Εντεκαβίρη (Baraclude®)

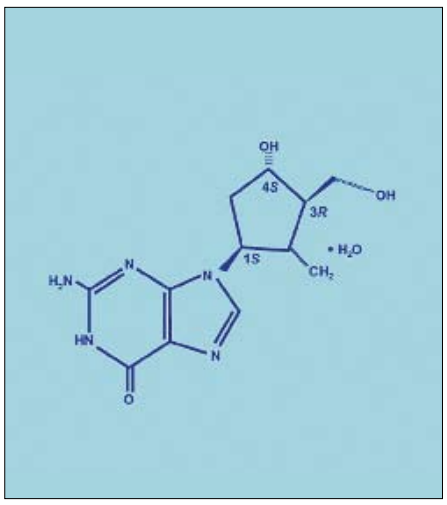
Αξιολόγηση των δεδομένων της νεότερης θεραπευτικής επιλογής για τη χρόνια Ηπατίτιδα Β

Δρ. ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΓΕΡΜΑΝΙΔΗΣ
Γαστρεντερολόγος, Επιμελητής Α', Α' Παθολογική Κλινική ΓΝ Θεσσαλονίκης «Παπαγεωργίου»

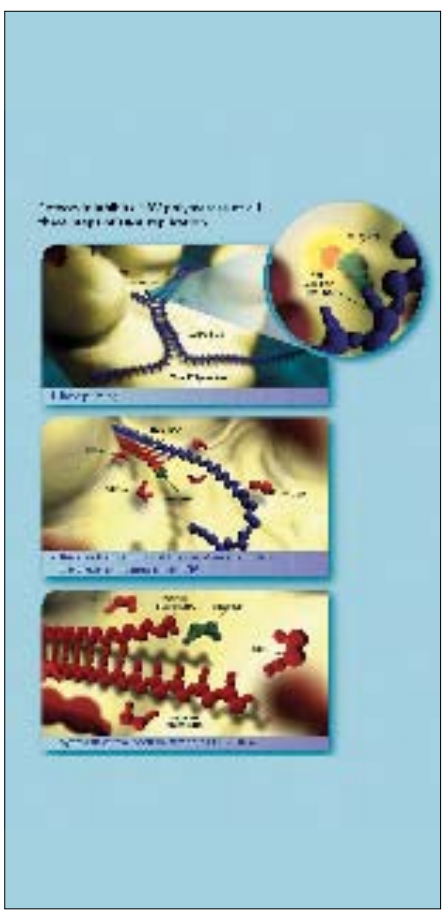
Εισαγωγή στην Εντεκαβίρη (Baraclude®)

Εισαγωγή

Η Εντεκαβίρη, ένα ανάλογο της γουανοσίνης, εμφανίζει δραστικότητα κατά της HBV πολυμεράσης, τόσο του φυσικού τύπου όσο και της ανθεκτικής στη λαμιβουδίνη[1]. Η χημική ονομασία για την Εντεκαβίρη είναι μονοϋδρική 2'-αμινο-1,9-διϋδρο-9-[(1S,3R,4S)-4-υδροξυ-3-(υδροξυμεθυλ)-2-μεθυλενοκυκλοπεντυλ]-6Η-πουριν-6-όνη.



Εικόνα 1. Χημική δομή της Εντεκαβίρης[2].



Εικόνα 2. Μηχανισμός δράσης της Εντεκαβίρης[1,3].

Ο μοριακός της τύπος είναι $C_{12}H_{15}N_5O_3 \cdot H_2O$, ο οποίος αντιστοιχεί σε μοριακό βάρος 295,3. Ο συντακτικός τύπος της Εντεκαβίρης δίνεται στην εικόνα 1[2].

Αντι-ιϊκή δραστικότητα

Η Εντεκαβίρη ανέστειλε τη σύνθεση του HBV DNA (μείωση κατά 50%, EC_{50}) σε συγκέντρωση 0,004μΜ σε ανθρώπινα κύτταρα HepG2 μολυσμένα με φυσικού τύπου HBV[1].

Ανασυνδυασμένοι ιοί που έφεραν κωδικοποιημένες μεταλλάξεις αντίστασης στην Αδεφοβίρη είτε στη θέση rtN236T είτε στην rtA181V, παρέμειναν πλήρως ευαίσθητοι στην Εντεκαβίρη[1].

Σε in vitro μετρήσεις του HBV παρουσία συνδυασμού φαρμάκων, η Αμπακαβίρη, η Διδανοσίνη, η Λαμιβουδίνη, η Σταβουδίνη, η Τενοφοβίρη και η Ζιδοβουδίνη δεν ήταν ανταγωνιστικές της αντι-HBV δραστικότητας της Εντεκαβίρης σε ένα ευρύ φάσμα συγκεντρώσεων.

Μηχανισμός δράσης

Η Εντεκαβίρη, ένα ανάλογο του νουκλεοσιδίου γουανοσίνη, με δράση κατά της HBV πολυμεράσης, φωσφορυλιώνεται αποτελεσματικά και σχηματίζει τη δραστική τριφωσφορική μορφή, που έχει ενδοκυτταρική ημιπερίοδο ζωής 15 ώρες[1].

Συναγωνιζόμενη με το φυσικό υπόστρωμα τριφωσφορική δεοξυγουανοσίνη, η Εντεκαβίρη αναστέλλει λειτουργικά τις τρεις δράσεις της ιϊκής πολυμεράσης: (1) ενεργοποίηση της HBV πολυμεράσης, (2) αντίστροφη μεταγραφή της αρνητικής έλικας του DNA από το προγονιδιακό αγγελιαφόρο RNA, και (3) σύνθεση της θετικής έλικας του DNA του HBV (εικόνα 2)[1,3].

Η σταθερά αναστολής (K_i) της Εντεκαβίρης για την φυσικού τύπου HBV πολυμεράση είναι 0,0012μΜ[1]. Η Εντεκαβίρη είναι ασθενής αναστολέας των κυτταρικών DNA πολυμερασών α, β και δ με τιμές K_i 18 έως 40μΜ.

Επιπλέον, εκθέσεις σε υψηλές τιμές Εντεκαβίρης δεν παρουσίασαν καμία σχετική ανεπιθύμητη ενέργεια στην πολυμεράση γ ή στη σύνθεση μιτοχονδριακού DNA στα κύτταρα HepG2 (K_i >160μΜ)[1].

Παραπομπές

1. Baraclude® (entecavir) - Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. June, 2006.
2. Innaimo SF, Seifer M, Bisacchi GS et al. Identification of BMS-200475 as a potent and selective inhibitor of hepatitis B virus. Antimicrob Agents Chemother 1997; 41:1444–1448.
3. Seifer M, Hamatake RK, Colonno RJ et al. In vitro inhibition of hepadnavirus polymerases by the triphosphates of BMS-200475 and lobucavir. Antimicrob Agents Chemother 1998; 42:3200–3208.

Φαρμακοκινητική της Εντεκαβίρης (Baraclude®)

Εισαγωγή

Το φαρμακοκινητικό προφίλ του Baraclude επιτρέπει τη χορήγησή του σε μια ημερήσια δόση.

Οι ανθεκτικοί στη λαμιβουδίνη ασθενείς απαιτούν υψηλότερη δόση του Baraclude σε σχέση με ασθενείς χωρίς προηγούμενη θεραπεία με νουκλεοσίδια. Επειδή το Baraclude αποβάλλεται κυρίως αμετάβλητο από τους νεφρούς, μέτρια και σοβαρή νεφρική διαταραχή μπορεί να αυξήσει την έκθεση στο Baraclude μέσω μείωσης της κάθαρσής του[1].

Δεν παρατηρήθηκαν φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ του Baraclude και του συγχορηγούμενου φαρμακευτικού προϊόντος σε μελέτες αλληλεπίδρασης του Baraclude με Λαμιβουδίνη, Adefovir dipivoxil και Tenofovir disoproxil fumarate[1,2].

- Η συνιστώμενη δόση του Baraclude για χρόνια λοίμωξη με τον ιό της ηπατίτιδας Β, σε ενήλικους που δεν είχαν υποβληθεί προηγουμένως σε θεραπεία με νουκλεοσίδια ηλικίας 18 ετών και άνω, είναι 0,5mg εφάπαξ ημερησίως, λαμβανόμενη με ή χωρίς τροφή[1].
- Η συνιστώμενη δόση του Baraclude σε ενήλικους 18 ετών και άνω με ανθεκτική στη λαμιβουδίνη χρόνια ηπατίτιδα Β (δηλαδή με ενδείξεις ιαιμίας υπό αγωγή με λαμιβουδίνη ή με παρουσία μεταλλάξεων αντίστασης στη λαμιβουδίνη [LVDr]) είναι 1mg εφάπαξ ημερησίως, που πρέπει να λαμβάνεται με άδειο στομάχι (περισσότερο από 2 ώρες πριν ή περισσότερο από 2 ώρες μετά από γεύμα)[1].
- Συνιστάται η τροποποίηση της δόσης σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης <50ml/min, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών σε αιμοκάθαρση ή συνεχή φορητή περιτοναϊκή κάθαρση (CAPD)[1].

Απορρόφηση και κατανομή

Το Baraclude απορροφάται γρήγορα, με τις μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος να παρατηρούνται ανάμεσα σε 0,5 και 1,5 ώρες.

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα δεν έχει προσδιορισθεί. Με βάση την απέκκριση της αναλλοίωτης ουσίας στα ούρα, η βιοδιαθεσιμότητα υπολογίζεται τουλάχιστον σε 70%. Οι τιμές της C_{max} και του εμβαδού της περιοχής κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου (AUC) αυξάνονται ανάλογα με τη δόση μετά από πολλαπλές δόσεις που κυμαίνονται από 0,1mg έως 1,0mg[1].

Σταθερή κατάσταση επιτυγχάνεται μετά από 6 έως 10 ημέρες χορήγησης εφάπαξ ημερησίως με περίπου διπλάσια συσσώρευση. Για από του στόματος δόση 0,5mg, οι C_{max} και C_{min} στη σταθερή κατάσταση είναι 4,2ng/ml και 0,3ng/ml, αντίστοιχα. Για από του στόματος δόση 1mg, οι C_{max} και C_{min} είναι 8,2ng/ml και 0,5ng/ml, αντίστοιχα. Τα δισκία και το πόσιμο διάλυμα ήταν βιοϊσοδύναμα σε υγιείς εθελοντές, επομένως οι δύο μορφές μπορούν να εναλλάσσονται μεταξύ τους.

Ο υπολογιζόμενος όγκος κατανομής του Baraclude είναι μεγαλύτερος από τον ολικό όγκο νερού του σώματος. Αυτό υποδηλώνει ότι κατανέμεται ευρέως στους ιστούς. Η πρωτεϊνική σύνδεση στα λευκώματα του ανθρώπινου ορού in vitro είναι περίπου 13%[1].

Μεταβολισμός και αποβολή

Το Baraclude δεν αποτελεί υπόστρωμα, αναστολέα ή επαγωγέα του ενζυμικού συστήματος του κυτοχρώματος P450 (CYP450). Επομένως, οι φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις που γίνονται μέσω του CYP450 είναι απίθανο να συμβούν με το Baraclude[1].

Μετά από χορήγηση ^{14}C-Baraclude, δεν παρατηρήθηκαν οξειδωτικοί ή ακετυλιωμένοι μεταβολίτες, ενώ βρέθηκαν μικρές ποσότητες μεταβολιτών φάσης ΙΙ, γλυκουρονίδια και θειϊκά συζεύγματα[1].

Αφού φθάσουν τα μέγιστα επίπεδα, οι συγκεντρώσεις Baraclude στο πλάσμα μειώνονται με δευτέρου βαθμού εκθετικό ρυθμό με τελική ημιπερίοδο αποβολής 128–149 ώρες.

Ο παρατηρούμενος δείκτης συσσώρευσης της ουσίας είναι περίπου 2πλάσιος με εφάπαξ ημερήσια δόση, που υποδηλώνει δραστική ημιπερίοδο συσσώρευσης περίπου 24 ώρες[1].

Το Baraclude αποβάλλεται κυρίως από τα νεφρά και, σε σταθερή κατάσταση, το 75% περίπου της δόσης ανευρίσκεται στα ούρα σε αναλλοίωτη μορφή. Η νεφρική κάθαρση είναι ανεξάρτητη της δόσης και κυμαίνεται μεταξύ 360ml/min και 471ml/min, γεγονός που υποδηλώνει ότι το Baraclude υπόκειται τόσο σε σπειραματική διήθηση όσο και σε καθαρή σωληναριακή έκκριση[1].

Αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων

Ανάλογα νουκλεοσιδίων/ νουκλεοτιδίων

Δεν παρατηρήθηκε καμία φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση όταν το Baraclude συγχορηγήθηκε με λαμιβουδίνη, adefovir dipivoxil ή tenofovir disoproxil fumarate[1,2].

Σε in vitro προσδιορισμούς συνδυασμού HBV, η αμπακαβίρη, η διδανοσίνη, η λαμιβουδίνη, η σταβουδίνη, η τενοφοβίρη και η ζιδοβουδίνη δεν ήταν ανταγωνιστικές της αντι-HBV δραστικότητας του Baraclude σε ένα ευρύ φάσμα συγκεντρώσεων. Σε αντιϊικούς προσδιορισμούς HIV, το Baraclude δεν ήταν ανταγωνιστικό για την in vitro αντι-HIV δραστικότητα αυτών των έξι NRTI

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Παραμετροι φαρμακοκινητικης σε ατομα με ελαττωση της νεφρικης λειτουργιας[1,4]

	Renal function group Baseline Creatinine Clearance (mL/min)					
	Unimpaired >80 (n=6)	Mild >50-≤80 (n=6)	Moderate 30-50 (n=6)	Severe 20-<30 (n=6)	Severe managed with hemodialysis (n=6)	Severe managed with CAPD (n=4)
C_{max} (ng/mL) (CV%)	8.1 (30.7)	10.4 (37.2)	10.5 (22.7)	15.3 (33.8)	15.4 (56.4)	16.6 (29.7)
$AUC_{(0-T)}$(ng.h/mL) (CV)	27.9 (25.6)	51.5 (22.8)	69.5 (22.7)	145.7 (31.5)	233.9 (28.4)	221.8 (11.6)
CLR (mL/min) (SD)	383.2 (101.8)	197.9 (78.1)	135.6 (31.6)	40.3 (10.1)	NA	NA
CLT/F (mL/min) (SD)	588.1 (153.7)	309.2 (62.6)	226.3 (60.1)	100.6 (29.1)	50.6 (16.5)	35.7 (19.6)

σε >4 φορές την C_{max} του Baraclude και δεν εμφάνισε καμία κλινικά σχετική δραστικότητα έναντι του HIV τύπου 1 (τιμή EC_{50} >10 μM)[1].

Φαρμακοκινητική σε ειδικούς πληθυσμούς ασθενών

Νεφρική ανεπάρκεια

Η κάθαρση του Baraclude μειώνεται με τη μείωση της κάθαρσης της κρεατινίνης[1,4].

Μια περίοδος αιμοκάθαρσης 4 ωρών απομάκρυνε περίπου το 13% της δόσης και περίπου 0,3% της δόσης απομακρύνθηκε με CAPD[1]. Η φαρμακοκινητική του Baraclude μετά από μια εφάπαξ δόση 1mg σε ασθενείς με αντίστοιχο βαθμό νεφρικής ανεπάρκειας φαίνεται στον πίνακα 1.

Τροποποίηση της δοσολογίας συνιστάται για ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης <50ml/min, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών σε αιμοκάθαρση ή συνεχή φορητή περιτοναϊκή κάθαρση (CAPD)[1] (πίνακας 2). Κατά τις ημέρες αιμοκάθαρσης, το Baraclude πρέπει να χορηγείται μετά από την αιμοκάθαρση[1].

Δεν απαιτείται τροποποίηση της δόσης με βάση την ηλικία. Η δόση πρέπει να τροποποιείται σύμφωνα με τη νεφρική λειτουργία του ασθενούς[1].

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Συνιστωμενη δοσολογια του Baraclude® (Εντεκαβιρη) σε ασθενεις με νεφρικη διαταραχη[1]

Κάθαρση κρεατινίνης (ml/min)	Δοσολογία του Baraclude® (Εντεκαβίρη)* Χωρίς προηγούμενη θεραπεία με νουκλεοσίδια (0,5mg εφάπαξ την ημέρα)	Ανθεκτικοί στη λαμιβουδίνη (1mg εφάπαξ την ημέρα)
30–49	0,25mg εφάπαξ την ημέρα	0,5mg εφάπαξ την ημέρα
10–29	0,15mg εφάπαξ την ημέρα	0,3mg εφάπαξ την ημέρα
<10, αιμοκάθαρση ή CAPD**	0,05mg εφάπαξ την ημέρα	0,1mg εφάπαξ την ημέρα

** για δόσεις <0,5mg διατίθεται το πόσιμο διάλυμα Baraclude*
*** τις ημέρες της αιμοκάθαρσης, χορηγήστε το Baraclude μετά από την αιμοκάθαρση*

Ηπατική βλάβη

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι του Baraclude σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία ήταν παρόμοιες με αυτές των ασθενών με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Δεν απαιτείται τροποποίηση της δόσης σε ασθενείς με ηπατική διαταραχή[5].

Παραπομπές

1. Baraclude® (entecavir) - Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. June, 2006.
2. Bifano M et al. Lack of a pharmacokinetic interaction when Entecavir is co-administered with lamivudine, adefovir, or tenofovir. J Hepatology 2005; 42(Suppl 2):171[Abstract 473].
3. Yan JH et al. Effect of age and gender on single-dose pharmacokinetics of Entecavir in Healthy Subjects. Antivir Ther 2004; 9:H23[Abstract 43].
4. Yan JH et al. Effect of renal impairment on single-dose pharmacokinetics of Entecavir. J Hepatology 2005; 42(Suppl.2):195[Abstract 537].
5. Bifano M et al. Hepatic impairment does not alter single-dose pharmacokinetics and safety of Entecavir. Hepatology 2004; 40(Suppl.1):663A[Abstract 1149].

Κλινική αποτελεσματικότητα της Εντεκαβίρης (Baraclude®)

Εισαγωγή

Το Baraclude ενδείκνυται για τη θεραπεία της χρόνιας λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας Β (HBV) σε ενήλικες με αντιρροπούμενη ηπατική νόσο και ένδειξη ενεργού ιϊκού πολλαπλασιασμού, επίμονα αυξημένα επίπεδα αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης του ορού (ALT) και ιστολογική ένδειξη ενεργού φλεγμονής και/ή ίνωσης. Η ένδειξη αυτή βασίζεται σε δεδομένα κλινικών μελετών σε ασθενείς με λοίμωξη HBV που είναι είτε HBeAg(+) είτε HBeAg(-), ασθενείς χωρίς προηγούμενη θεραπεία με νουκλεοσίδια, και σε ασθενείς με ηπατίτιδα Β ανθεκτική στη λαμιβουδίνη.

Βασικές κλινικές μελέτες

Η κατάδειξη της αποτελεσματικότητας της εντεκαβίρης βασίζεται σε ιστολογικές, ιολογικές, βιοχημικές και ορολογικές ανταποκρίσεις μετά από θεραπεία 48 εβδομάδων σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες με ενεργό μάρτυρα σε 1.633 ενήλικες με χρόνια HBV λοίμωξη και ενδείξεις ιϊκού πολλαπλασιασμού[1].

Οι τρεις μελέτες σε ασθενείς HBeAg(+) που δεν είχαν υποβληθεί σε θεραπεία με νουκλεοσίδια (022), σε ασθενείς HBeAg(-) που δεν είχαν υποβληθεί σε θεραπεία με νουκλεοσίδια (027) και σε ανθεκτικούς στη λαμιβουδίνη ασθενείς HBeAg(+) (026) χρησιμοποίησαν τον ίδιο γενικό σχεδιασμό (εικόνα 3, πίνακας 3)[1-7], ήταν τυχαιοποιημένες, διπλά-τυφλές μελέτες σύγκρισης του Baraclude με τη λαμιβουδίνη. Όλοι οι ασθενείς είχαν αντιρροπούμενη ηπατική νόσο. Οι ανθεκτικοί στη λαμιβουδίνη ασθενείς (026) συνέχισαν τη θεραπεία με λαμιβουδίνη έως την ημέρα της τυχαιοποίησης, χωρίς ούτε περίοδο κάθαρσης ούτε περίοδο επικάλυψης[1].

Αυτά τα ειδικά για το πρωτόκολλο τελικά σημεία αντιμετώπισης ασθενών δεν προορίζονται ως οδηγία για την κλινική πρακτική. Η βέλτιστη διάρκεια της θεραπείας με Baraclude για ασθενείς με χρόνια λοίμωξη ηπατίτιδας Β είναι άγνωστη.

Τελικά (καταληκτικά) σημεία των μελετών

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο και στις τρεις μελέτες (022, 027, 026) ήταν η ιστολογική βελτίωση, που ορίσθηκε ως μείωση κατά ≥2 βαθμούς στη βαθμολογία νέκρωσης- φλεγμονής κατά Knodell από το σημείο έναρξης, χωρίς μείωση της βαθμολογίας της ίνωσης κατά Knodell[1-4]. Η μελέτη 026 είχε και πρόσθετο πρωτεύον καταληκτικό σημείο: στη μελέτη αυτή εξετάστηκε επίσης το σύνθετο καταληκτικό σημείο του HBV bDNA<0,7MEq/mL και ALT <1,25xULN, επιπλέον της ιστολογικής βελτίωσης[4].

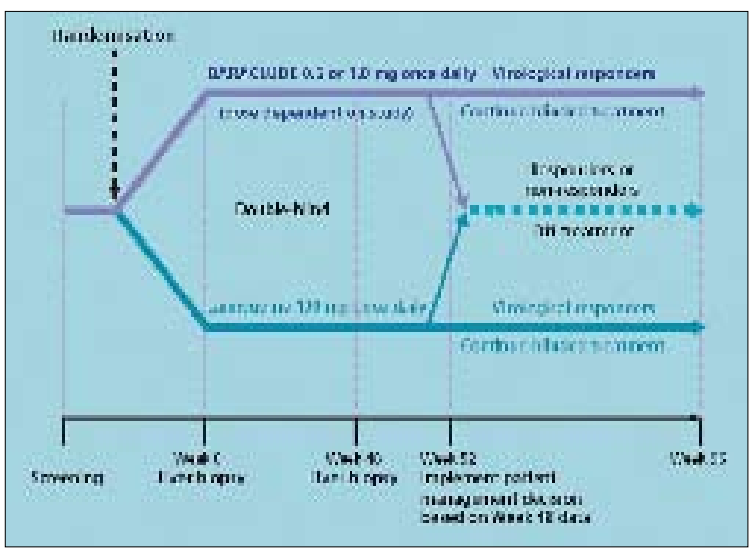
Τα δευτερεύοντα τελικά σημεία που είναι κοινά και στις τρεις μελέτες συμπεριελάμβαναν τα ακόλουθα: ιολογικές αποκρίσεις (μέση μείωση από την έναρξη σε HBV DNA και αναλογία ασθενών με HBV DNA <300 αντίγραφα/ml, και τα δυο μετρημένα με τον προσδιορισμό Roche Cobas Amplicor PCR, LLOQ = 300 αντίγραφα/ml), βιοχημική απόκριση (αναλογία ασθενών με ομαλοποίηση της ALT [≤1 x ULN]), άλλη ιστολογική απόκριση (αναλογία ασθενών με βελτίωση ή επιδείνωση της βαθμολογίας ίνωσης κατά Ishak) και, για τις μελέτες 022 και 026 σε ασθενείς HBeAg(+), ορολογική απόκριση (αναλογία ασθενών με ορομετατροπή HBeAg). Για όλα τα ιστολογικά τελικά σημεία, οι αξιολογήσιμοι ασθενείς έπρεπε να έχουν επαρκή βιοψία κατά την έναρξη με βαθμολογία νέκρωσης-φλεγμονής κατά Knodell τουλάχιστον 2[1-4].

Σύμφωνα με το πρωτόκολλο, η θεραπεία τερματιζόταν την εβδομάδα 52 εάν τα προκαθορισμένα κριτήρια απόκρισης επιτυγχάνονταν την εβδομάδα 48. Τα κριτήρια απόκρισης ήταν ιολογική καταστολή του HBV (HBV DNA <0,7MEq/ml με προσδιορισμό bDNA) και απώλεια του HBeAg (σε ασθενείς HBeAg(+)) ή ALT <1,25xULN (σε ασθενείς HBeAg(-)) (πίνακας 4)[1-4]. Ασθενείς που ανταποκρίνονταν παρακολουθήθηκαν για άλλες 24 εβδομάδες εκτός θεραπείας. Οι ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια ιολογικής αλλά όχι ορολογικής και βιοχημικής απόκρισης, συνέχισαν την τυφλή θεραπεία. Στους ασθενείς που δεν παρουσίασαν ιολογική απόκριση προτεινόταν εναλλακτική θεραπεία[1-4].

Οι ιολογικά αποκρινόμενοι στην εβδομάδα 48 που συνέχισαν την τυφλή δοσολογία στο δεύτερο έτος υποβάλλονταν σε θεραπεία έως την εβδομάδα 96 ή έως ότου επιτευχθεί απόκριση, όποιο από τα δύο συνέβαινε πρώτο. Τα κριτήρια απόκρισης ήταν HBV DNA <0,7MEq/ml με προσδιορισμό bDNA και απώλεια HBeAg (για ασθενείς HBeAg(+)) ή ALT<1,25xULN (για ασθενείς HBeAg(-)), όπως και τα κριτήρια απόκρισης στις 48 εβδομάδες. Οι ασθενείς που αποκρίνονταν κατά τη διάρκεια του δεύτερου έτους δοσολόγησης, διέκοπταν τη θεραπεία και παρακολουθούνταν για 24 εβδομάδες εκτός θεραπείας. Στους ασθενείς που δεν επιτύγχαναν ιολογική απόκριση προτεινόταν εναλλακτική θεραπεία[1].

Στους ασθενείς που συνέχισαν τη θεραπεία πέρα από τις 52 εβδομάδες, εκτιμήθηκε η αποτελεσματικότητα στο τέλος της δοσολόγησης για ιολογική (HBV DNA <300 αντίγραφα/ml με προσδιορισμό PCR) και βιοχημική απόκριση (ALT <1xULN)[1].

Σε όλους τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία έως τις 96 εβδομάδες, η αποτελεσματικότητα εκτιμήθηκε με αθροιστικά ποσοστά απόκρισης. Και για τις τρεις μελέτες, αναφέρθηκαν αθροιστικά ποσοστά επίτευξης HBV DNA <300 αντίγραφα/ml και ομαλοποίησης της ALT (ALT <1xULN). Για τις μελέτες 022 και 026 (σε ασθενείς HBeAg(+)) αναφέρθηκαν επίσης αθροιστικά ποσοστά ορομετατροπής HBeAg έως τις ➪



Εικόνα 3. Σχεδιασμός κλινικών μελετών του Baraclude[1-7].

Πινακας 3. Κλινικες μελετες του Baraclude[1-7]

Study	Treatment	Patient population
AI463-022	ETV 0.5mg once daily vs LVD 100mg once daily	Nucleoside-naive HBeAg(+) HBV DNA ≥3MEq/mL by bDNA
AI463-027	ETV 0.5mg once daily vs LVD 100mg once daily	Nucleoside-naive HBeAg(-) HBV DNA ≥0.7MEq/mL by bDNA
AI463-026	ETV 1.0mg once daily vs LVD 100mg once daily	Lamivudine-refractory HBeAg(+) HBV DNA ≥3MEq/mL by bDNA

Studies enrolled patients with compensated liver disease and abnormal ALT (1.3-10xULN).

96 εβδομάδες. Επιπλέον, για τη μελέτη 022, αναφέρθηκαν αθροιστικά ποσοστά απώλειας HBsAg και ορομετατροπής HBsAg έως τις 96 εβδομάδες.

Ασθενείς με χρόνια Ηπατίτιδα Β, HBeAg(+), χωρίς προηγούμενη θεραπεία με νουκλεοσίδια

AI463-022: Baraclude έναντι λαμιβουδίνης σε ενηλίκους με χρόνια Ηπατίτιδα Β, θετική στο HBeAg(+)

Η μελέτη AI463-022 ήταν μια τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή μελέτη σύγκρισης του Baraclude 0,5mg εφάπαξ ημερησίως με λαμιβουδίνη 100mg εφάπαξ ημερησίως, για χρονικο διάστημα μέχρι 96 εβδομάδες, σε 709 ασθενείς με χρόνια Ηπατίτιδα Β, θετική στο HBeAg(+), χωρίς προηγούμενη θεραπεία με νουκλεοσίδια[2].

Σε κάθε μία από τις ομάδες θεραπείας, 314 ασθενείς είχαν αξιολογήσιμη ιστολογία κατά την έναρξη (επαρκές δείγμα βιοψίας και βαθμολογία νέκρωσης-φλεγμονής κατά Knodell ≥2)[1,2]. Ποσοστό 72% των ασθενών που έλαβαν Baraclude 0,5mg πέτυχαν το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της ιστολογικής βελτίωσης την εβδομάδα 48, σε σύγκριση με 62% των ασθενών που έλαβαν λαμιβουδίνη (p=0,009, εικόνα 4)[1,2].

Βελτίωση στη βαθμολογία ίνωσης κατά Ishak παρουσιάστηκε στο 39% των ασθενών που έλαβαν Baraclude και στο 35% των ασθενών που έλαβαν λαμιβουδίνη. Επιδείνωση στη βαθμολογία ίνωσης κατά Ishak παρουσιάστηκε στο 8% των ασθενών που έλαβαν Baraclude και στο 10% των ασθενών που έλαβαν λαμιβουδίνη[1,2].

Στις 48 εβδομάδες, 67% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Baraclude έναντι 36% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με λαμιβουδίνη είχαν μη ανιχνεύσιμο HBV DNA με προσδιορισμό PCR (<300 αντίγραφα/ml, p<0,001) (εικόνα 5, πίνακας 5)[1,2]. Η μείωση του ιϊκού φορτίου για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Baraclude ήταν -6,86$\log_{10}$ αντίγραφα/ml, έναντι -5,39$\log_{10}$ αντίγραφα/ml για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με λαμιβουδίνη (p <0,001)[1,2]. Το 68% των ασθενών στην ομάδα θεραπείας με Baraclude, σε σύγκριση με 60% στην ομάδα θεραπείας με λαμιβουδίνη, είχαν ALT ≤1,0xULN (p=0,02)[1,2]. Τα ποσοστά ασθενών που επέτυχαν ορομετατροπή HBeAg ήταν 21% για τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Baraclude και 18% για ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με λαμιβουδίνη[1,2].

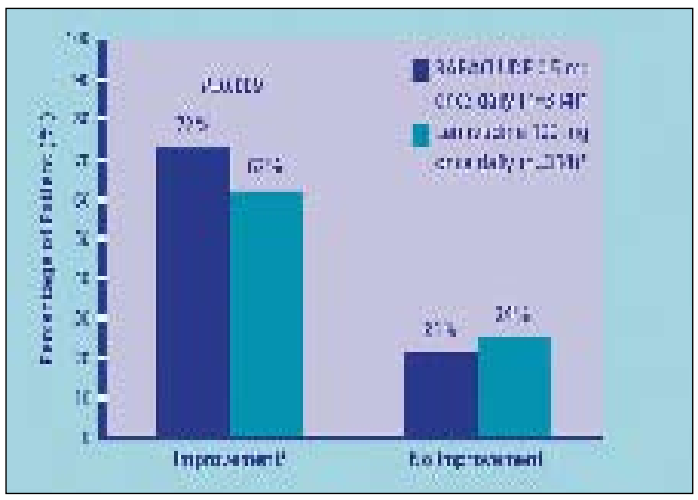
Ανεξάρτητα από τα χαρακτηριστικά κατά την έναρξη, οι περισσότεροι ασθενείς έδειξαν ιστολογική και ιολογική ανταπόκριση στη θεραπεία[1]. Υψηλές βαθμολογίες νέκρωσης-φλεγμονής (>10) κατά Knodell κατά την έναρξη συσχετίσθηκαν με μεγαλύτερη ιστολογική βελτίωση. Επίπεδα ALT >2xULN κατά την έναρξη και HBV DNA <9,0$\log_{10}$ αντίγραφα/ml κατά την έναρξη συσχετίσθηκαν -και τα δύο- με υψηλότερα ποσοστά ιολογικής απόκρισης (εβδομάδα 48 HBV DNA <400 αντίγραφα/ml)[1]. Οι αποκρίσεις των ασθενών με αρχικές βαθμολογίες ίνωσης κατά Knodell 4 (κίρρωση) ήταν συγκρίσιμες με τις συνολικές αποκρίσεις σε όλα τα μέτρα έκβασης αποτελεσματικότητας[1].

Συνολικά 243 ασθενείς που έλαβαν Baraclude και 164 που έλαβαν λαμιβουδίνη συνέχισαν τη θεραπεία πέραν των 52 εβδομάδων (διάμεση διάρκεια 96 εβδομάδες)[1,5]. Από αυτούς, 81% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Baraclude και 39% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με λαμιβουδίνη είχαν μη ανιχνεύσιμο HBV DNA (<300 αντίγραφα/ml με PCR) στο τέλος της δοσολόγησης. Ομαλοποίηση της ALT (<1xULN) παρουσιάστηκε στο 79% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Baraclude και στο 68% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με λαμιβουδίνη στο τέλος της δοσολόγησης[1].

ΠΙΝΑΚΑΣ 4. ΤΕΛΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ ΑΠΟΚΡΙΣΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΣΤΗΝ ΕΒΔΟΜΑΔΑ 48[1-4]

	HBeAg(+) patients (AI463-022, AI463-026)	HBeAg(-) patients (AI463-027)
Response	HBV DNA <0.7Meq/mL by bDNA and loss of HBeAg	HBV DNA <0.7Meq/mL by bDNA and ALT <1.25xULN
Virological response	HBV DNA <0.7Meq/mL by bDNA but HBeAg(+)	HBV DNA <0.7Meq/mL by bDNA but ALT ≥1.25xULN
Non-response	HBV DNA detectable by bDNA	

These protocol-specific patient management endpoints are not intended as guidance for clinical practice. The optimal duration of treatment with BARACLUDE for patients with chronic hepatitis B infection and the relationship between treatment and long-term outcomes such as cirrhoris and hepatocellular carcinoma are unknown.



Εικόνα 4. *AI463-022: Ιστολογική βελτίωση: αποτελέσματα την εβδομάδα 48[1,2].*

Η θεραπεία με Baraclude μέχρι και 96 εβδομάδες (n=354) είχε ως αποτέλεσμα αθροιστικά ποσοστά απόκρισης 80% για HBV DNA <300 αντίγραφα/ml με PCR (εικόνα 6), 87% για την ομαλοποίηση της ALT, 31% για ορομετατροπή HBeAg και 2% για ορομετατροπή HBsAg (5% για απώλεια HBsAg)[1,5].

Για τη θεραπεία με λαμιβουδίνη (n=355), τα αθροιστικά ποσοστά απόκρισης μέχρι και 96 εβδομάδες θεραπείας ήταν 39% για HBV DNA <300 αντίγραφα/ml με PCR, 79% για την ομαλοποίηση της ALT, 26% για ορομετατροπή HBeAg και 2% για ορομετατροπή HBsAg (3% για απώλεια HBsAg)[1,5].

Στους ασθενείς που πληρούσαν τα καθορισμένα από το πρωτόκολλο κριτήρια απόκρισης, η απόκριση διατηρήθηκε, σε όλη την περίοδο παρακολούθησης των 24 εβδομάδων μετά τη θεραπεία, στο 75% (83/111) των αποκρινόμενων στο Baraclude, έναντι του 73% (68/93) των αποκρινόμενων στη λαμιβουδίνη[1].

Ασθενείς με χρόνια Ηπατίτιδα Β, HBeAg(-), χωρίς προηγούμενη θεραπεία με νουκλεοσίδια

AI463-027: Baraclude έναντι λαμιβουδίνης σε ενηλίκους με χρόνια Ηπατίτιδα Β, αρνητική στο HBeAg(-)

Η μελέτη AI463-027 ήταν μια τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή μελέτη σύγκρισης του Baraclude 0,5mg εφάπαξ ημερησίως με λαμιβουδίνη 100mg εφάπαξ ημερησίως επί (έως) 96 εβδομάδες, σε 638 ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β HBeAg(-), χωρίς προηγούμενη θεραπεία με νουκλεοσίδια[3].

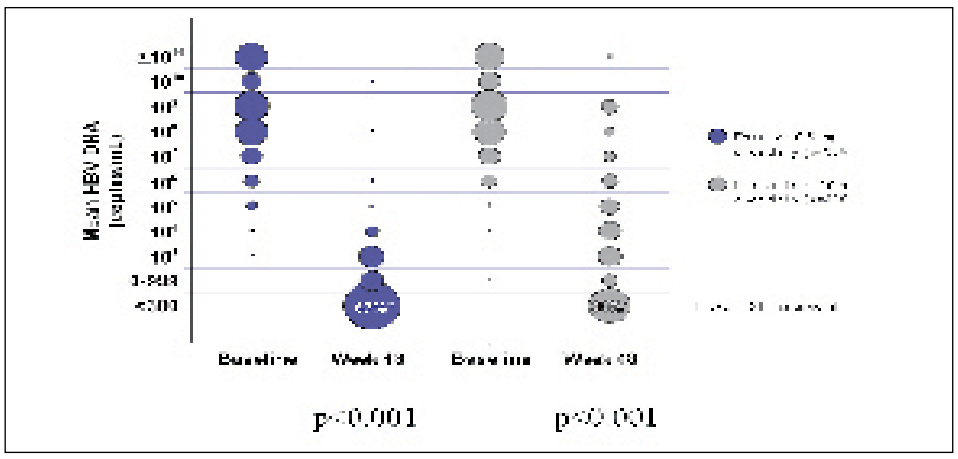
Αξιολογήσιμη ιστολογία κατά την έναρξη (επαρκές δείγμα βιοψίας και βαθμολογία νέκρωσης-φλεγμονής κατά Knodell >2) ήταν διαθέσιμη για 296 ασθενείς στην ομάδα θεραπείας με Baraclude και 287 ασθενείς στην ομάδα θεραπείας με λαμιβουδίνη[1,3]. Ποσοστό 70% των ασθενών που έλαβαν Baraclude 0,5mg πέτυχαν το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της ιστολογικής βελτίωσης στην εβδομάδα 48, σε σύγκριση με 61% των ασθενών που έλαβαν λαμιβουδίνη (p=0,01, εικόνα 7)[1,3].

Βελτίωση στη βαθμολογία ίνωσης κατά Ishak παρουσιάστηκε στο 36% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Baraclude και στο 38% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με λαμιβουδίνη. Επιδείνωση στη βαθμολογία ίνωσης κατά Ishak παρουσιάστηκε στο 12% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Baraclude και στο 15% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με λαμιβουδίνη[1,3]. Στις 48 εβδομάδες, 90% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Baraclude έναντι 72% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με λαμιβουδίνη είχαν μη ανιχνεύσιμο HBV DNA με προσδιορισμό PCR (<300 αντίγραφα/ml, p<0,001) (εικόνα 8, πίνακας 6)[1,3]. Η μείωση του ιϊκού φορτίου για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Baraclude ήταν -5,04$\log_{10}$ αντίγραφα/ml, έναντι -4,53$\log_{10}$ αντίγραφα/ml για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με λαμιβουδίνη (p<0,001)[1]. Ποσοστό 78% των ασθενών στην ομάδα θεραπείας με Baraclude, σε σύγκριση με 71% στην ομάδα θεραπείας με λαμιβουδίνη, είχαν ALT ≤1,0xULN (p=0,045)[1,3].

Ανεξάρτητα από τα χαρακτηριστικά κατά την έναρξη, η πλειονότητα των ασθενών έδειξαν ιστολογική και ιολογική ανταπόκριση στη θεραπεία[1]. Υψηλές βαθμολογίες νέκρωσης-φλεγμονής (>10) κατά Knodell κατά την έναρξη συσχετίσθηκαν με μεγαλύτερη ιστολογική βελτίωση[1]. Οι αποκρίσεις των ασθενών με αρχικές βαθμολογίες ίνωσης κατά Knodell 4 (κίρρωση) ήταν συγκρίσιμες με τις συνολικές αποκρίσεις σε όλα τα μέτρα έκβασης αποτελεσματικότητας[1].

Συνολικά, 26 ασθενείς (μικρός αναλογικά αριθμός ασθενών) που έλαβαν Baraclude και 28 που έλαβαν λαμιβουδίνη, συνέχισαν τη θεραπεία πέραν των 52 εβδομάδων (διάμεση διάρκεια 96 εβδομάδες)[1,6]. Από αυτούς, 96% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Baraclude και 64% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με λαμιβουδίνη είχαν μη ανιχνεύσιμο HBV DNA (<300 αντίγραφα/ml με PCR) στο τέλος της δοσολόγησης. Ομαλοποίηση της ALT (<1xULN) παρουσιάστηκε σε 27% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Baraclude και σε 21% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με λαμιβουδίνη έως το τέλος της δοσολόγησης[1].

Η θεραπεία με Baraclude έως και 96 εβδομά-

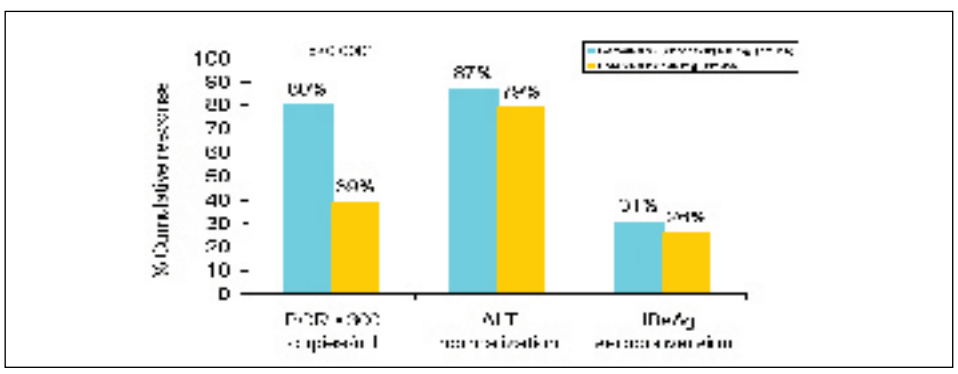


Εικόνα 5. *AI463-022: Κατανομή ασθενών σύμφωνα με τα αποτελέσματα επιπέδου HBV DNA κατά την έναρξη και στην εβδομάδα 48.*

ΠΙΝΑΚΑΣ 5. AI463-022: ΙΟΛΟΓΙΚΕΣ, ΒΙΟΧΗΜΙΚΕΣ ΚΑΙ ΟΡΟΛΟΓΙΚΕΣ ΑΠΟΚΡΙΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΕΒΔΟΜΑΔΑ 48[1,2]

	Baraclude® (Εντεκαβίρη) 0,5mg (n=354)	Λαμιβουδίνη 100mg (n=355)	Τιμή P
HBV DNA			
Μη ανιχνεύσιμο HBV DNA (<300 αντίγραφα/ml με PCR)* (%)	67	36	<0,001
Μείωση ιϊκού φορτίου ($\log_{10}$ αντίγραφα/ml)*	-6,86	-5,39	<0,001
Ομαλοποίηση της ALT			
≤1xULN (%)	68	60	0,02
Ορολογικός έλεγχος			
Ορομετατροπή HBeAg (%)	21	18	0,33

** Προσδιορισμός Roche Cobas Amplicor PCR (LLOQ = 300 αντίγραφα/ml)*



Εικόνα 6. *AI463-022: Αθροιστικές αποκρίσεις μέχρι και 96 εβδομάδες θεραπείας[1,5].*

δες (n=325, σημειώνεται ο μικρός αναλογικά αριθμός ασθενών που έλαβε αγωγή πέραν της εβδομάδας 52 έως και 96 εβδομάδες) είχε ως αποτέλεσμα αθροιστικά ποσοστά απόκρισης 94% για το HBV DNA <300 αντίγραφα/ml με PCR και 89% για την ομαλοποίηση της ALT, έναντι 77% για το HBV DNA <300 αντίγραφα/ml με PCR και 84% για την ομαλοποίηση της ALT για τους ασθενείς που έλαβαν λαμιβουδίνη (n=313), όπως φαίνεται στην εικόνα 9[1,6].

