

# **Validation of a Model for Identification of Patients With Compensated Cirrhosis at High Risk of Decompensation.**

Guha IN, Harris R, Berhane S, Dillon A, Coffey L, James MW, Cucchetti A, Harman DJ, Aithal GP, Elshaarawy O, Waked I, Stewart S, Johnson PJ.

## **Περίληψη άρθρου**

### **Εισαγωγή και σκοπός**

Είναι σημαντικό να αναγνωρίζονται έγκαιρα οι ασθενείς με προχωρημένη ηπατοπάθεια. Οι εργαστηριακές εξετάσεις ρουτίνας που αξιολογούν την ηπατική λειτουργία και την ίνωση παρέχουν δεδομένα τα οποία μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον προσδιορισμό της πρόγνωσης των ασθενών. Ελέγξαμε την επαληθευμένη ικανότητα συνδυασμένων δεδομένων των συστημάτων βαθμονόμησης ALBI και FIB-4 για να εντοπίσουμε τους ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση που διατρέχουν τον υψηλότερο κίνδυνο άρσης της αντιρρόπησης.

### **Μέθοδοι**

Συλλέξαμε δεδομένα από μια ομάδα 145 ασθενών με αντιρροπούμενη κίρρωση (91% κίρρωση Child A και διάμεσο MELD < 8) στο Nottingham, του Ηνωμένου Βασιλείου, η οποία είχε διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 4,59 έτη (ομάδα ανάπτυξης). Συγκεντρώσαμε κλινικά χαρακτηριστικά κατά την έναρξη της παρακολούθησης και καταγράψαμε τα επεισόδια άρσης της αντιρρόπησης. Χρησιμοποιήσαμε αυτά τα δεδομένα για να αναπτύξουμε ένα μοντέλο βασισμένο στην ηπατική λειτουργία (αξιολογούμενη από το σκορ ALBI) και την έκταση της ίνωσης (αξιολογούμενη από τον δείκτη FIB-4) για τον προσδιορισμό του κινδύνου άρσης της αντιρρόπησης. Επαληθεύσαμε το μοντέλο σε 2 ανεξάρτητες εξωτερικές ομάδες (1 στο Δουβλίνο της Ιρλανδίας και 1 στην Μενούφια της Αιγύπτου) που περιελάμβανα 234 ασθενείς.

### **Αποτελέσματα**

Στην ομάδα ανάπτυξης, το 19,3% των ασθενών παρουσίασε άρση της αντιρρόπησης. Χρησιμοποιώντας ένα συνδυασμό των σκορ ALBI και FIB-4, αναπτύξαμε ένα μοντέλο που προσδιόρισε τους ασθενείς με χαμηλό και υψηλό κίνδυνο άρσης της αντιρρόπησης (η αναλογία κινδύνου [HR] για άρση αντιρρόπησης στους ασθενείς με υψηλό ποσοστό κινδύνου ήταν 7.10). Όταν εξετάσαμε το σύστημα βαθμονόμησης στις ομάδες επαλήθευσης, η HR για την άρση αντιρρόπησης στους ασθενείς με σκορ υψηλού κινδύνου ήταν 12,54 στην ιρλανδική ομάδα και 5,10 στην ομάδα της Αιγύπτου.

### **Συμπέρασμα**

Αναπτύξαμε ένα σύστημα βαθμονόμησης, βασισμένο στο συνδυασμό των σκορ ALBI και FIB-4, το οποίο αναγνωρίζει τους ασθενείς που έχουν κίνδυνο άρσης αντιρρόπησης της ηπατικής λειτουργίας. Επαληθεύσαμε το σύστημα βαθμονόμησης σε 2 ανεξάρτητες διεθνείς ομάδες ασθενών (σε Ευρώπη και Μέση Ανατολή), επομένως φαίνεται ότι ισχύει σε διαφορετικούς πληθυσμούς.

### **Σχόλιο άρθρου**

Η αυξημένη επίγνωση της πιθανότητας εμφάνισης κίρρωσης στους ασθενείς με ποικίλες ηπατοπάθειες έχει οδηγήσει στην πρωιμότερη διάγνωση κατά το μακροχρόνιο και ασυμπτωματικό στάδιο αυτής, ενώ παλαιότερα η διάγνωση ετίθετο με τις οξείες εκδηλώσεις άρσης της αντιρρόπησης της ηπατικής λειτουργίας. Επιπρόσθετα, η άρση της αντιρρόπησης αποτελεί τον κύριο καθοριστή της επιβίωσης των ασθενών με κίρρωση (ασκίτης, αιμορραγία λόγω πυλαίας υπέρτασης, εγκεφαλοπάθεια). Πλέον, εφόσον η αντιρροπούμενη κίρρωση διαγιγνώσκεται συχνότερα είναι εύλογη η προσπάθεια πολλών ερευνητικών ομάδων να προσεγγίσουν τον μη επεμβατικό υπολογισμό της πιθανότητας άρσης της αντιρρόπησης σε αντίθεση με την επεμβατική και δύσκολα εφαρμόσιμη μέτρηση της HVPG σε όλα τα ηπατολογικά ιατρεία.

Στο τεύχος Οκτωβρίου του *Clinical Gastroenterology and Hepatology* η μελέτη των Guha και συνεργατών παρουσιάζει ένα νέο, διαθέσιμο στο διαδίκτυο, μη επεμβατικό μοντέλο υπολογισμού της πρόγνωσης του κινδύνου άρσης της αντιρρόπησης της ηπατικής λειτουργίας σε ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση. Οι ερευνητές μελέτησαν μια ομάδα 145 ασθενών στο Ηνωμένο Βασίλειο με αντιρροπούμενη κίρρωση (CTP A, MELD<8) για 4,59

έτη και κατέγραψαν τα επεισόδια άρσης της αντιρρόπησης (2011-2015). Κατόπιν χρησιμοποίησαν αυτά τα δεδομένα για να αναπτύξουν ένα προγνωστικό μοντέλο το οποίο βασίζεται στο ALBI  $\{=(\log_{10} \text{ bilirubin} \times 0.66) + (\text{albumin} \times -0.085)\}$  και το FIB-4  $\{= [\text{age} \times \text{AST}/\text{platelet count} (109/\text{L}) \times \sqrt{\text{ALT}}]\}$  για να διακρίνουν τους ασθενείς με υψηλό και χαμηλό κίνδυνο άρσης της αντιρρόπησης.

Η διάγνωση της κίρρωσης έγινε με τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα: βιοψία, ενδοσκοπική ή ακτινολογική εικόνα πυλαίας υπέρτασης, κλινική εικόνα κίρρωσης με θρομβοπενία (<150.000) ή ακτινολογική εικόνα σπληνομεγαλίας (>11 εκ.) ή ηπατικής ακαμψίας LSM>15 kPa. Το προγνωστικό μοντέλο συγκρίθηκε με άλλα σκορ (ALBI, FIB-4, MELD, Child-Pugh) και επαληθεύτηκε με δυο εξωτερικές ομάδες (245 ασθενείς) σε Ιρλανδία και Αίγυπτο.

Πλεονέκτημα της μελέτης αποτελεί η επιβεβαίωση της αξιοπιστίας του ALBI (πιθανότητα άρσης αντιρρόπησης 11,5% στο στάδιο 1 και 27,3% στο στάδιο 2), συμβατή και με την μελέτη των Chen και συνεργατών το 2017. Θεωρητικά η χρήση του ALBI αυξάνει την ευαισθησία του προγνωστικού μοντέλου, σε συνδυασμό με το FIB-4, επειδή ανιχνεύει τις πρώιμες αλλαγές της συνθετικής λειτουργίας. Επίσης, είναι σημαντικό το ότι έγινε σύγκριση ομάδων ασθενών διαφορετικών χωρών και διαφορετικής καταγωγής και ότι συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με διαφορετικές αιτιολογίες.

Μειονεκτήματα της μελέτης αποτελεί 1) η επιλογή διαφορετικού LSM στην ομάδα ανάπτυξης και τις ομάδες επαλήθευσης ως κριτήριο ένταξης, 2) τα διαφορετικά ποσοστά των αιτιών της κίρρωσης στους ασθενείς της μελέτης, 3) η επιλογή της εγκεφαλοπάθειας σταδίου 3 ή 4 ως επεισόδιο άρσης αντιρρόπησης (και όχι σταδίου 2), 4) η ατελής εξωτερική επαλήθευση (υπάρχει διαφορά στα ποσοστά άρσης αντιρρόπησης μεταξύ των διαφορετικών ομάδων της μελέτης) και τέλος 4) το διαθέσιμο υπολογιστικό εργαλείο στο διαδίκτυο βαθμονομεί ως χαμηλό τον κίνδυνο άρσης της αντιρρόπησης ίσο με 24% στην τριετία και 38% στην πενταετία, ποσοστά τα οποία στην κλινική πράξη θεωρούνται υψηλά.

Είναι γεγονός ότι είναι δύσκολο να δημιουργηθεί ένα προγνωστικό μοντέλο για όλες τις αιτίες της κίρρωσης, καθώς γνωρίζουμε ότι η φυσική εξέλιξη διαφέρει μεταξύ τους. Το προτεινόμενο μοντέλο δεν ενσωματώνει ειδικά προγνωστικά χαρακτηριστικά ανά αιτιολογία (π.χ. επίτευξη SVR, αποχή από το αλκοόλ, απώλεια βάρους) και είναι ασαφές εάν μπορεί να χρησιμοποιείται εξακολουθητικά στην πορεία του χρόνου ακόμη και στον

ίδιο ασθενή εφόσον δεν ενσωματώνει τις μεταβλητές που ενδεχομένως αλλάζουν με την θεραπευτική παρέμβαση κάθε ξεχωριστής αιτίας κίρρωσης.

Συμπερασματικά, σήμερα εξακολουθεί να μην υπάρχει ένα απλό μη επεμβατικό εργαλείο πρόβλεψης της άρσης αντιρρόπησης της ηπατικής λειτουργίας. Χρειάζονται πολλές, μεγάλες, πολυκεντρικές, αξιόπιστες μελέτες για να προσεγγίσουμε (ανά εθνικότητα-καταγωγή/ στάδιο κίρρωσης/ αιτιολογία/ θεραπευτική παρέμβαση) την πρόγνωση των ασθενών με αντιρροπούμενη κίρρωση, όμως ο προσδιορισμός της μπορεί να βοηθήσει στον προσδιορισμό της βέλτιστης θεραπευτικής αντιμετώπισης, του χρονοδιαγράμματος παρακολούθησης αλλά και του υπολογισμού του κόστους της ιατροφαρμακευτικής περίθαλψης.

**Link άρθρου:** <https://doi:10.1016/j.cgh.2019.01.042>

### **Βιβλιογραφία**

1. Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology* 2017; 65:310–335.
2. Chen RC, Cai YJ, Wu JM, et al. Usefulness of albumin-bilirubin 921 grade for evaluation of long-term prognosis for hepatitis B- 922 related cirrhosis. *J Viral Hepat* 2017;24:238–245
3. Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G, et al. Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology* 2007; 133:481–488.

**Μπέλλου Αριστέα**

**Παθολόγος-Ηπατολόγος**

**Επιστημονικός Συνεργάτης**

**Παθολογικής Κλινικής & Ομώνυμου Ερευνητικού Εργαστηρίου**

**Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας**