

Отмена аналогов нуклеоз (т) идов у пациентов с отрицательным е-антигеном гепатита В: азиатская перспектива

Инфекция, вызванная хроническим вирусом гепатита В (HBV), в настоящее время неизлечима. Долгосрочное лечение сильнодействующими и безопасными аналогами нуклеоз (т) идов (НА) может снизить гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК), цирротические осложнения и смертность, связанную с печенью, за счет значительного подавления вирусной активности.¹ Однако длительная терапия поднимает несколько важных проблем, связанных с плюсы и минусы. Поскольку сероочистка или функциональное излечение поверхностного антигена гепатита В (HBsAg) не является легко достижимым, конечная терапия может предоставить возможность облегчить сероочистку HBsAg путем омоложения истощенных иммунных клеток. Однако вирусологический рецидив (VR) или скачок уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ) может увеличить риск неблагоприятных исходов (например, декомпенсации, прогрессирования фиброза, ГЦК или летальности, связанной с печенью) до сероклификации HBsAg, что является проблемой безопасности конечная терапия. Мало что известно о том, увеличит ли повторное терапевтическое прерывание шанс развития лекарственной устойчивости, тогда как снижение функции почек и минеральной плотности костной ткани - это вопросы безопасности бесконечной терапии. Наконец, практика «прекратить» или «продолжить» терапию должна также учитывать доступность и доступность системы здравоохранения. Пациенты, прекратившие терапию, должны находиться под тщательным наблюдением с частыми вирусологическими и биохимическими тестами в течение первого года, особенно если у них наблюдается VR или клинический (биохимический) рецидив (CR) (Таблица 1). Около 40% пациентов, прекративших терапию НА, в конечном итоге получают повторное лечение.² Таким образом, рентабельный анализ следует проводить на основе отдельных регионов.

ТАБЛИЦА 1. Сравнение конечной и бесконечной терапии АН

Аспекты	Конечная терапия	Бесконечная терапия
Потеря HBsAg	Может вызывать иммунный контроль и способствовать потере HBsAg	Редкое событие и требует длительного лечения
Безопасность	Риск декомпенсации функции печени или смертности от CR	Проблемы безопасности НА (например, кости, почки)
Долгосрочные неблагоприятные исходы	Риск долгосрочных неблагоприятных исходов	Снижение отдаленных

	(прогрессирование фиброза или ГЦК)	неблагоприятных исходов
Устойчивость к лекарству	Возможное появление лекарственной устойчивости после многократного прерывания	Низкая частота лекарственной устойчивости НА с высоким генетическим барьером
Стоимость	Больше тестов на ДНК ВГВ и визитов к врачу на этапе мониторинга	НА и долгосрочные медицинские визиты

НА Прекращение приема - обычное дело в АЗИИ

Поскольку хронический гепатит В (ХГВ) является эндемическим заболеванием в Азии, медицинские ресурсы для бесконечной терапии НА ограничены. Более того, прекращение лечения дало некоторые положительные результаты; поэтому такая практика не редкость в Азии. В рекомендациях Азиатско-Тихоокеанской ассоциации по изучению печени (APASL) (2016), Тайвань (2018), Япония (2014), и Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) (2017), предлагается следующее: «Правило остановки» у пациентов без цирроза печени до серологического разрешения HBsAg с неопределяемым уровнем ДНК HBV в трех случаях с интервалом в 6 месяцев (благоприятное вирусологическое подавление ≥ 3 лет) после не менее 2 лет лечения.

Напротив, руководящие принципы Кореи (2019 г.), Китая (2015 г.) и Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (AASLD) (2018 г.) указывают на то, что прекращение лечения может быть осуществлено только у пациентов, которые достигли серологического разрешения HBsAg или сероконверсии. Руководства APASL рекомендуют дополнительную консолидирующую терапию в течение более 12 месяцев после сероклификации HBsAg или до увеличения уровня анти-HBs. Что касается пациентов с циррозом печени, только рекомендации APASL предполагают, что прекращение терапии может быть рассмотрено с планом тщательного мониторинга (таблица 2).

ТАБЛИЦА 2. Рекомендации по отмене НА для HBeAg-отрицательных пациентов

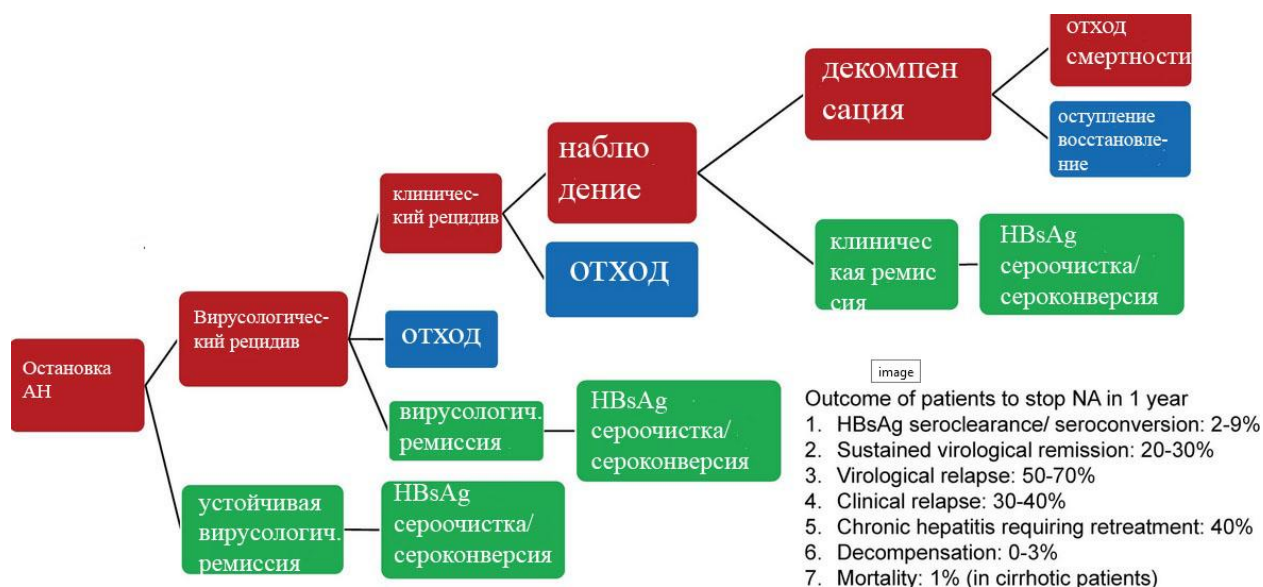
Клинический сценарий	HBsAg Positive	HBsAg Negative	Cirrhosis (цирроз)
APASL 2016	Лечение ≥ 2 лет, неопределяемая	≥ 12 месяцев консолидации	Остановитесь только с

	ДНК HBV в 3 случаях с интервалом 6 месяцев	или до положительного результата на анти-HBs	тщательным планом мониторинга
Taiwan 2018	Лечение ≥ 2 лет, неопределяемая ДНК HBV в 3 случаях с интервалом 6 месяцев	Нет данных	Нет данных
Japan 2014	Лечение ≥ 2 лет, неопределяемая ДНК HBV и отрицательный HBeAg	Нет данных	Нет данных
Korea 2019	Нет данных	Можно остановиться	Не прекращать
China 2015	Нет данных	Можно остановиться после 1,5-летней консолидации	Нет данных
AASLD 2018	Не останавливаться, если нет веских причин для остановки	Можно остановиться	Не прекращать
EASL 2017	Вирусологическое подавление ≥ 3 лет, может прекратиться	Можно остановиться	Не прекращать

Клинический курс после прекращения терапии

Определения VR(вирусологического рецидива) или CR (клинический (биохимический) рецидив) влияют на практику врачей проходить интенсивный мониторинг или повторное лечение. Согласно руководящим принципам APASL, EASL и AASLD для VR определяется ДНК HBV > 2000 ME / мл, а для CR - VR плюс повышенный уровень АЛТ. > 2 раза выше нормы. После отмены терапии NA наилучшим сценарием является поддержание стойкой вирусологической ремиссии (ДНК HBV \leq 2000 ME / мл), а затем достижение сероклининга HBsAg или сероконверсии во время последующего наблюдения. Примерно у 50% до 70% пациентов развилась VR в течение 1 года после прекращения терапии.

Среди пациентов с VR 50% будут испытывать CR. Врачи возобновят терапию АН или после этого выберут стратегии тщательного наблюдения. Некоторым удачливым пациентам со временем понравится снижение уровня HBsAg и даже сероклификация / сероконверсия HBsAg. Напротив, у некоторых пациентов (особенно с прогрессирующим фиброзом или циррозом) быстро развивается печеночная декомпенсация, и определенная часть из них умирает даже после немедленного повторного лечения (рис. 1).



Результаты пациентов прекративших прием АН в первый год

1. HBsAg сероочистка/сероконверсия 2-9%
2. Устойчивая вирусологическая ремиссия 20-30%
3. Вирусологический рецидив – 50-70%
4. Клинический рецидив – 30-40%
5. ХГВ требует повторного лечения 40%
6. Декомпенсация печени 0-3%
7. Смерть – 1% (у пациентов с циррозом)

Отбор кандидатов на прекращающую терапию

Предикторы для VR или CR и идентификация кандидатов, у которых может быть положительное серологическое разрешение HBsAg после отмены терапии, являются неудовлетворенными клиническими потребностями. Эти предикторы включают факторы хозяина (например, возраст, генетические или иммунные маркеры и уровни АЛТ), факторы лечения (например, продолжительность консолидации и тип НА) и вирусные факторы (например, исходная ДНК HBV, количественное определение HBsAg или гепатит В). уровень связанного с ядром антигена (HBcrAg) в конце терапии) .12 Примечательно, что более длительная продолжительность консолидации, по-

видимому, снижает риск рецидива. Кроме того, VR и CR значительно раньше для прекращения терапии тенофовир дизопроксил фумарата (TDF), чем для терапии энтекавиром (ETV).¹¹ HBsAg является суррогатным маркером транскрипционно активной ковалентно замкнутой кольцевой ДНК (cccDNA) и считается прогностическим фактором для рецидива. Несколько исследований показали, что более низкий уровень HBsAg в конце терапии снижает риск рецидива, с пороговым значением от 10 до 150 МЕ / мл. HBcrAg - еще один маркер, положительно коррелирующий с кЗКДНК. В рекомендациях Японского общества гепатологов предлагается шкала, объединяющая HBsAg и HBcrAg для прогнозирования успешной отмены НА.

Сравнение двух рандомизированных контролируемых испытаний

В исследование с «конечной терапией» были включены 42 пациента из европеоидной расы без цирроза, которые прекратили или продолжали прием тенофовира, и проспективно наблюдали пациентов. Повторное лечение проводилось в соответствии с заранее определенными критериями. Исследователи обнаружили, что 19% пациентов, прекративших терапию, достигли потери HBsAg к 144-й неделе прекращения терапии (6,3% в год), что было значительно больше, чем в группе продолжающегося лечения.

Недавнее исследование STOP в Торонто включало 67 пациентов без цирроза (98% азиатов), рандомизированных 2: 1 для прекращения или продолжения терапии НА в течение 72 недель. Исследователи обнаружили, что прекращение терапии НА приводило к высокому уровню рецидивов и повторного лечения, но к низкому уровню сероочистки HBsAg, а исходы вне терапии были хуже для пациентов с е-антигеном гепатита В (HBeAg) до лечения, чем для HBeAg-отрицательных пациентов

(Таблица 3). ТАБЛИЦА 3. Сравнения или клинические исследования между Востоком и Западом

Параметр	Germany: FINITE study ¹³	Toronto: STOP study ¹⁴	Taiwan: Jeng et al. (2018) ²
Дизайн	Рандомизированное контролируемое исследование	Рандомизированное контролируемое исследование	Ретроспектива, только группа остановки терапии
Пациенты	Остановка: продолжение = 21:21	Остановка: продолжение = 45:21	Остановка: 691
	HBeAg -	HBeAg -/+	HBeAg -
	Без цирроза	Без цирроза	цирроз 46%

	Генотип D (73%)	В основном генотип В / С	генотип В / С
	Европеоид 88%, азиат 5%	азиат >95%	Азиат 100%
Условие остановки	TDF тенофовир ≥ 4 лет	НВеАg-положительный результат: сероконверсия НВеАg + неопределяемая ДНК HBV ≥ 1 года	Неопределяемая ДНК HBV в 3 случаях с интервалом не менее 6 месяцев
	Подавление ДНК HBV $\geq 3,5$ лет	НВеАg-отрицательный: ДНК HBV не определяется ≥ 3 лет	Медиана ETV / TDF - 3 года, ДНК HBV <20 МЕ / мл, медиана - 2 года
		TDF / ETV в среднем 7 лет, ДНК HBV <20 МЕ / мл в среднем 5-6 лет	
HBsAg при остановке	4,5 log МЕ/мл	3,0 log МЕ/мл	2,6 log МЕ/мл
Критерий повторного лечения	<ol style="list-style-type: none"> 1. повышение прямого билирубина на 1,5 мг / дл от исходного уровня и АЛТ > 1 \times ВГН 2. Увеличение протромбинового времени на $\geq 2,0$ секунды от исходного уровня АЛТ > 1 \times ULN 3. АЛТ > 10 \times ULN 	<ol style="list-style-type: none"> 1. НВеАg серореверсия 2. ДНК HBV > 2000 МЕ / мл + АЛТ > 600 МЕ / мл однократно 3. ДНК HBV > 2000 МЕ / мл + АЛТ > 200 МЕ / мл два посещения подряд 4. ДНК HBV > 2000 МЕ / мл + АЛТ 200-600 МЕ 	<ol style="list-style-type: none"> 1. По усмотрению врача

	4. АЛТ $2 \times -5 \times$ ВГН в течение ≥ 12 недель, ДНК HBV $> 20\,000$ ME / мл 5. ALT $5 \times -10 \times$ ULN в течение ≥ 4 недель	/ мл в течение $> 6-8$ недель 5. ДНК ВГВ > 20000 ME / мл при двух посещениях подряд с интервалом 4 недели	
Конец наблюдения	144 недели	72 недели	3 года медиана
Частота повторного лечения	38%	HBeAg+: 11/18 (61%) HBeAg -: 6/27 (22%)	281/691 (41%)
HBsAg потеря	4/21 (19%) против 0/21 (0%),	1/45 (2%) против 1/22 (5%)	42/691 (6%)
Остановка против продолжения	P = 0,022		1,78% / год, или 13% через 6 лет
Вирусная ремиссия	ДНК HBV < 2000 ME / мл: 69% (без отступления) по сравнению с 100%	HBeAg отрицательный, ДНК HBV < 2000 ME / мл, АЛТ $< \text{ULN}$: 13/45 (29%) против 18/22 (82%)	HBV DNA < 2000 ME / мл: 21%
Остановка против продолжения			
Декомпенсация печени	0%	0%	7/308 цирроз печени (2,3%) 3/308 цирроз печени (1%) смерть

Эти противоречивые результаты могут быть частично объяснены разными условиями обоих исследований, такими как этническая принадлежность, генотип HBV, критерии повторного лечения и продолжительность наблюдения. Более длительная продолжительность лечения и период консолидации, а также более низкий уровень HBsAg в конце терапии не могут привести к увеличению скорости сероконверсии HBsAg в исследовании в

Торонто. В целом положительный эффект от прекращения терапии, по-видимому, более заметен у европейцев с инфекцией HBV генотипа D, но меньше у азиатов с инфекцией генотипа В или С.

Отмена терапии НА у пациентов с циррозом: уникальный опыт из Азии

В недавнем ретроспективном исследовании, проведенном на Тайване, участвовал 691 пациент (генотип В или С) для остановки НА в соответствии с рекомендациями APASL с долгосрочным наблюдением. Серологическое исчезновение HBsAg наблюдалось у 13% пациентов при 6-летнем наблюдении вне терапии (1,8% / год).² Примечательно, что 46% пациентов имели цирроз печени (n = 308) на момент прекращения терапии НА, а 6-летняя кумулятивная заболеваемость HBsAg серологически составила 16% (1,9% / год), что было выше, чем у пациентов, продолжающих лечение. Однако у 2,3% этих пациентов, не получавших терапию, наблюдалась печеночная декомпенсация, а уровень смертности составлял 1%. Хотя печеночная декомпенсация все еще развивалась у пациентов с циррозом, получавших длительную противовирусную терапию, следует подчеркнуть проблему безопасности отмены НА у пациентов с циррозом (Таблица 3).

План мониторинга

Из-за разной частоты рецидивов у пациентов, получавших тенофовир (пиковый период 1-3 месяца) и пациентов, получавших ETV (пиковый период 6-9 месяцев), следует придерживаться плана мониторинга, адаптированного к режиму. В случае отмены ламивудина, телбивудина или тенофовира необходимо ежемесячное наблюдение в течение первых 3 месяцев. После первых 3 месяцев врач должен наблюдать за пациентами каждые 3 месяца до первого года прекращения терапии. Чтобы пациенты прекратили прием ETV, врачи должны контролировать этих пациентов каждые 3 месяца до первого года прекращения терапии, с особым вниманием, начиная с 6-го месяца. Частота рецидивов снижается после второго года прекращения терапии (Таблица 4).

Нерешенные вопросы и перспективы

Принимая во внимание решение врачей, осведомленность пациентов, компенсацию страховки и систему здравоохранения, время повторного лечения является сложным вопросом. Текущие руководства обычно предлагают такое же показание для повторного лечения, как и показание для начала терапии. Тяжесть рецидива, по-видимому, является наиболее важным фактором, определяющим время для повторного лечения. Предварительно определенные показания для повторного лечения важны для врача, и результаты, вероятно, можно ожидать; тем не менее, нет простого предиктора результатов во время умеренного повышения АЛТ. После отмены НА вероятность серологического исчезновения HBsAg наиболее высока среди

пациентов без VR, за которыми следуют пациенты с VR, но без CR, или пациенты с CR, но без повторного лечения, а наименьшая - у пациентов с CR, получивших повторное лечение.² Эти наблюдения предполагают интенсивность иммунитета хозяина против вируса с учетом времени повторного лечения играет важную роль в облегчении контроля над вирусом и сероочистки HBsAg. Таким образом, лечение НА следует прекращать только у тщательно отобранных, тщательно контролируемых пациентов без цирроза печени или в условиях клинических испытаний. Считается, что пациенты прекращают терапию НА, если они выполняют правила прекращения при низком уровне HBsAg (например, <100 МЕ / мл), 2 не имеют значительного фиброза печени, не желают принимать или оплачивать лечение в течение длительного периода времени и соблюдают график мониторинга. Конечная терапия НА у отдельных пациентов может быть сдвигом парадигмы HBeAg-отрицательного ХГВ.¹⁶ Следует провести больше рандомизированных контролируемых исследований, чтобы найти лучших кандидатов для отмены лечения с наибольшей вероятностью достижения функционального излечения и наименьшим риском обострения болезни.