

Βαριά Γαλακτική Οξέωση κατά τη Διάρκεια Θεραπείας της Χρόνιας Ηπατίτιδας Β με Εντεκαβίρη σε ασθενείς με διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας.

Lange CM, Bojunga J, Hofmann WP, et al. Severe lactic acidosis during treatment of chronic hepatitis B with entecavir in patients with impaired liver function. Hepatology 2009;50:2001-2006.

Στο τεύχος Δεκεμβρίου 2009, του περιοδικού Hepatology ο Lange CM και συν. περιέγραψαν την ανάπτυξη βαριάς γαλακτικής οξέωσης σε ασθενείς με προχωρημένη ηπατική νόσο σε έδαφος χρόνιας ηπατίτιδας Β και διαταγμένης ηπατικής λειτουργίας, υπό θεραπεία με εντεκαβίρη, με αποτέλεσμα τον θάνατο ενός εξ' αυτών.

Η Εντεκαβίρη είναι ένας ισχυρός νουκλεοσιδικός αναστολέας της πολυμεράσης του ιού της ηπατίτιδας Β με μεγάλη αποτελεσματικότητα και υψηλό γενετικό φραγμό για ανάπτυξη αντοχής. Παρά την έγκριση κυκλοφορίας του φαρμάκου το 2006, η γνώση των ανεπιθύμητων ενεργειών του σε ασθενείς με προχωρημένη ηπατική νόσο και διαταγμένη ηπατική λειτουργία είναι ακόμη σημαντικά περιορισμένη. Περιγράφονται οι περιπτώσεις 16 ασθενών με κίρρωση ήπατος και χρόνια ηπατίτιδα Β που έλαβαν θεραπεία με εντεκαβίρη. Πέντε από αυτούς ανέπτυξαν γαλακτική οξέωση κατά την διάρκεια της. Όλοι οι ασθενείς που ανέπτυξαν γαλακτική οξέωση είχαν σημαντικά επηρεασμένη την ηπατική τους λειτουργία (Μοντέλο για τελικού σταδίου ηπατική νόσο (MELD), βαθμολογία ≥ 20). Γαλακτική οξέωση (γαλακτικό 26-200 mg/dL, pH 7,02-7,40, έλλειμμα βάσεως - 5mmol/L έως ~ 18 mmol/L) διαπιστώθηκε μεταξύ της 4 και 240 ημέρας από την έναρξη της θεραπείας. Η γαλακτική οξέωση ήταν θανατηφόρα σε έναν ασθενή αλλά υφέθηκε στις άλλες περιπτώσεις μετά την απόσυρση της εντεκαβίρης. Κατά την διάρκεια της δεν παρατηρήθηκε αύξηση της συγκέντρωσης του γαλακτικού στους άλλους 11 ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β και κίρρωση που είχαν βαθμολογία κατά MELD κάτω από 18. Η βαθμολογία κατά MELD συσχετίστηκε με την ανάπτυξη γαλακτικής οξέωσης ($P < 0,005$), όπως επίσης οι επιμέρους μεταβλητές, χολερυθρίνη, INR και κρεατινίνη. Αντιθέτως, η ταξινόμηση κατά Child-Pugh δεν συσχετίστηκε με

την ανάπτυξη γαλακτικής οξέωσης. Τα δεδομένα της μελέτης καταδεικνύουν ότι η εντεκαβίρη θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας.

Σγόλιο

Η εντεκαβίρη είναι ισχυρός νουκλεοσιδικός αναστολέας της πολυμεράσης του HBV που έλαβε έγκριση για την θεραπεία τόσο των HBeAg θετικών όσο και των HBeAg αρνητικών ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Β. Δεμένου του αποκλεισμού των ασθενών με προχωρημένη ηπατική νόσο από τις βασικές κλινικές μελέτες έγκρισης της εντεκαβίρης και της τενοφοβίρης το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών αυτών των φαρμάκων στους ασθενείς με σοβαρά επηρεασμένη ηπατική λειτουργία δεν είναι ακόμη γνωστό σε όλο του το φάσμα.

Σε μεγάλες κλινικές μελέτες που συμπεριέλαβαν ασθενείς με αντιροπούμενη ηπατική νόσο, η θεραπεία με εντεκαβίρη συσχετίστηκε μόνο με μέτριας βαρύτητας ανεπιθύμητες ενέργειες όπως κεφαλαλγία, διάρροια, άπνια ή αρθραλγία. Στην δημοσίευση αυτή περιγράφεται σειρά ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Β και επηρεασμένη ηπατική λειτουργία που ανέπτυξαν γαλακτική οξέωση κατά την διάρκεια θεραπείας με εντεκαβίρη.

Μιτοχονδριακή τοξικότητα, σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β, παρατηρήθηκε σε ποικίλη έκταση κατά την θεραπείας με λαμβουδίνη (σύνδρομο Fanconi, μυοπάθεια, ραβδομύλυση), με τελπιβουδίνη ή κλεβουδίνη (μυοπάθεια) και κατά την διάρκεια συνδυασμένης αγωγής με εντεκαβίρη και αδεφοβίρη. Μάλιστα, προσφάτως περιγράφηκε περίπτωση θανατηφόρου γαλακτικής οξέωσης σε ασθενή με ιική αντοχή στην αδεφοβίρη που ελάμβανε συνδυασμένη αγωγή αδεφοβίρης και εντεκαβίρης.

Στην παρούσα μελέτη η πιθανότητα ανάπτυξης γαλακτικής οξέωσης συσχετίστηκε στενά με βαθμολογία κατά MELD [$3,8 \times \log(e)$ (χολερυθρίνης mg/dL) + $11,2 \times \log(e)$ (INR) + (κρεατινίνη mg/dL)] υψηλότερη από 18, αλλά εμφάνισε ασθενή συσχέτιση με τη σταδιοποίηση κατά Child-Pugh. Επιπροσθέτως, η πλειονότητα των ασθενών που ανέπτυξε την ανεπιθύμητη ενέργεια, είχε επηρεασμένη την κάθαρση κρεατινίνης προ της εμφάνισης της οξέωσης.

Συμπερασματικά οι ανεπιθύμητες ενέργειες της εντεκαβίρης διαφοροποιούνται σημαντικά όταν συνυπάρχει επηρεασμένη νεφρική και ηπατική λειτουργία γεγονός που θα πρέπει να λαμβάνεται πάντοτε υπ' όψη από τον κλινικό Ηπατολόγο.

Βασίλειος Α. Σεβαστιανός

*Επιμελητής Β', Δ' Παθολογικού Τμήματος, Γενικό Νοσοκομείο «Ο
Ευαγγελισμός», Αθήνα*