

Association of Aspirin with Hepatocellular Carcinoma and Liver-Related Mortality.

Simon TG, Duberg AS, Aleman S, Chung RT, Chan AT, Ludvigsson JF.

Περίληψη

Εισαγωγή: Είναι γεγονός ότι δεν υπάρχουν αρκετά δεδομένα αναφορικά με τη μακροπρόθεσμη συσχέτιση της λήψης χαμηλής δόσης ασπιρίνης (≤ 160 mg) και της επίπτωσης ηπατοκυτταρικού καρκίνου (ΗΚΚ), της θνησιμότητας σχετιζόμενης με ηπατικά νοσήματα και της αιμορραγίας γαστρεντερικού συστήματος σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β ή ηπατίτιδα C.

Μέθοδοι: Έπειτα από ανάλυση του συνόλου των σουηδικών βάσεων καταχώρισης επιλέχθηκαν όλοι οι ενήλικες ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β ή ηπατίτιδα C από το 2005 μέχρι και το 2015, που δεν είχαν ιστορικό λήψης ασπιρίνης (50,275 ασθενείς). Ασθενείς που θα ξεκινούσαν χαμηλής δόσης ασπιρίνη (14,205 ασθενείς) επίσης επιλέχθηκαν μέσω του συστήματος συνταγογράφησης από την πρώτη συνταγογράφηση 90 ή παραπάνω συνεχόμενων ημερών. Στη συνέχεια, οι ερευνητές επέλεξαν μάρτυρες για τους ασθενείς της δεύτερης ομάδας με τη χρήση σκορ εξομοίωσης (propensity score) για όλα τα baseline χαρακτηριστικά τους. Ο κίνδυνος για ΗΚΚ και σχετιζόμενη με το ήπαρ θνησιμότητα εκτιμήθηκε με ανάλυση επιβίωσης (Cox μοντέλα αναλογικών κινδύνων, προσαρμοσμένη και για άλλες αιτίες θνητότητας (competing events))

Αποτελέσματα: Σε ένα μέσο διάστημα παρακολούθησης 7.9 χρόνων, η εκτιμώμενη αθροιστική επίπτωση ΗΚΚ ήταν 4% για τους ασθενείς που λάμβαναν ασπιρίνη και 8.3% για εκείνους που δεν έπαιρναν ασπιρίνη (διαφορά, -4.3% ; 95% confidence interval [CI], -5.0 to -3.6 ; adjusted hazard ratio, 0.69; 95% CI, 0.62 to 0.76). Αυτή η αντιστρόφως ανάλογη σχέση φάνηκε να είναι εξαρτώμενη από τη διάρκεια λήψης. Συγκριτικά με τη βραχυπρόθεσμη λήψη (από 3 μήνες έως λιγότερο από 12 μήνες), ο σχετικός κίνδυνος υπολογίστηκε 0.90 (95% CI, 0.76 με 1.06) για 1 έως 3 χρόνια λήψης ασπιρίνης, 0.66 (95% CI, 0.56 με 0.78) για 3 ως λιγότερο από 5 χρόνια λήψης, και 0.57 (95% CI, 0.42 με 0.70) για 5 ή παραπάνω χρόνια λήψης.

Η σχετιζόμενη με ηπατικά νοσήματα θνησιμότητα στα 10 χρόνια (Ten-year liver-related mortality) ήταν 11% για ασθενείς που ελάμβαναν ασπιρίνη και 17.9% για εκείνους που δεν ελάμβαναν ασπιρίνη (διαφορά, -6.9% [95% CI, -8.1 με -5.7]; adjusted hazard ratio, 0.73 [95% CI, 0.67 με 0.81]). Ωστόσο, ο δεκαετής κίνδυνος για γαστρεντερική αιμορραγία δε διέφερε σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών (7.8% και 6.9%, αντίστοιχα; διαφορά, 0.9% ; 95% CI, -0.6 με 2.4).

Συμπεράσματα: Από τη μελέτη αυτή, που βασίστηκε σε σουηδικές βάσεις καταχώρησης δεδομένων, φάνηκε ότι η λήψη χαμηλής δόσης ασπιρίνης συσχετίστηκε με σημαντικά μικρότερο κίνδυνο επίπτωσης ΗΚΚ και χαμηλότερη θνησιμότητα σχετιζόμενη με ηπατικά αίτια συγκριτικά με τον κίνδυνο των ασθενών που δεν έκαναν χρήση ασπιρίνης και χωρίς παράλληλα να σημειώνεται σημαντικά υψηλότερος κίνδυνος αιμορραγίας πεπτικού.

Σύνοψη

Τα αποτελέσματα της μελέτης δε φάνηκε να επηρεάζονται από το φύλο, το αίτιο ηπατικής νόσου ή το ιστορικό αντιρροπούμενης κίρρωσης, γεγονός που υποδηλώνει το όφελος της λήψης ασπιρίνης σε ευρεία ομάδα ασθενών με κίνδυνο εμφάνισης ΗΚΚ. Προηγούμενες μελέτες παρατήρησης στο ίδιο αντικείμενο εμφάνιζαν περιορισμούς ως προς την ένταξη επιλεγμένων ομάδων ασθενών, έλλειψη αναλυτικών δεδομένων που θα συνέβαλαν σε εκτίμηση πρόγνωσης ή μη αποτελεσματική τυχαιοποίηση ασθενών.

Σημειώνεται ότι και με βάση προκλινικά δεδομένα φαίνεται ο ρόλος της ασπιρίνης στην πρόληψη προόδου ηπατικής νόσου και ΗΚΚ. Το προφλεγμονώδες ένζυμο COX-2 υπερεκφράζεται στα ενεργοποιημένα ηπατικά αστεροειδή κύτταρα και φλεγμονώδεις καρκίνους, συμπεριλαμβανομένου του ΗΚΚ. Η υπερέκφραση COX-2 με τη σειρά της ενεργοποιεί μονοπάτια που προάγουν ίνωση, όπως της πρωτεϊνικής κινάσης 3 και του παράγοντα NFκΒ, τα οποία αναστέλλει η ασπιρίνη. Σε προκλινικά μοντέλα, έχει φανεί ότι η εκλεκτική αναστολή COX-2 μειώνει την ηπατική ίνωση, την πυλαία υπέρταση και την αναπαραγωγή ηπατικών καρκινικών κυττάρων. Επίσης, η αναστολή ίνωσης και ανάπτυξης ΗΚΚ υπό λήψη ασπιρίνης επιτυγχάνεται και μέσω διαμεσολαβούμενης από τη γλυκοπρωτεΐνη 1b αναστολής της ενδοηπατικής ενεργοποίησης αιμοπεταλίων.

Από την άλλη πλευρά, παρόλο που η χαμηλή δόση ασπιρίνης δε συσχετίστηκε με σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας συγκριτικά με την ομάδα που δεν ήταν υπό ασπιρίνη, καλό θα ήταν να προηγηθούν κι άλλες μελέτες για να υπολογιστεί ο κίνδυνος σε όλο το εύρος ηπατικών νόσων προτού η ασπιρίνη ενταχθεί στις οδηγίες για πρόληψη ΗΚΚ.

Στους περιορισμούς της μελέτης, σημειώνονται τα ελλιπή δεδομένα ως προς το κάπνισμα, τα επίπεδα HBV DNA, την επαρκή καταστολή του ιού της ηπατίτιδας C, στάδια ίνωσης, την έκθεση σε αφλατοξίνες, την κατανάλωση καφέ και τον προσυμπτωματικό έλεγχο για ΗΚΚ. Επίσης, για την πλειοψηφία των ασθενών με ηπατίτιδα C από τις σουηδικές βάσεις δεδομένων δεν υπήρχαν δεδομένα ως προς τη συμμόρφωση στη θεραπεία. Τέλος, η μελέτη αυτή εστίασε στην ιογενή ηπατίτιδα οπότε μελλοντικές μελέτες είναι απαραίτητες για διεξαγωγή συμπερασμάτων σε άλλα αίτια ηπατικής νόσου.

Συνοψίζοντας, με βάση τους ασθενείς με ιογενή ηπατίτιδα από τις σουηδικές βάσεις καταχώρησης δεδομένων, φαίνεται ότι η χαμηλής δόσης ασπιρίνη σχετίστηκε με (εξαρτώμενο από τη διάρκεια λήψης) σημαντικά μικρότερο κίνδυνο ανάπτυξης ΗΚΚ και θάνατο σχετιζόμενο με ηπατικά αίτια, συγκριτικά με όσους δεν ελάμβαναν ασπιρίνη. Την ίδια στιγμή, ο κίνδυνος αιμορραγίας πεπτικού δεν εκτιμήθηκε ως σημαντικά μεγαλύτερος. Τα συμπεράσματα αυτά, τονίζουν την περαιτέρω ανάγκη διεξαγωγής τυχαιοποιημένων μελετών που θα εξετάζουν το όφελος πρωτογενούς πρόληψης ΗΚΚ με χρήση ασπιρίνης.

Link άρθρου: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1912035>

Ευαγγελία Κουτλή

Παθολόγος

Research fellow in Hepatology, Royal Free Hospital, London