

EASL 2016. Ανασκόπηση των ενδιαφερόντων εργασιών στον τομέα της χρόνιας ηπατίτιδα Β και της ηπατίτιδας D.

Οι πιο ενδιαφέρουσες εργασίες στο χώρο της χρόνιας ηπατίτιδας Β και της ηπατίτιδας D αφορούσαν τα εγκεκριμένα φάρμακα, καθώς και τις νέες υποσχόμενες θεραπείες ([J Hepatol 2016; Vol 64, Supp 2, p S133-942](#)).

Όσον αφορά τις ενδεδειγμένες θεραπείες της χρόνιας ηπατίτιδας Β, προτάθηκε προγνωστικό μοντέλο υπολογισμού της πιθανότητας ανταπόκρισης σε πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη αλφα-2α (PegIFN) για 48 εβδομάδες σε HBeAg-αρνητικούς ασθενείς. Το μοντέλο για ασθενείς με γονοτύπους Β και C βασίζεται σε 4 παραμέτρους προ θεραπείας—την ηλικία, το επίπεδο ALT, τον γονότυπο Β ή C και τον τίτλο του HBsAg, ενώ για ασθενείς με γονότυπο D περιλαμβάνει τις 3 μεταβλητές – την ηλικία, τον τίτλο του HBsAg και το επίπεδο του HBV DNA. Η βαθμολογία κυμαίνεται από 0 έως 5 με την υψηλότερη να αντιστοιχεί σε υψηλότερη πιθανότητα ανταπόκρισης στην PegIFN ([P. Lampertico, FRI-138](#)).

Αναφορικά με τους ασθενείς που παρουσιάζουν αντοχή σε νουκλεοσι(τι)δικά ανάλογα (NUC), η μελέτη από τη Νότια Κορέα με 847 ασθενείς με ιολογική αντοχή σε NUC, όπως lamivudine (LAM), adefovir (ADF) και entecavir (ETV) ανέδειξε ότι η μονοθεραπεία «διάσωσης» με tenofovir (TDF) είναι αποτελεσματική, ενώ η συνδυασμένη αγωγή TDF+ETV, TDF+LAM ή TDF + ADF δεν προσφέρει πλεονέκτημα έναντι της μονοθεραπείας με TDF (HBV DNA <20 IU/mL 95,5% vs 94,0%, p>0,05) ([K.S. Chung, PS-055](#)).

Επίσης, ανακοινώθηκαν αποτελέσματα που αφορούσαν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της προσθήκη της PegIFN στα NUC. Στην πολυκεντρική μελέτη με 70 HBeAg αρνητικούς ασθενείς γονοτύπου D, με μακροχρόνια ιική καταστολή (HBV DNA <20 IU/mL) υπό αγωγή με NUC, η προσθήκη της PegIFN για 48 εβδομάδες οδήγησε σε σημαντική ελάττωση των επιπέδων του HBsAg. Συγκεκριμένα, τα αρχικά επίπεδα του HBsAg ήταν 1048 (μέσος όρος) IU/mL και ελαττώθηκαν σε 621 IU/mL (εβδ. 24), σε 335 IU/mL (εβδ. 48) και παρουσίασαν περαιτέρω πτώση μετά τη διακοπή PegIFN σε 242 IU/mL (εβδ. 96). Η >50% πτώση του HBsAg παρατηρήθηκε σε 65% και 48% των ασθενών στις εβδομάδες 48 και 96, αντίστοιχα. Η αύξηση των επιπέδων του IP-10 στην εβδομάδα 12 προέβλεπε το βαθμό της πτώσης του HBsAg. Συνολικά 35,7% των ασθενών διέκοψαν την PegIFN: 15,7% λόγω μη αποτελεσματικότητας και 4,3% λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ([P. Lampertico, LBP-521](#)).

Η αποτελεσματικότητα της συνδυασμένης anti-HBV αγωγής αποδείχθηκε επίσης στην πολυκεντρική τυχαίοποιημένη μελέτη με 740 μη κίρρωτικούς ασθενείς, η πλειοψηφία των

οποίων (57,8%) ήταν HBeAg θετικοί, με αυξημένες τρανσαμινάσες (μέση τιμή ALT 110 IU/mL) και υψηλό ιικό φορτίο (HBV DNA 7.0 log₁₀ IU/mL). Σε ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν TDF+PegIFN για 48 εβδομάδες, 9,1% και 10,4% επέτυχαν την κάθαρση του HBsAg και 8,1% και 10,1% την ορομετατροπή σε anti-HBs, στην εβδομάδα 72 και εβδομάδα 120 της παρακολούθησης, αντίστοιχα (S.H.Ahn, FRI-256).

Η ασφάλεια διακοπής των NUC μετά από την απώλεια του HBsAg με ή χωρίς την ορομετατροπή σε anti-HBs επιβεβαιώθηκε σε δύο αναδρομικές εργασίες. Στην μελέτη από την Ιταλία από 590 ασθενείς οι 24 (4%) αρνητικοποίησαν το HBsAg μετά από 103 (22-180) μήνες αγωγής (18% κίρρωτικοί, 46% με anti-HBs>100 IU/mL). Όλοι οι HBsAg αρνητικοί ασθενείς διέκοψαν NUC ύστερα από 12 (0-70) μήνες θεραπείας «συντήρησης». Κανένας δεν παρουσίασε ιολογική ή βιοχημική υποτροπή εντός 24 (6-180) μηνών παρακολούθησης (M.Fasano, THU-143). Στην ισπανική μελέτη περιλήφθησαν 69 ασθενείς (29% κίρρωτικοί), οι οποίοι επέτυχαν την κάθαρση του HBsAg και διέκοψαν τα NUC 11 (0-82) μήνες αργότερα. Κατά τη διάρκεια 24,8 (1,1-88,9) μηνών παρακολούθησης σε 2 (3%) διαπιστώθηκε η αύξηση του HBV DNA (45 και 2111 IU/mL), σε 7 (10%) η αύξηση της ALT (96±59 IU/mL), ενώ κανένας δεν παρουσίασε επανεμφάνιση του HBsAg ή επιδείνωση της ηπατικής λειτουργίας (E.Suárez, FRI-113). Οι ερευνητές συμπεραίνουν ότι η διακοπή των NUC μετά από απώλεια του HBsAg είναι ασφαλής, ακόμα και σε ασθενείς με κίρρωση, ανεξαρτήτως ορομετατροπής ή όχι σε anti-HBs.

Όσον αφορά τις νέες θεραπείες της χρόνιας ηπατίτιδας Β, πιο κοντά στην κλινική εφαρμογή βρίσκεται η tenofovir alafenamide, καινοτόμο προφάρμακο της TDF, το οποίο παρά την κατά 90% χαμηλότερη συγκέντρωση στο πλάσμα επιτυγχάνει σταθερότερα επίπεδα στο πλάσμα και την υψηλότερη συγκέντρωση στα λεμφοκύτταρα και ηπατοκύτταρα. Η τυχαίοποιημένη μελέτη φάσης III με 425 ασθενείς (46 έτη, 72% Ασιάτες, 21% με ιστορικό προηγούμενης αγωγής) ανέδειξε παρόμοια αποτελεσματικότητα της tenofovir alafenamide 25 mg και TDF 300 mg σε HBeAg-αρνητικούς ασθενείς (48 εβδομάδες αγωγής), αλλά και λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες (M.Butí, GS-06)

Οι πρωτότυπες θεραπείες για τη χρόνια ηπατίτιδα Β που στοχεύουν στο γονιδίωμα του HBV βρίσκονται ακόμα σε στάδιο προκλινικών και πρώιμων κλινικών δοκιμών.

Η ερευνητική ομάδα από τις ΗΠΑ (N.Mani, THU-198) εξέτασε την αντι-ική και την κυτταροτοξική δράση του AB-423, αναστολέα της συναρμολόγησης των καψιδίων (inhibitor of capsid assembly), διαδικασίας, η οποία είναι απαραίτητη για την σύνδεση του rcDNA και

του cccDNA του HBV. Το AB-423 ανέδειξε την δραστικότητα τόσο στη μείωση του HBV rcDNA, του cccDNA, όσο και στην ελάττωση του εξωκυτταρίου HBV DNA και την συνεργική δράση με ETV *in vitro*. Η από το στόματος χορήγηση AB-423 σε πειραματόζωα είχε ως αποτέλεσμα την σημαντική μείωση του HBV DNA.

Μία νέα κατηγορία anti-HBV φαρμάκων αποτελούν οι ρυθμιστές σύνθεσης της πυρηνικής πρωτεΐνης (Core Protein Assembly Modulators, CpAM). Στοχεύουν στην core πρωτεΐνη και καταστέλλουν εκλεκτικά την σύνθεση του HBV DNA και του HBeAg, χωρίς να ασκούν την κυτταροτοξική δράση έναντι άλλων ιών *in vitro* (Q.Huang, FRI-104). Παρεμβαίνουν στο σχηματισμό και προκαλούν τον ολιγομερισμό της core πρωτεΐνης με τελικό αποτέλεσμα την αναστολή πολλαπλασιασμού του HBV DNA και τη σύνθεση του cccDNA (P.C.Li, FRI-136). Όμως, η αποτελεσματικότητά τους μέχρι τώρα έχει αποδειχθεί μόνο *in vitro*.

Σε στάδιο δοκιμών σε κυτταροκαλλιέργειες βρίσκονται επίσης οι ανοσολογικές θεραπείες για την χρόνια ηπατίτιδα Β. Ως θεραπευτικός στόχος προτείνεται ο αναπροσανατολισμός των ποικιλόμορφων δραστικών T-λεμφοκυττάρων έναντι μολυσμένων με HBV ηπατοκυττάρων μέσω ειδικών HBs/CD3 ή HBs/CD28 αντισωμάτων. Στην εργασία του F.Bohne και συν. (THU-184) η εφαρμογή της ανοσολογικής θεραπείας είχε ως αποτέλεσμα τον καθαρισμό 96% των μολυσμένων ηπατοκυττάρων σε κυτταροκαλλιέργειες.

Μία ακόμα μελέτη φάσης 2 ανέδειξε την θεραπευτική δράση του ARC-520 (αναστολέας της μεταγραφής mRNA από το cccDNA) σε συνδυασμό με ETV. Περιλήφθηκαν 12 πρωτοθεραπευόμενοι ασθενείς: 6 HBeAg-θετικοί και 6 HBeAg-αρνητικοί. Η χορήγηση του ARC-520 γινόταν σε άπαξ ενδοφλέβια δόση 4 mg/kg και την ίδια ημέρα οι ασθενείς ξεκινούσαν την αγωγή με ETV. Η περίοδος παρακολούθησης ήταν 85 μέρες. Ύστερα από, κατά μέσο όρο, 11 μέρες το HBV DNA ήταν μη ανιχνεύσιμο σε 5 από τους 6 (5/6) HBeAg-αρνητικούς και σε 1/6 HBeAg-θετικούς ασθενείς. Οι υπόλοιποι 5/6 HBeAg-θετικοί ασθενείς παρουσίασαν, τη κατά μέσο όρο, 5,0 log₁₀ ελάττωση του ιικού φορτίου. Η ελάττωση των επιπέδων του HBsAg παρατηρήθηκε σε όλους τους ασθενείς, αλλά η ταχύτητα πτώσης ήταν μεγαλύτερη σε HBeAg-θετικούς. Το φάρμακο ήταν καλά ανεκτό - 23% των ασθενών παρουσίασαν ήπιες ή μέτριες ανεπιθύμητες ενέργειες, ενώ δεν υπήρχαν περιστατικά διακοπής λόγω παρενεργειών (M.F. Yulen, THU-193).

Συλλοίμωξη HBV/HDV

Η κλινική έκβαση των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Δ εξετάστηκε στην αναδρομική μελέτη με 136 ασθενείς, οι οποίοι χωρίστηκαν σε 3 ομάδες: χωρίς θεραπεία (29%), υπό θεραπεία με NUC (33%) και υπό θεραπεία με PegIFN (38%). Η περίοδος παρακολούθησης ήταν 5,2 (0,6-18,8) έτη. Οι ασθενείς που έλαβαν αγωγή με PegIFN είχαν καλύτερη επιβίωση και λιγότερα κλινικά συμβάματα (ρήξη της αντιρρόπησης, θάνατος ή μεταμόσχευση ήπατος), συγκριτικά με αυτούς που έλαβαν NUC ($p < 0,01$) ή παρέμειναν χωρίς θεραπεία ($p < 0,01$). Ενδιαφέρων παρουσιάζει το γεγονός ότι η συχνότητα των κλινικών συμβαμάτων ήταν παρόμοια σε ασθενείς οι οποίοι επέτυχαν μακροχρόνια καταστολή του HDV RNA και σε αυτούς που δεν πέτυχαν ιική καταστολή ($p = 0,01$) (A.Wranke, PS053).

Η φτωχή αποτελεσματικότητα των NUC στη θεραπεία της HDV λοίμωξης επιβεβαιώθηκε στη μελέτη του G.Brancaccio (FRI-114) με 56 ασθενείς με προχωρημένη ίνωση / κίρρωση. Όλοι λάμβαναν ETV ή TDF για 50 (6-168) μήνες και είχαν μη ανιχνεύσιμο HBV DNA. Παρά ταύτα, η κλινική έκβαση των ασθενών με HDV λοίμωξη ήταν χειρότερη, συγκριτικά με άτομα με HBV μονολοίμωξη, ίδιας ηλικίας, φύλου και με ίδιες τιμές λευκωματίνης, αιμοπεταλίων και χολερυθρίνης.

Η δραστικότητα και η ασφάλεια του πολυμερούς νουκλεϊκού οξέος (nucleic acid polymer, NAP) REP-2139, το οποίο καταστέλλει την συναρμολόγηση και την απελευθέρωση των μορίων του HBV από το ηπατοκύτταρο, εξετάστηκε στη μελέτη φάσης 2. Δώδεκα Καυκάσιοι ασθενείς με HBV/HDV συλλοίμωξη έλαβαν 500 mg REP-2139 i.v. μία φορά την εβδομάδα για 15 εβδομάδες, εν συνεχεία συνδυασμό 250 mg REP-2139 i.v. με PegIFN 180 mcg 1 φορά την εβδομάδα και τη μονοθεραπεία με PegIFN για άλλες 33 εβδομάδες. Κατά τη διάρκεια της αγωγής όλοι οι ασθενείς παρουσίασαν σημαντική ελάττωση του HBV DNA, HBsAg και HDV RNA. Τα επίπεδα του HDV RNA παρέμειναν μη ανιχνεύσιμο σε 10/12 ασθενείς μετά τη διακοπή του REP-2139. Επί του παρόντος είναι διαθέσιμα μόνο τα δεδομένα κατά τη διάρκεια της θεραπείας, αναμένονται τα τελικά αποτελέσματα της μελέτης (M. Bazinet, FRI-105).

Η ερευνητική ομάδα από την Τουρκία σε συνεργασία με τις ΗΠΑ παρουσίασαν αποτελέσματα κλινικών δοκιμών του φαρμάκου Ionafermib σε ασθενείς με HBV/HDV συλλοίμωξη. Το Ionafermib είναι αναστολέας της πρενυλίωσης (prenylation inhibitor), διαδικασίας προσθήκης των υδρόφιλων μορίων σε πρωτεΐνες. Δοκιμάστηκε σε μελέτη

φάσης 2a και αποδείχθηκε αποτελεσματικό στην καταστολή του HDV RNA ([C.Yurdaydin](#), [FRI-111](#), [FRI-115](#)), ανοίγοντας προοπτική στη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας Δ.

Επιμέλεια κειμένου - Ε. Βεζαλή