Μεταξύ των ασθενών που πληρούσαν τα καθορισμένα από το πρωτόκολλο κριτήρια απόκρισης, η απόκριση διατηρήθηκε σε όλη την περίοδο παρακολούθησης των 24 εβδομάδων μετά τη θεραπεία στο 46% (131/286) των αποκρινόμενων στο Baraclude, έναντι του 31% (79/253) των αποκρινόμενων στη λαμιβουδίνη. Στην παρακολούθηση μετά από τη θεραπεία, μέχρι τις 48 εβδομάδες, ένας σημαντικός αριθμός ασθενών σταμάτησε να ανταποκρίνεται[1].

Ασθενείς με χρόνια Ηπατίτιδα Β, HBeAg(+), ανθεκτικοί στη λαμιβουδίνη

AI463-022: Εντεκαβίρη (Baraclude) έναντι λαμιβουδίνης σε ενηλίκους με χρόνια Ηπατίτιδα Β, θετική στο HBeAg(+), ανθεκτική στη λαμιβουδίνη

Η μελέτη AI463-026 ήταν μια τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή μελέτη σύγκρισης του Baraclude με τη λαμιβουδίνη επί έως 96 εβδομάδες σε 286 ανθεκτικούς στη λαμιβουδίνη, HBeAg(+) ασθενείς με χρόνια λοίμωξη Ηπατίτιδας Β[4]. Ασθενείς που ελάμβαναν λαμιβουδίνη κατά την είσοδο στη μελέτη είτε άλλαξαν την αγωγή σε Baraclude 1mg εφάπαξ ημερησίως, χωρίς περίοδο κάθαρσης ή επικάλυψης (n=141), είτε συνέχισαν με λαμιβουδίνη 100mg μια φορά την ημέρα (n=145). Κατά την έναρξη, 85% των ασθενών είχαν μεταλλάξεις αντίστασης στη λαμιβουδίνη[1,4].

Αξιολογήσιμη ιστολογία κατά την έναρξη ήταν διαθέσιμη για 124 ασθενείς στην ομάδα θεραπείας με Baraclude και 116 ασθενείς στην ομάδα θεραπείας με λαμιβουδίνη[1]. Ποσοστό 55% των ασθενών που έλαβαν Baraclude 1mg επέτυχαν το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της ιστολογικής βελτίωσης στην εβδομάδα 48 σε σύγκριση με το 28% των ασθενών που έλαβαν λαμιβουδίνη 100mg (p=0,0001, εικόνα 10)[1,4]. Βελτίωση στη βαθμολογία ίνωσης κατά Ishak παρουσιάστηκε στο 34% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Baraclude, έναντι 16% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με λαμιβουδίνη (p=0,0019). Επιδείνωση στη βαθμολογία ίνωσης κατά Ishak παρουσιάστηκε στο 11% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Baraclude, έναντι 26% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με λαμιβουδίνη (εικόνα 11)[1,4].

Στις 48 εβδομάδες, 19% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Baraclude έναντι 1% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με λαμιβουδίνη είχαν μη ανιχνεύσιμο HBV DNA με προσδιορισμό PCR (<300 αντίγραφα/ml, p<0,0001) (εικόνα 12, πίνακας 7). Η μείωση του ιϊκού φορτίου για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Baraclude ήταν -5,11$\log_{10}$ αντίγραφα/ml, έναντι -0,48$\log_{10}$ αντίγραφα/ml για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με λαμιβουδίνη (p<0,0001). Ποσοστό 61% των ασθενών στην ομάδα θεραπείας με Baraclude, σε σύγκριση με 15% στην ομάδα θεραπείας με λαμιβουδίνη είχαν ALT <1,0xULN (p<0,0001). Τα ποσοστά ασθενών που επέτυχαν ορομετατροπή HBeAg ήταν 8% για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Baraclude και 3% για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με λαμιβουδίνη[1,4].

Οι αποκρίσεις των ασθενών με αρχικές βαθμολογίες ίνωσης κατά Knodell 4 (κίρρωση) ήταν συγκρίσιμες με τις συνολικές αποκρίσεις, σε όλα τα μέτρα έκβασης αποτελεσματικότητας[1].

Μεταξύ των 77 ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Baraclude και που συνέχισαν τη θεραπεία πέραν των 52 εβδομάδων (διάμεση διάρκεια 96 εβδομάδες), 40% των ασθενών είχαν μη ανιχνεύσιμο HBV DNA (<300 αντίγραφα/ml με PCR) και 81% είχαν ομαλοποίηση της ALT (<1xULN) στο τέλος της δοσολόγησης[1,7].

Η θεραπεία με Baraclude μέχρι και 96 εβδομάδες (n=141) είχε ως αποτέλεσμα αθροιστικά ποσοστά απόκρισης 30% για HBV DNA <300 αντίγραφα/ml με PCR και 85% για ομαλοποίηση της ALT (<1xULN)[1,7]. Ποσοστό 17% των ασθενών πέτυχαν ορομετατροπή του HBeAg[1].

ΠΙΝΑΚΑΣ 6. AI463-027: Ιολογικές και βιοχημικές απόκρισεις την εβδομάδα 48[1,3]

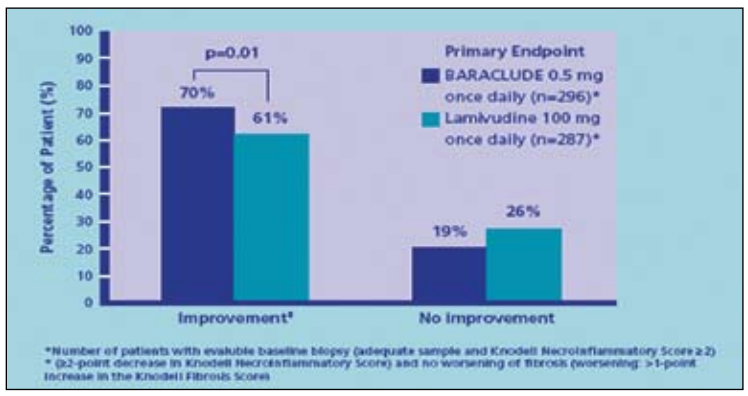
	Baraclude® (Εντεκαβίρη) 0,5 mg (n=325)	Λαμιβουδίνη 100 mg (n=313)	Τιμή P
HBV DNA			
<300 αντίγραφα/ml με προσδιορισμό PCR (%)	90	72	<0,001
Μείωση ιϊκού φορτίου ($\log_{10}$ αντίγραφα/ml)*	-5,04	-4,53	<0,001
Ομαλοποίηση της ALT			
≤1,0xULN (%)	78	71	0,045

*Προσδιορισμός Roche Cobas Amplicor PCR (LLOQ = 300 αντίγραφα/ml)

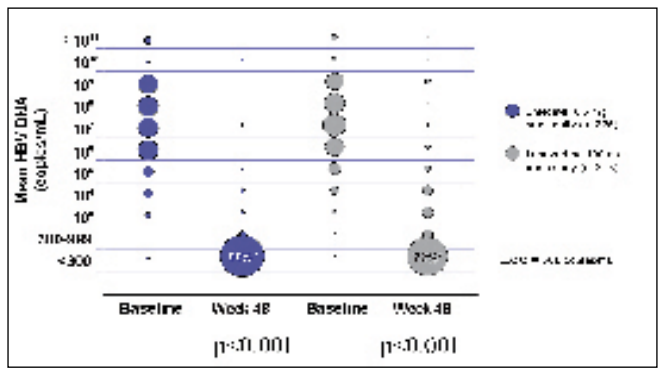
ΠΙΝΑΚΑΣ 7. AI463-026: Ιολογικές, βιοχημικές και ορολογικές απόκρισεις την εβδομάδα 48[1,4]

	Baraclude® (Εντεκαβίρη) 1 mg (n=141)	Λαμιβουδίνη 100mg (n=45)	Τιμή P
HBV DNA			
Μη ανιχνεύσιμο HBV DNA (<300 αντίγραφα/ml με PCR)* (%)	19	1	<0,0001
Μείωση ιϊκού φορτίου ($\log_{10}$ αντίγραφα/ml)*	-5,11	-0,48	<0,0001
Ομαλοποίηση της ALT			
≤1xULN (%)	61	15	<0,0001
Ορολογία			
Ορομετατροπή HBeAg (%)	8	3	0,06

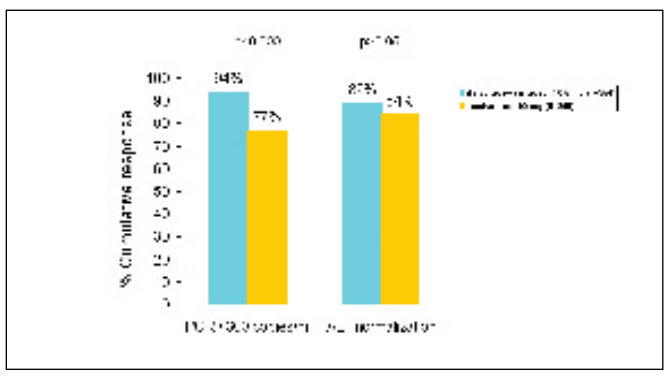
*Προσδιορισμός Roche Cobas Amplicor PCR (LLOQ = 300 αντίγραφα/ml)



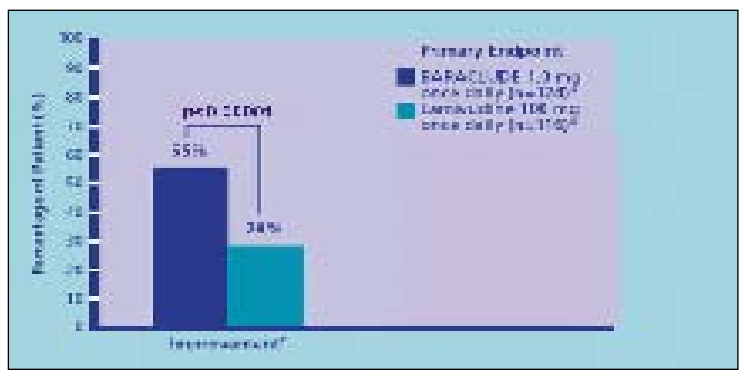
Εικόνα 7. AI463-027: Ιστολογική βελτίωση - αποτελέσματα την εβδομάδα 48[1,3].



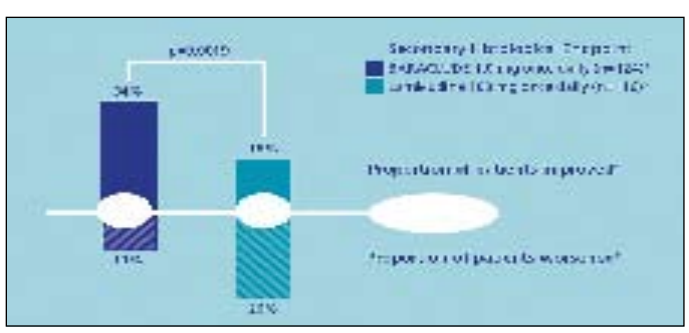
Εικόνα 8. AI463-027: Κατανομή ασθενών σύμφωνα με τα αποτελέσματα επιπέδου HBV DNA κατά την έναρξη και στην εβδομάδα 48[1,3].



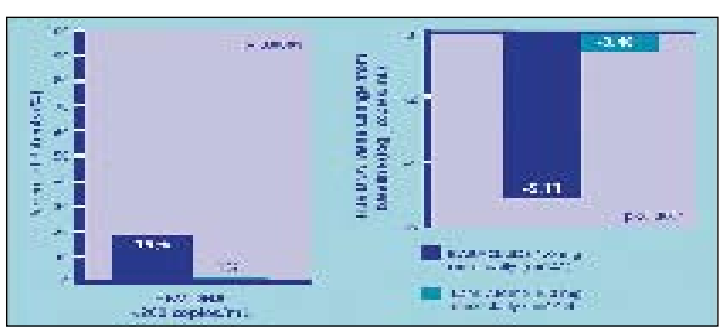
Εικόνα 9. AI463-027: Αθροιστικές αποκρίσεις μέχρι και 96 εβδομάδες θεραπείας[1,6].



Εικόνα 10. AI463-026: Ιστολογική βελτίωση - αποτελέσματα την εβδομάδα 48[1,4].



Εικόνα 11. AI463-026: Μεταβολή στη βαθμολογία ίνωσης κατά Ishak την εβδομάδα 48[1,4].



Εικόνα 12. AI463-026: Μείωση του HBV DNA - αποτελέσματα την εβδομάδα 48[1,4].

Παραπομπές

1. Baraclude® (Entecavir) - Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. June, 2006.
2. Chang TT, Gish R, de Man R et al. A comparison of Entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. N Engl J Med 2006; 354:1001–1010.
3. Lai CL, Shouval D Lok AS et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. N Engl J Med 2006; 354:1011–1020.
4. Sherman M, Yurdaydin C, Sollano J et al. Entecavir for treatment of lamivudine-refractory, HBeAg-positive chronic hepatitis B. Gastroenterology 2006; 130: 2039-2049.
5. Gish RG, Chang TT, de Man RA et al. Entecavir results in substantial virologic and biochemical improvement and HBeAg seroconversion through 96 weeks of treatment in HBeAg(+) chronic hepatitis B patients (study ETV-022). Hepatology 2005; 42(Suppl.1):267A[Abstract 181].
6. Shouval D, Akarca US, Hatzis G et al. Continued virologic and biochemical improvement through 96 weeks of Entecavir treatment in HBeAg(-) chronic hepatitis B patients (study ETV-027). J Hepatology 2006; 44(Suppl.2):S21[Abstract 45].
7. Yurdaydin C, Sollano J, Hadziyannis S et al. Entecavir results in continued virologic and biochemical improvement and HBeAg seroconversion through 96 weeks of treatment in lamivudine-refractory, HBeAg(+) chronic hepatitis B patients (ETV-026). J Hepatology 2006; 44(Suppl.2):S36[Abstract 80].

Η ασφάλεια χορήγησης της Εντεκαβίρης (Baraclude®)

Ανεπιθύμητες ενέργειες που εκδηλώθηκαν κατά τη θεραπεία

Η αξιολόγηση των ανεπιθύμητων ενεργειών βασίζεται σε τέσσερις κλινικές μελέτες, στις οποίες 1.720 ασθενείς με χρόνια λοίμωξη Ηπατίτιδας Β έλαβαν διπλά-τυφλή αγωγή με Baraclude 0,5mg/ημέρα (n=679), Baraclude 1mg/ημέρα (n=183) ή λαμιβουδίνη (n=858) μέχρι και 107 εβδομάδες. Τα προφίλ ανοχής του Baraclude και της λαμιβουδίνης, συμπεριλαμβανομένων και διαταραχών εργαστηριακών εξετάσεων, ήταν συγκρίσιμο σε αυτές τις μελέτες[1,2].

Οι πιο συνήθεις ανεπιθύμητες αντιδράσεις οποιασδήποτε βαρύτητας που είχαν τουλάχιστον μια πιθανή σχέση με το Baraclude ήταν κεφαλαλγία (9%), κόπωση (6%), ζάλη (4%) και ναυτία (3%)[1]. Για ασθενείς χωρίς προηγούμενη θεραπεία με νουκλεοσίδια, το προφίλ ανοχής βασίζεται σε έκθεση σε θεραπεία με Baraclude 0,5mg μια φορά την ημέρα για διάμεση διάρκεια 53 εβδομάδων. Για ασθενείς ανθεκτικούς στη λαμιβουδίνη, το προφίλ ανοχής βασίζεται σε έκθεση σε θεραπεία με Baraclude 1mg μια φορά την ημέρα για διάμεση διάρκεια 69 εβδομάδων[1].

Στον πίνακα 8 παρουσιάζονται ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας ασθενών HBeAg(+) και HBeAg(-) χωρίς προηγούμενη θεραπεία με νουκλεοσίδια.

Στον πίνακα 9 παρουσιάζονται ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας ασθενών ανθεκτικών στη λαμιβουδίνη. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που θεωρούνται τουλάχιστον ως πιθανά σχετιζόμενες με το Baraclude κατατάσσονται κατά οργανικό σύστημα. Η συχνότητα ορίζεται ως εξής: πολύ συνήθης (>1/10), συνήθης (>1/100, <1/10). Σε κάθε ομάδα συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

ΠΙΝΑΚΑΣ 8. Ανεπιθυμητες ενεργειες κατα οργανικο συστημα: ασθενεις χωρις προηγουμενη θεραπεια με νουκλεοσιδια (HBeAg(+) και HBeAg(-))[1]

Ψυχιατρικές διαταραχές	Συνήθεις: αϋπνία
Διαταραχές νευρικού συστήματος	Συνήθεις: κεφαλαλγία, ζάλη, υπνηλία
Γαστρεντερικές διαταραχές	Συνήθεις: έμετος, διάρροια, ναυτία, δυσπεψία
Γενικές διαταραχές και προβλήματα στο σημείο χορήγησης	Συνήθεις: κόπωση

Συνήθεις: >1/100, <1/10

Σε κάθε ομάδα συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

ΠΙΝΑΚΑΣ 9. Ανεπιθυμητες ενεργειες κατα κατηγορια οργανου/ συστηματος σωματος: ασθενεις ανθεκτικοι στη λαμιβουδινη[1]

Ψυχιατρικές διαταραχές	Συνήθεις: αϋπνία
Διαταραχές νευρικού συστήματος	Πολύ συνήθεις: κεφαλαλγία Συνήθεις: ζάλη, υπνηλία
Γαστρεντερικές διαταραχές	Συνήθεις: έμετος, διάρροια, ναυτία, δυσπεψία
Γενικές διαταραχές και προβλήματα στο σημείο χορήγησης	Συνήθεις: κόπωση

Πολύ συνήθεις: >1/10, Συνήθεις: >1/100, <1/10

Σε κάθε ομάδα συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

ΠΙΝΑΚΑΣ 10. Επιλεγμενες εργαστηριακες ανωμαλιες: ασθενεις χωρις προηγουμενη θεραπεια με νουκλεοσιδια (HBeAg(+) και HBeAg(-))[1,2]

Ανωμαλία εργαστηριακής εξέτασης	**Baraclude® (Εντεκαβίρη) 0,5mg**
ALT >10xULN και >2x αρχική τιμή	2%
ALT >3x αρχική τιμή	5%
ALT > 2x αρχική τιμή και ολική χολερυθρίνη >2xULN και >2x αρχική τιμή	< 1%
Αλβουμίνη <2,5g/dl	<1%
Αμυλάση >3x αρχική τιμή	2%
Λιπάση >3x αρχική τιμή	11%
Αιμοπετάλια <50.000/mm^3	<1%

ΠΙΝΑΚΑΣ 11. Επιλεγμενες εργαστηριακες ανωμαλιες: ασθενεις ανθεκτικοι στη λαμιβουδινη[1,2]

Ανωμαλία εργαστηριακής εξέτασης	**Baraclude® (Εντεκαβίρη) 0,5mg**
ALT >10x ULN και >2x αρχική τιμή	2%
ALT >3x αρχική τιμή	4%
ALT >2x αρχική τιμή και ολική χολερυθρίνη >2xULN και >2x αρχική τιμή	<1%
Αμυλάση >3x αρχική τιμή	2%
Λιπάση >3x αρχική τιμή	18%
Αιμοπετάλια <50.000/mm^3	<1%

ΠΙΝΑΚΑΣ 12. Εξαρσεις της ηπατιτιδας υπο θεραπεια[1,2]

	Χωρίς προηγούμενη θεραπεία με νουκλεοσίδια		**Ανθεκτικοί στη λαμιβουδίνη**	
	Baraclude® (Εντεκαβίρη) 0,5mg	Λαμιβουδίνη 100mg	Baraclude® (Εντεκαβίρη) 1mg	Λαμιβουδίνη 100mg
ALT >10xULN και >2x αρχική τιμή	2%	4%	2%	11%

ΠΙΝΑΚΑΣ 13. Εξαρσεις της ηπατιτιδας μετα απο διακοπη της θεραπειας[1]

	Χωρίς προηγούμενη θεραπεία με νουκλεοσίδια		**Ανθεκτικοί στη λαμιβουδίνη**	
	Baraclude® (Εντεκαβίρη) 0,5mg	Λαμιβουδίνη 100mg	Baraclude® (Εντεκαβίρη) 1mg	Λαμιβουδίνη 100mg
ALT >10xULN και >2x τιμή αναφοράς	6%	10%	11%	0*

*Τιμή αναφοράς: η ελάχιστη κατά την έναρξη ή η τελευταία μέτρηση στο τέλος της δοσολόγησης

Διαταραχές εργαστηριακών εξετάσεων

Οι συχνότητες συγκεκριμένων διαταραχών εργαστηριακών εξετάσεων που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Baraclude παρουσιάζονται στον πίνακα 10 (ασθενείς χωρίς προηγούμενη θεραπεία με νουκλεοσίδια) και στον πίνακα 11 (ασθενείς ανθεκτικοί στη λαμιβουδίνη).

Εξάρσεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας

Σε μελέτες με ασθενείς χωρίς προηγούμενη θεραπεία με νουκλεοσίδια, αυξήσεις της ALT υπό θεραπεία >10xULN και >2x αρχική τιμή παρουσιάσθηκαν στο 2% των ασθενών που έλαβαν Baraclude, έναντι 4% των ασθενών που έλαβαν λαμιβουδίνη. Σε μελέτες με ανθεκτικούς στη λαμιβουδίνη ασθενείς, αυξήσεις της ALT υπό θεραπεία >10xULN και >2x αρχική τιμή παρουσιάσθηκαν στο 2% των ασθενών που έλαβαν Baraclude, έναντι 11% των ασθενών που έλαβαν λαμιβουδίνη (πίνακας 12)[1,2].

Μεταξύ των ασθενών που έλαβαν Baraclude, οι αυξήσεις της ALT υπό θεραπεία είχαν διάμεσο χρόνο έναρξης 4–5 εβδομάδες, γενικά υποχώρησαν στη συνέχεια της θεραπείας και, στις περισσότερες περιπτώσεις, σχετίσθηκαν με μια μείωση >2 $\log_{10}$ αντίγραφα/ml του ιϊκού φορτίου που προηγήθηκε ή συνέπεσε με την αύξηση της ALT. Συνιστάται περιοδική παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας[1].

Εξάρσεις μετά από τη διακοπή της θεραπείας

Οξείες εξάρσεις ηπατίτιδας έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που διέκοψαν τη θεραπεία για την Ηπατίτιδα Β, περιλαμβανομένης και της θεραπείας με Baraclude. Στον πίνακα 13 παρουσιάζονται οι συχνότητες εξάρσεων της ηπατίτιδας κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης μετά από τη θεραπεία, σε ασθενείς χωρίς προηγούμενη θεραπεία με νουκλεοσίδια και ασθενείς ανθεκτικούς στη λαμιβουδίνη.

Για ασθενείς υπό θεραπεία με Baraclude, χωρίς προηγούμενη θεραπεία με νουκλεοσίδια, οι αυξήσεις της ALT είχαν διάμεσο χρόνο έναρξης 23–24 εβδομάδες και το 86% (24/28) των αυξήσεων της ALT εμφανίσθηκε σε ασθενείς HBeAg(-). Μεταξύ των ανθεκτικών στη λαμιβουδίνη ασθενών, μόνο περιορισμένοι αριθμοί ασθενών παρακολουθήθηκαν μετά τη θεραπεία[1].

Στις κλινικές μελέτες, η θεραπεία με Baraclude διακόπηκε εάν οι ασθενείς πετύχαιναν μια προκαθορισμένη απόκριση. Εάν η θεραπεία διακοπεί ανεξάρτητα από την απόκριση στη θεραπεία, το ποσοστό αυξήσεων της ALT μετά τη θεραπεία μπορεί να είναι μεγαλύτερο[1].

Θεραπεία πέρα από τις 48 εβδομάδες

Τόσο σε ασθενείς χωρίς προηγούμενη θεραπεία με νουκλεοσίδια όσο και σε ασθενείς ανθεκτικούς στη λαμιβουδίνη, με συνεχιζόμενη θεραπεία με Baraclude πέραν των 48 εβδομάδων, δεν παρατηρήθηκε καμία μεταβολή στο προφίλ ανοχής[1].

Η βέλτιστη διάρκεια της θεραπείας με το Baraclude είναι άγνωστη. Η διάρκεια της θεραπείας επί ενδείξεων,πρέπει να λαμβάνει υπόψη τα ακόλουθα[1]:

- Σε ασθενείς HBeAg(+), η θεραπεία πρέπει να χορηγείται τουλάχιστον μέχρι την ορομετατροπή του HBe (απώλεια HBeAg και απώλεια HBV DNA, με ανίχνευση αντι-HBe σε δύο διαδοχικά δείγματα ορού με απόσταση τουλάχιστον 3-6 μηνών) ή έως την ορομετατροπή του HBs ή μέχρι την απώλεια της αποτελεσματικότητας.
- Σε ασθενείς HBeAg(-), η θεραπεία πρέπει να χορηγείται τουλάχιστον μέχρι την ορομετατροπή του HBs ή μέχρι την απώλεια της αποτελεσματικότητας. Όταν η θεραπεία παρατείνεται για περισσότερο από 2 έτη, συνιστάται τακτική επαναξιολόγηση για να επιβεβαιώνεται ότι η συνεχιζόμενη θεραπεία εξακολουθεί να είναι η βέλτιστη για τον ασθενή.

Παραπομπές

1. Baraclude® (Entecavir) - Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. June, 2006.
2. Manns MP, Raptopoulou-Gigi M, Sollano J et al. Entecavir is well tolerated for the treatment of nucleoside-naive and lamivudine-refractory chronic hepatitis B viral infection: phase II/III safety results. J Hepatol 2005; 42(Suppl.2):185, Abstract 511.

IG