

# ΑΛΛΑΖΟΝΤΑΣ ΑΓΩΓΗ ΣΕ ΤΑΦ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ Β ΥΠΟ ΝΟΥΚΛΕΟΣ(Τ)ΙΔΙΚΑ ΑΝΑΛΟΓΑ: ΑΝΑΛΥΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΣΤΙΣ 144 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ ΣΕ ΜΙΑ ΠΟΛΥΚΕΝΤΡΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΚΟΟΡΤΗΣ

Eiichi Ogawa, et al. The Kyushu University Liver Disease Study (KULDS) Group

*Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 13 June 2022

<https://doi.org/10.1111/apt.17107>

## **ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Η χρόνια ηπατίτιδα Β παραμένει μία από τις κυριότερες αιτίες κίρρωσης και ηπατοκυτταρικού καρκίνου (ΗΚΚ) παγκοσμίως. Σύμφωνα με τις υπάρχουσες κατευθυντήριες οδηγίες, τα νουκλεοσ(τ)δικά ανάλογα (NA), που προτιμούνται σήμερα είναι η εντεκαβίρη (ETV), η δισοπροξεική φουμαρική τενοφοβίρη (TDF) και η αλαφεναμιδική τενοφοβίρη (TAF).

Παρόλο που τα συγκεκριμένα NA εμφανίζουν πολύ μικρά ποσοστά αντοχής και ευνοϊκό προφίλ ασφαλείας, μπορεί να διαπιστωθεί αντοχή στην εντεκαβίρη σε ασθενείς που έχουν προηγουμένως λάβει λαμβουδίνη. Από την άλλη μεριά το TDF έχει συσχετιστεί με επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας και μείωση της οστικής πυκνότητας.

Σύμφωνα με μελέτες φάσης III για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του TAF συγκριτικά με το TDF για ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β, φαίνεται πως τα δύο φάρμακα δεν εμφανίζουν διαφορές στην αποτελεσματικότητα της αντιικής τους δράσης στις 96 εβδομάδες. Ωστόσο, το TAF φάνηκε να σχετίζεται με καλύτερα επίπεδα νεφρικής λειτουργίας και οστικής πυκνότητας και βελτίωση αυτών, όταν ασθενείς που ελάμβαναν άλλο NA άλλαξαν σε TAF.

Στόχος της συγκεκριμένης μελέτης, ήταν η μακροπρόθεσμη εκτίμηση (στις 144 εβδομάδες), του ιολογικού και βιοχημικού προφίλ των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Β, που ελάμβαναν ETV, TDF ή συνδυασμό NA και άλλαξαν σε αγωγή με TAF, εστιάζοντας κυρίως σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο.

## **ΜΕΘΟΔΟΣ**

Στη συγκεκριμένη πολυκεντρική αναδρομική μελέτη κοορτής συμπεριελήφθησαν διαδοχικοί ενήλικες ασθενείς που άλλαξαν αγωγή από άλλο NA σε TAF. Εκτιμήθηκε η βιοχημική και ιολογική ανταπόκριση στις 144 εβδομάδες. Ακόμη με ευαίσθητες μεθόδους εκτιμήθηκε η νεφρική λειτουργία στην αρχής της παρακολούθησης.

## **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ**

Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης 478 ασθενείς άλλαξαν αγωγή σε TAF, 87 από τους οποίους αποκλείστηκαν βάσει κριτηρίων ένταξης, συμπεριλαμβανομένων και 56 ασθενών που εμφάνισαν ΗΚΚ πριν αλλάξουν αγωγή σε TAF. Από τους ασθενείς, που πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης στη μελέτη, 174 είχαν λάβει ETV, 116 είχαν λάβει TDF και 101 είχαν λάβει συνδυασμό NA πριν αλλάξουν σε TAF κατά μέσο όρο για 5,3 έτη. Οι περισσότεροι ασθενείς ήταν άντρες (60,4%), η μέση ηλικία ήταν 59 ετών και το μέσο GFR ήταν 73 ml/min/1.73m<sup>2</sup>. Περίπου 8% των ασθενών είχαν κίρρωση στο baseline. 14,8% έπαιρναν υπολιπιδαιμική αγωγή την στιγμή της αλλαγής της αγωγής σε TAF. Σχεδόν όλοι οι ασθενείς (87%) είχαν επιτύχει καταστολή του HBV με τη χρήση των προηγούμενων NAs, παρόλα αυτά 51 ασθενείς (13%) είχαν HBV DNA >20 IU/ml. Επιπλέον, παρατηρήθηκε πως το ένα τέταρτο των ασθενών που είχαν λάβει εντεκαβίρη στο παρελθόν είχαν ανιχνεύσιμο ιικό φορτίο.

Από τους ασθενείς που άλλαξαν αγωγή σε TAF στις 144 εβδομάδες το 98,9% (172/174, 95% CI 95.6–100) είχαν HBV DNA <10 IU/ml και συγκεκριμένα 99,1% των ασθενών που λάμβαναν ETV, 99% των ασθενών που λάμβαναν TDF και 95% των ασθενών που λάμβαναν συνδυασμό NA. Κανείς δεν εμφάνισε αύξηση των επιπέδων του HBV DNA κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης. Από τους 39 ασθενείς, που λάμβαναν ETV και είχαν χαμηλά επίπεδα ιαιμίας (HBV DNA 20-2000 IU/ml), 37 (94,9%) είχαν HBV DNA <10 IU/ml την 144<sup>η</sup> εβδομάδα. Ακόμη, η αλλαγή από TDF ή συνδυασμό NA σε TAF σχετιζόταν με καταστολή του HBV DNA στις 144 εβδομάδες. Απώλεια του e αντιγόνου μεταξύ HBeAg (+) ασθενών που άλλαξαν αγωγή σε TAF διαπιστώθηκε στο 23,4% (15/64, 95% CI 14.6–35.2).

Μεταξύ των ασθενών που άλλαξαν την αγωγή τους σε TAF το 88% (344/391, 95% CI 84,4-90,9) είχαν φυσιολογικά επίπεδα ALT στις 144 εβδομάδες ενώ κατά την έναρξη της μελέτης φυσιολογικά επίπεδα ALT είχε το 78,3% (306/391) (p< 0.001). Το ποσοστό των ασθενών που είχαν φυσιολογικές τρανσαμινάσες και ήταν υπό αγωγή με TDF ήταν 72,4% και έφτασε το 85,3% στις 144 εβδομάδες μετά την αλλαγή σε TAF (p=0.016). Ωστόσο, δε διαπιστώθηκε ιδιαίτερα σημαντική διαφορά στο ποσοστό των ασθενών που είχαν φυσιολογικές τρανσαμινάσες αρχικά και ελάμβαναν ETV και άλλαξαν σε αγωγή με TAF (83.3% to 89.1%, p= 0.12).

Ακόμη, οι ασθενείς που έλαβαν αγωγή με TAF εμφάνισαν βελτιωμένη νεφρική λειτουργία και μάλιστα σημειώθηκε αύξηση του GFR σε στατιστικά σημαντικό βαθμό (p<0.005) στις 72 εβδομάδες παρακολούθησης. Όσο αφορά στα επίπεδα φωσφόρου, ο βαθμός της υποφωσφαταιμίας μειώθηκε σε μικρό βαθμό από 13,4% σε 9,7% στις 144 εβδομάδες.

Από την άλλη μεριά, στους ασθενείς που άλλαξαν αγωγή από TDF σε TAF διαπιστώθηκαν υψηλότερα επίπεδα χαμηλής και υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης και υψηλότερα επίπεδα τριγλυκεριδίων μετά την αλλαγή.

## **ΣΥΖΗΤΗΣΗ**

Οι υπάρχουσες κατευθυντήριες οδηγίες για τη θεραπεία της HBV λοίμωξης συστήνουν τη θεραπεία με TAF ή ETV έναντι του TDF σε ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας, με μειωμένη οστική πυκνότητα ή σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση νεφρικής δυσλειτουργίας. Επιπρόσθετα, το TAF προτιμάται έναντι του ETV σε ασθενείς οι οποίοι προηγουμένως είχαν λάβει θεραπεία με άλλα NA λόγω αυξημένου κινδύνου εμφάνισης αντοχής. Προσφάτως, έγιναν διαθέσιμα δεδομένα κλινικών μελετών σχετικά με τα αποτελέσματα της αλλαγής αγωγής από TDF σε TAF. Τα δεδομένα σχετικά με την αλλαγή από ETV ή άλλα NA είναι πιο περιορισμένα. Οι μελέτες αυτές αναδεικνύουν διατήρηση ή και βελτίωση του ιολογικού και βιοχημικού προφίλ των ασθενών στις 48, 96 εβδομάδες και 144 εβδομάδες μετά την αλλαγή σε TAF. Το ποσοστό των ασθενών που είχαν επίπεδα HBV DNA <10 IU/ml ήταν σχεδόν 100% για όσους ασθενείς είχαν χαμηλού επιπέδου ιαμμία στο baseline (HBV DNA 20-2000 IU/ml). Ακόμη, δε διαπιστώθηκε ανάπτυξη αντοχής στις 144 εβδομάδες. Από την άλλη μεριά, φαίνεται πως ασθενείς που λάμβαναν TDF και άλλαξαν σε TAF εμφάνισαν αύξηση στα επίπεδα LDL, HDL και στα επίπεδα των τριγλυκεριδίων. Ωστόσο, δε φάνηκε να υπάρχει διαφορά στο λόγο ολικής προς HDL χοληστερόλης, γεγονός που υποδεικνύει ότι δεν υπήρχε αξιόλογη αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Περαιτέρω ανάλυση χρειάζεται για το βαθμό στον οποίο οι μεταβολές αυτές μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο αθηροσκλήρωσης.

## **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**

Η αλλαγή της αντιικής αγωγής σε TAF φάνηκε να είναι αποτελεσματική και ασφαλής σε βάθος τριετίας. Λαμβάνοντας υπόψη τις αυξανόμενες συννοσηρότητες των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Β, γεγονός που σχετίζεται με τη γήρανση του πληθυσμού αυτού σε συνδυασμό με την αύξηση του προσδόκιμου ζωής τους, η κλινική αυτή πρακτική φαίνεται να είναι επίκαιρη. Κατά την αλλαγή σε TAF ενδεχομένως θα πρέπει να γίνεται προσεκτική παρακολούθηση των λιπιδίων, ειδικά σε ασθενείς που προηγουμένως ελάμβαναν TDF .

Μανδηλαρά Διονυσία  
Ειδικευόμενη Εσωτερικής Παθολογίας  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ  
ΗΠΑΤΟΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΚΗ ΜΟΝΑΔΑ  
Γ.Ο.Ν.Κ. «ΟΙ ΑΓΙΟΙ ΑΝΑΡΓΥΡΟΙ