

## **ΜΑΚΡΟΧΡΟΝΙΑ ΑΓΩΓΗ ΜΕ ΑΛΒΟΥΜΙΝΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΙΡΡΩΣΗ ΚΑΙ ΑΣΚΙΤΗ**

Paolo Caraceni, Alastair O'Brien, Pere Gines. Long-term albumin treatment in patients with cirrhosis and ascites. Journal of Hepatology 2022 vol. 76 j 1306–1317

### **ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Η χορήγηση της ανθρώπινης αλβουμίνης (Human Albumin - HA) είναι μία από τις πιο μελετημένες παρεμβάσεις στη μη αντιρροπούμενη κίρρωση. Τυχαίοποιημένες μελέτες τα προηγούμενα έτη ωστόσο έδωσαν αντικρουόμενα αποτελέσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της χρήσης HA. Οι επί του παρόντος ενδείξεις για την χορήγησή της συστήνουν βραχυχρόνια χορήγηση σε συγκεκριμένες περιπτώσεις. Παρόλα αυτά, αναπάντητο παραμένει το ερώτημα αν κίρρωτικοί ασθενείς με ασκίτη θα ωφελούνταν από τη μακροχρόνια χορήγηση HA. Στη συγκεκριμένη ανασκόπηση εξετάζεται το αμφιλεγόμενο αυτό θέμα, αναλύοντας τα μέχρι τώρα υπάρχοντα δεδομένα και συγκρίνοντας τα αποτελέσματα των μέχρι τώρα δημοσιευμένων μελετών.

Η αλβουμίνη συντίθεται από τα ηπατοκύτταρα και συνεχώς εκκρίνεται στην κυκλοφορία χωρίς να αποθηκεύεται στο ήπαρ. Η φυσιολογική συγκέντρωση της αλβουμίνης στον ορό κυμαίνεται από 3,5-5,0 g/dl και αντιστοιχεί τουλάχιστον στο 50% των κυκλοφορούντων πρωτεϊνών του οργανισμού μας. Ο χρόνος ημιζωής της είναι περίπου 20 ημέρες. Λόγω του αρνητικού της φορτίου και της υψηλής της συγκέντρωσης οφείλεται για το 75% της ογκωτικής πίεσης του πλάσματος, επομένως ευθύνεται σε σημαντικό βαθμό για την κατανομή των υγρών στα διαμερίσματα του ανθρώπινου σώματος. Η αλβουμίνη πέρα από το ρόλο της στην κατανομή των υγρών στον οργανισμό μας έχει ποικίλες ακόμη λειτουργίες: συμμετέχει στη δέσμευση άλλων μορίων (φάρμακα, μεταλλικά ιόντα, μεσολαβητές της φλεγμονής), στην ανοσολογική απόκριση, στη φλεγμονώδη διεργασία, έχει αντιοξειδωτικές ιδιότητες και συμβάλει στη διατήρηση της λειτουργίας του ενδοθηλίου.

Σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση ωστόσο, η αλβουμίνη υφίσταται τόσο ποσοτικές αλλά και ποιοτικές μεταβολές. Η υποαλβουμιναιμία εδώ και δεκαετίες θεωρείται στοιχείο ενδεικτικό προχωρημένης ηπατικής νόσου. Συσχετίζεται με τη βαρύτητα της κίρρωσης και αποτελεί ανεξάρτητο αρνητικό προγνωστικό παράγοντα για τους κίρρωτικούς ασθενείς. Στους κίρρωτικούς ασθενείς, η υποαλβουμιναιμία οφείλεται σε ελαττωμένη σύνθεση αλλά και σε αυξημένο καταβολισμό λόγω των δομικών μεταβολών που υφίσταται σε αυτή την ομάδα ασθενών. Η συστηματική φλεγμονώδης διεργασία που λαμβάνει χώρα στα πλαίσια της κίρρωσης οδηγεί σε δομικές μεταβολές στο μόριο της αλβουμίνης, επηρεάζοντας δυσμενώς την αποτελεσματικότητά της. Το γεγονός αυτό έχει οδηγήσει τα τελευταία χρόνια στον προβληματισμό για το αν θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν η λεγόμενη «αποτελεσματική

συγκέντρωση αλβουμίνης», δεδομένου ότι η λειτουργικότητα και η αποτελεσματικότητα της δράσης της, εξαρτώνται πέρα από τα επίπεδά της στον ορό και από τη διατήρηση της δομής της. Μάλιστα, φαίνεται ότι η χρήση της αποτελεσματικής συγκέντρωσης αλβουμίνης, ταξινομεί καλύτερα την κίρρωση σε στάδια και εκτιμά καλύτερα την πρόγνωση των κίρρωτικών ασθενών. Από την άλλη μεριά, η συγκέντρωση της αλβουμίνης βρίσκεται μειωμένη σε αυτή την ομάδα ασθενών, λόγω της αύξησης του όγκου του πλάσματος που αποτελεί μέρος των παθοφυσιολογικών μεταβολών που συμβαίνουν στην κίρρωση. Λαμβάνοντας υπόψιν τα ανωτέρω φαίνεται πως η εξωγενής χορήγηση αλβουμίνης θα μπορούσε να αυξήσει σημαντικά την αποτελεσματική συγκέντρωση αλβουμίνης με ευνοϊκά αποτελέσματα.

Επί του παρόντος, οι διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν τη χρήση ΗΑ ως την πρώτη επιλογή για αύξηση του ενδαγγειακού όγκου σε ασθενείς με κίρρωση και ασκίτη. Πράγματι, η ΗΑ αυξάνει αποτελεσματικά τον όγκο πλάσματος, μειώνει τη δραστηριότητα των αγγειοσυσπαστικών μηχανισμών και αυξάνει τη μέση αρτηριακή πίεση σε ασθενείς που υποβάλλονται σε παρακεντήσεις μεγάλου όγκου ή που εμφανίζουν ηπατονεφρικό σύνδρομο ή αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα. Ωστόσο, κλινικές και πειραματικές μελέτες δείχνουν πως η αλβουμίνη έχει και άλλα οφέλη πλην της αύξησης του ενδαγγειακού όγκου. Παραδείγματος χάριν, σε ασθενείς με αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα διαπιστώθηκε πέραν της αύξησης του δραστικού όγκου πλάσματος, βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας, αλλά και βελτίωση της καρδιακής συσπαστικότητας σε πειραματικά μοντέλα, μέσω μείωσης της φλεγμονώδους διεργασίας στον καρδιακό ιστό. Ακόμη, η αλβουμίνη φαίνεται πως εμπλέκεται στη ρύθμιση της ανοσολογικής απόκρισης μέσω αλληλεπίδρασης με Toll-Like υποδοχείς.

### **ΜΑΚΡΟΧΡΟΝΙΑ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΛΒΟΥΜΙΝΗΣ ΣΕ ΚΙΡΡΩΤΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΣΚΙΤΗ**

Πέντε με δέκα τοις εκατό ανά έτος των ασθενών με αντιρροπούμενη κίρρωση θα αναπτύξουν ασκίτη, ο οποίος αποτελεί το πιο συχνό πρώτο επεισόδιο ρήξης της αντιρρόπησης. Ο ασκίτης δευτέρου και τρίτου βαθμού συνήθως απαιτεί μακροχρόνια θεραπεία, οδηγώντας σε υποτροπιάζουσες νοσηλείες και σχετίζεται με επιπλοκές, όπως εκδήλωση ηπατονεφρικού συνδρόμου, αυτόματης βακτηριακής περιτονίτιδας και περιοριστικού τύπου πνευμονική δυσλειτουργία, επηρεάζοντας σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών. Ακόμη, η εμφάνιση του ασκίτη επηρεάζει δραματικά την επιβίωση των κίρρωτικών ασθενών με την 5ετή θνητότητα να φτάνει το 70%. Βάσει της ικανότητάς της να αυξάνει τον δραστικό όγκο του πλάσματος, η αλβουμίνη χρησιμοποιείται εδώ και δεκαετίες σε ασθενείς με ασκίτη, ωστόσο δεν υπήρχαν μέχρι τώρα μελέτες που να δείχνουν εμφανές όφελος. Μετά από περίπου 40 χρόνια, 2 τυχαιοποιημένες μελέτες που συμπεριέλαβαν έναν μικρό αριθμό ασθενών, έδειξαν καλύτερη ανταπόκριση στους ασθενείς που ελάμβαναν διουρητικά και αλβουμίνη κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους και σημαντικά χαμηλότερα ποσοστά υποτροπής ασκίτη δευτέρου ή τρίτου βαθμού. Ακόμη, το ελεύθερο-μεταμόσχευσης διάστημα ήταν μεγαλύτερο σε ασθενείς που έλαβαν για μεγάλο χρονικό διάστημα αλβουμίνη (μέσος χρόνος

παρακολούθησης 84 μήνες). Πάνω από μια δεκαετία αργότερα από αυτές τις πιλοτικές μελέτες δημοσιεύτηκαν 3 κλινικές δοκιμές το 2018.

## Η ΜΕΛΕΤΗ ANSWER

Η μελέτη ANSWER αποτελεί μία μη κερδοσκοπική Ιταλική πολυκεντρική τυχαιοποιημένη μελέτη, η οποία συμπεριέλαβε 431 ασθενείς με μη επιπλεγμένο ασκίτη δευτέρου και τρίτου βαθμού. Οι ασθενείς αυτοί ελάμβαναν διουρητική αγωγή με έναν ανταγωνιστή υποδοχέων αλατοκορτικοειδών (τουλάχιστον 200 mg/ ημέρα) και φουροσεμίδη (τουλάχιστον 25 mg/ημέρα), είτε την ανωτέρω διουρητική αγωγή σε συνδυασμό με 40g ΗΑ δύο φορές την εβδομάδα για τις πρώτες δύο εβδομάδες και στη συνέχεια σε δόση 40g μία φορά την εβδομάδα. Η χορήγηση της ΗΑ βελτίωσε τη διαχείριση του ασκίτη και την ανάγκη για εκκενωτικές παρακεντήσεις μεγάλου όγκου, ενώ η υποτροπή εμφάνισης του ασκίτη μειώθηκε σε ποσοστό περίπου 50%. Ακόμη, το ποσοστό εμφάνισης άλλων επιπλοκών, όπως η αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα ή άλλες βακτηριακές λοιμώξεις, η εμφάνιση βαθμού 3 ή 4 ηπατικής εγκεφαλοπάθειας καθώς και η εμφάνιση ηπατονεφρικού συνδρόμου τύπου 1, νεφρικής δυσλειτουργίας (κρεατινίνη >1,5 mg/dl), υπονατριαιμίας ή υποκαλιαιμίας μειώθηκαν κατά 30-67%, οδηγώντας σε μείωση για ανάγκη νοσηλείας κατά 35% και μείωση των ημερών νοσηλείας ανά έτος κατά 45%. Ακόμη, διαπιστώθηκε βελτίωση στη 18μηνη συνολική επιβίωση, που αποτελούσε και το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης. Η πολυπαραγοντική ανάλυση για τη 18μηνη θνητότητα από όλες τις αιτίες έδειξε ότι η χορήγηση ΗΑ ήταν η μοναδική παράμετρος που σχετιζόταν με τη βελτίωση της επιβίωσης. Επιπρόσθετα, οι ασθενείς που έλαβαν ΗΑ, είχαν καλύτερη ποιότητα ζωής, ενώ η χρήση της αποτέλεσε cost-effective τεχνική βάσει των στοιχείων που προέκυψαν από το Εθνικό Σύστημα Υγείας της Ιταλίας. Όσο αναφορά στις επιπλοκές, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων. Στην ομάδα που έλαβε ΗΑ δε διαπιστώθηκαν περιστατικά υπερφόρτωσης όγκου παρά μόνο κάποιες ήπιες αλλεργικές αντιδράσεις. Στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν ΗΑ η τιμή της αυξήθηκε από 3,1g/dl σε 4g/dl μετά από ένα μήνα θεραπείας και διατηρήθηκε στη συνέχεια σε σταθερά επίπεδα. Στην ομάδα αυτή, τα επίπεδα αλβουμίνης στον ένα μήνα θεραπείας και όχι τα βασικά επίπεδα αλβουμίνης συσχετίστηκαν άμεσα με την 18μηνη επιβίωση, με την τιμή της αλβουμίνης στα 4g/dl να αποτελεί το καταλληλότερο διαχωριστικό όριο για την πρόβλεψη της επιβίωσης. Οι δύο ανεξάρτητοι baseline παράγοντες που σχετίζονταν με την επίτευξη αυτού του επιπέδου αλβουμίνης, ήταν η συγκέντρωση αλβουμίνης στον ορό και το MELD score. Φάνηκε πως όσο χαμηλότερα ήταν τα αρχικά επίπεδα αλβουμίνης στον ορό αρχικά και όσο υψηλότερο ήταν το MELD score τόσο μικρότερη ήταν η πιθανότητα να επιτευχθεί αυτό το όριο.

Βασικός περιορισμός της μελέτης ήταν ότι δεν ήταν «τυφλή», επομένως τόσο οι ασθενείς όσο και οι επαγγελματίες υγείας γνώριζαν την αγωγή που λάμβαναν και χορηγούσαν αντίστοιχα. Ακόμη, οι ασθενείς που λάμβαναν ΗΑ επισκέπτονταν συχνότερα τις δομές υγείας, ώστε να γίνει η έγχυσή της, επομένως επανελέγχονταν τακτικότερα.

Τέλος, σχεδόν οι μισοί ασθενείς που συμπεριελήφθησαν στη μελέτη είχαν κίρρωση σε έδαφος μη θεραπευθείσας ηπατίτιδας C και δεν έλαβαν θεραπεία καθόλη τη διάρκεια της μελέτης. Από την άλλη μεριά, ασθενείς οι οποίοι εξακολουθούσαν να κάνουν κατάχρηση αιθυλικής αλκοόλης αποκλείστηκαν από τη μελέτη.

Τα κύρια αποτελέσματα της μελέτης ANSWER επιβεβαιώθηκαν σε μία κλινική μη τυχαιοποιημένη μελέτη που πραγματοποιήθηκε στην Ιταλία. Η μελέτη συμπεριέλαβε 70 ασθενείς με κίρρωση και υποτροπιάζοντα επεισόδια ασκίτη. Οι ασθενείς που έλαβαν πέρα από τη βασική φαρμακευτική αγωγή επιπρόσθετα και HA (20 g δύο φορές την εβδομάδα) είχαν σε σημαντικό βαθμό χαμηλότερη θνητότητα στους 25 μήνες συγκριτικά με τους 25 ασθενείς που δεν έλαβαν HA. Η ενδοφλέβια θεραπεία με HA αποτελούσε το μοναδικό ανεξάρτητο παράγοντα που σχετιζόταν με καλύτερη επιβίωση ενώ σχετιζόταν ακόμη με μειωμένο κίνδυνο επανανοσηλείας λόγω εμφάνισης επιπλοκών.

### Η ΜΕΛΕΤΗ MACHT

Η μελέτη MACHT βασίστηκε στη χορήγηση μιδοδρίνης και HA για την πρόληψη εμφάνισης επιπλοκών σε κίρρωτικούς ασθενείς, που βρίσκονταν σε αναμονή στη λίστα μεταμόσχευσης. Η μελέτη αυτή ήταν πρωτοποριακή για δύο λόγους: 1) αποτέλεσε την πρώτη τυχαιοποιημένη μελέτη η οποία εξέτασε τα κλινικά αποτελέσματα της χορήγησης συνδυαστικής θεραπείας μιδοδρίνης και HA σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση και 2) χρησιμοποίησε σαν πρωτεύον καταληκτικό σημείο την εμφάνιση συνδυασμού των συνηθέστερων επιπλοκών της κίρρωσης. Προηγούμενες τυχαιοποιημένες μελέτες σε κίρρωτικούς ασθενείς είχαν αξιολογήσει συνήθως τη χορήγηση ενός μόνο παράγοντα για τη θεραπεία ή την πρόληψη εμφάνισης μίας μόνο επιπλοκής της νόσου. Η λογική της χορήγησης ενός αγγειοσυσπαστικού παράγοντα και της HA ήταν η στόχευση στην ομαλοποίηση του επηρεασμένου ενδαγγειακού όγκου που ενοχοποιείται για πολλές επιπλοκές της κίρρωσης. Η συγκεκριμένη θεραπεία βασίστηκε στα θετικά αποτελέσματα που έχουν διαπιστωθεί σε ασθενείς με ηπατονεφρικό σύνδρομο. Παρόλα αυτά, στη συγκεκριμένη μελέτη δε φάνηκε η εν λόγω αγωγή να μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών ή τη θνητότητα σε κίρρωτικούς ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση όσο βρίσκονταν στη λίστα μεταμόσχευσης. Ωστόσο, διαπιστώθηκε μείωση της δραστηριότητας του άξονα ρενίνης- αγγειοτενσίνης και του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, υποδηλώνοντας ένα όφελος όσον αφορά στη βελτίωση της κυκλοφορικής λειτουργίας. Λόγοι που μπορεί να μην αναδείχτηκαν θετικά αποτελέσματα από τη μελέτη είναι η σχετικά ασθενής αγγειοσυσπαστική δράση της μιδοδρίνης συγκριτικά με την τερλιπρεσσίνη, ενώ ακόμη και η χορηγούμενη δόση HA (40g μία φορά κάθε δύο εβδομάδες) πιθανολογείται πως ίσως δεν ήταν επαρκής. Στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν HA διαπιστώθηκε αύξηση της τιμής της στον ορό από 3g/dl σε 3,4g/dl τη 12<sup>η</sup> εβδομάδα. Όμοια αύξηση διαπιστώθηκε και στην ομάδα ελέγχου που δεν έλαβε HA υποδηλώνοντας ότι πιθανώς η βελτίωση δεν οφειλόταν στη θεραπεία. Ακόμη, πιθανολογείται πως η διάρκεια της θεραπείας δεν ήταν επαρκής για την ανάδειξη θετικών αποτελεσμάτων. Συγκεκριμένα, επειδή αρκετοί ασθενείς μεταμοσχεύτηκαν σε σύντομο χρονικό διάστημα, η μέση διάρκεια θεραπείας ήταν μικρότερη από τρεις μήνες.

## Η ΜΕΛΕΤΗ ATTIRE

Η μελέτη ATTIRE (Albumin to Prevent Infection in Chronic Liver Failure) συμπεριέλαβε κίρρωτικούς ασθενείς, που νοσηλεύονταν λόγω ενός επεισοδίου ρήξης της αντιρρόπησης. Η μία ομάδα ασθενών λάμβανε καθημερινές εγχύσεις HA με στόχο τη διατήρηση της τιμής της αλβουμίνης σε επίπεδα άνω των 3 g/dl για χρονικό διάστημα έως 14 ημερών. Η δεύτερη ομάδα ασθενών έλαβε HA μόνο σε περιπτώσεις που απαιτείται η χορήγησή της βάσει των κατευθυντήριων οδηγιών. Δε διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές στο πρωτεύον καταληκτικό σημείο (λοίμωξη, νεφρική ανεπάρκεια, θάνατος) μεταξύ των δύο ομάδων. Η ομάδα που έλαβε HA εμφάνισε μάλιστα κάποιες απειλητικές για τη ζωή επιπλοκές (πνευμονικό οίδημα, υπερφόρτωση όγκου). Πλεονεκτήματα της μελέτης αποτελούν ο μεγάλος αριθμός ασθενών που συμπεριελήφθησαν, η συμμετοχή πολλών διαφορετικών κέντρων καθώς και η ταχεία ένταξη των ασθενών στη μελέτη μετά την έναρξη νοσηλείας (κατά μέσο όρο μία μέρα μετά). Μειονεκτήματα της μελέτης αποτελούσαν κυρίως ότι δεν ήταν «τυφλή», ενώ το 90% των ασθενών που έλαβαν μέρος είχαν κίρρωση αιθανολικής αιτιολογίας. Εν κατακλείδι, τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης μελέτης δεν υποστηρίζουν τη χορήγηση HA για την πρόληψη εμφάνισης επιπλοκών κατά τη διάρκεια της νοσηλείας.

## ΤΙ ΜΑΘΑΜΕ ΕΩΣ ΤΩΡΑ ΓΙΑ ΤΗ ΜΑΚΡΟΧΡΟΝΙΑ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΛΒΟΥΜΙΝΗΣ :

Είναι εμφανές ότι τα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της χορήγησης HA είναι ετερογενή. Ένα επιστημονικό ζήτημα που έχει προκύψει είναι αν υπάρχει όφελος από τη μακροχρόνια χορήγηση HA σε κίρρωτικούς ασθενείς με ασκίτη. Αρχικά, δε φαίνεται λογική η απόφαση για χορήγηση αλβουμίνης σε όλους τους ασθενείς με ασκίτη δεδομένου ότι αποτελούν μια ετερογενή ομάδα ασθενών με διαφορετικά χαρακτηριστικά και κατ'επέκταση διαφορετική πρόγνωση. Όπως και με κάθε άλλη παρέμβαση θα πρέπει να οριστεί η ομάδα ασθενών που θα ωφεληθούν πιθανά από αυτή την παρέμβαση, ποια θα είναι η αποτελεσματική δόση, ποια οφέλη θεωρούνται σημαντικά, η συχνότητα χορήγησης και η διάρκεια θεραπείας και το ποιες θα είναι οι απόλυτες αντενδείξεις. Επί του παρόντος, η ομάδα κίρρωτικών ασθενών που φαίνεται να εμφανίζει το μεγαλύτερο όφελος από τη μακροχρόνια χορήγηση αλβουμίνης είναι οι κίρρωτικοί ασθενείς με τουλάχιστον δευτέρου βαθμού ασκίτη παρά τη λήψη τουλάχιστον μέτριας δόσης διουρητικών, που βρίσκονται σε σχετικά σταθερή κατάσταση. Ακόμη, οι ασθενείς που είχαν προσφάτως θεραπευτεί από κάποια επιπλοκή της νόσου και εξακολουθούν να εμφανίζουν ασκίτη θα μπορούσαν να ενταχθούν στη θεραπεία. Η μακροχρόνια χορήγηση HA σε αυτούς τους ασθενείς υπάγεται ως πιθανή θεραπευτική επιλογή στις κατευθυντήριες οδηγίες της Ιταλικής Εταιρείας Μελέτης του Ήπατος. Ακόμη, τα ανωτέρω μπορούν να εφαρμοστούν σε ασθενείς με υποτροπιάζοντα επεισόδια ασκίτη καθώς η μακροχρόνια χορήγηση αλβουμίνης μπορεί να βοηθήσει στην καλύτερη ανταπόκριση στα διουρητικά. Φαίνεται πως η αλβουμίνη θα πρέπει να χορηγείται σε σχετικά υψηλές δόσεις αλλά για μεγάλο χρονικό διάστημα για να υπάρχει όφελος από τη χορήγησή της χωρίς τον κίνδυνο υπερφόρτωσης όγκου. Το γεγονός αυτό υπογραμμίζεται από τη σύγκριση των

αποτελεσμάτων των μελετών ANSWER και MACHT, όπου στην πρώτη διαπιστώθηκε σημαντική αύξηση της τιμής της αλβουμίνης στον ένα μήνα, κάτι το οποίο δεν διαπιστώθηκε στη δεύτερη μελέτη στην οποία χορηγήθηκε στους ασθενείς σχεδόν η μισή ποσότητα αλβουμίνης. Επομένως, εφόσον φαίνεται πως για να υπάρξει όφελος θα πρέπει να διαπιστωθεί αύξηση των επιπέδων της αλβουμίνης στον ορό, το ερώτημα είναι ποιος θα είναι ο στόχος. Η απάντηση προκύπτει από την ανάλυση των αποτελεσμάτων της μελέτης ANSWER, όπου φαίνεται πως ο τελικός στόχος θα πρέπει να είναι η ομαλοποίηση των επιπέδων της αλβουμίνης στον ορό ενώ το μέγιστο όφελος φαίνεται να επιτυγχάνεται όταν τα επίπεδα αλβουμίνης είναι περίπου 4g/dl. Στην πιλοτική μελέτη PRECIOSA, μια παθοφυσιολογική μελέτη η οποία συνέκρινε τα αποτελέσματα χορήγησης χαμηλής και υψηλής δόσης αλβουμίνης μία φορά την εβδομάδα για 12 μήνες, φάνηκε πως μόνο η ομάδα ασθενών που έλαβαν υψηλές δόσεις αλβουμίνης εμφάνισαν θετικά αποτελέσματα (βελτίωση κυκλοφορικής λειτουργίας, μείωση συστηματικής φλεγμονής). Από την άλλη μεριά, υπάρχει η υπόθεση πως τα οφέλη της ανωτέρω αγωγής γίνονται εμφανή περίπου 1-2 μήνες αργότερα. Συγκεκριμένα, οι καμπύλες Kaplan-Meier για την επιβίωση στη μελέτη ANSWER μεταξύ των δύο ομάδων άρχισαν να εμφανίζουν απόκλιση περίπου ένα με δύο μήνες μετά από την έναρξη της θεραπείας. Τα αρνητικά αποτελέσματα της μελέτης ATTIRE θα μπορούσαν να αποδοθούν σε αυτή την υπόθεση. Η μέση διάρκεια θεραπείας με αλβουμίνη στη μελέτη αυτή ήταν μόλις 8 ημέρες και συνεπώς το χρονικό διάστημα για τη διόρθωση της υποαλβουμιναιμίας δεν ήταν ικανό. Λαμβάνοντας υπόψιν τα ανωτέρω, μπορούμε να πούμε πως ο στόχος της μακροχρόνιας θεραπείας με αλβουμίνη είναι η αποκατάσταση των βασικών λειτουργιών της. Στον παρακάτω πίνακα φαίνονται οι διαφορετικοί στόχοι της βραχυπρόθεσμης και μακροπρόθεσμης θεραπείας με αλβουμίνη.

<b>ΒΡΑΧΥΠΡΟΘΕΣΜΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ</b>	<b>ΜΑΚΡΟΠΡΟΘΕΣΜΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ</b>
ΔΙΑΡΚΕΙ ΑΠΟ ΜΙΑ ΗΜΕΡΑ ΕΩΣ ΤΟ ΠΟΛΥ ΔΥΟ ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ	ΔΙΑΡΚΕΙ ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ, ΜΗΝΕΣ Ή ΚΑΙ ΧΡΟΝΙΑ
ΣΤΟΧΟΣ ΕΙΝΑΙ Η ΘΕΡΑΠΕΙΑ Ή ΠΡΟΛΗΨΗ ΟΞΕΩΝ ΕΠΙΠΛΟΚΩΝ	ΣΤΟΧΟΣ ΕΙΝΑΙ Η ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΑΣΚΙΤΗ ΚΑΙ Η ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΠΟΡΕΙΑΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΜΕΣΩ ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΕΠΙΠΛΟΚΩΝ
ΤΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΕΙΝΑΙ ΕΜΦΑΝΗ ΕΝΤΟΣ ΩΡΩΝ Ή ΗΜΕΡΩΝ	ΤΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΔΙΑΠΙΣΤΩΝΟΝΤΑΙ ΣΕ 1 Ή ΔΥΟ ΜΗΝΕΣ
ΥΨΗΛΕΣ ΔΟΣΕΙΣ ΑΛΒΟΥΜΙΝΗΣ ΧΟΡΗΓΟΥΝΤΑΙ ΣΕ ΣΥΝΤΟΜΟ ΧΡΟΝΙΚΟ ΔΙΑΣΤΗΜΑ	ΧΑΜΗΛΕΣ ΔΟΣΕΙΣ ΑΛΒΟΥΜΙΝΗΣ ΧΟΡΗΓΟΥΝΤΑΙ ΓΙΑ ΜΕΓΑΛΟ ΧΡΟΝΙΚΟ ΔΙΑΣΤΗΜΑ
ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΟΥ ΟΙΔΗΜΑΤΟΣ – ΥΠΕΡΦΟΡΤΩΣΗΣ ΟΓΚΟΥ	ΑΝΑΓΚΗ ΓΙΑ ΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΣΚΕΨΗ ΣΤΙΣ ΔΟΜΕΣ ΥΓΕΙΑΣ ΓΙΑ ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ ΕΓΧΥΣΗ

## **ΘΕΜΑΤΑ ΠΟΥ ΧΡΗΣΟΥΝ ΠΕΡΑΙΤΕΡΩ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗΣ**

Ένας σημαντικός αριθμός ερωτημάτων παραμένουν αναπάντητα. Οι μελέτες σχετικά με την αποτελεσματικότητα της HA εμποδίζονται από την έλλειψη κάποιου αντικειμενικού βιοδείκτη για την αξιολόγηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία γεγονός που σχετίζεται και με την απουσία στοιχείων για τον καθορισμό της δόσης χορήγησής της. Συγκεκριμένα, ο καθορισμός ενός αξιόπιστου βιοδείκτη ανταπόκρισης στη θεραπεία θα μπορούσε να συμβάλει στην ανάδειξη της ελάχιστης αποτελεσματικής δόσης και του ιδανικού μεσοδιαστήματος μεταξύ των εγχύσεων. Ακόμη, θα πρέπει να καθοριστεί με μεγαλύτερη σαφήνεια ποιος είναι ο πληθυσμός ασθενών που θα ωφεληθεί από τη συγκεκριμένη αγωγή. Από τα αποτελέσματα των μελετών φαίνεται πως οι ασθενείς με πιο προχωρημένη ηπατική νόσο είχαν περιορισμένη ανταπόκριση στην HA, γεγονός που εφόσον επιβεβαιωθεί θα πρέπει να οδηγήσει στη μελέτη του μηχανισμού, στον οποίο οφείλεται το ανωτέρω φαινόμενο. Ακόμη, ενδιαφέρον θα είχε η σύγκριση ασθενών που έλαβαν την ανωτέρω θεραπεία με ασθενείς που υποβλήθηκαν σε TIPS. Από την άλλη μεριά, θα πρέπει να ληφθεί υπόψιν το υψηλό κόστος και η περιορισμένη διαθεσιμότητα της αλβουμίνης. Η μελέτη ANSWER έδειξε πως η χορήγησή της ήταν cost-effective δεδομένου ότι περιοριζόταν ο αριθμός των νοσηλείων καθώς και η διάρκεια νοσηλείας των ασθενών που ελάμβαναν HA, ωστόσο η σχέση κόστους-οφέλους θα πρέπει να μελετηθεί σε πιο ευρεία κλίμακα. Ακόμη, η ανάγκη για εβδομαδιαίες ωριαίες εγχύσεις αλβουμίνης ίσως οδηγήσει σε προβλήματα αναφορικά με την έλλειψη διαθέσιμου χώρου και προσωπικού.

## **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**

Τα αποτελέσματα της μελέτης ANSWER αποτελούν ένα σημαντικό βήμα για τη διερεύνηση της αξίας της αλβουμίνης ως θεραπευτικό μέτρο σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση και ασκίτη. Πέρα από τη διαχείριση του ασκίτη η αλβουμίνη φαίνεται να μειώνει την ανάγκη και τη διάρκεια νοσηλείας σε αυτούς τους ασθενείς, μειώνοντας τις επιπλοκές, αλλάζοντας πιθανά με αυτόν τον τρόπο την πορεία της νόσου. Ωστόσο, αρκετά ερωτήματα παραμένουν αναπάντητα και χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης. Επί του παρόντος, αναμένεται η ανακοίνωση των αποτελεσμάτων μίας μεγάλης πολυκεντρικής (open-label) τυχαιοποιημένης μελέτης (PRECIOSA study; NCT03451292), η οποία εξετάζει τα αποτελέσματα της μακροχρόνιας χορήγησης HA σε κίρρωτικούς ασθενείς με ασκίτη.

Μανδηλαρά Διονυσία

Ειδικευόμενη Εσωτερικής Παθολογίας

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

ΗΠΑΤΟΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΚΗ ΜΟΝΑΔΑ

Γ.Ο.Ν.Κ. «ΟΙ ΑΓΙΟΙ ΑΝΑΡΓΥΡΟΙ