

Efficacy and Safety of Mycophenolate Mofetil in Patients with Autoimmune Hepatitis and Suboptimal Outcomes After Standard Therapy

Roberts SK, Lim R, Strasser S, Nicoll A, Gazzola A, Mitchell J, Siow W⁶, Khoo T, Hamarneh Z, Weltman M, Gow P, Janko N, Tse E, Mishra G, Cheng EH, Levy M, Cheng W, Sood S, Skoien R, Mitchell J, Zekry A, George J, MacQuillan G, Wigg A, Stuart K, Sievert W, McCaughan G; ALA Clinical Research Network.

Clin Gastroenterol Hepatol. 2018 Feb;16(2):268-277.

Περίληψη:

Εισαγωγή και σκοπός: Λίγα είναι γνωστά για την έκβαση ασθενών με αυτοάνοση ηπατίτιδα (AIH) που έχουν μη-βέλτιστη ανταπόκριση στην καθιερωμένη θεραπεία και που λαμβάνουν μυκοφαινολάτη μοφετίλ ως θεραπεία διάσωσης. Εκτιμήσαμε την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της μυκοφαινολάτης μοφετίλ σε ασθενείς που απέτυχαν ή δεν ανέχτηκαν τα κορτικοστεροειδή με ή χωρίς αζαθειοπρίνη.

Μέθοδοι: Διεξήγαμε μια αναδρομική μελέτη 105 ασθενών με AIH που έλαβαν μυκοφαινολάτη μοφετίλ μετά από ανεπαρκή ανταπόκριση ή μη ανοχή στην καθιερωμένη θεραπεία (98% έλαβαν συνδυαστική θεραπεία με κορτικοστεροειδή και θειοπουρίνες). Οι ασθενείς συλλέχθηκαν από 17 ηπατολογικές κλινικές μέσω του δικτύου της Αυστραλιανής Εταιρείας Κλινικής Μελέτης Ήπατος. Έγινε ανασκόπηση καταγραφών για τα αρχικά δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά της ηπατοπάθειας, για την αρχική θεραπεία, τις ενδείξεις της μυκοφαινολάτης μοφετίλ, την έκβαση της θεραπείας και τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Η πρωταρχική έκβαση της μελέτης ήταν η βιοχημική υποστροφή, που ορίστηκε ως επίπεδα τransφεράσης της αλανίνης και του ασπαρτικού, και της IgG εντός φυσιολογικών ορίων, με ή χωρίς φυσιολογική ηπατική ιστολογία εντός των πρώτων 2 ετών της θεραπείας.

Αποτελέσματα: Η ένδειξη για θεραπεία με μυκοφαινολάτη μοφετίλ ήταν η μη ανταπόκριση στη θεραπεία στο 40% των περιπτώσεων και η μη ανοχή στο

60%. Συνολικά, 63 ασθενείς (60%) εμφάνισαν βιοχημική ανταπόκριση μετά από θεραπεία διάμεσου διαστήματος 12 εβδομάδων με μυκοφαινολάτη μοφετίλ. Το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισε βιοχημική ανταπόκριση ήταν όμοιο μεταξύ των ασθενών που έλαβαν μυκοφαινολάτη μοφετίλ λόγω μη ανταπόκρισης στην καθιερωμένη θεραπεία (57%) και των ασθενών με μη ανοχή στην καθιερωμένη θεραπεία (62%). Εντούτοις, ένα χαμηλότερο ποσοστό ασθενών με κίρρωση εμφάνισε βιοχημική ύφεση (47%) συγκριτικά με τους ασθενείς χωρίς κίρρωση (6%) ($p=0.07$). Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίστηκαν σε 3 ασθενείς (2.7%) μεταξύ των οποίων και ένας θάνατος, και 10 ασθενείς (9.2%) διέκοψαν τη μυκοφαινολάτη μοφετίλ λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών.

Συμπέρασμα: Σε αυτή την αναδρομική μελέτη ασθενών με AIH που έλαβαν μυκοφαινολάτη μοφετίλ ως θεραπεία διάσωσης, το φάρμακο ήταν καλά ανεκτό και μετρίως αποτελεσματικό, οδηγώντας σε βιοχημική ύφεση το 60% των ασθενών. Τα ποσοστά ανταπόκρισης ήταν χαμηλότερα και τα ποσοστά λοίμωξης ήταν υψηλότερα σε ασθενείς με AIH και κίρρωση. Προοπτικές μελέτες της μυκοφαινολάτης μοφετίλ δικαιολογούνται για αυτόν τον πληθυσμό.

Σχόλιο:

Η μελέτη από τους Roberts και συν αποτελεί τη μεγαλύτερη αναφορά αποτελεσματικότητας και ασφάλειας της μυκοφαινολάτης μοφετίλ (MMF) σε ενήλικες με αυτοάνοση ηπατίτιδα (AIH) που δεν ανέχτηκαν ή έδειξαν ανθεκτικότητα στην καθιερωμένη θεραπεία με κορτικοειδή (με ή χωρίς θειοπουρίνες). Τα κύρια ευρήματα ήταν η σχετικά καλή αποτελεσματικότητα της MMF σε αυτόν τον πληθυσμό (60%) και η καλή ανεκτικότητα από τους ασθενείς. Η βιοχημική ανταπόκριση εμφανίστηκε κατά μέση τιμή σε 12 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας ανεξάρτητα από την ένδειξη χορήγησης MMF παρόλο που χαμηλότερα ποσοστά ανταπόκρισης εμφανίστηκαν σε ασθενείς με κίρρωση. Αυτή η μελέτη επιβεβαιώνει προηγούμενες αναφορές όπου τα ποσοστά βιοχημικής ανταπόκρισης κυμαίνονται μεταξύ 30% και 84% και αποδεικνύει καλά αποτελέσματα ακόμα και στον πληθυσμό των ασθενών με μη ικανοποιητική ανταπόκριση στην

καθιερωμένη θεραπεία. Το τελευταίο έρχεται σε αντίθεση με την υπάρχουσα βιβλιογραφία όπου η βιοχημική ανταπόκριση είναι πιο συχνή σε ασθενείς με μη ανοχή στην αζαθειοπρίνη συγκριτικά με τους ασθενείς με μη ανταπόκριση στην καθιερωμένη θεραπεία. Πιθανώς αυτό να οφείλεται στην έλλειψη ομοφωνίας σχετικά με τον ορισμό της μη ανοχής και μη ανταπόκρισης και στη ανομοιογένεια μεταξύ των πληθυσμών των διάφορων μελετών. Άλλο σημαντικό εύρημα που όμως έρχεται σε αντίθεση με την υπάρχουσα βιβλιογραφία είναι η μείωση της αποτελεσματικότητας του φαρμάκου σε ασθενείς με κίρρωση. Προκειμένου να διαλευκανθούν αυτά τα σημεία χρειάζονται προοπτικές πολυκεντρικές τυχαιοποιημένες μελέτες του MMF ως θεραπεία διάσωσης.

Αναφορικά με το προφίλ ασφάλειας, το φάρμακο ήταν καλά ανεκτό επιβεβαιώνοντας την υπάρχουσα βιβλιογραφία. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι ασθενείς με κίρρωση εμφάνισαν μεγαλύτερο ποσοστό σοβαρών λοιμώξεων συγκριτικά με τους ασθενείς χωρίς κίρρωση.

Η παρούσα μελέτη αν και πολυκεντρική με σχετικά μεγάλο αριθμό ασθενών έχει τον περιορισμό ότι πρόκειται για αναδρομική μελέτη με τα δυνητικά προβλήματα των ελλειπόντων δεδομένων και της απουσίας καθιερωμένων κατευθυντήριων οδηγιών όσον αφορά την αντιμετώπιση αυτών των ασθενών μεταξύ των διάφορων κέντρων.

Link: [http://www.cqhjournal.org/article/S1542-3565\(17\)31238-7/fulltext](http://www.cqhjournal.org/article/S1542-3565(17)31238-7/fulltext)

Μαρία Καλαφατέλη

Ειδικευόμενη Γαστρεντερολογίας

Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών