

Η ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΑ ΑΠΩΛΕΙΑΣ ΤΟΥ HBsAg ΜΕΤΑ ΤΗ ΔΙΑΚΟΠΗ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ ΝΟΥΚΛΕΟΤ(Σ)ΙΔΙΚΑ ΑΝΑΛΟΓΑ ΕΞΑΡΤΑΤΑΙ ΑΠΟ ΤΟΝ HBV ΓΟΝΟΤΥΠΟ ΚΑΙ ΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΤΟΥ ΗΙΚΟΥ ΑΝΤΙΓΟΝΟΥ

Sonneveld MJ, Chiu SM, Park JY, et al . Probability of HBsAg loss after nucleo(s)tide analogue withdrawal depends on HBV genotype and viral antigen levels. J of Hepatology 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.01.007>

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η θεραπεία με νουκλεοτ(σ)ιδικά ανάλογα σχετίζεται με αποτελεσματική καταστολή των επιπέδων HBV DNA, σχεδόν σε όλους τους ασθενείς με HBV λοίμωξη. Η καταστολή των επιπέδων HBV DNA σχετίζεται με σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών της ηπατικής νόσου, χωρίς ωστόσο εξάλειψη του κινδύνου ανάπτυξης ηπατοκυτταρικού καρκίνου. Επομένως, τα τελευταία χρόνια το ενδιαφέρον εστιάζεται στη λειτουργική ίαση, η οποία ορίζεται ως απώλεια του HBsAg από τον ορό, στόχος ο οποίος επιτυγχάνεται δύσκολα ακόμα και μετά από μακροχρόνια θεραπεία με νουκλεοτ(σ)ιδικά ανάλογα. Τα πρώτα αποτελέσματα από την προσθήκη πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης στη θεραπεία ήταν απογοητευτικά, για το λόγο αυτό μελετούνται άλλες στρατηγικές, μεταξύ των οποίων η διακοπή της θεραπείας. Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι ένα ποσοστό HBeAg αρνητικών ασθενών μπορούν να επιτύχουν απώλεια του HBsAg μετά τη διακοπή θεραπείας με νουκλεοτ(σ)ιδικά ανάλογα, ωστόσο το ποσοστό αυτό διαφέρει μεταξύ των μελετών. Σε κοορτές με ασιατικό πληθυσμό παρατηρούνται επανειλημμένως χαμηλότερα ποσοστά επίτευξης απώλειας HBsAg. Έως τώρα δεν υπήρχε σαφής αιτιολογία που να εξηγεί τα ανωτέρω, αν και είχε πιθανολογηθεί συσχέτιση με τον HBV γονότυπο που κυριαρχεί στην Ασία. Πέρα από τη συσχέτιση με την εθνικότητα, τα χαμηλά επίπεδα ηικού αντιγόνου στον ορό στο τέλος της θεραπείας, φαίνεται να σχετίζονται με αυξημένη πιθανότητα απώλειας του HBsAg μετά τη διακοπή της αγωγής με νουκλεοτ(σ)ιδικά ανάλογα. Στόχος της συγκεκριμένης μελέτης είναι η αξιολόγηση των παραγόντων που μπορούν να προβλέψουν την πιθανότητα απώλειας του HBsAg, μετά τη διακοπή θεραπείας με νουκλεοτ(σ)ιδικά ανάλογα σε μία πολυ-εθνική κοορτή ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Β.

ΜΕΘΟΔΟΙ

Χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα ασθενών που είχαν συμπεριληφθεί στη μελέτη CREATE (n=572), η οποία περιελάμβανε άτομα από κέντρα της Ευρώπης και της Ασίας, καθώς και μια κοορτή ασθενών από την Ταιβάν (n=644). Όλοι οι ασθενείς είχαν διακόψει τη θεραπεία με νουκλεοτ(σ)ιδικά ανάλογα.

Κριτήρια για την επιλογή των ασθενών, από τη συνδυασμένη βάση δεδομένων, αποτελούσαν η θεραπεία μόνο με νουκλεοσιδικά ανάλογα (όχι ιστορικό θεραπείας με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη) καθώς και τα εξής χαρακτηριστικά τη στιγμή διακοπής της θεραπείας: 1) οι ασθενείς να είναι HBsAg (-), (2) να έχουν μη ανιχνεύσιμο HBV DNA και (3) να υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τα επίπεδα HBsAg και HbcrAg στον ορό.

Πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης ορίστηκε η απώλεια του HBsAg, δηλαδή η διαπίστωση μη ανιχνεύσιμου HBsAg σε οποιοδήποτε στάδιο μετά τη διακοπή της θεραπείας.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στη μελέτη συμπεριλήφθησαν 1216 ασθενείς, η πλειοψηφία των οποίων ήταν Ασιάτες (91%), που είχαν λάβει θεραπεία με εντεκαβίρη σε ποσοστό 59% και είχαν μολυνθεί με τον γονότυπο Β ή C. Μετά τη διακοπή της θεραπείας 541 ασθενείς (44,5%) χρειάστηκε να λάβουν εκ νέου αγωγή, 34 εβδομάδες (IQR 18-78) κατά μέσο όρο μετά την αρχική διακοπή. Στη συνολική κοορτή, 98 ασθενείς (8,1%) εμφάνισαν απώλεια του HBsAg μετά από 102,5 εβδομάδες (IQR 48-244) κατά μέσο όρο. Κανένας ασθενής δεν εμφάνισε απώλεια του HBsAg μετά την επανέναρξη της θεραπείας. Η συνολική αθροιστική πιθανότητα απώλειας του HBsAg ήταν 1,4% στις 48 εβδομάδες, 4,1% στις 96 εβδομάδες και 5,9% στις 144 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Η πιθανότητα απώλειας του HBsAg ήταν σημαντική υψηλότερη στους μη-Ασιάτες ασθενείς (22,9% στις 144 εβδομάδες) συγκριτικά με τους Ασιάτες ασθενείς (4,7% στις 144 εβδομάδες). Η αυξημένη πιθανότητα απώλειας HBsAg σε μη Ασιάτες ασθενείς επιβεβαιώθηκε σε πολυπαραγοντική ανάλυση (adjusted hazard ratio [aHR] 8,289, $p < 0,001$)

Τα υψηλότερα επίπεδα HBsAg στο τέλος της θεραπείας συσχετίστηκαν με χαμηλότερη πιθανότητα κάθαρσης του αυστραλιανού αντιγόνου (HR 0.274 [95% CI 0.230-0.328], $p < 0.001$). Η μεγαλύτερη πιθανότητα κάθαρσης του αυστραλιανού αντιγόνου διαπιστώθηκε σε ασθενείς με HBsAg < 10 IU/ml στο τέλος της θεραπείας. Χαμηλά επίπεδα HBsAg συσχετίστηκαν με υψηλότερα ποσοστά απώλειας του HBsAg, τόσο σε Ασιάτες, όσο και σε μη-Ασιάτες ασθενείς.

Ακόμη, τα υψηλότερα επίπεδα HbcrAg στο τέλος της θεραπείας σχετίζονταν με χαμηλότερη πιθανότητα κάθαρσης του αυστραλιανού αντιγόνου (HR 0.647 [95% CI 0.561-0.747], $p < 0.001$). Η υψηλότερη αθροιστική πιθανότητα απώλειας του HBsAg παρατηρήθηκε σε ασθενείς με μη ανιχνεύσιμο (< 2 log) HbcrAg (14,6% στις 144 εβδομάδες έναντι 3,5% σε ασθενείς με HbcrAg > 2 log). Μη ανιχνεύσιμα επίπεδα HbcrAg συσχετίστηκαν με υψηλότερα ποσοστά κάθαρσης σε Ασιάτες και μη Ασιάτες ασθενείς. Η πολυπαραγοντική ανάλυση ανέδειξε ανεξάρτητη συσχέτιση των επιπέδων HBsAg και HbcrAg στο τέλος της θεραπείας με την πιθανότητα λειτουργικής ίασης.

Λαμβάνοντας υπόψιν αυτήν την ανεξάρτητη συσχέτιση, έγινε προσπάθεια συνδυασμού των δύο ανωτέρω παραμέτρων με στόχο την πρόβλεψη της πιθανότητας λειτουργικής ίασης. Σε ασθενείς με μη ανιχνεύσιμα επίπεδα HBcrAg και HBsAg μεταξύ 10-100 IU/ml διαπιστώθηκε υψηλή πιθανότητα απώλειας του αυστραλιανού αντιγόνου (HR 3.397, $p=0.001$), όπως και σε ασθενείς με μη ανιχνεύσιμο HBcrAg και επίπεδα HBsAg > 100 IU/ml (HR 3.702, $p<0.001$). Αντιθέτως, ασθενείς με υψηλά επίπεδα HBsAg > 100 IU/ml και ανιχνεύσιμο HBcrAg είχαν πολύ μικρή πιθανότητα λειτουργικής ίασης. Βάσει των ανωτέρω οι ασθενείς ταξινομήθηκαν σε 4 κατηγορίες πιθανότητας απώλειας του HBsAg :

- 1) Πολύ υψηλής πιθανότητας: HBsAg < 10 IU/ml ανεξαρτήτως επιπέδων HBcrAg (5% της κοορτής).
- 2) Υψηλής πιθανότητας: HBsAg 10-100 IU/ml και μη ανιχνεύσιμα επίπεδα HBcrAg (5% της κοορτής).
- 3) Μέτριας πιθανότητας: HBsAg > 100 με μη ανιχνεύσιμο HBcrAg ή HBsAg 10-100 IU/ml με ανιχνεύσιμο HBcrAg (27% της κοορτής)
- 4) Χαμηλής πιθανότητας: HBsAg > 100 IU/ml και ανιχνεύσιμο HBcrAg (63% της κοορτής).

Δεδομένα για τον HBV γονότυπο υπήρχαν διαθέσιμα για 991 ασθενείς. Οι γονότυποι A,B,C,D,E και μικτοί γονότυποι ανιχνεύθηκαν σε ποσοστό 1,9%, 50%, 37%, 8,2% , 1.6% και 1.0 % αντίστοιχα. Οι γονότυποι σχετίζονταν άμεσα με την εθνικότητα των ασθενών και μόνο ένας μη Ασιάτης ασθενής εμφάνιζε γονότυπο C, ενώ κανένας δεν είχε γονότυπο B.

Τα επίπεδα του HBcrAg και του HBsAg στον ορό, στο τέλος της θεραπείας, διέφεραν ανάλογα με το γονότυπο. Το 60% των ασθενών με γονότυπο A ή D είχαν μη ανιχνεύσιμα επίπεδα HBcrAg, ενώ μόνο το 26% και 10% των ασθενών με γονότυπο B και C αντίστοιχα είχαν μη ανιχνεύσιμα επίπεδα HBcrAg μετά τη διακοπή της θεραπείας ($p< 0.001$). Ακόμη, οι ασθενείς με γονότυπο C είχαν υψηλότερα επίπεδα HBsAg και HBcrAg τη στιγμή διακοπής της θεραπείας συγκριτικά με ασθενείς με γονότυπο B ($p=0.001$). Όλοι οι ασθενείς με γονότυπο E είχαν υψηλά επίπεδα HBsAg > 100 IU/ml.

Ακόμη, το ποσοστό απώλειας του HBsAg διέφερε μεταξύ των HBV γονοτύπων. Τα υψηλότερα ποσοστά λειτουργικής ίασης διαπιστώθηκαν σε ασθενείς με HBV A και D γονότυπο, ενώ κανένας ασθενής με HBV E γονότυπο δεν παρουσίασε λειτουργική κάθαρση($p<0.001$).

Μεταξύ 864 Ασιατών ασθενών με γονότυπο B ή C, δε διαπιστώθηκε διαφορά στην πιθανότητα απώλειας του HBsAg στη μονοπαραγοντική ανάλυση ($p=0.553$). Παρόλα αυτά, μετά την ενσωμάτωση των επιπέδων HBsAg και HBcrAg κατά τη διακοπή της θεραπείας φάνηκε πως ο γονότυπος C σχετίζεται ανεξάρτητα με υψηλότερη πιθανότητα απώλειας του HBsAg συγκριτικά με το γονότυπο B (aHR 2.494, 95% CI 1.490-4.174, $p=0.001$).

Ασθενείς με HBsAg > 100 IU/ ml και ανιχνεύσιμα επίπεδα HBcrAg είχαν πολύ μικρή πιθανότητα λειτουργικής ίασης ανεξαρτήτως γονοτύπου.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η συγκεκριμένη πολυεθνική πολυκεντρική μελέτη που αφορούσε ασθενείς που διέκοψαν τη θεραπεία με νουκλεο(σ)ιδικά ανάλογα κατέληξε πως η ηλικία, ο HBV γονότυπος καθώς και τα επίπεδα HBsAg και HBcrAg του ορού κατά τη διακοπή της θεραπείας αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες πρόβλεψης της πιθανότητας λειτουργικής ίασης. Τα δεδομένα αυτά μπορούν να βοηθήσουν στην επιλογή και καθοδήγηση των ασθενών σχετικά με τη διακοπή της θεραπείας.

Παλαιότερα, είχε παρατηρηθεί πως η εθνικότητα του ασθενούς αποτελεί σημαντικό παράγοντα πρόβλεψης της έκβασης, μετά τη διακοπή της θεραπείας. Σε Ασιάτες ασθενείς είχαν διαπιστωθεί χαμηλότερα ποσοστά αρνητικοποίησης του HBV DNA, όπως και των επιπέδων HBsAg. Στη συγκεκριμένη μελέτη έγινε η υπόθεση πως ο HBV γονότυπος μπορεί να σχετίζεται με τις ανωτέρω διαφορές. Στην κοορτή που μελετήθηκε, ασθενείς με γονότυπο A ή D εμφάνιζαν τα υψηλότερα ποσοστά απώλειας του HBsAg ανεξαρτήτως άλλων παραγόντων. Το ποσοστό απώλειας του HBsAg ήταν χαμηλότερο σε ασθενείς με γονότυπο C συγκριτικά με ασθενείς με γονότυπο A ή D, αλλά και πάλι σημαντικά υψηλότερο από το ποσοστό λειτουργική ίασης που διαπιστώθηκε σε ασθενείς με γονότυπο B. Είναι σημαντικό να επισημάνουμε ότι η διαφορά στο ποσοστό επίτευξης λειτουργική ίασης μεταξύ των γονοτύπων B και D ήταν εμφανής μόνο μετά την ενσωμάτωση και άλλων μη ευνοϊκών παραγόντων.

Οι παρατηρήσεις αυτές προσφέρουν σημαντική καθοδήγηση στην κλινική πράξη όσο αναφορά την επιλογή ασθενών που μπορούν να διακόψουν τη θεραπεία. Βάσει των δεδομένων της μελέτης φαίνεται πως ο καθορισμός του γονοτύπου σε έναν ασθενή που είναι πιο πιθανό να έχει μολυνθεί από γονότυπο A ή D δε θα αλλάξει τη διαχείριση του ασθενούς (π.χ. ένας μη Ασιάτης ασθενής), ενώ σε περιοχές που επικρατούν οι γονότυποι B και C ο προσδιορισμός του γονοτύπου μπορεί να συμβάλει στην εκτίμηση της πρόγνωσης του ασθενούς. Ωστόσο, οι στρατηγικές προσέγγισης των ασθενών βάσει του γονοτύπου παρεμποδίζονται από την ανάγκη υψηλού ιικού φορτίου το οποίο δεν ανιχνεύεται σε ασθενείς που είναι υποψήφιοι για διακοπή της θεραπείας. Για το λόγο αυτό η γονοτύπωση θα πρέπει να έχει ήδη πραγματοποιηθεί ή να πραγματοποιείται σε αποθηκευμένα δείγματα.

Συμπερασματικά, η πιθανότητα απώλειας του HBsAg μετά τη διακοπή νουκλεο(σ)ιδικών αναλόγων φαίνεται να εξαρτάται από την εθνικότητα, τον HBV γονότυπο και τα επίπεδα του ιικού αντιγόνου στο τέλος της θεραπείας. Ασθενείς με χαμηλά επίπεδα (<100 IU/ ml) ή/και μη ανιχνεύσιμα επίπεδα HBcrAg, ειδικά οι μη Ασιάτες ή όσοι έχουν μολυνθεί από τον γονότυπο C, αποτελούν τους ιδανικούς υποψήφιους για τη διακοπή της θεραπείας.

Μανδηλαρά Διονυσία
Ειδικευόμενη Εσωτερικής Παθολογίας
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΗΠΑΤΟΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΚΗ ΜΟΝΑΔΑ
Γ.Ο.Ν.Κ. «ΟΙ ΑΓΙΟΙ ΑΝΑΡΓΥΡΟΙ»