

## **Anti-HBV DNA vaccination does not prevent relapse after discontinuation of analogues in the treatment of chronic hepatitis B: a randomised trial--ANRS HB02 VAC-ADN.**

Fontaine H, Kahi S, Chazallon C, Bourguine M, Varaut A, Buffet C, Godon O, Meritet JF, Saïdi Y, Michel ML, Scott-Algara D, Aboulker JP, Pol S; ANRS HB02 study group.

Gut. 2015 Jan;64(1):139-47. doi: 10.1136/gutjnl-2013-305707. Epub 2014 Feb 20.

Είναι γνωστό ότι οι ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β (ΧΗΒ) χρειάζεται να λαμβάνουν μακροχρόνια αντιική αγωγή με υψηλή πιθανότητα υποτροπής μετά τη διακοπή της. Πρόκειται για πολυκεντρική τυχαιοποιημένη μελέτη από τη Γαλλία (φάσης I/II, ANRS HB02-VAC-ADN) που είχε σκοπό να ελέγξει μέσω DNA εμβολίου την υπόθεση της καλύτερης ανοσιακής απάντησης των T-λεμφοκυττάρων, η δυσλειτουργία των οποίων εμπλέκεται στη χρονιότητα της HBV λοίμωξης και στη μη κάθαρση του ιού, προκειμένου να δοκιμαστεί κατά πόσο δύναται να ελεγχθεί τη λοίμωξη μετά τη διακοπή των αντιικών φαρμάκων (NUC's).

Το DNA-εμβόλιο (pCMV-S2.S DNA) που παρασκευάστηκε, κωδικοποιεί τη μικρή [small (S)] και ενδιάμεση [middle (pre-S2+S)] πρωτεΐνη του φακέλου του HBV ιού.

Συμπεριλήφθηκαν 70 ασθενείς (μεταξύ 18-75 ετών) χωρίς κίρρωση ή ΗΚΚ που ελάμβαναν αντιική θεραπεία για τουλάχιστον 3 χρόνια και είχαν HBVDNA <12IU/ml και αμινοτρασφεράσες <5X για ένα τουλάχιστον έτος. Οι μισοί έλαβαν το εμβόλιο (τυχαιοποίηση 1:1) i.m σε δόση 1mg τις εβδομάδες 0, 8, 16, 40, 44 και οι άλλοι μισοί αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου. Την 48<sup>η</sup> εβδομάδα διεκόπη η αντιική αγωγή στους ασθενείς εφόσον το HBVDNA ήταν <12IU/ml.

Ο πρωτεύων στόχος της μελέτης ήταν η ανίχνευση ιολογικής αποτυχίας 6 μήνες μετά τη διακοπή των NUC's που ορίστηκε ως αναζωπύρωση (HBVDNA > 120IU/ml) ή breakthrough (HBVDNA >12IU/ml). Τελικά, αποτυχία καταγράφηκε στο 97% των ασθενών της ομάδας του εμβολίου και στο 97% της ομάδας ελέγχου. Η ημερήσια αύξηση του HBVDNA μετά τη διακοπή των αντιικών ήταν 0.008log<sub>10</sub>IU/ml. Δεν καταγράφηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στα επίπεδα HBVDNA ή ALT κατά την αναζωπύρωση μεταξύ των δύο ομάδων. Σημειώνεται ότι 3 ασθενείς (2 της ομάδας του εμβολίου και 1 της ομάδας ελέγχου) μετά την αναζωπύρωση παρουσίασαν τελικά κάθαρση του HBsAg.

Όσον αφορά την ανοσιακή ανταπόκριση, μελετήθηκε τόσο η ικανότητα έκκρισης IFN-γ των περιφερικών μονοκυττάρων (θετική απάντηση έναντι πεπτιδίων pre-S2, S και καψιδίου) όσο και η T ανοσιακή απάντηση (διέγερση μονοκυττάρων με πρωτεΐνες του HBsAg ή του HBcAg). Μικρές, μη στατιστικά σημαντικές, διαφορές παρατηρήθηκαν στον αριθμό των T-κυττάρων που παράγουν IFN-γ σε διάφορες εβδομάδες της μελέτης και στις δύο ομάδες ασθενών. Αντίθετα, σημαντική αύξηση της T-κυτταρικής ανοσιακής απάντησης, ύστερα από διέγερση με πρωτεΐνες HBcAg, παρατηρήθηκε και στις δύο ομάδες των ασθενών κατά την αναζωπύρωση του ιού.

Το 59% των ασθενών της ομάδας του εμβολίου ανέφερε τουλάχιστον μία ανεπιθύμητη ενέργεια (78% ήπια, 22% μέτρια). Καμία σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια δεν καταγράφηκε.

Τελικά, τα αποτελέσματα της μελέτης είναι απογοητευτικά. Η υπόθεση ότι η ανοσοδιέγερση μέσω του DNA-εμβολίου θα λειτουργούσε συνεργικά και θα επέτρεπε τον έλεγχο του ιού από το ανοσιακό σύστημα του ξενιστή μετά τη διακοπή της αντιϊκής αγωγής απέτυχε.

<http://gut.bmj.com/content/64/1/139.full>

Επιμέλεια: Νικόλαος Παπαδόπουλος