

Ny behandling af kronisk hepatitis B

Reservelæge Ellen Sloth Andersen & afdelingslæge Nina M. Weis

Hvidovre Hospital, Infektionsmedicinsk Afdeling

Hepatitis B-virus (HBV) er et dobbeltstrenget DNA-virus, der er omgivet af en ydre kappe og tilhører familien af hepadnaviridae. Virus koder for overfladeantigenet HBsAg i den ydre kappe, kerneantigenet HBcAg og matrixantigenet HBeAg [1].

WHO skønner, at ca. 350 mio. personer globalt er smittet med kronisk HBV. Prævalensen er højest i Afrika, Asien og Sydamerika [2]. I Danmark estimerer Sundhedsstyrelsen, at ca. 15.000 personer er inficeret med HBV med den højeste prævalens blandt indvandrere fra områder med høj endemisk forekomst, intravenøse stofmisbrugere og homoseksuelle mænd.

Smitte overføres parenteralt ved blod til blod-kontakt, f.eks. ved transfusion med ikkecreenet blod og fælles brug af kanyler, perinatalt, seksuelt eller horisontalt i barnealderen [2, 3]. Risikoen for udvikling af kronisk hepatitis B i forbindelse med eksposition for virus reduceres omvendt proportionalt med alder. Således er risikoen for nyfødte 90%, for børn <5 år 25-30% og for voksne <5% [3]. Kronisk HBV kan medføre leverfibrose, cirrose og hepatocellulært karcinom (HCC) [2, 3].

Diagnostik

Kronisk hepatitis B påvises ved gentagen positiv HBsAg i >6 måneder [3]. I den initiale fase af kronisk hepatitis B kan man finde højt serum HBV-DNA-niveau og tilstedeværelse af HBeAg. Hovedparten, men ikke alle, vil spontant serokonvertere fra HBeAg og udvikle anti-HBe, og HBV-DNA-niveauet vil falde. Alanin-amino-transferase (ALAT) vil normaliseres, og leverinflammationen bedres [2, 3].

Behandlingsmål

Ved behandling for kronisk hepatitis B opnås der sjældent eradikation af virus (serokonversion af HBsAg til anti-HBs). I stedet behandles der vedvarende med det formål at bringe patienten fra et aktivt stadie til den inaktive tilstand af infektionen og dermed undgå progression og udvikling af cirrose og HCC. Ved ophør af behandling ses der ofte såkaldt *rebound* af infektionen [2].

Monitorering af behandling

Vurdering af effekt af behandling baseres på biokemisk, histologisk og virologisk respons. Biokemisk respons vurderes ud fra normalisering af ALAT, hvilket kan være problematisk, idet ALAT i nogle tilfælde fortsat er forhøjede på trods af virologisk og histologisk vurderet succesfuld behandling [1].

Histologisk respons vurderes ved leverbiopsi, ofte på baggrund af fald i score på et af flere forskellige scoringssystemer for udvikling af inflammation og fibrose. I Danmark anvendes i vid udstrækning et modificeret Metavir-scoringssystem [1, 4].

Virologisk respons vurderes enten ved serokonversion fra HBeAg til anti-HBe for HBeAg-positive patienter eller for HBeAg-negative patienter ved fald i HBV-DNA [1].

Præparater til behandling af kronisk hepatitis B

Hovedparten af præparaterne til behandling af kronisk hepatitis B er nukleos(t)idanaloger, som supprimerer virusreplikationen: lamivudin (LAM), adefovir dipivoxil (ADF) og entecavir (ENT). I enkelte tilfælde forudbehandles HBeAg-positive patienter med pegyleret α -interferon, primært med det formål at opnå serokonversion fra HBeAg til anti-HBe [2, 3].

Den hyppigst anvendte nukleosidanalogue har hidtil været tablet lamivudin, som blokerer revers transkriptase og hæmmer DNA-syntesen. Præparatet er veltålt og billigt, men der udvikles resistens hos 14-32% efter et års behandling og hos 70% efter fire års behandling [2, 3].

Adefovir dipivoxil er en oral nukleotid, som hæmmer revers transkriptase og DNA-polymerase. Præparatet tillægges ofte LAM-behandling ved resistensudvikling over for dette præparat. Der udvikles nefrotoksicitet hos 3% af de patienter, som er behandlet med ADF i 4-5 år, mens resistensudvikling kun ses hos 29% efter fem år [2, 3].

Entecavir er en nyere nukleosidanalogue, der hæmmer HBV-polymerase. Præparatet har i flere undersøgelser vist bedre

Faktaboks

Globalt er 350 mio. personer smittet med hepatitis B.

Kronisk hepatitis B diagnosticeres ved gentagen positiv HBsAg i > 6 måneder.

Medicinsk behandling eradikerer sjældent virus, men kan bringe infektionen til inaktiv tilstand.

Traditionelt behandles der med nukleosidanaloger (f.eks. lamivudin).

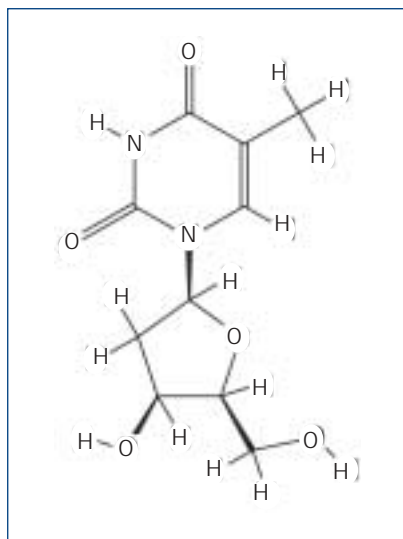
Telbivudin (β -L-2'-deoxythymidin) er nu godkendt til behandling af kronisk hepatitis B.

Telbivudin er mere potent end lamivudin og har langsommere resistensudvikling.

Effekt af kombinationsterapi er ikke påvist.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Figur 1. Telbivudins struktur [5].



viralt respons end LAM og ser ud til at have lav resistensudvikling. ENT er veltålt af patienterne [2].

Telbivudin

Telbivudin (TBV) (β -L-2'-deoxythymidin), som er en peroral L-nukleosid (Figur 1) med aktivitet rettet mod HBV-DNA-polymerase, blev godkendt i Danmark i oktober 2007 til behandling af kronisk hepatitis B hos voksne patienter med kompenseret leversygdom og aktiv virusreplikation, vedvarende forhøjede niveauer af ALAT og histologiske tegn på inflammation/fibrose [6].

Efter intracellulær fosforylering inkorporeres telbivudin trifosfatet som en falsk byggesten i viralt DNA og hæmmer herved den virale replikation. Den antivirale effekt er specifik for HBV, specielt er der ikke påvist in vitro-aktivitet over for hiv. TBV har lav toksicitet og mutagenitet. Anbefalet dosis er 600 mg peroral \times 1 dagligt. TBV's absorption ser ikke ud til at blive påvirket af samtidig fødeindtagelse. Maksimal plasmakoncentration opnås gennemsnitligt efter tre timer. Ligevægtstilstand findes efter 5-7 dage. Elimination sker primært uomdannet via nyrerne. Justering af dosisintervallet anbefales hos patienter med kreatinin-clearance på < 50 ml/min. Der er

ingen farmakokinetiske køns- eller racerelaterede forskelle. Der er ikke udført undersøgelser med pædiatriske, ældre, gravide eller ammende forsøgspersoner [6].

Telbivudin i kliniske studier

Lai *et al* påviste i et fase I-forsøg med 43 HBeAg-positive patienter, som i fire uger blev behandlet med 0 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 400 mg eller 800 mg TBV, at HBV-DNA reduceredes 99,9%, svarende til 3,63-3,75 \log_{10} proportionalt med stigende koncentrationer af TBV indtil dosering med 400-800 mg. Effekten af 800 mg daglig dosering var 0,3 \log_{10} højere end den antivirale effekt af 400 mg dagligt, men da 600 mg dagligt antoges at have næsten den tilsvarende antivirale effekt som 800 mg daglig dosering, blev denne dosis foretrukket grundet en mere acceptabel tabletstørrelse. TBV var veltålt af testpersonerne [7].

I et fase II, randomiseret, dobbeltblindet, multicenterstudium blev 104 HBeAg-positive patienter randomiseret til en af fem grupper, som i 52 uger fik enten TBV 400 mg dagligt, TBV 600 mg dagligt, TBV 400 mg/LAM 100 mg dagligt, TBV 600 mg/LAM 100 mg dagligt eller LAM 100 mg dagligt. Patienter, som blev behandlet med TBV med eller uden LAM, opnåede signifikant bedre virologisk respons med reduktion af HBV-DNA min. $> 6 \log_{10}$ kopier/ml end dem, som blev behandlet med LAM alene, hvor patienterne opnåede reduktion af HBV-DNA med 4,66 \log_{10} kopier/ml. 86% af de patienter, som fik TBV, havde normaliseret ALAT efter 52 uger versus 63% af dem, som fik LAM alene. Der var ingen fordel ved kombinationsterapi med TBV/LAM frem for TBV-monoterapi [8].

GLOBE-studiet er et fase III-studium med 1.367 nukleosid-naive, overvejende asiatiske patienter, der havde kompenseret kronisk hepatitis B og blev randomiseret til LAM 100 mg dagligt eller TBV 600 mg dagligt i 104 uger. Patienterne var stratificerede for HBeAg-status; 921 patienter var HBeAg-positive og 446 HBeAg-negative. Efter 104 ugers behandling var TBV superior til LAM med bedre primært effektmål (terapeutisk respons, HBV-DNA $< 5 \log_{10}$ kopier/ml, tab af HBeAg og normalisering af ALAT) og for alle direkte mål af antiviral effekt for både HBeAg-positive og HBeAg-negative patienter (Tabel 1). Behandlingssvigt sås signifikant hyppigere for LAM

Tabel 1. Virologisk, biokemisk og histologisk respons ved uge 104 i GLOBE-studiet [9].

| | HBeAg-positive personer (n = 921) | | HBeAg-negative personer (n = 446) | |
|---|-----------------------------------|----------------|-----------------------------------|----------------|
| | TBV-behandling | LAM-behandling | TBV-behandling | LAM-behandling |
| Antal behandlede | 458 | 463 | 222 | 224 |
| Gennemsnitligt \log_{10} HBV-DNA-fald | -5,7 | -4,4 | -5,0 | -4,2 |
| ALAT-normalisering, % | 67 | 61 | 75 | 67 |
| HBeAg-tab, % | 34 | 29 | - | - |
| HBeAg-serokonversion, % | 29 | 24 | - | - |
| Primær behandlingssvigt, % | 4 | 12 | 0 | 1 |

TBV = telbivudin; LAM = lamivudin; HBV = hepatitis B-virus; ALAT = alanin-amino-transferase.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

end for TBV i begge grupper (HBeAg-positive og HBeAg-negative) [9].

Chan *et al* randomiserede 135 asiatiske, HBeAg-positive, nukleosidnaive patienter til at få enten TBV eller ADF. Efter 24 ugers behandling var HBV-DNA reduceret med $-6,30 \log_{10}$ kopier/ml for TBV vs. $-4,97 \log_{10}$ kopier/ml for ADF, forskel $-1,33 \log_{10}$ kopier/ml (95% konfidensinterval: $-1,99$ til $-0,66 \log_{10}$ kopier/ml; $p < 0,001$) [10].

Resistensudvikling mod telbivudin

Præliminære data viser, at den kumulative incidens af TBV-resistens ved to års behandling er ca. 22% for HBeAg-positive patienter og 9% for HBeAg-negative patienter, hvilket er højere end den kumulative resistens for f.eks. ENT, som er $<1\%$ ved fire års behandling. Primære mutationer er de samme, som udvikles ved LAM-resistens: rtM204I, alene eller i kombination med rtL180V, hvilket begrænser anvendeligheden af TBV som monoterapi og hos patienter med LAM-resistens [3].

Bivirkninger og forsigtighedsregler

Almindelige bivirkninger ved præparatet er influenzalignende symptomer, svimmelhed, træthed, kvalme, mavesmerter, diare, forhøjet plasmalipase og -amylase, forhøjet kreatinkinase, hoste, hovedpine og udslæt, som hver især ses hos 1-10% af patienterne. Sjældnere bivirkninger er artralgi, myopati og myalgi, som forekommer hos 0,1-1%. Generelt er telbivudin dog veltoleret og ser ikke ud til at være forbundet med alvorlige bivirkninger [6, 8]. Dog har Novartis, som markedsfører Sebivo i Danmark, i februar 2008 meddelt, at der er konstateret perifer neuropati hos 0,3% af patienter behandlet med telbivudin i et fase III-studium.

Ud fra kendskabet til bivirkninger og måling af behandlingseffekten bør der tages blodprøver (til bestemmelse af HBV-DNA, HBsAg, HBeAg, anti-HBe, ALAT, bilirubin, amylase, lipider, albumin, urat, kreatinin og elektrolytter) løbende under behandlingen. Der bør udvises forsigtighed hos patienter med svær cirrose på grund af risiko for hepatitis-eksacerbation. Efter ophør med behandling skal der efterfølgende kontrolleres ALAT i mindst seks måneder på grund af risiko for eksacerbation [6].

Pris

Prisen (Apotekernes indkøbspris) for et års forbrug af TBV doseret a 600 mg dagligt er ca. 50.000 kr.

Konklusion og fremtidige perspektiver

Anvendeligheden af TBV er undersøgt for patienter, der havde kronisk hepatitis B, og som ikke tidligere havde været behandlet med nukleosidanaloger, og ved behandling i op til 104 uger er TBV vist at være LAM overlegen med hensyn til antiviral effekt. Grundet krydsresistens mellem LAM og TBV begrænses anvendeligheden af TBV som monoterapi.

Kombinationsterapi har vist sig at være effektiv ved behandling af hiv og er under afprøvning for hepatitis C. Man kan ved kombinationsterapi af hepatitis B gøre sig tilsvarende forhåbninger om additiv eller synergistisk effekt med samtidig reduktion af resistensudvikling. Der er i øjeblikket endnu ikke påvist at være fordele ved kombinationsbehandling med TBV til behandling af HBV.

ENT kommer fremover sandsynligvis til at spille en stor rolle i behandlingen af HBV. Præparatet har bedre viralt respons end LAM og mindre resistensudvikling. ENT kan benyttes både til behandlingsnaive og LAM-resistente patienter.

To nye præparater, emtricitabine og tenofovir, er for tiden under afprøvning i fase III-studier til behandling af kronisk hepatitis B, men endnu er kun få data publiceret. De foreløbige data ser lovende ud for især tenofovir, som allerede er godkendt til behandling af hiv.

Korrespondance: *Ellen Sloth Andersen*, Infektionsmedicinsk Afdeling 144, Hvidovre Hospital, DK-2650 Hvidovre. E-mail: ellensloth@hotmail.com

Antaget: 15. februar 2008

Interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. Hoofnagle JH, Doo E, Liang J *et al*. Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop. *Hepatology* 2007;45:1056-75.
2. Wong J, Pomfret T. Pharmacologic management of chronic hepatitis B. *Formulary* 2007;42:429-38.
3. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:507-39.
4. Vyberg M. Dansk standard for rapportering af kronisk hepatitis B og C for Dansk Selskab for Patologi. www.patobank.dk/Snomed/Hepatitisklassifikation.pdf (april 2008).
5. www.pharma.us.novartis.com/product/pi/pdf/tyzeka.pdf (april 2008).
6. www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/sebivo/H-713-PI-da.pdf (april 2008).
7. Lai CL, Lim SG, Brown NA *et al*. A dose-finding study of once-daily oral telbivudine in HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2004;40:719-26.
8. Lai CL, Leung N, Teo E-K *et al*. A 1 year trial of telbivudine, lamivudine, and the combination in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterol* 2005;129:528-36.
9. Lai CL, Gane E, Liaw YF. Two-year results from the Globe trial in patients with hepatitis B: greater clinical and antiviral efficacy for telbivudine (LdT) vs lamivudine. (abstract 91). *Hepatology* 2006;44:222A.
10. Chan HLY, Heathcote J, Marcellin P *et al*. Treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis with Telbivudine or Adefovir. *Ann Intern Med* 2007;147:745-54.