

Evaluation of potential hepatic recompensation criteria in patients with PBC and decompensated cirrhosis

Summary

Background: Aetiological therapy improves liver function and may enable hepatic recompensation in decompensated cirrhosis.

Aims: We explored the potential for recompensation in patients with decompensated primary biliary cholangitis (PBC) – considering a biochemical response to ursodeoxycholic acid (UDCA) according to Paris-II criteria as a surrogate for successful aetiological treatment.

Methods: Patients with PBC were retrospectively included at the time of first decompensation. Recompensation was defined as (i) resolution of ascites and hepatic encephalopathy (HE) despite discontinuation of diuretic/HE therapy, (ii) absence of variceal bleeding and (iii) sustained liver function improvement.

Results: In total, 42 patients with PBC with decompensated cirrhosis (age: 63.5 [IQR: 51.9–69.2] years; 88.1% female; MELD-Na: 13.5 [IQR: 11.0–15.0]) were included and followed for 41.9 (IQR: 11.0–70.9) months after decompensation. Seven patients (16.7%) achieved recompensation. Lower MELD-Na (subdistribution hazard ratio [SHR]: 0.90; $p = 0.047$), bilirubin (SHR per mg/dL: 0.44; $p = 0.005$) and alkaline phosphatase (SHR per 10 U/L: 0.67; $p = 0.001$) at decompensation, as well as variceal bleeding as decompensating event (SHR: 4.37; $p = 0.069$), were linked to a higher probability of recompensation. Overall, 33 patients were treated with UDCA for ≥ 1 year and 12 (36%) achieved Paris-II response criteria. Recompensation occurred in 5/12 (41.7%) and in 2/21 (9.5%) patients with vs. without UDCA response at 1 year, respectively. Recompensation was linked to a numerically improved transplant-free survival (HR: 0.46; $p = 0.335$). Nonetheless, 4/7 recompensated patients presented with liver-related complications after developing hepatic malignancy and/or portal vein thrombosis and 2 eventually died.

Conclusions: Patients with PBC and decompensated cirrhosis may achieve hepatic recompensation under UDCA therapy. However, since liver-related complications still occur after recompensation, patients should remain under close follow-up.

Σχόλιο :

Είναι γνωστό από τη βιβλιογραφία (Baveno VII criteria) ότι η επιτυχής θεραπεία της υποκείμενης ηπατικής νόσου βελτιώνει την ηπατική λειτουργία, την ηπατική ίνωση και μπορεί να οδηγήσει σε πλήρη υποστροφή των επιπλοκών της πυλαίας υπέρτασης και ο ασθενής να “βγει” από τη λίστα μεταμόσχευσης. Τα δεδομένα προκύπτουν κυρίως από ασθενείς με αλκοολική κίρρωση, που έχουν διακόψει πλήρως την κατανάλωση και ασθενείς, που έλαβαν θεραπεία για χρόνια ηπατίτιδα Β ή C. Ανάλογα δεδομένα για την Πρωτοπαθή Χολική Χολαγγειίτιδα (ΠΧΧ) δεν υπάρχουν, ενώ η Καναδική μελέτη (Aravinthan AD et al,

Transp Int 2017), που συμπεριέλαβε ασθενείς με ΠΧΧ υποψήφιους για μεταμόσχευση ήπατος, έδειξε ότι σε κανέναν δεν ήταν εφικτή η υποστροφή των επιπλοκών της πυλαίας υπέρτασης.

Στόχος των συγγραφέων αυτής της αναδρομικής μελέτης 340 ΠΧΧ ασθενών, που παρακολούθηθηκαν στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο της Βιέννης το διάστημα 2005-2022, ήταν να ελέγξουν σε ποιους ασθενείς με ΠΧΧ και ρήξη της αντιρρόπησης ήταν εφικτή η πλήρης υποστροφή των επιπλοκών της πυλαίας υπέρτασης (recompensation) και ποιοι ήταν οι παράγοντες, που μπορούσαν να συσχετιστούν με αυτή. Με βάση τα κριτήρια Baveno VII υποστροφή των επιπλοκών πυλαίας υπέρτασης σημαίνει: 1. απουσία ασκίτη ή ηπατικής εγκεφαλοπάθειας, ενώ έχει διακοπεί η αγωγή, 2. απουσία κίρσορραγίας 12 μήνες μετά από το πρώτο επεισόδιο και 3. σταθερά βελτιωμένη ηπατική λειτουργία που εκτιμάται μέσω INR, αλβουμίνης και MELD score.

Συνολικά, 77 ασθενείς εμφάνισαν ρήξη της αντιρρόπησης κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης σε αυτή τη μελέτη. Στην τελική ανάλυση συμπεριελήφθησαν 42 ασθενείς με κύρια αιτία ως προς την εκδήλωση της ρήξης της αντιρρόπησης τον ασκίτη 54%, την κίρσορραγία 35.7% και την ηπατική εγκεφαλοπάθεια 9.5%. Από αυτούς τους ασθενείς, πλήρης υποστροφή των επιπλοκών της πυλαίας υπέρτασης παρατηρήθηκε σε 7 (17%). Η επίπτωση ήταν 5% μετά τον 1^ο χρόνο, 10% μετά το 2^ο χρόνο και 13% μετά το 3^ο χρόνο. Οι παράγοντες που συσχετίστηκαν με recompensation ήταν η χαμηλότερη τιμή αλκαλικής φωσφατάσης (HR 0.67, p=0.001), η χαμηλότερη τιμή ολικής χολερυθρίνης (HR 0.44, p=0.005) και η χαμηλότερη τιμή MELD-Na (HR 0.90, p=0.047) παράγοντες με γνωστή προγνωστική αξία στην ΠΧΧ. Οι συγγραφείς μάλιστα σημειώνουν ότι κανένας ασθενής με τιμή αλκαλικής φωσφατάσης ≥ 1.5 ULN δεν πέτυχε recompensation.

Σχετικά με τη θεραπευτική αγωγή, 40/42 (2/42 δεν έλαβαν λόγω θανάτου και μεταμόσχευσης ήπατος) ασθενείς ελάμβαναν αρκτοδεοξυχολικό οξύ (UDCA). Από αυτούς 33/40 έλαβαν UDCA τουλάχιστον για ένα έτος. Οι συγγραφείς δε βρήκαν στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της έναρξης UDCA (πριν ή μετά τη ρήξη της αντιρρόπησης, 21.7% έναντι 11.8%, p>0.05) και της επίτευξης recompensation. Τα δεδομένα ωστόσο έδειξαν ότι η ανταπόκριση στη θεραπεία με UDCA με βάση τα κριτήρια Paris II (αλκαλική φωσφατάση $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ και ολική χολερυθρίνη $< 1 \times \text{ULN}$) συσχετίστηκε θετικά με την υποστροφή της πυλαίας υπέρτασης (HR 5.08, p=0.04). Είναι γνωστό από τη βιβλιογραφία ότι το UDCA είναι μία εφ' όρου ζωής θεραπεία που μπορεί να δοθεί σε ασθενείς με ΠΧΧ σε όλα τα στάδια της νόσου. Τα δεδομένα έχουν δείξει τη συμβολή του φαρμάκου στη βελτίωση της επιβίωσης, τη μείωση των επιπλοκών της νόσου και το θεραπευτικό όφελος ως προς την επιβίωση ακόμα και σε εκείνους, που δεν ανταποκρίνονται σε αυτή (Harms MH JHEP 2019). Αυτό που είναι ενδιαφέρον στην παρούσα αναδρομική μελέτη, είναι η συσχέτιση της ανταπόκρισης στη θεραπεία με την πλήρη υποστροφή των επιπλοκών της πυλαίας υπέρτασης και άρα τη βελτίωση της επιβίωσης στην ομάδα των ασθενών, που εκδηλώνουν ρήξη της αντιρρόπησης με μεγάλο κίνδυνο επιπλοκών και οι οποίοι είναι δύσκολο να συμμετέχουν σε κλινικές μελέτες. Η θεραπεία δεύτερης γραμμής με το ομπετιχολικό οξύ αντενδείκνυται σ' αυτούς τους ασθενείς. Η χορήγηση φιλμπρατών δεν αντενδείκνυται σε ασθενείς με CTP B ή C, ωστόσο συστήνεται να γίνεται με μεγάλη προσοχή (Baveno VII). Στη συγκεκριμένη μελέτη, 6 ασθενείς με ρήξη της αντιρρόπησης έλαβαν φιλμπράτη χωρίς επιπλοκές ως προς την ασφάλεια του φαρμάκου αλλά δεν υπάρχουν συμπεράσματα για την επιβίωση ή την επίτευξη recompensation.

Οι συγγραφείς επισημαίνουν τη σημασία της τακτικής παρακολούθησης των κίρρωτικών ασθενών ακόμα και όταν έχουν υποστρέψει οι επιπλοκές της πυλαίας υπέρτασης, καθώς δεν εξαλείφεται ο κίνδυνος για την ανάπτυξη ηπατοκυτταρικού καρκίνου ή/και θρόμβωσης της πυλαίας.

Βασιλική Λυγούρα
Επιμελήτρια Β' ΕΣΥ
Παθολογική Κλινική & Ομώνυμο Ερευνητικό Εργαστήριο Παν/μίου Θεσσαλίας,
Κέντρο Εμπειρογνωμοσύνης για τα Αυτοάνοσα Νοσήματα του Ήπατος,
Πλήρες Μέλος του Ευρωπαϊκού Δικτύου Σπανίων Ηπατολογικών Νοσημάτων (ERN-Rare Liver),
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας, Λάρισα