

## **Efficacy of Ledipasvir and Sofosbuvir Treatment of HCV Infection in Patients Co-infected With HBV**

**Liu CJ, Chuang WL, Sheen IS, Wang HY, Chen CY, Tseng KC, Chang TT, Massetto B, Yang JC, Yun C, Knox SJ, Osinusi A, Camus G, Jiang D, Brainard DM, McHutchison JG, Hu TH, Hsu YC, Lo GH, Chu CJ, Chen JJ, Peng CY, Chien RN, Chen PJ.**

Gastroenterology. 2018 Mar;154(4):989-997

### **Περίληψη**

**Εισαγωγή και σκοπός:** Υπάρχουν αναφορές επανενεργοποίησης της λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας Β (HBV) κατά τη διάρκεια της θεραπείας της λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας C (HCV) με άμεσα δρώντα αντιικά φάρμακα. Πραγματοποιήσαμε μια προοπτική μελέτη κινδύνων και εκβάσεων της θεραπείας για HCV λοίμωξη με ledipasvir και sofosbuvir σε ασθενείς με HBV λοίμωξη.

**Μέθοδοι:** Διεξήγαμε μια φάσης 3, πολυκεντρική, ανοικτή μελέτη στην Ταιβάν 111 ασθενών με HCV λοίμωξη (61% HCV γονότυπος 1, 39% HCV γονότυπος 2; 62% γυναίκες, 16% με αντιρροπούμενη κίρρωση) και συνοδό HBV λοίμωξη. Όλοι οι ασθενείς εκτός από έναν ήταν θετικοί για το αντιγόνο επιφανείας της ηπατίτιδας Β (HBsAg). Ένας ασθενής που ήταν HBsAg-θετικός στο screening βρέθηκε HBsAg-αρνητικός στο baseline. Συνολικά, 33 συμμετέχοντες είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία για την HCV λοίμωξη και 5% για τον HBV. Κανένας ασθενής δε βρισκόταν σε HBV θεραπεία στην αρχή της μελέτης. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν καθορισμένη δόση συνδυασμού 90 mg του HCV NS5A αναστολέα ledipasvir με 400 mg του NS5B αναστολέα sofosbuvir μια φορά την ημέρα για 12 εβδομάδες. Ο πρωταρχικός σκοπός της μελέτης ήταν η εμμένουσα ιολογική ανταπόκριση στις 12 εβδομάδες μετά το τέλος της θεραπείας.

**Αποτελέσματα:** Εμμένουσα ιολογική ανταπόκριση επιτεύχθη σε όλους τους ασθενείς. Από τους 37 ασθενείς με αρχικά επίπεδα HBV DNA κάτω από 20 IU/ml, 31 (84%) είχαν τουλάχιστον 1 επεισόδιο ποσοτικοποίησης HBV DNA έως την 12 εβδομάδα μετά τη θεραπεία. Από τους 74 ασθενείς με αρχικά

επίπεδα HBV DNA 20 IU/ml ή παραπάνω, 39 (53%) παρουσίασαν αυξήσεις στο HBV DNA μεγαλύτερες από 1 log<sub>10</sub> IU/ml έως τη 12 εβδομάδα μετά τη θεραπεία. Συνολικά, 5 ασθενείς είχαν αυξημένα επίπεδα HBV DNA μαζί με επίπεδα αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης >2 φορές της ανώτερης φυσιολογικής τιμής έως τη 12 εβδομάδα μετά τη θεραπεία. Από αυτούς, σε 3 ασθενείς έγινε έναρξη HBV θεραπείας. Επιπλέον, 1 ασθενής με HBV επανενεργοποίηση από την εβδομάδα 8 και συνοδό αύξηση της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης >2 φορές της ανώτερης φυσιολογικής τιμής την εβδομάδα 48 μετά τη θεραπεία άρχισε θεραπεία την εβδομάδα 53. Αυτός ο ασθενής είχε κλινικά σημεία και συμπτώματα σχετιζόμενα με HBV επανενεργοποίηση. Οι συνήθεις ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν η κεφαλαλγία, η λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού και η αδυναμία.

**Συμπέρασμα:** Σε μια προοπτική μελέτη, ο συνδυασμός ledipasvir και sofosbuvir για 12 εβδομάδες συσχετίστηκε με 100% εμμένουσα ιολογική ανταπόκριση σε ασθενείς με HCV λοίμωξη και συλλοίμωξη από HBV. Οι περισσότεροι ασθενείς παρουσίασαν αύξηση στα επίπεδα του HBV DNA χωρίς συνοδά σημεία και συμπτώματα. ClinicalTrials.gov no: NTC02613871.

#### **Σχόλιο:**

Σε ασθενείς με συλλοίμωξη HBV/HCV ο HCV φαίνεται να είναι κυρίαρχος καταστέλοντας την αναπαραγωγή του HBV. Η επανενεργοποίηση της HBV λοίμωξης έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν HCV θεραπεία με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη και ριμπαβιρίνη. Παρομοίως, έχει αναφερθεί και με τα νέα άμεσα δρώντα αντι-ιικά φάρμακα. Τα τρέχοντα δεδομένα υποδεικνύουν ότι οι ασθενείς με θετικό HBsAg έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο επανενεργοποίησης συγκριτικά με τους ασθενείς με παρελθούσα ή ιαθείσα HBV λοίμωξη (HBsAg αρνητικοί/antiHBc θετικοί). Η παρούσα προοπτική φάσης 3B μελέτη εκτίμησε την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του συνδυασμού ledipasvir/sofosbuvir για 12 εβδομάδες σε ασθενείς με HCV/HBV συλλοίμωξη. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης ο συνδυασμός αυτών των φαρμάκων ήταν πολύ αποτελεσματικός οδηγώντας σε 100% ιολογική ανταπόκριση, υποδεικνύοντας ότι η παρουσία HBV συλλοίμωξης δεν επηρεάζει την αποτελεσματικότητα των φαρμάκων. Ένα άλλο σημαντικό

εύρημα της μελέτης ήταν ότι στην πλειονότητα των περιπτώσεων παρατηρήθηκε ασυμπτωματική «σιωπηλή» αύξηση του HBV DNA χωρίς συνοδό ηπατική βλάβη. Μόνο 5% των ασθενών παρουσίασαν συνοδό αύξηση των επιπέδων της ALT, ενώ κανένας δεν παρουσίασε ηπατική βλάβη. Ο ακριβής μηχανισμός της HBV επανενεργοποίησης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τα άμεσα δρώντα αντι-ιικά φάρμακα δεν είναι πλήρως κατανοητός.

Συμπερασματικά, απαιτούνται κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση των ασθενών με HBV/HCV συλλοίμωση που πρόκειται να λάβουν HCV θεραπεία με τα άμεσα δρώντα αντι-ιικά φάρμακα. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα αυτής και άλλων μελετών όλοι οι ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε θεραπεία πρέπει να ελέγχονται για πιθανή HBV συλλοίμωση προ της έναρξης της θεραπείας. Σε ασθενείς με θετικό HBsAg απαιτείται προσεκτική παρακολούθηση για πιθανή HBV επανενεργοποίηση και HBV θεραπεία πρέπει να δίνεται σύμφωνα με τις υπάρχουσες οδηγίες.

[http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(17\)36369-2/fulltext?referrer=https%3A%2F%2Fwww.ncbi.nlm.nih.gov%2F](http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(17)36369-2/fulltext?referrer=https%3A%2F%2Fwww.ncbi.nlm.nih.gov%2F)

**Μαρία Καλαφατέλη**

**Ειδικευόμενη Γαστρεντερολογίας**

**Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών**