

Corticosteroids Reduce Risk of Death Within 28 Days for Patients With Severe Alcoholic Hepatitis, Compared With Pentoxifylline or Placebo-a Meta-analysis of Individual Data From Controlled Trials.

Louvet A, Thursz MR, Kim DJ, Labreuche J, Atkinson SR, Sidhu SS, O'Grady JG, Akriviadis E, Sinakos E, Carithers RL Jr, Ramond MJ, Maddrey WC, Morgan TR, Duhamel A, Mathurin P.

Gastroenterology. 2018 Aug;155(2):458-468

Περίληψη:

Εισαγωγή και σκοπός: Διεξήγαμε μετα-ανάλυση εξατομικευμένων δεδομένων ασθενών από 11 τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες που συνέκριναν τα κορτικοειδή, τη πεντοξυφυλλίνη ή το συνδυασμό τους σε ασθενείς με σοβαρή αλκοολική ηπατίτιδα. Συγκρίναμε τα αποτελέσματα των θεραπειών στην επιβίωση στις 28 ημέρες ή στους 6 μήνες και την ανταπόκριση στη θεραπεία βάσει του Lille μοντέλου.

Μέθοδοι: Αναζητήσαμε στο PubMed τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες φαρμακευτικής θεραπείας για τη σοβαρή αλκοολική ηπατίτιδα. Η τελική ανάλυση συμπεριλάμβανε 11 μελέτες με 2111 ασθενείς. Διεξήγαμε 4 μετα-αναλύσεις των αποτελεσμάτων των κορτικοειδών vs εικονικού φαρμάκου ή ομάδας ελέγχου, των κορτικοειδών vs πεντοξυφυλλίνης, των κορτικοειδών και της πεντοξυφυλλίνης vs κορτικοειδών και εικονικού φαρμάκου ή ομάδας ελέγχου, και της πεντοξυφυλλίνης vs εικονικού φαρμάκου. Σε κάθε μετα-ανάλυση, η επίδραση της θεραπείας στην πρωταρχική έκβαση (συνολική επιβίωση στις 28 ημέρες, που ορίστηκε ως η περίοδος από την πρώτη ημέρα χορήγησης θεραπείας έως τις 28 ημέρες) εκτιμήθηκε με Cox ανάλυση παλινδρόμησης αναλογικού κινδύνου.

Αποτελέσματα: Η θεραπεία με κορτικοειδή μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο θανάτου στις 28 ημέρες συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου (αναλογία κινδύνου [hazard ratio-HR], 0.64; 95%CI, 0.48-0.86) ή την πεντοξυφυλλίνη (HR, 0.64; 95%CI, 0.43-0.95). Στην ανάλυση πολλαπλής απόδοσης και πλήρους ανάλυσης περιπτώσεων, η

επίδραση των κορτικοειδών συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου παρέμεινε σημαντική. Όταν συγκρίναμε τα κορτικοειδή vs την πεντοξυφυλλίνη, η επίδραση των κορτικοειδών παρέμεινε σημαντική στην πλήρη ανάλυση περιπτώσεων (HR, 0.66; P=0.04), αλλά όχι στην ανάλυση πολλαπλούς απόδοσης (HR, 0.71; P=0.08). Δεν υπήρχε διαφορά στη θνητότητα στις 28 ημέρες όταν οι ασθενείς ελάμβαναν ένα συνδυασμό κορτικοειδών και πεντοξυφυλλίνης vs μόνο κορτικοειδών ή μεταξύ των ασθενών που ελάμβαναν πεντοξυφυλλίνη vs την ομάδα ελέγχου. Στην ανάλυση δευτερευόντων εκβάσεων, δε βρέθηκαν σημαντικές διαφορές στη θνητότητα στους 6 μήνες όταν όλες οι θεραπείες ή οι ομάδες ελέγχου υπόκεινταν σε σύγκριση. Τα κορτικοειδή συσχετίστηκαν σημαντικά με αυξημένη ανταπόκριση στη θεραπεία συγκριτικά με τις ομάδες ελέγχου (σχετικός κίνδυνος, 1.24, 95%CI 1.10-1.41) ή την πεντοξυφυλλίνη (σχετικός κίνδυνος, 1.43, 95%CI 1.20-1.68). Δε βρήκαμε διαφορές στην ανταπόκριση στη θεραπεία μεταξύ ασθενών που έλαβαν συνδυασμό κορτικοειδών και πεντοξυφυλλίνης vs μόνο κορτικοειδή ή πεντοξυφυλλίνη vs ομάδα ελέγχου.

Συμπεράσματα: Σε μια μετα-ανάλυση 4 τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών, βρήκαμε ότι η χρήση κορτικοειδών μειώνει τον κίνδυνο θανάτου εντός 28 ημερών θεραπείας, αλλά όχι στους ακόλουθους 6 μήνες. Αυτή η απώλεια αποτελεσματικότητας με την πάροδο του χρόνου υποδεικνύει μια ανάγκη νέων θεραπευτικών στρατηγικών προκειμένου να βελτιωθούν οι μεσοπρόθεσμες εκβάσεις.

Σχόλιο:

Σε αυτή τη μετα-ανάλυση των Lounet και συν. οι ασθενείς που έλαβαν κορτικοειδή είχαν καλύτερη επιβίωση στις 28 ημέρες συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο ή πεντοξυφυλλίνη. Η πεντοξυφυλλίνη μόνη της ή σε συνδυασμό με κορτικοειδή δε βελτίωσε την επιβίωση στις 28 ημέρες. Επίσης, δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά στην επιβίωση στους 6 μήνες ανεξάρτητα από τη θεραπεία που χορηγήθηκε. Παρόλο που παρατηρήθηκε πλεονέκτημα επιβίωσης μόνο κατά τη διάρκεια των πρώτων 28 ημερών θεραπείας, αυτή η επίδραση υποστηρίζει τη χρήση κορτικοειδών στη σοβαρή αλκοολική ηπατίτιδα και οι διάφορες επιστημονικές κοινότητες πρέπει να το λαμβάνουν υπόψη στη διεξαγωγή κατευθυντήριων οδηγιών. Εντούτοις, αν και τα κορτικοειδή βελτίωσαν τη βραχυπρόθεσμη επιβίωση στις 28

ημέρες δεν μπορούν να θεωρηθούν ως ιδανική θεραπεία καθώς δεν επηρεάζουν την επιβίωση στους 6 μήνες.

Αντιθέτως, η πεντοξυφυλλίνη (ή ο συνδυασμός της με κορτικοειδή) δε βελτίωσε τη βραχυπρόθεσμη επιβίωση ούτε επηρέασε την ανταπόκριση στη θεραπεία, συνεπώς η παρούσα μετα-ανάλυση δεν υποστηρίζει τη χρήση της στη σοβαρή αλκοολική ηπατίτιδα.

Η επίδραση των κορτικοειδών στη βραχυπρόθεσμη αλλά όχι στη μεσοπρόθεσμη επιβίωση επισημαίνει την αναγκαιότητα αναζήτησης νέων θεραπευτικών επιλογών που θα μειώνουν τη θνητότητα πέρα των 28 ημερών.

Link: [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(18\)34495-0/pdf](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(18)34495-0/pdf)

Μαρία Καλαφατέλη

Ειδικευόμενη Γαστρεντερολογίας

Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών