

The Role of Hepatitis B Surface Antigen in Nucleos(t)ide Analogues Cessation Among Asian Patients With Chronic Hepatitis B: A Systematic Review

Jiaye Liu, Tao Li, Li Zhang, Aiqiang Xu,

Περίληψη άρθρου

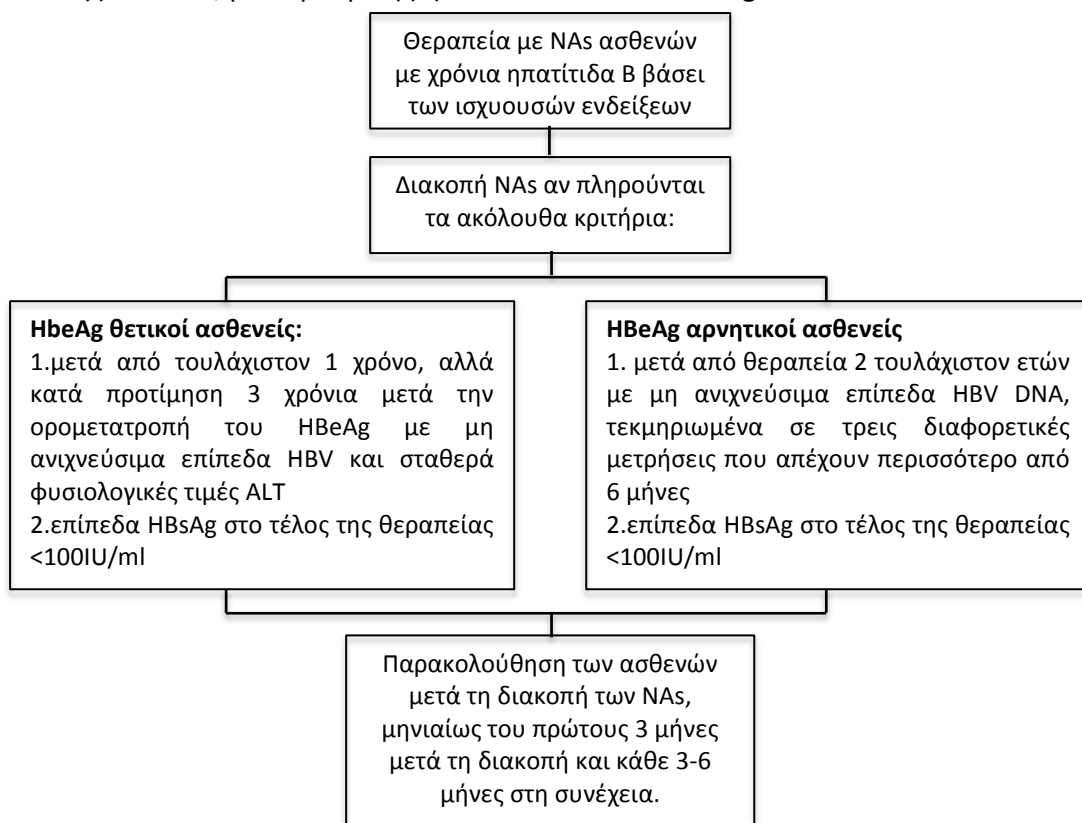
Στην πραγματική κλινική πράξη, η επ' αόριστον θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας Β με νουκλεοσ(τ)ιδικά ανάλογα (HBV) είναι μη ρεαλιστική. Τα συχνότερα χρησιμοποιούμενα τελικά σημεία είναι η καταστολή του HBV DNA με επίτευξη μη ανιχνεύσιμων επιπέδων σε συνδυασμό με την ομαλοποίηση της αλανίνης αμινοτρανσφεράσης. Ωστόσο, το κριτήριο αυτό για τη διακοπή της θεραπείας σχετίζεται με ποικίλλες συχνότητες ιολογικής και κλινικής υποτροπής. Πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν ότι η ελάττωση των επιπέδων του επιφανειακού αντιγόνου της ηπατίτιδας Β (HBsAg) στο τέλος της θεραπείας (End of Treatment-EOT) στα κατάλληλα όρια φαίνεται να αποτελεί ένα πρακτικό και εφικτό κριτήριο διακοπής. Πραγματοποιήσαμε μια συστηματική ανασκόπηση προκειμένου να διερευνήσουμε τα βέλτιστα όρια (cut off) επιπέδων του HBsAg στο τέλος της θεραπείας για τη διακοπή της θεραπείας με νουκλεοσ(τ)ιδικά ανάλογα. Έντεκα μελέτες με 1716 ασθενείς περιελήφθησαν στην ανασκόπηση. Όταν τα επίπεδα HBsAg levels στο EOT ήταν <100 IU/mL και >100 IU/mL, η αντίστοιχη συχνότητα εκτός θεραπείας ιολογικής υποτροπής ήταν 9.1%-19.6% (εύρος) και 31.4%-86.8% (εύρος) σε διάστημα ≥ 12 μηνών εκτός θεραπείας, ανεξάρτητα από την κατάσταση του E αντιγόνου της ηπατίτιδας Β (HBeAg). Η αντίστοιχη εκτός θεραπείας πιθανότητα κλινικής υποτροπής ήταν 15.4%-29.4% (εύρος) και 48.1%-63.6% (εύρος) σε διάστημα ≥ 12 μηνών εκτός θεραπείας, ανεξάρτητα από την κατάσταση του HBeAg. Τέλος, η αντίστοιχη πιθανότητα απώλειας του HBsAg ήταν 21.1%-58.8% (εύρος) και 3.3%-7.4% (εύρος) για HBeAg-αρνητικούς ασθενείς σε διάστημα ≥ 39 μηνών από τη διακοπή της θεραπείας. *Συμπέρασμα:* Η διακοπή μακροχρόνιας θεραπείας με NAs πριν την ορομετρατοπή του HBsAg σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β είναι μια εφικτή εναλλακτική στην επ' αόριστον θεραπεία. Επίπεδα HBsAg <100 IU/mL στο

ΕΟΤ φαίνεται να αποτελούν έναν χρήσιμο δείκτη προκειμένου για την απόφαση διακοπής της θεραπείας με ΝAs. Ωστόσο, τακτική παρακολούθηση απαιτείται μετά τη διακοπή της θεραπείας, ενώ οι μακροχρόνιες εκβάσεις πρέπει να εκτιμηθούν περαιτέρω.

Σχόλιο άρθρου

Η μελέτη των Jiaye et al. ανασκοπεί πολύτιμα δεδομένα που βοηθούν στην απάντηση ενός κρίσιμου κλινικού ζητήματος στη θεραπεία της ηπατίτιδας Β με νουκλεοσ(τ)ιδικά ανάλογα: των κριτηρίων διακοπής της αγωγής με ΝAs. Ανασκοπώντας 11 αναδρομικές μελέτες, που περιλάμβαναν 1716 HBV ασθενείς Ασιατικής καταγωγής, οι ερευνητές αναδεικνύουν τα επίπεδα επιφανειακού αντιγόνου του HBV (HBsAg) < 100 IU/ml ως χρήσιμο δείκτη απόφασης διακοπής των ΝAs, δεδομένης της σχετικά χαμηλής πιθανότητας ιολογικής ή κλινικής υποτροπής, και της υψηλότερης πιθανότητας ορομετατροπής του HbsAg μετά τη διακοπή της θεραπείας. Αντίθετως, επίπεδα HBsAg >100IU/ml σχετίζονταν με απότομη αύξηση της πιθανότητας υποτροπής και αντίστοιχα σημαντική ελάττωση της πιθανότητας ορομετατροπής του HBsAg μετά τη διακοπή των ΝAs.

Βάσει των ευρημάτων οι ερευνητές προτείνουν τροποποίηση των ισχυουσών οδηγιών διακοπής των ΝAs, με συμπερίληψη και των επιπέδων HBsAg:



Η παρούσα ανασκόπηση φέρει μια σειρά περιορισμών: 1. Περιλαμβάνει αποκλειστικά αναδρομικές μελέτες, ενώ δεν έχει γίνει προσαρμογή για αρκετούς δυνητικούς συγχυτικούς παράγοντες (π.χ. ηλικία) κατά την εκτίμηση της αξίας των επιπέδων HBsAg στο τέλος της θεραπείας. 2. Αφορά αποκλειστικά ασθενείς Ασιατικής καταγωγής γεγονός που δυσκολεύει την εξαγωγή γενικών συμπερασμάτων και στους υπολοίπους πληθυσμούς ασθενών 3. Η θεραπεία με NAs σε 6 από τις 11 μελέτες αφορούσε λήψη λαμβουδίνης ή τελμπιβουδίνη,σπανίως χρησιμοποιούμενων πλέον αναλόγων που χαρακτηρίζονται από χαμηλό ουδό ανάπτυξης αντίστασης, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε συστηματικό σφάλμα επιλογής (selection bias) 4. Δε γίνεται διάκριση στην ανασκόπηση μεταξύ HBeAg θετικών και αρνητικών ασθενών, παρόλο που τα δύο αυτά πρότυπα αντιστοιχούν σε διαφορετικά στάδια της φυσικής πορείας της νόσου.

Επιπλέον, ανοίγει ενδιαφέροντα ειδικά ζητήματα που δεν απαντήθηκαν στην παρούσα ανασκόπηση: 1. Ποια πρέπει να είναι η πρακτική στους κίρρωτικούς ασθενείς; 2. Ποια είναι η μακροπρόθεσμη πρόγνωση των ασθενών, η συνθήκη επαναθεραπείας και πώς θα γίνεται η επιλογή των φαρμάκων αυτής; 3 Ποιος είναι ο ρόλος της χορήγησης ιντερφερόνης μετά τη διακοπή των NAs προκειμένου να επιτευχθούν υψηλότερα ποσοστά HBsAg ορομετατροπής;

Απαιτούνται ως εκ τούτου πολυκεντρικές, προοπτικές μελέτες, χωρίς τους προαναφερθέντες περιορισμούς, οι οποίες θα διερευνήσουν την (γενική) ισχύ των ευρημάτων της ανασκόπησης και θα επιχειρήσουν να απαντήσουν τα υπολοιπα ζητήματα που προκύπτουν σε σχέση με τη διακοπή των NAs στη χρόνια ηπατίτιδα Β. Μέχρι τότε και βάσει της παρούσας μελέτης, τα επίπεδα HBsAg <100 IU/ml μπορούν να αποτελούν ένα χρήσιμο, και εύκολα διαθέσιμο δείκτη που θα κατευθύνει την κλινική απόφαση διακοπής ή μη των NAs στους HBV ασθενείς.

Link άρθρου: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.30474>

Παθολόγος
Υποψήφιος Διδάκτωρ
Παθολογική Κλινική & Ομώνυμο Ερευνητικό Εργαστήριο
Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας