

Effects of Long-term Norfloxacin Therapy in Patients With Advanced Cirrhosis.

Moreau R, Elkrief L, Bureau C, Perarnau JM, Thévenot T, Saliba F, Louvet A, Nahon P, Lannes A, Anty R, Hillaire S, Pasquet B, Ozenne V, Rudler M, Ollivier-Hourmand I, Robic MA, d'Alteroche L, Di Martino V, Ripault MP, Pauwels A, Grangé JD, Carbonell N, Bronowicki JP, Payancé A, Rautou PE, Valla D, Gault N, Lebrec D; NORFLOCIR Trial Investigators.

Gastroenterology. 2018 Dec;155(6):1816-1827.e9

Περίληψη:

Εισαγωγή και σκοπός: Υπάρχει ανοικτή συζήτηση για τις επιδράσεις της μακροχρόνιας θεραπείας με φθοριοκινολόνες από του στόματος σε ασθενείς με προχωρημένη κίρρωση. Διεξήγαμε μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη προκειμένου να εκτιμήσουμε τις επιδράσεις της μακροχρόνιας θεραπείας με νορφλοξασίνη στην επιβίωση ασθενών με κίρρωση.

Μέθοδοι: Διεξήγαμε μια διπλή τυφλή μελέτη 291 ασθενών με Child-Pugh C κίρρωση που δεν είχαν λάβει θεραπεία πρόσφατα με φθοριοκινολόνη. Η μελέτη πραγματοποιήθηκε σε 18 κέντρα στη Γαλλία από τον Απρίλιο του 2010 έως το Νοέμβριο του 2014. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε ομάδες που έλαβαν 400 mg νορφλοξασίνης (n=144) ή εικονικό φάρμακο (n=147) μια φορά την ημέρα για 6 μήνες. Οι ασθενείς εκτιμήθηκαν μηνιαία για τους πρώτους 6 μήνες και στη συνέχεια στους 9 και 12 μήνες. Ο πρωταρχικός σκοπός της μελέτης ήταν η θνητότητα στους 6 μήνες, εκτιμώμενη με τη μέθοδο Kaplan-

Meier, λαμβάνοντας υπόψη την αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα, τη μεταμόσχευση ήπατος και την απώλεια παρακολούθησης.

Αποτελέσματα: Η εκτίμηση θνητότητας στους 6 μήνες σύμφωνα με την Kaplan-Meier ανάλυση ήταν 14.8% για τους ασθενείς που έλαβαν νορφλοξασίνη και 19.7% για τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο ($P=0.21$). Στην ανάλυση ανταγωνιστικού κινδύνου που έλαβε υπόψη τη μεταμόσχευση ήπατος, η αθροιστική επίπτωση θανάτου στους 6 μήνες ήταν σημαντικά χαμηλότερη στην ομάδα της νορφλοξασίνης συγκριτικά με την ομάδα εικονικού φαρμάκου (αναλογία κινδύνου, 0.59; 95% διάστημα εμπιστοσύνης, 0.35-0.99). Η αναλογία κινδύνου για τη θνητότητα στους 6 μήνες με νορφλοξασίνη vs εικονικό φάρμακο ήταν 0.35 (95% διάστημα εμπιστοσύνης, 0.13-0.93) στους ασθενείς με συγκέντρωση πρωτεΐνης υγρού < 15 g/L και 1.39 στους ασθενείς με συγκέντρωση πρωτεΐνης υγρού \geq 15 g/L. Η νορφλοξασίνη μείωσε σημαντικά την επίπτωση οποιασδήποτε και Gram αρνητικής βακτηριακής λοίμωξης χωρίς αύξηση των λοιμώξεων από *Clostridium difficile* ή πολυανθεκτικών βακτηρίων.

Συμπεράσματα: Σε μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη ασθενών με προχωρημένη κίρρωση χωρίς πρόσφατη θεραπεία με φθοριοκινολόνη, η νορφλοξασίνη δεν ελάττωσε τη θνητότητα στους 6 μήνες, όπως εκτιμήθηκε με τη μέθοδο Kaplan-Meier. Η νορφλοξασίνη εντούτοις φαίνεται να αυξάνει την επιβίωση ασθενών με χαμηλές συγκεντρώσεις πρωτεϊνών στο ασκитικό υγρό.

Σχόλιο:

Σε αυτή την πολυκεντρική τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή μελέτη σε ασθενείς με Child-Pugh C κίρρωση, η νορφλοξασίνη δεν βελτίωσε την επιβίωση στους 6 μήνες. Εντούτοις, μείωσε σημαντικά όλες τις λοιμώξεις και τις λοιμώξεις από Gram αρνητικά βακτήρια, χωρίς όμως να επηρεάζει την επίπτωση της αυτόματης βακτηριακής περιτονίτιδας. Επίσης η θεραπεία με νορφλοξασίνη δε συσχετίστηκε με αύξηση της επίπτωσης λοιμώξεων από πολυανθεκτικά βακτήρια, ενώ δεν είχε καμία επίδραση στην αθροιστική επίπτωση μεταμόσχευσης ήπατος ή στην ανάπτυξη επιπλοκών σχετιζόμενων με το ήπαρ.

Έχει προταθεί ότι η μακροχρόνια χορήγηση νορφλοξασίνης συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων από πολυανθεκτικά μικρόβια. Αυτή η θεωρία δεν επιβεβαιώθηκε από την παρούσα μελέτη καθώς η επίπτωση τέτοιων λοιμώξεων ήταν χαμηλή στο σύνολο του πληθυσμού και δε διέφερε μεταξύ της ομάδας που έλαβε νορφλοξασίνη και της ομάδας που έλαβε εικονικό φάρμακο.

Στην ανάλυση ανταγωνιστικού κινδύνου που έλαβε υπόψη τη μεταμόσχευση ήπατος, οι ασθενείς που έλαβαν νορφλοξασίνη είχαν χαμηλότερη θνητότητα στους 6 μήνες. Οι συγγραφείς προτείνουν ως πιθανή εξήγηση αυτής της παρατήρησης το συνδυασμό χαμηλής επίπτωσης αυτόματης βακτηριακής περιτονίτιδας στην ομάδα της νορφλοξασίνης και μικρότερου αριθμού θανάτων μετά την αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα στους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν νορφλοξασίνη συγκριτικά με αυτούς που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Προηγούμενες μελέτες έχουν επιλεκτικά πραγματοποιηθεί σε ασθενείς με χαμηλά επίπεδα λευκωμάτων ασκίτικού υγρού. Στην παρούσα μελέτη φάνηκε ότι στην υπο-ομάδα ασθενών με χαμηλό λεύκωμα ασκίτικού υγρού η θνητότητα στους 6 μήνες ήταν χαμηλότερη στους ασθενείς που έλαβαν νορφλοξασίνη σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. Αυτά τα ευρήματα υπονοούν ότι οι ασθενείς με προχωρημένη κίρρωση και χαμηλό λεύκωμα στο ασκίτικό υγρό αποτελούν καλούς υποψήφιους για μακροχρόνια χορήγηση νορφλοξασίνης με βελτίωση της επιβίωσης στους 6 μήνες.

Συμπερασματικά, οι ασθενείς με προχωρημένη κίρρωση και λεύκωμα ασκίτικού υγρού < 15 g/L μπορεί να ωφεληθούν από τη 6μηνη θεραπεία με νορφλοξασίνη όσον αφορά την επιβίωση αλλά όχι οι ασθενείς με λεύκωμα υγρού ≥ 15 g/L. Επιπλέον, η νορφλοξασίνη πιθανώς να αποτρέπει την ανάπτυξη κάποιων λοιμώξεων αλλά όχι την ανάπτυξη αυτόματης βακτηριακής περιτονίτιδας και άλλων μη-λοιμωδών επιπλοκών της κίρρωσης.

Link:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016508518348911?via%3>

[Dihub](#)

Μαρία Καλαφατέλη

Ειδικευόμενη Γαστρεντερολογίας

Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών