

Lowering Portal Pressure Improves Outcomes of Patients With Cirrhosis, With or Without Ascites: A Meta-Analysis.

Turco L, Villanueva C, La Mura V, García-Pagán JC, Reiberger T, Genescà J, Groszmann RJ, Sharma BC, Merkel C, Bureau C, Alvarado E, Abraldes JG, Albillos A, Bañares R, Peck-Radosavljevic M, Augustin S, Sarin SK, Bosch J, García-Tsao G.

Περίληψη άρθρου

Εισαγωγή και σκοπός

Σε μη επιλεγμένους ασθενείς με κίρρωση, εκείνοι που επιτυγχάνουν μείωση της ΗVPG κάτω από ένα καθορισμένο όριο (ανταποκριθέντες) έχουν μειωμένο κίνδυνο κίρρωσης και θανάτου. Πραγματοποιήσαμε μια μετα-ανάλυση για να συγκρίνουμε αυτό το αποτέλεσμα σε ασθενείς με και χωρίς ασκίτη.

Μέθοδοι

Συλλέξαμε δεδομένα από 15 μελέτες πρωτογενούς ή δευτερογενούς προφύλαξης της VH, οι οποίες ανέφεραν δεδομένα για κίρρωσης και θάνατο σε ασθενείς που ανταποκρίθηκαν έναντι εκείνων που δεν ανταποκρίθηκαν. Συμπεριλήφθηκαν μελέτες στις οποίες υπήρχαν δεδομένα όσον αφορά στην παρουσία ασκίτη κατά την έναρξη και για άλλες συναφείς εκβάσεις κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης. Πραγματοποιήσαμε ξεχωριστές μετα-αναλύσεις για ασθενείς με και χωρίς ασκίτη.

Αποτελέσματα

Από τους 1113 ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στις μελέτες, οι 968 ασθενείς (87%) λάμβαναν αγωγή με μη-εκλεκτικούς β-αναστολείς. Σε 993 ασθενείς (89%), η απόκριση της ΗVPG ορίστηκε ως μια μείωση κατά περισσότερο από 20% σε σχέση με την αρχική τιμή (> 10% στο 11% των ασθενών) ή μια τιμή μικρότερη από 12 mmHg. Από τους 661 ασθενείς

χωρίς ασκίτη, εκείνοι που ανταποκρίθηκαν (n = 329, 50%) είχαν σημαντικά χαμηλότερες πιθανότητες εμφάνισης επιπλοκών (ασκίτη, VH ή εγκεφαλοπάθεια) σε σχέση με τους μη ανταποκρινόμενους (λόγος πιθανότητας [OR], 0,35, 95% CI, 0,22-0,56). Οι πιθανότητες θανάτου ή μεταμόσχευσης ήπατος ήταν επίσης σημαντικά χαμηλότερες μεταξύ εκείνων που ανταποκρίθηκαν σε σχέση με τους μη ανταποκριθέντες (OR, 0,50, 95% CI, 0,32-0,78). Από τους 452 ασθενείς με ασκίτη, οι ανταποκριθέντες (n = 188, 42%) είχαν σημαντικά χαμηλότερες πιθανότητες εμφάνισης επιπλοκών (κίρρωση, ανθεκτικός ασκίτης, αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα ή ηπατονεφρικό σύνδρομο) σε σχέση με τους μη ανταποκριθέντες (OR, 0,27, 95% CI, 0,16-0,43). Συνολικά, οι πιθανότητες θανάτου ή μεταμόσχευσης ήπατος ήταν χαμηλότερες στους ανταποκριθέντες (OR, 0,47, 95% CI, 0,29-0,75). Δεν παρατηρήθηκε ετερογένεια μεταξύ των μελετών.

Συμπέρασμα

Σε μια μετα-ανάλυση κλινικών δοκιμών, διαπιστώσαμε ότι οι ασθενείς με κίρρωση με και χωρίς ασκίτη που ανταποκρίνονται στη θεραπεία με μη-εκλεκτικούς β-αναστολείς (με βάση τη μείωση της HVPG) έχουν μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών, θανάτου ή μεταμόσχευσης ήπατος.

Σχόλιο άρθρου

Η κίρρωση αποτελεί την τελική βλάβη του ήπατος και είναι γνωστό ότι διακρίνεται σε δυο στάδια (αντιρροπούμενη και μη αντιρροπούμενη) που διαφέρουν όσον αφορά στην πρόγνωση και τους κυρίαρχους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς. Οι μη εκλεκτικοί β αποκλειστές (NSBBs) πρώιμα κατέδειξαν αποτελεσματικότητα στη θεραπεία της πυλαίας υπέρτασης, την πρόληψη των επιπλοκών της κίρρωσης και την πιθανότητα θανάτου, αλλά έχει επίσης διατυπωθεί ότι ενδέχεται να είναι επιβλαβείς στους ασθενείς με ανθεκτικό ασκίτη.

Στο τεύχος Φεβρουαρίου του 2020 του *Clinical Gastroenterology & Hepatology* οι Turco, Garcia-Tsao και συνεργάτες επιχειρούν την επικαιροποίηση της κλασικής μελέτης των D'Amico και συνεργατών του 2006 με μια μετα-ανάλυση της οποίας αντικειμενικός σκοπός ήταν η ανάλυση της ανάπτυξης κλινικών επιπλοκών σε ανταποκριθέντες (και μη) στους

NSBBs βάσει της HVPG. Χρησιμοποίησαν μάλιστα στοιχεία από τις δυνάμεις και τις αδυναμίες της κλασικής πλέον μελέτης για να προσδιορίσουν με λεπτομέρεια τα κριτήρια επιλογής των μελετών έτσι ώστε να αυξήσουν την εγκυρότητά της.

Ειδικότερα, στην μετα-ανάλυση εντάχθηκαν μελέτες ασθενών -- με κίρρωση και κίρρωσης οισοφάγου υπό NSBBs (με ένδειξη την αποτροπή της πρώτης ή της επαναλαμβανόμενης κίρρωσης)

- που είχαν τουλάχιστον δύο μετρήσεις HVPG (στην αρχή και κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης, με διάμεσο χρονικό διάστημα μεταξύ των μετρήσεων τους 5 μήνες),
- διέθεταν τον αριθμό ανταποκριθέντων/ μη ανταποκριθέντων και
- επιπλέον διέθεταν πληροφορίες για την παρουσία ασκίτη στην έναρξη και τη σχετική παρακολούθηση. Οι ασθενείς διαστρωματώθηκαν εξαρχής βάσει της παρουσίας ή όχι ασκίτη και η κλινική έκβαση καταγράφηκε και στις δύο ομάδες ασθενών. Η παρουσία ασκίτη επιλέχθηκε επειδή είναι η συχνότερη επιπλοκή της κίρρωσης (εκδήλωση άρσης αντιρρόπησης) και η μοναδική που δεν εμφανίζεται σποραδικά (σε αντίθεση με την κίρρωση και την εγκεφαλοπάθεια). Συνολικά η μετα-ανάλυση περιέλαβε 15 μελέτες και 1113 ασθενείς (452 με ασκίτη, 40,6%) και το ενδιαφέρον είναι ότι υπήρξε επικοινωνία με τους κύριους ερευνητές των αρχικών μελετών πρωτογενούς και δευτερογενούς πρόληψης και ενσωμάτωση επιπλέον συμπληρωματικών δεδομένων.

Για τους ασθενείς χωρίς ασκίτη (αντιρροπούμενη κίρρωση) τα κύρια καταληκτικά σημεία ήταν η ανάπτυξη ασκίτη, κίρρωσης (1^ο επεισόδιο ή υποτροπή) ή εγκεφαλοπάθειας. Για τους ασθενείς με ασκίτη (μη αντιρροπούμενη κίρρωση) τα κύρια καταληκτικά σημεία ήταν η εμφάνιση κίρρωσης (νέα ή υποτροπή) ή ανθεκτικού ασκίτη, αυτόματης βακτηριακής περιτονίτιδας, ηπατονεφρικού συνδρόμου ή εγκεφαλοπάθειας.

Η μετα-ανάλυση καταλήγει ότι η μείωση της πίεσης στην πυλαία φλέβα συσχετίζεται με μικρότερο ποσοστό επιπλοκών και στις δύο ομάδες ασθενών (με ασκίτη και χωρίς). Συνεπώς η μείωση της HVPG συσχετίζεται με καλύτερα αποτελέσματα και στις δύο ομάδες ασθενών και αυτό σημαίνει ότι η πυλαία υπέρταση αποτελεί ένα καθοριστικό μηχανισμό στην ανάπτυξη επιπλοκών στην κίρρωση.

Οι ερευνητές θεωρώντας ότι τα δύο στάδια της κίρρωσης διαφέρουν όσον αφορά στην πρόγνωση, τους υποκείμενους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς εξέλιξης της νόσου

και την κλινική έκβαση προχώρησαν σε υπο-ανάλυση της κλινικής έκβασης σε κάθε ομάδα ξεχωριστά. Έτσι διαπίστωσαν ότι οι ανταποκριθέντες με μείωση της HVPG που δεν είχαν ασκίτη (50%, 329/661) είχαν σημαντικά μικρότερη πιθανότητα άρσης της αντιρρόπησης, θανάτου/ ανάγκης μεταμόσχευσης.

Πιο ενδιαφέροντα είναι τα αποτελέσματα στην ομάδα των ασθενών με ασκίτη. Σε αυτούς έχει διατυπωθεί η επιφύλαξη ότι οι NSBBs ενδεχομένως επιδεινώνουν την νεφρική λειτουργία και αυξάνουν την θνητότητα. Ως αναμένονταν η αρχική τιμή της HVPG ήταν υψηλότερη κατά την έναρξη και οι ανταποκριθέντες (42%, 188/452) ήταν λιγότεροι (σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς ασκίτη). Και σε αυτούς τους ασθενείς η μείωση της HVPG με NSBBs συσχετίστηκε με μικρότερη πιθανότητα περαιτέρω επιπλοκών αλλά και με μικρότερη πιθανότητα θανάτου/ ανάγκης μεταμόσχευσης στο συνολικό αριθμό των ασθενών με ασκίτη και βελτίωση της επιβίωσης. Μικρότερη πιθανότητα θανάτου/ ανάγκης μεταμόσχευσης διαπιστώθηκε **και** στους ασθενείς με ιστορικό κίρρωσης (μελέτες δευτερογενούς πρόληψης). Στους ίδιους ασθενείς, αν και δεν διαπιστώθηκε αντίστοιχο όφελος στις μελέτες πρωτογενούς προφύλαξης, ΔΕΝ διαπιστώθηκε υψηλότερη θνητότητα.

Η μετα-ανάλυση καταλήγει προτείνοντας ότι εφόσον οι NSBBs μειώνουν την HVPG, βελτιώνουν την έκβαση και μειώνουν την θνητότητα είναι δικαιολογημένη η χρήση τους (είτε ως πρωτογενή είτε ως δευτερογενή προφύλαξη) σε ασθενείς **με ή χωρίς** ασκίτη.

Οι περιορισμοί της μελέτης είναι εγγενείς στη φύση των αναδρομικών αναλύσεων δεδομένων άλλων επιλεγμένων μελετών. Παρά την επικοινωνία με τον κύριο ερευνητή της κάθε μελέτης και την παροχή συμπληρωματικών στοιχείων δεν υπάρχουν όλες οι μεταβλητές όλων των μελετών (π.χ. συννοσηρότητες, παρουσία ΗΚΚ ή όχι, CTP score, MELD score). Επίσης, μια από τις συμμεταβλητές που επηρεάζουν την εξέλιξη της κίρρωσης αποτελεί και η αιτιολογία της. Το μεγαλύτερο ποσοστό αφορούσε την HCV λοίμωξη, αλλά στο χρονικό διάστημα των μελετών δεν υπήρχαν διαθέσιμα DAAs. Για τους ασθενείς με αλκοολική κίρρωση (516/1113), οι 9/15 μελέτες ανέφεραν αποχή από το αλκοόλ (εξ αυτών σε 2 μελέτες όλοι οι ασθενείς είχαν διακόψει το αλκοόλ, σε 5 δε διαπιστώθηκε διαφορά στην απάντηση βάσει της συνεχιζόμενης ή μη κατανάλωσης, σε 2 αναφέρθηκε μεγαλύτερο ποσοστό διακοπής αλκοόλ μεταξύ των ανταποκριθέντων). Τέλος, η μείωση της HVPG περιγράφηκε ως μείωση σε σχέση με ένα κατώφλι τιμής. Ενδεχομένως η ανάλυση με βάση τις απόλυτες αλλαγές της HVPG σε mmHg θα είχε περισσότερο αξιόπιστα αποτελέσματα.

Συμπερασματικά, οι NSBBs είναι απαραίτητοι στη φαρέτρα του ηπατολόγου κατά τη διαχείριση ασθενών σε όλο το φάσμα της κίρρωσης. Με το δεδομένο ότι η HVPG δεν είναι ευρέως διαθέσιμη χρειάζονται περισσότερες μελέτες για τον προσδιορισμό λιγότερο επεμβατικών τρόπων προσδιορισμού της αποτελεσματικής της μείωσης (κάτω από 12 mmHg ή >20% της αρχικής της τιμής).

Link άρθρου: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.05.050/>

Βιβλιογραφία

1. D' Amico G, Garcia-Pagan JC, Bosch J, Hepatic vein pressure gradient reduction and prevention of variceal bleeding in cirrhosis: a systematic review. *Gastroenterology* 2006 Nov;(5):1611-24
2. Kim SG, Larson JJ, Lee JS, et al. Beneficial and harmful effects of nonselective beta blockade on acute kidney injury in liver transplant candidates. *Liver Transpl* 2017;23:733–740

Μπέλλου Αριστέα

Παθολόγος- Ηπατολόγος

Επιστημονικός Συνεργάτης

Παθολογικής Κλινική & Ομώνυμο Ερευνητικό Εργαστήριο

Κέντρο Εμπειρογνωμοσύνης για τα Αυτοάνοσα Νοσήματα του Ήπατος

Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας