

ΕΝΑΣ ΜΗ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΟΣ ΔΕΙΚΤΗΣ ΠΡΟΒΛΕΨΗΣ ΤΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΡΗΞΗΣ ΤΗΣ ΑΝΤΙΡΡΟΠΗΣΗΣ ΣΕ ΚΙΡΡΩΤΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

EPOD SCORE: EARLY PREDICTION OF DECOMPENSATION SCORE

Annika R. P. Schneider, Carolin V. Schneider, Kai Markus Schneider, Vanessa Baier, Steffen Schaper, Christian Diedrich, Katrin Coboeken, Hannah Mayer, Wenyi Gu, Jonel Trebicka, Lars M. Blank, Rolf Burghaus, Joerg Lippert, Daniel J. Rader, Christoph A. Thaiss, Jan- Frederik Schlender, Christian Trautwein, Lars Kuepfer, *Liver International*, 2022;00:1–11.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ρήξη της αντιρρόπησης αποτελεί ένα κρίσιμο σημείο, ενδεικτικό της εξέλιξης της νόσου σε κίρρωτικούς ασθενείς. Στην κλινική πρακτική, η διάκριση των ασθενών με αντιρροπούμενη και μη αντιρροπούμενη κίρρωση σχετίζεται σημαντικά με τον καθορισμό της πρόγνωσης αυτών των ασθενών. Η ρήξη της αντιρρόπησης χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση κίρσορραγίας, εγκεφαλοπάθειας, ασκίτη, ηπατονεφρικού συνδρόμου ή/και ικτέρου. Το ποσοστό ρήξης της αντιρρόπησης εκτιμάται ότι είναι περίπου 5-7% ανά έτος. Επί του παρόντος, υπάρχει μια εξελισσόμενη διαμάχη σχετικά με την ικανότητα των Child-Pugh και MELD-Score, να εκτιμούν με ακρίβεια την επιβίωση των κίρρωτικών ασθενών με αντιρροπούμενη κίρρωση. Από την άλλη μεριά, έως και σήμερα δεν έχουν μελετηθεί λεπτομερώς οι παράμετροι εκείνες, οι οποίες μπορεί να καθορίζουν τον κίνδυνο ρήξης της αντιρρόπησης. Η ανάπτυξη ενός σκορ που θα εντόπιζε τους ασθενείς εκείνους που βρίσκονται σε ένα μεταβατικό στάδιο μεταξύ αντιρροπούμενης και μη αντιρροπούμενης κίρρωσης θα συνέβαλε στην καλύτερη επιτήρηση αυτών των ασθενών. Η κλίση πίεσης ηπατικών φλεβών (HVPG), η αναιμία, δεικτές φλεγμονής όπως η IL-6 και η βιταμίνη D έχουν μελετηθεί ως προβλεπτικοί παράγοντες ρήξης της αντιρρόπησης σε προηγούμενες μελέτες. Ωστόσο, έως και σήμερα δεν υπάρχει κάποιος εύχρηστος δείκτης πρόβλεψης της ρήξης της αντιρρόπησης. Στόχος της συγκεκριμένης μελέτης ήταν α) η ανεύρεση προβλεπτικών παραγόντων ρήξης της αντιρρόπησης σε μια μεγάλη, πολυκεντρική κοορτή ασθενών με αντιρροπούμενη κίρρωση, β) η ανάπτυξη ενός αξιόπιστου προβλεπτικού μοντέλου, γ) η αξιολόγηση του μοντέλου αυτού σε τρεις κοορτες.

ΜΕΘΟΔΟΙ

Τα στοιχεία που ανέδειξαν τη ρήξη της αντιρρόπησης σε 6049 κίρρωτικούς ασθενείς ανευρέθησαν σε ηλεκτρονικά αρχεία μέσω της βάσης δεδομένων "IBM Explorys". Η ρήξη της αντιρρόπησης ορίστηκε ως η ύπαρξη διάγνωσης κίρρωσης, ηπατικής εγκεφαλοπάθειας, ασκίτη, ηπατονεφρικού συνδρόμου ή/και ικτέρου. Ως δείκτες βαρύτητας της κίρρωσης χρησιμοποιήθηκαν τα Child-Pugh, MELD, ALBI και PALBI σκορ. Ο υπολογισμός των ανωτέρω έγινε μόνο στις περιπτώσεις που υπήρχαν διαθέσιμα δεδομένα. Η στατιστική ανάλυση έγινε με τη χρήση των λογισμικών R και SPSS.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Με στόχο τη δημιουργία ενός αξιόπιστου μοντέλου πρόβλεψης της ρήξης της αντιρρόπησης σε ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση έγινε αρχικά εντοπισμός παραγόντων που μπορεί να σχετίζονταν με την κλινική εκδήλωση ρήξης της αντιρρόπησης στην κοορτή εκμάθησης Explorys. Στη συνέχεια έγινε αξιολόγηση των παραγόντων αυτών σε τρεις κοορτές ελέγχου (Explorys, UK Biobank, Penn Medicine BioBank). Συνολικά, 6049 ασθενείς από την αρχική κοορτή και 19305 ασθενείς από τις τρεις κοορτές ελέγχου πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης στη μελέτη. 1510 ασθενείς από την κοορτή εκμάθησης και 4857 ασθενείς από τις τρεις κοορτές ελέγχου ανέπτυξαν ρήξη της αντιρρόπησης κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης. Ο ασκίτης αποτελούσε τη συχνότερη εκδήλωση ρήξης της αντιρρόπησης (57% στην κοορτή εκμάθησης και 69% στις κοορτές ελέγχου), ενώ ακολουθούσαν η κίρρωση (9,5% στην κοορτή εκμάθησης και 12% στις κοορτές ελέγχου), ο ίκτερος (8,1% και 14,3% αντίστοιχα), η εγκεφαλοπάθεια (23,5% και 2% αντίστοιχα) και το ηπατονεφρικό σύνδρομο (2% και 3% αντίστοιχα).

Για τον εντοπισμό παραμέτρων σχετιζόμενων με τον κίνδυνο ρήξης της αντιρρόπησης σε κίρρωτικούς ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση, εφαρμόστηκε το πολυπαραγοντικό μοντέλο παλινδρόμησης Cox για 116 στοιχεία στον ορό των κίρρωτικών ασθενών που ανήκαν στην κοορτή εκμάθησης. Η ισχυρότερη συσχέτιση παρατηρήθηκε με τον λόγο αλβουμίνης – σφαιρίνης (HR : 0,46), τη συγκέντρωση αλβουμίνης (HR : 0,47) και τον αριθμό των αιμοπεταλίων (HR: 0,48). Άλλες παράμετροι που συσχετίστηκαν ήταν ο αριθμός των ερυθρών αιμοσφαιρίων (HR: 0,58) , ο αιματοκρίτης (HR : 0,59), και η αιμοσφαιρίνη(HR : 0,60). Ως πιο σημαντικές παράμετροι χαρακτηρίστηκαν (α) η συγκέντρωση αλβουμίνης στον ορό, αντικατοπτρίζοντας τη συνθετική ικανότητα του ήπατος, (β) η συγκέντρωση των αιμοπεταλίων, η οποία αναδεικνύει το βαθμό πυλαίας υπέρτασης, (γ) ο αριθμός των ερυθροκυττάρων που σχετίζεται με τον κίνδυνο αιμορραγίας, (δ) η συγκέντρωση του ασβεστίου που αντανάκλα τις αλλαγές οξεοβασικής ισορροπίας που ρυθμίζονται από τους νεφρούς, (ε) η συγκέντρωση της χολερυθρίνης, που αντανάκλα την αποτοξινωτική ικανότητα του ήπατος. Στη συνέχεια έγινε αξιολόγηση των σημαντικότερων παραμέτρων και χρησιμοποιώντας την κοορτή εκμάθησης Explorys δημιουργήθηκε το βέλτιστο

μοντέλο το οποίο συμπεριλάμβανε τη συγκέντρωση της αλβουμίνης , την τιμή της χολερυθρίνης και τον αριθμό των αιμοπεταλίων. Το σκορ ονομάστηκε “*Early Prediction of Decompensation (EPOD) score*” και η φόρμα υπολογισμού του είναι :

$$EPOD = [(-0.55) \times \text{albumin} + (-0.004) \times \text{platelets} + 0.16 \times \text{bilirubin} + 5.38] \times 4$$

Το σκορ υπολογίστηκε στους ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση που ανήκαν στις τρεις κοορτές ελέγχου. Μετά την τριετή παρακολούθηση διαπιστώθηκε ικανοποιητική ικανότητα πρόβλεψης ρήξης της αντιρρόπησης (AUROC 0,69, 0,69 και 0,77 στις τρεις κοορτές ελέγχου αντίστοιχα) και ξεπέρασε τα Child-Pugh και MELD σκορ.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η ρήξη της αντιρρόπησης αποτελεί πολύ σημαντικό σημείο στην πορεία της κίρρωσης καθώς καθορίζει την πρόγνωση των ασθενών. Ο έγκαιρος εντοπισμός των ασθενών που είναι υψηλού κινδύνου ρήξης της αντιρρόπησης θα μπορούσε να επηρεάσει σημαντικά τον τρόπο παρακολούθησης και διαχείρισης αυτών των ασθενών και μπορεί να οδηγήσει σε βελτίωση της πρόγνωσης αυτών. Έως σήμερα, δεν υπήρχε κάποιο εύχρηστο μοντέλο πρόβλεψης του κινδύνου ρήξης της αντιρρόπησης. Στη συγκεκριμένη μελέτη , δημιουργήθηκε ένα μοντέλο που βασίζεται στα αιμοπετάλια, την αλβουμίνη και την τιμή της χολερυθρίνης, παραμέτρους δηλαδή που μπορούν εύκολα να υπολογιστούν, και μπορεί να προβλέψει και να εντοπίσει τους ασθενείς εκείνους που έχουν αυξημένο κίνδυνο ρήξης της αντιρρόπησης.

Μανδηλαρά Διονυσία

Ειδικευόμενη Εσωτερικής Παθολογίας
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΗΠΑΤΟΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΚΗ ΜΟΝΑΔΑ
Γ.Ο.Ν.Κ. «ΟΙ ΑΓΙΟΙ ΑΝΑΡΓΥΡΟΙ»