

Review article: clinical pharmacology of current and investigational hepatitis B virus therapies

Elise J. Smolders, David M. Burger, Jordan J. Feld, Jennifer J. Kiser

Περίληψη άρθρου

Εισαγωγή και σκοπός

Η θεραπεία της λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας Β (HBV) με την υπάρχουσα θεραπεία καταστέλλει το HBV DNA, αλλά είναι σπάνια η απώλεια του επιφανειακού αντιγόνου της ηπατίτιδας Β (HBsAg: λειτουργική θεραπεία). Πολλές χημικές ενώσεις βρίσκονται υπό διερεύνηση. Ο σκοπός της μελέτης είναι η περιγραφή της φαρμακολογίας, συμπεριλαμβανομένων των φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων, της αποτελεσματικότητας, της ασφάλειας και των μηχανισμών δράσης των υπό έρευνα χημικών ενώσεων για την HBV λοίμωξη.

Μέθοδοι

Περιγραφική ανασκόπηση με χρήση των PubMed και Google για την αναγνώριση δημοσιεύσεων από τη βιβλιογραφία/ συνέδρια για χημικές ενώσεις υπό έρευνα (\geq Phase 2) με δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των ασθενών με HBV.

Αποτελέσματα

Τα bulevirtide, JNJ-56136379, ABI-H0731, REP-2139 και inarigivir μειώνουν το HBV DNA/RNA, με μεγαλύτερη ισχύ από τα υπάρχοντα νουκλεοσ(τ)ιδικά ανάλογα. Το REP-2139 (25%-75% των ασθενών, θεραπεία 20-48 εβδομάδων) και το inarigivir (26% των ασθενών, θεραπεία με 12-24 εβδομάδες) επάγουν την απώλεια του HBsAg. Το ARO-HBV μείωσε ($> 1,5 \log_{10}$ UI/ mL) το HBsAg στο 85% των ασθενών (θεραπεία 12 εβδομάδων). Υπάρχουν κάποιες ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια των υπό έρευνα χημικών ενώσεων (π.χ. αύξηση χολικών

οξέων με το bulevirtide και αύξηση των ηπατικών ενζύμων με το REP-2139) τα οποία απαιτούν αξιολόγηση κινδύνου οφέλους σε σύγκριση με τις υπάρχουσες. Για τα bulevirtide, JNJ-56136379 και ABI-H0731 υπάρχουν διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα για μία και περισσότερες δόσεις. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα τέτοια δεδομένα για τα REP-2139, ARO-HBV και inarigivir. Έχουν πραγματοποιηθεί οι αρχικές αξιολογήσεις των φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων για τα bulevirtide και inarigivir (μόνο in vitro).

Συμπέρασμα

Υπάρχουν πολλά υποσχόμενες υπό έρευνα θεραπείες για την HBV λοίμωξη. Αύξηση της πιθανότητας απώλειας του HBsAg μπορεί να οδηγήσει περισσότερους ασθενείς να επιτύχουν τη λειτουργική θεραπεία. Ωστόσο, παραμένουν πολλά κενά στη γνώση όπως είναι η φαρμακοκινητική σε άτομα με HBV, κίρρωση και νεφρική δυσλειτουργία, αλλά και οι πιθανές αλληλεπιδράσεις μεταξύ των υπό έρευνα θεραπειών, το προφίλ κινδύνου-οφέλους και οι πιθανές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις με φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των συννοσηροτήτων που σχετίζονται με τη γήρανση.

Σχόλιο άρθρου

Σήμερα ο στόχος της θεραπείας στην ΧΗΒ είναι η καταστολή του ιικού πολλαπλασιασμού με σκοπό την μείωση της εξέλιξης σε κίρρωση και την μείωση των σχετιζόμενων με το ήπαρ επιπλοκών (καθώς και του ΗΚΚ) για την βελτίωση της επιβίωσης και της ποιότητας ζωής. Τα υπάρχοντα νουκλεοσ(τ)ιδικά ανάλογα (NA) έχουν υψηλό φραγμό, είναι αποτελεσματικά και ασφαλή, έχουν απλό σχήμα χορήγησης (ένα την ημέρα ανεξαρτήτως γεύματος), δεν έχουν παρενέργειες ή φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις (Drug-Drug Interactions, DDIs). Το μειονέκτημά τους είναι ότι δεν επηρεάζουν το ccDNA, δεν εκριζώνουν τον HBV κι έτσι το καλύτερο που μπορούν να επιτύχουν είναι η λειτουργική θεραπεία (μη ανιχνεύσιμο ιικό φορτίο + απώλεια HBsAg με ορομετατροπή και εμφάνιση

anti-HBs). Αυτό όμως επιτυγχάνεται σπάνια (0-8%). Από την άλλη πλευρά ή *peg-IFN-α* έχει περιορισμένη αποτελεσματικότητα και μεγάλη τοξικότητα.

Οι Smolders, Feld και συνεργάτες στο τεύχος Φεβρουαρίου 2020 του *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* κάνουν μια ανασκόπηση της βιβλιογραφίας για τους υπό έρευνα φαρμακευτικούς παράγοντες στη ΧΗΒ με δεδομένα μελετών φάσης II οι οποίες τουλάχιστον διέθεταν στοιχεία ασφάλειας και αποτελεσματικότητας. Επιχειρούν δηλαδή μια αναλυτική περίληψη των υπό διερεύνηση φαρμακευτικών παραγόντων (με μηχανισμούς δράσης, δεδομένα φαρμακοκινητικής, πιθανές DDIs, ασφάλεια και αποτελεσματικότητα).

Αναφέρονται τα αποτελέσματα για

1. αναστολείς εισόδου (*bulevirtide/ Myrcludex*),
2. ρυθμιστές συναρμολόγησης του καψιδίου (*JNJ-56136379* και *ABI-H0731*),
3. αναστολείς έκκρισης (*REP-2139*),
4. σύμπλοκα παρεμβολής του RNA (*ARO HBV*) και
5. ανοσορρυθμιστές (αγωνιστή *inagivir RIG-1*).

Όλοι οι υπό έρευνα παράγοντες αξιολογήθηκαν σε συνδυασμό με ένα NA και/ή *peg-IFN-α* και η θεραπεία με τους περισσότερους είχε ως αποτέλεσμα την μείωση του HBV DNA/RNA αντίστοιχα με ή ισχυρότερα σε σχέση με την μονοθεραπεία με NA, ενώ κάποιιοι οδήγησαν σε μείωση του HbsAg ή και απώλεια αυτού.

Οι παρενέργειες ήταν ποικίλες. Για παράδειγμα: δοσοεξαρτώμενη αύξηση των χολικών οξέων και παραγωγή αντισωμάτων (*bulevirtide*), αύξηση των τρανσαμινασών/θρομβοπενία (*REP-2139, inagivir*), εξάνθημα (*ABI-H0731*), σύνδρομο ομοιάζον με γρίπη και αντίδραση στο σημείο της ένεσης (*ARO HBV*).

Τα δεδομένα είναι ενθαρρυντικά, αλλά προκύπτουν ερωτηματικά: α) τα περισσότερα αξιολογήθηκαν σε συνδυασμό με ένα NA και/ή *peg-IFN-α* (ενδεχομένως να είναι απαραίτητος ο συνδυασμός φαρμάκων με διαφορετικό τρόπο δράσης για να επιτευχθεί η λειτουργική θεραπεία), β) απαιτείται καλύτερη μελέτη της φαρμακοκινητικής (τί γίνεται σε ηλικιωμένους, κίρρωτικούς ή σε νεφρική επιβάρυνση?), γ) απαιτούνται δεδομένα για περισσότερες DDIs τόσο μεταξύ των ευθέως δρώντων αντιικών όσο και μεταξύ των φαρμάκων των τυχόν συννοσηροτήτων (*in vitro* ευρήματα ενδέχεται να μην αντανακλούν την *in vivo* «συμπεριφορά»). Η αλλαγή της φαρμακοκινητικής λόγω αλλαγής στη

συγκέντρωση (αύξηση ή μείωση λόγω DDIs) ενδεχομένως θα επιδράσει στην τοξικότητα και/ή στην αποτελεσματικότητα και δ) απαιτούνται δεδομένα μακροχρόνιας ασφάλειας/τοξικότητας.

Το ενδιαφέρον πάντως είναι ότι υπάρχει συνεχιζόμενο ερευνητικό ενδιαφέρον για την εξεύρεση αποτελεσματικότερων θεραπειών για τους ασθενείς με ΧΗΒ με τελικό ζητούμενο την εκρίζωση του ιού.

Link άρθρου: <https://doi.org/10.1111/apt.15581/>

Βιβλιογραφία

1. Urban S, Schulze A, Dandri M, Petersen J. The replication cycle of hepatitis B virus. *J Hepatol.* 2010;52:282-284.
2. Peters MG, Locarnini S. New direct-acting antiviral agents and immunomodulators for hepatitis B virus infection. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2017;13:348-356.

Μπέλλου Αριστέα

Παθολόγος-Ηπατολόγος

Επιστημονικός Συνεργάτης

Παθολογικής Κλινικής & Ομώνυμου Ερευνητικού Εργαστηρίου

Κέντρο Εμπειρογνωμοσύνης για τα Αυτοάνοσα Νοσήματα

Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας