

# Daily Aspirin Use Associated With Reduced Risk For Fibrosis Progression In Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease.

Simon TG, Henson J, Osganian S, Masia R, Chan AT, Chung RT, Corey KE

## Περίληψη άρθρου

### Εισαγωγή και σκοπός

Υπάρχουν λίγα δεδομένα από προοπτικές μελέτες για την επίδραση της ασπιρίνης στη ίνωση σε ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος (NAFLD).

### Μέθοδοι

Πραγματοποιήσαμε μια προοπτική μελέτη από το 2006 έως το 2015 σε μια ομάδα 361 ενηλίκων με NAFLD επιβεβαιωμένη με βιοψία, η οποία αξιολογούνταν κάθε 3-12 μήνες για την εξέλιξη της ίνωσης μέσω διαδοχικών μετρήσεων έγκυρων δεικτών (Fibrosis-4, NAFLD fibrosis score και AST/PLT). Η αξιολόγηση των ιστολογικών δειγμάτων των βιοψιών ήπατος κατά την έναρξη της μελέτης έγινε τυφλά. Οι πληροφορίες που συλλέχθηκαν κατά την έναρξη και σε κάθε εξέταση περιελάμβαναν τη συχνότητα και τη διάρκεια της λήψης ασπιρίνης και μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ). Χρησιμοποιώντας την προσαρμοσμένη σε πολλαπλές μεταβλητές λογιστική παλινδρόμηση εκτιμήσαμε τη συσχέτιση της χρήσης ασπιρίνης με την υπάρχουσα στεατοηπατίτιδα (NASH) και την ίνωση. Χρησιμοποιώντας το μοντέλο αναλογικού κινδύνου cox προσαρμοσμένο σε πολλαπλές μεταβλητές εκτιμήσαμε τη σχέση μεταξύ της χρήσης ασπιρίνης και του κινδύνου εξέλιξης της ίνωσης.

### Αποτελέσματα

Κατά την ένταξη στη μελέτη, 151 άτομα λάμβαναν ασπιρίνη καθημερινά. Η καθημερινή λήψη ασπιρίνης, σε σύγκριση με τη μη καθημερινή, συσχετίστηκε με σημαντικά

χαμηλότερες πιθανότητες NASH (προσαρμοσμένη αναλογία πιθανότητας, 0,68, 95% CI, 0,37-0,89) και ίνωσης (προσαρμοσμένη αναλογία πιθανότητας 0,54, 95% CI, 0,31-0,82). Μεταξύ των ατόμων με αρχική ίνωση F0-F2 (n = 317), οι 86 εμφάνισαν προχωρημένη ίνωση σε 3692 ανθρωπο-έτη. Τα άτομα που λάμβαναν καθημερινά ασπιρίνη είχαν σημαντικά μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης προχωρημένης ίνωσης σε σύγκριση με εκείνους που δεν λάμβαναν ασπιρίνη καθημερινά (προσαρμοσμένος λόγος κινδύνου [aHR], 0,63, 95% CI, 0,43-0,85). Αυτή η σχέση φαινόταν να εξαρτάται από τη διάρκεια (προσαρμοσμένη τάση P = 0,026), με το μεγαλύτερο όφελος να διαπιστώνεται με τουλάχιστον 4 ή περισσότερα χρόνια λήψης ασπιρίνης (aHR, 0,50, 95% CI, 0,35-0,73). Αντίθετα, η χρήση ΜΣΑΦ δεν συσχετίστηκε με κίνδυνο προχωρημένης ίνωσης (aHR, 0,93, 95% CI, 0,81-1,05).

### **Συμπέρασμα**

Σε μια προοπτική μελέτη ασθενών με NAFLD επιβεβαιωμένη με βιοψία, η καθημερινή χρήση ασπιρίνης συσχετίστηκε με λιγότερο σοβαρά ιστολογικά χαρακτηριστικά NAFLD και NASH και με μικρότερο κίνδυνο εξέλιξης σε προχωρημένη ίνωση με την πάροδο του χρόνου.

### **Σχόλιο άρθρου**

Η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος (NAFLD) έχει αναδειχθεί ως μια σημαντική αιτία χρόνιας ηπατοπάθειας. Το στάδιο της ίνωσης της NAFLD αποτελεί ένα σημαντικό καθοριστή της φυσικής εξέλιξης, της κλινικής έκβασης, της θνητότητας. Έχει επίσης συσχετιστεί με την πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων και κακοήθειας, γεγονός που δικαιολογεί την αναζήτηση θεραπευτικών παρεμβάσεων που θα μειώσουν την εξέλιξη της, ιδίως σε παχύσαρκους και διαβητικούς ασθενείς.

Η μελέτη των Simon και συνεργατών στο τεύχος Δεκεμβρίου 2019 του *Clinical Gastroenterology & Hepatology* εξετάζει την σχέση μεταξύ της καθημερινής λήψης ασπιρίνης και του κινδύνου της ίνωσης σε ενήλικες με NAFLD επιβεβαιωμένη με βιοψία. Εκ

των 361 ασθενών που εντάχθηκαν στη μελέτη, οι 151 λάμβαναν καθημερινά μικρή δόση ασπιρίνης και συγκρίθηκαν με 210 που δεν λάμβαναν. Η πρωτογενής ανάλυση των δεδομένων των δύο ομάδων προσδιόρισε την συχνότητα της ίνωσης και δύο δευτερογενείς μακροχρόνιες αναλύσεις διερεύνησαν την αθροιστική επίπτωση της προχωρημένης ίνωσης (F3-F4) μέσω βιοδεικτών στον ορό (και στα 317 άτομα) ή της ιστολογίας της βιοψίας ένταξης στη μελέτη (σε 72 άτομα). Ακολούθως δημιουργήθηκαν προσαρμοσμένα μοντέλα με πολλαπλές συμμεταβλητές και το μοντέλο της ασπιρίνης έγινε ως μια συμμεταβλητή που ποικίλει στο χρόνο για να ξεπεραστεί η προκατάληψη του αθανάτου χρόνου. Η προκατάληψη του αθανάτου χρόνου στην φαρμακοεπιδημιολογία αναφέρεται σε ένα χρονικό διάστημα παρακολούθησης των ασθενών κατά την διάρκεια του οποίου δεν μπορεί να προκύψει θάνατος ή ένα αποτέλεσμα που καθορίζει το τέλος της παρακολούθησης βάσει της μελέτης. Αυτή προκύπτει όταν η περίοδος μεταξύ της ένταξης της ομάδας των ασθενών της μελέτης και της ημερομηνίας της πρώτης έκθεσης στο φάρμακο, στην οποία **δεν** συμβαίνει το καταληκτικό σημείο της μελέτης, καθορίζεται λάθος, δεν περιλαμβάνεται ή αποκλείεται από την ανάλυση της μελέτης.

Τόσο η συγχρονική μελέτη όσο και η μακροχρόνια έδειξαν ανεξάρτητη και αρνητική συσχέτιση μεταξύ της βαρύτητας της ίνωσης και της καθημερινής λήψης ασπιρίνης. Στην συγχρονική ανάλυση διαπιστώθηκε ότι η καθημερινή λήψη ασπιρίνης μειώνει τον κίνδυνο της ίνωσης ακόμη και μετά τον έλεγχο για ταυτόχρονη λήψη ΜΣΑΦ ή άλλων συγχωρηγούμενων. Η μακροχρόνια ανάλυση έδειξε ότι η καθημερινή λήψη ασπιρίνης συσχετίζεται με σημαντικά μικρότερη εμφάνιση προχωρημένης ίνωσης. Οι ερευνητές για να επαληθεύσουν την γνησιότητα του συμπεράσματος της μελέτης αξιολόγησαν τον κίνδυνο της εξέλιξης της νόσου μεταξύ των ασθενών με ζεύγη βιοψιών. Αυτή η υποανάλυση κατέδειξε ότι ο κίνδυνος της προχωρημένης ίνωσης παρέμεινε χαμηλός μόνο μεταξύ των ασθενών που λάμβαναν καθημερινά μικρή δόση ασπιρίνης. Επίσης, διαπιστώθηκε ότι η περισσότερη μακροχρόνια λήψη ασπιρίνης συσχετίζεται με μικρότερο κίνδυνο εξέλιξης της ίνωσης και ότι απαιτούνται τουλάχιστον 2 έτη καθημερινής λήψης μικρής δόσης για να ανιχνευθεί η ωφέλιμη επίδραση.

Στα μειονεκτήματα της μελέτης μπορούμε να σημειώσουμε ότι α) δεν αναφέρονται οι μείζονες αιμορραγίες πεπτικού στις δύο ομάδες, β) δεν προσδιορίζει με σαφήνεια την αντι-ινωτική δόση της ασπιρίνης, γ) δεν διερευνήθηκε η συνδυασμένη επίδραση άλλων

φαρμάκων με την ασπιρίνη αλλά η μεμονωμένη επίδρασή τους σε σχέση με την ασπιρίνη, δ) δεν αναφέρεται η χρήση άλλων αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων, ε) δεν έγινε λεπτομερής καταγραφή των λοιπών ΜΣΑΦ (δόση, διάρκεια) και στ) είναι άγνωστα τα οφέλη και οι κίνδυνοι της προφυλακτικής χρήσης της ασπιρίνης σε πληθυσμό με υψηλή νοσηρότητα (π.χ. κίρρωση και ΣΔ σε ηλικία>70 ετών).

Η χρόνια φλεγμονή είναι γνωστός παράγοντας κινδύνου για εξέλιξη της ίνωσης στο ήπαρ και την εμφάνιση ΗΚΚ, ενώ διάφορα προκλινικά μοντέλα έχουν διαπιστώσει ότι παίζουν ρόλο και τα αιμοπετάλια. Η ασπιρίνη με την αντιαιμοπεταλιακή αλλά και την αντιφλεγμονώδη δράση της ίσως έχει και αντι-ινωτική και χημειοπροφυλακτική επίδραση. Τροποποιεί την COX-2 (ένζυμο κλειδί στην οδό της επαγωγής των προφλεγμονωδών προσταγλανδινών που οδηγεί σε κυτταρικό πολλαπλασιασμό, αγγειογένεση και αντίσταση στην απόπτωση) και την έκφραση της COX-1 (ένζυμο που εμπλέκεται στις προσταγλανδίνες που εμπλέκονται στην ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και τον βλεννογόνο του πεπτικού συστήματος).

Η μελέτη δυνητικά διαθέτει κλινική χρησιμότητα. Η αποδοχή μιας τέτοιας θεραπευτικής παρέμβασης όμως εξαρτάται από τον κίνδυνο εμφάνισης μείζονος αιμορραγίας (59% αύξηση κινδύνου μείζονος αιμορραγίας πεπτικού, 33% αύξηση κινδύνου αιμορραγικού ΑΕΕ), συνεπώς θα πρέπει να διακρίνονται τα άτομα υψηλού κινδύνου για αιμορραγία (ιστορικό αιμορραγίας πεπτικού/ πεπτικού έλκους, ιστορικό επιπλοκών από την χρήση ασπιρίνης, αιμορραγική διάθεση). Με το δεδομένο ότι η καθημερινή λήψη μικρής δόσης ασπιρίνης έχει αποδεδειγμένα οφέλη όσον αφορά στην μείωση του κινδύνου για ΟΕΜ και ΑΕΕ και την εμφάνιση καρκίνων στο γαστρεντερικό είναι ενδιαφέρον να δούμε εάν επιβεβαιώνονται τα πρώιμα ευρήματα ότι επίσης επιβραδύνει την ίνωση στο ήπαρ και μειώνει τον κίνδυνο του ΗΚΚ και να προσδιορίσουμε την ομάδα των ασθενών που θα ωφεληθούν με ασφάλεια.

**Link άρθρου:** <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.04.061/>

## **Βιβλιογραφία**

1. Naga Chalasani, Zobair Younossi et al, Non Alcoholic Fatty Liver Disease, Diagnosis and Management Guidelines, AASLD January 2018
2. Lee TY, Hsu YC, Tseng HC, Yu SH, Lin JT, Wu MS, Wu C, Association of Daily Aspirin Therapy With Risk of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Chronic Hepatitis B. JAMA Intern Med. 2019 May 1;179(5):633-640

**Μπέλλου Αριστέα**

**Παθολόγος-Ηπατολόγος**

**Επιστημονικός Συνεργάτης**

**Παθολογικής Κλινικής & Ομώνυμου Ερευνητικού Εργαστηρίου**

**Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας**