

Treatment of hepatitis C virus infection in patients with cirrhosis and predictive value of model for end-stage liver disease: Analysis of data from the Hepa-C registry

C-F Carrillo, S. Lens, E. Llop, J.-M. Pascasio, J. Crespo, J. Arenas, I. Fernández, C. Baliellas, J.-A. Carrión, M. de la Mata, M. Buti, L. Castells, A. Albillos, M. Romero, J. Turnes, C. Pons, J.-M. Moreno-Planas, J.-J. Moreno-Palomares, C.-F. Fernández-Rodríguez, J. García-Samaniego, M. Prieto, M.-F. Bermejo, J. Salmerón, E. Badia, M. Salcedo, J.-I. Herrero, R. Granados, M. Blé, Z. Mariño, J.-L. Calleja

Hepatology 2017; 65:1810–1822

Τα απευθείας δρώντα αντιικά φάρμακα (direct acting antivirals, DAAs) είναι πολύ αποτελεσματικά και καλά ανεκτά σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C, συμπεριλαμβανομένου και εκείνων με αντιρροπούμενη κίρρωση. Παρόλο αυτά, τα στοιχεία σε ασθενείς με προχωρημένη ηπατική νόσο είναι περιορισμένα.

Η παρούσα μελέτη είναι μία αναδρομική, μη-παραεμβατική, πολυκεντρική μελέτη σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C από την ισπανική βάση δεδομένων με στόχο να ερευνηθεί την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των θεραπευτικών σχημάτων χωρίς ιντερφερόνη σε ασθενείς με προχωρημένη ηπατική νόσο, συμπεριλαμβανομένων ασθενών με μη-αντιρροπούμενη κίρρωση. Στηρίχθηκε σε δεδομένα από την καθημερινή κλινική πρακτική με όλα τα εγκεκριμένα φάρμακα. Ασθενείς που μεταμοσχεύτηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή μεταμοσχεύτηκαν εντός 12 εβδομάδων από την ολοκλήρωση της θεραπείας δεν συμπεριελήφθησαν στη μελέτη.

Μεταξύ των 843 κίρρωτικών ασθενών (Child-Turcotte-Pugh [CTP] στάδιο A, n = 564; CTP στάδιο B/C, n = 175), το 90% πέτυχε SVR12. Σημαντικές διαφορές στο SVR12 και στις υποτροπές παρατηρήθηκαν μεταξύ των ασθενών CTP-A και CTP-B/C (94% έναντι 78% και 4% έναντι 14%, αντίστοιχα, p<0.001).

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (ΣΑΕ) ήταν πιο συχνές σε ασθενείς CTP-B/C έναντι CTP-A (50% έναντι 12%, αντίστοιχα, p<0.001), με πιο συχνή τη ρήξη της αντιρρόπησης (7% συνολικά). Το ποσοστό θανάτου κατά τη διάρκεια της μελέτης ήταν 16/483 (2%), σημαντικά υψηλότερο σε ασθενείς CTP-B/C συγκριτικά με τους CTP-A (6.4% έναντι 0.9%, p<0.001), με το MELD score (όριο το 18) να αποτελεί το καλύτερο προγνωστικό δείκτη επιβίωσης.

Συμπερασματικά, ασθενείς με ρήξη της αντιρρόπησης που λαμβάνουν αγωγή με DAAs έχουν χαμηλότερα ποσοστά ανταπόκρισης και περισσότερες ΣΑΕ. Σε αυτή την ομάδα των ασθενών, το MELD score ≥18 μπορεί να βοηθήσει τους κλινικούς ιατρούς να προσδιορίσουν τους ασθενείς με υψηλότερο κίνδυνο επιπλοκών, ώστε να εξατομικεύσουν τις θεραπευτικές επιλογές.

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.29097/full>

Editorial: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.29175/full>

Σχόλιο: Παρόλο που τα DAAs έχουν φέρει πραγματική επανάσταση στη θεραπεία της ηπατίτιδας C, η χρήση τους σε ασθενείς με ρήξη της αντιρρόπησης αποτελεί σημείο έντονης έρευνας και ειδικότερα σε ασθενείς που είναι υποψήφιοι για λήψη μοσχεύματος. Υπάρχουν πολλά δυνητικά οφέλη από τη θεραπεία σε αυτή την ομάδα των ασθενών, όπως η επιμήκυνση της επιβίωσης στη λίστα αναμονής, η έξοδος από τη λίστα μεταμόσχευσης, η εξαφάνιση της πιθανότητας επαναμόλυνσης του μοσχεύματος και η αύξηση της επιβίωσης μετά την ηπατική μεταμόσχευση. Από την άλλη πλευρά όμως υπάρχει ο κίνδυνος της καθυστέρησης της μεταμόσχευσης και της επιλογής ανθεκτικών στελεχών εφόσον δεν

επιτευχθεί SVR. Η παραπάνω εργασία δείχνει ότι η βαρύτητα της ηπατικής νόσου είναι σημαντική στην ανίχνευση ασθενών που θα ωφεληθούν πραγματικά από την επίτευξη SVR, αλλά και επιπλέον ασθενών που έχουν μειωμένη πιθανότητα ανταπόκρισης και υψηλό κίνδυνο για ανεπιθύμητες ενέργειες. Σύμφωνα και με άλλες μελέτες η μείωση στα ποσοστά SVR που παρατηρείται σε ασθενείς με προχωρημένη ηπατική νόσο μπορεί να οφείλεται στην αυξημένη πίεση στην πυλαία που επηρεάζει ενδεχομένως την πρόσληψη και το μεταβολισμό των φαρμάκων από τα ηπατοκύτταρα, την επηρεασμένη λειτουργία του ανοσοποιητικού και τη μειωμένη συμμόρφωση των ασθενών λόγω των συχνότερων παρενεργειών. Ένα σημείο που χρήζει σχολιασμού είναι ότι στη συγκεκριμένη μελέτη χρησιμοποιήθηκε μεγάλο ποσοστό ασθενών που έλαβαν *simeprevir* (45%), γεγονός που μπορεί να αύξησε το ποσοστό των παρενεργειών.

Είναι σαφές ότι τα DAAs έχουν φέρει επανάσταση στην αντιμετώπιση ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C, αλλά είναι πολύ πιθανό σε ασθενείς με προχωρημένη ηπατική νόσο να υπάρχει ένα σημείο χωρίς επιστροφή πέρα από το οποίο ενδεχομένως να μην προσφέρουν πραγματικό όφελος. Στην παρούσα μελέτη, φάνηκε ότι το MELD score ≥ 18 να ήταν προγνωστικός δείκτης θανάτου με ειδικότητα 97%. Παρόλο που θεραπείες με *simeprevir* δε συνιστώνται πλέον σε ασθενείς με μη-αντιρροπούμενη κίρρωση, τα δεδομένα από την παρούσα μελέτη είναι πολύ σημαντικά για την εκτίμηση της πραγματικής αποτελεσματικότητας και ασφάλειας των DAAs στην καθημερινή κλινική πρακτική και ιδίως σε ασθενείς με προχωρημένη ηπατική νόσο. Επιπλέον, από την μελέτη αυτή προκύπτει η σημασία της τήρησης εθνικών βάσεων δεδομένων.

Νικόλαος Κ. Γατσέλης

Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας
Παθολογική Κλινική & Ομώνυμο Ερευνητικό Εργαστήριο
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας