



ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Σε ασθενείς με ρευματικές παθήσεις και λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β (HBV) που λαμβάνουν αγωγή με βιολογικούς παράγοντες, η επανενεργοποίηση του HBV (HBVr) είναι επιπλοκή με σοβαρή νοσηρότητα και θνητότητα. Για να διευκρινίσουμε την επίδραση της βιολογικής θεραπείας στην πορεία της HBV λοίμωξης και την εμφάνιση HBVr, μελετήσαμε μια κοορτή ασθενών με ρευματικές παθήσεις και HBV (χρόνια ηπατίτιδα ή χρόνια λοίμωξη) και εξετάσαμε την κινητική του ποσοτικού HBsAg (qHBsAg) στον ορό.

Ασθενείς και μέθοδοι: Μονοκεντρική, προοπτική μελέτη παρατήρησης σε ασθενείς με ρευματικές παθήσεις και ηπατίτιδα Β υπό αγωγή με βιολογικές θεραπείες. Οι HBsAg-θετικοί ρευματικοί ασθενείς υπό βιολογική θεραπεία χωρίστηκαν σε δύο ομάδες, ανάλογα με το αν έπασχαν από χρόνια («ανεργό») ηπατίτιδα Β (ΧΗΒ, ομάδα Α) ή χρόνια HBV λοίμωξη (ΧΒΛ, «ανεργοί φορείς») (ομάδα Β) και εξομοιώθηκαν με μη ρευματικούς ασθενείς που δεν λάμβαναν ανοσοκατασταλτική θεραπεία. Τα επίπεδα του qHBsAg μετρήθηκαν ανά έτος και πραγματοποιήθηκαν συγκρίσεις όσον αφορά την αλλαγή του qHBsAg από την αρχική τιμή, την πιθανότητα ετήσιας ταχείας πτώσης qHBsAg (πτώση στο qHBsAg >0,5 log₁₀ iu/mL/έτος) και την πιθανότητα καθάρσης του HBsAg.

Αποτελέσματα: Μελετήθηκαν 28 HBsAg-θετικοί ρευματικοί ασθενείς με ΧΗΒ (ομάδα Α, n=13) ή ΧΒΛ (ομάδα Β, n=15) και εξομοιώθηκαν με μη ρευματικούς ασθενείς με αντίστοιχες διαγνώσεις. Στη διάρκεια της παρακολούθησης (3,86 ± 2,8 έτη) κανείς από τους ρευματικούς ασθενείς δεν ανέπτυξε HBVr ή βιοχημική έξαρση της ηπατίτιδας Β. Για τους ασθενείς της ομάδας Α (ΧΗΒ), δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην αλλαγή του qHBsAg από την αρχική τιμή ούτε στον ρυθμό ετήσιας πτώσης του qHBsAg μεταξύ των ρευματικών και μη ρευματικών ασθενών. Παρομοίως, η αθροιστική επίπτωση της ταχείας ετήσιας πτώσης του qHBsAg (32,7% έναντι 28,4% στα 4 χρόνια αντίστοιχα, log-rank p = 0,726) και η πιθανότητα καθάρσης του HBsAg (1/13 έναντι 2/26 στα 4 χρόνια αντίστοιχα) δε διέφερε σημαντικά στην ανάλυση επιβίωσης μεταξύ των δύο ομάδων. Στους ασθενείς της ομάδας Β (ΧΒΛ), η αλλαγή στα επίπεδα του qHBsAg από την αρχική τιμή και οι τιμές του ρυθμού της ετήσιας πτώσης του qHBsAg ήταν χαμηλότερες στους ρευματικούς ασθενείς που λάμβαναν ανοσοκατασταλτική και αντιική προφύλαξη σε σχέση με τους ασθενείς ελέγχου που δεν λάμβαναν θεραπεία. Επιπλέον, υπήρχε σημαντική διαφορά στην αθροιστική επίπτωση ταχείας ετήσιας πτώσης qHBsAg και καθάρσης του HBsAg μεταξύ των δύο ομάδων στην ανάλυση επιβίωσης (0% και 0% έναντι 24% και 20% αντίστοιχα στα 4 έτη).

Συμπεράσματα: Η ετήσια πτώση του qHBsAg, ο ρυθμός ταχείας πτώσης qHBsAg και η πιθανότητα καθάρσης του HBsAg διέφεραν σημαντικά μεταξύ ρευματικών και μη ρευματικών ασθενών στην περίπτωση των ασθενών με ΧΒΛ, αλλά όχι σε ασθενείς με ΧΗΒ. Αυτό πιθανώς σημαίνει ότι ο συνδυασμός ανοσοκατασταλτικής και αντιικής αγωγής που ενδείκνυται να χορηγηθεί σε αυτή την ομάδα ασθενών πιθανώς τροποποιεί τη φυσική πορεία της ΗΒεΑg-αρνητικής ΧΒΛ και επηρεάζει την πιθανότητα «λειτουργικής ίασης».

ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑ

Χρήστος Κουτσιανός MD, PhD
Μονάδα Κλινικής Ανοσολογίας – Ρευματολογίας, Β΄
Παν/κη Παθολογική κλινική, ΓΝΑ «Ιπποκράτειο»
Email: ckoutsianas@med.uoa.gr
Phone: 2132088516
Twitter: @Dr_C_Koutsianas

Η ΚΙΝΗΤΙΚΗ ΤΟΥ ΠΟΣΟΤΙΚΟΥ ΑΝΤΙΓΟΝΟΥ ΕΠΙΦΑΝΕΙΑΣ ΤΟΥ ΙΟΥ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Β (qHBsAg) ΔΙΑΦΕΡΕΙ ΜΕΤΑΞΥ ΧΡΟΝΙΑΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Β ΚΑΙ ΧΡΟΝΙΑΣ ΗΒΝ ΛΟΙΜΩΞΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΡΕΥΜΑΤΙΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΥΠΟ ΑΓΩΓΗ ΜΕ ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΣΕ ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΜΕ ΜΗ ΡΕΥΜΑΤΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Κουτσιανός Χρήστος¹, Χατζηγιάννη Αιμίλια², Θωμάς Κωνσταντίνος¹, Ντόιτς Μαρία-Μέλανι², Βασιλόπουλος Δημήτριος^{1,2}

1 Μονάδα Κλινικής Ανοσολογίας – Ρευματολογίας, Β΄ Παθολογική Κλινική και Ομώνυμο Εργαστήριο, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή, Ιπποκράτειο Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών.
2 Β΄ Παθολογική Κλινική και Ομώνυμο Εργαστήριο, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή, Ιπποκράτειο Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

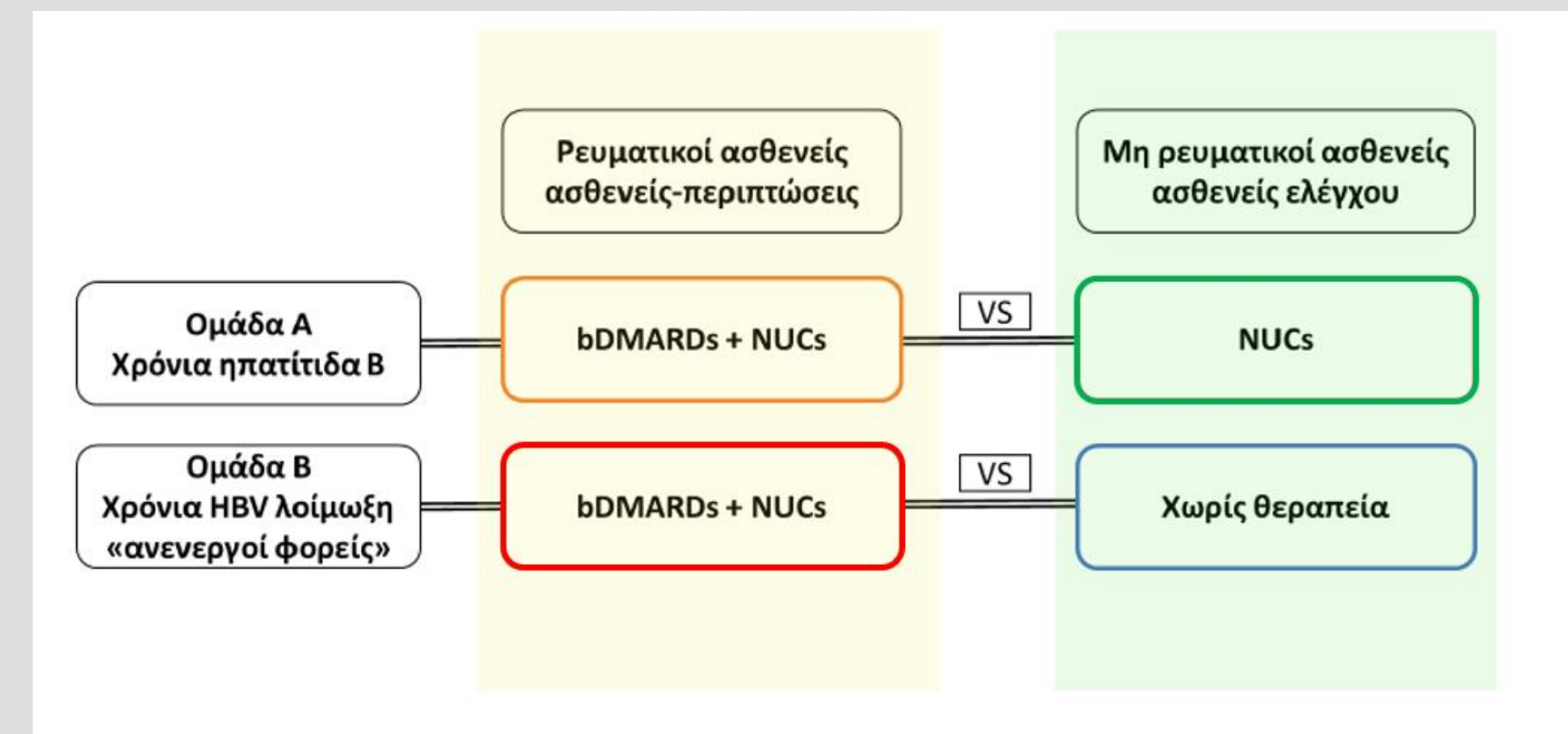
Η επανενεργοποίηση της λοίμωξης από ιό της ηπατίτιδας Β (HBV reactivation, HBVr) μπορεί να εμφανιστεί σε σημαντικό ποσοστό σε ασθενείς με ηπατίτιδα Β που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικές θεραπείες. Η επιπλοκή αυτή μπορεί να είναι ασυμπτωματική, αλλά συχνά συνδέεται με σοβαρή νοσηρότητα και θνητότητα.

Η επίδραση των βιολογικών ανοσοκατασταλτικών θεραπειών στην πορεία της HBV λοίμωξης και την εμφάνιση επανενεργοποίησης δεν είναι πλήρως μελετημένη. Επιπλέον, η κινητική του ποσοτικού αντιγόνου επιφανείας του ιού της ηπατίτιδας Β (qHBsAg) έχει αποκτήσει τα τελευταία χρόνια ιδιαίτερη αξία ως βιοδείκτης στην παρακολούθηση των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Β. Ο τρόπος με τον οποίο οι βιολογικές θεραπείες επιδρούν στην κινητική του qHBsAg δεν έχει περιγραφεί επαρκώς.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Για να διευκρινίσουμε την επίδραση των ανοσοκατασταλτικών θεραπειών στην εμφάνιση HBVr και την κινητική του qHBsAg πραγματοποιήσαμε μια μονοκεντρική, προοπτική μελέτη παρατήρησης σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β και ρευματικές παθήσεις, υπό θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες. Επιπλέον, έγινε σύγκριση της κινητικής του qHBsAg με εξομοιωμένους ασθενείς ελέγχου χωρίς ρευματική πάθηση ή ανοσοκατασταλτική θεραπεία.

Οι ασθενείς μάρτυρες και ασθενείς ελέγχου χωρίστηκαν περαιτέρω σε ομάδες ανάλογα με το αν είχαν χρόνια ηπατίτιδα Β (ομάδα Α) ή χρόνια HBV λοίμωξη (ανεργοί φορείς, ομάδα Β).



Σχήμα 1. Οι ομάδες των ασθενών-περιπτώσεων και των ασθενών ελέγχου με τις λαμβανόμενες θεραπείες bDMARDs: βιολογικά τροποποιητικά της νόσου φάρμακα; NUCs: νουκλεο(τ)ϊδικά ανάλογα

Όλοι οι ασθενείς ήταν ΗΒεΑg-αρνητικοί

Ομάδα Α: Χρόνια ηπατίτιδα Β (ΧΗΒ) - παρουσία αυξημένων επιπέδων HBV DNA (>2.000 iu/mL), διακυμαινόμενες ή επίμονα αυξημένες τρανσαμινάσες και παρουσία ηπατικής νεκροφλεγμονής ή/και ίνωσης

Ομάδα Β: Χρόνια HBV λοίμωξη (ΧΒΛ)- μη ανιχνεύσιμα ή χαμηλά επίπεδα HBV DNA (<2.000 iu/mL) στον ορό, φυσιολογικές τρανσαμινάσες και όχι παραπάνω από ελάχιστη νεκροφλεγμονή ή/και ίνωση

ΚΑΤΑΛΗΚΤΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ

✓ Η επίπτωση της HBVr σε ασθενείς με ρευματικές παθήσεις και θεραπεία με βιολογικά DMARD

Σε κάθε ομάδα ασθενών, η σύγκριση των ασθενών μαρτύρων και ελέγχου στα κάτωθι:

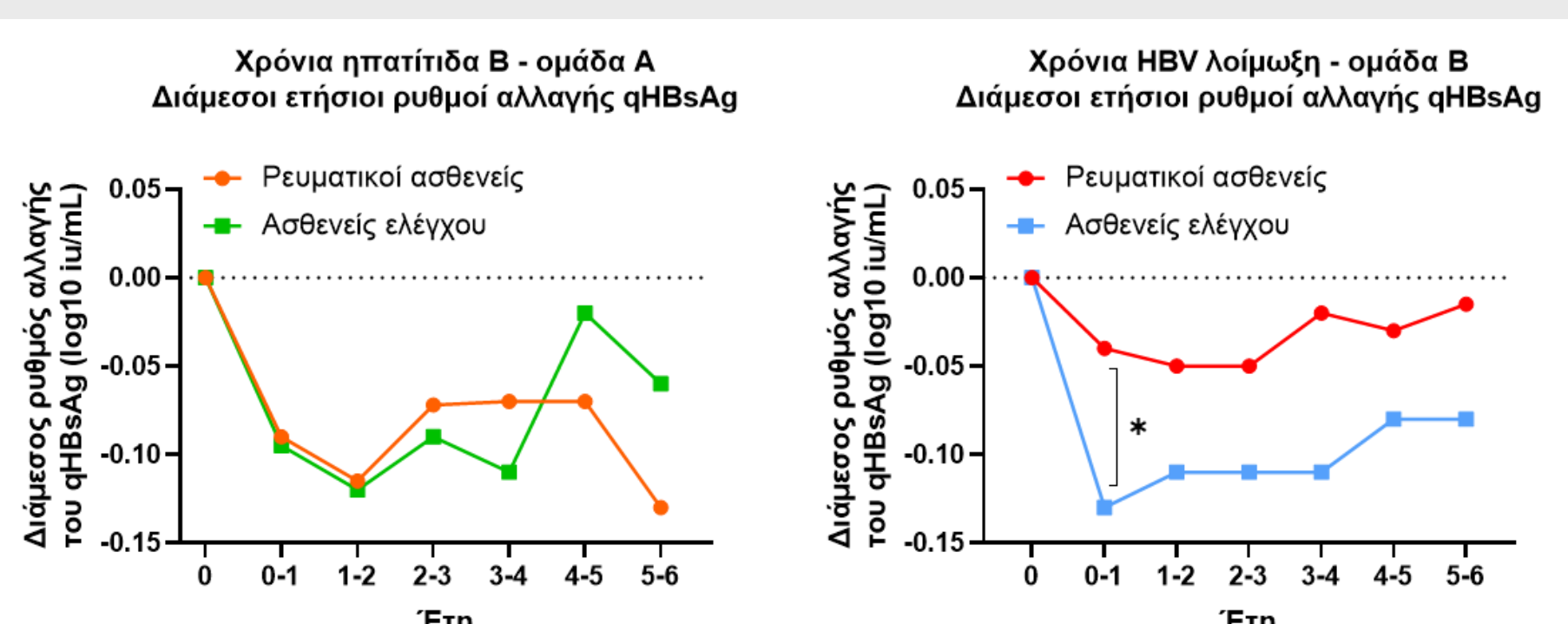
- ✓ Ο ετήσιος ρυθμός αλλαγής του qHBsAg
- ✓ Η αθροιστική πιθανότητα «ταχείας πτώσης» του qHBsAg*
- ✓ Η αθροιστική πιθανότητα καθάρσης του HBsAg

* «Ταχεία πτώση» ορίστηκε η μείωση στο qHBsAg > 0,5 log₁₀ iu/mL ανά ετήσιο διάστημα

Πίνακας 1. Δημογραφικά στοιχεία ασθενών μαρτύρων και ασθενών – ελέγχου

Μεταβλητές	Σύνολο		Ομάδα Α Χρόνια ηπατίτιδα Β (ΧΗΒ)		Ομάδα Β Χρόνια ΗΒV λοίμωξη (ΧΒΛ)		
	n=28	Ρευματικοί ασθενείς n=13	Ασθενείς ελέγχου n=26	τιμή p	Ρευματικοί ασθενείς n=15	Ασθενείς ελέγχου n=15	τιμή p
Γυναίκα φύλο, n (%)	14 (50.0)	7 (53.8)	14 (53.8)	1.000	7 (46.7)	7 (46.7)	1.000
Ηλικία στην έναρξη ΝUC, έτη	52.89 (13.3)	53.8 (14.1)	55.3 (11.6)	0.865	52.0 (13.0)	50.9 (11.5)	0.421
Μέση τιμή (SD) Νουκλεο(τ)ϊδικά ανάλογα n (%)							
1ης γενιάς (LAM)	10 (35.7)	2 (15.4)	4 (15.4)		8 (53.3)		
2ης γενιάς (ADF, TBV)	3 (10.7)	2 (15.4)	4 (15.4)		1 (6.7)	n/a	
3ης γενιάς (ETV, TDF)	15 (53.6)	9 (69.2)	18 (69.2)	1.000	6 (40.0)		
Αρχικό qHBsAg Διάμεσο (IQR), iu/mL Διάμεσος (IQR) log ₁₀ iu/mL	2333 (19-1647) 2.368 (1.282-3.209)	795.0 (809-4450) 2.900 (1.953-3.645)	1816 (809-5737) 3.259 (2.008-3.759)	0.126	64.23 (7.5-410) 1.808 (0.876-2.613)	190.40 (37.5-1139) 2.280 (1.574-3.057)	0.187
Παρακολούθηση Μέση τιμή (SD), έτη Διάρκεια-έτη	3.86 (2.8) 108.25	4.31 (2.6) 56	5.35 (2.3) 139	0.214	3.48 (3.1) 52.25	5.1 (3.0) 77	0.146
Διάγνωση RA, n (%)	15 (53.6)	9 (69.2)			6 (40.0)		
PSA, n (%)	4 (14.3)	2 (15.4)	μ/δ		2 (13.3)	μ/δ	
ASPSA, n (%)	9 (33.1)	2 (15.4)	μ/δ		7 (46.7)	μ/δ	
Βιολογικά DMARD							
INF, n (%)	6 (7.7)	1 (7.7)			5 (33.3)		
ETN, n (%)	7 (25.3)	3 (23.1)			4 (26.7)		
ADA, n (%)	6 (15.4)	2 (15.4)			4 (26.7)		
CZP, n (%)	1 (7.7)	1 (7.7)			0 (0.0)		
GOL, n (%)	2 (0.0)	0 (0.0)	μ/δ		2 (13.3)		
RTX, n (%)	3 (23.1)	3 (23.1)	μ/δ		0 (0.0)	μ/δ	
ASBA, n (%)	3 (23.1)	3 (23.1)	0 (0.0)		0 (0.0)	0 (0.0)	
TCZ, n (%)	1 (7.7)	1 (7.7)	0 (0.0)		0 (0.0)	0 (0.0)	
Κατηγορίες βιολογικών TNFi – n (%)	22 (78.6)	7 (53.8)	μ/δ		15 (100)	μ/δ	
Μη TNFi – n (%)	6 (21.4)	6 (46.2)			0 (0.0)		

Καμία περίπτωση HBVr στους ρευματικούς ασθενείς μετά από 3.86 ± 2.8 έτη (108 ανθρωπο-έτη)



Σχήμα 2. Η κινητική του ποσοτικού HBsAg στην πορεία του χρόνου για τις δύο ομάδες των ρευματικών ασθενών σε σύγκριση με τους ασθενείς ελέγχου. Τα διαγράμματα δείχνουν διάμεσες τιμές των ετήσιων ρυθμών αλλαγής qHBsAg

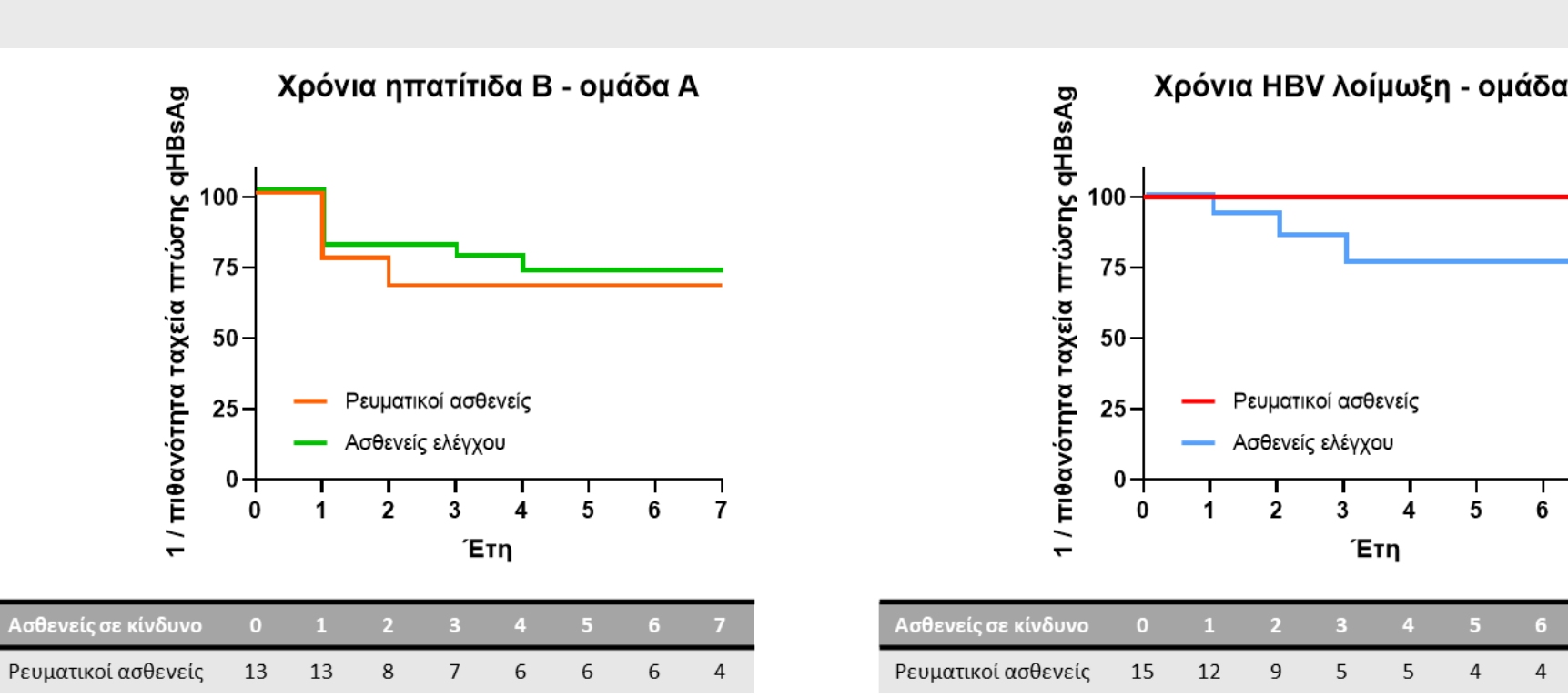
Ο ετήσιος ρυθμός μείωσης του qHBsAg ήταν μικρότερος στους ρευματικούς ασθενείς σε σύγκριση με τους ασθενείς ελέγχου μόνο στη ΧΒΛ (και όχι στη ΧΗΒ)

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Μελετήθηκαν 28 HBsAg-θετικοί ασθενείς με ρευματικές παθήσεις με ΧΗΒ (n=13) ή ΧΒΛ (n=15). Έγινε εξομοίωση με μη ρευματικούς ασθενείς με αντίστοιχες διαγνώσεις

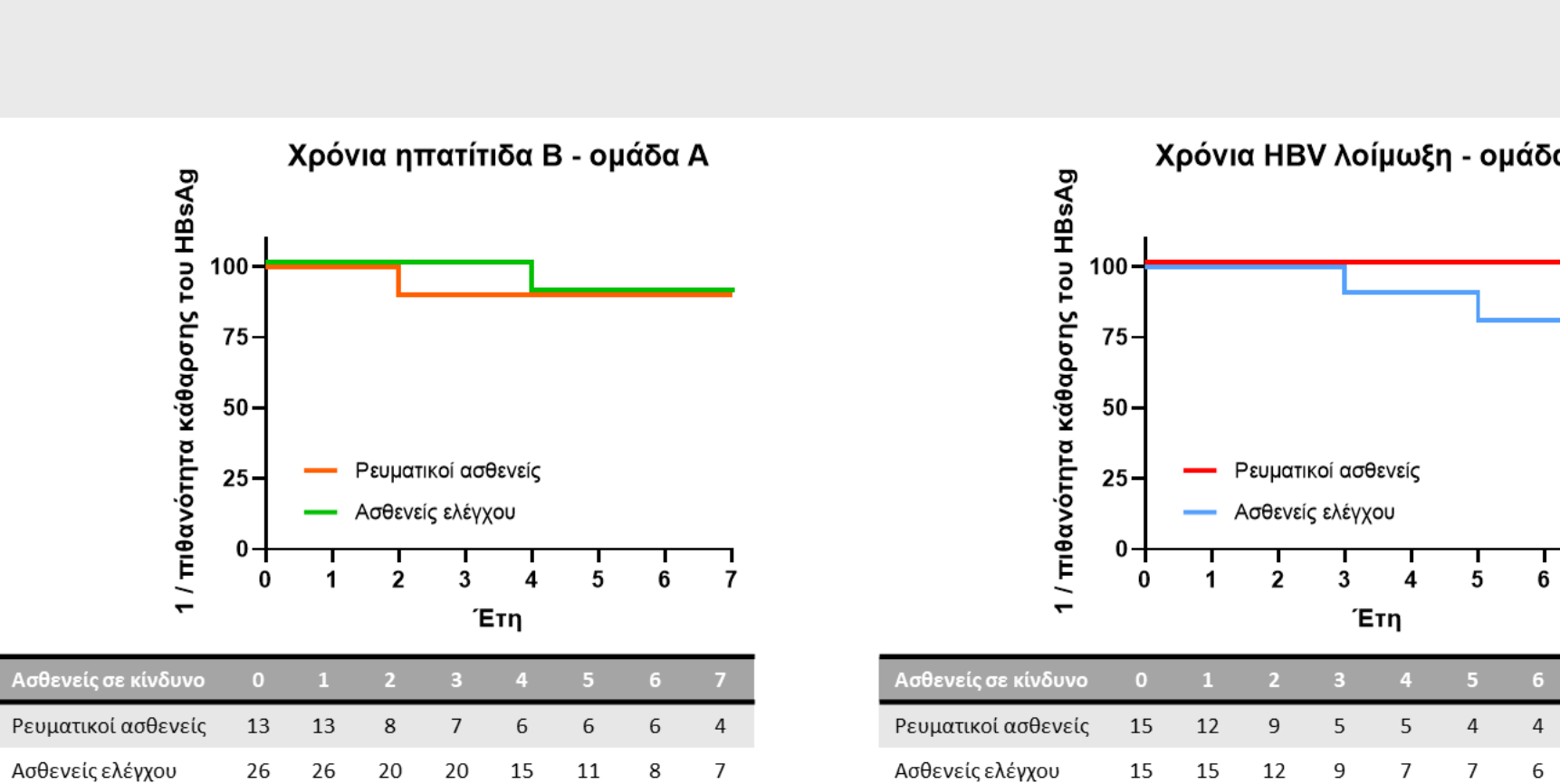
Ομάδα Α (ΧΗΒ) – 1:2 με βάση την ηλικία στην έναρξη της αντιικής αγωγής, το φύλο και τη γενιά των NUCs που έλαβαν

Ομάδα Β (ΧΒΛ) – 1:1 με βάση την ηλικία στην έναρξη της παρακολούθησης, το φύλο και τα αρχικά επίπεδα του qHBsAg



Σχήμα 3. Ανάλυση επιβίωσης της πιθανότητας της ταχείας πτώσης του qHBsAg για τις δύο ομάδες των ρευματικών ασθενών σε σύγκριση με τους ασθενείς ελέγχου

Ομάδα Α (Χρόνια ηπατίτιδα Β) Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ρευματικών ασθενών και των ασθενών ελέγχου στην αθροιστική πιθανότητα «ταχείας πτώσης» του qHBsAg (32,7% έναντι 28,4% στα 4 χρόνια αντίστοιχα, log-rank p = 0,726) και την πιθανότητα καθάρσης του HBsAg (1/13 έναντι 2/26 στα 4 χρόνια αντίστοιχα)



Σχήμα 4. Ανάλυση επιβίωσης της πιθανότητας καθάρσης του qHBsAg για τις δύο ομάδες των ρευματικών ασθενών σε σύγκριση με τους ασθενείς ελέγχου

Ομάδα Β (Χρόνια Β λοίμωξη) Μεταξύ των ρευματικών ασθενών δεν υπήρχαν περιπτώσεις «ταχείας πτώσης» qHBsAg (0/15) ή καθάρσης του HBsAg (0/15), ενώ αντίθετα η αθροιστική επίπτωση της «ταχείας πτώσης» qHBsAg ήταν 24% στα 4 έτη στους ασθενείς ελέγχου και το 20% αυτών είχε απώλεια HBsAg στα 4 έτη.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ο ρυθμός της ετήσιας ταχείας πτώσης του qHBsAg και η πιθανότητα καθάρσης του HBsAg ήταν παρόμοια μεταξύ ρευματικών ασθενών με ΧΗΒ που λάμβαναν βιολογικούς παράγοντες και αντιική θεραπεία και μη ρευματικών ασθενών υπό αντιική θεραπεία.

Αντίθετα, **οι ασθενείς με ΧΒΛ («ανεργοί φορείς»)** που έπασχαν από ρευματικό νόσημα και έπρεπε να λάβουν βιολογική θεραπεία σε συνδυασμό με αντιική προφύλαξη είχαν **μικρότερη πιθανότητα να εμφανίσουν ταχεία πτώση του qHBsAg** ετησίως και να **απωλέσουν το HBsAg** σε σύγκριση με μη ρευματικούς ασθενείς ελέγχου που δεν λάμβαναν καμία θεραπεία.

✓ Οι βιολογικοί παράγοντες που χορηγούνται σε ρευματικούς ασθενείς καταστέλλουν ανοσοεπαγόμενους μηχανισμούς που ελέγχουν την ιική αναπαραγωγή και μειώνουν την ανοσιακή απάντηση που είναι απαραίτητη για την «κάθαρση» του HBsAg

✓ Η θεραπεία με NUCs συσχετίζεται με καλό έλεγχο της ικής αναπαραγωγής, μειώνοντας την πιθανότητα ανοσιακής απάντησης και αύξησης των τρανσαμινάσων που έχει συσχετισθεί με μεγαλύτερη πιθανότητα HBsAg ορομετατροπής.

✓ Σε ασθενείς με ρευματικές παθήσεις και ηπατίτιδα Β δεν είναι δυνατή η διακοπή των NUCs λόγω της υψηλής πιθανότητας HBVr και έτσι μειώνεται η πιθανότητα «κάθαρσης» του HBsAg

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η ετήσια πτώση του qHBsAg, ο ρυθμός ταχείας πτώσης qHBsAg και η πιθανότητα καθάρσης του HbsAg διέφεραν σημαντικά μεταξύ ρευματικών και μη ρευματικών ασθενών στην περίπτωση των ασθενών με ΧΒΛ, αλλά όχι σε ασθενείς με ΧΗΒ.

Αυτό πιθανώς σημαίνει ότι ο συνδυασμός ανοσοκατασταλτικής και αντιικής αγωγής που ενδείκνυται να χορηγηθεί σε αυτή την ομάδα ασθενών πιθανώς τροποποιεί τη φυσική πορεία της ΗΒεΑg-αρνητικής ΧΒΛ και επηρεάζει την πιθανότητα «λειτουργικής ίασης».

DISCLOSURES

Η μελέτη αυτή χρηματοδοτήθηκε από τον Ειδικό Λογαριασμό Κονδυλίων Έρευνας του ΕΚΠΑ (υπεύθυνος Δ. Βασιλόπουλος #12085, 12086)