

Improvement of liver function parameters in advanced HCV-associated liver cirrhosis by IFN-free antiviral therapies

K. Deterding, C. Heiner zu Siederdissen, K. Port, P. Solbach, L. Sollik, J. Kirschner, C. Mix, J. Cornberg, D. Worzala, H. Mix, M. P. Manns, M. Cornberg^a & H. Wedemeyer^a.

Aliment Pharmacol Therap 2015;42:889-901

Τα νεότερα, αμέσως δρώντα αντιικά φάρμακα (direct acting antivirals, DAAs) έναντι του ιού της ηπατίτιδας C (hepatitis C virus, HCV) στερούνται σοβαρών παρενεργειών και γι αυτό μπορούν να χρησιμοποιηθούν και σε ασθενείς με προχωρημένη ηπατική νόσο. Μέχρι τώρα δεν έχει γίνει σαφές αν η κάθαρση του HCV σε αυτούς τους ασθενείς μπορεί ταυτόχρονα να οδηγήσει και σε σημαντική βελτίωση της ηπατικής τους λειτουργίας. Η παρούσα μελέτη προσπάθησε να απαντήσει σε δύο συχνά κλινικά ερωτήματα. Πρώτο, κατά πόσο η επιτυχής θεραπεία με DAAs μπορεί να οδηγήσει σε βελτίωση της ηπατικής λειτουργίας των κίρρωτικών ασθενών και πιθανώς να συντελέσει στην έξοδό τους από τη λίστα για μεταμόσχευση ήπατος και δεύτερο, κατά πόσο η ενεργοποίηση του HCV μετά από ανεπιτυχή θεραπεία με DAAs μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή κλινική επιδείνωση, ιδιαιτέρως ασθενών σταδίου B και C κατά Child-Pugh.

Πρόκειται για μια προοπτική μελέτη παρακολούθησης, που διεξήχθη σε ένα κέντρο της Γερμανίας. Συμπεριλήφθηκαν 80 συνεχόμενοι κίρρωτικοί ασθενείς (43% σταδίου B ή C κατά Child-Pugh) στο διάστημα Ιανουαρίου-Ιουλίου 2014. Στους ασθενείς χορηγήθηκαν τα ακόλουθα σχήματα: sofosbuvir+ribavirin (n=56), sofosbuvir+simeprexvir±ribavirin (n=15), sofosbuvir+daclatasvir±ribavirin (n=9). Όλοι οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία διάρκειας 24 εβδομάδων, εκτός από εκείνους που είχαν λοίμωξη με το γονότυπο 2, που έλαβαν θεραπεία 12 εβδομάδων. Η κατανομή των γονοτύπων ήταν: γον. 1: 63%, γον. 2: 5%, γον. 3: 30%, γον. 4: 2%. Όλοι οι ασθενείς είχαν κίρρωση και 43% αυτών ανήκαν σε στάδιο B ή C κατά Child-Pugh. Το 1/3 των ασθενών είχαν ασκίτη κατά την έναρξη της αγωγής. Δύο ασθενείς διέκοψαν πρόωρα τη θεραπεία τους (1 λόγω κίρρωσης και 1 για μη ιατρικούς λόγους). Επιπλέον, 2 ασθενείς απεβίωσαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας (1 λόγω οξείας νεφρικής βλάβης και 1 λόγω κίρρωσης). Δύο επιπλέον ασθενείς δεν προσήλθαν για επανεξέταση μετά το τέλος της αγωγής τους και 1 μεταμοσχεύθηκε (λόγω ηπατοκυτταρικού Ca) μετά από 12 εβδομάδες αγωγής. Οι υπόλοιποι ασθενείς ολοκλήρωσαν τη θεραπεία τους. Ελάττωση της δόσης της ριμπαβιρίνης έγινε σε 6 ασθενείς, ενώ 5 ασθενείς

ανέπτυξαν ηπατοκυτταρικό Ca κατά τη διάρκεια της αγωγής τους. Το συνολικό ποσοστό SVR12 ήταν 63% σε ανάλυση "intention-to-treat". Τα ποσοστά SVR ανά θεραπεία ήταν: sofosbuvir+ribavirin 46%, 75%, 50% και 50% για ασθενείς με γονότυπο 1 (n=28), 2 (n=4), 3 (n=22) και 4 (n=2), αντίστοιχα, sofosbuvir+simeprevir±ribavirin 93% (n=15, όλοι με γονότυπο 1) και sofosbuvir+daclatasvir±ribavirin 100% (n=6 με γονότυπο 1 και 2 με γονότυπο 3).

Οι αμινοτρανσφεράσες ομαλοποιήθηκαν στην πλειοψηφία των ασθενών, ενώ η κρεατινίνη επιδεινώθηκε σημαντικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας, αλλά έμεινε σταθερή μέχρι το τέλος της παρακολούθησης. Η λευκωματίνη και ο χρόνος προθρομβίνης βελτιώθηκαν σημαντικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας και παρέμειναν έτσι μέχρι το τέλος της παρακολούθησης. Η χολερυθρίνη, όπως και η αιμοσφαιρίνη, επιδεινώθηκαν κατά τις πρώτες 12 εβδομάδες της θεραπείας (πιθανώς λόγω της δράσης της ριμπαβιρίνης, καθώς οι περισσότεροι ασθενείς είχαν λάβει ριμπαβιρίνη), αλλά βελτιώθηκαν σημαντικά στο τέλος της παρακολούθησης. Η τιμή των αιμοπεταλίων αυξήθηκε σημαντικά κατά τη θεραπεία και παρέμεινε έτσι μέχρι το τέλος της παρακολούθησης. Ασκίτης ανιχνεύθηκε σε σημαντικά μικρότερο ποσοστό στο τέλος της παρακολούθησης. Παρατηρήθηκε συνεχής βελτίωση της ταξινόμησης των ασθενών κατά Child-Pugh κατά τη διάρκεια της θεραπείας σε σημείο που κανένας ασθενής δεν είχε κίρρωση σταδίου C στο τέλος της παρακολούθησης. Επίσης, 44% των ασθενών εμφάνισαν βελτίωση του MELD score τους (μέγιστη διαφορά κατά 7 πόντους) στο τέλος της παρακολούθησης σε σχέση με την έναρξη της θεραπείας, ενώ 15% εμφάνισαν επιδείνωση. Ενδιαφέρον είναι το γεγονός ότι 2/3 ασθενείς με κίρρωση σταδίου B ή C και επιδείνωση του MELD score πέτυχαν SVR. 2 ασθενείς παρουσίασαν μείζων βιοχημική υποτροπή (ALT > 5 ΑΦΤ) μετά την εμφάνιση της ιολογικής υποτροπής τους. Μόνο 3 ασθενείς με ιολογική υποτροπή πάντως παρουσίασαν επιδείνωση του σταδίου κίρρωσης (όλοι είχαν στάδιο B κατά την έναρξη της αγωγής). Τέλος, δεν κατεγράφη διαφορά στα MELD scores μεταξύ των ασθενών με ιολογική απάντηση και αυτών με υποτροπή.

Στην προοπτική αυτή μελέτη παρακολούθησης, κατεδείχθη ότι η επιτυχής θεραπεία κίρρωτικών ασθενών με DAAs οδηγεί σε βελτίωση της ηπατικής λειτουργίας στην πλειοψηφία των ασθενών. Μολονότι κάποιοι ασθενείς εμφάνισαν επιδείνωση της ηπατικής τους λειτουργίας -ανεξάρτητα από την κάθαρση ή μη του ιού- σπάνια παρατηρήθηκε σημαντική κλινική επιδείνωση. Η μελέτη είναι σημαντική γιατί απαντά στο ζέον κλινικό ερώτημα της πορείας των ασθενών με προχωρημένη ηπατοπάθεια λόγω HCV λοίμωξης.

Μανόλης Κ. Σινάκος