

## **Viral and host responses after stopping long-term nucleos(t)ide analogue therapy in HBeAg-negative chronic hepatitis B**

Höner C et al., JID 2016;214:1492-7

### Hintergrund:

- Medikamentöse Suppression der HBV-Virusreplikation verhindert das Fortschreiten der Chronischen Hepatitis B
- Aber: Therapie mit NA zeitlich unlimitiert, Sistieren der Therapie assoziiert mit rebound, Verlust von HBsAg unter NA äusserst selten
- Mehrere Studien haben den Stopp der NA-Therapie bei HBsAg-positiven, HBeAg-negativen Patienten untersucht -> Annahme einer verstärkten Immunantwort nach NA-Stopp, welche den HBs-Verlust begünstigt;
- NA-Stopp als Strategie zur HBsAg-Clearance diskutiert

### Ziel:

Untersuchung des Effekts eines NA-Stopps bei HBeAg-negativer Hepatitis B auf virologische und immunologische Parameter (und deren Assoziation mit dem virologischen outcome) ("proof-of-concept-trial")

### Methode:

- single center Studie(Universitätsklinikum Hannover)
- prospektive Erfassung virologischer und immunologischer Parameter (HBV-DNA, HBsAg, HBcrAg, ALT, diverse Chemokine, Zytokine, Wachstumsfaktoren)
- 15 Patienten rekrutiert

### Einschlusskriterien:

- HBeAg-negativ
- unter Lamivudin/Adefovir/Entecavir/Tenofovir
- HBV DNA < 20 IU/mL seit > 3 Jahren
- klare Therapieindikation
- dokumentiertes quantitatives HBsAg 48 Wochen vor Einschluss

### Ausschlusskriterien:

- HIV, HDV-Koinfektion, HCV-Koinfektion
- Zirrhose, HCC, anderweitig dekompenzierte Lebererkrankung
- immunsuppressive Erkrankungen/Medikamente
- "any severe illness"

### Assessment:

- Erfassung bei Therapiestopp, Woche 4, 8 und 48
- HBV-DNA, HBsAg, HbcrAg, Routinelabor
- TNF, IFN- $\gamma$ , VEGF, CXCL10 Protein, G-CSF und div. weitere Chemokine, Zytokine, GF

### Resultate:

- 6/15 Pat. (40%) mit HBsAg-Reduktion >50%
- 3/15 Pat. (20%) mit HBsAg-Reduktion auf <100 IU/ml
- 3/15 (20%) mit HBs-Negativierung im längeren follow-up
- 15/15 Pat. mit HBV-DNA rebound, 13/15 Pat. (87%) mit HBV-DNA >2000 IU/ml
- ALT-levels während relapse stark variabel und nur schwach assoziiert mit HBsAG-Reduktion, jedoch auch bei ALT>5xULN keine Zeichen für Leberversagen (INR, Bilirubin)

- level des virologischen relapse (HBV-DNA, HBcrAg) als wichtigster identifizierter Faktor für HBsAg-Abfall/Clearance

#### Limitationen:

- Patientenzahl nicht ausreichend für Aussage über Korrelation der HBsAg-Reduktion mit Markern der Immunantwort (geringe Patientenzahl aufgrund Bedenken der Patienten die bisher erfolgreiche Behandlung zu sistieren)
- keine Untersuchung von Ethnie, HBV-Genotyp, Art der Ansteckung (vertikal/horizontal) als mögliche Einflussfaktoren auf die Immunantwort

#### Konklusion:

- Prospektiv gezeigt dass NA-Stopp nach 48 Wochen zu signifikanter Reduktion von HBsAg führt
- HBV-DNA-level und HBcrAg level als wichtigste Einflussfaktoren auf das Ausmass der Reduktion von HBsAg (-> "booster" der Immunantwort)
- Stopp bzw. Unterbrechung der NA-Therapie als mögliches neues Konzept zur Verbesserung der Rate der HBsAg-Clearance
- Resultate der Studie dürften das Vertrauen zur Durchführung zukünftiger ähnlicher Studien erhöhen

#### Zukünftige Fragen:

- optimaler Zeitpunkt für Wiederbeginn der Behandlung ("waiting for the ALT flare"? *zu früh wieder begonnen?*)
- Patientenselektion für Versuch des NA-Stopps (geringer HBsAg -"load" = hohes level an Immunkontrolle -> Immunantwort einfacher zu boosten?)
- *(Ergebnisse übertragbar auf Patienten mit Koinfektionen?)*
- *(mittel-/langfristiges Fortschreiten der Lebererkrankung durch flare-Induktion?)*