

**«Διάγνωση & πρακτική αντιμετώπιση εξω-ηπατικών  
προβλημάτων στην κίρρωση»**

**Σχετική επινεφριδιακή ανεπάρκεια**

**Χ. ΤΡΙΑΝΤΟΣ  
ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΚΟ ΤΜΗΜΑ  
ΠΠΓΝ ΠΑΤΡΩΝ**

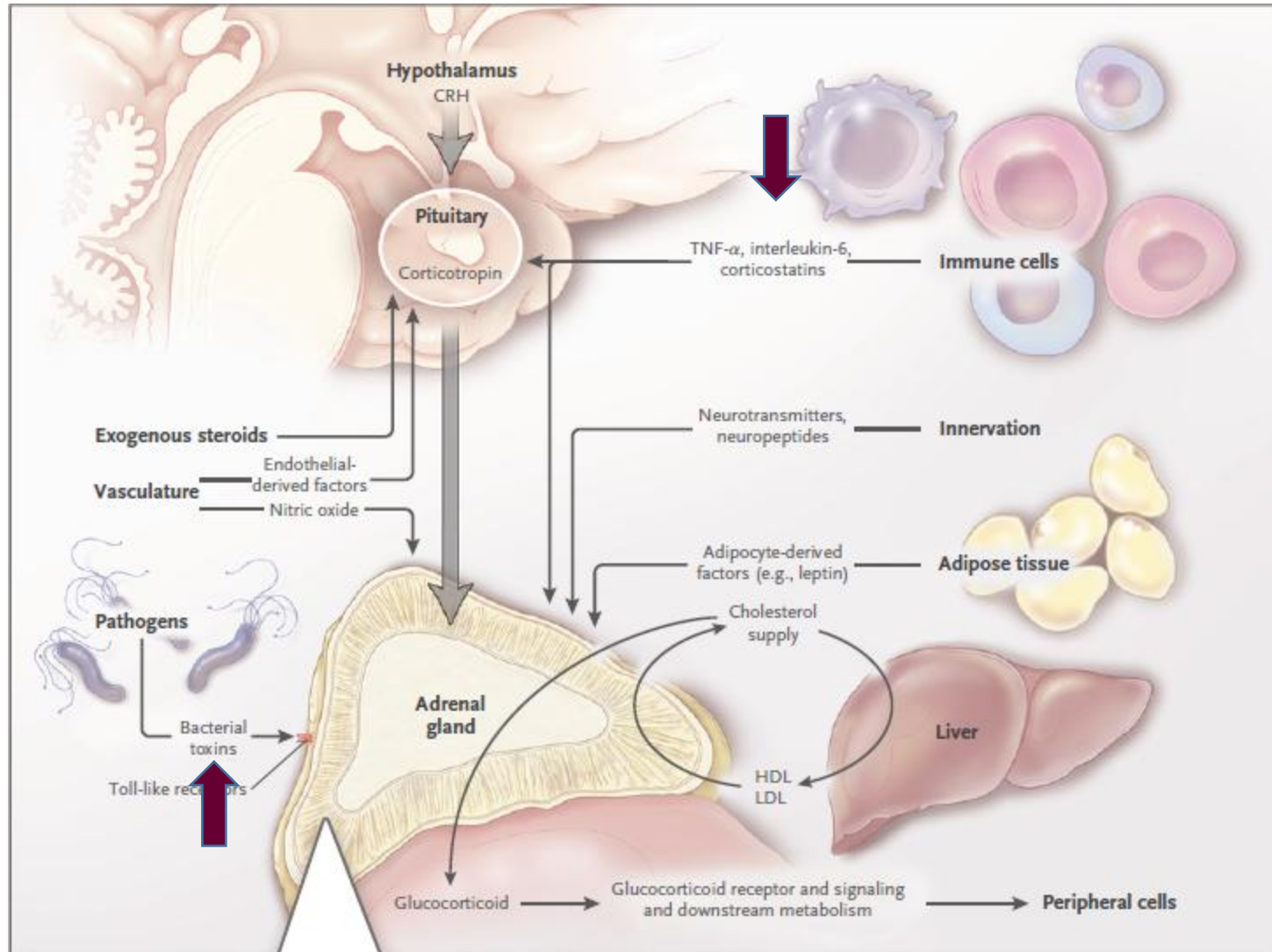
# Δήλωση συμφερόντων

- Ομιλητής/συμβουλευτική επιτροπή/έρευνα  
MSD, Roche, Abbvie, Bristol-Myers Squibb και Gilead Sciences.

# Περίγραμμα ομιλίας

1. Άξονας υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων
2. Ορισμός σχετικής επινεφριδιακής ανεπάρκειας
3. Διάγνωση επινεφριδιακής δυσλειτουργίας στην κίρρωση
4. Κλινικά δεδομένα και σημασία της ΕΔ
5. Θεραπεία της ΕΔ

# Παράγοντες που επιδρούν στον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (Bonstein S, NEJM 2009)



# Επιδράσεις της κορτιζόλης

(Marik PE, Crit Care Med 2008)

- Η κορτιζόλη έχει αντιφλεγμονώδη δράση μειώνοντας τον αριθμό και την λειτουργία διαφόρων κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος όπως των Β και Τ λεμφοκυττάρων, μονοκυττάρων και ηωσινοφίλων στις θέσεις της φλεγμονής.
- Επίσης μειώνει την παραγωγή των κυτταροκινών, χυμοκινών και εικοσανοειδών.

# Ορισμοί

Επινεφριδιακή ανεπάρκεια (ΕΑ) ορίζεται σαν η μειωμένη παραγωγή ή δράση των γλυκοκορτικοειδών είτε λόγω

- δομικής βλάβης των επινεφριδίων (πρωτοπαθής επινεφριδιακή ανεπάρκεια) ή
- δυσλειτουργίας του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης (δευτεροπαθής επινεφριδιακή ανεπάρκεια)

Aron DC FJTJ 2007

# Ορισμοί σε βαρέως πάσχοντες (critically ill, CI) ασθενείς

Consensus statements from an international task force  
by the American College of Critical Care Medicine

- Σε CI ασθενείς παρατηρείται **σχετική επινεφριδιακή ανεπάρκεια, ΣΕΑ** (relative adrenal insufficiency, RAI). Πρόκειται ανεπαρκή δραστηριότητα των γλυκοκορτικοειδών σχετική με την βαρύτητα της νόσου.
- Ο όρος έχει αντικατασταθεί από τον όρο critical illness-related corticosteroid Insufficiency, CIRCI (“inadequate cellular corticosteroid activity for the severity of the patient’s illness”)
- CIRCI παρατηρείται σαν αποτέλεσμα μειωμένης παραγωγής κορτιζόλης (επινεφριδιακή ανεπάρκεια) ή ιστικής αντίστασης στην κορτιζόλη (με ή χωρίς επινεφριδιακή ανεπάρκεια)
- Οι όροι απόλυτη και σχετική επινεφριδιακή ανεπάρκεια πρέπει να αποφεύγονται

# Βαρέως πάσχοντες ασθενείς Δυσλειτουργία του άξονα

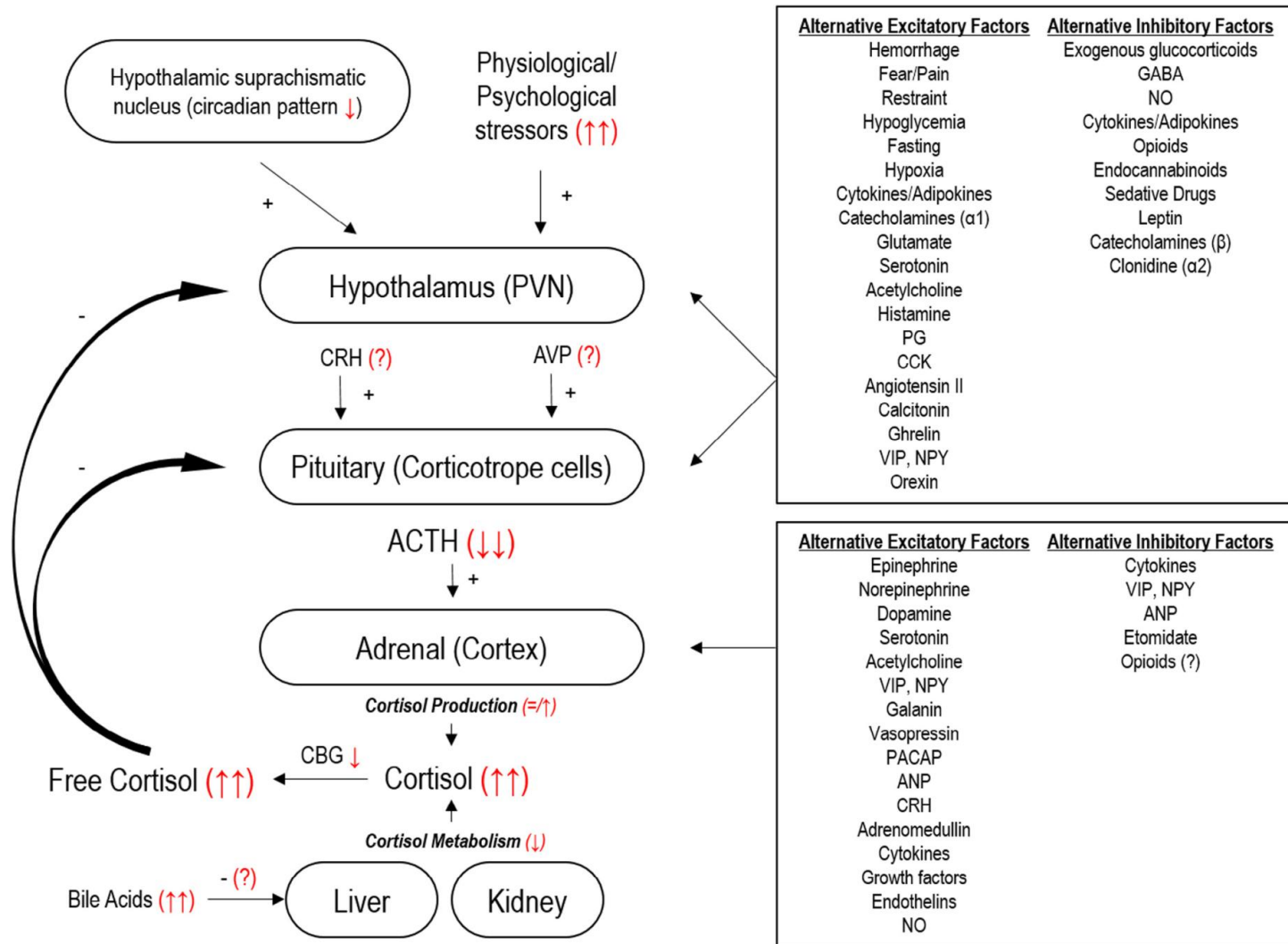
## Μειωμένη παραγωγή κορτιζόλης

- Μειωμένη ACTH, αιμορραγία/ισχαιμία επινεφριδίου, δευτεροπαθή ΕΑ λόγω χορήγησης κορτικοστεροειδών

## Ιστική αντίσταση στα κορτικοστεροειδή

- Έχουν προταθεί πολλοί μηχανισμοί, μειωμένος αριθμός GR, αυξημένη έκφραση beta isoform GR (αδυναμία σύνδεσης) κ.α

# HPA - critical illness



# Κίρρωση του ήπατος και επινεφριδιακή δυσλειτουργία

- Μείωση της χοληστερόλης, HDL, LDL έχει παρατηρηθεί στην κίρρωση και σχετίζεται με τη βαρύτητα της ηπατοπάθειας

**Cicognani C, Arch Intern Med 1997**

- ‘adrenal-exhaustion syndrome’. Συνήθως παρατεταμένο stress

**Marik PE., Intensive Care Med 2006**

- Ασθενείς με οξεία ηπατική νόσο έχουν αυξημένα επίπεδα ενδοτοξίνης, και προφλεγμονωδών κυτταροκινών ( TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6) που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τον άξονα HPA .

**Bornstein SR., NEJM 2009**

- Ο TNF- $\alpha$  μειώνει την έκκριση της ACTH.

**Gaillard RC, Endocrinology 1990**

- Αντίσταση στα γλυκοκορτικοειδή που σχετίζεται με τη συστηματική φλεγμονή

**Marik PE, Crit Care Med 2008**



# Ηπατο-επινεφριδιακό σύνδρομο

- ΕΑ σε προχωρημένη χρόνια ηπατοπάθεια με σήψη ή/και άλλες επιπλοκές. Πιθανώς να αποτελεί χαρακτηριστικό της ηπατοπάθειας *per se*, με διαφορετική παθογένεια από το σηπτικό shock

Marik PE, *Crit Care Med* 2005

Tan T., *J Hepatol* 2010

Ο επιπολασμός της επινεφριδιακής δυσλειτουργίας σε ασθενείς με ηπατοπάθεια:

- Βαρέως πάσχοντες ασθενείς (33-92%)
- Σταθεροί κίρρωτικοί ασθενείς (31-60%)
- Ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση (30-60%)

Fede G, *J Liver* 2014

- Ωστόσο δεν υπάρχει ομοφωνία σχετικά με το ορισμό της ΕΑ σε ηπατοπάθεια

Marik PE, *Crit Care Med* 2005

# Διάγνωση ΕΔ

# Διάγνωση ΕΑ

- Κορτιζόλη πλάσματος < 138 nmol/l (5 µg/dl) (8.00-9.00 am) , αλλά χαμηλή ευαισθησία
- Standard Synacthen Test (SST). Αρχικά και 30 και 60 m μετά 250 µg of ACTH 1-24 (SynacthenR) IV/IM. Μετά τη διέγερση κορτιζόλη > 550 nmol/l (20 µg/dl) αποκλείει πρωτοπαθή AI

**Parker KL, Kovacs WJ 2002**

Μετά τη διέγερση κορτιζόλη > 500 nmol/l (18 µg/dl) φυσιολογική απάντηση

**Bornstein S, NEJM 2009**

- Low Dose Short Synacthen Test (LDSST). 1 µg IV synthetic ACTH 1-24 (SynacthenR), κορτιζόλη αρχικά και μετά 20 και 30 m. Η κανονική απάντηση είναι κορτιζόλη ≥ 500 nmol/l (18 µg/dl). Πιο ευαίσθητη σε critical illness (validation ?)

**Kazlauskaitė R, J Clin Endocrinol Metab 93: 4245-4253**

# Διάγνωση επινεφριδιακής δυσλειτουργίας σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς

## CIRCI

- delta cortisol (μετά 250 g cosyntropin) < 9 g/dL  
ή τυχαίο δείγμα ολικής κορτιζόλης < 10 g/dL.

Marik PE Crit Care Med 2008

## AI (LDSST)

- Peak level < 25 μg/dL ή delta cortisol < 9 μg/dL

Bornstein et al, NEJM 2009

# Ηπατοπάθεια

## Ελεύθερη vs ολική κορτιζόλη

- 70% της κορτιζόλης είναι συνδεδεμένη με την Corticosteroid Binding Globulin (CBG),
- 20% με την αλβουμίνη
- 10 % ελεύθερη (βιολογικά ενεργός)

**Coolens JL, J Steroid Biochem 26: 197-202.**

- Σε ασθενείς με ηπατοπάθεια η χαμηλή αλβουμίνη και η CBG μπορεί να αυξάνουν το ποσοστό της ελεύθερης κορτιζόλης και συνεπώς η ΕΑ υπερεκτιμάται

# Επινεφριδιακή λειτουργία σε κίρρωτικούς ασθενείς ελεύθερη και κορτιζόλη σιέλου

- N=125 (30 σηπτικοί , CP>8)
- Μη σηπτικοί με χαμηλή αλβουμίνη ( 25 g/L) ή CBG ( 35 mg/L) είχαν χαμηλότερη ολική T0 (παρόμοια ελεύθερη/ κορτιζόλη σιέλου)
- 7.2% συνολικά χαμηλότερη ολική T60 ( < 510.4 nmol/L) (CP C: 14.5% vs. CP A /B: 0%, P = 0.0013) αλλά χωρίς συμπτώματα AI
- Ασθενείς με ή χωρίς χαμηλότερα επίπεδα ολικής T60 είχαν παρόμοια T0, κορτιζόλη σιέλου και ελεύθερη
- Συμπέρασμα. Η ολική κορτιζόλη υπερεκτιμά την AI σε κίρρωτικούς ασθενείς

# Επινεφριδιακή δυσλειτουργία σε σταθερούς κίρρωτικούς

## Ολική και ελεύθερη κορτιζόλη

- N = 79, σταθεροί κίρρωτικοί
- ΕΔ. LDSST
- ΕΔ. Ολική κορτιζόλη - 34%, ελεύθερη κορτιζόλη 29%
- Συμφωνία ολικής – ελεύθερης 22%
- Χαμηλές τιμές CBG (21 vs 54 mg/mL,  $P < .01$ ) - υπερεκτίμηση της ΕΔ που βασίστηκε στην ολική κορτιζόλη
- H calculated ελεύθερη κορτιζόλη υπερεκτίμησε την ελεύθερη κορτιζόλη

Fede G, CGH 2014

- Ελληνική εμπειρία.

Cholongitas E, EASL 2013

# Κορτιζόλη σιέλου σε κίρρωτικούς ασθενείς

- N = 88 (CP C: 68.2%).
- Καλύτερη συσχέτιση ελεύθερης κορτιζόλης με σιέλου παρά με ολική (Spearman coefficient= 0.91 vs. 0.76,  $p < 0.001$ ).
- 9.1 % AI (σιέλου) vs 33.0% (ολική)
- Παράγοντες κινδύνου για AI: ασκίτης, χαμηλά επίπεδα HDL

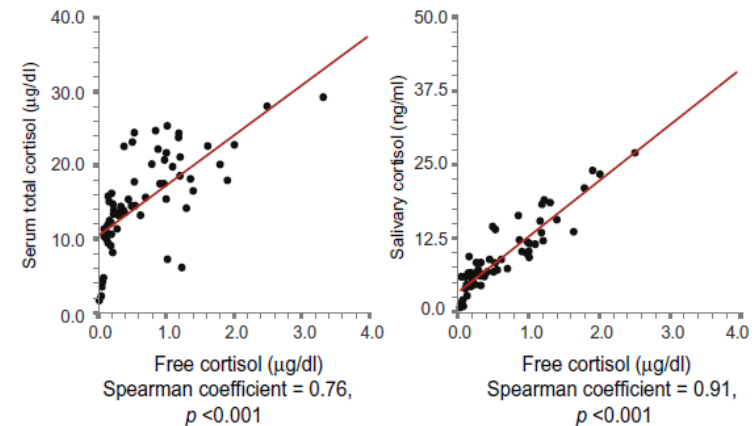


Fig. 1. Correlation between calculated free cortisol and salivary cortisol concentrations and between calculated free cortisol and serum total cortisol concentrations at  $T_0$ . Whereas this correlation was excellent between calculated free cortisol and salivary cortisol, it was significantly lower between calculated free cortisol and serum total cortisol ( $p = 0.001$ ).

# Κλινικά δεδομένα ΕΑ σε ηπατοπάθεια

# ΣΧΕΤΙΚΗ ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΚΑΙ ΚΙΡΡΩΣΗ

**Table 1.** Percentages of RAI in cirrhosis from different studies.

Marik et al <sup>28</sup>	66% of patients with acute on chronic liver failure	33% of patients with acute liver disease	92% in recently liver transplanted patients
Harry et al <sup>14</sup>	62% of patients with acute liver failure		
Tsai et al <sup>8</sup>	51.4% of cirrhotic patients with severe sepsis		
Fernandez et al <sup>15</sup>	68% of cirrhotic patients with severe sepsis	76% of patients with Child-Pugh score C	25% of patients with Child-Pugh score B
Alessandria et al <sup>36</sup>	36% of cirrhotic patients without sepsis	11% of patients suffer from controlled ascites	50% of patients suffer from hepatorenal syndrome or uncontrolled ascites
Fede et al <sup>37</sup>	38% of stable cirrhotic patients without infection		

# ΕΑ σε σταθερούς κίρρωτικούς ασθενείς

**Table 2** Prevalence of adrenal insufficiency in patients with liver cirrhosis, not critically ill

Ref.	No. of patients (type of cirrhosis)	Diagnosis and definition of AI	Prevalence of AI
McDonald <i>et al</i> <sup>[69]</sup>	38 (stable cirrhosis)	IIHT: Reduction in maximal increments of plasma cortisol SD-SST: Reduction in maximal increments of plasma cortisol	31-60%
Zietz <i>et al</i> <sup>[112]</sup>	52 (stable cirrhosis)	CRHT: Peak cortisol < 550 nmol/L or an increase < 250 nmol/L <sup>1</sup> rise of plasma ACTH < twice the baseline	
Sigalas <i>et al</i> <sup>[87]</sup>	47 (stable cirrhosis)	SD-SST: Baseline cortisol < 250 nmol/L and delta cortisol < 250 nmol/L	42%
Alessandria <i>et al</i> <sup>[88]</sup>	25 (cirrhosis and ascites)	SD-SST: Delta cortisol < 250 nmol/L	36%
Jang <i>et al</i> <sup>[63]</sup>	18 (stable cirrhosis)	SD-SST: Baseline cortisol < 414 nmol/L delta cortisol < 250 nmol/L	83%
Acevedo <i>et al</i> <sup>[19]</sup>	198 (10 compensated and 188 decompensated cirrhosis)	SD-SST: Baseline cortisol < 414 nmol/L delta cortisol < 250 nmol/L	64%
Galbois <i>et al</i> <sup>[45]</sup>	88 (stable cirrhosis)	SD-SST: (1) Serum total cortisol: Baseline cortisol < 250 nmol/L or peak cortisol < 500 nmol/L or delta cortisol < 250 nmol/L (2) Salivary cortisol: Basal salivary cortisol < 1.8 ng/mL or post-stimulation values < 12.7 ng/mL or increase values < 3 ng/mL	27%
Tan <i>et al</i> <sup>[15]</sup>	43 (stable cirrhosis)	SD-SST: Peak total cortisol < 500 nmol/L; delta cortisol < 250 nmol/L; peak plasma free cortisol < 33 nmol/L;	33%
Thevenot <i>et al</i> <sup>[67]</sup>	95 (stable cirrhosis)	any set of criteria LD-SST: Baseline cortisol < 138 nmol/L; < 440 nmol/L after stimulation; ≤ 500 nmol/L after stimulation;	9%
Fede <i>et al</i> <sup>[17]</sup>	101 (stable cirrhosis)	delta cortisol < 250 nmol/L LD-SST: Peak serum cortisol < 500 nmol/L; peak serum cortisol < 442 nmol/L; delta cortisol < 250 nmol/L	58%
Triantos <i>et al</i> <sup>[16]</sup>	60 (stable cirrhosis)	SD-SST: Peak serum cortisol < 500 nmol/L	7%
Mohamed <i>et al</i> <sup>[85]</sup>	15 (stable cirrhosis)	LD-SST: Peak serum cortisol < 500 nmol/L	19%
Risso <i>et al</i> <sup>[18]</sup>	85 (cirrhosis with ascites, without sepsis or shock)	SD-SST: Definition of AI was not reported SD-SST: Delta cortisol < 250 nmol/L and/or peak cortisol < 500 nmol/L	27%
Vincent <i>et al</i> <sup>[79]</sup>	26 (liver impairment)	SD-SST: Serum total cortisol < 550 nmol/L; free cortisol index < 12	49%
			38%
			29%
			60%
			30%
			48%
			53%
			39%
			46%
			13%

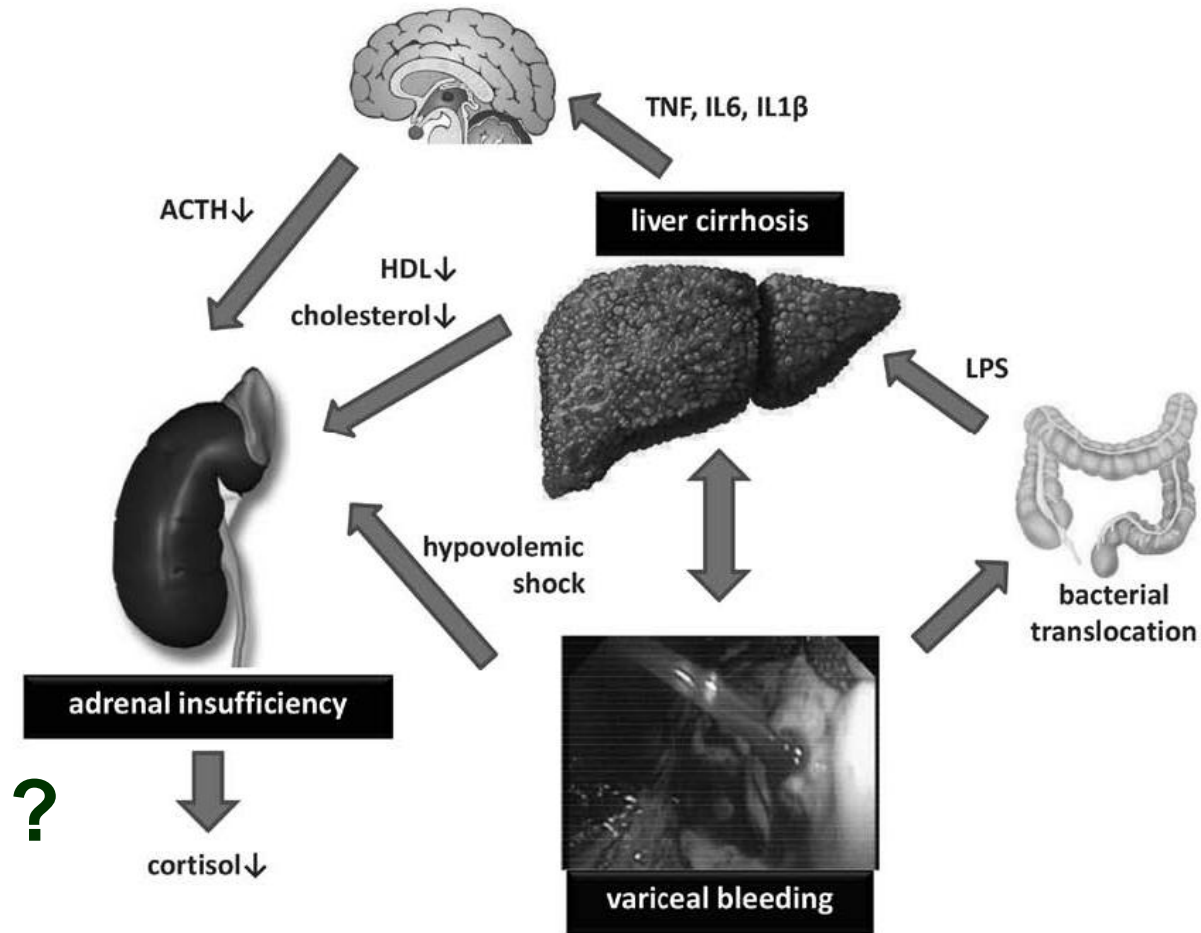
# ΕΑ σε ασθενείς με κίρρωση βαρέως πάσχοντες

**Table 1** Prevalence of adrenal insufficiency in critically ill patients with liver cirrhosis

Ref.	No. of patients (type of cirrhosis)	Diagnosis and definition of AI	Prevalence of AI
Harry <i>et al</i> <sup>[14]</sup>	20 (ALF/CLD)	SD-SST: Peak cortisol < 500 nmol/L <sup>1</sup>	69%
Marik <i>et al</i> <sup>[12]</sup>	340 (ALF: 24) (CLD: 146) (recent LT: 110)	LD-SST: Peak cortisol < 552 nmol/L or random cortisol level < 414 nmol/L in non-stressed patients or random cortisol level < 552 nmol/L in stressed patients	72% 33% 66% 92%
Tsai <i>et al</i> <sup>[5]</sup>			92%
Fernandez <i>et al</i> <sup>[13]</sup>			92%
Thierry <i>et al</i> <sup>[15]</sup>			92%
du Cheyron <i>et al</i> <sup>[16]</sup>			92%
Vasu <i>et al</i> <sup>[86]</sup>	24 (critically ill cirrhotics)	if baseline cortisol between 414 and 938 nmol/L SD-SST: Definition of AI was not reported	62%
Arabi <i>et al</i> <sup>[29]</sup>	75 (cirrhosis + septic shock)	SD-SST: Delta cortisol < 250 nmol/L	76%
Mohamed <i>et al</i> <sup>[85]</sup>	15 (cirrhosis+septic shock)	SD-SST: Definition of AI was not reported	87%
Thevenot <i>et al</i> <sup>[74]</sup>	30 (cirrhosis + sepsis)	SD-SST: Peak serum total cortisol < 510 nmol/L	10%
Acevedo <i>et al</i> <sup>[89]</sup>	166 (decompensated cirrhosis)	SD-SST: Delta cortisol < 250 nmol/L	26%
Graupera <i>et al</i> <sup>[20]</sup>	37 (severe acute bleeding)	SD-SST: Baseline cortisol < 414 nmol/L and/or delta cortisol < 250 nmol/L	38%
Triantos <i>et al</i> <sup>[16]</sup>	20 (cirrhosis with variceal bleeding)	SD-SST: Baseline cortisol < 276 nmol/L or delta cortisol < 250 nmol/L LD-SST: Peak serum cortisol < 690 nmol/L or a delta cortisol < 250 nmol/L	30% 60%
El Damarawy <i>et al</i> <sup>[66]</sup>	45 (cirrhosis with septic shock or HRS, cirrhosis without septic shock or HRS)	SD-SST: Baseline cortisol < 414 nmol/L or delta cortisol < 250 nmol/L in patients with baseline cortisol < 966 nmol/L	73%

Σχεδόν σε όλες τις μελέτες SD-SST - AI 10 – 87 %  
Σε δύο LD-SST - AI 33-60%

# Κιρσορραγία - ΕΑ

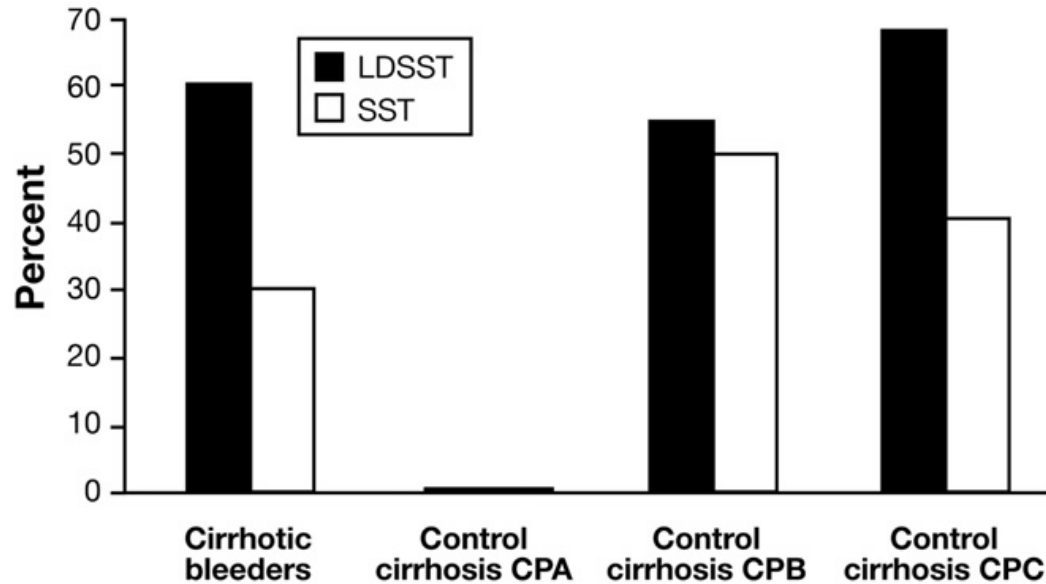


# Critical Illness-Related Corticosteroid Insufficiency in Patients With Cirrhosis and Variceal Bleeding

CHRISTOS K. TRIANTOS,\* MICHEL MARZIGIE,\* GIUSEPPE FEDE,† MARINA MICHALAKI,§ DIMITRA GIANNAKOPOULOU,\* KONSTANTINOS THOMOPOULOS,\* MATTEO GARCOVICH,‡ MARIA KALAFATELI,\* ARIS CHRONIS,\* VENETSANA KYRIAZOPOULOU,§ ELENI JELASTOPOULOU,|| VASILIKI NIKOLOPOULOU,\* JAMES O'BEIRNE,‡ and ANDREW K. BURROUGHS†

- 20 ασθενείς με κίρσορραγία (SST) - 10 (LDSST) και στη συνέχεια SST.
- Ομάδα ελέγχου, 60 σταθεροί κίρρωτικοί (LDSST (n 50) και SST (n 10)) και 14 υγιείς εθελοντές
- Υγιείς εθελοντές, κφ (LDSST/SST).
- **SST**  
AI, 6 /20 (30%) με κίρσορραγία vs 3/10 (30 %)
- **LDSST**  
AI, 6/10 (60 %) με κίρσορραγία vs 24/50 (48%)

# EA – Child Pugh



AI	LDSST		P value	SST		P value
	VB	CC		VB	CC	
Child-Pugh A	2/3	0/10	.03	0/3	0/3	ns
Child-Pugh B	4/5	10/18	ns	6/13	1/2	ns
Child-Pugh C	0/2	14/22	ns	0/4	2/5	ns

## CIRCI σε ασθενείς με κίρσορραγία

- Ασθενείς με κίρσορραγία είχαν υψηλότερες μέγιστες συγκεντρώσεις κορτιζόλης συγκριτικά με τους σταθερούς κίρρωτικούς (SST, 32.7 vs 21 g/dL, P .001), χωρίς διαφορές της  $\Delta_{max}$
- Κίρρωτικοί ασθενείς με κίρσορραγία έχουν ΕΔ
- Παρότι έχουν υψηλότερες τιμές αρχικές κορτιζόλης δεν είχαν επαρκή απάντηση στο stress και συνεπώς έχουν CIRCI

# Critical Illness–Related Corticosteroid Insufficiency in Cirrhotic Patients With Acute Gastroesophageal Variceal Bleeding: Risk Factors and Association With Outcome\*

Ming-Hung Tsai, MD<sup>1</sup>; Hui-Chun Huang, MD<sup>2</sup>; Yun-Shing Peng, MD<sup>3</sup>; Yung-Chang Chen, MD<sup>4</sup>;  
Ya-Chung Tian, MD<sup>4</sup>; Chih-Wei Yang, MD<sup>4</sup>; Jau-Min Lien, MD<sup>1</sup>; Ji-Tseng Fang, MD<sup>4</sup>;  
Cheng-Shyong Wu, MD<sup>5</sup>; Fa-Yauh Lee, MD<sup>2</sup>

. (*Crit Care Med* 2014; 42:2546–2555)

- N=157, CIRCI, 29.9%
- Ασθενείς με CIRCI είχαν υψηλότερα ποσοστά αποτυχίας στη θεραπεία και θνητότητα στις 6 εβδομάδες (63.8% vs 10.9%, 42.6% vs 6.4%, αντίστοιχα;  $p < 0.001$ ).
- Ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας αποτυχίας της θεραπείας στις πέντε ημέρες

## Multivariate logistic regression

CIRCI	8.240	2.937–23.114	< 0.001
MELD	1.052	1.005–1.101	0.031
Shock	4.612	1.618–13.148	0.004
HCC	5.599	1.683–18.632	0.005
Active bleeding	4.572	1.556–13.435	0.006

## Υψηλότερες τιμές ελεύθερης κορτιζόλης σχετίζεται με χειρότερη επιβίωση σε ασθενείς με κίρρωση

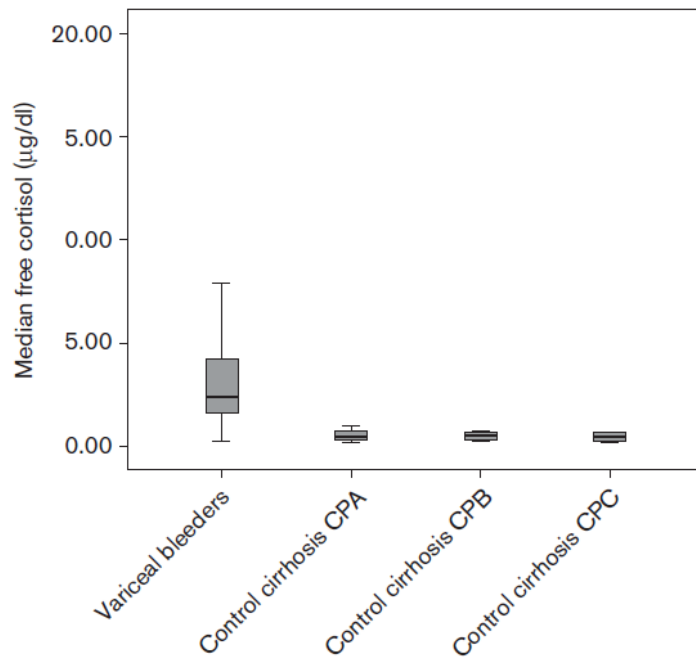
- Ολική κορτιζόλη (SC), CBG, ελεύθερη κορτιζόλη (Coolens' formula), κορτιζόλη σιέλου
- AVB (n=38), σταθεροί κίρρωτικοί (CC) (n=31).
- AVB, 5-d επαναιμορραγία 10.5%
- 6-w και ολική θνητότητα 21.1 και 23.7%

Table 2 Adrenal function parameters among the study groups

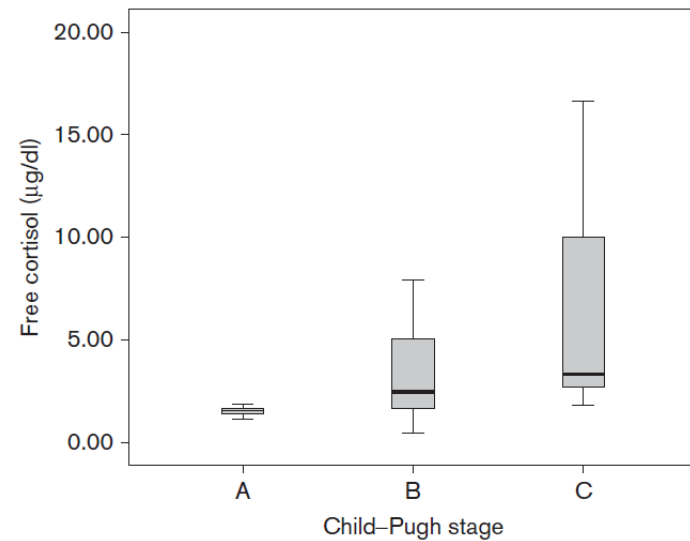
	Patients with variceal bleeding (n=38)	Stable patients with cirrhosis (n=31)	P value
TC (μg/ml) [median (range)]	24.3 (9.1–63.4)	11.6 (3.76–20.1)	< 0.001
SC (μg/ml) [median (range)]	0.86 (0.14–3.31)	0.407 (0.06–1.07)	< 0.001
CBG (μg/ml) [median (range)]	32.5 (15.4–55)	40.5 (19.1–111.9)	0.002
CBG ≤ 35 μg/ml (%) [median (range)]	23 (60.5)	8 (25.8)	0.003
cFC (μg/dl) [median (range)]	2.4 (0.29–16.62)	0.57 (0.21–1.45)	< 0.001

CBG, cortisol-binding globulin; cFC, calculated free cortisol; SC, salivary cortisol; TC, total cortisol.

# Υψηλότερες τιμές ελεύθερης κορτιζόλης σχετίζεται με χειρότερη επιβίωση σε ασθενείς με κίρσοραγία



Box-plots of free cortisol levels between variceal bleeders (VB) and control patients with cirrhosis (CC), stratified according to Child-Pugh (CP) stage: VB versus CC CPA,  $2.4 \pm 4.05$  versus  $0.51 \pm 0.27$ ,  $P < 0.001$ ; VB versus CC CPB,  $2.4 \pm 4.05$  versus  $0.54 \pm 0.35$ ,  $P < 0.001$ ; VB versus CC CPC,  $2.4 \pm 4.05$  versus  $0.52 \pm 0.45$ ,  $P < 0.001$ .



Box-plots of free cortisol levels in relation to Child-Pugh (CP) stage in patients with variceal bleeding: CPA versus CPB,  $P = 0.018$ ; CPB versus CPC,  $P = 0.654$ ; CPA versus CPC,  $P = 0.019$ .

## Υψηλότερες τιμές ελεύθερης κορτιζόλης σχετίζεται με χειρότερη επιβίωση σε ασθενείς με κίρσοραγία

Table 3 Cox regression analysis (adjusted for age) of predictive factors of 6-week mortality in patients with variceal bleeding

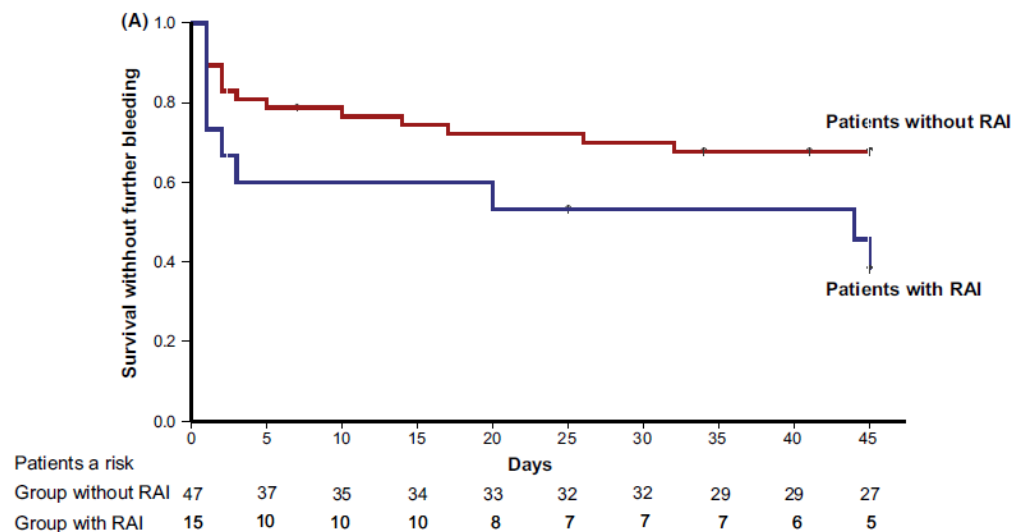
	OR [95% CI (lower–upper)]	<i>P</i> value
HCC	0.324 (0.21–0.51)	< 0.001
Child–Pugh stage C	0.028 (0.02–0.04)	< 0.001
cFC < 3.2 μg/dl	8.37 (5.44–12.88)	< 0.001
Early rebleeding (< 5 days)	0.019 (0.01–0.03)	< 0.001

- AUROC για FC ως προγνωστικός παράγοντας θνητότητας 6 w - 0.79.
- Αποτελεί δείκτη βαρύτητας της νόσου ή υπάρχει σημαντικού βαθμού ΕΔ ?

# ΣΕΑ σε σοβαρή αιμορραγία κίρσικης και μη κίρσικης αιμορραγίας.

Graupera I, LI 2015

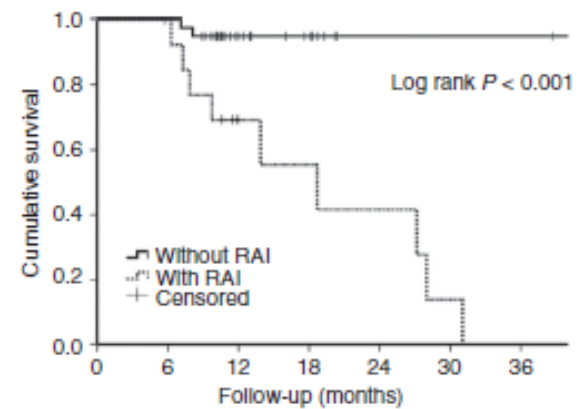
- N= 62, Σοβαρού βαθμού αιμορραγία (ΣΑΠ <100 mmHg και/ή Hb <8 g/L)
- Κίρσορραγία (36), πεπτικό έλκος
- 15 pts (24%), 8 (22%) κίρσορραγία
- ΣΕΑ, υψηλότερο ποσοστό λοιμώξεων
- Η επιβίωση 6w χαμηλότερη σε κίρσορραγίες με RAI (25% vs 68%, P = 0.02) αλλά καμμία διαφορά σε μη κίρρωτικούς ασθενείς



# ΣΕΑ σε χρόνια ηπατοπάθεια

## Επιπολασμός και συσχέτιση με την επιβίωση (Jang J, APT 2014)

- N=71, σταθεροί κίρρωτικοί (n = 54), χρόνια ηπατίτιδα (n = 17)
- RAI : 13/54 (24.1%) κίρρωτικούς
- Συσχέτιση με βαρύτητα της κίρρωσης
- Fu. 20.15 m



Patients (N)	0	6	12	18	24	30	36
Without RAI	41	40	23	15	9	9	9
With RAI	13	13	5	4	3	1	0

Figure 2 | Cumulative survival rates according to the presence and absence of RAI in cirrhotic patients.

# ΣΕΑ σε μη αντιρροπούμενη κίρρωση

- N=143, Fu 3 m, ΣΕΑ. 26%

ΣΕΑ μεγαλύτερη πιθανότητα για

- λοίμωξη (41% vs 21%),
- σοβαρή σήψη (27% vs 9%),
- type-1 HRS (16% vs 3%),
- θάνατο (22% vs 7%)

Avecento J, Hepatology 2013

- Σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση η ΕΑ σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ΑΒΠ

Cholongiats E, AASLD 2014

- Συσχέτιση του 'ήπατο-επινεφριδιακού συνδρόμου με την κίρρωτική καρδιομυοπάθεια'

Theocharidou E, EASL 2016

## ΕΔ και αιμοδυναμική αστάθεια

- N=101 κίρρωτικοί με σήψη (SST)

### Ασθενείς με ΕΑ:

- Υψηλότερη θνητότητα (80.76% vs. 36.7%)
- ΜΑΠ χαμηλότερη (60 vs. 74.5 mm Hg, )
- Υψηλότερο ποσοστό χρειάζεται αγγειοδραστικά (73% vs. 24.48%)

# Χορήγηση κορτικοστεροειδών σε ασθενείς με ηπατοπάθεια (Karagiannis A, WJH 2015)

**Table 4 Characteristics and outcomes of the included studies of patients treated with steroids**

Ref.	Study design; study period; country	No. of patients; type of liver disease	Hydrocortisone	Outcome
Etego-Asse <i>et al</i> <sup>[49]</sup>	Prospective, observational; 2007-2009; United Kingdom	51 critical ill cirrhotic patients required vasopressors	31 received hydrocortisone of a median dose of 200 mg/d	Mortality: 13/20 (65%) in those who did not and 20/31 (65%) in those who received corticosteroid
Arabi <i>et al</i> <sup>[46]</sup>	Randomized double blind; 2004-2007; Saudi Arabi	75 patients; septic shock and cirrhosis in ICU	39 patients received 200 mg hydrocortisone <i>iv</i> /d vs 36 patients receiving normal saline until shock resolution	Shock reversal: 24/39 (62%) with hydrocortisone vs 14/36 (39%) with placebo ( $P = 0.05$ ) Shock relapse after tapering: 13/39 (33%) vs 14/36 (39%) ( $P = 0.03$ ) Mortality: 33/39 (85%) vs 26/36 (72%) ( $P = 0.03$ ) Intestinal bleeding: 7/14 (50%) of those with hydrocortisone vs 7/14 (50%) of those with placebo ( $P = 0.07$ )
du Cheyron <i>et al</i> <sup>[4]</sup>				Intestinal bleeding: 7/14 (50%) of those with hydrocortisone vs 7/14 (50%) of those with placebo ( $P = 0.07$ )
Fernández <i>et al</i> <sup>[53]</sup>				Mortality: 13/32 (41%) vs 62% in those not treated ( $P = 0.03$ ), 36% vs 68% in those not treated ( $P = 0.001$ )
Marik <i>et al</i> <sup>[4]</sup>	Retrospective; 2002-2004; United States	140 patients vasopressor depended with ALD or CLD and AI	300 mg hydrocortisone/d	Reduction in dose of norepinephrin in the 24 h ( $P = 0.02$ ) in those with AI treated with hydrocortisone and increase in those with AI not treated ( $P = 0.04$ ) Mortality: 26% in those treated with steroids and 46% in not treated ( $P = 0.002$ )
Harry <i>et al</i> <sup>[60]</sup>	Retrospective; 1999-2001; United Kingdom	40 patients with ALD or AOCLD required vasopressors	20 patients treated with 300 mg hydrocortisone/d vs 20 patients not treated	In the group of 20 patients treated, there was reduction in doses of norepinephrin, higher risk of infections and no benefit in survival compared with the 20 patients not treated

5 non RCTs glucocorticoids (200-300 mg/d)  
σε βαρέως πάσχοντες υπο αγγειοδραστικά  
2 βελτίωση της επιβίωσης

1 RCT χωρίς βελτίωση της επιβίωσης

# Συμπεράσματα

- Επινεφριδιακή δυσλειτουργία σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος
- Η ΕΔ σχετίζεται με τη βαρύτητα της ηπατοπάθειας
- Οι ασθενείς με ΕΔ χειρότερη πρόγνωση
- Διάγνωση ?
- Ποιοί ασθενείς χρειάζονται θεραπεία ? - RCTs