

Direct-acting antiviral sustained virologic response: Impact on mortality in patients without advanced liver disease

Lisa I. Backus, Pamela S. Belperio, Troy A. Shahoumian, Larry A. Mole

Περίληψη άρθρου

Η επίδραση της επίτευξης παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης (sustained virologic response -SVR) μετά από θεραπεία με άμεσα δρώντα αντιικά (direct-acting antiviral -DAA) δεν έχει τεκμηριωθεί σε ασθενείς χωρίς προχωρημένη ηπατική νόσο, γεγονός που επηρεάζει την πρόσβαση στη θεραπεία. Η παρούσα μελέτη εκτίμησε την επίδραση της SVR μετά από ελεύθερη ιντερφερόνης θεραπεία με DAA στη συνολική θνησιμότητα HCV ασθενών χωρίς προχωρημένη ηπατική νόσο. Η αναδρομική ανάλυση κοόρτης περιέλαβε 103,346 ασθενείς με HCV μονολοίμωξη γονοτύπων 1, 2, and 3, χωρίς προχωρημένη ηπατική νόσο όπως ορίστηκε από FIB-4 ≤ 3.25 και απουσία διάγνωσης κίρρωσης, ρήξης αντιρρόπησης ή ηπατοκυτταρικού καρκίνου ή ιστορικού μεταμόσχευσης, οι οποίοι ανευρέθησαν από τη Veterans Affairs Hepatitis C Clinical Case Registry. Μεταξύ 40,664 ασθενών που θεραπεύτηκαν με ελεύθερα ιντερφερόνης DAA σχήματα, 39,374 (96.8%) πέτυχαν SVR, ενώ 1,290 (3.2%) δεν πέτυχαν SVR; 62,682 ασθενείς αποτέλεσαν την κοόρτη των μη θεραπευθέντων. Η θνησιμότητα στους SVR ασθενείς ήταν 1.18 θάνατος/100 ασθενείς-έτη και ήταν σημαντικά χαμηλότερη από την αντίστοιχη θνησιμότητα των ασθενών που δεν πέτυχαν SVR (2.84 θάνατοι/100 ασθενείς-έτη; $P < 0.001$) και των μη θεραπευθέντων ασθενών (3.84 θάνατοι/100 ασθενείς-έτη; $P < 0.001$). Οι SVR ασθενείς με FIB-4 < 1.45 και 1.45-3.25 είχαν μία μείωση της θνησιμότητας κατά 46.0% ($P = 0.036$) και 63.2% ($P < 0.001$), αντιστοίχως, σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν πέτυχαν SVR, ενώ σε σύγκριση με τους μη θεραπευθέντες εμφάνισαν μείωση της θνησιμότητας κατά 66.7% ($P < 0.001$) και 70.6% ($P < 0.001$) αντίστοιχα. Τα πολυπαραγοντικά Cox μοντέλα σχετικών κινδύνων, λαμβάνοντας υπόψιν τα βασικά δημογραφικά, κλινικά χαρακτηριστικά και τις συννοσηρότητες, ανέδειξαν ανεξάρτητη συσχέτιση της SVR με μειωμένο κίνδυνο θανάτου σε σύγκριση με τη μη

επίτευξη SVR (σχετικός κίνδυνος, 0.44; 95% διάστημα εμπιστοσύνης, 0.32-0.59; $P < 0.001$) και τους μη θεραπευθέντες ασθενείς (σχετικός κίνδυνος, 0.32; 95% διάστημα εμπιστοσύνης, 0.29-0.36; $P < 0.001$). *Συμπέρασμα:* Η επιτυχής θεραπεία της HCV λοίμωξης DAAs σε ασθενείς χωρίς κλινικά εμφανή προχωρημένη ηπατική νόσο συνεπάγεται σημαντικό όφελος επιβίωσης. (HEPATOLOGY 2018).

Η μελέτη των Backus et al. που δημοσιεύεται στο τεύχος Σεπτεμβρίου 2018 του *Hepatology* παρέχει σημαντικά νέα δεδομένα σχετικά με την επίδραση της DAA θεραπείας στην έκβαση των HCV ασθενών χωρίς προχωρημένη ηπατική νόσο.

Στη βασισμένη στο πληθυσμό κοόρτη της μελέτης και παρά το βραχύ διάστημα παρακολούθησης, αναδεικνύεται ξεκάθαρο όφελος επιβίωσης με τη θεραπεία με DAA σε ασθενείς χωρίς προχωρημένη ηπατική νόσο, τόσο στην περίπτωση επίτευξης SVR, αλλά ακόμα και σε εκείνους που έλαβαν DAA και δεν πέτυχαν SVR σε σύγκριση με όσους δεν έλαβαν θεραπεία.

Το παρατηρούμενο όφελος επιβίωσης με τα DAA παρά το βραχύ διάστημα της μελέτης ενδεχομένως δημιουργεί ερωτήματα, αν λάβει κανείς υπόψιν του την αργή πορεία εξέλιξης της ηπατικής νόσου στην HCV λοίμωξη. Διαφορά στην προσβασιμότητα σε υπηρεσίες υγείας μεταξύ εκείνων που έλαβαν και εκείνων που δεν έλαβαν θεραπεία δε διαπιστώθηκε στη μελέτη. Ως εκ τούτου, και καθώς η μελέτη διερευνά τη συνολική θνησιμότητα, η διαφορά στην επιβίωση αποδίδεται τόσο από τους ερευνητές όσο και από τη συντάκτρια στον περιορισμό της χρόνιας φλεγμονής και του οξειδωτικού stress που επιτυγχάνεται με την εκρίζωση του HCV, καθώς και στην πρόληψη της πλειάδας εξωηπατικών εκδηλώσεων που σχετίζονται με την HCV λοίμωξη (κρυσφαιριναιμία, λεμφοϋπερπλαστικά νοσήματα, αυτοάνοσες διαταραχές).

Όποια και αν είναι όμως, η παθοφυσιολογική ερμηνεία του παρατηρούμενου οφέλους επιβίωσης, το ίδιο αυτό εύρημα της μελέτης των Backus et al. αποτελεί σημαντικό όπλο στην προσπάθεια της ηπατολογικής κοινότητας τροποποίησης των πολιτικών δημόσιας υγείας προς την κατεύθυνση της καθολικής πρόσβασης των HCV ασθενών στα νεότερα αντικά φάρμακα.

Link άρθρου: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.29811>

Αστέριος Ι. Σαΐτης
Παθολόγος
Υποψήφιος Διδάκτωρ
Παθολογική Κλινική & Ομώνυμο Ερευνητικό Εργαστήριο
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας