

TRATAMENTUL HEPATITEI
VIRALE B CRONICE CU
BARACLUDGE (ENTECAVIR)

Victor PÂNTEA
USMF N. Testemițanu

Summary

Treatment of chronic hepatitis B with Baraclude (entecavir)

At world level, the infection with hepatic virus B remains to be a major problem of public health, being a frequent cause of evolution to chronic hepatitis, hepatic cirrhosis and hepatocarcinoma. It is thus evident the necessity of an efficient antiviral treatment which ideally should lead to viral clearance. We have the results of 3 trials: 027, 022 and 026, randomized studies and double blind, multicentric, international. The 027 study compares 0,5 mg of Baraclude administered once a day (325 patients) with 100 mg of lamivudine (LVD) administered once a day (313 patients), in patients with chronic hepatitis B AgHBe negative, not treated previously with nucleosides. The 022 study compares 0,5 mg of Baraclude administered once a day (354 patients) with 100 mg of lamivudine administered once a day (355) in patients with chronic hepatitis B AgHBe positive untreated previously with nucleosides. The 026 study compares 1,0 mg of Baraclude administered once a day (124) patients with 100 mg of lamivudine administered once a day (116), in patients with chronic hepatitis B resistant to LVD. The 027 study showed that the viral undetectable load in patients with AgHBe negative not treated previously with nucleosides at 48 weeks in those treated with Baraclude was at about 90% opposite to those treated with lamivudine- 72% the cumulative response rate up to 96 weeks was 94% and 77%; in 022 study the viral undetectable viral load at 48 weeks in the first lot was 67%, while in the second one 38%. In 026 study the undetectable viral load in patients resistant to lamivudine in the first lot consisted 19%, while in the second lot only 1% up to 96 weeks, the cumulative rate of undetectable viral load was 30% opposite to the second lot only 1%.

Key words: hepatic virus B, lamivudine, baraclude

Резюме

Бараклуде при лечении хронического гепатита (энтекавир)

Инфекция вирусным гепатитом В остается серьезной социально-экономической проблемой здравоохранения всех стран мира, при котором часто развиваются хронические формы, переходящие в цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному. Отсюда и необходимость в проведение противовирусной терапии, которая привела бы в идеале к клиренсу HBs Ag. В этой статье представлены результаты трех исследований: 027, 022 и 026. Исследование 027 сравнивает лечение бараклудом по 0,5 мг в день (325 больных) с лечением ламивудином по 100 мг 1 раз в день (313 пациентов) больных хроническим вирусным гепатитом HBe Ag-отрицательным, которые раньше не лечились нуклеозидами. Исследование 022 сравнивает лечение бараклудом у 354 больных с хроническим вирусным гепатитом HBe Ag-положительный 0,5 мг 1 раз в день с лечением ламивудином 100 мг в день у 355 больных, которые раньше не лечились нуклеозидами. Исследование 026 сравнивает лечение бараклудом 1,0 мг в день у 124 больных, устойчивых к ламивудину, с лечением ламивудином по 100 мг в день у 116 больных, устойчивых к ламивудину. Исследование 027 показало, что отрицательная вирусная нагрузка была у 90% больных, принимающих бараклуд, и у 72%, которые лечились ламивудином; в исследовании 022 отрицательная вирусная нагрузка у больных, леченных бараклудом, была у 67% больных, а у тех которые получали ламивудин – 38%. Исследование 026 показало, что отрицательная вирусная нагрузка у больных, устойчивых к ламивудину, выявлена у 19% пациентов, по сравнению с теми, которые получали ламивудин – только 1%.

Ключевые слова: вирусный гепатит В, ламивудин, бараклуд.

Actualitate

Infecția cu virusul hepatic B (IVHB) la nivel mondial continuă să rămână o problemă majoră de sănătate publică, fiind o cauză frecventă de evoluție către hepatita cronică, ciroza hepatică și hepatocarcinom. În secolul XX, din cele 6 miliarde de locuitori ai planetei, 2 miliarde s-au infectat într-un moment al vieții cu VHB, peste 500 mil. rămânând infectați cronic. Dintre aceste persoane, 5-30% vor dezvolta în timp ciroză hepatică sau carcinom hepatocelular; în fiecare an de diferite forme de infecție cu VHB mor circa 2 milioane de oameni.

Este evidentă astfel necesitatea unui tratament antiviral eficient care, în mod ideal, ar trebui să ducă la clearance viral. Aceasta ar avea drept consecință prevenirea sau reducerea leziunilor hepatice cu prevenirea sau limitarea progresiei bolii și, implicit, cu creșterea duratei de viață a pacienților.

La ora actuală, sunt aprobați pentru terapia hepatitei cronice cu VHB următorii agenți terapeutici: interferon α 2-a convențional, peginterferon α 2-a (pegasys), lamivudină (zeffix), adefovir dipivoxil (hepsera), telbivudină (sebivo), entecavir (baraclude).

Baraclude este un analog nucleozidic și este marca comercială a Companiei *Briston Myers Squibb*. Forma de prezentare: baraclude 0,5 mg comprimate filmate, baraclude 1 mg comprimate filmate. Preparatul trebuie administrat pe cale orală, o dată pe zi. La pacienții netratați anterior cu nucleozide doza recomandată este de 0,5 mg o dată pe zi, cu sau fără alimente. Pentru pacienții care nu răspund la tratamentul cu lamivudină, doza recomandată este de 1 mg în priză unică zilnică, care trebuie luată pe stomacul gol (cu mai mult de 2 ore înainte sau cu mai mult de 2 ore după masă). Baraclude nu este recomandat pentru utilizare copiilor sub vârsta de 18 ani, din cauza lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea.

Pentru pacienții cu insuficiență renală se recomandă ajustarea dozei în conformitate cu funcția renală: clearance-ul entecavirului scade odată cu scăderea clearance-ului creatininei. Ajustarea dozei este recomandată pacienților cu clearance al creatininei < 50 ml/min., inclusiv celor tratați prin hemodializă sau prin dializă peritoneală ambulatorie continuă (CAPG).

Doza de baraclude recomandată pacienților cu insuficiență renală

Clearance la creatinină (ml/min.)	Pacienții netratați anterior cu nucleozide (0,5 mg) o dată pe zi	Pacienții rezistenți la lamivudină (1 mg) o dată pe zi
> 50	0,5 mg	1 mg
30- 49	0,25 mg	0,5 mg
10 – 29.	0,15 mg	0,3 mg
< 10 hemodializă sau CARD	0,05 mg	0,1 mg

Ce se întâmplă atunci când virusul hepatic B replicativ se întâlnește cu baraclude?

- 67% din pacienții AgHBe-pozitivi naivi la nucleozide și, respectiv, 90% AgHBe-negativi naivi la nucleozide au prezentat încărcătură virală nedetectată la 48 de săptămâni.
- 80% din pacienții AgHBe-pozitivi naivi la nucleozide și, respectiv, 94 % pacienți AgHBe-negativi naivi la nucleozide au prezentat încărcătură virală nedetectabilă după terapia de lungă durată până la 96 de săptămâni.
- Date recente susțin că reboundul viral datorat rezistenței la baraclude rămâne < 1% și în cazul terapiei de până la 144 de săptămâni.
- Cele mai frecvente reacții adverse, indiferent de severitate, cel puțin posibil legate de administrarea baraclude, au fost: cefalee – 9%, fatigabilitate – 6%, amețeli – 4%, greață – 3%.

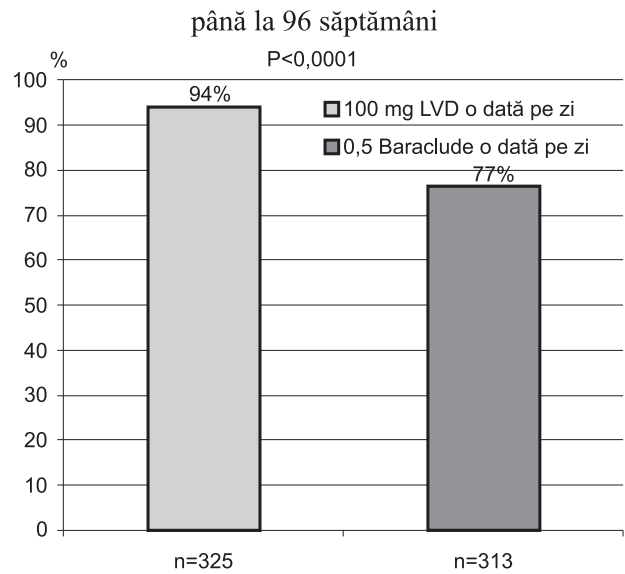
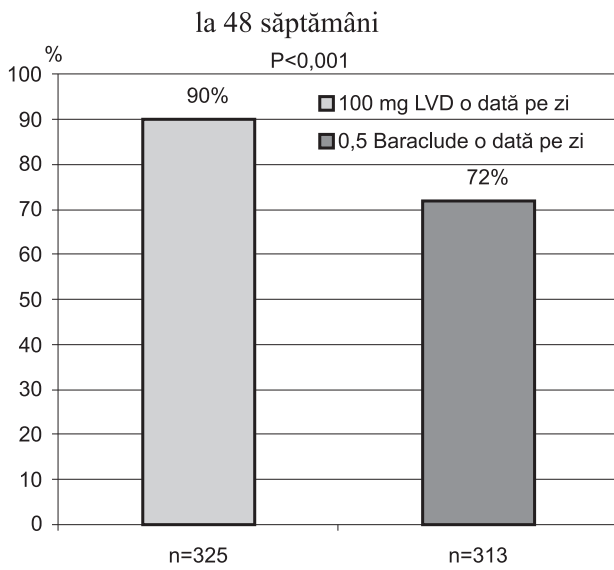
Pacienții AgHBe-negativi

Studiul 027 a fost un studiu randomizat, dublu-orb, multicentric internațional, care compară 0,5 mg baraclude administrat o dată pe zi cu 100 mg lamivudină (LVD) administrate o dată pe zi la pacienții cu hepatită cronică B AgHBe-negativă netratați anterior cu nucleozide.

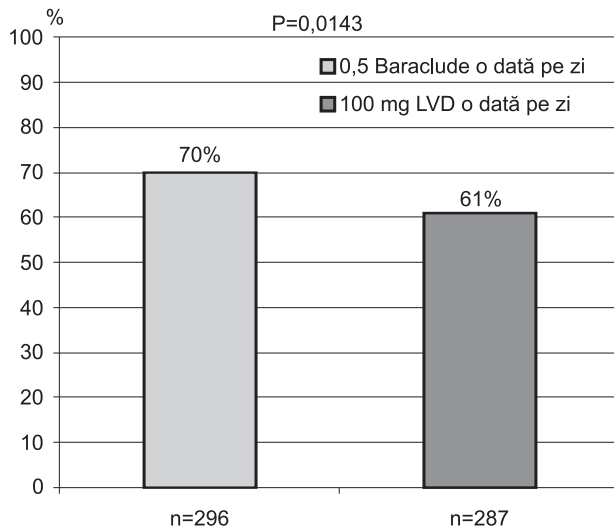
HEPATITELE VIRALE
ACUTE ȘI CELE CRONICE

Încărcătura virală nedetectabilă la pacienții AgHBe negativi netratați anterior cu nucleozide Baraclude vs LV

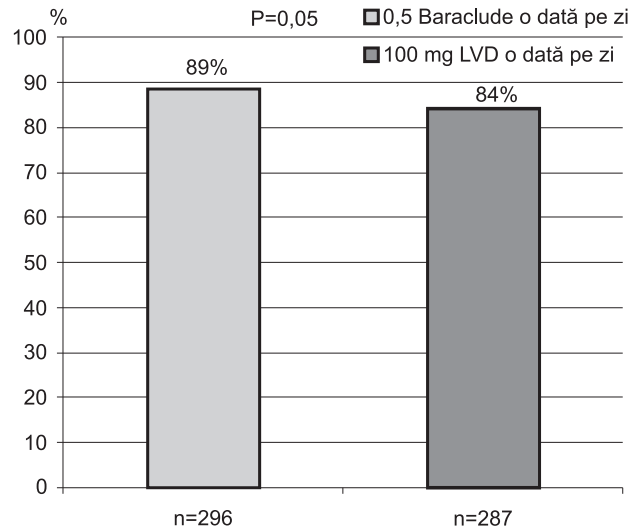
Rata de răspuns cumulativ



Îmbunătățirea histologică hepatică la 48 săptămâni la pacienții AgHBe-negativi în comparație cu lamivudina.



Normalizarea ALAT la pacienții AgHB-negativi tratați până la 96 săptămâni.



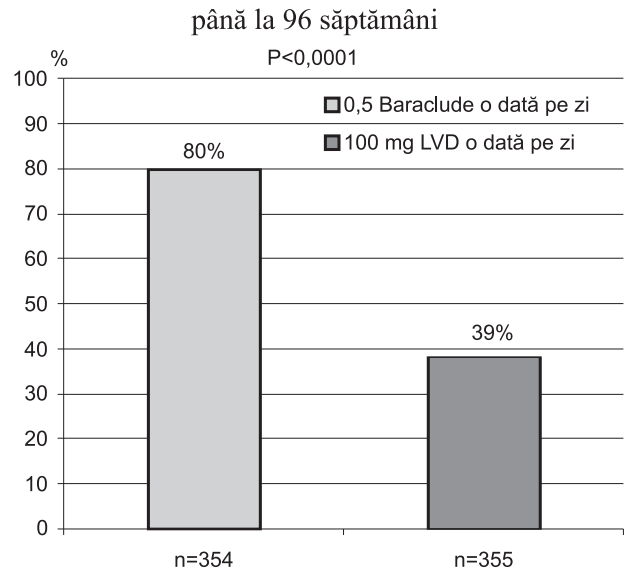
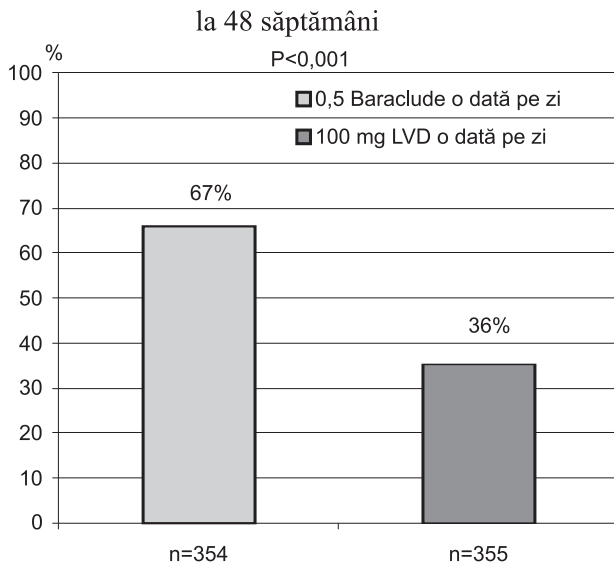
Efectul baracluide la pacienții AgHBe-pozitivi

Studiul 0,22 este unul randomizat, dublu-orb, multicentric internațional, care compară 0,5 mg baracluide, administrat o dată pe zi, cu 100 mg lamivudină (LVD), administrate o dată pe zi, pacienților cu hepatita cronică B și AgHBe pozitivi, netratați anterior cu nucleozide.

**HEPATITELE VIRALE
ACUTE ȘI CELE CRONICE**

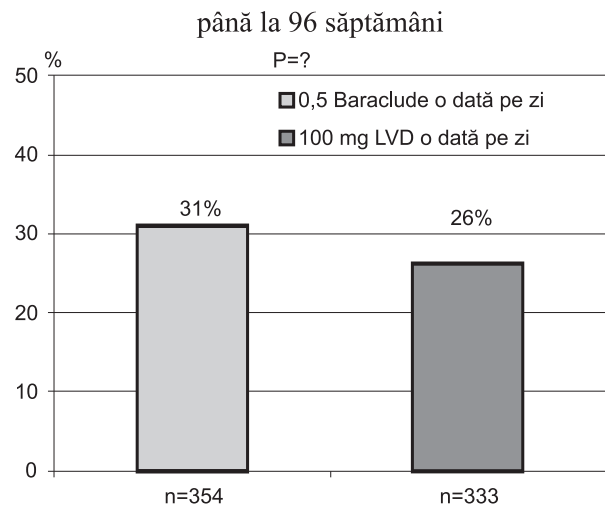
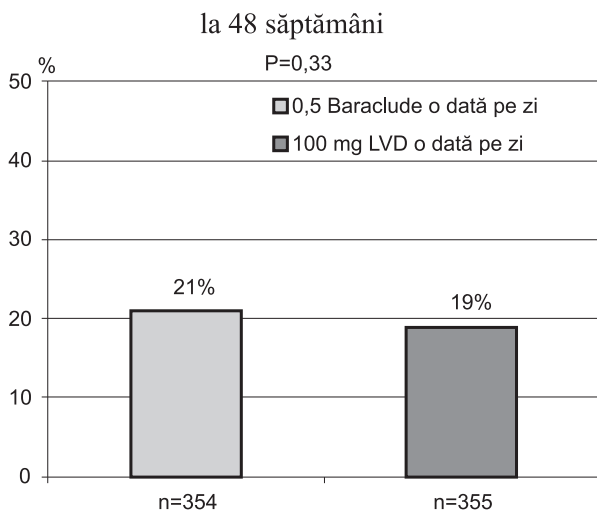
Încărcătura virală nedetectabilă la pacienții AgHBe-pozitivi netratați anterior cu nucleozide. Baraclude vs LVD

Rate de răspuns cumulativ

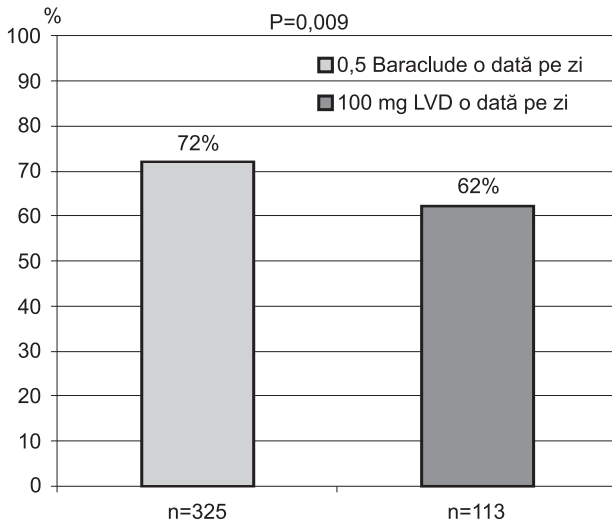


Seroconversia la pacienții AgHBe-pozitivi netratați anterior cu nucleozide. Baraclude vs LVD

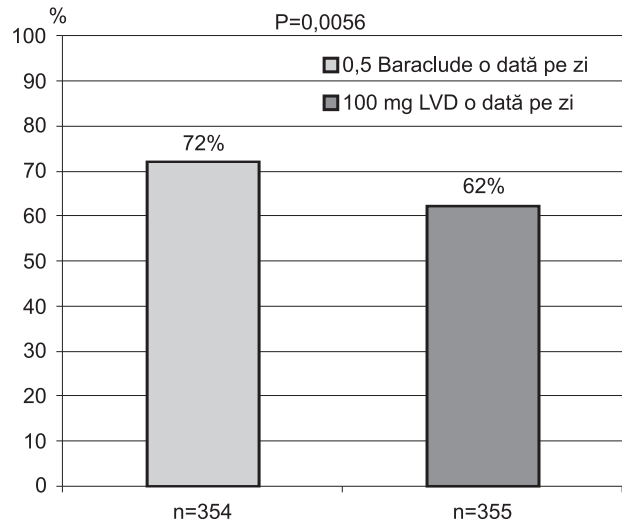
Rate de răspuns cumulativ



Îmbunătățirea histologică la 48 de săptămâni la pacienții AgHBe-pozitivi în comparație cu lamivudina.



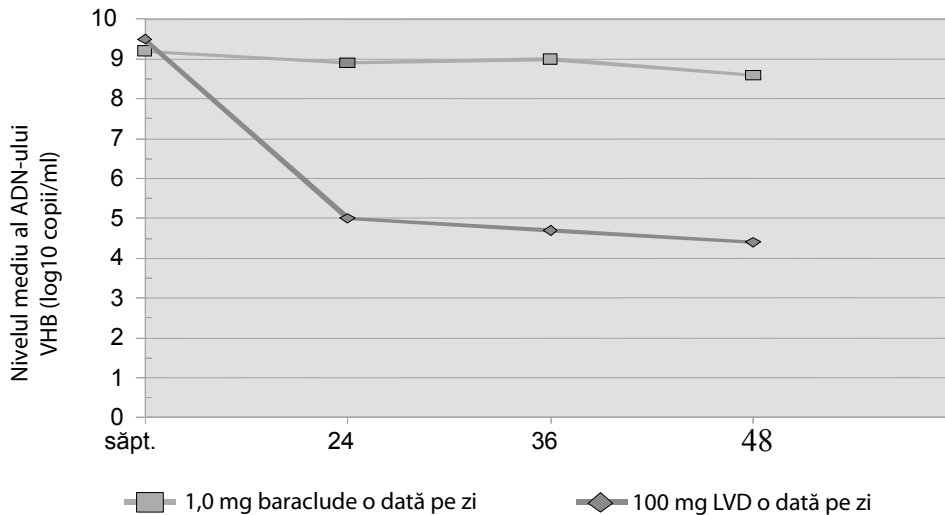
Normalizarea ALAT la pacienții AgHBe-pozitivi tratați până la 96 de săptămâni.



Pacienții rezistenți la lamivudină

Studiul 026 este un studiu randomizat dublu-orb, multicentric internațional care compară 1,0 mg baraclude administrat o dată pe zi cu 100 mg lamivudină (LVD) administrate o dată pe zi, la pacienții cu hepatită B cronică rezistenți la LVD (viremie în timpul tratamentului cu LVD) sau cu evidențierea rezistenței la LVD (mutații 2 LVD).

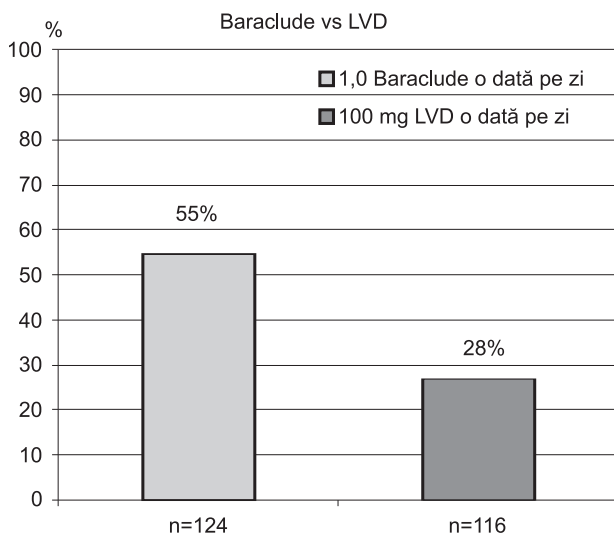
Reducerea superioară de 5.11 log₁₀ copii/ml a încărcăturii virale la 48 de săptămâni față de nivelul de bază: baraclude vs LVD^{1,2} la 48 de săptămâni



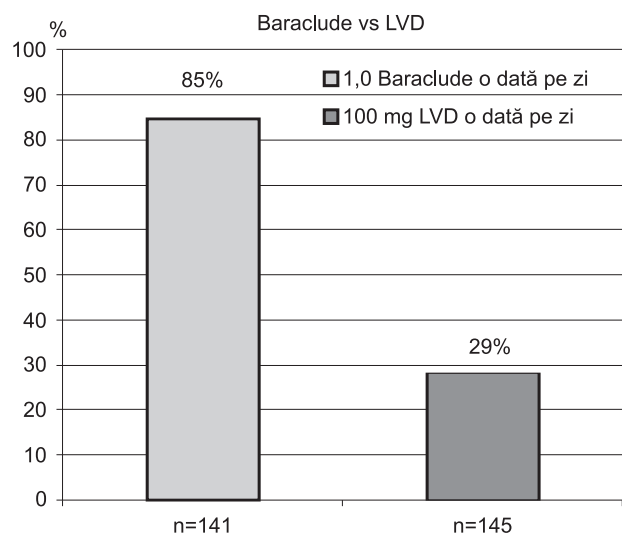
Încărcătura virală nedetectabilă la pacienții rezistenți la lamivudină: baraclude vs LVD.

- La 48 de săptămâni, 19 % din pacienții rezistenți la LVD și tratați cu baraclude (n= 141) au prezentat încărcătura virală nedetectată (vs 1% din bolnavii tratați cu LVD (n= 145; p< 0,0001).
- Până la 96 săptămâni rata cumulativă de încărcătură virală nedetectabilă a fost de 30% la pacienții rezistenți la LVD tratați cu baraclude (comparativ cu 1% la cei tratați cu LVD, p< 0,0001).

Îmbunătățirea histologică hepatică la pacienții rezistenți la LVD tratați până la 48 săptămâni



Normalizarea ALAT la pacienții rezistenți la LVD tratați până la 96 de săptămâni



Concluzii

1. Încărcătura virală nedetectabilă la pacienții AgHBe-negativi, netratați anterior cu nucleozide:
 - la pacienții tratați cu baraclude s-a constatat la 90% dintre ei, la cei tratați cu lamivudină – la 72%;
 - rata de răspuns cumulativ până la 96 de săptămâni a fost de 94% la cei tratați cu baraclude și 77% la cei tratați cu lamivudină.
2. Îmbunătățirea histologică hepatică la 48 de săptămâni la pacienții AgHBe-negativi:
 - s-a constatat la 70% din pacienții tratați cu baraclude, iar la cei tratați cu lamivudină – la 68%;
 - normalizarea ALAT la pacienții AgHBe-negativi tratați până la 96 săptămâni – s-a constatat la 89% din cei tratați cu lamivudină.
3. Încărcătura virală nedetectabilă la pacienții AgHBe-pozitivi netratați anterior cu nucleozide:
 - la cei tratați cu baraclude s-a determinat în 67% de cazuri, iar la cei tratați cu lamivudină – 36%;
 - rata de răspuns cumulativ până la 96 săptămâni a fost de 80% la bolnavii tratați cu baraclude și 39% la cei tratați cu lamivudină.
4. Seroconversia la pacienții cu AgHBe-pozitivi netratați anterior cu nucleozide:
 - la pacienții tratați cu baraclude a avut loc în 21% cazuri și 18% – la cei tratați cu lamivudină;
 - rata de răspuns cumulativ până la 96 săptămâni a ajuns respectiv la 31% și 26% din pacienții aflați în studiu.
5. Îmbunătățirea histologică la 48 de săptămâni la pacienții AgHBe pozitivi:
 - tratați cu baraclude – la 72% pacienți și tratați cu lamivudină – baraclude 62% cazuri;
 - normalizarea ALAT la pacienții AgHBe-pozitivi, tratați până la 96 săptămâni: la cei tratați cu baraclude a fost constatată în 72% cazuri, iar la cei tratați cu lamivudină la – 62%
6. Încărcătura virală nedetectabilă la pacienții rezistenți la lamivudină. baraclude vs LVD:
 - la 48 de săptămâni, 19% din pacienții rezistenți la LVD și tratați cu baraclude (n= 141) au prezentat încărcătură virală nedetectată (vs 1% din cei tratați cu LVD, n= 145; p< 0,0001).
 - până la 96 de săptămâni rata cumulativă de încărcătură virală nedetectabilă a fost de 30% la bolnavii rezistenți la LVD tratați cu baraclude (comparativ cu 1% la cei tratați cu LVD, p< 0,0001).

Bibliografie

1. *Baraclude (entecavir) Summary of Characteristics*, Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, June, 2007.
2. Sherman M., Yurdaydin C., Sollano J.J. et al., *Entecavir for treatment of lamivudine-refractory, HbeAg- positive chronic hepatitis B*. Gastroenterology, 2006; no. 130, p. 2039-2049.
3. Yurdaydin C., Sollano J., Hadyizannis S., et al., *Entecavir results in continued virologic and biochemical improvement and HbeAg seroconversion through 96 weeks of treatment in lamivudine-refractory, HBeAg- positive chronic hepatitis B patients (ETV- 026)*. J. Hepatol., 2006; no. 44 (suppl. 2): Abstract 80.
4. Colonna R.J., Rose R.E., Pokornowski K., et al., *Assessment at three years shows high barrier to resistance is maintained in entecavir- treated nucleoside naïve patients while resistance emerges over time in lamivudine refractory patients*. Hepatology, 2006; no. 44 (suppl. 1): Abstract 110.
5. Colonna R.J., Rose R.E., Pokornowski K., et al., *Assessment at three years shows high barrier to resistance is maintained in entecavir- treated nucleoside naïve patients while resistance emerges over time in lamivudine refractory patients*. Oral presentation at the 2006 American Association for the Study of Liver Diseases.