

Assessing the Durability of Entecavir-Treated Hepatitis B Using Quantitative HBsAg

Wang CC, Tseng KC, Hsieh TY et al. *Am J Gastroenterol* 2016; 111: 1286-1294.

Η χρόνια λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β (HBV) συνεχίζει να αποτελεί μείζον πρόβλημα δημόσιας υγείας ευθυνόμενη για 30% των περιπτώσεων κίρρωσης και περίπου ήμισυ των περιπτώσεων ηπατοκυτταρικού καρκίνου (ΗΚΚ). Οι σημερινοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης [νουκλεοσ(τ)ιδικά ανάλογα, NAs], και ιδιαίτερα εκείνοι που διατηρούν υψηλό γενετικό φραγμό ανοχής στον HBV (εντεκαβίρη και τενοφοβίρη), καταστέλλουν επιτυχώς τον ιικό πολλαπλασιασμό και βελτιώνουν την επιβίωση των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Β (ΧΗΒ) αναστέλλοντας την πρόοδο της ηπατοπάθειας. Ωστόσο, ο ιδανικός στόχος της θεραπείας (κάθαρση HBsAg) επιτυγχάνεται σπάνια με αποτέλεσμα να είναι αναγκαία η μακροχρόνια και συχνά εφ' όρου ζωής θεραπεία. Η δυσκολία πιθανώς έγκειται στο εγκυβεσθέν DNA του ιού (cccDNA) που μένει ανεπηρεάστο από την θεραπεία με NAs, οδηγώντας συχνά σε ιολογική και κλινική υποτροπή όταν η θεραπεία διακοπεί ακόμα και μετά από πολλά έτη επιτυχούς ιολογικής καταστολής. Σε πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση της έκβασης μετά από διακοπή των NAs για ΧΗΒ (Paratheodoridis et al. *Hepatology* 2016;63:1481-1492), η πιθανότητα παρατεταμένης εκτός θεραπείας (off-treatment) ιολογικής ανταπόκρισης υπολογίστηκε σε 38% και ήταν σημαντικά μεγαλύτερη σε ασθενείς που προθεραπευτικά είχαν HBeAg(+) ΧΗΒ [51%, vs 30% σε HBeAg(-) ΧΗΒ]. Παρά τα σχετικά ενθαρρυντικά αυτά δεδομένα, ελλείπουν έως σήμερα αξιόπιστα προγνωστικά εργαλεία που να καθορίζουν την πιθανότητα μακροχρόνιας εκτός θεραπείας ιολογικής και κλινικής ανταπόκρισης, κατευθύνοντας έτσι την απόφαση για άρση της θεραπείας με NAs.

Σε πρόσφατη μελέτη από την Taiwan οι συγγραφείς συμπεριέλαβαν 93 μη-κίρρωτικούς ασθενείς (66.7% άνδρες, 43.1 έτη, 68% HBV γονότυπος Β) με ΧΗΒ που διέκοψαν την θεραπεία μετά από τουλάχιστον 1 έτος (mean±SD: 39.8±11.6 μήνες) αγωγής με τενοφοβίρη. Το ελάχιστο διάστημα παρακολούθησης μετά τη διακοπή του φαρμάκου ήταν 1 έτος (24.8±11.6 μήνες). Πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η εμφάνιση κλινικής υποτροπής κατά την εκτός θεραπείας περίοδο παρακολούθησης, οριζόμενη ως ALT>2xULN και HBV-DNA>2000IU/ml. Δευτερεύον καταληκτικό σημείο ήταν η επίτευξη σταθερής ιολογικής ανταπόκρισης (SVR), οριζόμενη ως μη-ανιχνεύσιμο HBV-DNA ορού (<6IU/ml) στους 12 μήνες από την διακοπή της θεραπείας.

Κλινική υποτροπή παρατηρήθηκε σε 12/12 ασθενείς [HBeAg(+)/HBeAg(-): 10/2] που δεν είχαν επιτύχει έως το χρονικό σημείο της διακοπής τα προτεινόμενα (APASL, 2012) κριτήρια ανταπόκρισης στη θεραπεία με NAs [HBeAg(+) ασθενείς: HBeAg απώλεια ή/και ορομετατροπή και μη-ανιχνεύσιμο HBV-DNA για >1 έτος, HBeAg(-) ασθενείς: μη-ανιχνεύσιμο HBV-DNA για >1 έτος]. Από τους ασθενείς με προηγηθείσα ανταπόκριση στη τενοφοβίρη (n=81), κλινική υποτροπή έπειτα από την διακοπή του φαρμάκου παρατηρήθηκε σε 44 (54.3%). Από τους ασθενείς με HBeAg(+) ΧΗΒ προθεραπευτικά, κλινική υποτροπή εμφάνισαν 18/37 (48.6%, 9/18 επαναθετικοποίησαν HBeAg και 9/18 εμφάνισαν HBeAg(-) ΧΗΒ). Δεν παρατηρήθηκε διαφορά μεταξύ εκείνων με απώλεια του HBeAg και εκείνων με ορομετατροπή σε anti-HBe κατά την θεραπεία με τενοφοβίρη (p=0.52). Από τους ασθενείς με HBeAg(-) ΧΗΒ προθεραπευτικά, κλινική υποτροπή παρατηρήθηκε σε 26/44 (59.1%). SVR παρατηρήθηκε σε συνολικά 11 (13.6%) ασθενείς (6 HBeAg(+) και 5 HBeAg(-) πριν την έναρξη θεραπείας με τενοφοβίρη). Τα επίπεδα HBV-DNA στους 3 (OR 2.18, p=0.04) και 6 μήνες (OR 2.64, p=0.003) από την διακοπή της τενοφοβίρης συσχετίστηκαν ανεξάρτητα με το ενδεχόμενο κλινική υποτροπής, ενώ στατιστικά οριακή ήταν η συσχέτιση με τα επίπεδα του ποσοτικού HBsAg στους 6 μήνες (OR 4.01, p=0.06). Συγκεκριμένα, η πιθανότητα κλινικής υποτροπής ήταν 100% για ασθενείς με HBV-DNA>2000IU/ml και ποσοτικό HBsAg>1000IU/ml στους 6 μήνες από την διακοπή. Αντίθετα, σε εκείνους που στους 6 μήνες το HBV-DNA ήταν <2000IU/ml και το ποσοτικό HBsAg <1000IU/ml η πιθανότητα κλινικής υποτροπής ήταν μόλις 12.5%. Τα επίπεδα του ποσοτικού HBsAg στο τέλος της θεραπείας με τενοφοβίρη ήταν ο μοναδικός παράγοντας που προέβλεπε το ενδεχόμενο SVR (OR 0.32, p=0.0009), με την τιμή των 100IU/ml να αποτελεί το καλύτερο διαχωριστικό όριο.

Συμπερασματικά, φαίνεται πως η επίτευξη παρατεταμένης-εκτός θεραπείας-ιολογικής ανταπόκρισης (SVR) είναι εφικτή σε μια μειοψηφία ασθενών μετά από διακοπή της τενοφοβίρης. Επίπεδα HBsAg<100IU/ml είναι προγνωστικά ως προς το ενδεχόμενο αυτό και δύναται να αποτελέσουν ένα

νέο θεραπευτικό στόχο στη θεραπεία με NAs. Η συνδυασμένη αξιολόγηση των επιπέδων HBV-DNA και του ποσοτικού HBsAg στους 6 μήνες από τη διακοπή της θεραπείας προβλέπει την πιθανότητα κλινικής υποτροπής.

<http://www.nature.com/ajg/journal/v111/n9/full/ajg2016109a.html>

Επιμέλεια: Β. Παπαστεργίου