

Development and Validation of a Model Consisting of Comorbidity Burden to Calculate Risk of Death Within 6 Months for Patients With Suspected Drug-Induced Liver Injury

Marwan Ghabril, Jiezhun Gu, Lindsay Yoder, Laura Corbitto, Amit Ringel, Christian D. Beyer, Raj Vuppalanchi, Huiman Barnhart, Paul H. Hayashi, and Naga Chalasani

Περίληψη άρθρου

Εισαγωγή και σκοπός

Οι ασθενείς με ηπατική βλάβη που προκαλείται από φάρμακα (Drug-Induced Liver Injury, DILI) έχουν συχνά συννοσηρότητες, αλλά η επίδραση αυτών των συννοσηροτήτων στην έκβαση των ασθενών δεν είναι καλά κατανοητή. Διερευνήσαμε τη σχέση μεταξύ του φορτίου των συννοσηροτήτων και της έκβασης των ασθενών με DILI, αναπτύξαμε και επαληθεύσαμε ένα μοντέλο για τον υπολογισμό του κινδύνου θανάτου μέσα σε 6 μήνες.

Μέθοδοι

Ένα μοντέλο πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης αναγνώρισε τις μεταβλητές που συσχετίζονταν ανεξάρτητα με το θάνατο μέσα σε 6 μήνες από την εκδήλωση πιθανής DILI (θνησιμότητα 6 μηνών) σε 306 ασθενείς που εντάχθηκαν σε προοπτική μελέτη Drug-Induced Liver Injury Network του Ινστιτούτου της Ιντιάνα (Cohort Discovery). Το μοντέλο επαληθεύθηκε χρησιμοποιώντας δεδομένα 247 ασθενών με πιθανή DILI που συμμετείχαν στην ίδια μελέτη στο Πανεπιστήμιο της Βόρειας Καρολίνας (ομάδα ελέγχου επαλήθευσης). Το φορτίο των συννοσηροτήτων υπολογίστηκε με τη χρήση του δείκτη συννοσηρότητας Charlson: οι ασθενείς με βαθμολογία υψηλότερη των 2 βαθμών θεωρήθηκε ότι είχαν σημαντική συννοσηρότητα.

Αποτελέσματα

Η θνησιμότητα στους 6 μήνες ήταν 8,5% στην ομάδα ανίχνευσης και 4,5% στην ομάδα επαλήθευσης. Στην ομάδα ανίχνευσης συσχετίστηκαν ανεξάρτητα με την θνησιμότητα 6 μηνών οι **σημαντικές συννοσηρότητες** (λόγος σχετικών πιθανοτήτων, 5,4, 95% διάστημα εμπιστοσύνης [CI], 2,13-13,8), το **MELD score** (λόγος σχετικών πιθανοτήτων 1,11, 95% CI, 1,04-1,17) και η **τιμή της αλβουμίνης στον ορό** κατά την ένταξη στην μελέτη (λόγος σχετικών πιθανοτήτων, 0,39, 95% CI, 0,2-0,76). Ένα μοντέλο βασισμένο σε αυτές τις 3 μεταβλητές αναγνώρισε τους ασθενείς της ομάδας ανίχνευσης που πέθαναν μέσα στους επόμενους 6 μήνες, με c-στατιστικές τιμές 0,89 (95% CI, 0,86-0,94) και της ομάδας

επαλήθευσης με 0,91 αντίστοιχα (95% CI, 0,83-0,99). Δημιουργήσαμε ένα υπολογιστικό εργαλείο στο διαδίκτυο για κλινική χρήση προκειμένου να καθορίσουμε τον κίνδυνο θανάτου εντός 6 μηνών σε ασθενείς με πιθανή DILI.

Συμπέρασμα

Αναπτύξαμε και επαληθεύσαμε ένα μοντέλο βασισμένο στο φορτίο των συννοσηροτήτων, το MELD score και την τιμή της αλβουμίνης στον ορό το οποίο προβλέπει την θνησιμότητα 6 μηνών σε ασθενείς με πιθανή DILI.

Σχόλιο άρθρου

Η φαρμακευτική ηπατοτοξικότητα (DILI) είναι ένα σημαντικό αίτιο σχετιζόμενης με το ήπαρ νοσηρότητας και θνησιμότητας. Η διάγνωσή της απαιτεί υψηλό βαθμό υποψίας, χρονική συσχέτιση και ενδελεχή αποκλεισμό άλλων αιτιών ηπατικής βλάβης. Πολύ συχνά πρόκειται για ασθενείς με ποικίλες συννοσηρότητες. Η ηπατοτοξικότητα μπορεί να είναι ενδογενής ή ιδιοσυγκρασιακή. Η ενδογενής τυπικά είναι δόσο-εξαρτώμενη και είναι μάλλον προβλέψιμη, με σύντομο χρόνο έναρξης από την έκθεση στο φάρμακο. Η ιδιοσυγκρασιακή συνήθως δεν είναι δόσο-εξαρτώμενη, δεν είναι προβλέψιμη και είναι δυνατόν να εμφανιστεί μέρες ή και εβδομάδες μετά την έκθεση στο φάρμακο. Μπορεί να εκδηλωθεί με διαταραχή της ηπατικής βιοχημείας (ηπατοκυτταρική βλάβη/χολόσταση/μικτή διαταραχή), οξεία ηπατίτιδα ή και οξεία ηπατική ανεπάρκεια. Είναι γνωστός ο Νόμος Hy σύμφωνα με τον οποίο η ηπατοτοξικότητα ορίζεται από 1) ALT ή AST>x3 ULN, 2) TBIL>x2ULN, 3) απουσία αρχικών ευρημάτων χολόστασης (π.χ. απουσία ALP>x2ULN) και 4) απουσία άλλης αιτίας. Στους ασθενείς με ηπατοκυτταρική βλάβη έχει προταθεί ένας νέος Νόμος Hy σύμφωνα με τον οποίο τιμή ολικής χολερυθρίνης>2,5 mg/dl είναι προγνωστική της θνησιμότητας που σχετίζεται με DILI ή της μεταμόσχευσης ήπατος.

Στην μελέτη των Ghabril, Chalasani et al στο Gastroenterology του Νοεμβρίου του 2019 διαπιστώθηκε μια στατιστικά σημαντική ανεξάρτητη συσχέτιση των σοβαρών συννοσηροτήτων, του MELD score και της τιμής της αλβουμίνης ορού κατά την εκδήλωση της DILI με την θνησιμότητα 6 μήνες μετά. Το φορτίο των συννοσηροτήτων ποσοτικοποιήθηκε με το Δείκτη Charlson Comorbidity Index (CCI), ως απουσία ή ήπια συννοσηρότητα (CCI 0-75th percentile) και σοβαρή συννοσηρότητα (CCI >75th percentile). Το 83% (253/306) των ασθενών είχε CCI<2 και το 17% (53/306) CCI>2. Στις συννοσηρότητες καταγράφηκαν: ΣΔ (με επιπλοκές ή χωρίς) (15%), ΧΑΠ (15%), κακοήθεια (μεταστατική ή μη), ηπατοπάθεια (ήπια/μέτρια έως σοβαρή), περιφερική αγγειακή νόσος, νεφρική νόσος (μέτρια έως σοβαρή), συμφορητική ΚΑ, ΑΕΕ ή παροδικό ΑΕΕ (4,8-6% η κάθε διάγνωση),

νόσος συνδεδετικού ιστού, πεπτικό έλκος, OEM, επίκτητη ανοσοανεπάρκεια, λευχαιμία, λέμφωμα, άνοια, ημιπληγία ή παραπληγία).

Το MELD score υπολογίσθηκε με τις πρώτες διαθέσιμες τιμές INR, ολικής χολερυθρίνης, και κρεατινίνης. Η σοβαρή ηπατοπάθεια ορίσθηκε ως MELD>19, ενώ η διάμεση τιμή MELD ήταν 15±7 (υψηλότερο στην ομάδα με CCI>2).

Οι ασθενείς με σημαντική συννοσηρότητα είχαν πιο συχνά χολοστατική βλάβη (ενδεχομένως λόγω μεγαλύτερης ηλικίας και μειωμένης αναγεννητικής ικανότητας του ηπατικού ιστού). Και στις δύο ομάδες τα συχνότερα ενοχοποιούμενα φάρμακα ήταν αντιβιοτικά. Στην ομάδα με CCI<2 τα επόμενα, κατά συχνότητα, ενοχοποιούμενα φάρμακα ήταν φυτικά σκευάσματα και συμπληρώματα διατροφής. Στην ομάδα με CCI>2 μετά τα αντιβιοτικά, ενοχοποιήθηκαν καρδιαγγειακά φάρμακα. Όπως είναι αναμενόμενο, η ομάδα με CCI>2 λάμβανε περισσότερα φάρμακα (13,8±9,7) σε αντίθεση με την ομάδα με CCI<2 (7,6±8). Οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν για 49±44 μήνες (διάμεσος χρόνος 38 μήνες). Το 1,3% (4 άτομα, όλα από την ομάδα με CCI<2) υποβλήθηκε σε μεταμόσχευση ήπατος (1.μερκαπτοπουρίνη, 2.διφαινοξυλάτη με θειική ατροπίνη, 3. Δυο φυτικά σκευάσματα/ συμπληρώματα διατροφής με εφεδρίνη και βιταμίνες με ιχνοστοιχεία).

Η θνησιμότητα ήταν υψηλότερη στην ομάδα με CCI>2, αλλά μετά την προσαρμογή για το ρόλο της DILI στο θάνατο, ο θάνατος αποδόθηκε στην ηπατοπάθεια σε ποσοστό 36% των ασθενών με CCI>2 {15/53, (28,3%)} και 65% των ασθενών με CCI<2 {26/253, (10,3%)}. Ειδικότερα όμως, η σημαντική συννοσηρότητα (CCI>2) παρέμεινε ένας ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης της θνησιμότητας 6 μήνες μετά, ακόμη και όταν αποκλείσθηκαν οι ασθενείς με ηπατοπάθεια σε απουσία φαρμακευτικού αιτίου (non-DILI). Με όλα τα ανωτέρω δεδομένα οι συγγραφείς δημιούργησαν ένα αλγόριθμο, ελεύθερο διαθέσιμο στο διαδίκτυο για τον υπολογισμό της βραχυπρόθεσμης θνησιμότητας σε ασθενείς με DILI που ενσωματώνει την ύπαρξη ή μη ηπατοπάθειας και τις συννοσηρότητες <http://gihep.com/calculators/hepatology/dili-cam/>

Μειονέκτημα της μελέτης αποτελεί το γεγονός ότι τα δεδομένα προέρχονται από ένα κέντρο. Επίσης, οι συννοσηρότητες δεν καταγράφηκαν βάσει πρωτοκόλλου, συνεπώς ενδέχεται να είναι ελλιπείς και η ομάδα με CCI>2 ήταν σημαντικά μικρότερη από την ομάδα με CCI<2.

Εν κατακλείδι, οι ασθενείς με σημαντική συννοσηρότητα έχουν μεν μεγαλύτερη θνησιμότητα, τόσο βραχυπρόθεσμα (6 μήνες) όσο και μακροπρόθεσμα, αλλά καταλήγουν εκ των συννοσηροτήτων και έτσι οδηγούνται λιγότερο συχνά στην μεταμόσχευση, ενώ οι ασθενείς χωρίς συννοσηρότητες καταλήγουν λόγω της ηπατοτοξικότητας. Απαιτούνται μεγαλύτερες μελέτες και σχολαστική αναφορά της DILI (πιθανή, πολύ πιθανή, βέβαιη).

Link άρθρου: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.07.006/>

Βιβλιογραφία

1. US Food and Drug Administration. Drug-induced liver injury: premarketing clinical evaluation. In: Guidance for industry. 2009. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM174090.pdf>
2. Drug-Induced Liver Injury EASL Guideline, June 2019
<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.02.014/>

Μπέλλου Αριστέα

Παθολόγος-Ηπατολόγος

Επιστημονικός Συνεργάτης

Παθολογικής Κλινικής & Ομώνυμου Ερευνητικού Εργαστηρίου

Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας