

A risk for Hepatocellular Carcinoma persists long-term after sustained virologic response in patients with Hepatitis C-associated liver cirrhosis

Soo Aleman, Nogol Rahbin, Ola Weiland, Loa Davidsdottir, Magnus Hedenstierna, Nina Rose, Hans Verbaan, Per Stal, Tony Carlsson, Hans Norrgren, Anders Ekblom, Fredrik Granath and Rolf Hultcrantz
CID 2013;57; 230-236

Hintergrund

- Leber-Karzinome: zweithäufigste Todesursache durch Karzinome weltweit, sechsthäufigste ausserhalb von Entwicklungsländern
- je nach lokaler Hepatitis C-Prävalenz ist diese für 13-66% der hepatocellulären Karzinome (HCC) verantwortlich
- Hepatocelluläre Karzinome treten fast ausschliesslich in Patienten mit Leberzirrhose auf, wobei die Ursache der Zirrhose einen Einfluss auf das Risiko zu haben scheint (Risiko für HCC in Zirrhose und chronischer Hepatitis B: 3-8%/Jahr; bei Zirrhose und autoimmuner Hepatitis: 1.1%/Jahr)
- Patienten mit Hepatitis C und Leberzirrhose werden alle 6 Monaten für HCC gescreent
- Seit Einführung von pegyliertem Interferon und Ribavirin als Standardtherapie hat die Rate der Patienten, bei welchen es zu einer sustained virological response (SVR) kommt, zugenommen
 - o *Sustained virological response: HCV-RNA unterhalb der Nachweisgrenze am Ende der Behandlung und 6 Monate später*
- Bisherige Studien, welche den Einfluss einer SVR auf die Entwicklung von HCC, Leber-assoziierte-Komplikationen und -Todesfälle in Patienten mit Zirrhose angeschaut haben, hatten oft wenig Probanden eingeschlossen, hatten ein ungenügendes Follow-up oder waren retrospektiv → es ist wenig über den Lanzeit-Effekt einer SVR bekannt

Studienziel

- Prospektive Analyse des Effektes einer SVR auf das Auftreten von HCC, Leber-assoziierten Komplikationen oder -Todesfällen

Methoden

- Multizentrische, prospektive Kohorten-Studie in 6 Universitätsspitalern in Schweden
- Direkte Erfassung von Patientendaten während Kontrollterminen, ergänzt durch nationale Register (National Board of Health and Welfare; Cancer Registry; Swedish Registry of Cause of Death)
- **Einschlusskriterien:** Patienten mit HCV-assoziiierter Leberzirrhose ohne bekanntes HCC, Child-Pugh Klasse A ohne vorherige Dekompensation (Aszites, Oesophagus-Varizen-Blutung, hepatische Enzephalopathie), ohne zusätzliche Lebererkrankungen
- **Erfasste Variablen:** Geschlecht, Alter, RNA-Level, Alkoholkonsum, Diabetes mellitus, Genotyp
- **Diagnose eines HCC:** Nachweis fokaler Leberläsionen gemäss der American Association for the Study of Liver Disease und der European Association for the Study of the Liver guidelines
- **Einteilung der „person-time at risk“:** SVR, non-SVR und unbehandelt
- **Endpunkte:** Tod, Lebertransplantation (wurde als „Leber-assoziiertes Tod“ interpretiert) oder Ende der Studie
- **Statistische Methoden:** univariate Analysen mit Chi-square und Student t-test; multivariate Analyse mit Cox-Regression; Resultate werden als Hazard Ratio angegeben

Resultate:

- Einschluss von 351 Patienten mit HCV-assoziiierter Leberzirrhose; mittleres Follow-up 5.3 Jahre
- 110 Patienten mit SVR, 193 Patienten mit non-SVR und 48 Patienten ohne Behandlung

- **Inzidenz eines HCC** (Tabelle 2):
 - o SVR: 1.0/100 Personen-Jahre
 - o Non-SVR: 2.3/100 Personen-Jahre (SVR vs. non-SVR: HR 0.38, p=0.04)
 - o Unbehandelt: 4/100 Personen-Jahre (unbehandelt vs. non-SVR: HR 2.1, p=0.03)
- **Inzidenz von Leber-assoziierten Komplikationen** (Tabelle 2):
 - o SVR: 0.9/100 Personen-Jahre
 - o Non-SVR: 3.2/100 Personen-Jahre (SVR vs. non-SVR: HR 0.23, p=0.002)
 - o Unbehandelt: 4.9/100 Personen-Jahre (unbehandelt vs. non-SVR: HR 1.92, p=0.04)
- **Kumulatives Risiko, irgend eine Komplikation zu entwickeln** (Figur 1):
 - o Inzidenz: SVR 1.9/100 Personen-Jahre, non-SVR 5.1/100, unbehandelt: 7.5/100 Personen-Jahre (SVR vs. non-SVR p< 0.0001, non-SVR vs. unbehandelt p=0.04)
- **Leber-assoziierte Todesfälle** (Tabelle 2)
 - o SVR: 0.7/100 Personen-Jahre
 - o Non-SVR: 3.0/100 Personen-Jahre (SVR vs. non-SVR: HR 0.18, p=0.001)
 - o Unbehandelt: 4.5/100 Personen-Jahre (unbehandelt vs. non-SVR: HR 2.01, p=0.02)
- **Gesamthafte Todesfälle** (Tabelle 2)
 - o SVR: 1.8/100 Personen-Jahre
 - o Non-SVR: 4.1/100 Personen-Jahre (SVR vs. non-SVR: HR 0.36, p=0.003)
 - o Unbehandelt: 5.1/100 Personen-Jahre (non-SVR vs. unbehandelt: HR 1.57, p=0.11)
- Kein signifikanter Unterschied im Auftreten von HCC, Komplikationen, Leber-assoziierten Todesfällen, gesamthaften Todesfällen innerhalb der ersten 3 Jahre nach Erreichen einer SVR im Vergleich zu der Zeit danach
- Die oben beschriebenen Risiko-Unterschiede bleiben bestehen, wenn für Alkohol-Konsum, Alter, Geschlecht und Diabetes mellitus korrigiert wird

Diskussion

- SVR reduziert die Inzidenz der untersuchten Outcomes, allerdings persistiert das Risiko, ein HCC zu entwickeln auch noch Jahre nach Erreichen einer SVR
 - Surveillance für HCC muss auch nach Erreichen einer SVR weitergeführt werden (Dauer unklar)
- Routine Screening nach SVR whs. nicht Kosten-effektiv, da Risiko für HCC in dieser Studie unterhalb von 1.5%/Jahr liegt
 - evtl. würde eine Risikostratifizierung basierend auf dem Fibrose-Grad nach Erreichen der SVR dabei helfen, abzuschätzen, wer von einem verlängerten Screening profitiert
- Gemäss dieser Studie scheint Non-SVR besser zu sein, als gar keine Behandlung: Resultat beruht möglicherweise auf dem Bias, dass die unbehandelten Patienten häufiger Männer waren, älter und häufiger einen Diabetes mellitus hatten als der Durchschnitt der Studienteilnehmer

Limitationen

- Keine randomisierte klinische Studie, was keine klare Aussage dazu erlaubt, ob non-SVR tatsächlich besser ist als keine Behandlung; eher kleine Patientenzahl für gewisse Fragestellungen, kein Erfassen der Fibrose-Grade

Konklusionen

SVR reduziert das Risiko für HCV-assoziierte Komplikationen deutlich, allerdings kann insbesondere HCC auch nach relativ langer Zeit (> als 7 Jahre in dieser Studie)