

## **Dose- dependent impact of proton pump inhibitors on the clinical course of spontaneous bacterial peritonitis**

Tammo L. Tergast Anika Wranke, Hans Laser, Svetlana Gerbel, Michael. P. Manns, Markus Cornberg, Benjamin Maasoumy

### **Περίληψη άρθρου**

#### **Εισαγωγή**

Η αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα (ΑΒΠ) είναι μια σοβαρή επιπλοκή στους κίρρωτικούς ασθενείς, η οποία οδηγεί σε οξεία νεφρική βλάβη, ηπατική εγκεφαλοπάθεια και υψηλή θνητότητα. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση της επίδρασης των αναστολέων αντλίας πρωτονίων (proton pump inhibitors- PPIs) και της δυνητικής σημασίας της προσλαμβανόμενης δόσης αυτών στην επίπτωση και την κλινική πορεία της ΑΒΠ.

#### **Μέθοδοι**

Συνολικά, περιελήφθησαν 613 διαδοχικοί ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση. Όλοι οι ασθενείς εκτιμήθηκαν προσεκτικά για τη πρόσληψη PPIs, συμπεριλαμβανομένης της εφαρμοζόμενης δόσης και εν συνεχεία παρακολουθήθηκαν για ανάπτυξη ΑΒΠ καθώς και για την επίπτωση κλινικών επιπλοκών όπως είναι η ηπατική εγκεφαλοπάθεια, η οξεία νεφρική βλάβη και η θνητότητα.

#### **Αποτελέσματα**

Η σωρευτική επίπτωση της ΑΒΠ δε διέφερε μεταξύ της ομάδας ασθενών που λάμβαναν PPIs και εκείνης ασθενών των που δε λάμβαναν PPIs, καθώς και μεταξύ αυτών που λάμβαναν υψηλή δόση (>40 mg/ημέρα) και εκείνων που λάμβαναν τη χαμηλή δόση PPIs (10-40 mg/d). Ωστόσο, η πρόσληψη PPIs σχετίστηκε με βαρύτερη κλινική πορεία της ΑΒΠ όπως αντανακλάται στην υψηλότερη πιθανότητα οξείας νεφρικής βλάβης (71% vs 43%;  $P = .002$ ), σοβαρής ηπατικής εγκεφαλοπάθειας (15% vs 0%;  $P = .04$ ) και στην αυξημένη θνητότητα (24% vs 0%;  $P = .008$ ) εντός 28 ημερών από τη διάγνωση της ΑΒΠ. Ιδιαίτερως, οι ασθενείς που λάμβαναν υψηλή δοσολογία

PPIs >40 mg/d είχαν αυξημένο βραχυπρόθεσμο κίνδυνο οξείας νεφρικής βλάβης (προσαρμοσμένος σχετικός κίνδυνος: 1.86;  $P = .009$ ) και θανάτου (προσαρμοσμένος σχετικός κίνδυνος: 2.05;  $P = .02$ ). Αντιθέτως, δε βρέθηκε επίδραση των PPIs στην οξεία νεφρική βλάβη, την ηπατική εγκεφαλοπάθεια και τη θνησιμότητα, σε ασθενείς που δεν εμφάνισαν ABΠ, ανεξάρτητα από τη δοσολογία των PPIs.

### **Συμπεράσματα**

Οι υψηλές δόσεις των PPIs σχετίζονται με δυσμενή έκβαση της αυτόματης βακτηριακής περιτονίτιδας. Ως εκ τούτου, η ένδειξη θεραπείας με υψηλή δοσολογία αναστολέων αντλιών πρωτονίων θα πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά στους ασθενείς αυτούς.

### **Σχόλιο άρθρου**

Η μελέτη των Tergast et al. που δημοσιεύτηκε στο τεύχος Σεπτεμβρίου του *Liver International* παρέχει χρήσιμα νέα δεδομένα σχετικά με τους δυνητικούς κινδύνους της χρήσης αναστολέων της αντλίας πρωτονίων σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση.

Στην αναδρομική τους μελέτη αναδεικνύεται στατιστικά μη σημαντική αύξηση του κινδύνου ανάπτυξης αυτόματης βακτηριακής περιτονίτιδας στους ασθενείς που λαμβάνουν PPIs. Δεν αναδεικνύεται επίσης 'δοσοεξαρτώμενη' αύξηση της επίπτωσης ABΠ, με βάση τη δοσολογία των PPIs. Η ασθενής αυτή επίδραση των PPIs στον κίνδυνο ABΠ, προστίθεται σε μια σειρά κλινικών μελετών με αντικρουόμενα αποτελέσματα σε σχέση με το εν λόγω ζήτημα. Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση ανέδειξε αύξηση της επίπτωσης ABΠ μόνο σε case-control μελέτες και όχι σε cohort μελέτες<sup>1</sup>.

Παρά την απουσία ισχυρής επίδρασης των PPIs στον κίνδυνο ABΠ, η μελέτη αναδεικνύει σημαντική επιβάρυνση της κλινικής έκβασης της ABΠ στους ασθενείς που λαμβάνουν PPIs, ως προς την εμφάνιση οξείας νεφρικής βλάβης, σοβαρής ηπατικής εγκεφαλοπάθειας και ως προς τη θνητότητα. Η δυσμενής αυτή επίδραση φαίνεται μάλιστα να είναι δοσοεξαρτώμενη, μιας και αναδεικνύεται ακόμα βαρύτερη έκβαση σε όσους ασθενείς λάμβαναν υψηλές δόσεις PPIs. Η υψηλή δε

δοσολογία PPIs παραμένει και μετά την πολυπαραγοντική ανάλυση, ανεξάρτητος δυσμενής προγνωστικός παράγοντας. Η παθοφυσιολογική εξήγηση αυτής της επίδρασης των PPIs βασίζεται εν πολλοίς στη μεταβολή της μικροβιακής χλωρίδας με αύξηση της συχνότητας μικροβίων της εντερικής χλωρίδας και ιδίως των Εντεροκόκκων<sup>2</sup>.

Η ανάδειξη από την παρούσα μελέτη της δυσμενούς αυτής επίδρασης των PPIs στην πορεία της ΑΒΠ τονίζει την αναγκαιότητα της συνετής χορήγησης των PPIs σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση, ιδίως αν λάβει κανείς υπόψιν του ότι σε μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση, μόνο το 40-63% των κίρρωτικών ασθενών λάμβαναν PPIs βάσει ιατρικών ενδείξεων<sup>3</sup>. Η χρήση επομένως των PPIs, και ιδιαιτέρως των υψηλών τους δόσεων, μόνο επί των ιατρικών ενδείξεων, αποτελεί τη βέλτιστη κλινική πρακτική σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση και αυξημένο κίνδυνο ΑΒΠ.

**Link άρθρου:** <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/liv.13862>

#### **Σχετική Βιβλιογραφία:**

1. Yu T, Tang Y, Jiang L, Zheng Y, Xiong W, Lin L. Proton pump inhibitor therapy and its association with spontaneous bacterial peritonitis incidence and mortality: A meta-analysis. *Dig Liver Dis* 2016; 48: 353-9.
2. Merli M, Lucidi C, Di Gregorio V, et al. The chronic use of beta-blockers and proton pump inhibitors may affect the rate of bacterial infections in cirrhosis. *Liver Int* 2015; 35: 362-9.
3. Trikudanathan G, Israel J, Cappa J, O'Sullivan D M. Association between proton pump inhibitors and spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients - a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract* 2011; 65: 674-8.

**Αστέριος Ι. Σαΐτης**  
**Παθολόγος**  
**Υποψήφιος Διδάκτωρ**

**Παθολογική Κλινική & Ομώνυμο Ερευνητικό Εργαστήριο  
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας**