

Evaluation of Hepatitis B Reactivation Among 62,920 Veterans Treated With Oral Hepatitis C Antivirals

HEPATOLOGY, VOL. 66, NO. 1, 2017

Pamela S. Belperio, Troy A. Shahoumian, Larry A. Mole, and Lisa I. Backus

Η επανεργοποίηση της HBV λοίμωξης έχει αναφερθεί σε HCV ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με DAA. Ο συνολικός κίνδυνος για τους ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β ή παρελθούσα HBV λοίμωξη στα πλαίσια των DAA παραμένει άγνωστος. Σκοπός της μελέτης ήταν η αναγνώριση και ο χαρακτηρισμός της επανεργοποίησης της HBV λοίμωξης μεταξύ βετεράνων που έλαβαν θεραπεία με DAA. Η αναδρομική αυτή μελέτη περιέλαβε 62.920 HCV ασθενείς/βετεράνους οι οποίοι ολοκλήρωσαν θεραπεία με DAA. Το HBV προφίλ κάθε βετεράνου προ της θεραπείας αναγνωρίστηκε από τα εργαστηριακά δεδομένα του HBV προ της έναρξης αγωγής με DAA. Προκειμένου να εκτιμηθεί η επανεργοποίηση και η φλεγμονή του HBV συλλέχθηκαν όλα τα αποτελέσματα των HBsAg, HBV-DNA, και ALT τα οποία ελήφθησαν κατά τη διάρκεια και έως 7 ημέρες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας με DAA. Η επανενεργοποίηση του HBV ορίστηκε ως αύξηση του HBV >1000 IU/ml ή ως ανίχνευση του επιφανειακού αντιγόνου σε προηγουμένως HBsAg αρνητικό ασθενή. Προ της θεραπείας, 85.5% των ασθενών (53.784/62.920) είχαν έλεγχο HBsAg και 0,7% αυτών (377/53.784) ήταν HBsAg θετικοί. 84,6% των βετεράνων (53.237/62.920) είχαν έλεγχο anti-HBs, 42.2% εκ των οποίων (22.479/53.237) ήταν anti-HBs θετικοί. Στο σύνολο των βετεράνων, 9 από τους 62,290 ασθενείς που έλαβαν τις νεότερες θεραπείες είχαν ενδείξεις HBV επανενεργοποίησης κατά τη θεραπεία με DAA. Οι οκτώ περιπτώσεις αφορούν HBsAg θετικούς ασθενείς ενώ η τελευταία αφορά σε ένα anti-HBc θετικό ασθενή. Δεκαεπτά επιπλέον ασθενείς είχαν μικρές αυξήσεις των επιπέδων HBV DNA οι οποίες ωστόσο δεν πληρούσαν τα κριτήρια της HBV επανεργοποίησης. Μόνο 3 από τους 9 ασθενείς με HBV επανεργοποίηση στην παρούσα μελέτη εμφάνισαν αύξηση της ALT >2 φορές της ανώτερης φυσιολογικής τιμής. **Συμπέρασμα:** επανεργοποίηση του HBV διαφορετικής βαρύτητας, ακόμα και στην περίπτωση μεμονωμένης αντι-HBc

θετικότητας μπορεί να παρατηρηθεί, με ή χωρίς συνοδό ηπατίτιδα – ωστόσο, η εμφάνιση συνοδού σοβαρής ηπατίτιδας ήταν σπάνια.

Hepatitis B Reactivation in Hepatitis B and C Coinfected Patients Treated With Antiviral Agents: A Systematic Review and Meta-analysis

HEPATOLOGY, VOL. 66, NO. 1, 2017

Guofeng Chen, Cheng Wang, Jing Chen, Dong Ji, Yudong Wang, Vanessa Wu, Johan Karlberg, and George Lau

Η επαγρύπνηση/ ανησυχία HBV επανενεργοποίησης σε ασθενείς με HBV-HCV συλλοίμωξη οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με DAA είναι αυξημένη. Πραγματοποιήθηκε μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση για να συγκριθεί η συχνότητα HBV επανενεργοποίησης σε HCV ασθενείς και HBV συλλοίμωξη, είτε ενεργό (θετικό HBsAg) είτε λανθάνουσα (αρνητικό HBsAg και θετικό HBV DNA), οι οποίοι έλαβαν θεραπεία είτε με σχήματα ιντερφερόνης είτε με DAA. Πρωταρχική έκβαση θεωρήθηκε η HBV επανενεργοποίηση, ενώ οι δευτερεύουσες εκβάσεις περιέλαβαν την ηπατίτιδα λόγω HBV επανενεργοποίησης, η παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση (SVR) της χρόνιας ηπατίτιδας C, η απώλεια του HBV-DNA και η κάθαρση του HBsAg. Παρόλο που η συνολική συχνότητα HBV επανενεργοποίησης, στους ασθενείς με έκδηλη HBV (n=779) ήταν παρόμοια μεταξύ εκείνων που έλαβαν θεραπευτικά σχήματα βασισμένα στην ιντερφερόνη (14,5%, $p < 0.001$) και εκείνων που έλαβαν DAA (12,2%, $p = 0.03$; $p = 0.91$ για την ετερογένεια μεταξύ των υποομάδων), φαίνεται να συμβαίνει νωρίτερα σε εκείνους που έλαβαν θεραπεία με DAA (4-12 εβδομάδες κατά τη διάρκεια της θεραπείας) σε σχέση με εκείνους που έλαβαν θεραπείες βασισμένες στην ιντερφερόνη (οι περισσότεροι στο τέλος της θεραπείας και ορισμένοι κατά την παρακολούθηση μετά τη θεραπεία). Επιπλέον, μελέτες με θεραπείες βασισμένες σε DAA αναφέρουν συχνότερα εμφάνιση ηπατίτιδας εξαιτίας HBV επανενεργοποίησης (12,2% στα DAA έναντι 0% στις μελέτες ιντερφερόνης; $P = 0.009$ για την ετερογένεια μεταξύ των υποομάδων). Επανεργοποίηση της HBV λοίμωξης και ηπατίτιδα εξαιτίας της επανενεργοποίησης,

επίσης παρατηρήθηκε, αν και λιγότερο συχνά σε ασθενείς με λανθάνουσα HBV λοίμωξη. Η παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση (SVR) της χρόνιας ηπατίτιδας C δεν επηρεάστηκε από την επανεργοποίηση του HBV ($p=0.27$).

Συμπέρασμα: η HBV επανεργοποίηση εμφανίζεται νωρίτερα και είναι κλινικά πιο σημαντική σε HCV ασθενείς με ενεργό (overt) ή λανθάνουσα (occult) HBV συλλοίμωξη που έλαβαν θεραπεία με DAA σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν θεραπεία με σχήματα ιντερφερόνης. Είναι σημαντικό ως εκ τούτου να ελέγχονται όλοι οι HCV ασθενείς για παρουσία HBV λοίμωξης και να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με DAA.

Σχόλιο:

Στο τεύχος Ιουλίου 2017 του Hepatology δημοσιεύονται 2 ενδιαφέροντα άρθρα σχετικά με την επανενεργοποίηση/αναζωπύρωση του HBV σε ασθενείς με HBV-HCV συλλοίμωξη στα πλαίσια της χορήγησης νεότερων αμέσων δρώντων αντιικών φαρμάκων (DAAs).

Η συλλοίμωξη HCV & HBV είναι σχετικά συχνή σε πληθυσμούς όπου και οι δύο ιοί είναι ενδημικοί, διευκολύνεται δε από τις κοινές οδούς έκθεσης των δύο ιών. Η συλλοίμωξη οδηγεί σε επιταχυνόμενη ηπατική βλάβη και μεγαλύτερη πιθανότητα ανάπτυξης κίρρωσης και ηπατοκυτταρικού καρκίνου.

Κοινή πρακτική στη αντιμετώπιση της HBV-HCV συλλοίμωξης είναι η θεραπεία εκείνου του ιού, τον οποίο ο έλεγχος αναδεικνύει ως επικρατούντα. Η πλειονότητα των ασθενών, όπως φαίνεται από συγχρονικές /cross-sectional μελέτες, χαρακτηρίζεται από υψηλά επίπεδα HCV-RNA, χαμηλό ή μη ανιχνεύσιμο HBV DNA και HBeAg, και χαμηλά επίπεδα HBsAg αναδεικνύοντας τον HCV ως τον επικρατούντα ιό και επομένως τον πρωταρχικό θεραπευτικό στόχο.

Την πρόσφατη ανάπτυξη των ιδιαίτερα αποτελεσματικών DAAs για την εκρίζωση της HCV λοίμωξης ακολούθησαν πολλαπλές αναφορές επανενεργοποίησης HBV λοίμωξης σε ασθενείς HBV-HCV συλλοίμωξη. Όπως και στη περίπτωση ασθενών που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική θεραπεία, η επανενεργοποίηση μετά από θεραπεία με DAAs συμβαίνει συχνότερα σε HBsAg θετικούς ασθενείς και λιγότερο

συχνά σε άτομα με παρελθούσα HBV λοίμωξη (HBsAg αρνητικοί, anti-HBc θετικοί με ή χωρίς θετικό anti-HBs). Απουσιάζουν προγνωστικοί παράγοντες επανενεργοποίησης καθώς δε φαίνεται να υπάρχει συσχέτιση με τον τύπο του DAA ή με τον HCV γονότυπο.

Τα δύο άρθρα στο τρέχον τεύχος του *Hepatology* προσπαθούν να διερευνήσουν περαιτέρω τον σχετικό κίνδυνο επανενεργοποίησης του HBV κατά τη θεραπεία με DAAs και ενεργό ή παρελθούσα HBV λοίμωξη.

Στην πρώτη μελέτη οι *Belperio et al.* χρησιμοποίησαν τα δεδομένα της US Department of Veterans Affairs Corporate Data Warehouse για να ανασκοπήσουν τα δεδομένα 62.920 HCV ασθενών που έλαβαν θεραπεία με DAA. Η μελέτη περιέλαβε 377 HBsAg θετικούς ασθενείς και 7200 anti-HBc θετικούς ασθενείς. Μεταξύ αυτών παρατηρήθηκαν 9 περιπτώσεις HBV επανενεργοποίησης που πληρούσαν το ορισθέν ιολογικό κριτήριο της λογαριθμικής αύξησης του HBV DNA μεγαλύτερης του 3 (8 HBsAg θετικούς ασθενείς και ένα ασθενή με παρελθούσα λοίμωξη). Μία εκ των 8 επανενεργοποιήσεων στους HBsAg θετικούς ασθενείς συνοδεύτηκε από σημαντική αύξηση της ALT (1540 IU/l) και αφορούσε το μόνο ασθενή που είχε επίπεδα HBV DNA προ της θεραπείας μεγαλύτερα των 2000 IU/l. Αναφέρθηκαν επιπλέον 12 περιπτώσεις αύξησης του HBV DNA οι οποίες ωστόσο δεν πληρούσαν το ορισθέν όριο λογαριθμικής αύξησης. Μεταξύ των ασθενών με παρελθούσα HBV λοίμωξη παρατηρήθηκε μια μόνο περίπτωση HBV επανενεργοποίησης βάσει του ιολογικού κριτηρίου ενώ ουδείς από τους 390 ασθενείς που ελέγχθηκαν δεν θετικοποίησε το HBsAg. Η παρούσα μελέτη αν και συμβάλλει στην περαιτέρω διερεύνηση του κινδύνου HBV επανενεργοποίησης, πιθανά υποεκτιμά τον κίνδυνο καθώς έλεγχος HBV DNA διενεργήθηκε μόνο σε 84 (22%) εκ των 377 HBsAg θετικών ασθενών, ενώ έλεγχος HBV-DNA και HBsAg διενεργήθηκε σε μια μικρή μόνο μειονότητα ασθενών με παρελθούσα λοίμωξη (2.4% και 5.3% αντίστοιχα). Επιπλέον, το ιολογικό κριτήριο επανενεργοποίησης είναι αυστηρό εν συγκρίσει με ιολογικά κριτήρια HBV επανενεργοποίησης που αναφέρονται στη βιβλιογραφία.

Η δεύτερη μελέτη των *Chen et al.* είναι μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση 36 μελετών ασφάλειας και αποτελεσματικότητας θεραπευτικών σχημάτων της HCV λοίμωξης (29 μελετών με ιντερφερόνη και 7 με DAA). Οι ερευνητές βρήκαν ότι η πιθανότητα HBV επανενεργοποίησης μετά θεραπεία με DAA είναι συγκρίσιμη

με εκείνη των θεραπευτικών σχημάτων βασισμένων στην ιντερφερόνη. Όπως όμως σημειώνουν οι ερευνητές, τα επίπεδα εμπιστοσύνης της αθροιστικής συχνότητας HBV επανενεργοποίησης ήταν περιορισμένα εξαιτίας της ετερογένειας των μελετών ως προς τα ιολογικά και βιοχημικά κριτήρια ορισμού της HBV αναζωπύρωσης και της σχετιζόμενης με αυτήν ηπατίτιδας. Η σοβαρή ηπατίτιδα φαίνεται να απαντάται συχνότερα υπό θεραπεία με DAA, ενώ επανενεργοποίηση δεν καταγράφηκε στους ασθενείς που έλαβαν ιντερφερόνη και είχαν λανθάνουσα λοίμωξη (HBsAg αρνητική, anti-HBc θετική). Όπως και στη μελέτη των Belperio et al. τα προ θεραπείας επίπεδα HBV DNA δε φάνηκε να σχετίζονται με HBV επανενεργοποίηση είτε σε ενεργό είτε σε λανθάνουσα HBV λοίμωξη.

Το κύριο κλινικό ζήτημα που προκύπτει και από αυτές τις μελέτες είναι εκείνο της αποτελεσματικότερη πρόληψης της HBV επανενεργοποίησης κατά της θεραπεία με DAAs. Στο σχετικό editorial του τεύχους (Robert P. Perrillo) συστήνεται ο έλεγχος όλων των HCV ασθενών που πρόκειται να λάβουν με DAAs για την παρουσία HBsAg, anti-HBc και επί θετικών ευρημάτων ο έλεγχος HBV DNA. Πρώιμη έναρξη θεραπείας με εντεκαβίρη ή τενοφοβίρη συστήνεται επί πλήρωσης των αντίστοιχων κριτηρίων θεραπείας της ηπατίτιδας Β. Δεδομένης ωστόσο της αδυναμίας πρόβλεψης της HBV επανενεργοποίησης βάσει του προ θεραπείας HBV DNA, όπως αναδεικνύεται και από τις δυο μελέτες, πεποίθηση του editor είναι η προληπτική χορήγηση anti-HBV θεραπείας και σε όσους HBsAg θετικούς ασθενείς δεν πληρούνται τα κριτήρια έναρξης θεραπείας, όπως ακριβώς ισχύει και στους ασθενείς που πρόκειται να λάβουν ανοσοκατασταλτική θεραπεία. Ο editor, τέλος, υποστηρίζει τη στενή βιοχημική παρακολούθηση των ασθενών με παρελθούσα HBV λοίμωξη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με DAA, και επί ανεξήγητης αύξησης των επιπέδων ALT τον προσδιορισμό HBV DNA.

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