

Can we stop nucleoside analogues before HBsAg loss?

Margarita Papatheodoridi, George Papatheodoridis

Academic Department of Gastroenterology, Medical School of National and Kapodistrian University of Athens, "Laiko" General Hospital of Athens

Journal of Viral Hepatitis 2019 Aug;26(8): 936-941

Η μακροχρόνια θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας Β με τα νεότερα νουκλεοσιδικά/νουκλεοτιδικά ανάλογα εντεκαβίρη και τενοφοβίρη έχει σαν αποτέλεσμα την διατήρηση της αναστολής του ιικού πολλαπλασιασμού, τη βελτίωση των ιστολογικών αλλοιώσεων έως και την υποστροφή προϋπάρχουσας κίρρωσης, καθώς και τη μείωση του κινδύνου ανάπτυξης ηπατοκυτταρικού καρκινώματος. Επίσης, επειδή δεν είναι εφικτή η εκρίζωση του ιού της ηπατίτιδας Β, πολλές φορές η διακοπή των φαρμάκων οδηγεί σε υποτροπές και, γι' αυτό το λόγο, συστήνεται η μακροχρόνια, αν όχι εφ' όρου ζωής, χορήγηση των αντιικών φαρμάκων.

Ωστόσο, τα τελευταία χρόνια αρχίζει να αμφισβητείται η αναγκαιότητα της μακροχρόνιας θεραπείας στο χωρίς εξαιρέσεις σύνολο των ασθενών, προκύπτουν ερωτήματα σχετικά με το κόστος/όφελος και εξετάζεται ο σχεδιασμός μίας κοινά αποδεκτής και ασφαλούς πρακτικής για τη διακοπή της θεραπείας επιλεκτικά σε συγκεκριμένες υποκατηγορίες ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Β.

Πότε διακόπτεται η θεραπεία:

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες, η θεραπεία διακόπτεται ανεξαιρέτως σε όλους τους ασθενείς που πετυχαίνουν **αρνητικοποίηση του HBsAg, με ή χωρίς ορομετατροπή σε αντι-HBs, για τουλάχιστον 1 έτος**. Επιπρόσθετα, στην παραμονή θετικού HBsAg, προτείνεται η διακοπή της θεραπείας στις περιπτώσεις **μη-κίρρωτικών ασθενών με ορομετατροπή του HBeAg σε αντι-HBe και μη-ανιχνεύσιμο HBV-DNA για τουλάχιστον 1 έτος** (πιθανότητα 63% και 53% παρατεινόμενης ιολογικής ύφεσης 1 και 2 έτη αντίστοιχα μετά τη διακοπή των

αντικών), καθώς και **στους μη-κίρρωτικούς HBeAg-αρνητικούς ασθενείς με μη-ανιχνεύσιμο HBV-DNA για τουλάχιστον 3 έτη** (αντίστοιχες πιθανότητες 44% και 31%).

Ανάμεσα στους προγνωστικούς παράγοντες για παρατεινόμενη ιολογική ύφεση μετά τη διακοπή της θεραπείας συγκαταλέγονται, για την HBeAg(+) χρόνια ηπατίτιδα B, η διάρκεια της θεραπείας μετά την ορομετατροπή σε αντι-HBe, η ηλικία, τα πρωταρχικά επίπεδα HBV-DNA και ALT, ο γονότυπος HBV και ο γονότυπος της IL28B, ενώ, για την HBeAg(-) χρόνια ηπατίτιδα B, η νεότερη ηλικία, το πρώιμο στάδιο της νόσου, τα υψηλότερα επίπεδα ALT στην αρχή και στο τέλος της θεραπείας, τα χαμηλότερα επίπεδα HBV-DNA, καθώς και τα χαμηλά επίπεδα του HBsAg στο τέλος της θεραπείας.

Επιπρόσθετα, ειδικά στην HBeAg(-) χρόνια ηπατίτιδα B, ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών (σύμφωνα με ευρωπαϊκές μελέτες 10-15% στο πρώτο έτος) φαίνεται να αρνητικοποιούν το HBsAg μετά τη διακοπή της θεραπείας, γεγονός που είναι εξαιρετικά απίθανο αν παρέμεναν σε θεραπεία με νουκλεοσιδικά/νουκλεοτιδικά ανάλογα.

Πόσο ασφαλής είναι η διακοπή της θεραπείας:

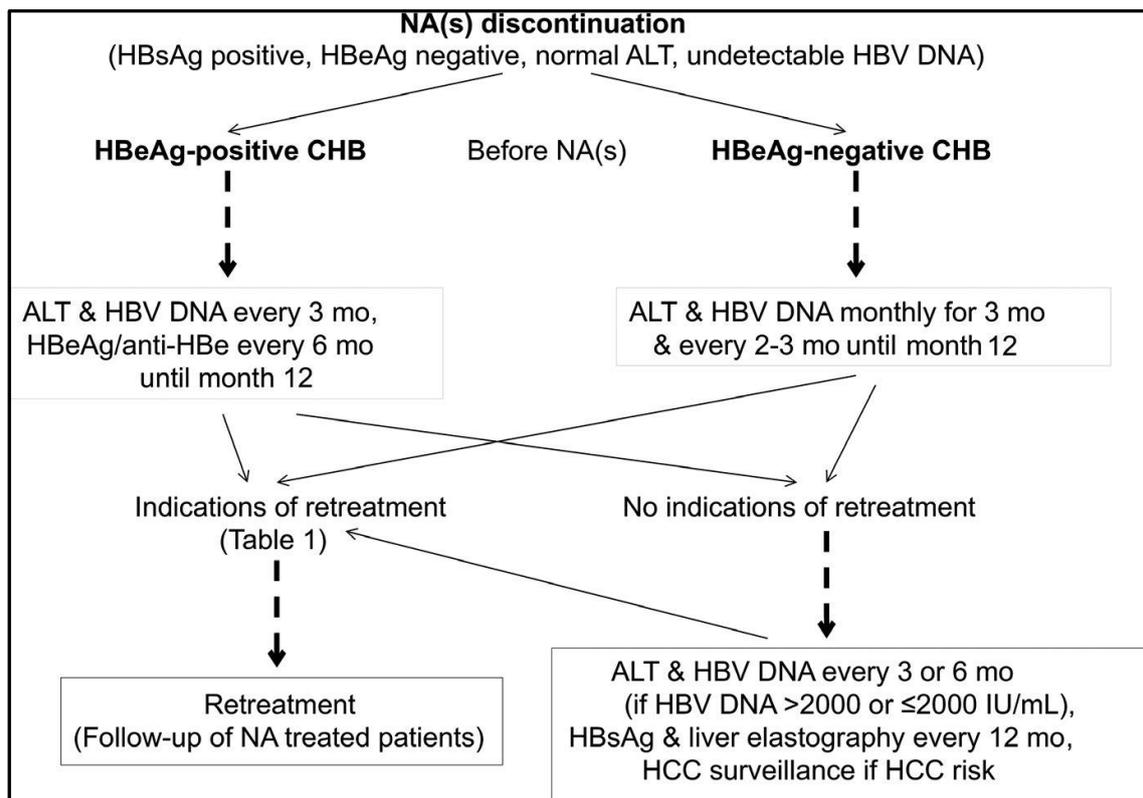
Σύμφωνα με τις οδηγίες του EASL και AASLD, σε καμία περίπτωση δεν συζητείται η διακοπή της θεραπείας σε προϋπάρχουσα κίρρωση λόγω της πιθανότητας ρήξης της αντιρρόπησης (~3% στα πρώτα 5 έτη) και θανάτου από ηπατική ανεπάρκεια (1%). Στους μη-κίρρωτικούς, η διακοπή της θεραπείας οδηγεί συχνά τόσο σε ιολογική όσο και σε βιοχημική υποτροπή, που ωστόσο, στις περισσότερες των περιπτώσεων, επιφέρει παροδικές μόνο αυξήσεις του ιικού φορτίου ή/και της ALT, και μόνο πολύ σπάνια αναζωπύρωση σε επίπεδα οξείας ηπατίτιδας. Σε εκείνες τις περιπτώσεις, η επαναθεραπεία επιτυγχάνει γρήγορα ιολογική και βιοχημική ύφεση σε όλους τους μη-κίρρωτικούς ασθενείς.

Τέλος, δεδομένου ότι ο κίνδυνος ανάπτυξης ηπατοκυτταρικού καρκίνου μειώνεται στους ασθενείς που συνεχίζουν να λαμβάνουν τα νεότερα νουκλεοσιδικά/νουκλεοτιδικά ανάλογα μετά τα πρώτα 5 έτη, συζητείται κατά πόσο η διακοπή της μακροχρόνιας θεραπείας μπορεί να έχει επίπτωση στην αύξηση

αυτού του κινδύνου, χωρίς ωστόσο τα μέχρι στιγμής δεδομένα να υποστηρίζουν κάτι τέτοιο.

Πώς πρέπει να γίνεται η παρακολούθηση μετά τη διακοπή της θεραπείας:

Προτείνεται αλγόριθμος για την παρακολούθηση των ασθενών μετά την απόφαση για διακοπή στο παρακάτω σχεδιάγραμμα.



Ενδείξεις επαναθεραπείας:

Επαναθεραπεία πρέπει να χορηγείται στους ασθενείς με:

i) σοβαρές αναζωπυρώσεις

(ALT>10xULN ή

ALT>5xULN + χολερυθρίνη>2mg/dL ± παράταση PT) ή

ii) σε επίμονη επανενεργοποίηση

(ALT>ULN + HBV-DNA>2000 IU/mL για 3-6μήνες ή

ALT>3xULN + HBV-DNA>10⁵ IU/mL στην ίδια επίσκεψη)

Σχολιασμός

Σε αυτό το άρθρο ανασκόπησης μετά από ανάθεση σχολιάζεται **πότε** και κυριότερα προτείνεται **πώς** πρέπει να γίνεται η διακοπή της μακροχρόνιας θεραπείας στην χρόνια ηπατίτιδα Β. Οι συγγραφείς παραθέτουν δεδομένα από την υπάρχουσα βιβλιογραφία και συμπληρώνουν την ανακολουθία των κατευθυντήριων οδηγιών/συστάσεων από EASL/AASLD/APASL με μία ολοκληρωμένη πρόταση του κλινικά ειδικού (expert opinion).

Ιδιαίτερη έμφαση δίνεται στην **προσεκτική επιλογή** των υποψήφιων ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Β που δύναται να διακόψουν την αντική θεραπεία όσο και στη **στενή παρακολούθηση** για το 1^ο τρίμηνο->1 έτος->2 έτη από τη στιγμή της διακοπής (προτείνεται σχετικός αλγόριθμος).

Μπορείτε να ανατρέξετε στο συγκεκριμένο άρθρο μέσω του παρακάτω συνδέσμου:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jvh.13091>

Σαββίδου Σαββούλα, MD, MSc, PhD

Παθολόγος-Εντατικολόγος, Επιμ. Β'

Εξειδ. Ηπατολογίας ΓΝΘ «Ιπποκράτειο» Θεσσαλονίκης