

## **Efficacy of Albumin Treatment for Patients with Cirrhosis and Infections Unrelated to Spontaneous Bacterial Peritonitis.**

Fernández J, Angeli P, Trebicka J, Merli M, Gustot T, Alessandria C, Aagaard NK, de Gottardi A, Welzel TM, Gerbes A, Soriano G, Vargas V, Albillos A, Salerno F, Durand F, Bañares R, Stauber R, Prado V, Arteaga M, Hernández-Tejero M, Aziz F, Morando F, Jansen C, Lattanzi B4, Moreno C, Campion D, Gronbaek H, Garcia R, Sánchez C, García E, Amorós A, Pavesi M, Clària J, Moreau R, Arroyo V.

### **Περίληψη άρθρου**

#### **Εισαγωγή και σκοπός**

Πραγματοποιήσαμε μια τυχαιοποιημένη μελέτη για να προσδιορίσουμε εάν η αλβουμίνη θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με λοιμώξεις που δεν σχετίζονται με αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα (SBP).

#### **Μέθοδοι**

Πραγματοποιήσαμε μια πολυκεντρική, ανοιχτή μελέτη στην οποία 118 ασθενείς με κίρρωση, λοιμώξεις πλην SBP και πρόσθετους παράγοντες κινδύνου για κακή έκβαση κατανεμήθηκαν τυχαία να λάβουν αντιβιοτικά και αλβουμίνη (ομάδα μελέτης n = 61) ή μόνο αντιβιοτικά (ομάδα ελέγχου n = 57). Το πρωτογενές αποτέλεσμα ήταν η νοσοκομειακή θνητότητα. Το δευτερογενές αποτέλεσμα ήταν η επίδραση της αλβουμίνης στην πορεία της νόσου.

#### **Αποτελέσματα**

Δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές κατά την έναρξη μεταξύ των ομάδων στις τυπικές εργαστηριακές εξετάσεις, τους δείκτες φλεγμονής στον ορό, την κυκλοφορική δυσλειτουργία ή τα score βαθμονόμησης της σοβαρότητας της ηπατικής λειτουργίας. Ωστόσο, ο συνδυασμένος επιπολασμός της οξείας επί χρόνιας ηπατικής ανεπάρκειας (ACLF)

και η νεφρική δυσλειτουργία ήταν σημαντικά υψηλότερα στην ομάδα μελέτης (44.3% έναντι 24.6% στην ομάδα ελέγχου,  $P = 0.02$ ), υποδηλώνοντας μεγαλύτερη συνολική βαρύτητα νόσου κατά την ένταξη στη μελέτη. Δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στο πρωτογενές αποτέλεσμα μεταξύ των ομάδων (13.1% στην ομάδα μελέτης έναντι 10.5% στην ομάδα ελέγχου,  $P = 0.66$ ). Η κυκλοφορική και νεφρική λειτουργία βελτιώθηκε μόνο στην ομάδα μελέτης. Σημαντικά υψηλότερο ποσοστό ασθενών στην ομάδα μελέτης παρουσίασε υποχώρηση της ACLF (82.3% έναντι 33.3% στην ομάδα ελέγχου,  $P = 0.03$ ). Σημαντικά χαμηλότερο ποσοστό ασθενών στην ομάδα μελέτης εμφάνισε νοσοκομειακή λοίμωξη (6.6% έναντι 24.6% στην ομάδα ελέγχου,  $P = 0.007$ ).

### **Συμπέρασμα**

Σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη ασθενών με προχωρημένη κίρρωση και μη-SBP λοιμώξεις, η νοσοκομειακή θνητότητα ήταν παρόμοια μεταξύ εκείνων που έλαβαν αλβουμίνη και αντιβιοτικά έναντι εκείνων που έλαβαν μόνο αντιβιοτικά (μάρτυρες). Ωστόσο, οι ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε αλβουμίνη ήταν πιο άρρωστοι κατά την έναρξη της μελέτης και, κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης, υψηλότερο ποσοστό παρουσίασε υποχώρηση της ACLF και χαμηλότερο ποσοστό εμφάνισε νοσοκομειακή λοίμωξη. [ClinicalTrials.gov αρ .: NCT02034279](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02034279).

### **Σχόλιο άρθρου**

Στο τεύχος Απριλίου του 2020 οι Fernández και συνεργάτες δημοσιεύουν τα αποτελέσματα μελέτης φάσης IV, ανοιχτής, τυχαιοποιημένης, παράλληλης, πολυκεντρικής χορήγησης αλβουμίνης σε ασθενείς με κίρρωση που παρουσιάζουν λοίμωξη (αλλά όχι SBP) προφυλακτικά για να μην εμφανίσουν ηπατονεφρικό σύνδρομο ή θάνατο (INFECIR-2 Albumin Prevention Study, EASL-CLIF Consortium). Πρωτογενές καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η αξιολόγηση της επίδρασης της αλβουμίνης στην νοσοκομειακή επιβίωση και δευτερογενές η επίδραση της αλβουμίνης στην κλινική πορεία των ασθενών κατά τη διάρκεια της νοσηλείας.

Κριτήρια ένταξης στη μελέτη ήταν η ηλικία >18 έτη, κίρρωση-προχωρημένη ηπατοπάθεια (κρεατινίνη >1,2 mg/dL, Na ορού <130 mEq/L, χολερυθρίνη >4 mg/dL), λοίμωξη

(ουροποιητικού, πνευμονία, αυτόματη/δευτεροπαθής βακτηριαμία, κυτταρίτιδα, οξεία χολαγγειίτιδα ή πιθανή βακτηριακή λοίμωξη). Κριτήρια αποκλεισμού ήταν λοίμωξη για >72 ώρες, σηπτικό σοκ, ενδοκαρδίτιδα, σοβαρό ARDS, ενεργός/πρόσφατη κίρσοραγία (εκτός εάν είχε ελεγχθεί για >48 ώρες), ηπατονεφρικό τύπου I, ACLF σταδίου 3, κακοήθεια (εκτός εάν ήταν ΗΚΚ εντός των κριτηρίων του Μιλάνου ή μη-μελανωματικός καρκίνος δέρματος), χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια (NYHA II-IV), σοβαρή ΧΑΠ, μεταμόσχευση ήπατος, HIV λοίμωξη, αντενδείξεις χορήγησης αλβουμίνης ή χορήγηση αλβουμίνης (>80 g) τις τελευταίες δύο ημέρες και συνύπαρξη SBP. Η τυχαιοποίηση των ασθενών έγινε σε ομάδες των 4 (αναλογία 1:1) διαστρωμένες βάσει του τύπου της λοίμωξης και την πηγή της λοίμωξης (νοσοκομειακή ή μη), με δύο σκέλη: μια ομάδα ελέγχου (έλαβαν μόνο αντιβιοτικά) και μια ομάδα μελέτης (έλαβαν αντιβιοτικά και αλβουμίνη Albutein 20% σε δόση 1,5 g/kg ΒΣ την 1<sup>η</sup> μέρα και 1 g/kg ΒΣ την 3<sup>η</sup> μέρα σε μια μέγιστη δόση 150 g και 100 g, αντίστοιχα, για ΒΣ >100 kg και σε μια ελάχιστη δόση 90 g και 60 g, αντίστοιχα για ΒΣ <60 kg. Η χορήγηση της αλβουμίνης ξεκινούσε εντός 8ώρου από την τυχαιοποίηση και η έγχυση διαρκούσε 6-12 ώρες με στενή παρακολούθηση για υπερφόρτωση όγκου. Δεν επιτρεπόταν η χορήγηση αλβουμίνης εκτός εάν κρίνονταν απαραίτητο για την αντιμετώπιση ηπατονεφρικού τύπου I, εκκενωτικής παρακέντησης ασκίτικου υγρού ή SBP.

Σε όλους τους ασθενείς (118 άτομα) καταγράφηκε α) εργαστηριακός έλεγχος ρουτίνας, μέτρηση αλβουμίνης ορού, συγκέντρωση της IL-6 στο πλάσμα, συγκέντρωση ρενίνης (D1, D3, D-επίλυσης της λοίμωξης ή D7), β) η βαρύτητα της νόσου (κατά την ένταξη στη μελέτη με Child-Pugh score/MELD score/CLIF-Consortium organ failure score) και με τα διαγνωστικά κριτήρια ACLF ή νεφρικής δυσλειτουργίας). Εντάχθηκαν μόνο ασθενείς με οξεία άρση αντιρρόπησης και συνοδές ανεπάρκειες οργάνων (Organ Failures, OFs) (Canonic Study: ACLF-3=3-6 OFs, κίνδυνος θανάτου 75%/ ACLF-2=2 OFs, κίνδυνος θανάτου 32%/ ACLF-1=νεφρική ανεπάρκεια ή OF άλλου οργάνου χωρίς νεφρική ανεπάρκεια και/ή εγκεφαλική δυσλειτουργία, κίνδυνος θανάτου 22%/ απουσία ACLF: κίνδυνος θανάτου 4.6%-αυτοί οι ασθενείς μπορεί να έχουν μεμονωμένη OF χωρίς νεφρική βλάβη ή μεμονωμένη ή πολλαπλή δυσλειτουργία οργάνων). Η επίλυση της ACLF ορίστηκε ως μια μείωση από οποιοδήποτε βαθμό ACLF σε απουσία ACLF. Η ένταξη βάσει μη επιβεβαιωμένης βακτηριακής λοίμωξη γίνονταν όταν οι ασθενείς είχαν εμπύρετο >38° C και λευκοκυττάρωση (WBC >12000/mm<sup>3</sup>) που απαιτούσε αντιβιοτικά χωρίς να υπάρχει αναγνωρίσιμη αιτία. Ιατρογενείς θεωρήθηκαν

οι λοιμώξεις που διαγνώσθηκαν κατά την εισαγωγή ή εντός 2ημέρου από την εισαγωγή σε ασθενείς με προηγούμενη επαφή με ιατρικό περιβάλλον (νοσηλεία για >2 μέρες μέσα στις προηγούμενες 90 ημέρες, η διαβίωση σε κλινική φροντίδας ή χρόνια αιμοκάθαρση). Λοιμώξεις κοινότητας ήταν όλες οι λοιμώξεις που διαγνώσθηκαν κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο και τις πρώτες 48 ώρες. Οι υπόλοιπες λοιμώξεις θεωρήθηκαν νοσοκομειακές. Αντίστοιχα, υπήρχαν οδηγίες στα κέντρα που συμμετείχαν όσον αφορά στην εμπειρική αντιβιοτική αγωγή (έναρξη εντός 6ώρου από τη διάγνωση της λοίμωξης/ σχήμα και διάρκεια αγωγής ανάλογα με την προέλευση της λοίμωξης).

Οι ερευνητές επέλεξαν την νοσοκομειακή θνητότητα (αντί της θνητότητας 90 ημέρες μετά) επειδή οι περισσότεροι ασθενείς στις 2 προϋπάρχουσες μελέτες χορήγησης αλβουμίνης σε μη-SBP λοιμώξεις σε κίρρωτικούς κατέληξαν εντός 30 ημερών και επειδή στις ίδιες μελέτες αναφέρθηκε χαμηλή θνητότητα επέλεξαν ασθενείς με μεγάλη πιθανότητα θανάτου κατά τη διάρκεια της νοσηλείας (Guevara M et al, J Hepatol 2012/ Thevenot T et al, J Hepatol 2015). Συχνότερα, απομονώθηκε E.Coli (34.8%), S.Aureus (14.5%) και Kl.Pneumoniae (10.1%). Το 37.7% των ασθενών είχε λοίμωξη από πολυανθεκτικό μικροοργανισμό. Η χορήγηση αλβουμίνης βελτίωσε μεν τα επίπεδά της στον ορό, αλλά φυσιολογικά επίπεδα επιτεύχθηκαν μόνο στη μειοψηφία των ασθενών (αναστολή της ηπατικής σύνθεσης αλβουμίνης λόγω της βακτηριακής λοίμωξης; Μειωμένος χρόνος ημίσειας ζωής αλβουμίνης λόγω της λοίμωξης; Διαταραχή της μοριακής της δομής;)

Συνολικά επιβεβαιώθηκαν τα ευρήματα προηγούμενων μελετών (απουσία σημαντικής διαφοράς στην θνητότητα κατά τη διάρκεια της νοσηλείας και την θνητότητα 90 ημέρες μετά) όμως η ACLF ήταν ο πιο ακριβής προγνωστικός παράγοντας θνητότητας σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση. Ο συνδυασμός της ACLF με την νεφρική δυσπραγία ήταν συχνότερος στην ομάδα που έλαβε αλβουμίνη και αντιβιοτικά, και αν και διαπιστώθηκε συγκριτικά μεγαλύτερη βελτίωση στους δείκτες συστηματικής φλεγμονής (CRP, WBC, IL-6), δεν υπήρξε βελτίωση της θνητότητας. Στην ίδια ομάδα διαπιστώθηκε βελτίωση της νεφρικής και κυκλοφορικής λειτουργίας (αύξηση μέσης αρτηριακής πίεσης, αύξηση Na ορού, μείωση ρενίνης ορού, μείωση κρεατινίνης (και όχι στην ομάδα ελέγχου). Επίσης, η ομάδα μελέτης εμφάνισε επίλυση της ACLF σε εντυπωσιακά μεγαλύτερο ποσοστό σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (82.3% και 33.3%, αντίστοιχα). Επιπλέον, ο επιπολασμός των επιβεβαιωμένων βακτηριακών λοιμώξεων κατά τη διάρκεια της νοσηλείας σε αυτή την

ομάδα ήταν τέσσερις φορές μικρότερος (χωρίς όμως να έχει προφυλακτική επίδραση στην ανάπτυξη ACLF στο ίδιο χρονικό διάστημα).

Μειονεκτήματα της μελέτης αποτελεί 1) ο μικρός αριθμός των ασθενών, 2) δεν έγινε καλή αντιστοίχιση των ασθενών στις δύο ομάδες, 3) η διαφορετική βαρύτητα νόσου μεταξύ των δυο ομάδων της μελέτης (οι ασθενείς που πήραν αλβουμίνη ήταν ασθενείς με χειρότερη πρόγνωση και βαρύτητα νόσου), 3) η δόση της αλβουμίνης που χρησιμοποιήθηκε ήταν εκείνη της βιβλιογραφίας της SBP.

Συμπερασματικά, η αλβουμίνη ίσως όντως να βοηθά στην ταχύτερη υποχώρηση της ACLF εάν χορηγηθεί σύντομα μετά τη διάγνωση αυτής. Απαιτούνται περισσότερες μελέτες για αυτούς τους ασθενείς που έχουν εξαιρετικά βαριά κατάσταση όσον αφορά στο χρονικό σημείο χορήγησης της αλβουμίνης και την δόση. Το σίγουρο είναι πως απαιτείται αξιολόγηση του SIRS όχι μόνο με τα υπάρχοντα σκορ (CTP score/ MELD score/ CLIF-SOFA score) για την αξιολόγηση της ηπατικής ανεπάρκειας και των άλλων οργάνων, αλλά ενδεχομένως και με δείκτες συστηματικής φλεγμονής (π.χ. κυτταροκίνες, χημειοκίνες, οξειδωμένη αλβουμίνη) για προσδιορισμό του φαινοτύπου και κατ' επέκταση για να μπορέσουμε να προσδιορίσουμε την πρόγνωση αυτών των ασθενών, ιδίως εάν είναι ενταγμένοι σε λίστα μεταμόσχευσης, ώστε να καθιερωθεί ως μια πρακτική με αποδεκτή αναλογία κόστους-οφέλους.

**Supplementary Table 1.** Diagnostic Criteria of Organ Failures and Organ Dysfunctions According to the CLIF-Consortium Organ Failure Scoring System

Organ system	Scale assessing the deterioration in organ system functions		
	1 point	2 points	3 points
Liver	Bilirubin <6 mg/dL	Bilirubin ≥6 mg/dL and ≤12 mg/dL	Bilirubin >12 mg/dL
Kidney	Creatinine <2 mg/dL Creatinine from 1.5 to 1.9 mg/dL	Creatinine ≥2 mg/dL and <3.5 mg/dL	Creatinine ≥3.5 mg/dL or RRT
Brain (West-Haven)	Grade 0	Grade 1–2	Grade 3–4
Coagulation	INR <2.0	2.0 ≤ INR <2.5	INR ≥2.5
Circulation	MAP ≥70 mm Hg	MAP <70	Vasopressor requirement
Respiratory <sup>a</sup>	>300	>200 and ≤300	≤200
Pao <sub>2</sub> /Fio <sub>2</sub> or SpO <sub>2</sub> /Fio <sub>2</sub>	>357	>214 and <357	<214

NOTE. Adapted from Reference 3. Each organ system (liver, kidney, coagulation, brain, circulation, respiration) receives a score ranging from 1 point (normal or close to normal) to 3 points (most abnormal). Highlighted areas in blue reflect the definition of each organ failure. Highlighted areas in orange reflect the definition of each organ dysfunction. The sum of the 6 individual organ scores gives rise to an aggregated score called CLIF-Consortium organ failure score, ranging from 5 to 15, higher scores indicating more severe disease.

CLIF, chronic liver failure; Fio<sub>2</sub>, fraction of inspired oxygen; INR, international normalized ratio; MAP, mean arterial pressure; RRT, renal-replacement therapy; SpO<sub>2</sub>, pulse oximetric saturation.

<sup>a</sup>Patients treated with mechanical ventilation received a respiratory organ failure score of 3 points.

**Supplementary Table 2.** Mortality Rates by 28 Days According to the Number and Types of In-Patients With or Without Kidney and/or Brain Dysfunction (Canonic Study)

Number and types of OF	Mortality rate (%)	
	No kidney dysfunction and no brain dysfunction	Kidney dysfunction or brain dysfunction, or both
OF absent	3.6	6.2
Single liver failure	5.9	30.3
Single cerebral failure	8.0	20.0
Single coagulation failure	5.3	22.2
Single circulation or single respiratory failure	6.7	28.6
Single kidney failure	15.8	24.1
Two OFs	28.8	38.7
Three OFs or more	86.2	61.5

NOTE. Adapted from Reference 1 (main manuscript). The highlighted colored areas show the subgroups of patients with ACLF: in blue ACLF-1, in orange ACLF-2, in yellow ACLF-3.

ACLF, acute-on-chronic liver failure; OF, organ failure.

Link άρθρου: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.07.055/>

## Βιβλιογραφία

1. Trebicka J, Amoros A, Pitarch C et al, Addressing Profiles of Systemic Inflammation Across the Different Clinical Phenotypes of Acutely Decompensated Cirrhosis. *Front Immunol.* 2019 Mar 19;10:476.
2. Moreau R, Jalan R, Gines P et al, Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *CANONIC Study Investigators of the EASL–CLIF Consortium. Gastroenterology.* 2013 Jun;144(7):1426-37, 1437

**Μπέλλου Αριστέα**

**Παθολόγος-Ηπατολόγος**

**Επιστημονική Συνεργάτιδα**

**Παθολογικής Κλινικής & Ομώνυμου Ερευνητικού Εργαστηρίου**

**Κέντρο Εμπειρογνωμοσύνης για τα Αυτοάνοσα Νοσήματα του Ήπατος**

**Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας**