



Η μακροχρόνια λήψη ριφαξιμίνης σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση αυξάνει την επιβίωση και μειώνει την πιθανότητα νέας ρήξης αντιρρόπησης, ηπατονεφρικού συνδρόμου, αυτόματης βακτηριακής περιτονίτιδας και θρόμβωσης της πυλαίας φλέβας

Μπίρος Δημήτριος¹, Κωνσταντοπούλου Ρεβέκκα¹, Τσιάκας Ηλίας¹, Δεσπότης Γρηγόριος¹, Χρηστάκη Μαρία¹, Μηλιώνης Χαράλαμπος¹, Χριστοδούλου Δημήτριος², Μπαλταγιάννης Γεράσιμος², Καλαμπόκης Γεώργιος¹

¹ Α' Παθολογική Κλινική, ² Γαστρεντερολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Σε ασθενείς με κίρρωση, η ριφαξιμίνη έχει ένδειξη για την αντιμετώπιση της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας (HE). Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για τον ρόλο της μακροχρόνιας λήψης ριφαξιμίνης στην κλινική έκβαση των ασθενών με ρήξη αντιρρόπησης εκτός της HE.

ΣΚΟΠΟΣ

Να διερευνηθεί ο ρόλος της μακροχρόνιας λήψης ριφαξιμίνης στην πρόληψη των επιπλοκών της κίρρωσης και τη θνητότητα σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση χωρίς την ένδειξη της HE.

Εικόνα 1



Εικόνα 2

- ### Στατιστική ανάλυση
- Student's t-test (means±SEM)
 - Pearson's Chi-square test
 - Kaplan–Meier (log rank test)
 - Level of significance: p=0.05
 - SPSS 26.0

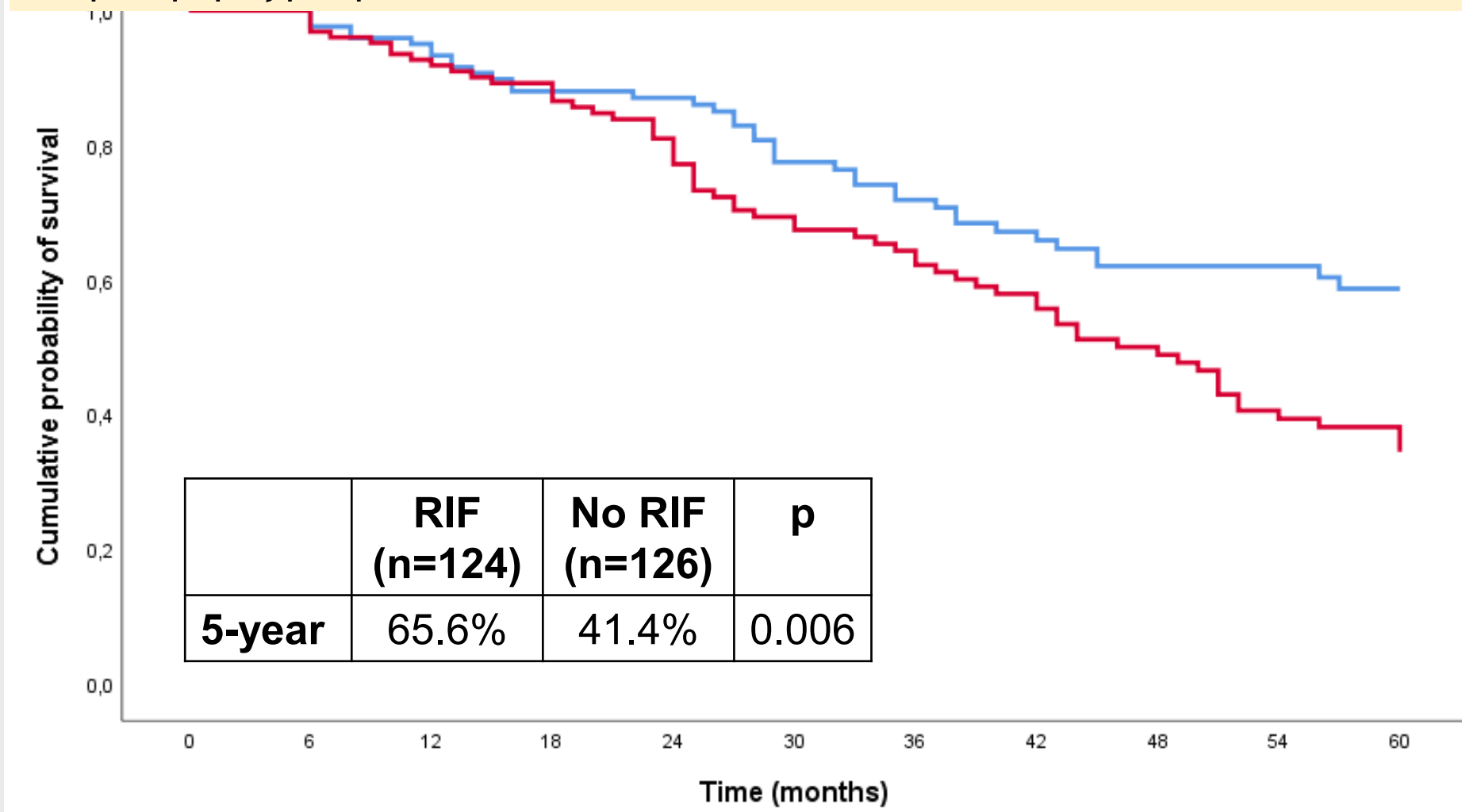
ΜΕΘΟΔΟΙ

Μελετήθηκαν ασθενείς με κίρρωση ήπατος και πρώτο επεισόδιο ρήξης αντιρρόπησης ασκίτη ή/και κίρρωση μεταξύ 2016-2023, οι οποίοι είτε έλαβαν ριφαξιμίνη (προοπτική μελέτη: 2020-2023) ή όχι (αναδρομική μελέτη: 2016-2019) (Εικόνα 1). Ασθενείς με πλημμελή λήψη ριφαξιμίνης, παρακολούθηση <6 μήνες, ανθεκτικό ασκίτη, πρόσφατο επεισόδιο αυτόματης βακτηριακής περιτονίτιδας (ΑΒΠ), ενεργό βακτηριακή λοίμωξη, χρόνια λήψη αντιβιοτικών, πρόσφατη/ενεργό κατανάλωση αλκοόλ, θρόμβωση πυλαίας φλέβας (ΘΠΦ) και νεοπλασία αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Συλλέχθηκαν δεδομένα έως την τοποθέτηση TIPS, τη μεταμόσχευση ήπατος, την έναρξη ριφαξιμίνης λόγω HE (περίοδος 2016-2019) ή τον θάνατο. Η ριφαξιμίνη χορηγήθηκε 1200mg ημερησίως για τουλάχιστον 6 μήνες. Καταγράφηκαν τα κλινικά χαρακτηριστικά κατά την είσοδο στη μελέτη και η κατανάλωση αλκοόλ κατά την παρακολούθηση (Πίνακας 1) κι εκτιμήθηκαν συγκριτικά η 5ετής πιθανότητα εμφάνισης νέας ρήξης αντιρρόπησης (συνολικά και κατά σύμβαμα), ΑΒΠ, ηπατονεφρικού συνδρόμου (ΗΝΣ), ΘΠΦ, ηπατοκυτταρικού καρκίνου (ΗΚΚ) και θανάτου. Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων διενεργήθηκε όπως απεικονίζεται στην Εικόνα 2.

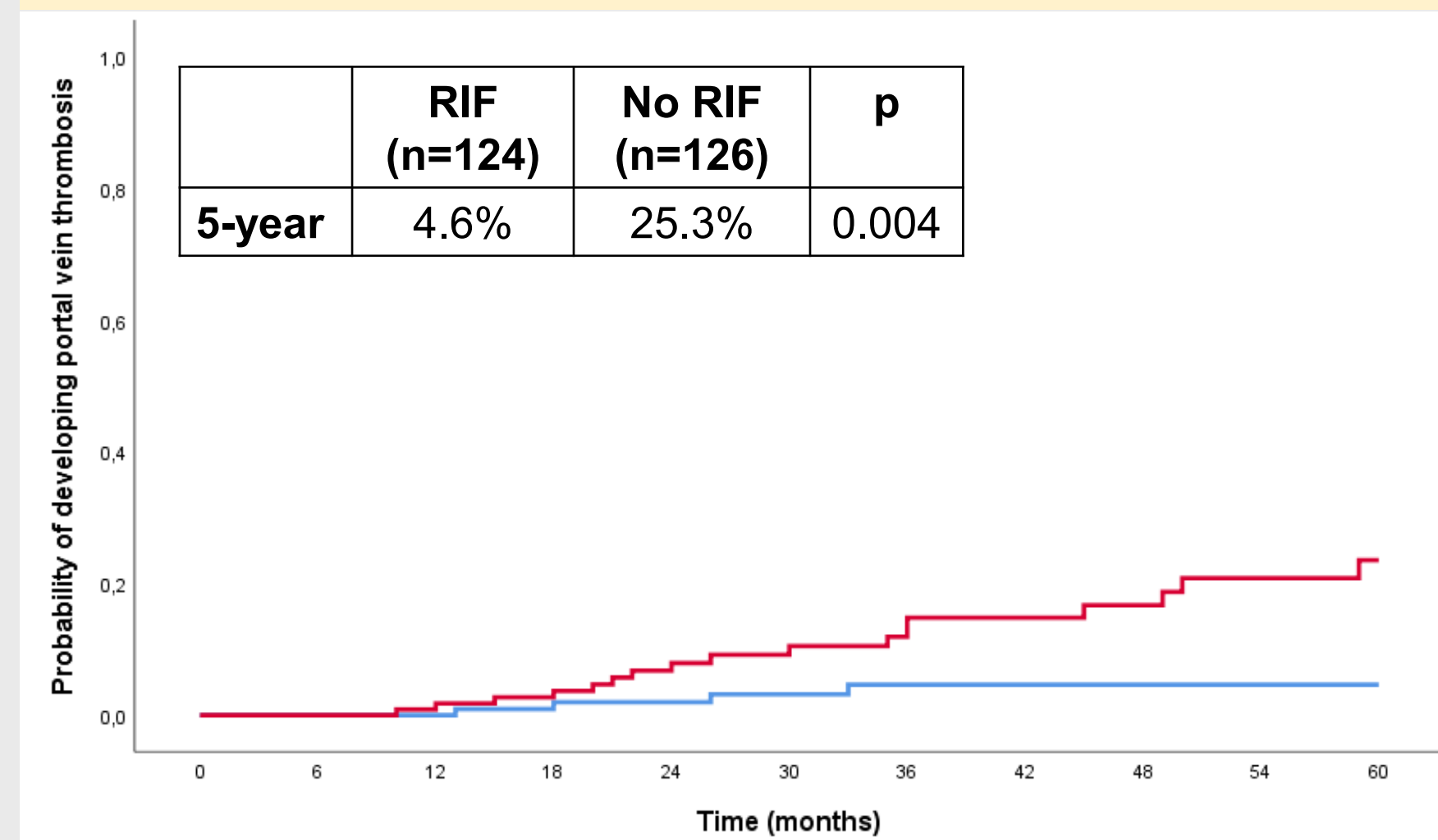
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Μελετήθηκαν συνολικά 250 ασθενείς: 126 που δεν έλαβαν ριφαξιμίνη και 124 που έλαβαν. Τα χαρακτηριστικά των ασθενών δεν διέφεραν με εξαίρεση την κίρρωση που ήταν πιο συχνή στους ασθενείς που έλαβαν ριφαξιμίνη (Πίνακας 1). Εξ όσων ελάμβαναν β-αποκλειστές, το 76.3% ελάμβανε καρβεδιλόλη. Κατά την περίοδο της παρακολούθησης, οι θάνατοι και τα επεισόδια νέας ρήξης αντιρρόπησης, ειδικά της κίρρωσης και της HE (Πίνακας 2) ήταν σημαντικά λιγότερα στην ομάδα της ριφαξιμίνης όπως ήταν επίσης τα επεισόδια ΑΒΠ, ΗΝΣ και ΘΠΦ (Πίνακας 3). Οι ασθενείς που λάμβαναν ριφαξιμίνη είχαν σημαντικά μικρότερη 5ετής πιθανότητα θανάτου (Διάγραμμα 1), νέας ρήξης αντιρρόπησης (Διάγραμμα 2), κίρρωσης (p<0.001), HE (p=0.004), ΑΒΠ (p=0.01) και ΗΝΣ (p=0.03) όπως επίσης ΘΠΦ (Διάγραμμα 3) συγκριτικά με αυτούς που δεν λάμβαναν. Στην πολυπαραγοντική ανάλυση η λήψη ριφαξιμίνης, το χαμηλότερο Child-Pugh στάδιο και η λήψη β-αποκλειστών συνδέθηκαν ανεξάρτητα με μικρότερη θνητότητα (Πίνακας 4).

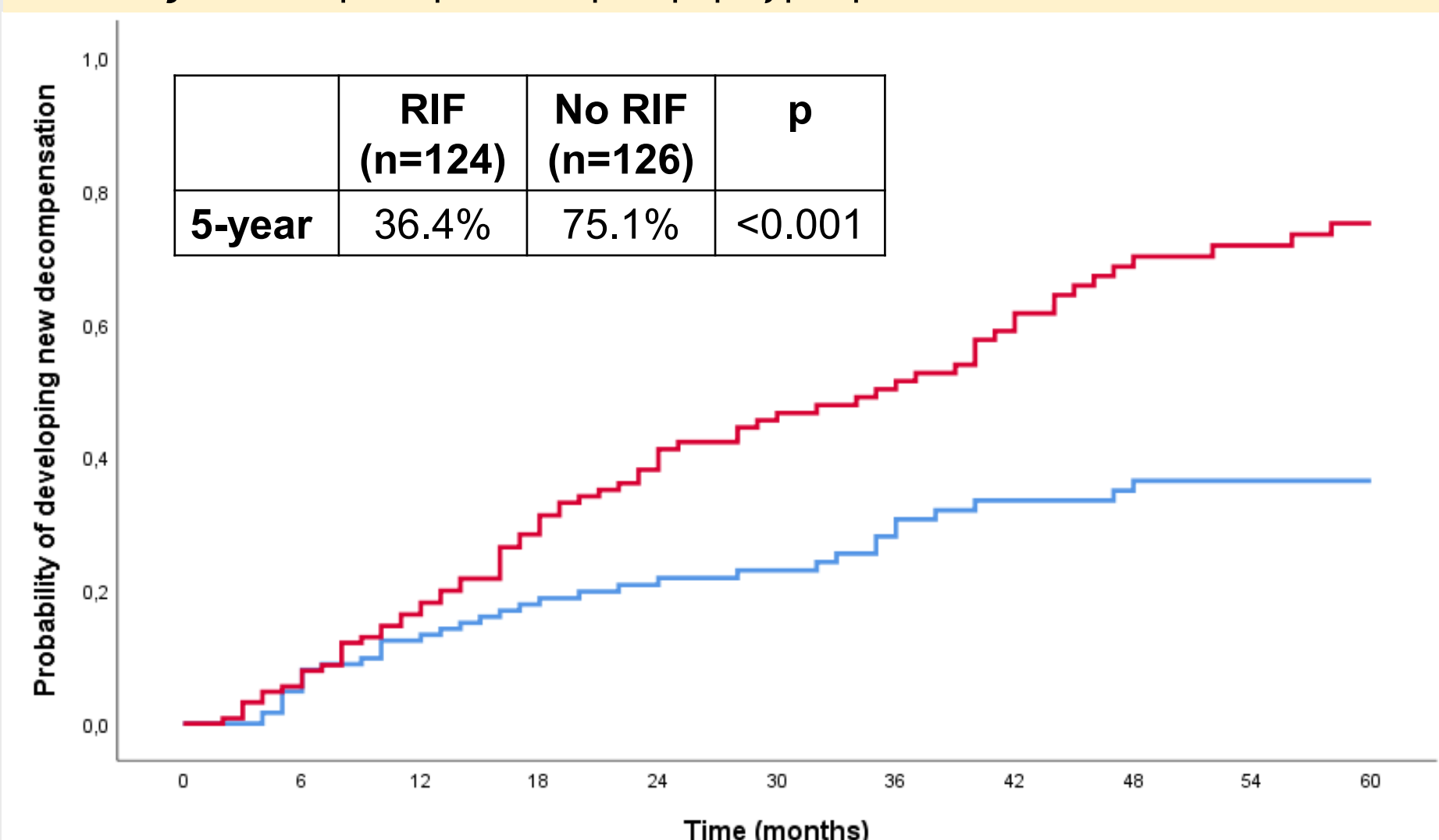
Διάγραμμα 1: Πιθανότητα επιβίωσης των ασθενών που έλαβαν ή δεν έλαβαν ριφαξιμίνη



Διάγραμμα 3: Πιθανότητα εμφάνισης θρόμβωσης πυλαίας φλέβας στους ασθενείς που έλαβαν ή δεν έλαβαν ριφαξιμίνη



Διάγραμμα 2: Πιθανότητα εμφάνισης νέας ρήξης αντιρρόπησης στους ασθενείς που έλαβαν ή δεν έλαβαν ριφαξιμίνη



Πίνακας 1. Κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών κατά την είσοδο στη μελέτη.

Clinical characteristics	Rifaximin (n=124)	No rifaximin (n=126)	p
Age (y)	58.1±0.5	58.8±0.6	0.3
Male (n,%)	88 (70.9%)	91 (72.2%)	0.7
Etiology: alcohol/viral/other	89/27/8	83/31/12	0.5
Child-Pugh A/B/C	37/57/30	27/64/35	0.3
Ascites (n,%)	110 (88.7%)	106 (84.1%)	0.2
Variceal bleeding (n,%)	30 (23.8%)	15 (12%)	0.01
Hepatic encephalopathy (n,%)	9 (7.2%)	14 (11.1%)	0.2
b-blockers* (n,%)	77 (62%)	88 (69.8%)	0.1
Active alcohol use during fup (n,%)	40 (32.2%)	43 (34.1%)	0.7
Diabetes (n,%)	23 (18.5%)	25 (19.8%)	0.7

*carvedilol was used in 126/165 (76.3%) on b-blockers

Πίνακας 2. Συχνότητα θανάτου και συμβαμάτων ρήξης αντιρρόπησης μεταξύ των ασθενών που έλαβαν ή όχι ριφαξιμίνη στα 5 έτη παρακολούθησης.

Complications	Rifaximin	No Rifaximin	p
Death	39/124 (31.4%)	65/126 (51.5%)	0.001
New decompensation	36/124 (29%)	72/126 (57.1%)	<0.001
Ascites*	5/14 (35.7%)	13/20 (65%)	0.09
Variceal bleeding**	9/109 (8.2%)	26/97 (26.8%)	<0.001
Hepatic encephalopathy***	26 (22.6%)	45 (40.1%)	0.004

*Among patients without ascites at inclusion

**Among patients without variceal bleeding at inclusion

***Among patients without hepatic encephalopathy at inclusion

Πίνακας 3. Συχνότητα άλλων επιπλοκών της κίρρωσης μεταξύ των ασθενών που έλαβαν ή όχι ριφαξιμίνη στα 5 έτη παρακολούθησης.

Observation period: 5 years			
Complications	Rifaximin	No Rifaximin	p
Spontaneous bacterial peritonitis*	3/110 (2.7%)	11/106 (10.3%)	0.02
Hepatorenal syndrome*	6/110 (5.4%)	14/106 (13.2%)	0.049
Portal vein thrombosis	4/124 (3.2%)	17/126 (13.4%)	0.003
Hepatocellular carcinoma	8/124 (6.4%)	15/126 (11.9%)	0.1

*Among patients with ascites

Πίνακας 4. Παράγοντες που συνδέθηκαν ανεξάρτητα με μικρότερη θνητότητα στην πολυπαραγοντική ανάλυση.

Variable	OR	CI95%	p
Rifaximin (yes vs. no)	0.615	0.417-0.905	0.01
Child-Pugh A (vs B/C)	0.149	0.071-0.311	0.001
b-blockers (yes vs. no)	0.741	0.169-1.593	0.008

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η μακροχρόνια λήψη ριφαξιμίνης σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση λόγω ασκίτη ή/και κίρρωσης μειώνει σημαντικά την πιθανότητα εμφάνισης επιπλοκών όπως κίρρωση, ΑΒΠ, ΗΝΣ και ΘΠΦ ενώ σχετίζεται με σημαντικά μεγαλύτερη επιβίωση σε συνδυασμό με την μικρότερη βαρύτητα της κίρρωσης και τη λήψη β-αποκλειστών.