

Predictors of hepatitis B surface antigen loss, relapse and retreatment after discontinuation of effective oral antiviral therapy in noncirrhotic HBeAg-negative chronic hepatitis B

Margarita Papatheodoridi, Emilia Hadziyannis, Françoise Berby, Kalliopi Zachou, Barbara Testoni, Eirini Rigopoulou, Nikolaos K. Gatselis, Aggeliki Lyberopoulou, Ioannis Vlachogiannakos, Spilios Manolakopoulos, George N. Dalekos, Fabien Zoulim, George V. Papatheodoridis

J Viral Hepat. 2020;27:118-126

Η απώλεια του αντιγόνου επιφανείας αποτελεί ιδανικό θεραπευτικό στόχο στην χρόνια ηπατίτιδα Β, αλλά δε συμβαίνει συχνά όταν χορηγούνται νουκλεοσιδικά/νουκλεοτιδικά ανάλογα. Η διακοπή της θεραπείας μπορεί να επιχειρηθεί σε μη-κίρρωτικούς ασθενείς που έχουν πετύχει μακροχρόνια ιολογική ύφεση. Σε αυτή την περίπτωση η παρακολούθηση πρέπει να είναι στενή για να γίνει γρήγορα αντιληπτή σοβαρή ιολογική ή/και βιοχημική υποτροπή.

Ένα επιχείρημα υπέρ της διακοπής της θεραπείας είναι η αυξημένη πιθανότητα απώλειας του HBsAg. Στην εργασία των Παπαθεοδωρίδη και συνεργατών εξετάζονται το HBsAg, η Interferon-inducible Protein-10 (IP-10) και το HBcore-related antigen (HBcrAg) ως προγνωστικοί δείκτες για την απώλεια του HBsAg, της υποτροπής ή επαναθεραπείας.

Μεθοδολογία

Στη μελέτη συμμετείχαν συνολικά 57 μη-κίρρωτικοί ασθενείς με χρόνια HBeAg- αρνητική ηπατίτιδα Β (Ishak Fibrosis score ≤ 4 ή ηπατική ακαμψία (Fibroscan) ≤ 10 kPa), οι οποίοι λάμβαναν θεραπεία για ≥ 4 έτη με μη-ανιχνεύσιμο HBV-DNA για ≥ 3 έτη. Οι ασθενείς παρακολουθήθηκαν για διάστημα 24 μηνών μετά τη διακοπή της θεραπείας, ανά 3-6 μήνες (ανάλογα με τα μετρούμενα επίπεδα ιικού φορτίου).

Εκτός από την απώλεια HBsAg (primary endpoint), εξετάστηκε η ιολογική υποτροπή με ή χωρίς βιοχημική υποτροπή και η επαναθεραπεία.

Αποτελέσματα

Από τους 57 ασθενείς, 12 ασθενείς πέτυχαν απώλεια του HBsAg, με αθροιστική πιθανότητα 16% και 25% στους 12 και 18 μήνες αντίστοιχα. Δύο (2) επιπλέον ασθενείς καθάρισαν το αντιγόνο επιφανείας 6 μήνες μετά την επανέναρξη της θεραπείας. Επίσης, αντισώματα έναντι του αντιγόνου επιφανείας (anti-HBs) ανιχνεύθηκαν στους 9 εκ των 12 ασθενών (75%).

Προγνωστικοί δείκτες για την απώλεια HBsAg βρέθηκαν οι εξής:

- Χαμηλά αρχικά επίπεδα HBsAg (ειδικά αν <100 IU/mL)
- Υψηλή ALT στον 1^ο μήνα
- Χαμηλά επίπεδα HBsAg στον 1^ο μήνα
- Υψηλή IP-10 στον 1^ο μήνα

Προγνωστικός δείκτης για επαναθεραπεία αποτέλεσε η ανίχνευση σε υψηλά επίπεδα του HBcAg.

Συζήτηση- συμπεράσματα

Τα αρχικά επίπεδα του HBsAg κατά την απόφαση διακοπής της θεραπείας με τα νεότερα νουκλεοσιδικά/νουκλεοτιδικά σε μη-κίρρωτικούς ασθενείς με χρόνια, HBeAg-αρνητική, ηπατίτιδα Β αποτελεί έναν ισχυρό προγνωστικό δείκτη για επίτευξη απώλειας του HBsAg. Με τα δεδομένα της παρούσας εργασίας φάνηκε ότι οι ασθενείς με αρχικό HBsAg <100 IU/mL έχουν 70% πιθανότητα κάθαρσης του αντιγόνου επιφανείας μέσα στα πρώτα 2 έτη από τη διακοπή της θεραπείας.

Στις ενδιάμεσες συγκεντρώσεις HBsAg (100-1000 IU/mL), η παρακολούθηση της IP-10 στον 1^ο μήνα από τη διακοπή της θεραπείας μπορεί να προβλέψει (αν είναι αυξημένη) την απώλεια του αντιγόνου επιφανείας.

Τέλος, η ανίχνευση του HBcrAg (at baseline) αποτελεί αποτρεπτικό παράγοντα για διακοπή της θεραπείας.

Σχολιασμός

Σε αυτή την μικρή προοπτική μελέτη επιβεβαιώνεται η αξία των επιπέδων HBsAg ως προγνωστικό δείκτη για την απόφαση διακοπής μακροχρόνιας θεραπείας με νουκλεοσιδικά/νουκλεοτιδικά ανάλογα, ενώ προτείνεται η μέτρηση της IP-10 και του HBcrAg ως παράγοντες που μπορούν να χρησιμοποιηθούν στον αλγόριθμο της παρακολούθησης αυτών των ασθενών.

Περιορισμοί της μελέτης (οι οποίοι αναγνωρίζονται και από τους συγγραφείς) υπήρξαν ο σχετικά μικρός αριθμός των ασθενών και το περιορισμένο χρονικό διάστημα της παρακολούθησης, τα ασυνήθιστα υψηλά ποσοστά απώλειας του HBsAg, καθώς και το γεγονός ότι δεν παρατηρήθηκαν παροδικές αυξήσεις της ALT (flares) όπως καταγράφεται στη βιβλιογραφία.

Μπορείτε να ανατρέξετε στο συγκεκριμένο άρθρο μέσω του παρακάτω συνδέσμου: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jvh.13211>

Σαββίδου Σαββούλα, MD, MSc, PhD

Παθολόγος-Εντατικολόγος, Επμ.Β'

Εξειδ. Ηπατολογίας ΓΝ «Ιπποκράτειο» Θεσσαλονίκης