

Factors Associated With Histologic Response in Adult Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis.

Loomba R, Sanyal AJ, Kowdley KV, Terrault N, Chalasani NP, Abdelmalek MF, McCullough AJ, Shringarpure R, Ferguson B, Lee L, Chen J, Liberman A, Shapiro D, Neuschwander-Tetri BA

Gastroenterology. 2019 Jan;156(1):88-95.e5

Περίληψη:

Εισαγωγή και σκοπός: Η μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (ΜΑΣΗ) αποτελεί πρωταρχική αιτία μεταμόσχευσης ήπατος και πολλές μελέτες διεξάγονται με στόχο την ανεύρεση δυνητικών θεραπειών. Μια κλινική μελέτη θεραπείας της ΜΑΣΗ εκτίμησε τις επιδράσεις του ομπετιχολικού οξέος (συνδέτης του φαρνεσώδη Χ υποδοχέα) συγκριτικά με εικονικό φάρμακο στην ιστολογική ανταπόκριση (μείωση στο score δραστηριότητας μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος [NAS] κατά ≥ 2 χωρίς επιδείνωση της ίνωσης). 45% των ασθενών εμφάνισαν ιστολογική ανταπόκριση στο ομπετιχολικό οξύ (25 mg) και 21% εμφάνισαν ανταπόκριση στο εικονικό φάρμακο ($P < 0.01$). Διεξήγαμε μια δευτερογενή ανάλυση των δεδομένων αυτής της μελέτης για να ανιχνεύσουμε κλινικές παραμέτρους που σχετίζονται με την ιστολογική ανταπόκριση.

Μέθοδοι: Χρησιμοποιήσαμε ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης με διαδικασία σταδιακής επιλογής προσκειμένου να ανιχνεύσουμε αρχικούς και πρώιμους κατά τη θεραπεία παράγοντες που σχετίζονται με ιστολογική ανταπόκριση στις 72 εβδομάδες. Τα αρχικά δημογραφικά χαρακτηριστικά, η

ηπατική ιστολογία, το ιατρικό ιστορικό, η συγχορηγούμενη φαρμακευτική αγωγή, οι καρδιομεταβολικοί παράγοντες και η βιοχημεία στον ορό, καθώς επίσης οι αλλαγές τους κατά τη διάρκεια της μελέτης (στις εβδομάδες 12 και 24) εκτιμήθηκαν ως δυνητικοί προγνωστικοί παράγοντες ιστολογικής ανταπόκρισης. Το μοντέλο επικυρώθηκε διασταυρούμενα και η επίδοση εκτιμήθηκε με την περιοχή κάτω από τη χαρακτηριστική καμπύλη του δέκτη.

Αποτελέσματα: Η ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης έδειξε ότι η θεραπεία με ομπετιχολικό οξύ, η αρχική τιμή NAS score > 5, τα αρχικά επίπεδα τριγλυκεριδίων ≤ 154 mg/dl, η αρχική τιμή INR ≤ 1 , τα αρχικά επίπεδα ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης ≤ 49 U/L και μια μείωση στα επίπεδα αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης την εβδομάδα 24 κατά 17 U/L ή περισσότερο, να σχετίζονται σημαντικά με την ιστολογική ανταπόκριση (περιοχή κάτω από τη χαρακτηριστική καμπύλη του δέκτη, 0.83; 95% διάστημα εμπιστοσύνης, 0.77-0.89; $P < 0.0001$).

Συμπεράσματα: Σε μια δευτερογενή ανάλυση δεδομένων από μια κλινική μελέτη ομπετιχολικού οξέος σε ασθενείς με ΜΑΣΗ, αναγνωρίσαμε κλινικές και εργαστηριακές παραμέτρους ρουτίνας κατά τη διάρκεια των πρώτων 24 εβδομάδων θεραπείας (όπως η αρχική τιμή NAS, τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων και μια μείωση στα επίπεδα αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης) να σχετίζονται σημαντικά με ιστολογικούς δείκτες ανταπόκρισης.

Σχόλιο:

Σε αυτή τη μελέτη φαίνεται ότι κλινικοί παράμετροι που εκτιμώνται αρχικά και πρώιμα κατά τη θεραπεία μπορούν να είναι χρήσιμοι στην πρόληψη βελτίωσης της ηπατικής ιστολογίας σε ασθενείς με ΜΑΣΗ. Αυτή η ανάλυση

έδειξε ότι η χρήση ομπετιχολικού οξέος, η αρχική τιμή NAS > 5, η αρχική τιμή τριγλυκεριδίων ≤ 154 mg/dl, η αρχική τιμή INR ≤ 1 , τα αρχικά επίπεδα AST ≤ 49 U/L και η μείωση στα επίπεδα ALT την εβδομάδα 24 κατά ≥ 17 U/L ως σημαντικούς προγνωστικούς δείκτες ιστολογικής ανταπόκρισης. Αυτό το μοντέλο μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην ανίχνευση ασθενών που πρόκειται να ωφεληθούν περισσότερο από τη χρήση ομπετιχολικού οξέος.

Τα υψηλά αρχικά επίπεδα NAS κάνουν πιο πιθανή μια ποσοτικά μεγαλύτερη και συνεπώς πιο μετρήσιμη αλλαγή στο NAS score. Συνεπώς έτσι εξηγείται πιθανώς ο προγνωστικός τους ρόλος. Τα τριγλυκερίδια νηστείας αποτελούν έναν αντικατοπτρισμό της ηπατικής έκκρισης και της περιφερικής λιπόλυσης και πρόσληψης. Πιθανώς τα χαμηλά τριγλυκερίδια να υποδεικνύουν ένα ήπαρ με λιγότερη ηπατική έκκριση τριγλυκεριδίων και συνεπώς με μεγαλύτερη ικανότητα για βελτίωση της λειτουργίας του. Το INR αποτελεί δείκτη ηπατικής επάρκειας συνεπώς τα φυσιολογικά επίπεδα του προβλέπουν την ιστολογική ανταπόκριση. Επίσης, οι ασθενείς με χαμηλά επίπεδα AST και μεγαλύτερη μείωση στα επίπεδα ALT την εβδομάδα 24 είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα ανταπόκρισης πράγμα που υποδεικνύει ότι οι ασθενείς με μικρότερη ηπατική βλάβη θα ανταποκριθούν περισσότερο. Συνεπώς, ιστολογική ανταπόκριση αναμένεται σε ασθενείς με υψηλή δραστηριότητα της νόσου, αλλά με καλά διατηρημένη ηπατική λειτουργία που θα επιτρέψει μια δυνητική επούλωση.

Τα πλεονεκτήματα της παρούσας μελέτης είναι αρχικά ότι τα δεδομένα προέρχονται από τη μελέτη FLINT που είναι μια τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή ελεγχόμενη μελέτη και η ερμηνεία των ιστολογικών δειγμάτων ήταν τυφλή. Επίσης, το μοντέλο επικυρώθηκε εσωτερικά (Internal validation), ενώ οι

παράμετροι που χρησιμοποιούνται σε αυτό είναι εύκολα διαθέσιμοι στην καθημερινή κλινική πρακτική.

Παρόλο' αυτά, μια καινούρια τυχαιοποιημένη μεγαλύτερη μελέτη με διαφορετικό δείγμα ασθενών απαιτείται για να επικυρωθούν τα παραπάνω ευρήματα (external validation).

Link:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016508518349771?via%3Dihub>

Μαρία Καλαφατέλη

Ειδικευόμενη Γαστρεντερολογίας

Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών