

**$\beta$  blockers to prevent decompensation of cirrhosis in patients with clinically significant portal hypertension (PREDESCI): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial.**

Villanueva C, Albillos A, Genescà J, Garcia-Pagan JC, Calleja JL, Aracil C, Bañares R, Morillas RM, Poca M, Peñas B, Augustin S, Abraldes JG, Alvarado E, Torres F, Bosch J.

Lancet. 2019 Apr 20;393(10181):1597-1608.

**Περίληψη:**

**Εισαγωγή:** Η ρήξη της αντιρρόπησης σε κίρρωτικούς ασθενείς σχετίζεται με πτωχή πρόγνωση. Η κλινικά σημαντική πυλαία υπέρταση (CSPH), η ύπαρξη δηλαδή διαφοράς μεταξύ της πίεσης ενσφήνωσης και της ελεύθερης πίεσης στην ηπατική φλέβα (HVPG) μεγαλύτερης των 10mmHg, αποτελεί τον πιο σημαντικό προγνωστικό παράγοντα ρήξης αντιρρόπησης.

**Σκοπός:** Η εκτίμηση μείωσης του κινδύνου ρήξης αντιρρόπησης ή θανάτου έπειτα από μείωση της HVPG με  $\beta$ -αποκλειστές σε ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση και κλινικά σημαντική πυλαία υπέρταση.

**Μέθοδοι:** Πρόκειται για μία investigator-initiated, διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε 8 νοσοκομεία της Ισπανίας. Συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση και κλινικά σημαντική πυλαία υπέρταση χωρίς υψηλού κινδύνου κίρρους. Σε όλους τους ασθενείς μετρήθηκε η HVPG κι εκτιμήθηκε η άμεση αλλαγή αυτής έπειτα από ενδοφλέβια χορήγηση προπρανολόλης. Οι ασθενείς που ανταποκρίθηκαν με μείωση της HVPG κατά ποσοστό  $\geq 10\%$  τυχαιοποιήθηκαν στο να λάβουν προπρανολόλη (έως 160mg δύο φορές ημερησίως)

έναντι placebo, ενώ εκείνοι που δεν εμφάνισαν ανάλογη ανταπόκριση τυχαιοποιήθηκαν στο να λάβουν καρβεδιλόλη ( $\leq 25\text{mg}$  ημερησίως) έναντι placebo. Πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν η επίπτωση ρήξης της αντιρρόπησης (με την εμφάνιση ασκίτη, κισσορραγίας ή εγκεφαλοπάθειας) ή θανάτου. Δεδομένου ότι στην αντιρροπούμενη κίρρωση οι θάνατοι συνήθως δε σχετίζονται με επιπλοκές από το ήπαρ, πραγματοποιήθηκε και intention-to-treat ανάλυση για την εκτίμηση των μη σχετιζόμενων με ηπατική νόσο θανάτων.

**Αποτελέσματα:** Μεταξύ 18 Ιανουαρίου 2010 και 31 Ιουλίου 2013, εκτιμήθηκαν 631 ασθενείς, εκ των οποίων 201 τυχαιοποιήθηκαν. 101 ασθενείς έλαβαν placebo και 100 έλαβαν θεραπεία (67 με προπρανολόλη και 33 με καρβεδιλόλη). Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο φάνηκε να απαντάται σε 16 από 100 ασθενείς (16%) στην ομάδα εκείνων που έλαβαν β-αποκλειστές έναντι 27 από 101 (27%) ασθενείς της placebo ομάδας (hazard ratio [HR] 0.51, 95% CI 0.26-0.97,  $p=0.041$ ). Η διαφορά αποδόθηκε στη μειωμένη επίπτωση ασκίτη (HR=0.44, 95% CI=0.20-0.97,  $p=0.0297$ ). Η συνολική επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν παρόμοια στις δύο ομάδες ασθενών. Έξι ασθενείς (τέσσερις στην ομάδα των β-αποκλειστών) είχαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.

**Συμπεράσματα:** Η μακροχρόνια αγωγή με β-αποκλειστές θα μπορούσε να αυξήσει την επιβίωση χωρίς ρήξη αντιρρόπησης σε ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση και κλινικά σημαντική πυλαία υπέρταση, κυρίως μέσω μείωσης της επίπτωσης ασκίτη.

### **Σύνοψη:**

Το συμπέρασμα ότι η μακρόχρονη θεραπεία με μη εκλεκτικούς β-αποκλειστές βελτιώνει την επιβίωση ασθενών με αντιρροπούμενη κίρρωση και κλινικά σημαντική πυλαία υπέρταση, μέσω μείωσης της επίπτωσης ασκίτη, πιθανόν να αποτελέσει μια

νέα ένδειξη χορήγησης β-αποκλειστών σε αυτή την κατηγορία ασθενών. Πρόκειται για ένα συμπέρασμα που δεν έχει αποδειχθεί σε προηγούμενες μελέτες. Επιπλέον, φαίνεται ότι η εμφάνιση ασκίτη μπορεί να προληφθεί μέσω μείωσης της πίεσης στην πυλαία κυκλοφορία με χορήγηση β-αποκλειστών, βελτιώνοντας την επιβίωση χωρίς ρήξη της αντιρρόπησης και παράλληλα αποφεύγοντας τη χορήγηση διουρητικών. Είναι επίσης σημαντικό ότι η θεραπεία με β-αποκλειστές ήταν ιδιαίτερα επιτυχής σε ασθενείς με μικρού μεγέθους κισσούς, ενώ σύμφωνα με τις ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες οι συγκεκριμένοι ασθενείς δεν συστήνεται να λάβουν θεραπεία μέχρις ότου αναπτύξουν υψηλού κινδύνου κισσούς. Είναι γεγονός ότι η μελέτη έδειξε εμφανές όφελος της αγωγής έπειτα από τους πρώτους 24 μήνες παρακολούθησης, οπότε θα άξιζε να μελετηθεί κατά πόσο αυτό επηρεάζεται σε ακόμα μακρύτερη παρακολούθηση.

Στους περιορισμούς της μελέτης θα πρέπει να σημειωθεί ότι τα αποτελέσματα δε μπορούν να γενικευτούν σε όλους τους ασθενείς με κίρρωση, εφόσον εξαιρέθηκαν ασθενείς με υψηλού κινδύνου κισσούς καθώς ήταν δεδομένο ότι θα επωφελούνταν της θεραπείας. Επίσης προβληματική μπορεί να θεωρηθεί η χρήση της HVPG στην επιλογή των ασθενών. Αποτελεί μεν τη gold standard μέθοδο για την επιβεβαίωση της διάγνωσης κλινικά σημαντικής πυλαίας υπέρτασης, αλλά πλέον και νέες μη επεμβατικές τεχνικές, όπως η ελαστογραφία ήπατος, είναι διαθέσιμες για καθορισμό με αρκετά μεγάλη ακρίβεια του πληθυσμού αυτού του ενδιαφέροντος. Για παράδειγμα, βαθμός ηπατικής ακαμψίας  $\geq 20-25$  kPa σε ελαστογραφία ήπατος είναι ενδεικτική της παρουσίας κλινικά σημαντικής πυλαίας υπέρτασης σε ιογενούς αιτιολογίας κίρρωτικούς ασθενείς. Ακόμη, για τη διάγνωση κλινικά σημαντικής πυλαίας υπέρτασης θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν και ακτινολογικές μέθοδοι

μέσω της περιγραφής παράπλευρης κυκλοφορίας και της παρουσίας κισσών, καθιστώντας εν τέλει την επιλογή ασθενών ευκολότερη και μη επεμβατική.

**Link άρθρου:** [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(18\)31875-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(18)31875-0/fulltext)

Ευαγγελία Κουτλή

Παθολόγος

Research fellow in Hepatology, Royal Free Hospital, London