



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



**ΠΜΣ «Μεθοδολογία Βιοϊατρικής Έρευνας,
Βιοστατιστική και Κλινική Βιοπληροφορική»**

ΘΕΜΑ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ:

***«A protocol for an observational study for Pegasys for treating
pateints with hepatitis B»***

ΦΟΙΤΗΤΗΣ: ΑΛΕΞΙΟΣ-ΜΑΡΙΝΟΣ ΓΙΑΝΝΙΤΣΙΑΔΗΣ

A.E.M.:M060615001

ΕΠΟΠΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ:

Ιωάννης Στεφανίδης

Περιεχόμενα

Περίληψη.....	3
1. Εισαγωγή	4
2. Υλικά- Μέθοδοι.....	5
3. Αποτελέσματα.....	7
4. Συμπεράσματα	12
Βιβλιογραφία.....	16

Περίληψη

Εισαγωγή: Η συμβατική ιντερφερόνη άλφα και τα ανάλογα νουκλεοτιδής, όπως είναι η λαμβουδίνη, αποτελούν τη βάση της θεραπευτικής παρέμβασης της Ηπατίτιδας Β (CHB). Ωστόσο, έχει αποδειχθεί ότι συνδέονται με ανεπιθύμητες παρενέργειες, αλλά και με την αντίσταση του ιού της Ηπατίτιδας Β.

Υλικό- Μέθοδος: Στη προκειμένη εργασία θα πραγματοποιηθεί συστηματική ανασκόπηση ερευνών, μέσω των οποίων αξιολογείται ουσιαστικά η πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα (Pegasys/ PEG- IPNa) ως θεραπεία ενάντια στο θετικό αντιγόνο e στην Ηπατίτιδα Β, ασθενείς αρνητικούς στο ΗBeAg, με CHB. Για το σκοπό αυτό έγινε αναζήτηση στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων PubMed, EMBASE, Cochrane Library και LILACS, με απώτερο στόχο να βρεθούν τυχαιοποιημένες μελέτες, που διερευνούν τη συμβολή της θεραπείας με PEG- IPNa, που με συνδυασμό της λαμβουδίνης θεραπευτικά στοχεύουν στην ιολογική και βιοχημική ανταπόκριση στη μονοθεραπεία με PEG- IPNa, σε ασθενείς θετικούς στο ΗBeAg

Αποτελέσματα: Η αδεφοβίρη διπιβοξίλη PEG-IPNa επιτυγχάνει βέλτιστα αποτελέσματα, συγκριτικά με τον ορομετατροπή PEG-IPNa σε ασθενείς θετικούς στην Ηπατίτιδα Β, μετά το πέρας της θεραπείας τους.

Συμπεράσματα: Υπάρχει, λοιπόν, μεγαλύτερη απόκριση του οργανισμού, μετά το πέρας της θεραπείας, όταν συνδυάζεται το PEG-IPNa με τις νουκλεοτιδές, σε ασθενείς θετικούς στο CHB. Ωστόσο, υπάρχει ανάγκη για διεξαγωγή περαιτέρω διερεύνησης της ταυτόχρονης και διαδοχικής θεραπείας.

Λέξεις κλειδιά: ασθενείς, Ηπατίτιδα Β, θεραπεία, ανασκόπηση, Pegasys

1. Εισαγωγή

Η Ηπατίτιδα Β αποτελεί ένα σημαντικό, σοβαρό πρόβλημα έναντι της δημόσιας υγείας, σε παγκόσμια κλίμακα (Lacey, 2004. WHO, 2014). Για τη θεραπεία και εξάλειψη της νόσου της Ηπατίτιδας Β διατίθεται εμβόλιο που προσδίδει αποτελεσματικότητα και είναι διαθέσιμο ήδη από το 1982, ωστόσο φαίνεται να μην είναι εφικτή η εξάλειψή της. Αναφορικά με τη σοβαρότητα και την έκταση της επιδημιολογίας της νόσου, φαίνεται το 1/3 του παγκόσμιου πληθυσμού να νοσεί, με τους 350.000.000 να μολύνονται κάθε χρόνο (Lavanchy, 2004. EASL, 2012) και οι 620.000 εξ αυτών να καταλήγουν σε θάνατο, λόγω της μόλυνσης από τον ιό HBV (Goldstein, 2005).

Απώτερος στόχος της θεραπευτικής προσέγγισης στην Ηπατίτιδα Β είναι η εξάλειψη της και η μείωση της ηπατικής προόδου της αλλοίωσης, ώστε έτσι να περιοριστεί η εξέλιξη της κίρρωσης, της ηπατικής ανεπάρκειας και του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος (Liaw 2006). Η διαθέσιμη αντική θεραπεία περιλαμβάνει την ιντερφερόνη/ συμβατική πεγκυλιωμένη και τα ανάλογα νουκλεοτίδια IDE/ NAS, που περιλαμβάνουν τη λαμβουδίνη (LAM), την αδεφοβίρη διπιβοξίλη (adefovir dipivoxil/ ADV), την εντεκαβίρη (entecavir/ ETV), την τελβιβουδίνη (telbivudine/ LDT), την φουμαρική τενοφοβίρη δεσοπροξίλη (tenofovir disoproxil fumarate/ TDF) και την εμρικιταβίνη (emtricitabine) (EASL, 2009). Όπως μέσω της αντίστροφης μεταγραφής αντιγράφεται το HBV, έτσι και τα ένζυμα των αναστολέων της αντίστροφης μεταγραφάσης θεωρούνται η βέλτιστη θεραπευτική επιλογή σε ασθενείς με Ηπατίτιδα Β. Ακόμη, το φάρμακο LAM θεωρείται ότι αποδίδει αποτελεσματικά ως αντικό, με υψηλό κίνδυνο, όμως ανάπτυξης της ανοχής στο φάρμακο, μετά τη λήξη της χορήγησης του φαρμάκου (Liaw 1999. Hadziyannis,

2000). Συνεπώς, αποδεικνύεται ότι υπάρχει ανάγκη για εύρεση της κατάλληλης αντικής θεραπείας κατά του HBV (Kioiko Ono-Nita et al, 2001).

Η συμβατική ιντερφερόνη άλφα (IPNa) θεωρείται το πρώτο θεραπευτικό φάρμακο που εγκρίθηκε και χρησιμοποιείται ευρέως (Kioiko Ono-Nita et al, 2001). Ωστόσο, λόγω των παρενεργειών του, χορηγείται υποδόρια, σε ενέσιμη μορφή, τρεις φορές εβδομαδιαίως. Ακόμη, σε περιπτώσεις κανονικών επιπέδων αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) στο πληθυσμό των ασθενών με HBV, η συμβατική IPNa αποδίδει λιγότερο σε ασθενείς της Ασίας και σε Καυκάσιους ασθενείς (Lok et al, 1992. Liaw et al, 1999). Από την άλλη, άλλες έρευνες αποδεικνύουν ότι η χορήγηση της πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης άλφα (PEG-IPNa) συνδέεται με υψηλά ποσοστά καταστολής του HBV DNA σε ασθενείς με CHB (Lampertico et al, 2003. Cooksley et al, 2003. Lau et al, 2005. Cao et al, 2013).

Στη συγκεκριμένη εργασία, λοιπόν, μέσω της συστηματικής ανασκοπικής βιβλιογραφικής μελέτης των ερευνών θα αξιολογηθεί η θεραπευτική συμβολή της PEG-IPNa στο αντιγόνο e (HBeAg) της ηπατίτιδας B, σε ασθενείς που νοσούν από CHB.

2. Υλικά- Μέθοδοι

Έγινε αναζήτηση σε ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων, όπως στη PubMed, EMBASE, Cochrane Library και LILACS, χρονολογίας από το 1999 ως και το 2014. Οι βασικές λέξεις αναζήτησης των πρωτογενών ερευνών που πληκτρολογήθηκαν ήταν «hepatitis B» (Ηπατίτιδα B), «humans» (άνθρωποι), «patients» (ασθενείς), «adults» (ενήλικες) και «RCTs» (τυχαιοποιημένες μελέτες). Ακόμη, έγινε χρήση ιατρικών υπότιτλων στην αναζήτηση PubMed, το Emtree Thesaurus στο EMBASE και λέξεις κλειδιά στις άλλες βάσεις δεδομένων. Η αναζήτηση έγινε με χρήση αγγλικών λέξεων λόγω της διαθεσιμότητας των ερευνών σε αγγλικά κυρίως δημοσιευμένα, επιστημονικά περιοδικά. Τέλος, τα άρθρα που εντοπίστηκαν και τελικά χρησιμοποιήθηκαν ανήκουν σε εθνικά και διεθνή συνέδρια της γαστρεντερολογίας, της ηπατολογίας και περιοδικών οικονομικής αξιολόγησης.

Οι έρευνες που επιλέχθηκαν να χρησιμοποιηθούν έπρεπε να αποτελούν μέρος της κατηγορίας ανοιχτών RCT ή διπλών τυφλών ερευνών RCT. Οι ασθενείς των επιλεγθέντων ερευνών ήταν ηλικίας από 16 ετών και άνω, η περίοδος νόσου τους ήταν από 6 μήνες και άνω της Ηπατίτιδας Β και είχαν μολυνθεί από τον ιό HBV με ενδείξεις HBV (αυξημένο ορό ALT άνω της 1.5 φορές του ανώτατου φυσιολογικού ορίου), αντιγραφή ιού (HBV DNA μέτρηση), με ή χωρίς κίρρωση. Οι επιλεγθείσες έρευνες, επίσης, διερευνούσαν τη μονοθεραπεία PEG-IPNa ή τη συνδυαστική θεραπεία PEG-IPNa, σε ασθενείς που είχαν εμπειρία προγενέστερης αποτυχημένης θεραπευτικής παρέμβασης. Οι έρευνες που επιλέχθηκαν για επανεξέταση έκαναν λόγο για έκβαση της ιολογικής ανταπόκρισης, με επίπεδα HBV DNA < 2000 IU/ML, για δευτερογενή αποτελέσματα βιοχημικής ανταπόκρισης, με ομαλοποίηση επιπέδων ALT, ορομετατροπή HBeAg, με απώλεια HBeAg και παρουσία αντισωμάτων HBe, εστιάζονταν σε ασθενείς θετικούς σε HBeAg με ορομετατροπή HBsAg με απώλεια HBsAg και παρουσία αντι HBs αντισωμάτων και σε ασθενείς αρνητικούς σε HBsAg.

Όλες οι μη τυχαιοποιημένες και αναδρομικές έρευνες αποκλείστηκαν για χρήση από τη προσωπική έρευνα. Ακόμη, αποκλείστηκαν έρευνες που χρησιμοποιούσαν ως δείγμα ασθενείς ηλικίας κάτω των 16 ετών, έγκυες ή θηλάζουσες γυναίκες, ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό HIV, HDV, ασθενείς που δέχτηκαν μεταμόσχευση, ασθενείς με ιστορικό ηπατοκυτταρικού καρκινώματος, με μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο, με άλλες νόσους του ήπατος, με συνυπάρχουσα ιατρική ή ψυχιατρική νόσο. Δεν χρησιμοποιήθηκαν έρευνες που διερευνούσαν τη χρήση της θεραπείας χωρίς PEG-IPNa, ή έρευνες που διερευνούσαν τη συγκεκριμένη θεραπεία που όμως συνδύαζε και τη χορήγηση κορτικοστεροειδών ή ανοσοκατασταλτικών παραγόντων. Τέλος, αποκλείστηκαν έρευνες που αποτελούσαν αναδημοσίευση μακροχρόνιων ερευνών.

Για την αξιολόγηση της ποιότητας και την αποφυγή να υποπέσει ο συγγραφέας σε μεροληψία, χρησιμοποιήθηκε το εργαλείο της Cochrane Collaboration (Higgins et al, 2011), διατηρώντας τα στοιχεία της τυχαίας επιλογής ακολουθιών, την απόκρυψη κατανομής, την μεροληπτική απόδοση, της προκατάληψη ανίχνευσης, επιλεκτική αναφορά, ενώ αξιολογήθηκε και η προκατάληψη της δημοσίευσης.

3. Αποτελέσματα

Από την αναζήτηση ερευνών εντοπίστηκαν συνολικά 5.119 μελέτες, οι οποίες έχουν δημοσιευθεί από το 1999 ως και το 2014. Με την επιλογή των ερευνών, βάσει των άνωθεν προδιαγραφών προτίμησης, προέκυψαν και τελικά χρησιμοποιήθηκαν οι 76 που αποτελούν πλήρη κείμενα, αλλά και 14 τυχαιοποιημένες μελέτες, από τις οποίες, στις 8 έρευνες, το δείγμα ήταν θετικό στο HBeAg και οι 6 έρευνες περιελάμβαναν αρνητικούς στο ιό. Συγκεκριμένα, οι έρευνες που περιλήφθηκαν ήταν οι εξής:

ΣΥΓΓΡΑΦΕΣ/-ΕΙΣ, ΕΤΟΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗΣ	ΧΩΡΑ	ΕΙΔΟΣ ΕΡΕΥΝΑΣ	ΔΕΙΓΜΑ ΕΡΕΥΝΑΣ	ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ
ΑΡΝΗΤΙΚΟΙ ΣΤΟ HBeAg				
1. Janssen, 2005	πολλές	RCT	307	PEG-IFN α 2b (100 μ g/w w32→50 μ g/w w52) + placebo 52 w PEG-IFN α 2b (100 μ g / w W32 → 50 μ g / β W52) + LAM (100 mg / d) 52 w
2. Lau, 2005	πολλές	RCT	814	PEG-IFN α 2a (180 μ g/w) + placebo 48 w PEG-IFN α 2a(180 μ g/w) + LAM (100 mg/d) 48 w LAM (100 mg / d) 48 w
3. Wang, 2012	Κίνα	RCT	80	PEG-IFN α 2a (180

				<p>μg/w) 48 w</p> <p>a) PEG-IFNα2a (180 μg/w) + ADV (10 mg/d) 24 w (n =38) → PEG-IFNα2a (n =9) or PEG-IFNα2a + ADV (n =28) 24 w</p> <p>b) PEG-IFNα2a (n =42) 24 w → PEG-IFNα2a (n =6) or PEG-IFNα2a + ADV (n =36) 24 w</p>
4. Liu, 2014	China	RCT	61	<p>PEG-IFNα2b (1.5 μg/kg/w) 52 w</p> <p>PEG-IFNα2b (1.5 μg/kg/w) + ADV (10 mg/d) 52 w</p>
5. Cao, 2013	China	RCT	47	<p>PEG-IFNα2a (13 μg/w) + LAM (100 mg/d) 96 w</p> <p>PEG-IFNα2a (135 μg/w) + ADV (10 mg/d) 96 w</p>

6. Ning, 2014	China	RCT	197	PEG-IFN α 2a (180 μ g/w) + ETV (0.5 mg/d) 8 w \rightarrow PEG-IFN α 2a 48 w ETV (0.5 mg/d) 48 w
7. Xie, 2014	China	RCT	218	PEG-IFN α 2a (180 μ g/w) 48 w PEG-IFN α 2a (180 μ g/w) 48 w \rightarrow + ETV (0.5 mg/d) w13 (ETV add-on) ETV (0.5 mg/d) 24 w \rightarrow + PEG-IFN α 2a (180 μ g/w) w21 for 47 w total 68 w
8. Zhao, 2007	China	RCT	230	PEG-IFN α 2b (1 μ g/kg/w) 24 w Conventional IFN α 2b (3 MIU) 24 w
ΑΡΝΗΤΙΚΟΙ ΣΤΟ ΗΒεΑg				
9. Kaymakoglu, 2007	Turkey	RCT	48	PEG-IFN α 2b (1.5 μ g/kg/w) 48 w PEG-IFN α 2b(1.5 μ g/kg/w) + LAM (100 mg/d) 48 w (n =29)
10. Lampertico, 2013	Italy	RCT	77	PEG-IFN α 2a (180 μ g/w) 48 w \rightarrow PEG-IFN α 2a (135 μ g/w) 48

				w PEG-IFN α 2a (180 μ g/w) + LAM (100 mg/d) 48 w → PEG-IFN α 2a (135 μ g/w) 48 w
11. Marcellin, 2004	πολλές	RCT	537	PEG-IFN α 2a (180 μ g/w) + placebo 48 w PEG-IFN α 2a(180 μ g/w) + LAM (100 mg/d) 48 w LAM (100 mg / d) 48 w
12. Papadopoulos, 2009	Greece	RCT	123	PEG-IFN α 2b (\geq 1.5 μ g/kg/w) 48 w PEG-IFN α 2b (\geq 1.5 μ g/kg/w) + LAM (100 mg/d) 48 w
13. Piccolo, 2009	Ιταλία	RCT	60	PEG-IFN α 2a (180 μ g/w) 48 w PEG-IFN α 2a (180 μ g/w) + ADV (10 mg/d) 48 w
14. Piccolo, 2013	Ιταλία	RCT	30	LdT (600 mg/d) 24 w → PEG-IFN α 2a (180 μ g/w) 24 w

				LdT (600 mg/d) 24 w → PEG-IFNα2a (180 μg/w) 24 w
--	--	--	--	--

Δύο έρευνες ανέφεραν ιολογική ανταπόκριση (Higgins & Thompson, 2002. Janssen et al, 2005). Υπήρχε βέβαια διαφορά ποσοστών ανταπόκρισης μεταξύ των ασθενών που χορηγήθηκαν με PEG-IPNα και ταυτόχρονα τη LAM, συγκριτικά με τη μονοθεραπεία με PEG-IPNα (57% και 20% αντίστοιχα, RR: 0.35, CL: 95%, P< 0.00001, I²= 0%, σταθερότητα).

Δύο έρευνες αναφέρθηκαν στη βιοχημική απόκριση (Lau et al, 2005. Janssen et al, 2005). Τα αποτελέσματά τους έδειξαν σημαντικά ποσοστά ανταπόκρισης σε ασθενείς που τους χορηγήθηκε θεραπεία με PEG-IPNα + LAM, σε αντίθεση με αυτούς που έλαβαν μόνο PEG-IPNα (RR: 48% και 37% αντίστοιχα, CL: 95%, P: 0.94, I²= 0%, σταθερότητα).

Δύο μελέτες ανέφεραν ορολογική απόκριση (Lau et al, 2005. Janssen et al, 2005). Εδώ, δεν εμφανίστηκε σημαντική διαφορά στην ορομετατροπή ποσοστών HBeAg μεταξύ των ασθενών που έλαβαν τη συνδυαστική θεραπεία PEG-IPNα + LAM, και αυτών που έλαβαν μόνο PEG-IPNα (RR: 25% και 24% αντίστοιχα, CL: 95%, P: 0.77, I²= 0%, σταθερότητα).

Ως προς τις μελέτες με δείγμα ατόμων αρνητικών στο HBeAg, τέσσερις μελέτες ανάφεραν την ιολογική ανταπόκριση της θεραπείας (Marcellin et al, 2004. Kaymakoglu et al, 2007. Papadopoulos et al, 2009. Lampertico et al, 2013). Υπήρχε σημαντική διαφορά των οργανισμών στις δύο θεραπείες, με τη θεραπεία με PEG-IPNα + LAM να υπερτερεί (RR: 85% ΚΑΙ 65% αντίστοιχα, CL: 95%, P< 0.00001, I²= 25%, σταθερότητα).

Οι ίδιες τέσσερις μελέτες αποκάλυψαν τη βιοχημική ανταπόκριση (Marcellin et al, 2004. Kaymakoglu et al, 2007. Papadopoulos et al, 2009. Lampertico et al, 2013). Στη προκειμένη περίπτωση, προέκυψε σημαντική ομαλοποίηση της ALT με θεραπευτική παρέμβαση από PEG-IPNα + LAM έναντι μόνο της PEG-IPNα (RR: 48% ΚΑΙ 50% αντίστοιχα, CL: 95%, P< 0.67, I²= 0%, σταθερότητα).

4. Συμπεράσματα

Στη προκειμένη ανασκόπηση ερευνών, λοιπόν, πραγματοποιήθηκε μελέτη 14 ερευνών, με απώτερο σκοπό να αξιολογηθεί η συμβολή της θεραπείας της PEG-IPNa σε ασθενείς που είναι θετικοί και αρνητικοί στο HBeAg, σε ασθενείς με HBV. Στις έρευνες που αξιοποιήθηκαν για τη προσωπική ανασκόπηση, χρησιμοποιήθηκε η μονοθεραπεία με HBeAg, αλλά και η συνδυαστική θεραπεία της HBeAg με NAs. Ακόμη, εκτός από τις τυχαιοποιημένες μελέτες που χρησιμοποιήθηκαν στην ανασκοπική μελέτη, εξετάστηκε και η διαδοχική θεραπεία συνδυασμού από μη τυχαιοποιημένες μελέτες (Moucari et al, 2011. Chen et al, 2012. Boglione et al, 2013. Huang et al, 2013a, 2013b. Suh et al, 2014).

Η αξιολόγηση της αποδοτικότητας της θεραπείας κατά της HBV με χρήση του PEG-IPNa ήταν δύσκολη για ποικίλους λόγους. Πρωτίστως, στις έρευνες που χρησιμοποιήθηκαν και μελετήθηκαν στη προκειμένη ανασκοπική εργασία, χρησιμοποιήθηκαν δύο τύποι του PEG-IPNa, το 40-kDa PEG-IFN α 2a (Marcellin et al, 2004. Lau et al, 2005. Piccolo et al, 2009. Wang et al, 2012. Wang et al, 2012. Cao et al, 2013. Lampertico et al, 2013. Piccolo et al, 2013. Ning et al, 2014. Xie et al, 2014) και το είδος της 12-kDa PEG-IFN α 2b (Janssen et al, 2005. Kaymakoglu et al, 2007. Zhao et al, 2007. Papadopoulos et al, 2009. Liu et al, 2014). Η διαφορά μεταξύ των δύο αυτών ειδών προφανώς επηρεάζουν και έχουν διαφορετικές φαρμακευτικές ιδιότητες, μεταβάλλοντας τη δυνατότητα και αποδοτικότητα του φαρμάκου στον οργανισμό του ασθενούς. Παράλληλα, σημαντικό ρόλο διαδραματίζει και η συχνότητα της χορήγησης του φαρμάκου, αλλά και η μορφή του φαρμάκου (ενέσιμη ή μη). Επιπλέον, αξίζει να αναφερθεί ότι σε δύο μελέτες χορηγήθηκε διαφορετική δόση του φαρμάκου PEG-IFN α 2a και PEG-IFN α 2b. Έτσι, οι δοσολογίες που χρησιμοποιήθηκαν ήταν οι εξής:

⇒ Για το PEG-IFN α 2a:

- 180 μ g / w (Lau et al, 2005. Marcellin et al, 2004. Piccolo et al, 2009. Wang et al, 2012. Lampertico et al, 2013. Piccolo et al, 2013. Xie et al, 2014. Ning et al, 2014),

- 135 µg / w (Lampertico et al, 2013. Lampertico et al, 2013),

- 100 και 50 µg / w (Janssen et al, 2005),

⇒ Για το PEO-IFNα2b

- 1,5 µg / kg / w (Kaymakoglu et al, 2007. Papadopoulos et al, 2013. Liu et al, 2014),

- 1,0 µg / kg / w (Zhao et al, 2007).

Παράλληλα, μία ακόμη προβληματική της χρήσης πολυάριθμων ερευνών ήταν το γεγονός ότι χρησιμοποιούνταν από τις πρωτογενείς έρευνες ποικιλία συνδυασμών των θεραπειών μεταξύ της PEG-IPNα και EG, δηλαδή

- η ταυτόχρονη θεραπεία (Lau et al, 2005. Zhao et al, 2007. Kaymakoglu et al, 2007. Marcellin et al, 2004. Papadopoulos et al, 2009. 30. Piccolo et al, 2009. Cao et al, 2013. Liu et al, 2014)

- και η διαδοχική θεραπεία (Wang et al, 2012. Lampertico et al, 2013. Piccolo et al, 2013. Ning et al, 2014. Xie et al, 2014).

Επιπλέον, υπήρχε διαφορά και ως προς τη χρονική διάρκεια χορήγησης και αντίστοιχης λήψης του φαρμάκου, με αναφορά των εξής περιθωρίων:

- 24 εβδομάδων (Zhao et al, 2007),

- 48 εβδομάδων (Marcellin et al, 2004. Lau et al, 2005. Kaymakoglu et al, 2007. Papadopoulos et al, 2009a, 2009b. Wang et al, 2012. Piccolo et al, 2013. Xie et al, 2014.

- 52 εβδομάδων (Janssen et al, 2005. Liu et al, 2014)

- 56 εβδομάδων (Ning et al, 2014),

- 68 εβδομάδων (Xie et al, 2014),

- και 96 εβδομάδων (Cao et al, 2013. Lampertico et al, 2013).

Η διαφορά μεταξύ των ερευνών που χρησιμοποιήθηκαν εντοπίστηκαν ακόμη και στην εκτίμηση του αποτελέσματος, καθώς αναδείχθηκαν διαφορετικά ιολογικά,

βιοχημικά, ορολογικά και ιστολογικά αποτελέσματα μεταξύ τους. Επίσης, υπήρχαν και διαφορετικές τιμές ως προς το καθορισμό του HBV στα επίπεδα του DNA. Τέλος, υπήρχαν και διαφορετικοί ιικοί γονότυποι ως προς τη πρόβλεψη της θεραπευτικής ανταπόκρισης των οργανισμών των ασθενών.

Στην εν λόγω ανασκόπηση, έγινε χρήση μίας έρευνας, στην οποία εγκρίθηκε το PEG-IPNa με το συμβατικό IPNa στους ασθενείς που ήταν θετικοί στο HBeAg. Από έρευνα, διαπιστώθηκε ότι οι μη σημαντικές ιολογικές, βιοχημικές και ορολογικές αποκρίσεις, για τη θεραπευτική χορήγηση διάρκειας 48 εβδομάδων και αυτό προέκυψε λόγω της χαμηλής δόσης της αγωγής του συμβατικού IPNa, καθώς ήταν 3 φορές μικρότερη η δόση από τη συνιστώμενη (Zhao et al, 2007). Ωστόσο, το συμβατικό IPNa ήταν αποδοτικότερο για ασθενείς ηλικίας κάτω των 25 ετών, με HBV γονότυπο B. Άλλες μετά- αναλύσεις αναφέρονταν στην αγωγή των PEG-IPNa σε ασθενείς με Ηπατίτιδα β, στη Κίνα, δείχνοντας τελική θεραπευτική εξάλειψη του ιού HBV DNA, εξάλειψη της ορομετατροπής HBeAg και σταθεροποίηση της ALT (Deng et al, 2013). Επίσης, έχει αποδειχθεί η περιορισμένη αποδοτικότητα της μονοθεραπείας των συμβατικών IPNa. Από την άλλη, μετά- αναλύσεις δείχνουν την μη βελτίωση της θεραπευτικής αποτελεσματικότητας των συμβατικών IPNa που έχουν χορηγηθεί συνδυαστικά με το LAM (Shi et al, 2010).

Μέσω της ανασκόπησης αποδείχθηκε ότι υπάρχει σημαντική ιολογική ανταπόκριση και ομαλοποίηση της ALT σε ασθενείς που έχουν λάβει τη συνδυαστική θεραπευτική αγωγή των PEG-IPNa + LAM. Μάλιστα, δεν υπήρχε σημαντική διαφορά μεταξύ των ασθενών θετικών ή αρνητικών σε HBeAg. Δεν προέκυψε σημαντική διαφορά στην ορολογική απόκριση και αυτό ίσως να προέκυψε λόγω της μικρής χρονικής διάρκειας της αγωγής που ήταν στις 48-52 εβδομάδες. Η παράταση της χορηγούμενης δόσης της αγωγής προφανώς να οδηγούσε σε αύξηση της αντίστασης στη LAM. Αυτό προέκυψε λόγω του γεγονότος ότι οι ασθενείς που έλαβαν LAM, το 23% εξ αυτών εμφάνισε αντίσταση ενός έτους και το 80% περίπου αντίσταση 5 χρόνων (Lai et al, 2003. Zoulim et al, 2009).

Η μη σημαντική ορολογική απόκριση του οργανισμού των ασθενών ενδεχομένως να οφείλεται ακόμη και στην απώλεια του HBsAg, καθώς και στο ομοιοπολικό κυκλικό DNA. Συγκεκριμένα, το cccDNA αποτελεί τη πρότυπη μεταγραφή των ικών mRNAs που συμβάλλουν στη μείωση της δυνατότητας της

εξάλειψης της μόλυνσης (Levrero et al, 2009). Το IFN συμβάλλει στη μείωση της μόλυνσης του HBsAg, σε αντίθεση με τη LAM (Manesis et al, 2007). Τα επίπεδα του HBsAg σχετίζονται με την ορομετατροπή HBsAg. Οι επιδράσεις PEG-IPNα καταστέλλουν την ιική αντιγραφή και καθαρίζουν τα μολυσμένα ηπατοκύτταρα (Moucari et al, 2009). Επίσης, η εξάντληση του ενδοηπατικού cccDNA μειώνει τα επίπεδα του HBsAg (Werle-Lapostolle et al, 2004). Άλωστε, βάσει άλλης μετά-ανάλυσης (Suh et al, 2014), εμφανίζεται υψηλή απόκριση του οργανισμού έπειτα από τη μονοθεραπεία με PEG-IPNα διάρκειας 48 εβδομάδων.

Μέσα από την εν λόγω μετά- ανάλυση, λοιπόν, φαίνεται ότι η συνδυαστική θεραπεία -IPNα + LAM αυξάνει τα ποσοστά παρατεταμένης HBeAg, HBsAg, ιολογικής και βιοχημικής ανταπόκρισης, στοιχείο που επιβεβαιώνεται και από έρευνα (Marcellin et al, 2004). Ακόμη, η εν λόγω συνδυαστική θεραπεία συνάδει με την υψηλή βιοχημική απόκριση του οργανισμού, μετά το πέρας της ολοκλήρωσης της αγωγής του ασθενούς. Βέβαια, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές ως προς την ορομετατροπή μεταξύ των δύο ομάδων των θετικών και αρνητικών στο HBeAg (Lai et al, 1998. Fung et al, 2004).

Η συνδυαστική θεραπεία με PEG-IPNα + ADV διάρκειας 48-52 εβδομάδων συνάδει με τα υψηλά ποσοστά ανταπόκρισης και HBeAg ορομετατροπή, στους ασθενείς με θετικό HBeAg. Σε ασθενείς με αρνητικό HBeAg, προέκυψε υψηλό ποσοστό ιολογικής απόκρισης του οργανισμού στη συνδυαστική θεραπεία. Ωστόσο, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες σχετικά με τη χορήγηση του ADV δεδομένου ότι σε μελέτη προέκυψε το εύρημα ότι ασθενείς που έλαβαν ADV, 114 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση του ADV εμφάνισαν ιαιμία (Hadziyannis et al, 2005).

Γενικά, δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ των ασθενών που έλαβαν τη συνδυαστική θεραπεία PEG-IPNα + LAM, συγκριτικά με αυτούς που έλαβαν τη θεραπεία με PEG-IPNα + ADV (Cao et al, 2013).

Πρόσφατη μελέτη μεταξύ των θεραπειών με διαδοχική χορήγηση φαρμάκου PEG-IPNα + ETV, με το ETV να λαμβάνεται κατά τις πρώτες 8 εβδομάδες της θεραπείας, έναντι της μονοθεραπείας με ETV επί 48 εβδομάδες, φάνηκε ότι τα ποσοστά ορομετατροπής HBeAg ήταν σημαντικά υψηλότερα με τη συνδυαστική θεραπεία με PEG-IPNα + ETV, συγκριτικά με τη μονοθεραπεία με ETV, με ιολογική ανταπόκριση και ομαλοποίηση των ALT στη μονοθεραπεία με ETV (Ning et al,

2014). Αντιθέτως, σε άλλη έρευνα, διαπιστώθηκε ότι δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ των ασθενών που λάμβαναν PEG-IPNa για 48 εβδομάδες και προηγουμένως το ETV, συγκριτικά με τους ασθενείς που λάμβαναν μόνο ETV (Xie et al, 2014). Τέλος, σε άλλη έρευνα με χορήγηση της συνδυαστικής θεραπείας με PEG-IPNa και TDF για 48 εβδομάδες, διαπιστώθηκε σημαντική και υψηλότερη αποτελεσματικότητα, συγκριτικά με τη χορήγηση της μονοθεραπείας με TDF (Marcellin et al, 2014).

Συνεπώς, η ιντερφερόνη (PEG-IPNa), όταν χορηγείται συνδυαστικά είναι αποτελεσματική θεραπευτική αγωγή ανοσορρυθμιστικά και αποδοτική για την ιογενή της δράση (Rijckborst, Sonneveld & Janssen, 2011), συγκριτικά με τη μονοθεραπεία με PEG-IPNa ή NA (Kim et al, 2016). Ωστόσο, η χρήση της και η διαδοχική, συνδυαστική της χορήγηση εμμένουν ένα αμφίβολο ζήτημα προς περαιτέρω διερεύνησης.

Βιβλιογραφία

- KimV, Abreu RM, Nakagawa DM, Baldassare RM, Carrilho FJ, «Pegylated interferon alfa for chronic hepatitis B: systematic review and meta-analysis», *JVH*, 23/3(March 2016), 154- 169.
- Lacey L, «Review of economic benefits of treating chronic hepatitis B with lamivudine», *J Gastroenterol Hepatol*, 19/1(2004), S10–S12.
- World Health Organization, «*Hepatitis B*», World Health Organization, Geneva, Switzerland 2014.
- Lavanchy D, «Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures», *J Viral Hepat*, 11(2004), 97–107.
- European Association for the Study of the Liver (EASL), «EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection», *J Hepatol*, 57(2012), 167–185.

- Goldstein ST, Zhou F, Hadler SC et al, «A mathematical model to estimate global hepatitis B disease burden and vaccination impact», *Int J Epidemiol*, 34(2005), 1329–1339.
- Liaw YF, «Reduction of cirrhosis and hepatocellular carcinoma with antiviral therapy in chronic hepatitis B», *Hepatology*, 58(2013), 1856.
- European Association for the Study of the Liver (EASL), «EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B», *J Hepatol*, 50(2009), 227–242.
- Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV, Dimou E et al, «Efficacy of long-term lamivudine monotherapy in patients with hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B», *Hepatology*, 32(2000), 847–851.
- Liaw YF, Chien RN, Yeh CT et al, «Acute exacerbation and hepatitis B virus clearance after emergence of YMDD motif mutation during lamivudine therapy», *Hepatology*, 30(1999), 567–572.
- Kioko Ono-Nita S, Kato N, Shiratori Y et al, «Current options for the therapy of chronic hepatitis B infection», *Curr Infect Dis Rep*, 3(2001), 137–142.
- Liaw YF, Lin SM, Chen TJ et al, «Beneficial effect of prednisolone withdrawal followed by human lymphoblastoid interferon on the treatment of chronic type B hepatitis in Asians: a randomized controlled trial», *J Hepatol*, 20(1994), 175–180.
- Lok AS, Wu PC, Lai CL et al, «A controlled trial of interferon with or without prednisone priming for chronic hepatitis B», *Gastroenterology*, 102(1992), 2091–2097.
- Cooksley WG, Piratvisuth T, Lee SD et al, « Peginterferon alpha-2a (40 kDa): an advance in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B», *J Viral Hepat*, 10(2003), 298–305.
- Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX et al, «Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B», *N Engl J Med*, 352(2005), 2682–2695.

- Lampertico P, Del Ninno E, Vigano M et al, «Long-term suppression of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B by 24-month interferon therapy», *Hepatology*, 37(2003), 756–763.
- Cao ZH, Ma LN, Zhang HW et al, «Extended treatment with peginterferon alpha-2a in combination with lamivudine or adefovir for 96 weeks yields high rates of HBeAg and HBsAg seroconversion», *J Dig Dis*, 14(2013), 446–450.
- Higgins JPT, Green S, «*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]*», The Cochrane Collaboration, 2011.
- Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC et al, «The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials», *BMJ*, 343(2011), d5928.
- Higgins JP, Thompson SG, «Quantifying heterogeneity in a meta-analysis», *Stat Med*, 21(2002), 1539–1558.
- Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H et al, «Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial», *Lancet*, 365(2005), 123–129.
- Wang YD, Zhao CY, Wang W et al, «Improved efficacy by individualized combination therapy with Peg IFN-a 2a and ADV in HBeAg positive chronic hepatitis B patients», *Hepatology*, 59(2012), 680–686.
- Liu YH, Wu T, Sun N et al, «Combination therapy with pegylated interferon alpha-2b and adefovir dipivoxil in HBeAg-positive chronic hepatitis B versus interferon alone: a prospective, randomized study», *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 34(2014), 542–547.
- Ning Q, Han M, Sun Y et al, «Switching from entecavir to PegIFN alfa-2a in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised open-label trial (OSST trial)», *J Hepatol*, 61(2014), 777–784.
- Xie Q, Zhou H, Bai X et al, «A randomized, open-label clinical study of combined peginterferon alfa-2a (40 kD) and entecavir treatment for HBeAg-positive chronic hepatitis B», *Clin Infect Dis*, 59(2014), 1714–1723.

- Zhao H, Kurbanov F, Wan MB et al, «Genotype B and younger patient age associated with better response to low-dose therapy: a trial with pegylated/nonpegylated interferon-alpha-2b for hepatitis B e antigen-positive patients with chronic hepatitis B in China», *Clin Infect Dis*, 44(2007), 541–548.
- Kaymakoglu S, Oguz D, Gur G et al, «Pegylated interferon Alfa-2b monotherapy and pegylated interferon Alfa-2b plus lamivudine combination therapy for patients with hepatitis B virus E antigen-negative chronic hepatitis B», *Antimicrob Agents Chemother*, 51(2007), 3020–3022.
- Lampertico P, Viganò M, Di Costanzo GG et al, «Randomised study comparing 48 and 96 weeks peginterferon alpha-2a therapy in genotype D HBeAg-negative chronic hepatitis B», *Gut*, 62(2013), 290–298.
- Marcellin P, Lau GK, Bonino F et al, «Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B», *N Engl J Med*, 351(2004), 1206–1217.
- Papadopoulos VP, Chrysagis DN, Protopapas AN et al, «Peginterferon alfa-2b as monotherapy or in combination with lamivudine in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B: a randomised study», *Med Sci Monit*, 15(2009), CR56–CR61.
- Piccolo P, Lenci I, Demelia L et al, «A randomized controlled trial of pegylated interferon-alpha2a plus adefovir dipivoxil for hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B», *Antivir Ther*, 14(2009a), 1165–1174.
- Piccolo P, Lenci I, Paolo D et al, «A randomized controlled trial of sequential pegylated interferon-alpha and telbivudine or vice versa for 48 weeks in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B», *Antivir Ther*, 18(2013b), 57–64.
- Suh DJ, Lee HC, Byun KS et al, «Efficacy and safety of pegylated interferon-alpha2a in patients with lamivudine-resistant HBeAg-positive chronic hepatitis B», *Antivir Ther*, 18(2014), 765–773.

- Huang Z, Zhao Z, Zheng Y et al, «Efficacy of sequential use of telbivudine in hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B patients with partial responses to pegylated interferon: a pilot study», *J Viral Hepat*, 20/1(2013a), 52–57.
- Huang Z, Deng H, Zhao Q et al, «Peginterferon-alpha2a combined with response-guided short-term lamivudine improves response rate in hepatitis B e antigen-positive hepatitis B patients: a pilot study», *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 25(2013b), 1165–1169.
- Moucari R, Boyer N, Ripault MP et al, «Sequential therapy with adefovir dipivoxil and pegylated interferon alfa-2a for HBeAg-negative patients», *J Viral Hepat*, 18(2011), 580–586.
- Chen CC, Wang PC, Chang HW et al, «Safety and efficacy of two-step peginterferon alpha-2a treatment in patients of chronic hepatitis B with acute exacerbation», *J Viral Hepat*, 19(2012), 161–172.
- Boglione L, D'Avolio A, Cariti G et al, «Sequential therapy with entecavir and PEG-INF in patients affected by chronic hepatitis B and high levels of HBV-DNA with non-D genotypes», *J Viral Hepat*, 20(2013), e11–e19.
- Deng Z, Wang C, Li Z et al, «Peginterferon alpha versus other antiviral regimes for Chinese HBeAg-positive chronic hepatitis B patients», *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 38(2013), 1193–1207.
- Shi Y, Wu YH, Shu ZY et al, «Interferon and lamivudine combination therapy versus lamivudine monotherapy for hepatitis B e antigen-negative hepatitis B treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials», *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.*, 9(2010), 462–472.
- Zoulim F, Locarnini S, «Hepatitis B virus resistance to nucleos(t)ide analogues», *Gastroenterology*, 137(2009), 1593–1608 e1591–e1592.
- Lai CL, Dienstag J, Schiff E et al, «Prevalence and clinical correlates of YMDD variants during lamivudine therapy for patients with chronic hepatitis B», *Clin Infect Dis*, 36(2003), 687–696.

- Levrero M, Pollicino T, Petersen J et al, «Control of cccDNA function in hepatitis B virus infection», *J Hepatol*, 51(2009), 581–592.
- Manesis EK, Hadziyannis ES, Angelopoulou OP et al, «Prediction of treatment-related HBsAg loss in HBeAg-negative chronic hepatitis B: a clue from serum HBsAg levels», *Antivir Ther*, 12(2007), 73–82.
- Moucari R, Mackiewicz V, Lada O et al, «Early serum HBsAg drop: a strong predictor of sustained virological response to pegylated interferon alfa-2a in HBeAg-negative patients», *Hepatology*, 49(2009), 1151–1157.
- Werle-Lapostolle B, Bowden S, Locarnini S et al, «Persistence of cccDNA during the natural history of chronic hepatitis B and decline during adefovir dipivoxil therapy», *Gastroenterology*, 126(2004), 1750–1758.
- Lai CL, Chien RN, Leung NW et al, «A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group», *N Engl J Med*, 339(1998), 61–68.
- Fung SK, Wong F, Hussain M et al, «Sustained response after a 2-year course of lamivudine treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B», *J Viral Hepat*, 11(2004), 432–438.
- Hadziyannis SJ, Sevastianos V, Rapti I et al, «Sustained responses and loss of HBsAg in HBeAg-negative patients with chronic hepatitis B who stop long-term treatment with adefovir», *Gastroenterology*, 143(2012), 629–636 e621.
- Feld J, Lee JY, Locarnini S, «New targets and possible new therapeutic approaches in the chemotherapy of chronic hepatitis B», *Hepatology*, 38(2003), 545–553.
- Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ et al, «Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B», *N Engl J Med*, 352(2005), 2673–2681.
- Rijckborst V, Sonneveld MJ, Janssen HL, «Review article: chronic hepatitis B – anti-viral or immunomodulatory therapy?», *Aliment Pharmacol Ther.*, 33(2011), 501–513.

Marcellin P, Ahn SH, Ma X et al, «HBsAg Loss with Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) plus Peginterferon alfa-2a (PEG) in Chronic Hepatitis B (CHB): results of a Global Randomized Controlled Trial», *Hepatology*, 60(2014), 294A.