

Low-Level Viremia and the Increased Risk of Hepatocellular Carcinoma in Patients Receiving Entecavir Treatment

Jung Hee Kim, Dong Hyun Sinn, Wonseok Kang, Geum-Youn Gwak, Yong-Han Paik, Moon Seok Choi, Joon Hyeok Lee, Kwang Cheol Koh, and Seung Woon Paik

Περίληψη

Η μακροπρόθεσμη κλινική επίπτωση της χαμηλού επιπέδου ιαιμίας (low-level viremia- LLV <2000 IU/mL) δεν είναι γνωστή. Ως εκ τούτου, δεν είναι ξεκαθαρισμένο αν η ανάπτυξη LLV κατά τη διάρκεια της μονοθεραπείας με εντεκαβίρη απαιτεί αλλαγή της θεραπείας. Έγινε αναδρομική μελέτη 875 HBV πρωτοθεραπευόμενων ασθενών (μέση ηλικία 47.7 έτη, άρρενες= 564 [65.5%], κίρρωση= 443[50.6%]) οι οποίοι έλαβαν μονοθεραπεία με εντεκαβίρη, για την ανάπτυξη ηπατοκυτταρικού καρκινώματος (ΗΚΚ). Ο κίνδυνος ανάπτυξης ΗΚΚ συγκρίθηκε μεταξύ ασθενών που διατήρησαν την ιολογική ανταπόκριση (Maintained Virological Response – MVR) που ορίστηκε ως μη ανιχνεύσιμο HBV DNA (<12 IU/mL), και ασθενών που εμφάνισαν LLV, που ορίστηκε ως επίμονα ή διαλείποντα επεισόδια ανιχνεύσιμου HBV DNA <2000 IU/mL. Κατά τη διάρκεια μιας διάμεσης παρακολούθησης 4.5 ετών (εύρος 1.0-8.7 έτη), ΗΚΚ διαγνώσθηκε σε 85 ασθενείς (9.7%). Ο ΗΚΚ αναπτύχθηκε συχνότερα σε ασθενείς που εμφάνισαν LLV σε σχέση με εκείνους που πέτυχαν MVR (14.3% έναντι 7.5% στα 5 έτη, $p=0.015$). Ο σχετικός κίνδυνος ανάπτυξης ΗΚΚ των ασθενών με LLV σε σύγκριση με την ομάδα MVR ασθενών ήταν 1.98 (95% διάστημα εμπιστοσύνης=1.28-3.06, $p=0.002$, προσαρμοσμένο για την ηλικία, το φύλο, την παρουσία HBeAg αντιγόνου, τα προ θεραπείας επίπεδα HBV DNA και την παρουσία κίρρωσης). Μεταξύ των κίρρωτικών ασθενών, εκείνοι με LLV επέδειξαν σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης ΗΚΚ σε σύγκριση με τους ασθενείς με MVR (επίπτωση στα 5 έτη, 23.4% έναντι 10.3%, σχετικός κίνδυνος 2.2, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 1.34-3.60, $p=0.002$). Σε ό,τι αφορά ωστόσο τους μη κίρρωτικούς ασθενείς δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στον κίνδυνο ανάπτυξης ΗΚΚ μεταξύ των LLV και των MVR ασθενών. **Συμπέρασμα:** η χαμηλού επιπέδου ιαιμία που παρατηρείται κατά τη μονοθεραπεία με εντεκαβίρη σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης ΗΚΚ, ιδιαίτερα στους κίρρωτικούς ασθενείς, υποδεικνύοντας ότι

η LLV κατά τη θεραπεία με ισχυρά αντιικά φάρμακα έχει κλινικές συνέπειες.

Σχόλιο:

Η κλινική σημασία της χαμηλού επιπέδου ιαιμίας (Low-Level Viremia-LLV), οριζόμενης ως ανιχνεύσιμο HBV DNA <2000 IU/mL, σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με νεότερα αντιικά φάρμακα δεν είναι ξεκαθαρισμένη. Ως εκ τούτου, δεν έχει επίσης ξεκαθαρίσει η κλινική χρησιμότητα της τροποποίησης της αντιικής θεραπείας στους ασθενείς με LLV. Βάσει των ισχυουσών κατευθυντήριων οδηγιών, επί LLV σε ασθενείς που λαμβάνουν νεότερα αντιικά φάρμακα προτείνεται η συνέχιση της ίδιας μονοθεραπείας. Η πρακτική αυτή βασίζεται σε μια Ευρωπαϊκή μελέτη μακροχρόνιας παρακολούθησης πρωτοθεραπευόμενων με εντεκαβίρη HBV ασθενών που ανέδειξε ότι η πλειονότητα των ασθενών πέτυχαν εν τέλει ιολογική ανταπόκριση, συμπεριλαμβανομένων και εκείνων με ενδείξεις μερικής ιολογικής ανταπόκρισης μετά από 48 εβδομάδες θεραπείας.

Οι Kim & Sin et al. στο τεύχος Αυγούστου του Hepatology διερευνούν την κλινική σημασία της χαμηλού επιπέδου ιαιμίας (Low-Level Viremia-LLV, HBV DNA <2000IU/mL) σε HBV ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν μονοθεραπεία με εντεκαβίρη. Σε αναδρομική μελέτη 875 πρωτοθεραπευόμενων HBV ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εντεκαβίρη, εκτίμησαν την επίδραση της παρουσίας LLV στην ανάπτυξη ΗΚΚ σε σύγκριση με την επίτευξη ιολογικής ανταπόκρισης (Maintained Virological Response-MVR). Κατά τη διάρκεια μιας διάμεσης παρακολούθησης 4.5 ετών, 85 ασθενείς (9.7%) ανέπτυξαν ΗΚΚ. Στο σύνολο των ασθενών η ανάπτυξη ΗΚΚ ήταν σημαντικά συχνότερη στους ασθενείς με LLV σε σύγκριση με τους ασθενείς που πέτυχαν MVR (14.3% έναντι 7.5% στα 5 έτη, $p=0.016$). Στην πολυπαραγοντική δε ανάλυση η παρουσία LLV αναδείχθηκε ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου ανάπτυξης ΗΚΚ (HR=1.98, $p=0.002$). Η αύξηση αυτή του κινδύνου οφειλόταν εν πολλοίς στο σημαντικά αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΗΚΚ που είχαν οι κίρρωτικοί ασθενείς με LLV σε σύγκριση με τους κίρρωτικούς ασθενείς με MVR. Αντιθέτως, στους μη κίρρωτικούς ασθενείς δεν ανεδείχθη στατιστικά σημαντική αύξηση του κινδύνου ανάπτυξης ΗΚΚ στους ασθενείς με LLV σε σύγκριση με την ομάδα ασθενών με MVR. Θα χρειαστούν ενδεχομένως μεγαλύτερες μελέτες ως προς τον αριθμό των ασθενών και τη διάρκεια παρακολούθησης, οι οποίες θα

περιλαμβάνουν και στρωματοποιημένη ανάλυση των σημαντικών παραμέτρων του φύλου και της ηλικίας, προκειμένου να αναδειχθεί η κλινική σημασία της επίτευξης MVR στους μη κίρρωτικούς ασθενείς.

Η μελέτη επομένως των Kim & Sin et al. αναδεικνύει την κλινική σημασία της παρουσία LLV παρά τη θεραπεία με ισχυρά αντιικά φάρμακα, τουλάχιστον στην περίπτωση κίρρωτικών ασθενών, υποδεικνύοντας ενδεχομένως τροποποίηση της αντιικής αγωγής σε αυτή την ομάδα ασθενών. Υπενθυμίζει, τέλος, τη σημασία της σταθερής επιτήρησης των HBV ασθενών για ανάπτυξη ΗΚΚ, ανεξάρτητα από την παρουσία μη ανιχνεύσιμων επιπέδων HBV DNA ή/και απώλειας του επιφανειακού αντιγόνου, ιδίως στην περίπτωση κίρρωτικών ασθενών.

Επιμέλεια Κειμένου

A. Σαΐτης