

## The Natural History of Advanced Fibrosis Due to Nonalcoholic Steatohepatitis: Data From the Simtuzumab Trials

Arun J. Sanyal, Stephen A. Harrison, Vlad Ratziu, Manal F. Abdelmalek, Anna Mae Diehl, Stephen Caldwell, Mitchell L. Shiffman, Raul Aguilar Schall, Catherine Jia, Bryan McColgan, C. Stephen Djedjos, John G. McHutchison, G. Mani Subramanian, Robert P. Myers, Zobair Younossi, Andrew J. Muir, Nezam H. Afdhal, Jaime Bosch, and Zachary Goodman

### Περίληψη άρθρου

Η πρόοδος της μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας (nonalcoholic steatohepatitis, NASH) δεν έχει επαρκώς χαρακτηριστεί. Αναλύσαμε τα δεδομένα διαχρονικών αλλαγών στην ιστολογία ήπατος, στην κλίση πίεσης των ηπατικών φλεβών (hepatic venous pressure gradient -HVPG), και σε ορολογικούς δείκτες ίνωσης 475 ασθενών με NASH και γεφυροποιό ίνωση (F3) ή αντιρροπούμενη κίρρωση (F4) που ενεγράφησαν σε δύο φάσης 2b, ελεγχόμενες με placebo, δοκιμές της simtuzumab. Οι δοκιμές τερματίστηκαν στις 96 εβδομάδες λόγω έλλειψης αποτελεσματικότητας, και ως εκ τούτου τα δεδομένα από τις διαφορετικές θεραπευτικές ομάδες συνδυάστηκαν. Οι βιοψίες ήπατος και οι μετρήσεις HVPG (μόνο για ασθενείς με F4 ίνωση) συνελέγησαν κατά την αρχική εκτίμηση και στις εβδομάδες 48 και 96. Οι εκτιμήθηκαν για το Ishak στάδιο ίνωσης, το ηπατικό περιεχόμενο κολλαγόνου και ακτίνης άλφα λείων μυικών ινών (με μορφομετρία), το NAFLD Activity Score (NAS), και ορολογικούς δείκτες ίνωσης. Αναζητήθηκαν συσχετίσεις με πρόοδο σε κίρρωση (σε ασθενείς με F3 ίνωση) και σχετιζόμενα με το ήπαρ κλινικά συμβάντα (σε ασθενείς με F4 ίνωση). Πρόοδος σε κίρρωση εμφανίστηκε στο 22 % (48/217) των F3 ασθενών, ενώ σχετιζόμενα με το ήπαρ κλινικά συμβάντα παρατηρήθηκαν σε 19% (50/258) των κίρρωτικών ασθενών. Παράγοντες που σχετίζονταν σημαντικά με πρόοδο σε κίρρωση ήταν οι υψηλότερες αρχικά (baseline) τιμές και οι μεγαλύτερες αυξήσεις του ηπατικού περιεχόμενου κολλαγόνου, των επιπέδων ακτίνης άλφα λείων μυικών ινών, και το Enhanced Liver Fibrosis score. Παρόμοιοι παράγοντες, και επιπλέον η απουσία βελτίωσης του ιστολογικού σταδίου (αναλογία κινδύνων, 9.30; 95% διάστημα εμπιστοσύνης, 1.28-67.37), η υψηλότερη αρχική (baseline) HVPG, και η μεγαλύτερη αύξηση της HVPG στον χρόνο, σχετίζονταν με αυξημένο κίνδυνο σχετιζόμενων με το ήπαρ κλινικών συμβάντων σε κίρρωτικούς ασθενείς. Η πρόοδος της νόσου δε συσχετίστηκε με το NAS κατά την αρχική εκτίμηση και με μεταβολές

του NAS κατά τη θεραπεία, μετά από προσαρμογή για το στάδιο ίνωσης.

**Συμπέρασμα:** σε ασθενείς με προχωρημένη ίνωση λόγω NASH, ο κύριος παράγοντας που καθορίζει την πρόοδο της κλινικής νόσου είναι η ίνωση και η μεταβολή της στον χρόνο.

### **Σχόλιο άρθρου**

Η παρούσα μελέτη των Sanjal et al., αξιοποιώντας δεδομένα από φάσης 2b κλινικές δοκιμές της simtuzumab, ενός εξανθρωπισμένου μονοκλωνικού αντισώματος έναντι της LOXL-2 (Lysyl Oxidase-like-2), επιβεβαιώνει τον κανόνα του 20% που έχει περιγραφεί σε σειρά κλινικών μελετών, ως προς το ποσοστό NASH ασθενών που εμφανίζουν ταχεία επιδείνωση της ίνωσης και εμφάνιση σχετιζόμενων με ήπαρ κλινικών συμβάντων, ακόμα και εντός του βραχέος διαστήματος παρακολούθησης των 96 εβδομάδων της μελέτης. Αναδεικνύει ότι τα υψηλά επίπεδα ηπατικής ινογένεσης, όπως εκτιμώνται στην παρούσα μελέτη, από την ηπατική εναπόθεση κολλαγόνου, την ενεργοποίηση των αστεροειδών κυττάρων του ήπατος (χρώση α-SMA) και την παρουσία αυξημένων δεικτών ίνωσης στον ορό, σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης κίρρωσης, εύρημα το οποίο μπορεί να βοηθήσει στην αναγνώριση εκείνων των ασθενών υψηλού κινδύνου στους οποίους απαιτείται στενότερη παρακολούθηση, εντατικότερη τροποποίηση των συνηθειών της ζωής και ενδεχομένως στο μέλλον ειδική θεραπεία. Καταγράφεται, ωστόσο, μέτρια ακρίβεια των μη επεμβατικών δεικτών ορού, στην καθοδήγηση των αποφάσεων κλινικής διαχείρισης, γεγονός που καθιστά σημαντικό στις μελλοντικές μελέτες τον καθορισμό του κατάλληλου συνδυασμού παραμέτρων, προκειμένου να επιτευχθεί ακριβής πρόβλεψη των εκβάσεων και των μεταβολών του σταδίου της νόσου.

**Link άρθρου:** <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.30664>

**Αστέριος Ι. Σαϊτης**

**Παθολόγος**

**Υποψήφιος Διδάκτωρ**

**Παθολογική Κλινική & Ομώνυμο Ερευνητικό Εργαστήριο**

**Κέντρο Εμπειρογνωμοσύνης για τα Αυτοάνοσα Νοσήματα του Ήπατος**

**Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας**