

Tenofovir Is Associated With Lower Risk of Hepatocellular Carcinoma Than Entecavir in Patients With Chronic HBV Infection in China.

Yip TC, Wong VW, Chan HL, Tse YK, Lui GC, Wong GL.

Περίληψη άρθρου

Εισαγωγή και σκοπός

Έχουν υπάρξει αντικρουόμενα αποτελέσματα από μελέτες που συνέκριναν τον κίνδυνο εμφάνισης ηπατοκυτταρικού καρκινώματος (ΗΚΚ) σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β (ΧΗΒ) που έλαβαν θεραπεία με tenofovir disoproxil fumarate (TDF) σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν θεραπεία με entecavir (ETV). Συγκρίναμε τα αποτελέσματα του TDF σε σύγκριση με εκείνα του ETV όσον αφορά στον κίνδυνο εμφάνισης ΗΚΚ σε μια μεγάλη ομάδα ασθενών με ΧΗΒ στην Κίνα.

Μέθοδοι

Διεξήγαμε μια αναδρομική μελέτη διαδοχικών ενηλίκων ασθενών με ΧΗΒ οι οποίοι αρχικά είχαν λάβει θεραπεία με ETV ή TDF για τουλάχιστον 6 μήνες, από τον Ιανουάριο του 2008 έως τον Ιούνιο του 2018. Οι ασθενείς με ΗΚΚ και εκείνοι που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση ήπατος πριν ή εντός των πρώτων 6 μηνών της θεραπείας αποκλείστηκαν από την μελέτη. Χρησιμοποιήθηκε η στάθμιση βαθμολογίας τάσης (propensity score weighting) και η αντιστοίχιση 1:5 για την εξισορρόπηση των κλινικών χαρακτηριστικών μεταξύ των δύο ομάδων. Το μοντέλο Fine-Gray χρησιμοποιήθηκε για την προσαρμογή του ανταγωνισμού όσον αφορά στον κίνδυνο θανάτου και μεταμόσχευσης ήπατος.

Αποτελέσματα

Αναλύσαμε δεδομένα από 29.350 ασθενείς (διάμεση ηλικία, 52.9 ± 13.2 έτη, 18.685 άνδρες [63.7%]). 1309 ασθενής αρχικά έλαβαν θεραπεία με TDF (4,5%) και 28,041 με ETV (95,5%). Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με TDF ήταν νεότεροι (διάμεση ηλικία, 43,2 έτη έναντι

53,4 ετών) και είχαν κίρρωση σε μικρότερο ποσοστό (38 ασθενείς [2,9%] σε σύγκριση με 3822 ασθενείς που έλαβαν ETV [13,6%]). Σε ένα διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 3,6 έτη μετά την έναρξη της θεραπείας (διατεταρτημοριακό διάστημα, 1,7-5,0 έτη), 8 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με TDF (0,6%) και 1386 ασθενείς που έλαβαν ETV (4,9%) ανέπτυξαν ΗΚΚ. Τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών ήταν συγκρίσιμα μετά την στάθμιση βαθμολογίας τάσης. Η θεραπεία με TDF συσχετίστηκε με χαμηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης ΗΚΚ σε σύγκριση με τη θεραπεία με ETV μετά την στάθμιση βαθμολογίας τάσης (δείκτης κινδύνου σταθμισμένης υποκατανομής, 0,36, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,16-0,80, $P = 0,013$) και 1:5 αντιστοίχιση (δείκτης κινδύνου σταθμισμένης υποκατανομής, 0,39, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0.18-0.84, $P = .016$).

Συμπέρασμα

Σε μια αναδρομική ανάλυση 29.350 ασθενών με ΧΗΒ στην Κίνα, η θεραπεία με TDF συσχετίστηκε με χαμηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης ΗΚΚ σε σχέση με τη θεραπεία με ETV, σε χρονικό διάστημα διάμεσης παρακολούθησης 3,6 ετών.

Σχόλιο άρθρου

Η χρόνια ΗΒV λοίμωξη είναι μια αιτία χρόνιας ηπατοπάθειας που οδηγεί σε ίνωση, κίρρωση και ηπατική ανεπάρκεια αλλά και ΗΚΚ, ανεξαρτήτως της ίνωσης. Τα διαθέσιμα νουκλεοσι(τι)δικά ανάλογα (ETV, TDF, TAF) έχουν υψηλό γενετικό φραγμό και καταστέλλουν αποτελεσματικά τον ιικό πολλαπλασιασμό με αποτέλεσμα να επιτυγχάνεται ακόμη και υποστροφή της ίνωσης στην προχωρημένη ηπατοπάθεια χωρίς όμως να εξαλείφεται ο κίνδυνος για ΗΚΚ.

Η μεγάλη αναδρομική μελέτη των Yip και συνεργατών στο τεύχος Ιανουαρίου 2020 του Gastroenterology αφορά σε επεξεργασία δεδομένων 29350 ασθενών από το εθνικής εμβέλειας ηλεκτρονικό σύστημα καταγραφής CDARS του Χονγκ Κονγκ για μια δεκαετία με σκοπό τον κίνδυνο εμφάνισης ΗΚΚ και το λαμβανόμενο νουκλεοσι(τι)δικό ανάλογο. Η σύγκριση έγινε μεταξύ δύο ομάδων ασθενών που λάμβαναν αγωγή για ΧΗΒ βάσει των κατευθυντήριων οδηγιών της Asian Pacific Association for the study of the Liver: 1309

ασθενείς έλαβαν TDF (4,5%) και 28.041 ETV (95,5%). Το καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η ανάπτυξη ΗΚΚ βάσει των κωδικών διαγνώσεων για ΗΚΚ ή των θεραπευτικών παρεμβάσεων για ΗΚΚ. Η ημερομηνία ένταξης των ασθενών ήταν η ημερομηνία έναρξης αγωγής. Οι ασθενείς παρακολουθήθηκαν για 5 έτη ή έως την διάγνωση ΗΚΚ, το θάνατο, την μεταμόσχευση ήπατος, τη διακοπή ή την τροποποίηση της αντικής αγωγής (ό,τι συνέβαινε χρονικά πρώτο).

Σε χρονικό διάστημα διάμεσης παρακολούθησης 3,6 ετών το 4,7% των ασθενών ανέπτυξε ΗΚΚ (4,7%). Η αθροιστική επίπτωση ΗΚΚ σε 1, 3 και 5 έτη ήταν 1,2%, 4,3% και 6,8% αντίστοιχα. Στους κίρρωτικούς ασθενείς η αντίστοιχη αθροιστική επίπτωση ΗΚΚ ήταν 4,4%, 15,9% και 23%, γεγονός που σημαίνει ότι στην 5ετία ένας στους 5 κίρρωτικούς ανέπτυξε ΗΚΚ. Η θεραπεία με TDF μετά την στάθμιση βαθμολογίας τάσης συσχετίστηκε με χαμηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης ΗΚΚ σε σύγκριση με τη θεραπεία με ETV.

Το εύρημα των ερευνητών έρχεται να προστεθεί σε κάποιες άλλες μελέτες που έχουν επίσης διαπιστώσει ότι τα νουκλεοσιδικά ανάλογα (TDF, TAF) ενδεχομένως έχουν ανοσολογικά επιπρόσθετες δράσεις πλην της καταστολής του ιικού πολλαπλασιασμού, π.χ. μειώνουν το ποσοτικό ΗΒsAg, αυξάνουν την IFN-lambda-3 η οποία μπορεί να επάγει γονίδια τα οποία διεγείρονται από την ιντερφερόνη και κατόπιν αναστέλλουν την παραγωγή ΗΒsAg, ενώ η ίδια IFN-lambda-3 έχει καταδειχθεί να έχει αντικαρκινική δραστηριότητα σε μοντέλα ποντικών. Υπάρχουν όμως έτερες μελέτες στην ίδια γεωγραφική περιοχή αλλά και στην Ευρώπη που δεν επιβεβαιώνουν τέτοια διαφορά μεταξύ των νουκλεοσ(τ)ιδικών αναλόγων.

Τα μειονεκτήματα της μελέτης απορρέουν από το γεγονός ότι το ETV έγινε διαθέσιμο στο Χονγκ Κονγκ πολύ νωρίτερα σε σχέση με το TDF. Έτσι, (α) οι δύο ομάδες διέφεραν σημαντικά τόσο αριθμητικά όσο και την παρουσία γνωστών προδιαθεσικών παραγόντων για ΗΚΚ (οι ασθενείς που έλαβαν TDF ήταν νεότεροι, είχαν συχνότερα HbeAg +ve ενώ οι ασθενείς που έλαβαν ETV ήταν συχνότερα άνδρες, κίρρωτικοί και διαβητικοί), (β) οι ασθενείς που έλαβαν ETV είχαν σημαντική αριθμητική υπεροχή (TDF έλαβε 4,5% εκ των 29350 ασθενών). Ειδικότερα, μόνο 1% των ασθενών με κίρρωση έλαβε TDF), (γ) από τους 1394 ασθενείς με ΗΚΚ, μόνο 8 λάμβαναν TDF (στατιστική εγκυρότητα??) δ) η

αθροιστική επίπτωση του ΗΚΚ άρχισε να διαφοροποιείται μετά τα 2 έτη (αλλά τα ΗΚΚ που διαγνώστηκαν μέσα στα δύο πρώτα έτη αποκλείστηκαν από την ανάλυση της μελέτης).

Συνολικά, τα ευρήματα των ερευνητών παρά την λεπτομερή συλλογή δεδομένων από μια εξαιρετικά μεγάλη ομάδα ασθενών και την εκλεπτυσμένη στατιστική ανάλυση μάλλον αποδίδονται στα διαφορετικά χαρακτηριστικά των ομάδων κατά την ένταξή τους και όχι στη διαφορετική επίδραση του αντιϊκού φαρμάκου στον κίνδυνο εμφάνισης ΗΚΚ. Τέλος, η μέγιστη διάρκεια παρακολούθησης ήταν τα 5 έτη, χρονικό διάστημα το οποίο θα πρέπει να θεωρείται μικρό για συμβάματα όπως είναι η ανάπτυξη ενός νέου ΗΚΚ, κυρίως σε ασθενείς που δεν έχουν κίρρωση.

Link άρθρου: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.09.025/>

Βιβλιογραφία

1. Papatheodoridis GV, Idilman R, Dalekos GN, Buti M et al, The risk of hepatocellular carcinoma decreases after the first 5 years of entecavir or tenofovir in Caucasians with chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2017 Nov;66(5):1444-1453 doi: 10.1002/hep.29320.
2. Lee SW, Kwon JH, Lee HL, Yoo SH et al. Comparison of tenofovir and entecavir on the risk of hepatocellular carcinoma and mortality in treatment-naive patients with chronic hepatitis B in Korea: A large scale, propensity score analysis. *Gut* 2019 Oct 31

Μπέλλου Αριστέα

Παθολόγος-Ηπατολόγος

Επιστημονικός Συνεργάτης

Παθολογικής Κλινικής & Ομώνυμου Ερευνητικού Εργαστηρίου

Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας