

In Patients With Severe Alcoholic Hepatitis, Prednisolone Increases Susceptibility to Infection and Infection-Related Mortality, and Is Associated With High Circulating Levels of Bacterial DNA

Nikhil Vergis, Stephen R. Atkinson, Suzanne Knapp, James Maurice, Michael Allison, Andrew Austin, Ewan H. Forrest, Steven Masson, Anne McCune, David Patch, Paul Richardson, Dermot Gleeson, Stephen D. Ryder, Mark Wright, and Mark R. Thursz.

Gastroenterology 2017;152:1068–1077

Η σοβαρή αλκοολική ηπατίτιδα (ΣΑΗ) αποτελεί οξεία εκδήλωση στο φάσμα της αλκοολικής ηπατοπάθειας, με 90ήμερη θνητότητα που φτάνει το 30-40%. Όπως συμβαίνει και σε άλλες μορφές βαριάς ηπατικής νόσου, η ΣΑΗ συνοδεύεται από αυξημένο κίνδυνο δυνητικά θανατηφόρων λοιμώξεων. Υπολογίζεται ότι περίπου 15-25% των ασθενών έχει ήδη λοίμωξη κατά τη διάγνωση της ΣΑΗ, ενώ ανάλογο ποσοστό θα εμφανίσει λοίμωξη μετά από έναρξη θεραπείας με στεροειδή. Εδώ και δεκαετίες, τα τελευταία αποτελούν την κύρια θεραπευτική προσέγγιση για ασθενείς με ΣΑΗ. Ωστόσο, ο ρόλος των στεροειδών στη θεραπεία της ΣΑΗ παραμένει διφορούμενος καθώς, σε αντιδιαστολή με την θεραπευτική τους δράση, θεωρείται πως σχετίζονται με αύξηση του κινδύνου λοιμώξεων.

Στη μεγαλύτερη ως σήμερα τυχαίοποιημένη μελέτη θεραπείας της ΣΑΗ (Steroids or Pentoxifylline for Alcoholic Hepatitis- STOPAH), το όφελος επιβίωσης από τη χορήγηση πρεδνιζολόνης φάνηκε να είναι βραχυπρόθεσμο (28 ημέρες), ενώ ο κίνδυνος σοβαρών λοιμώξεων φάνηκε να είναι σχεδόν διπλάσιος σε σχέση με ασθενείς που δεν έλαβαν πρεδνιζολόνη (13% vs 7%). Τα δεδομένα αυτά στάθηκαν αφορμή για την παρούσα μελέτη που αποτελεί μεταγενέστερη (post hoc) αναδρομική ανάλυση των δεδομένων της μελέτης STOPAH. Σκοπός ήταν η συγκριτική αξιολόγηση της επίδρασης της λοίμωξης στην κλινική έκβαση ασθενών με ΣΑΗ που έλαβαν ή όχι πρεδνιζολόνη. Συγχρόνως, οι συγγραφείς μελέτησαν ανεξάρτητους παράγοντες που σχετίζονται με εμφάνιση λοίμωξης. Στο πλαίσιο αυτό αξιολογήθηκε ο ρόλος των προ-θεραπευτικών επιπέδων βακτηριακού DNA (bacterial DNA, bDNA) μετρούμενων στο περιφερικό αίμα με χρήση PCR (Qiagen QIAamp DNA mini kit, Hilden, Germany).

Συνολικά μελετήθηκαν 1092 ασθενείς με ΣΑΗ, εκ των οποίων 547 είχαν λάβει θεραπεία με πρεδνιζολόνη (40 mg/ημέρα) και 545 θεραπεία με πεντοξυφυλλίνη (PTX, 400mgX3/ημέρα). Μετρήσεις bDNA έγιναν σε 731 ασθενείς. Η διάγνωση και η ταξινόμηση της βαρύτητας των λοιμώξεων έγινε προοπτικά, από ιατρούς που δεν είχαν γνώση της θεραπείας, και βασίστηκε σε κλινικά και μικροβιολογικά δεδομένα, η συλλογή των οποίων γινότανε σε προκαθορισμένα χρονικά σημεία (είσοδο στη μελέτη, εβδομαδιαία κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ημέρα εξόδου από το νοσοκομείο, και 90 ημέρες από το τέλος της νοσηλείας).

Από τους 1092 ασθενείς, 135 είχαν λοίμωξη πριν από τη θεραπεία, 251 εμφάνισαν λοίμωξη κατά τη θεραπεία, και 89 μετά το τέλος αυτής. Ανιχνεύσιμο bDNA βρέθηκε στο 90% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε PCR. Δεν διαπιστώθηκε συσχέτιση μεταξύ κινδύνου σοβαρής λοίμωξης ($p=0.084$), ή γενικά λοίμωξης κατά

τη διάρκεια ($p=.20$) ή μετά το τέλος ($p=.27$) της θεραπείας με PTX. Αντίθετα, η επίπτωση σοβαρών λοιμώξεων ήταν σημαντικά αυξημένη στην ομάδα της πρεδνιζολόνης ($OR=1.27$, $p=.002$). Πιο συγκεκριμένα, ο κίνδυνος λοίμωξης ήταν παρόμοιος κατά τη διάρκεια των δύο θεραπειών ($p=.80$), ωστόσο φάνηκε να αυξάνεται μετά το τέλος της θεραπείας σε εκείνους που έλαβαν πρεδνιζολόνη (6% vs 10%, $OR=1.7$, $p=.024$). Στην ίδια ομάδα, η εμφάνιση λοίμωξης σχετίστηκε με μεγαλύτερη 90ήμερη θνητότητα, ανεξάρτητα των τιμών MELD και Lille scores ($OR=2.46$, $p=.002$). Υψηλά προθεραπευτικά επίπεδα bDNA σχετίστηκαν θετικά με το ενδεχόμενο λοίμωξης εντός της πρώτης εβδομάδας θεραπείας με πρεδνιζολόνη, ανεξάρτητα των τιμών MELD και του αριθμού των λευκοκυττάρων ($OR=4.68$ $p=.001$). Αντίθετα, δεν διαπιστώθηκε συσχέτιση μεταξύ λοίμωξης και 90ήμερης θνητότητας ($p=.82$) ή επιπέδων bDNA ($p=.62$) σε ασθενείς που έλαβαν PTX.

Συμπερασματικά, η επίπτωση λοιμώξεων και η σχετική θνητότητα φαίνεται να είναι σημαντικά αυξημένες σε ασθενείς με ΣΑΗ που λαμβάνουν πρεδνιζολόνη. Η μέτρηση των επιπέδων bDNA αποτελεί χρήσιμο προγνωστικό δείκτη για την εκτίμηση του κινδύνου λοίμωξης.

Σχόλιο: Η παρούσα μελέτη επισημαίνει το πρόβλημα των θανατηφόρων λοιμώξεων σε ασθενείς με ΣΑΗ που λαμβάνουν πρεδνιζολόνη. Τα δεδομένα αυτά ερμηνεύουν, τουλάχιστον εν μέρει, την απουσία παρατεταμένου (πέραν του πρώτου μήνα) οφέλους επιβίωσης από τη θεραπεία με στεροειδή, όπως αποτυπώθηκε στη μελέτη STOPAH. Σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες συστάσεις, τρεις είναι οι κύριες στρατηγικές πρόληψης των λοιμώξεων, και συνεπώς βελτίωσης της σχέσης οφέλους/κινδύνου της θεραπείας: α) προσεκτική αξιολόγηση της βαρύτητας της νόσου (Maddrey score), και χρήση πρεδνιζολόνης μόνο σε ΣΑΗ (όχι σε ηπιότερη νόσο) β) ενδεδειγμένος μικροβιολογικός έλεγχος για τον αποκλεισμό λοίμωξης πριν την έναρξη της πρεδνιζολόνης, και γ) υπολογισμός του Lille score την 7η ημέρα, με διακοπή των στεροειδών σε περίπτωση μη-ανταπόκρισης. Στην ερμηνεία της παρούσας μελέτης θα πρέπει να ληφθεί υπόψη πως τα στεροειδή χορηγήθηκαν για προκαθορισμένη διάρκεια 28 ημερών (χωρίς εκτίμηση της πρώιμης μη-ανταπόκρισης για άρση της θεραπείας με βάση το Lille score), καθώς επίσης και η αντικειμενική δυσκολία κλινικής διάγνωσης της λοίμωξης σε ασθενείς με φλεγμονώδες σύνδρομο όπως είναι η ΣΑΗ. Σε αυτό το πλαίσιο, η εκτίμηση των επιπέδων bDNA φαίνεται να αποτελεί υποσχόμενο εργαλείο για την ανίχνευση λανθάνουσας λοίμωξης. Η χρήση αξιόπιστων προγνωστικών δεικτών στη διάκριση της ΣΑΗ από ηπιότερες μορφές της νόσου είναι ένα άλλο στοιχείο που χρήζει προσοχής. Έχει δείχθει πως η χρήση του Maddrey score με το cut-off του 32 είναι πιθανό να στερείται υψηλής ειδικότητας στη διάγνωση της ΣΑΗ, οδηγώντας σε υπερθεραπεία και συνεπώς ανώφελη έκθεση στο κίνδυνο λοιμώξεων. Μελλοντικές τυχαίοποιημένες μελέτες αναμένεται να καθορίσουν καλύτερα τη βέλτιστη στρατηγική θεραπείας της ΣΑΗ, συμπεριλαμβανομένου του ρόλου της αντιβιοτικής προφύλαξης αλλά και εκείνου της μεταμόσχευσης ήπατος.

Link: [http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(16\)35533-0/pdf](http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(16)35533-0/pdf)

Editorial: [http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(17\)30217-2/fulltext](http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(17)30217-2/fulltext)

Μελέτη STOPAH: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1412278>

Επιμέλεια: Βασίλης Παπαστεργίου