

Evolution of eGFR in chronic HCV patients receiving sofosbuvir-based or sofosbuvir-free direct acting antivirals

Chen-Hua Liu, Mei-Hsuan Lee, Jou-Wei Lin, Chun-Jen Liu, Tung-Hung Su, TaiChung Tseng, Pei-Jer Chen, Ding-Shinn Chen, Jia-Horng Kao

Περίληψη

Εισαγωγή/Σκοπός: Δεδομένα που αφορούν στη νεφροτοξικότητα του sofosbuvir εξακολουθούν να είναι αντικρουόμενα. Συγκρίναμε τις αλλαγές στον εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (eGFR) σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C υπό αγωγή με σχήματα με απευθείας δρώντα αντικά (DAAs), που περιελάμβαναν sofosbuvir ή και όχι.

Μέθοδοι: Από τον Φεβρουάριο του 2015 μέχρι τον Ιούλιο του 2018 εντάχθηκαν στη μελέτη, με βάση το National Taiwan University Hospital, 481 ασθενείς με HCV λοίμωξη και ρυθμό σπειραματικής διήθησης ≥ 30 mL/min/1.73m². Από αυτούς, 308 ήταν υπό αγωγή με θεραπευτικό σχήμα που περιλάμβανε sofosbuvir για 12 εβδομάδες και οι υπόλοιποι υπό DAAs αλλά χωρίς sofosbuvir για το ίδιο χρονικό διάστημα. Ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης εκτιμήθηκε στην αρχή μέχρι και την 24^η εβδομάδα από την έναρξη θεραπείας βάσει της CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) εξίσωσης. Οι μεταβολές στο ρυθμό σπειραματικής διήθησης μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών συγκρίθηκαν με γραμμικά μικτά μοντέλα (generalized linear mixed-effects model, GLMM), τα οποία έλαβαν υπόψιν παράγοντες που μπορεί να επηρεάζουν την eGFR.

Αποτελέσματα: Οι ασθενείς υπό θεραπεία με DAAs που περιελάμβαναν sofosbuvir παρουσίασαν σημαντική μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης στο διάστημα που ελάμβαναν θεραπεία (μέσος ρυθμός μεταβολής: -1.24 mL/min/1.73m²/μήνα [95% CI: -1.35 έως -1.13]; $p < 0.001$) και σημαντική βελτίωση μετά τη διακοπή θεραπείας (μέσος ρυθμός μεταβολής: 0.14 mL/min/1.73m²/μήνα [95% CI: 0.08 έως 0.21]; $p = 0.004$) σε σχέση με ασθενείς που ελάμβαναν σχήματα νουκλεοσιδικών αναλόγων χωρίς sofosbuvir. Η πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξε ότι η ηλικία (μέσος ρυθμός μεταβολής ανά έτος ηλικίας: -0.05 mL/min/1.73m²/month [95% CI: -0.05 έως -0.04]; $p < 0.001$), η θεραπεία με DAAs που περιλαμβάνουν sofosbuvir (μέσος ρυθμός μεταβολής: -0.33 mL/min/1.73m²/μήνα [95% CI: -0.49 έως -0.17]; $p < 0.001$), και το στάδιο χρόνιας νεφρικής νόσου (μέσος ρυθμός μεταβολής: -1.44 mL/min/1.73m²/μήνα [95% CI: -1.58 έως -1.30] και -3.59 mL/min/1.73m²/μήνα [95% CI:

-3.88 to -3.30] για σταδίου 3 και 2 vs. σταδίου 1; $p < 0.001$) επηρέασαν ανεξαρτητα τις μεταβολές του ρυθμού σπειραματικής διήθησης από την αρχή μέχρι την 24^η εβδομάδα.

Συμπεράσματα: Ασθενείς υπό αγωγή με DAAs που περιλαμβάνουν sofosbunivir έχουν αυξημένο ρυθμό επιδείνωσης του eGFR υπό θεραπεία και βελτίωση αυτού με τη διακοπή της θεραπείας. Η αυξανόμενη ηλικία, η θεραπεία με DAAs με sofosbunivir και τα πιο προχωρημένα στάδια χρόνιας νεφρικής νόσου επηρεάζουν ανεξάρτητα τη μείωση του eGFR σε ασθενείς με ηπατίτιδα C υπό DAAs.

Σύνοψη

Προηγούμενες μελέτες αφορούσαν σε ασθενείς με ετερογενές υπόβαθρο και διαφορετική διάρκεια θεραπείας, γεγονός που πιθανόν να περιέπλεκε την ανάλυση νεφροτοξικότητας του Sofosbunivir. Σε αυτή τη μελέτη, όμως, εξαιρέθηκαν ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση και εκείνοι με χρόνια νεφρική νόσο σταδίου 4 ή 5 καθώς μπορεί να επηρέαζε την απόφαση του εκάστοτε θεράποντος ιατρού στην επιλογή σχήματος θεραπείας με DAAs. Επιπλέον, εξαιρέθηκαν ασθενείς με HBV ή HIV συλλοίμωξη ή μεταμοσχευμένοι, εφόσον η αντική αγωγή στην πρώτη περίπτωση και η ανοσοκατασταλτική αγωγή στη δεύτερη έχουν επίσης νεφροτοξική δράση.

Τα συμπεράσματα της συγκεκριμένης μελέτης συμφωνούν με προηγούμενες μελέτες σε ασθενείς που ελάμβαναν DAAs σχήματα με sofosbunivir, στο γεγονός ότι τα μέσα επίπεδα του ρυθμού σπειραματικής διήθησης ήταν συγκρίσιμα στην αρχή, στη 12^η εβδομάδα θεραπείας και στην 24^η εβδομάδα από την έναρξη θεραπείας.

Αξίζει να σημειώσουμε ότι τα επίπεδα του ρυθμού σπειραματικής διήθησης τη 12^η και 24^η εβδομάδα έτειναν να είναι υψηλότερα από την αρχή, ανεξαρτήτως θεραπευτικού σχήματος. Αυτό μπορεί να εξηγηθεί ως αποτέλεσμα εξάλειψης του ιού σε ποσοστό μεγαλύτερο από το 98% των ασθενών. Οι υποκείμενοι μηχανισμοί νεφροτοξικότητας παραμένουν όμως άγνωστοι. Πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν ότι η λήψη sofosbunivir σχετίζεται με δοσοεξαρτώμενη διαμεσο-σωληναριακή νεφρίτιδα. Επίσης, το sofosbunivir αναστέλλει μη ομοιοπολικά (μη αντιστρεπτά) την ηπατική, νεφρική και εντερική καρβοξυλεστεράση-2 (CES-2), και μπορεί να ενισχύσει τη δράση άλλων συγχωρηγούμενων νεφροτοξικών φαρμάκων που μοιράζονται τον ίδιο υποδοχέα. Περαιτέρω μελέτες είναι βέβαια απαραίτητες για να εξηγηθεί η σχέση sofosbunivir και νεφροτοξικότητας.

Η μελέτη επιβεβαίωσε ότι γνωστοί παράγοντες κινδύνου, όπως η αυξανόμενη ηλικία, ο σακχαρώδης διαβήτης, η αρτηριακή υπέρταση και το αρχικό στάδιο χρόνιας νεφρικής νόσου σχετίζονται με τη μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης. Ωστόσο, ο σακχαρώδης διαβήτης και η υπέρταση δεν ήταν σημαντικοί παράγοντες στην πολυπαραγοντική ανάλυση κι αυτό εξηγείται από τη στενή συσχέτισή τους με το στάδιο χρόνιας νεφρικής νόσου. Όταν ελήφθη υπόψιν το αρχικό στάδιο χρόνιας νεφρικής νόσου, βρέθηκε ότι ο μέσος ρυθμός μεταβολής του ρυθμού σπειραματικής διήθησης ανά έτος ηλικίας ήταν σημαντικά διαφορετικός σε ασθενείς με αρχικό στάδιο 1 ή 2, παρά με στάδιο 3. Αυτό το εύρημα υποδηλώνει ότι η βελτίωση του eGFR έπειτα από καταστολή του ιού της ηπατίτιδας C με αγωγή που δεν περιλαμβάνει sofosbuvir τείνει να είναι μη σημαντική σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο σταδίου 3, όπου υπάρχει ήδη εκτεταμένη σπειραματοσκλήρυνση και διαμεσοσωληναριακή ίνωση. Όταν συγκρίθηκαν, πάλι, διαφορές στον eGFR κατά τη διάρκεια και μετά το τέλος της θεραπείας, το ποσοστό της επιδείνωσης ήταν υψηλότερο σε ασθενείς υπό sofosbuvir παρά σε εκείνους χωρίς sofosbuvir. Επομένως, ο εκάστοτε θεράπων ιατρός θα πρέπει να επιλέγει την κατάλληλη αγωγή σε ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας με πιο σοβαρό βαθμό χρόνιας νεφρικής νόσου ώστε να ελαχιστοποιήσει τον κίνδυνο περαιτέρω επιδείνωσης.

Στους περιορισμούς της μελέτης μπορούμε να σημειώσουμε το γεγονός ότι δε συνεκτιμήθηκε το επίπεδο ρύθμισης σακχαρώδους διαβήτη και υπέρτασης, καθώς και πιθανός βαθμός αφυδάτωσης των ασθενών. Επίσης, δε μετρήθηκαν τα επίπεδα cystatin C, που θεωρείται καλύτερος δείκτης νεφρικής λειτουργίας από τις συμβατικές εξισώσεις που βασίζονται στην τιμή κρεατινίνης. Τέλος, δεν έγινε μικροσκοπική εξέταση ούρων σε ασθενείς με σημαντική μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης προς εκτίμηση του αιτίου/μηχανισμού νεφρικής βλάβης.

Link άρθρου: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(19\)30701-9/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(19)30701-9/fulltext)

Ευαγγελία Κουτλή

Παθολόγος

Research fellow in Hepatology, Royal Free Hospital, London