

Baseline risk factors determine lack of biochemical response after SVR in chronic hepatitis C patients treated with DAAs

Frank Tacke, Klaus H.W. Boeker, Hartwig Klinker, Renate Heyne, Peter Buggisch, Anita Pathil, Johannes Wiegand, Markus Cornberg, Christian Lange, Thomas Berg, Stefan Zeuzem, Stefan Mauss

Περίληψη άρθρου

Εισαγωγή & Σκοποί

Οι δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας (alanine aminotransferase, ALT, gamma-glutamyltransferase, γGT) δεν ομαλοποιούνται πάντοτε μετά την εκρίζωση του ιού της ηπατίτιδας C (HCV) με τα άμεσα δρώντα αντικά (direct acting antivirals -DAAs), υποδηλώνοντας πιθανότητα την συνύπαρξη μη ιογενών ηπατικών νοσημάτων. Αναλύσαμε παράγοντες που καθορίζουν τη βιοχημική ανταπόκριση (ομαλοποίηση ALT/γGT) στη θεραπεία με DAA, σε μια μεγάλη κοόρτη στην καθημερινή κλινική πρακτική (real-world).

Μέθοδος

Το German Hepatitis C-Registry είναι μια εθνική πολυκεντρική μελέτη καταγραφής. Φυσιολογικές ALT ορίστηκαν ως ≤ 35 U/L (γυναίκες) και ≤ 50 U/L (άνδρες) ή, σύμφωνα με το AASLD, ≤ 19 U/L (γυναίκες) and ≤ 30 U/L (άνδρες), φυσιολογική γGT ≤ 40 U/L (γυναίκες) and ≤ 60 U/L (άνδρες).

Αποτελέσματα

Κατά την αρχική εκτίμηση, η ALT ήταν αυξημένη σε 3705/4946 (74.9%) ή σύμφωνα με το AASLD σε 4669/4946 (94.4%), ενώ η γGT σε 3018/4906 (61.5%). Σε αυτή τη μελέτη, 97% των ασθενών πέτυχαν SVR12. Κατά τη 12η εβδομάδα από το τέλος της θεραπείας, η ALT ήταν αυξημένη σε 451/4946 (9.1%) ή σύμφωνα με το AASLD σε 1906/4946 (38.5%), ενώ η γGT σε 863/4879 (17.7%). Επίμονα αυξημένες ALT μετά τη

Θεραπεία με DAA σχετίζονταν ανεξάρτητα με αυξημένο δείκτη μάζας σώματος (BMI), ηλικία <70 έτη, κίρρωση ήπατος, διαβήτη, κατανάλωση αλκοόλ και μη επίτευξη SVR12. Χρησιμοποιώντας τα αυστηρότερα AASLD κριτήρια, η υποκατάσταση οπιοειδών και το άρρεν φύλο ήταν πρόσθετοι προβλεπτικοί παράγοντες παθολογικών τιμών. Υψηλότερες τιμές γGT την εβδομάδα 12 σχετίζονταν με υψηλότερο BMI, ηλικία >70 έτη, κίρρωση ήπατος, διαβήτη, κατανάλωση αλκοόλ, υποκατάσταση οπιοειδών και μη επίτευξη SVR. Σημαντικό είναι ότι, τα επίμονα αυξημένα επίπεδα ηπατικών δοκιμασιών μετά τη θεραπεία, και ιδιαίτερα της γGT, σχετίζονταν με αυξημένη πιθανότητα ρήξης της ηπατικής αντιρρόπησης και θανάτου κατά τη διάρκεια παρακολούθησης 4 ετών.

Συμπέρασμα

Παράγοντες κινδύνου κατά την αρχική εκτίμηση (παχυσαρκία, διαβήτης, ηπατική κίρρωση, κατανάλωση αλκοόλ) σχετίζονται ανεξάρτητα με επίμονα αυξημένες δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας παρά την επίτευξη SVR, υποδεικνύοντας ότι οι συγκεκριμένοι ασθενείς δικαιούνται συνέχισης της ηπατολογικής τους παρακολούθησης. Clinical trial registration: German Clinical Trials Register (DRKS; ID DRKS00009717).

Σχόλιο άρθρου

Η επανάσταση που ζήσαμε τα τελευταία χρόνια στη θεραπεία της ηπατίτιδας C με την έλευση των άμεσα δρώντων αντιικών παραγόντων (DAA) έχει οδηγήσει σε υψηλότερα ποσοστά (άνω του 95%) παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης (SVR) των HCV ασθενών, η οποία με τη σειρά της έχει συσχετισθεί με ιστολογική βελτίωση, μείωση της συχνότητας σχετιζόμενων με το ήπαρ επιπλοκών και βελτίωση της συνολικής επιβίωσης.

Η μεγάλη επιτυχία των νεότερων αντιικών φαρμάκων δημιούργησε ωστόσο νέα ερωτήματα κλινικής διαχείρισης των 'θεραπευμένων' HCV ασθενών. Έτσι,

γνωρίζουμε ότι, παρά την επίτευξη SVR, οι HCV ασθενείς με προχωρημένη ίνωση (F3) ή κίρρωση διατηρούν αυξημένο κίνδυνο ρήξης της ηπατικής αντιρρόπησης και ανάπτυξης ηπατοκυτταρικού καρκίνου, και ως εκ τούτου απαιτείται μακροχρόνια παρακολούθηση τους. Αντιθέτως, στους θεραπευθέντες HCV ασθενείς με ήπια ίνωση (F0-F2) συστήνεται από την πλειονότητα των κατευθυντηρίων οδηγιών, διακοπή της παρακολούθησης μετά την επίτευξη SVR, εφόσον απουσιάζουν συννοσηρότητες που σχετίζονται με συνεχιζόμενη ηπατική βλάβη (μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα, κατανάλωση αλκοόλ, διαβήτης).

Οι Taske και συν. στην πολυκεντρική τους μελέτη, παρέχουν πρόσθετα δεδομένα ως προς τη διαχείριση των F0-F2 HCV ασθενών, μετά την επίτευξη SVR. Αναδεικνύουν την επιμονή παθολογικών τιμών ALT σε μια μειοψηφία HCV ασθενών (9,1%) παρά την επίτευξη SVR, ποσοστό το οποίο είναι σημαντικά υψηλότερο αν χρησιμοποιηθούν τα αυστηρότερα όρια της AASLD ως προς τα φυσιολογικά όρια ALT. Τα αυξημένα αυτά επίπεδα ALT σχετιζόνταν στη μονοπαραγοντική ανάλυση με αυξημένο κίνδυνο σχετιζόμενων με το ήπαρ επιπλοκών, ενώ συνδέονταν με την παρουσία κίρρωσης, αυξημένου δείκτη μάζας σώματος, διαβήτη και κατανάλωσης αλκοόλ. Η παρουσία επομένως αυξημένων ALT παρά την επίτευξη SVR είναι δηλωτική συννοσηροτήτων και υποδεικνύει την ανάγκη μακροχρόνιας παρακολούθησης των 'θεραπευθέντων' HCV ασθενών.

Το σημαντικότερο ωστόσο εύρημα είναι η ανάδειξη της σημαντικής προγνωστικής αξίας της αυξημένης γGT μετά την επίτευξη SVR, καθώς στην πολυπαραγοντική ανάλυση αναδεικνύεται, μαζί με την ηπατική κίρρωση και τη μεγαλύτερη ηλικία, ως ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας ρήξης της ηπατικής αντιρρόπησης και θνησιμότητας. Οι συγγραφείς δεν παρέχουν κάποια εξήγηση της δυσμενούς προγνωστικής αξίας των αυξημένων επιπέδων γGT, διαπιστώνεται ωστόσο συσχέτιση με την παρουσία διαβήτη, κατανάλωσης αλκοόλ, κίρρωσης και προχωρημένης ηλικίας. Δεν είναι ξεκάθαρο επομένως το αν πρόκειται για έναν ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα ή απλώς για ένα δείκτη υποκείμενης λιπώδους νόσου του ήπατος, σχετιζόμενης με το αλκοόλ νόσου ή άλλων συννοσηροτήτων. Όποια και αν είναι η εξήγηση, η γGT αποτελεί έναν χρήσιμο και άμεσα διαθέσιμο δείκτη εκτίμησης ενός θεραπευμένου HCV ασθενούς χωρίς προχωρημένη ίνωση ή

άλλες συννοσηρότητες, ως προς την ανάγκη συνέχισης της ηπατολογικής του παρακολούθησης.

Link άρθρου: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/liv.14186>

Αστέριος Ι. Σαΐτης

Παθολόγος

Υποψήφιος Διδάκτωρ

Παθολογική Κλινική & Ομώνυμο Ερευνητικό Εργαστήριο

Κέντρο Εμπειρογνωμοσύνης για τα Αυτοάνοσα Νοσήματα του Ήπατος

Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας