

## Statins decrease the risk of decompensation in hepatitis B virus– and hepatitis C virus–related cirrhosis: A population-based study

Chang FM, Wang YP, Lang HC, Tsai CF, Hou MC, Lee FY, Lu CL.

### Περίληψη άρθρου:

Η λήψη στατίνης μειώνει τον κίνδυνο ρήξης αντιρρόπησης σε HCV κίρρωτικούς ασθενείς. Παραμένει ωστόσο άγνωστο έως τώρα κατά πόσο το ευεργετικό αυτό αποτέλεσμα μπορεί να επεκταθεί στο γενικό πληθυσμό των κίρρωτικών ή σε κίρρωτικούς άλλης αιτιολογίας όπως είναι η ηπατίτιδα Β ή το αλκοόλ. Η χρήση της στατίνης μειώνει επίσης τον κίνδυνο ανάπτυξης ηπατοκυτταρικού καρκίνου (ΗΚΚ) σε ασθενείς με χρόνια HBV και HCV λοίμωξη. Δεν είναι όμως σαφές αν η επίδραση αυτή παρατηρείται σε ασθενείς με προϋπάρχουσα κίρρωση. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η εκτίμηση της επίδρασης της λήψης στατίνης στη συχνότητα ρήξης αντιρρόπησης, ανάπτυξης ΗΚΚ, καθώς και στη θνησιμότητα κίρρωτικών ασθενών HBV, HCV και αλκοολικής αιτιολογίας. Επελέγησαν κίρρωτικοί ασθενείς από μια αντιπροσωπευτική ομάδα δικαιούχων της Taiwan National Health Insurance κατά την περίοδο 2000-2013. Οι χρήστες στατινών, οι οποίοι ορίστηκαν ως οι λαμβάνοντες αθροιστική ορισμένη καθημερινή δόση [cumulative defined daily dose (cDDD)] >28 επελέγησαν και αποτέλεσαν την ομάδα μελέτης. Οι μη χρήστες στατινών (cDDD<28) αντιστοιχήθηκαν βάσει δεικτών ροπής (propensity scores). Εκτιμήθηκε η συσχέτιση μεταξύ λήψης στατίνης και κινδύνου ρήξης αντιρρόπησης, θανάτου και ανάπτυξης ΗΚΚ. Στη μελέτη συμμετείχαν 1350 κίρρωτικοί ασθενείς. Μεταξύ των κίρρωτικών ασθενών, η λήψη στατίνης ελάττωσε τον κίνδυνο ρήξης αντιρρόπησης, θανάτου και ΗΚΚ κατά ένα εξαρτώμενο από τη δόση τρόπο ( $p < 0.0001$ ,  $< 0.0001$  και  $0.009$ , αντίστοιχα). Η ανάδρομη ανάλυση (regression analysis) ανέδειξε χαμηλότερο κίνδυνο ρήξης αντιρρόπησης στους λαμβάνοντες στατίνη κίρρωτικούς στα πλαίσια HBV λοίμωξης (προσαρμοσμένος Σχετικός Κίνδυνος [ΣΚ], 0.39; 95% Διάστημα εμπιστοσύνης [ΔΕ], 0.25-0.62) είτε HCV λοίμωξης (ΣΚ, 0.51, 95% ΔΕ, 0.29-0.93). Ο χαμηλότερος κίνδυνος ρήξης αντιρρόπησης επί λήψης στατίνης ήταν οριακής σημαντικότητας στην περίπτωση κίρρωτικών αλκοολικής αιτιολογίας (ΣΚ, 0.69, 95%ΔΕ, 0.45-1.07). Συμπέρασμα: η λήψη στατίνης

μειώνει τον κίνδυνο ρήξης αντιρρόπησης σε κίρρωτικούς ασθενείς HBV ή HCV αιτιολογίας. Οριακής σημαντικότητας είναι η ελάττωση της ρήξης αντιρρόπησης σε κίρρωτικούς ασθενείς αλκοολικής αιτιολογίας.

### **Σχόλιο άρθρου:**

Στο άρθρο τους στο τρέχον τεύχος του *Hepatology*, οι Chang et al. επιχειρούν να εκτιμήσουν την επίδραση της λήψης στατινών στον κίνδυνο ρήξης αντιρρόπησης, θανάτου και ανάπτυξης ΗΚΚ σε κίρρωτικούς ασθενείς HBV-, HCV-, και αλκοολικής αιτιολογίας. Η αναδρομική τους μελέτη, βασισμένη στη βάση δεδομένων της Taiwan National Health Insurance, ανέδειξε ότι η χρήση στατινών συσχετίστηκε με στατιστικά σημαντική ελάττωση του κινδύνου ρήξης αντιρρόπησης (ΣΚ, 0.39) θανάτου (ΣΚ, 0.46) και ανάπτυξης ΗΚΚ (ΣΚ, 0.52) στο συνολικό πληθυσμό των κίρρωτικών ασθενών. Η υποανάλυση βάσει της αιτιολογίας της κίρρωσης ανέδειξε σημαντικά ελαττωμένο κίνδυνο ρήξης αντιρρόπησης στους HBV και HCV κίρρωτικούς ασθενείς που λάμβαναν στατίνη και τάση μείωσης του κινδύνου στην ομάδα των κίρρωτικών αλκοολικής αιτιολογίας. Αντιθέτως, η υποανάλυση δεν ανέδειξε ελάττωση της θνησιμότητας και του κινδύνου ανάπτυξης ΗΚΚ με τη λήψη στατίνης, στις υποομάδες βάσει της αιτιολογίας της ηπατοπάθειας, πιθανώς λόγω του χαμηλού αριθμού ασθενών/γεγονότων σε κάθε υποομάδα.

Όπως σημειώνουν, οι Tsochatzis & Bosch στο editorial του τρέχοντος τεύχους, η παρούσα μελέτη εμφανίζει μια σειρά από αδυναμίες, όπως είναι η απουσία κίρρωτικών ασθενών άλλης αιτιολογίας, η απουσία εργαστηριακών παραμέτρων (και η αδυναμία επομένως εκτίμησης των MELD και Child-Pugh scores των ασθενών), η ύπαρξη συστημικού σφάλματος ως προς το χρόνο διάγνωσης του ΗΚΚ (lead-time bias), και το χαμηλό κατώφλι ορισμού της χρήσης στατίνης [cumulative defined daily dose (cDDD) >28]. Από την άλλη μεριά, η χρησιμοποίηση αξιόπιστης βάσης δεδομένων του γενικού πληθυσμού μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο συστηματικών σφαλμάτων επιλογής (selection bias). Επίσης, η αντιστοίχιση των ομάδων ασθενών με τη χρήση δεικτών ροπής (propensity scores) ήταν ισχυρή, ενώ η προϋπόθεση ύπαρξης μη αιμορραγούντων κισών κατά την αρχική εκτίμηση εξασφάλισε την παρουσία κλινικά σημαντικά πυλαίας υπέρτασης.

Η παρούσα μελέτη προσθέτει δεδομένα σε προηγούμενες μελέτες που είχαν επίσης αναδείξει τα δυνητικά ευεργετικά οφέλη της χρήσης στατινών σε κίρρωτικούς ασθενείς. Σε μεγάλες μελέτες, η χρήση στατινών ήταν προστατευτική ως προς της εξέλιξη της ηπατικής ίνωσης σε ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος<sup>1</sup>, ενώ σχετίστηκε με σχεδόν 50% ελάττωση του κινδύνου ανάπτυξης κίρρωσης σε ασθενείς με HCV<sup>2</sup> και HBV λοίμωξη<sup>3</sup>. Σε άλλη μελέτη 40512 HCV ασθενών με αντιρροπούμενη κίρρωση, η λήψη στατίνης σχετίστηκε με 40% ελάττωση του κινδύνου ρήξης αντιρρόπησης και θανάτου<sup>4</sup>. Σημειώνεται μάλιστα, από τους Tsochatzis & Bosch, ότι η επίδραση αυτή των στατινών είναι χαρακτηριστικό της κατηγορίας και δεν αφορά συγκεκριμένη. Τα πολλά υποσχόμενα ωστόσο αυτά δεδομένα χρήζουν και επιβεβαίωσης με προοπτικές τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες (Randomized clinical trials- RCTs).

Υπάρχουν μέχρι τώρα δεδομένα από 2 προοπτικές RCTs για τη χρήση στατίνης στην κίρρωση. Στην πρώτη μελέτη 59 ασθενών, η λήψη σιμβαστατίνης για 1 μήνα οδήγησε σε ελάττωση της πυλαίας πίεσης κατά 8.3%, ενώ οδήγησε σε σημαντική βελτίωση των λειτουργικών ηπατικών δοκιμασιών.<sup>5</sup> Στη 2<sup>η</sup> RCT 158 ασθενών με μη αντιρροπούμενη κίρρωση λόγω κίρρωσης, η προσθήκη σιμβαστατίνης στη συνήθη θεραπεία οδήγησε σε ελάττωση της συνολικής θνησιμότητας των κίρρωτικών ασθενών σταδίου A και B κατά Child-Pugh.<sup>6</sup> Αντιθέτως, δεν παρατηρήθηκε όφελος στην ομάδα των Child-Pugh C κίρρωτικών, όπου επιπροσθέτως αναφέρθηκαν δυο περιπτώσεις ραβδομυόλυσης, γεγονός που θέτει ζητήματα ασφάλειας στη χρήση στατίνης σε ασθενείς με προχωρημένη κίρρωση.

Επομένως, όπως σημειώνουν οι Tsochatzis & Bosch, τα δεδομένα της παρούσας μελέτης, καθώς και το πλήθος δεδομένων από προηγούμενες μελέτες, δικαιολογούν την οργάνωση μιας φάσης 3 RCT μελέτης, η οποία θα μελετήσει την επίδραση της λήψης στατίνης από Child-Pugh A & B κίρρωτικούς στον κίνδυνο ρήξης αντιρρόπησης και θανάτου.

#### **Πρόσθετη Βιβλιογραφία:**

1) Dongiovanni P, Petta S, Mannisto V, Mancina RM, Pipitone R, Karja V, et al. Statin use and non-alcoholic steatohepatitis in at risk individuals. J Hepatol 2015;63:705 -

712.

2) Yang YH, Chen WC, Tsan YT, Chen MJ, Shih WT, Tsai YH, et al. Statin use and the risk of cirrhosis development in patients with hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2015;63: 1111-1117.

3) Huang YW, Lee CL, Yang SS, Fu SC, Chen YY, Wang TC, et al. Statins reduce the risk of cirrhosis and its decompensation in chronic hepatitis B patients: a nationwide cohort study. *Am J Gastroenterol* 2016;111:976-985.

4) Mohanty A, Tate JP, Garcia-Tsao G. Statins are associated with a decreased risk of decompensation and death in veterans with hepatitis C–related compensated cirrhosis. *Gastroenterology* 2016;150:430-440.

5) Abraldes JG, Albillos A, Banares R, Turnes J, Gonzalez R, Garcia-Pagan JC, et al. Simvastatin lowers portal pressure in patients with cirrhosis and portal hypertension: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2009;136:1651-1658.

6) Abraldes JG, Villanueva C, Aracil C, Turnes J, Hernandez- Guerra M, Genesca J, et al. Addition of simvastatin to standard therapy for the prevention of variceal rebleeding does not reduce rebleeding but increases survival in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2016;150:1160-1170.

**Links:**

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.29172/full>

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.29277/full>

**Αστέριος Ι. Σαΐτης**

**Παθολόγος**

**Υποψήφιος Διδάκτωρ**

**Παθολογική Κλινική & Ομώνυμο Ερευνητικό Εργαστήριο**

**Πανεπιστημίου Θεσσαλίας**