV, której wyrazem była niewy-

krywalność HBV DNA aż u 98% badanych i eliminacja HBsAg u 11% chorych HBeAg-dodatnich. Jednocześnie nie odnotowano przypadków pojawienia się oporności na tenofowir podczas pięcioletniej obserwacji [23]. Praca ta jest kolejną publikacją prezentującą wyniki badań klinicznych 102 i 103 [31].

TDF wykazuje również skuteczność u pacjentów uprzednio leczonych różnymi analogami nukleozydów/nukleotydów. W randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu, przeprowadzonym przez Berga i wsp. w Europie [35], wzięli udział pacjenci z niekompletną odpowiedzią wirusologiczną na adefowir dipiwoksylu (n = 105); do badania zakwalifikowano 31 pacjentów z potwierdzonym występowaniem mutacji oporności na adefowir dipiwoksylu i 25 z mutacjami oporności na lamiwudynę. Pacjenci ci zostali losowo przydzieleni do grup przyjmujących tylko TDF lub TDF plus emtrycytabinę. Po 48 tygodniach 81% pacjentów z obu grup terapeutycznych wykazywało stężenia DNA wirusa HBV < 69 IU/ml. Kontynuowana obserwacja tej samej kohorty pacjentów wykazała podobną supresję (86%) po upływie 168 tygodni [36]. Inne badanie prospektywne, wykonane przez Pattersona i wsp. w Australii [37], objęło 60 pacjentów z niekompletną odpowiedzią wirusologiczną zarówno na lamiwudynę, jak i na adefowir dipiwoksylu. Po 96 tygodniach stosowania TDF lub skojarzonej terapii TDF + lamiwudyna 64% pacjentów osiągnęło stężenia DNA wirusa HBV wynoszące 15 IU/ml. Supresja wirusa była w obu wypadkach podobna, niezależnie od wprowadzenia lamiwudyny. Zarówno w badaniu australijskim, jak i europejskim potwierdzono niezależność odpowiedzi terapeutycznej od mutacji w punkcie wyjścia. Jednakże takich samych wyników nie udało się uzyskać w przeprowadzonym w Niemczech retrospektywnym, wieloośrodkowym badaniu [38], w którym uczestniczyło 131 pacjentów uprzednio leczonych analogami nukleozydów/nukleotydów; wykazywali oni zapisane w karcie choroby, odnotowane w przeszłości niepowodzenie terapii z użyciem lamiwudyny, adefowiru dipiwoksylu, skojarzonej terapii lamiwudyna + adefowir dipiwoksylu lub entekawiru. Po okresie leczenia, trwającym średnio 23 miesiące, 79% pacjentów osiągnęło stężenie DNA

U 74% chorych z marskością wątroby jej histologiczne cechy ustąpiły po pięciu latach stosowania terapii TDF.

Pacjenci przyjmujący TDF wykazali również znaczącą poprawę odpowiedzi wirusologicznych i wskaźników biochemicznych przy redukcji DNA wirusa HBV o 2 log w ciągu dwóch tygodni, przy niezależnych prognozach przeżywalności.

wirusa HBV 69 IU/ml, natomiast eliminację HBsAg zaobserwowano u 3% pacjentów. W przeciwieństwie do wcześniej opisanych trzech badań obecność mutacji adefowiru dipiwoksylu upośledzała skuteczność TDF w porównaniu z obecnością mutacji lamiwudyny (odpowiednio 52 wobec 100%, uzyskując supresję wirusa).

Tenofowir w niewyrównanym pwzwb

Wyniki stosowania uprzednio NA w niewyrównanym pwzwb były zróżnicowane. Lamiwudyna mogła poprawić czynność wątroby w niewyrównanym pwzwb [39], ale jej wpływ na poprawę przeżywalności były różny. Stosowanie adefowiru dipiwoksylu w niewyrównanym pwzwb również znacząco poprawiło czynności wątroby, jednakże 14% pacjentów zmarło w ciągu pierwszego roku, 33% zaś nadal wymagało przeszczepienia wątroby zapewniającego im długoterminowe przeżycie [40]. Entekawir stosowany w niewyrównanym pwzwb zapewnił roczną przeżywalność 87–91% pacjentów [41]. Jednakże istnieje również doniesienie o pięciu przypadkach kwasicy mleczanowej, opisujące badanie z ograniczoną liczbą pacjentów [42]. Ten sam ośrodek opisał następnie podobne przypadki kwasicy mleczanowej po zastosowaniu innych NA. Wystąpił również wzrost krótkoterminowej śmiertelności przy stosowaniu leku w stanie ostrego zaostrzenia pwzwb w badaniu retrospektywnym, porównującym entekawir i lamiwudynę, odpowiednio u 36 i 117 pacjentów. Przeprowadzone ostatnio badanie porównało TDF (n = 45), emtrycyabinę/TDF (n = 45) i entekawir (n = 22) stosowane u pacjentów ze niewyrównanym pwzwb w ciągu 48 tygodni terapii [44]. Wszystkie trzy ramiona terapeutyczne wykazały porównywalną poprawę wskaźników biochemicznych i odpowiedzi wirusologicznych, przy czym u pacjentów przyjmujących TDF lub emtrycyabinę zaobserwowano większe prawdopodobieństwo braku HBeAg. W żadnej z zastosowanych terapii nie odnotowano przypadków kwasicy mleczanowej.

Tenofowir w zaostrzeniu przewlekłej niewydolności wątroby

W przeprowadzonym ostatnio badaniu prospektywnym przypisywano losowo pacjentów z rozpoznaniem zaostrzenia przewle-

klej niewydolności wątroby, spowodowanego przez pwzwb, do grupy przyjmującej TDF (n = 14) lub placebo (n = 13) [43]. Pacjenci zostali poddani trzymiesięcznym obserwacjom bez oferowania przeszczepu wątroby z powodu braku odpowiedniego narządu. Przeżycie odnotowano u 57% pacjentów przyjmujących TDF w porównaniu z 15% pacjentów z grupy placebo. U jednego pacjenta przyjmującego TDF zauważono klirens HBsAg. Pacjenci przyjmujący TDF wykazali również znaczącą poprawę odpowiedzi wirusologicznych i wskaźników biochemicznych przy redukcji DNA wirusa HBV o 2 log w ciągu dwóch tygodni, przy niezależnych prognozach przeżywalności. Niezależnie od wielkości próby autorzy podsumowali swoje badanie wnioskiem, że pacjenci reagujący na TDF mogli zostać rozpoznani już w ciągu dwóch tygodni, oraz że mogłoby ułatwiać wybór pacjentów do przeszczepu wątroby. Konieczne są badania prospektywne o szerszym zakresie celem potwierdzenia opisanej obserwacji.

Tenofowir stosowany u biorców przeszczepów narządów unaczynionych

Stosowanie TDF u biorców przeszczepów narządów unaczynionych nie było dotąd poddane szerszym badaniom, tak jak to miało miejsce w odniesieniu do lamiwudyny. Przeprowadzone niedawno niewielkie badanie z udziałem siedmiu biorców przeszczepów z uprzednim suboptymalną odpowiedzią na inne analogi nukleozydów/nukleotydów wykazało skuteczność terapeutyczną i bezpieczeństwo stosowania TDF u tych pacjentów [44]. W innym, niewielkim badaniu, obserwacje objęły ośmiu pacjentów ze wznową zakażenia wirusem HBV po przeszczepieniu wątroby. U czterech pacjentów uwidoczono wykrywalną wiremę mimo stosowania entekawiru, natomiast wypadkowa supresja wirusa została uzyskana po dodaniu do terapii tenofowiru. Jest wymagane przeprowadzenie badań na większą skalę w celu określenia skuteczności i bezpieczeństwa TDF w tej specjalnej grupie pacjentów, byłoby również zasadne przewidywanie optymalnej odpowiedzi wirusologicznej i niskiej oporności.

Bezpieczeństwo i tolerancja

Tenofowir w monoterapii był zasadniczo dobrze tolerowany: jedynie pięciu z 426 (1%) badanych przerwało terapię z powodu działań niepożądanych w próbach klinicznych fazy III dotyczących pacjentów HBeAg-dodatnich i HBeAg-ujemnych (badania 103 i 102). W porównaniu z adefowirem dipiwoksylu u większej liczby pacjentów leczonych tenofowirem wystąpiły nudności (9% dla tenofowiru wobec 3% dla adefowiru dipiwoksylu). Inne działania niepożądane występujące u ponad 5% osób przyjmujących tenofowir w badaniach klinicznych to: bóle głowy (13%), zapalenie nosa i gardła (10%), zmęczenie (8%), bóle brzucha (7%), biegunki (7%), bóle kręgosłupa (7%) i zawroty głowy (6%). Działania niepożądane stopnia 2–4 wystąpiły u 30% leczonych tenofowirem pacjentów wobec 32% pacjentów otrzymujących adefowir dipiwoksylu. Poważne działania niepożądane, które przypisywano tenofowirowi w badaniach 102 i 103, obejmowały nagłe podwyższenie aktywności aminotransferaz (1%) i małopłytkowość (< 1%). Wzrosty aktywności ALT w stopniu 4 wystąpiły u 3% pacjentów leczonych tenofowirem, natomiast nie potwierdzono wzrostu kreatyniny w surowicy o 0,5 mg/dl lub więcej powyżej wartości wyjściowej, nie wystąpiły też potwierdzone przypadki klirensu kreatyniny poniżej 50 ml/min u osób leczonych tenofowirem. Jednakże badania te wykluczyły pacjentów z klirensem kreatyniny poniżej 70 ml/min w punkcie wyjścia. W trzecim roku badań 102 i 103 poważne działania niepożądane odnoszące się do tenofowiru utrzymywały się na niskim poziomie, wynoszącym w przybliżeniu 1%. Nieprawidłowości wyników laboratoryjnych stopnia 3 i 4 wystąpiły u 14% pacjentów HBeAg-ujemnych oraz u 12,3% pacjentów HBeAg-dodatnich, którzy byli leczeni z użyciem tenofowiru. Jednak dane z postmarketingowych badań u pacjentów z zakażeniem HIV sugerują, że tenofowir może powodować działania niepożądane związane z funkcjonowaniem nerek, niekiedy prowadzące do niewydolności nerek [47]. Znajomość profilu bezpieczeństwa TDF jest sprawą kluczową, szczególnie jeśli terapia analogami nukleozydów/nukleotydu ma być długoterminowa. Tenofowir jest wydalany głównie przez nerki, dlatego też najważniejszym zagadnieniem związanym z bezpieczeństwem stosowania

TDF jest wpływ tego leku na dysfunkcję nerek. Większość przypadków związanej z TDF niewydolności nerek dotyczyła populacji zakażonych wirusem HIV. Jest to rzadziej obserwowane w porównaniu z terapią adefowirem dipiwoksylu, jednak wydłużone stosowanie TDF może być również związane z dysfunkcją proksymalnych kanalików nerkowych i hipofosfatemią, ta ostatnia nieprawidłowość jest wynikiem obniżonej reabsorpcji fosforanu i nadmiernego wydalania fosforanów w moczu [45]. Opisywano również przypadki zespołu Fanconiego i ostrej niewydolności nerek [45], chociaż nefrotoksyczność ta jest zwykle odwracalna po przerwaniu terapii. Stosowanie TDF było związane z czteroprocentowym spadkiem współczynnika przesączania kłębuszkowego (GFR) u pacjentów zakażonych wirusem HIV w ciągu roku oraz spadkiem o 9,8 ml/min/1,37 m² ≤ 5 lat [46], jakkolwiek, uwzględniając różnice w naturze choroby, dane te mogą się nie odnosić bezpośrednio do pwzwb. Dane na temat bezpieczeństwa długoterminowego stosowania TDF w pwzwb dopiero się pojawiają, aczkolwiek pięcioletni okres obserwacji w badaniach 102 i 103 już umożliwia wyciąganie pierwszych pozytywnych wniosków.

U pacjentów ze współistniejącym zakażeniem wirusem HIV i przyjmujących TDF współczynnik GFR obniżył się o 22,19 ml/min/1,73 m² w stosunku do wielkości wyjściowej przez średni okres 251 tygodni. Jednakże próby kliniczne z zastosowaniem TDF w opisywanych uprzednio monoinfekcjach wirusem pwzwb nie wykryły żadnych istotnych zmian klirensu kreatyniny w ciągu ≤ 240 tygodni [23]. Stosowanie TDF w niewyrównanej chorobie wątroby zasługuje na szczególne zainteresowanie, ponieważ u wielu takich pacjentów obserwuje się współistniejącą niewydolność nerek. W badaniu pacjentów z niewyrównanym pwzwb jedynie 7,8% wykazywało wzrost kreatyniny w surowicy > 44 μmol/L po 48 tygodniach przyjmowania TDF oraz 4,5% pacjentów przyjmujących entekawir. Dostosowanie dawki jest wymagane u pacjentów z klirensem kreatyniny < 50 ml/min. TDF jest przyjmowany w dawce 300 mg co 48 godzin przez pacjentów z klirensem kreatyniny na stężenie 30–49 ml/min i co 72–96 godzin przez pacjentów z klirensem 10–29 ml/min. Pacjenci hemodializowani powinni przyjmować TDF co siedem dni po dializie. Jeśli

Tenofowir w monoterapii był zasadniczo dobrze tolerowany: jedynie pięciu z 426 (1%) badanych przerwało terapię z powodu działań niepożądanych w próbach klinicznych fazy III dotyczących pacjentów HBeAg-dodatnich i HBeAg-ujemnych (badania 103 i 102).

Badania na zwierzętach wykazały, że TDF jest wydzielany w mleku matek, w związku z czym karmienie piersią przez matki przyjmujące TDF nie jest wskazane.

chodzi o pozanerkowe działania niepożądane TDF, to zakładano, że może wpływać na obniżenie gęstości mineralnej kości. Jednakże najnowsze badanie, przeprowadzone u osób zakażonych wirusem HBV i obejmujące te osoby pięcioletnią obserwacją, nie wykazało żadnych istotnych zmian w gęstości mineralnej kości [23]. TDF jest zaliczony przez FDA do kategorii „B” leków w odniesieniu do stosowania w czasie ciąży. Badania na zwierzętach, prowadzone dawkami 19-krotnie wyższymi od dawek stosowanych u ludzi, nie wykazały upośledzenia płodności ani uszkodzenia płodu. Aktualnie nie prowadzi się żadnych odpowiednio kontrolowanych badań stosowania TDF u kobiet w ciąży. Jednakże w czasie obserwacji 3695 zakażonych wirusem HIV matek leczonych TDF lub lamiwudyną stwierdzono występowanie wrodzonych wad odpowiednio u 2,3% i 2,7% płodów, co nie różniło się od występowania wad wrodzonych u płodów matek nieleczonych analogami nukleozydów/nukleotydów [47]. Dostępność biologiczna u matek może ulec zmniejszeniu w trzecim trymestrze. Co się tyczy laktacji, to badania na zwierzętach wykazały, że TDF jest wydzielany w mleku matek, w związku z czym karmienie piersią przez matki przyjmujące TDF nie jest wskazane [29, 47].

Monitorowanie odpowiedzi terapeutycznej i związanych z lekiem działań niepożądanych

Pacjenci przyjmujący tenofowir, tak jak inni chorzy leczeni NA, powinni mieć oznaczone stężenia DNA wirusa HBV co trzy miesiące celem oszacowania odpowiedzi wirusologicznej i wykrycia przełomu wirusowego. Po osiągnięciu braku wykrywalności DNA wirusa HBV częstotliwość oznaczania kontrolnego tych stężeń można ograniczyć do sześciu miesięcy. Pacjenci z przełomem wirusowym powinni uzyskać stosowne konsultacje medyczne, uświadamiające im konieczność stosowania się do zaleceń terapeutycznych. Potwierdzenie oporności genotypowej powinno być wykonywane – jeżeli to możliwe – przed każdą modyfikacją leczenia, ponieważ sygnaturowe mutacje oporności mogą być problematyczne, jeśli nie są dostępne sekwencje przedterapeutyczne dla porównań, a próby podatności *in vitro* nie są wiarygodne. U pacjentów, którzy byli

HBeAg-dodatni na początku leczenia, należy oznaczać stężenia HBeAg i przeciwciał HBe co sześć miesięcy dla udokumentowania serokonwersji. U pacjentów HBeAg-ujemnych na początku leczenia należy raz do roku oznaczać HBsAg, aby dokumentować jego utratę. Leczenie można przerwać u HBeAg-dodatnich pacjentów z potwierdzoną serokonwersją HBeAg oraz z zakończoną 12-miesięczną terapią konsolidacyjną, a także u pacjentów HBeAg-ujemnych, u których potwierdzono utratę HBsAg. Co miesiąc w pierwszym roku, a następnie co trzy miesiące należy wykonywać oznaczenia stężeń kreatyniny. Monitoring ten może być częstszy u pacjentów z upośledzoną czynnością nerek w punkcie wyjścia lub z innymi chorobami zwiększającymi ryzyko choroby nerek [45].

Fumaran tenofowiru dizoproksylu: aktualny status terapeutyczny w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu B

Tenofowir DF został zarejestrowany w USA i w UE do leczenia osób dorosłych z pzwzB z wyrównaną i niewyrównaną chorobą wątroby (dowodami na aktywną replikację wirusa, utrzymującymi się podwyższonymi stężeniami ALT i dowodami histologicznymi aktywnego stanu zapalnego i/lub zwłóknienia). Tenofowir DF wydaje się być lekiem dobrze tolerowanym przez pacjentów z pzwzB, a dostępne dane potwierdzają jego korzystny profil bezpieczeństwa już w obserwacji z 240 tygodni leczenia [23].

Wniosek

TDF ze względu na wysoką skuteczność terapeutyczną, przejawiającą się silnym potencjałem supresji wirusa, regresją włóknienia i marskości oraz brakiem odnotowanych przypadków oporności i korzystnym profilem bezpieczeństwa wydaje się idealnym lekiem pierwszego rzutu w leczeniu pzwzB u pacjentów dotychczas nieleczonych, a także efektywnym narzędziem w terapii pacjentów po niepowodzeniu leczenia innymi analogami. ■

Piśmiennictwo:

1. Lai C. L., Ratziu V., Yuen M. F. i wsp.: *Viral hepatitis B*, Lancet 2003, 362, 2089–94.

2. Nassal M.: *Hepatitis B viruses: reverse transcription a different way*, *Virus Res* 2008, 134, 235–49.
3. Urban S., Schulze A., Dandri M. i wsp.: *The replication cycle of hepatitis B virus*, *J Hepatol* 2010, 52, 282–4.
4. Chen G., Lin W., Shen F. i wsp.: *Past HBV viral load as predictor of mortality and morbidity from HCC and chronic liver disease in a prospective study*, *Am J Gastroenterol* 2006, 101, 1797–803.
5. Chen CJ, Yang HI, Su J i wsp.: *Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level*, *JAMA* 2006, 295, 65–73.
6. Levrero M., Pollicino T., Petersen J. i wsp.: *Control of cccDNA function in hepatitis B virus infection*, *J Hepatol* 2009, 51, 581–92.
7. Jaroszewicz J., Serrano B. C., Wursthorn K. i wsp.: *Hepatitis B surface antigen (HBsAg) levels in the natural history of hepatitis B virus (HBV)-infection: a European perspective*, *J Hepatol* 2010, 52, 514–22.
8. Lok A. S., McMahon B. J.: *Chronic hepatitis B: update 2009*, *Hepatology* 2009, 50, 661–2.
9. European Association for the Study of the Liver. *EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B*, *J Hepatol* 2009, 50, 227–42.
10. Liaw Y. F., Leung N., Kao J. H. i wsp.: *Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update*, *Hepatol Int* 2008, 3, 263–83.
11. Juszczak J., Boroń-Kaczmarek A., Cianciara J. i wsp.; Grupa Ekspertów HBV: *Zalecenia terapeutyczne na rok 2010 leczenie przeciwwirusowe przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B*, *Przegl Epidemiol* 2010, 64 (1) 81–2.
12. Dienstag J. L., Schiff E. R., Wright T. L. i wsp.: *Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States*, *N Engl J Med* 1999, 341, 1256–63.
13. Hoofnagle J. H., Peters M., Mullen K. D. i wsp.: *Randomized, controlled trial of recombinant human alpha interferon in patients with chronic hepatitis B*, *Gastroenterology* 1988, 95, 1318–25.
14. Marcellin P., Chang T. T., Lim S. G. i wsp.: *Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B*, *N Engl J Med* 2003, 348, 808–16.
15. Lau G. K., Piratvisuth T., Luo K. X. i wsp.: *Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B*, *N Engl J Med* 2005, 352, 2682–95.
16. Chang T. T., Gish R. G., 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.
17. Lai C. L., Gane E., Liaw Y. F. i wsp.: *Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B*, *N Engl J Med* 2007, 357, 2576–88.
18. Hoofnagle J. H., Doo E., Liang T. J., Fleischer R., Lok A. S.: *Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop*, *Hepatology* 2007, 45, 1056–75.
19. Buster E. H., Hansen B. E., Lau G. K. i wsp.: *Factors that predict response of patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B to peginterferon-alfa*, *Gastroenterology* 2009, 137, 2002–9.
20. Perry C. M., Simpson D.: *Tenofovir disoproxil fumarate in chronic hepatitis B*, *Drugs* 2009, 69 (16), 2245–56.
21. De Clercq E.: *Clinical potential of the acyclic nucleoside phosphonates cidofovir, adefovir, and tenofovir in treatment of DNA virus and retrovirus infections*, *Clin Microbiol Rev* 2003, 16 (4), 569–96.
22. Delaney W. E., Ray A. S., Yang H. i wsp.: *Intracellular metabolism and in vitro activity of tenofovir against hepatitis B virus*, *Antimicrob Agents Chemother* 2006, 50 (7), 2471–7.
23. Marcellin P., Heathcote E. J., Corsa A. i wsp.: *No detectable resistance to tenofovir disoproxil fumarate (TDF) following up to 240 weeks of treatment in patients with HBeAg(+) and HBeAg(-) chronic hepatitis B virus infection (abstract)*, *Hepatology* 2011, 238, 480A.
24. Snow-Lampart A., Chappell B., Curtis M. i wsp.: *Resistance surveillance for up to 144 weeks in HBeAg+ and HBeAg- hepatitis B patients treated with tenofovir DF showed no relationship between virologic breakthrough and emergence of genotypic changes in HBV polymerase*, *Hepatology* 2009, 50 (Suppl. 4), A480.
25. Amini-Bavil-Olyaei S., Herbers U., Sheldon J. i wsp.: *The rtA194T polymerase mutation impacts viral replication and susceptibility to tenofovir in hepatitis B e antigen-positive and hepatitis B e antigen-negative hepatitis B virus strains*, *Hepatology* 2009, 49 (4), 1158–65.
26. Qi X., Xiong S., Yang H., Miller M., Delaney W. E.: *In vitro susceptibility of adefovir associated hepatitis B virus polymerase mutations to other antiviral agents*, *Antivir Ther* 2007, 12 (3), 355–62.
27. Kittrinos K., Myrick F., Curtis M. i wsp.: *In vitro tenofovir sensitivity of HBV populations from clinical specimens containing rtA181T/V and/or rtN236T*, *Hepatology* 2009, 50 (Suppl. 4), A434.

Tenofovir DF wydaje się być lekiem dobrze tolerowanym przez pacjentów z pzwB, a dostępne dane potwierdzają jego korzystny profil bezpieczeństwa już w obserwacji z 240 tygodni leczenia.

28. European Medicines Agency: *Summary of product characteristics. Viread (tenofovir disoproxil fumarate)* [online]. Available from URL: <http://www.emea.europa.eu>
29. Gilead Sciences Inc. *Viread_ (tenofovir disoproxil fumarate) US prescribing information* [online]. Available from URL: http://www.gilead.com/pdf/viread_pi.pdf
30. Zhou X., Pietropaolo K., Becker M. i wsp.: *Absence of pharmacokinetic drug-drug interaction between telbivudine and tenofovir* [abstract no. S1782], Digestive Disease Week 2009 May 19–24, Washington, DC.
31. Marcellin P., Heathcote E. J., Buti M. i wsp.: *Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B*, *N Engl J Med* 2008, 359, 2442–55 .
32. Heathcote E. J., 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.
33. Heathcote E. J., Gane E. J., deMan R. A. 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 (abstract)*, *Hepatology* 2010, 52, 556A.
34. 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 (abstract)*, *Hepatology* 2010, 52, 555A.
35. Berg T., Marcellin P., Zoulim F. i wsp.: *Tenofovir is effective alone or with emtricitabine in adefovir-treated patients with chronic hepatitis B virus infection*, *Gastroenterology* 2010, 139, 1207–17.
36. Manns M., Berg T., Moller B. i wsp.: *Week 168 tenofovir DF (TDF) versus emtricitabine and TDF in viremic patients receiving adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B (CHB) (abstract)*, *Hepatol Int* 2011, 5, 11.
37. Patterson S. J., George J., Strasser S. I. i wsp.: *Tenofovir disoproxil fumarate rescue therapy following failure of both lamivudine and adefovir dipivoxil in chronic hepatitis B*, *Gut* 2011, 60, 247–54.
38. van Bommel F., de Man R. A., 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.
39. Villeneuve J. P., Condeelis L. D., Willems B. i wsp.: *Lamivudine treatment for decompensated cirrhosis resulting from chronic hepatitis B*, *Hepatology* 2000, 31, 207–10.
40. Schiff E., Lai C. L., Hadziyannis S. i wsp.: *Adefovir dipivoxil for wait-listed and post-liver transplantation patients with lamivudine-resistant hepatitis B: final long-term results*, *Liver Transpl* 2007, 13, 349–60.
41. Liaw Y. F., Sheen I. S., Lee C. M. i wsp.: *Tenofovir disoproxil fumarate (TDF), emtricitabine/TDF, and entecavir in patients with decompensated chronic hepatitis B liver disease*, *Hepatology* 2011, 53, 62–72.
42. Lange C. M., Bojunga J., Hofmann W. P. i wsp.: *Severe lactic acidosis during treatment of chronic hepatitis B with entecavir in patients with impaired liver function*, *Hepatology* 2009, 50, 2001–6.
43. Garg H., Sarin S. K., Kumar M. i wsp.: *Tenofovir improves the outcome in patients with spontaneous reactivation of hepatitis B presenting as acute-on-chronic liver failure*, *Hepatology* 2011, 53, 774–80.
44. Daude M., Rostaing L., Saune K. i wsp.: *Tenofovir therapy in hepatitis B virus-positive solid-organ transplant recipients*, *Transplantation* 2011, 91, 916–20.
45. Fernandez-Fernandez B., Montoya-Ferrer A., Sanz A. B.: *Tenofovir nephrotoxicity: 2011 update*, *AIDS Res Treat* 2011, 2011, 1–11.
46. Gallant J. E., Parish M. A., Keruly J. C., Moore R. D.: *Changes in renal function associated with tenofovir disoproxil fumarate treatment, compared with nucleoside reverse-transcriptase inhibitor treatment*, *Clin Infect Dis* 2005, 40, 1194–8.
47. Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee: *Antiretroviral Pregnancy Registry International Interim Report for 1 January 1989 through 31 January 2010*, Wilmington, NC: Registry Coordinating Center 2010 [cited 2011, 6 March]; http://www.apregistry.com/forms/interim_report.pdf.



GILEAD

Wydano dzięki grantowi edukacyjnemu firmy Gilead
Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Adgal Plaza, ul. Postępu 17A
02-676 Warszawa
tel. +48 22 262 87 02