

PRACA POGLĄDOWA

MIEJSCE ALAFENAMIDU TENOFOWIRU (TAF) W LECZENIU ZAKAŻEŃ HBV

THE ROLE OF TENOFOVIR ALAFENAMIDE (TAF) IN TREATMENT OF HBV INFECTION

✉ JERZY JAROSZEWICZ

Katedra i Oddział Kliniczny Chorób Zakaźnych i Hepatologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach



Jerzy Jaroszewicz
Katedra i Oddział Kliniczny Chorób
Zakaźnych i Hepatologii
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
Al. Legionów 49,
41-902 Bytom
Tel.: 32 281 92 41 wew. 253
Fax: 32 281 92 45
j.jaroszewicz@sum.edu.pl

Wpłynęło: 30.04.2018
Zaakceptowano: 23.05.2018
Opublikowano on-line: 30.05.2018

Cytowanie: Jaroszewicz J, Miejsce alafenamidu tenofowiru (TAF) w leczeniu zakażeń HBV. Zakażenia XXI wieku. 2018;1(2):67-72. doi: 10.31350/zakazenia/2018/2/ZZ2018013

Copyright by MAVIPURO Polska Sp. z o.o., Warszawa, 2018. Wszystkie prawa zastrzeżone. Żadna część niniejszej publikacji nie może być powielana i rozpowszechniana w jakiegokolwiek formie i w jakikolwiek sposób bez zgody wydawcy.

STRESZCZENIE:

Alafenamid tenofowiru (TAF) jest niedawno zarejestrowanym prolekiem dwufosforanu tenofowiru, analogu nukleotydowego powodującego zatrzymanie transkrypcji DNAHBV (z ang. chain termination). Głównymi zaletami tego preparatu jest znacznie niższe stężenie surowicze postaci aktywnej dwufosforanu tenofowiru po podaniu dostnym wynikające z większej stabilności i okresu półtrwania TAF. Efekt ten w połączeniu z przyspieszonym transportem do komórki wątrobowej zdecydowanie poprawia profil bezpieczeństwa leku. Przewaga bezpieczeństwa alafenamidu tenofowiru przy porównywalnej skuteczności do aktualnie stosowanego fumaranu tenofowiru jest szczególnie widoczna w leczeniu osób starszych, z przewlekłymi schorzeniami zapalnymi oraz metabolicznymi (cukrzyca, choroba nerek, osteoporoza) oraz u chorych stosujących liczne preparaty dodatkowe mogące wpływać na postęp wyżej wymienionych chorób. Niniejsza praca ukazuje doniesienia przedkliniczne oraz kliniczne dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa TAF, jak również przedstawia jego miejsce we współczesnym leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu B.

SŁOWA KLUCZOWE: alafenamid tenofowiru, dwufosforan tenofowiru, HBV, przewlekłe zapalenie wątroby typu B

ABSTRACT:

Tenofovir alafenamide (TAF) is a newly registered prodrug derivative of tenofovir diphosphate, a nucleotide analog acting by inhibiting HBV DNA transcription (by a mechanism called chain termination). Main advantages include significantly lower serum concentration of the active form of tenofovir diphosphate after oral administration, resulting from greater stability and half-life of TAF. This effect, combined with accelerated hepatocyte uptake strongly improves drug's safety profile. Being safer with similar efficacy to currently used tenofovir fumarate, the advantage of tenofovir alafenamide is particularly significant in elderly patients or those with concomitant inflammatory or metabolic disorders (diabetes, kidney disease, osteoporosis), as well as in patients receiving many other medications potentially affecting the course of the diseases mentioned. In this study, we summarized preclinical and clinical reports on the efficacy and safety of TAF as well as its role in modern treatment of chronic hepatitis B.

KEY WORDS: tenofovir alafenamide, tenofovir diphosphate, HBV, chronic hepatitis B

WPROWADZENIE

Aktualne leczenie przewlekłego zapalenia wątroby typu B (PZW-B) obejmuje dwie strategie: długotrwałą supresję replikacji przy użyciu inhibitorów polimerazy HBV lub 12-miesięczne stosowanie interferonu pegylowanego alfa z wykorzystaniem jego działania przeciwwirusowego i immunomodulacyjnego [1]. W ostatnich latach stosowanie analogów nukleoz(t)ydowych (AN) jest podstawą leczenia zakażeń HBV. Wynika to przede wszystkim z licznych doniesień wskazujących, że uzyskanie i utrzymanie pełnej supresji replikacji HBV w perspektywie długoterminowej prowadzi nie tylko do normalizacji aktywności ALT, ale przede wszystkim do regresji włóknienia wątrobowego oraz zmniejszenia ryzyka raka wątrobowokomórkowego [2–3]. Dotyczy to również, a może nawet przede wszystkim, chorych z rozpoznaniem marskości wątroby. Obserwacje obejmujące 5-letnie leczenie fumaranem tenofowiru (TDF) wskazują, że u ponad 74% chorych z histopatologicznym rozpoznaniem marskości wątroby w okresie jej wydolności dochodzi do regresji włóknienia [4]. Prowadzi to do osiągnięcia nadrzędnych celów terapii anty-HBV w postaci poprawy jakości oraz długości życia. Należy jednak podkreślić, że nie u wszystkich chorych marskość wątroby jest odwracalna i zależy przede wszystkim od zaawansowania choroby (składu tkanki łącznej, obecności i zaawansowania nadciśnienia wrotnego itp.). Podobnie jest z redukcją ryzyka raka wątrobowokomórkowego. Długotrwałe leczenie supresyjne jest w stanie 3–5-krotnie zmniejszyć to ryzyko, ale nie zupełnie wyeliminować [5]. Wynika to przede wszystkim ze złożonej etiologii choroby wątroby, w przypadku której zwykle mamy do czynienia z nakładaniem się czynników sprawczych uszkodzenia wątroby wynikającym z zakażenia HBV oraz toksycznego działania alkoholu (HBV-ALD) i/lub zaburzeń metabolicznych (HBV-NAFLD). Zmniejszenie oddziaływania jednego z czynników (HBV) tylko częściowo zapobiega wystąpieniu HCC. Warto jest również podkreślić, że HBV jako wirus charakteryzujący się zdolnością integracji DNA wirusowego z tym gospodarza może wiązać się z podwyższonym ryzykiem HCC nawet u chorych po utracie HBsAg i serokonwersji do anty-HBs [6].

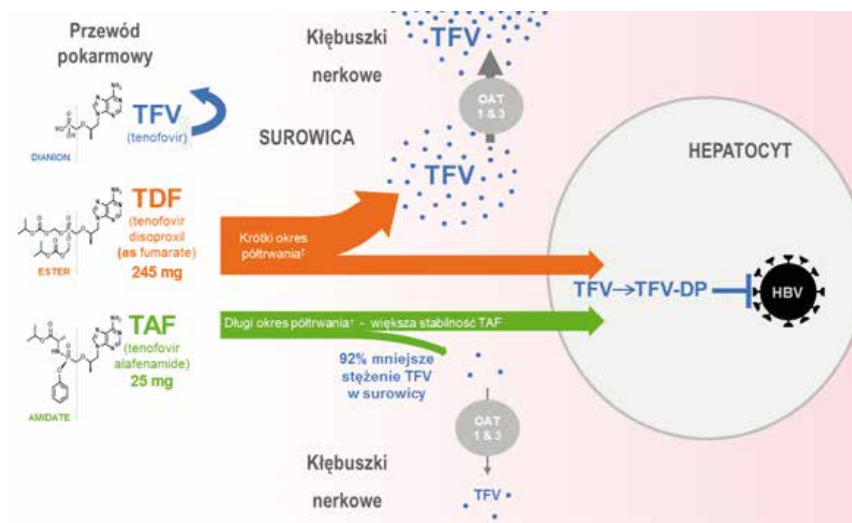
Kluczową zaletą stosowania analogów nukleoz(t)ydowych jest wysoka skuteczność w hamowaniu replikacji HBV. W badaniach rejestracyjnych fumaranu tenofowiru (TDF) DNA HBV poniżej poziomu detekcji po 48 tygodniach leczenia obserwowano u 76% chorych z dodatnim HBeAg i 93% bez antygenu HBe [7]. Przy czym w przypadku stosowania TDF lub ETV, a więc aktualnie rekomendowanych analogów, problem lekooporności schodzi na dalszy plan z uwagi na wysoką barierę genetyczną tych leków w terapii pierwszorazowej. Z drugiej strony mechanizm działania analogów nukleoz(t)ydowych, czyli hamowanie aktywności polimerazy HBV, nie obejmuje wpływu na syntezę oraz stężenie

w surowicy antygenów wirusa (HBsAg, HBeAg). Powoduje to, że leki te są wysoce skuteczne w szybkiej redukcji DNA HBV, ale optymalny punkt docelowy leczenia, czyli utrata HBsAg, występuje bardzo rzadko. Szacuje się, że szanse na utratę HBsAg nie przekraczają 1% chorych na rok terapii, co powoduje, że leczenie takie musi być prowadzone przez kilkanaście – kilkadziesiąt lat, a u chorych z marskością wątroby dożywotnio. Jedynym pewnym punktem docelowym, przy którym istnieje możliwość zakończenia podawania AN, jest utrata HBsAg, optymalnie z dokonaną i stabilną (>6 miesięcy) serokonwersją do anty-HBs [1]. Tak długie stosowanie leku wymaga wysokiego profilu bezpieczeństwa, a nawet rzadkie działania niepożądane mogą być w perspektywie długoterminowej istotne.

W ostatnich latach zwraca się uwagę na potencjalną nefrotoksyczność oraz niekorzystny wpływ na gęstość mineralną kości (BMD) długotrwałego stosowania TDF. Dotyczy to przede wszystkim osób starszych, z przewlekłą indukcją stanu zapalnego (np. HIV), otrzymujących leczenie immunosupresyjne czy z wyjściową chorobą nerek lub osteopenią/osteoporozą [9]. W oczekiwaniu na nowe leki stwarzające możliwość pełnej eliminacji HBV z ustroju, a więc wyleczenia, skupiono się na poprawie bezpieczeństwa aktualnych terapii. Takim lekiem jest niedawno zarejestrowany w Stanach Zjednoczonych (FDA – październik 2016) oraz Unii Europejskiej (EMA: styczeń 2017) alafenamid tenofowiru (TAF). Głównymi zaletami tego preparatu jest znacznie niższe stężenie surowicze tenofowiru wynikające z większej stabilności i okresu półtrwania TAF, co w połączeniu z efektywnym transportem do komórki wątrobowej zdecydowanie poprawia profil bezpieczeństwa leku.

BADANIA PRZEDKLINICZNE ORAZ FARMAKOKINETYKA TAF

Alafenamid tenofowiru (TAF) jest prolekiem dwufosforanu tenofowiru (TFV-DP), analogu nukleotyduowego powodującego zatrzymanie transkrypcji DNA (z ang. chain-termination). Jak wspomniano wyżej, główną przewagą TAF nad TDF jest korzystny profil farmakokinetyczny (rycina 1). TAF w dawce 25 mg w porównaniu z TDF 300 mg osiąga o 92% niższe stężenie aktywnego metabolitu w surowicy (średnie AUC stężenia/czas 171,1 vs 2267,5 ng · h/ml) [10]. Z drugiej strony notuje się istotnie ponad 2-krotnie wyższe stężenia TFV-DP w hepatocytach po podaniu TAF *in vitro* w modelach doświadczalnych ludzkich hepatocytów oraz zwierzęcych. Można więc w dużym uproszczeniu stwierdzić, że zasadnicza aktywacja TAF odbywa się wewnątrzkomórkowo, TDF zaś w surowicy. Ma to kluczowe znaczenie w ograniczaniu toksyczności formy aktywnej TFV-DP wobec nerek i kości.



Ryc. 1. Metabolizm TAF vs TDF w surowicy krwi. Na podstawie [10].

Po podaniu doustnym (raz na dobę) TAF jest dostarczany do hepatocytu na drodze dyfuzji biernej oraz za pośrednictwem transporterów OATP1B1 oraz OATP1B3. Wewnątrzkomórkowo TAF jest hydrolizowany przez karboksylesterazę-1 do monofosforanu tenofowiru, następnie zaś fosforylowany do dwufosforanu tenofowiru, który jako „fałszywy” nukleotyd po wbudowaniu do łańcucha DNA HBV hamuje dalszą replikację [11]. Warto podkreślić, że efekt ten jest obserwowany nie tylko w stosunku do DNA HBV, lecz również RNA HIV. TAF jest metabolizowany do formy aktywnej nie tylko w hepatocytach, lecz również w jednojądrzastych komórkach krwi obwodowej (PBMC) oraz makrofagach.

W badaniach *in vitro* TAF był skuteczny wobec wszystkich genotypów HBV (od A do H) ze stężeniami EC50 od 34,7 do 134,4 nmol/l. Co więcej, stwierdzono jego aktywność wobec wszystkich wariantów HBV opornych na lamiwudynę i enetkawir oraz 4 z 5 na adefowir. Jeden z izolatów HBV wykazujących oporność na adefowir (podwójna mutacja rtA181V + rtN236T) wykazywał 3,7-krotnie niższą wrażliwość TAF [12]. Co ważne, podobnie jak w przypadku TDF nie stwierdzono dotychczas wariantów HBV lekoopornych na TAF w warunkach *in vivo* u chorych z PZW-B.

Z istotnych z punktu widzenia praktycznego właściwości farmakokinetycznych należy wymienić znacznie dłuższy czas półtrwania TAF vs TDF (0,51 vs 32,37h). TAF jedynie w stopniu minimalnym w postaci niezmetabolizowanej jest wydzielany przez nerki (<1%). Co ważne, TAF nie wchodzi również w interakcję z nerkowymi przekaźnikami OAT1 oraz OAT3, co ogranicza jego potencjał nefrotoksyczny [13].

Stwierdzono również brak wpływu na jego metabolizm takich czynników, jak wiek, płeć, rasa czy też upośledzenie funkcji wątroby. Nie zaobserwowano również istotnych odchyleń w stężeniu leku po podaniu 25 mg/dobę u chorych z zaburzoną czynnością nerek oraz klirensiem kreatyniny ≥ 15 ml/min oraz u chorych hemodializowanych. Po podaniu

doustnym na czczo szczytowe stężenie TAF w surowicy jest osiągnięte po około 30 minutach u chorych z PZW-B, tłuste posiłki zaś zwiększają jego stężenie o około 65%. Zgodnie z charakterystyką TAF (Vemlidy) tabletki należy przyjmować z posiłkiem [14]. Lek jest dopuszczony do stosowania u dorosłych i młodzieży (>12 r.ż. i masie ciała ≥ 35 kg).

Ważną kwestią pozostają potencjalne interakcje lekowe. TAF jest substratem glikoproteiny-P (P-gp) oraz BCRB. A zatem induktory P-gp takie jak karbamazepina, okskarbazepina, fenytoina, ryfampicyna czy też ziele dziurawca zwyczajnego mogą znacznie obniżyć stężenie TAF i są przeciwwskazane do jednoczesnego stosowania. Wśród innych ważnych leków niezalecanych do stosowania łącznie z TAF warto wymienić itrakonazol, ketokonazol oraz preparaty anty-HIV zawierające rytonawir (darunawir, lopinawir, typranawir). Z drugiej strony nie stwierdzono interakcji pomiędzy TAF i sofosbuwirem, ledipaswirem czy też doustnymi środkami antykoncepcyjnymi zawierającymi etynyloestradiol czy też norgestymat.

SKUTECZNOŚĆ TAF W BADANIACH KLINICZNYCH

Skuteczność i bezpieczeństwo alafenamidu tenofowiru zostało ocenione w dwóch identycznych randomizowanych badaniach klinicznych III fazy obejmujących w sumie ponad 1300 dorosłych uczestników z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B: HBeAg(+) badanie 110 oraz HBeAg(-) badanie 108 [15–16]. Badania te prowadzono również w ośrodkach polskich. Chorzy otrzymywali TAF w dawce 25 mg/dobę lub TDF 300 mg/dobę 1 raz na dobę. Główne kryteria włączenia obejmowały DNA HBV $>20,000$ j.m./ml oraz ALT >60 j.m./ml dla mężczyzn i 38 j.m./ml dla kobiet, jak również wskaźnik przesączania kłębuszkowego eGFR ≥ 50 ml/min. W fazie zaślepionej

leczenie TAF vs TDF trwało 144 tygodnie, w fazie otwartej zaś podaje się tylko TAF, natomiast badania toczą się nadal do 384. tygodnia (8 lat).

Dotychczas przedstawiono wyniki skuteczności i bezpieczeństwa po 96 tygodniach w całej populacji oraz częściowo po 120 tygodniach w ramieniu, gdzie po początkowym okresie leczenia TDF chorzy zostali przełączani na TAF (switchstudy) [15–17]. Po 48 tygodniach leczenia odsetek chorych z DNA HBV <29 j.m./ml był jednakowy dla TAF i TDF i wynosił odpowiednio: HBeAg(+) 64 vs 67% oraz HBeAg(-) 94 vs 93%. Nie dziwi większa skuteczność u chorych z ujemnym antygenem HBe z uwagi na niższe wyjściowe stężenie DNA HBV w tej populacji. Podobnie po 96 tygodniach nie notowano istotnych różnic w skuteczności TAF vs TDF. Dla chorych HBeAg(+) supresję replikacji HBV <29 j.m./ml stwierdzano u 73% chorych otrzymujących TAF i 75% TDF, w przypadku zaś HBeAg(-) PZW-B odsetki te wynosiły odpowiednio 90% i 91% [18–19]. Można więc jednoznacznie stwierdzić, że skuteczność TAF i TDF jest porównywalna.

Wyniki te potwierdza szczegółowa analiza lekooporności prowadzona w obydwu badaniach klinicznych. Przed rozpoczęciem badania szczep dziki HBV notowano u 89,2% chorych. Pod koniec 48. tygodnia badania około 3% chorych w każdym z ramion TAF i TDF kwalifikowało się do analizy lekooporności (przełomy wirusologiczne oraz przerwanie terapii). Z 38 chorych, u których przeprowadzono takie oznaczenia, u 17 przyczyną braku odpowiedzi był brak adherencji [20]. Co więcej, do 96. tygodnia leczenia zarówno wśród chorych z HBeAg, jak i bez HBeAg nie zidentyfikowano *in vivo* szczepów lekoopornych dla TAF lub TDF.

W zakresie skuteczności serologicznej: utrata HBeAg oraz HBsAg, również nie odnotowano niespodzianek. W badaniu obejmującym pacjentów z obecnym antygenem HBe jego utratę po 48 tygodniach zanotowano u 14% chorych otrzymujących TAF oraz 12% TDF, utratę HBsAg zaś stwierdzono u 4/576 chorych w ramieniu TAF (1%) i 1/228 (<1% TDF). W badaniu chorych z ujemnym HBeAg nie stwierdzono żadnego przypadku eliminacji HBsAg po 48 tyg. leczenia. Wyniki te tylko podkreślają, że przy znakomitej skuteczności w tłumieniu replikacji inhibitory polimerazy HBV nie są w stanie wzbudzić odpowiedzi serologicznej z uwagi na swój mechanizm działania (brak wpływu na stężenie HBsAg, HBeAg i innych antygenów wirusa). Z drugiej strony, zarówno w badaniu 108, jak i 110 odnotowano ciekawy efekt głębszego tłumienia aktywności ALT w ramionach TAF vs TDF. U chorych z dodatnim HBeAg po 48 tygodniach leczenia normalizację ALT wg norm AASLD uzyskano u 45% vs 36% chorych ($p=0,014$). Jeszcze większy odsetek zanotowano u chorych bez HBeAg w badaniu 108, gdzie zarówno dla norm AASLD, jak i laboratoriów lokalnych normalizacja aktywności ALT była częstsza w ramieniu TAF (50% vs 32%, $p<0,01$ oraz 83% vs 75%, $p=0,076$). Mechanizm tego zjawiska nie jest znany,

jednakże wolno spekulować, że szybsze tłumienie aktywności ALT może przełożyć się na regresję aktywności zapalnej, a być może też włóknienia. Dodatkową przesłanką potwierdzającą, że jest to efekt TAF, były dane z okresu badania, gdy pacjentom otrzymującym TDF (do 96. tyg. badania) leczenie zmieniono na TAF (switchstudy). Otóż w grupie tej do 120. tygodnia leczenia stwierdzono dalszą poprawę aktywności ALT (odsetek normalizacji 78% w tyg. 96. i 89% w tygodniu 120, $p<0,001$). Zjawisko to musi być jednak potwierdzone w nadchodzących badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej (real worldstudies).

BEZPIECZEŃSTWO TAF W BADANIACH KLINICZNYCH

W badaniach 108 i 110 przeprowadzono dokładne pomiary bezpieczeństwa TAF, ze szczególnym uwzględnieniem potencjalnej nefrotoksyczności (białkomocz, albuminuria, stężenie RBP, β_2 -mikroglobuliny w moczu) oraz wpływu na kości (badania densytometryczne, DEXA). Ogólna częstość działań niepożądanych, jak również ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) nie różniła się pomiędzy ramionami TAF i TDF. Po 96 tygodniach leczenia w badaniu 108 SAE notowano u 8% chorych otrzymujących TAF i 11% TDF, w badaniu 110 zaś było to odpowiednio 6% i 4%. Podobnie nie stwierdzano istotnych różnic w częstości występowania nieprawidłowości laboratoryjnych. Zaburzenia biochemiczne stopnia 3. i 4. stwierdzano u 34% w grupie TAF vs 28% TDF (HBeAg(-)) oraz po 37% w obydwu grupach w badaniu z HBeAg(+) PZW-B [18–19]. Według charakterystyki produktu leczniczego Vemlidy oraz na podstawie zbiorczej analizy badań klinicznych do najczęstszych działań niepożądanych należą: ból głowy (11%), nudności (6%) oraz zmęczenie (6%) [14].

Kluczowe różnice notuje się jednak w stosunku eGFR oraz gęstości mineralnej kości (BMD). Zgodnie z danymi prezentowanymi podczas ostatniej konferencji Europejskiego Towarzystwa Chorób Wątroby (EASL) w 96. tygodniu leczenia notowano istotne statystycznie różnice w dynamice eGFR pomiędzy TAF i TDF. U chorych z ujemnym HBeAg średnie obniżenie eGFR od początku badania wśród leczonych TAF wyniosło -0,6 ml/min vs TDF -3,6 ml/min ($p<0,01$), u chorych zaś z dodatnim HBeAg odsetki te wyniosły -1,8 vs -5,0 ml/min ($p<0,001$). Co ważne, również w przypadku poszczególnych wskaźników uszkodzenia kłębuszka nerkowego zdecydowanie mniejsze stężenia białka w moczu ($p=0,077$), białka wiążącego retinol ($p<0,001$) czy też β_2 -mikroglobuliny ($p<0,001$) zanotowano u chorych otrzymujących TAF. Podobnie stwierdzono zdecydowanie mniejszą redukcję BMD kręgosłupa i biodra u leczonych TAF. Procentowa redukcja BMD w zakresie biodra u leczonych TAF w badaniu 108 wyniosła -0,31 vs -2,96 w grupie

Tab. 1. Bezpieczeństwo TAF vs TDF po 96. tygodniach stosowania w badaniach klinicznych III fazy. Na podstawie [18 i 19].

Parametr	HBeAg(-)			HBeAg(+)		
	TAF (n=285)	TDF (n=140)	p	TAF (n=581)	TDF (n=292)	p
Jakikotwiek AE, n (%)	229 (80)	108 (77)	-	441 (76)	219 (75)	-
Stopień 3/4	18 (6)	8 (6)	-	40 (7)	14 (5)	-
Poważny AE	24 (8)	16 (11)	-	36 (6)	13 (4)	-
Zgon, n (%)	0	2*	-	2 (<1)*	1 (<1)*	-
Odchylenia laboratoryjne $\geq 2\%$ chorych						
Stopień 3/4, n/N (%)	95/282 (34)	39/140 (28)	-	214/577 (37)	106/288 (37)	-
LDL na czczo (%)	7	<1	-	6	1	-
Zmiana z BL do Wk 96	-0,86	-3,06	<0,001	-0,69	-2,34	<0,001
Kręgosłup BMD (%)	-0,31	-2,96	<0,001	-0,33	-2,30	<0,001
Biodro BMD (%)	-0,6	-3,6	0,011	-1,8	-5,0	<0,001
eGFR _{CG} (mL/min)						

TDF ($p < 0,01$), natomiast w badaniu 110: $-0,33$ vs $-2,20\%$ ($p < 0,001$). Szczególnie istotne dane pochodzą z okresu badania, gdy chorych leczonych początkowo TDF przełączono na TAF. Zarówno w przypadku eGFR, jak i BMD kręgosłupa oraz biodra, po początkowym spadku w trakcie leczenia TDF (do 96. tyg.) po przełączeniu chorych na TAF (tygodnie od 96. do 120.) zanotowano istotną poprawę tych parametrów ($p = 0,03$, $p < 0,001$ oraz $p < 0,001$, odpowiednio). Obserwacja ta ma znaczenie kluczowe, ponieważ nie tylko podkreśla mniejszą toksyczność TAF wobec nerek i kości, ale również daje dowód na odwracalność tych procesów po zmianie leczenia z TDF na TAF. Ma to olbrzymie znaczenie w rutynowej praktyce klinicznej z uwagi na zmieniający się w ostatnich latach profil zakażonych HBV. Duże badania populacyjne prowadzone w USA (n=44 026, lata 2010–2016) jednoznacznie wykazują, że w ciągu ostatnich lat istotnie zwiększył się odsetek przewlekłej choroby nerek (PCHN), cukrzycy oraz zespołu metabolicznego wśród zakażonych HBV [21]. Przykładowo według tej analizy częstość występowania PCHN u zakażonych HBV wzrosła 2–4-krotnie od 2006 do 2015. Co więcej, PCHN występowała istotnie częściej u zakażonych HBV niż w populacji ogólnej ($p < 0,001$). Szczególnego znaczenia nabiera ten fakt wobec aktualnych wyzwań terapeutycznych HBV. Stosowanie AN jest wieloletnie, często dożywotnie, a wraz z długością trwania terapii można spodziewać się narastania problemów pogłębiającej się PCHN czy też osteoporozy i złamań osteoporotycznych szczególnie wśród zakażonych HBV w starszym wieku lub otrzymujących leczenie immunosupresyjne (np. glikokortykosteroidy czy też inne leki nefrotoksyczne).

MIEJSCE TAF W LECZENIU PRZEWLEKŁEGO ZAPALENIA WĄTROBY TYPU B

Analogi nukleozyd(t)owe są obecnie i pozostaną również przyszłości podstawą leczenia przewlekłego zapalenia

wątroby typu B. Pomimo intensywnych prac nad nowymi klasami leków anti-HBV (m.in. inhibitorów wejścia, inhibitorów białka rdzeniowego HBV, siRNA czy inhibitorów wyjścia HBsAg) w dalszym ciągu wprowadzenie tych klas leków wydaje się nastąpić nie wcześniej niż w ciągu najbliższych 5 lat. Co więcej, wszystkie badania nad nowymi lekami zawierają AN jako dodatkowy składnik niezbędny do uzyskania pełnej supresji replikacji. Tak więc konieczne jest doskonalenie tej klasy leków, nie tylko w zakresie skuteczności, ale też bezpieczeństwa, zważywszy na zmianę profilu zakażonych oraz długotrwałość leczenia anti-HBV. Alafenamid tenofoviru doskonale wpisuje się w ten trend. Zgromadzone dotychczas dane pozwalają bardzo korzystnie ocenić profil bezpieczeństwa tego leku, szczególnie w zakresie ochronnego działania na nerki oraz kości. Oczywiście oczekuje się dalszego potwierdzenia tych danych w rzeczywistej praktyce klinicznej, ale uzyskane dotąd wyniki pozwalają zakwalifikować TAF, poza entekawirem, jako optymalny preparat w długoterminowym leczeniu PZW-B. Zalecenie to zostało ujęte w wytycznych leczenia PZW-B nie tylko europejskich, lecz również Polskiej Grupy Ekspertów [9, 1]. Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Chorób Wątroby zaktualizowane wkrótce po rejestracji TAF sięgają nawet dalej. Po pierwsze znalazło się tam zalecenie preferencji TAF lub ETV ponad TDF u osób po 60. r.ż., z wywiadem schorzeń kostnych (m.in. wywiadem złamań patologicznych, osteoporozy czy też przewlekłego stosowania glikokortykosteroidów i innych leków wpływających na metabolizm kośćca), jak również z zaburzeniami czynności nerek (m.in. eGFR < 60 mL/min/1,73 m², albuminurią > 30 mg, niskim stężeniem fosforanów $< 2,5$ mg/dL hemodializowanych). Co ważne, wytyczne te uwzględniają i zalecają również zmianę TDF na ETV lub TAF u chorych z wyjściową chorobą układu kostnego czy nerek. Oczywiście zalecenie to uwzględni wybór leku w zależności od stosowanych poprzednich opcji terapeutycznych (ekspozycja na LAM). Bezwzględnie TAF jako lek zarejestrowany stosunkowo niedawno wymaga dalszych badań i zbierania doświadczeń real-world. Nie oceniono na przykład możliwości stosowania tego preparatu

u ciężarnych, dane u chorych z GFR <50 ml/min też są nadal skąpe. Nie znamy również długoterminowego wpływu TAF na regresję włóknienia. Z drugiej strony, głębsze i szybsze tłumienie aktywności ALT przez TAF vs TDF może przynieść dodatkowe korzyści długoterminowe, które również wymagają dalszej oceny.

Niezależnie od tych pewnych ograniczeń wiedzy uzasadnione wydaje się zalecenie stosowania TAF na równi z ETV jako podstawowego preparatu w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu B. Zalety alafenidutenofowiru są szczególnie widoczne w leczeniu chorych starszych, z przewlekłymi schorzeniami zapalnymi oraz metabolicznymi (cukrzyca, choroba nerek, osteoporoza) oraz u chorych stosujących liczne preparaty dodatkowe mogące wpływać na postęp ww. chorób. Na obecnym etapie wiedzy jedynym ograniczeniem szerokiego stosowania TAF w Polsce są kwestie refundacyjne.

KONFLIKT INTERESÓW: autor był konsultantem oraz brał udział w konferencjach naukowych, prezentując wystąpienia dla firm: Abbvie, BMS, DiaSorin, Gilead, MSD, Roche.

PIŚMIENNICTWO

- Polish Group of Experts for HBV, Flisiak R, Halota W, Jaroszewicz J i wsp. Recommendations for the treatment of hepatitis B in 2017. *ClinExpHepatol* 2017;3(2):35–46 [doi: 10.5114/ceh.2017.67626].
- Buti M, Tsai N, Petersen J i wsp. Seven-year efficacy and safety of treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B virus infection. *Dig Dis Sci* 2015;60(5):1457–1464 [doi: 10.1007/s10620-014-3486-7].
- Papatheodoridis GV, Idilman R, Dalekos GN i wsp. The risk of hepatocellular carcinoma decreases after the first 5 years of entecavir or tenofovir in Caucasians with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2017;66(5):1444–1453 [doi: 10.1002/hep.29320].
- Marcellin P, Gane E, Buti M i wsp. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *Lancet* 2013;381(9865):468–475 [doi: 10.1016/S0140-6736(12)61425-1].
- Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M i wsp. Long-term entecavir treatment reduces hepatocellular carcinoma incidence in patients with hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2013;58(1):98–107 [doi: 10.1002/hep.26180].
- Simonetti J, Bulkow L, McMahon BJ i wsp. Clearance of hepatitis B surface antigen and risk of hepatocellular carcinoma in a cohort chronically infected with hepatitis B virus. *Hepatology* 2010;51(5):1531–1537 [doi: 10.1002/hep.23464].
- Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M i wsp. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2008;359(23):2442–2455 [doi: 10.1056/NEJMoa0802878].
- LaFle ur J, Bress AP, Esker S i wsp. Brief Report: Tenofovir-Associated Nephrotoxicity Among a US National Historical Cohort of HIV-Infected Veterans: Risk Modification by Concomitant Antiretrovirals. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2018;77(3):325–330 [doi: 10.1097/QAI.0000000000001608].
- EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017;67(2):370–398 [doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.021].
- Agarwal K, Fung SK, Nguyen TT i wsp. Twenty-eight day safety, antiviral activity, and pharmacokinetics of tenofovir alafenamide for treatment of chronic hepatitis B infection. *J Hepatol* 2015;62(3):533–540 [doi: 10.1016/j.jhep.2014.10.035].
- Birkus G, Bam RA, Willkom M i wsp. Intracellular Activation of Tenofovir Alafenamide and the Effect of Viral and Host Protease Inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;60(1):316–322 [doi: 10.1128/AAC.01834-15].
- Liu Y, Miller MD, Kitrinis KM. Tenofovir alafenamide demonstrates broad cross-genotype activity against wild-type HBV clinical isolates and maintains susceptibility to drug-resistant HBV isolates *in vitro*. *Antiviral Res* 2017;139:25–31 [doi: 10.1016/j.antiviral.2016.12.012].
- Bam RA, Yant SR, Cihlar T. Tenofovir alafenamide is not a substrate for renal organic anion transporters (OATs) and does not exhibit OAT-dependent cytotoxicity. *Antivir Ther* 2014;19(7):687–692 [doi: 10.3851/IMP2770].
- Charakterystyka produktu leczniczego Vemlidy.
- Chan HL, Fung S, Seto WK i wsp. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016;1(3):185–195 [doi: 10.1016/S2468-1253(16)30024-3].
- Buti M, Gane E, Seto WK i wsp. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016;1(3):196–206 [doi: 10.1016/S2468-1253(16)30107-8].
- Chan HL, Fung S, Seto WK i wsp. Improved bone and renal safety of switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide: preliminary results from 2 phase 3 studies in HBeAg-positive and HBeAg-negative patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2017;66(Suppl 1):S25 [doi: 10.1016/S0168-8278(17)30312-4].
- Brunetto M, Lim YS, Gane E i wsp. A phase 3 study comparing tenofovir alafenamide to tenofovir disoproxil fumarate in patients with HBeAg-negative, chronic hepatitis B: efficacy and safety results at week 96. *J Hepatol* 2017;66(Suppl 1):S25–S26 [doi: 10.1016/S0168-8278(17)30313-6].
- Agarwal K, Fung S, Seto WK i wsp. A phase 3 study comparing tenofovir alafenamide (TAF) to tenofovir disoproxil fumarate (TDF) in patients with HBeAg-positive, chronic hepatitis B (CHB): efficacy and safety results at week 96. *J Hepatol* 2017;66(Suppl 1):S478 [doi: 10.1016/S0168-8278(17)31347-8].
- Chan HL, Fung S, Cathcart AL i wsp. No resistance to tenofovir alafenamide detected through 48 weeks of treatment in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2016;64(Suppl 1):909A
- Nguyen MH, Lim J, Ozbay AB i wsp. Advancing age and comorbidities in chronic hepatitis B patients: results of 10-year longitudinal analysis of a diverse population-based cohort of 44,026 chronic hepatitis B patients in the United States. *J Hepatol* 2017;66(Suppl 1):S60 [doi: 10.1016/S0168-8278(17)30383-5].