

Incidence and predictors of hepatitis B surface antigen seroclearance after cessation of nucleos(t)ide analogue therapy in hepatitis B e antigen–negative chronic hepatitis B

Wen- Juei Jeng , Yi- Cheng Chen, Rong- Nan Chien, I- Shyan Sheen, Yun- Fan Liaw

Περίληψη άρθρου:

Η απώλεια του επιφανειακού αντιγόνου του HBV (HBsAg) αποτελεί ένα σπάνιο συμβάν κατά τη θεραπεία με νουκλεοσ(τ)ιδικά ανάλογα (NUC). Περιορισμένα δεδομένα υποστηρίζουν ότι η διακοπή της θεραπείας με NUC μπορεί να αυξήσει το ρυθμό απώλειας του HBsAg σε HBeAg αρνητικούς ασθενείς. Διενεργήθηκε μια μεγάλη μελέτη προκειμένου να διερευνηθεί λεπτομερέστερα το ζήτημα αυτό. Από τους 1075 HBeAg αρνητικούς ασθενείς που θεραπεύτηκαν με NUC για μια διάμεση περίοδο 156 (61-430) εβδομάδων, 5 ασθενείς εμφάνισαν ορομετατροπή του HBsAg, με εκτιμώμενη ετήσια επίπτωση του 0.15%. Από τους ασθενείς που παρέμειναν HBsAg-οροθετικοί, 691 (52.3 έτη, 86% άρρενες, 44.6% κίρρωση) διέκοψαν της θεραπεία με NUC βάσει των κανόνων διακοπής της Asian-Pacific Association for the Study of the Liver και ακολούθως παρακολούθησαν προοπτικά. Τα κλινικά και ιολογικά χαρακτηριστικά προ και κατά τη διάρκεια της θεραπείας, η διάρκεια θεραπείας, ο χρόνος αρνητικοποίησης του HBV DNA, ο χρόνος ομαλοποίησης της ALT, το HBsAg στο τέλος της θεραπείας, και η λογαριθμική ελάττωση του HBsAg συγκρίθηκαν μεταξύ ασθενών με και χωρίς HBsAg κάθαρση μετά το τέλος της θεραπείας. Κατά τη διάρκεια μιας διάμεσης περιόδου παρακολούθησης 155 (2-614) εβδομάδων, κάθαρση του HBsAg επιβεβαιώθηκε σε 42 ασθενείς. Η βετής αθροιστική επίπτωση ήταν 13% με μία εκτιμώμενη επίπτωση 1.78%. Η Cox regression ανάλυση ανέδειξε ότι το βραχύτερο διάστημα επίτευξης μη ανιχνεύσιμου HBV DNA (<12 εβδομάδες), η μεγαλύτερη ελάττωση του HBsAg κατά τη διάρκεια της θεραπείας (>1 log₁₀), το χαμηλότερο επίπεδο HBsAg στο τέλος της θεραπείας (<100 IU/mL), οι ασθενείς με παρατεταμένη ανταπόκριση και οι υποτροπιάσαντες που δεν επαναθεραπεύτηκαν αποτέλεσαν παράγοντες HBsAg ορομετατροπής εκτός θεραπείας. **Συμπέρασμα:** Η επίπτωση της κάθαρσης του HBsAg μετά τη διακοπή των NUC ήταν σημαντικά υψηλότερη σε σχέση με την

εκείνη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και ακόμα υψηλότερη σε ασθενείς χωρίς ιολογική και κλινική υποτροπή. Οι ασθενείς με κλινική υποτροπή που παρέμειναν χωρίς θεραπεία είχαν 7.34 φορές υψηλότερη επίπτωση HBsAg κάθαρσης σε σχέση με εκείνους που επαναθεραπεύτηκαν, υποδηλώνοντας ότι η παροδική κλινική υποτροπή μπορεί να οδηγήσει σε επαρκή ανοσιακή απάντηση προκειμένου να επιτευχθεί λειτουργική ίαση. (HEPATOLOGY 2017).

Σχόλιο άρθρου

Η μακροχρόνια αγωγή με νουκλεο(τ)σιδικά ανάλογα αποτελεί τη θεμελιώδη λίθο της θεραπείας της HBeAg αρνητικής ηπατίτιδας, καθώς μειώνει τη συχνότητα ηπατικών επιπλοκών, ελέγχοντας τον ιικό πολλαπλασιασμό. Υπάρχουν ωστόσο λίγα δεδομένα έως σήμερα, που απαντούν στο ζήτημα της βέλτιστης διάρκειας και των κανόνων διακοπής και επαναθεραπείας της αντικής αγωγής. Σε ερωτήματα που προκύπτουν από τα ανωτέρω ζητήματα αποσκοπούν να απαντήσουν 2 μελέτες που δημοσιεύονται στο τεύχος Αυγούστου του *Hepatology*.

Η πρώτη μελέτη των Paratheodoridis et al., προερχόμενη από εξειδικευμένα κέντρα της Ελλάδος και της Ταϊβάν, αναδεικνύει τη σημασία των κριτηρίων ορισμού της υποτροπής της HBV λοίμωξης μετά τη διακοπή των NUC και την επίδραση των ορισμών αυτών στη συχνότητα επαναθεραπείας των HBeAg αρνητικών ασθενών. Περιλαμβάνοντας 130 HBeAg αρνητικούς ασθενείς, η μελέτη αναδεικνύει διαφορετικά αθροιστικά ποσοστά υποτροπής μετά τη διακοπή των NUC εφόσον χρησιμοποιηθούν αυστηρά ιολογικά (>200 IU/ml), λιγότερο αυστηρά ιολογικά κριτήρια (>2000 IU/ml) ή συνδυασμός βιοχημικών (ALT> UNL) και ιολογικών κριτηρίων (>2000 IU/ml). Τα διαφορετικά αυτά ποσοστά υποτροπής, αποτέλεσμα των διαφορετικών αυτών ορισμών, δυνητικά επιδρούν στη συχνότητα επαναθεραπείας με NUC. Απαιτούνται ως εκ τούτου διεξοδική συζήτηση και περαιτέρω μελέτες προκειμένου να επιτευχθεί ο κλινικά πιο χρήσιμος ορισμός της HBV υποτροπής, που θα καθορίζει και την ανάγκη επαναθεραπείας.

Επιπλέον, και ως προς τη δυνατότητα πρόβλεψης της υποτροπής της HBeAg αρνητικής HBV λοίμωξης μετά τη διακοπή με NUC, η μελέτη των Paratheodoridis et al. δεν αναδεικνύει ισχυρούς, ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες

υποτροπής. Σημειώνεται ωστόσο η μη διαθεσιμότητα στην παρούσα μελέτη των επιπέδων του HBsAg, τόσο προ όσο και κατά τη διακοπή των θεραπειών, ενός δείκτη του οποίου η προγνωστική σημασία μετά τη θεραπεία έχει αναδειχθεί σε αρκετές μελέτες.

Στην εκτίμηση της επίπτωσης HBsAg κάθαρσης καθώς και στη διερεύνηση προγνωστικών παραγόντων HBsAg κάθαρσης μετά τη διακοπή των NUC, αποσκοπεί η δεύτερη μελέτη των Jeng et al. που δημοσιεύεται στο ίδιο τεύχος του *Hepatology*. Η παρούσα μελέτη καταγράφει ποσοστά υποτροπής εντός 3ετίας από τη διακοπή της αγωγής 79% με ιολογικά και 61% κλινικά κριτήρια, και υψηλότερα ποσοστά HBsAg κάθαρσης μετά τη διακοπή της θεραπείας (1,78%/έτος) σε σχέση με εκείνα κατά τη διάρκεια της NUC θεραπείας (0,15% /έτος). Αναδεικνύει δε, τα επίπεδα HBsAg (<100IU/ml) στο τέλος της NUC θεραπείας, ως ισχυρό προγνωστικό παράγοντα HBsAg κάθαρσης: τρεις στους 10 ασθενείς με επίπεδα HBsAg (<100 IU/ml) στο τέλος της NUC θεραπείας εμφάνισαν εντός 4ετίας κάθαρση του HBsAg, σε σύγκριση με μηδενικά ποσοστά κάθαρσης σε ασθενείς με HBsAg επίπεδα >100IU/ml.

Το πιο ενδιαφέρον ωστόσο εύρημα της μελέτης είναι συσχέτιση της HBsAg κάθαρσης με της απουσία επαναθεραπείας, παρά την κλινική υποτροπή. Η μελέτη ανέδειξε 7.4 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα HBsAg ορομετατροπής σε ασθενείς με κλινική υποτροπή, που δεν έλαβαν εκ νέου θεραπεία με αντικά σε σχέση με όσους υποτροπιάσαντες επαναθεραπεύτηκαν. Μια 'αμυντική' επομένως προσέγγιση της επαναθεραπείας των ασθενών παρά την υποτροπή, αποτελεί, σύμφωνα με τη μελέτη, μια ισχυρή συμβολή στη αύξηση των ποσοστών κάθαρσης του επιφανειακού αντιγόνου, διευκολύνοντας την επαρκή ανοσιακή απάντηση του ασθενούς. Εξαίρεση ωστόσο σε αυτή το συντηρητικό πλάνο επαναθεραπείας, θα πρέπει να είναι οι κίρρωτικοί ασθενείς, καθώς 3% των ασθενών αυτών στην παρούσα μελέτη εμφάνισαν ρήξη αντιρρόπησης σε βάθος 5ετίας, ενώ 3 εξ αυτών κατέληξαν παρά την άμεση επαναθεραπεία.

Συνδυάζοντας τις δύο σημαντικές μελέτες, συμπεραίνουμε ότι η διακοπή της αγωγής με NUC αποτελεί μια λογική πρακτική σε HBeAg αρνητικούς ασθενείς, προκειμένου να βελτιώσουμε τα ποσοστά HBsAg κάθαρσης. Προϋποθέσεις αυτής της πρακτικής είναι η απουσία κίρρωσης, δεδομένου του υπαρκτού κινδύνου ρήξης

αντιρρόπησης και η στενή κλινική παρακολούθηση προκειμένου να αναγνωριστούν έγκαιρα τυχόν υποτροπές. Απαιτείται ωστόσο ιδιαίτερη προσοχή στον ορισμό της υποτροπής της HBV λοίμωξης, καθώς θα πρέπει να διαχωριστεί η σχεδόν καθολική ιολογική υποτροπή που παρατηρείται μετά τη διακοπή της αντικής αγωγής η οποία αν αφεθεί, ενδεχομένως να διευκολύνει την επαρκή ανοσιακή απάντηση και την HBsAg κάθαρση, από την κλινικά σημαντική υποτροπή που απαιτεί επαναθεραπεία. Το συντηρητικό επομένως πλάνο επαναθεραπείας, βάσει κοινών, αυστηρών ορισμών της HBV υποτροπής αποτελεί τη βέλτιστη κλινική προσέγγιση προκειμένου να αυξηθούν, με ασφάλεια, τα ποσοστά λειτουργικής ίασης της HBV λοίμωξης.

Link άρθρου 1: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.29497>

Link άρθρου 2: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.29640>

Αστέριος Ι. Σαΐτης
Παθολόγος
Υποψήφιος Διδάκτωρ
Παθολογική Κλινική & Ομώνυμο Ερευνητικό Εργαστήριο
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας