

Impact of first and further decompensation in patients with compensated ACLD due to MASLD

Grazia Pennisi^{1,*†}, Gabriele Di Maria^{2,†}, Vincent Wai-Sun Wong³, Victor de Ledinghen⁴, Giada Sebastiani⁵, Mauro Viganò⁶, Anna Ludovica Fracanzani^{7,8}, Luca Miele⁹, Elisabetta Bugianesi¹⁰, Mattias Ekstedt¹¹, Roberta D'Ambrosio¹², Federico Ravaioli^{13,14}, Filippo Schepis¹⁵, Fabio Marra¹⁶, Alessio Aghemo^{17,18}, Gianluca Svegliati-Baroni¹⁹, Marcello Persico²⁰, Luca Valenti^{7,21}, Annalisa Berzigotti²², Jacob George²³, Angelo Armandi¹⁰, Patrik Nasr¹¹, Stergios Kechagias¹¹, Antonio Liguori⁹, Dario Saltini¹⁵, Yuly P. Mendoza²², Vincenza Calvaruso¹, Marco Enea², Huapeng Lin³, Giuseppe Infantino¹, Mario Masarone¹⁹, Nicola Pugliese^{17,18}, Adele Tulone¹, Vito Di Marco¹, Calogero Cammà¹, Salvatore Petta

Journal of Hepatology 2025. vol. 83 | 1266–1277

Background & Aims: First and further decompensation events mark key transitions in the natural history of cirrhosis and significantly influence mortality risk. We assessed the cumulative incidence of first and further (acute and non-acute) decompensation and evaluated their impact on liver-related death (LR-D) in patients with compensated advanced chronic liver disease (cACLD) due to metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD).

Methods: We conducted an international, multicenter (17 centers), retrospective study involving 6,061 consecutive patients with cACLD due to MASLD, diagnosed either clinically (liver stiffness measurement >10 kPa) or histologically (F3–F4 fibrosis). Decompensation events were defined according to the Baveno VII criteria. Cumulative incidence functions and cause-specific Cox models (with baseline and time-dependent variables) were used to analyze competing risks. A multistate model was developed to better describe the clinical trajectory of cACLD due to MASLD.

Results: The 5-year cumulative incidence of first decompensation was 3.5% (95% CI 3.0–4.1), which was associated with an 18.9-fold increase (95% CI 10.8–32.9) in the cause-specific hazard of LR-D. Among patients who experienced a first decompensation, the 5-year cumulative incidence of further decompensation was 43.9% (95% CI 37.2–50.2), further increasing the hazard of LR-D by 1.52-fold (95% CI 1.02–2.34). Ascites, followed by variceal bleeding, were the most common decompensation events. Hepatocellular carcinoma independently increased the cause-specific hazard of LR-D by 2.95-fold (95% CI 2.02–4.31) in the overall cohort and by 1.43-fold (95% CI 1.03–2.00) in patients who had experienced a first decompensation.

Conclusions: First and subsequent decompensation events are major inflection points in the clinical progression of cACLD due to MASLD, increasing the cause-specific hazard

of LR-D by 18.9- and an additional 1.52-fold, respectively. Hepatocellular carcinoma is an independent predictor of LR-D and further exacerbates mortality risk when present alongside decompensation.

Η μεταβολικά σχετιζόμενη λιπώδης νόσος του ήπατος (MASLD) αποτελεί μία από τις συχνότερες αιτίες χρόνιας ηπατοπάθειας παγκοσμίως, με συνεχώς αυξανόμενη επίπτωση. Η εμφάνιση του πρώτου επεισοδίου ρήξης αντιρρόπησης αποτελεί καθοριστικό σημείο στη φυσική πορεία της νόσου και σχετίζεται με σημαντική επιδείνωση της πρόγνωσης. Ωστόσο, ειδικά στους ασθενείς με MASLD, όπου συνυπάρχει αυξημένος κίνδυνος εξωηπατικής θνητότητας από καρδιαγγειακά νοσήματα και κακοήθειες, δεν είχε αποσαφηνιστεί επαρκώς η επίπτωση της αρχικής και της περαιτέρω ρήξης αντιρρόπησης και η προγνωστική τους σημασία.

Η παρούσα μελέτη αποτελεί μια διεθνή, πολυκεντρική, αναδρομική ανάλυση με προοπτικά συλλεγμένα δεδομένα από 17 εξειδικευμένα κέντρα στην Ευρώπη, τον Καναδά, την Κίνα και την Αυστραλία. Συμπεριλήφθηκαν συνολικά 6.061 διαδοχικοί ασθενείς με αντιρροπούμενη προχωρημένη χρόνια ηπατοπάθεια (cACLD) λόγω MASLD, οι οποίοι διαγνώστηκαν είτε κλινικά με μέτρηση ηπατικής σκληρότητας >10 kPa είτε ιστολογικά με ίνωση σταδίου F3–F4. Το πρώτο επεισόδιο ρήξης αντιρρόπησης ορίστηκε σύμφωνα με τα κριτήρια Baveno VII και περιελάμβανε την εμφάνιση ασκίτη, έκδηλης ηπατικής εγκεφαλοπάθειας, κίρσοραγίας και/ή ικτέρου (χολερυθρίνη >3 mg/dl). Η περαιτέρω ρήξη αντιρρόπησης ορίστηκε ως υποτροπή του αρχικού συμβάματος ή εμφάνιση δεύτερου επεισοδίου.

Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης, η πενταετής αθροιστική επίπτωση αρχικής ρήξης αντιρρόπησης ήταν 3,5% (95% CI 3,0–4,1), με συχνότερη κλινική εκδήλωση τον ασκίτη. Η εμφάνιση του πρώτου επεισοδίου ρήξης αντιρρόπησης συσχετίστηκε με σημαντική επιδείνωση της πρόγνωσης, καθώς συνδέθηκε με 18,94 φορές αυξημένο κίνδυνο θανάτου σχετιζόμενου με ηπατοπάθεια (95% CI 10,87–32,99, $p<0,001$). Μεταξύ των ασθενών που παρουσίασαν πρώτο επεισόδιο ρήξης αντιρρόπησης, η πενταετής επίπτωση επακόλουθου επεισοδίου ανήλθε στο 43,9% (95% CI 37,2–50,2). Η εμφάνιση επακόλουθου επεισοδίου αύξανε περαιτέρω τον κίνδυνο θνητότητας κατά 1,52 φορές (95% CI 1,02–2,34, $p=0,04$). Επιπλέον, η εμφάνιση ηπατοκυτταρικού καρκίνου αποτέλεσε ανεξάρτητο αρνητικό προγνωστικό παράγοντα, τόσο στο σύνολο του υπό μελέτη πληθυσμού (HR 2,95, 95% CI 2,02–4,31), όσο και στους ασθενείς που είχαν ήδη εμφανίσει ρήξη αντιρρόπησης (HR 1,43, 95% CI 1,03–2,00).

Συμπερασματικά, στους ασθενείς με cACLD λόγω MASLD, η εμφάνιση επεισοδίου ρήξης της αντιρρόπησης αποτελεί ισχυρό προγνωστικό σημείο καμπής με σημαντική αύξηση της σχετιζόμενης με ηπατοπάθεια θνητότητας. Η περαιτέρω ρήξη της αντιρρόπησης είναι συχνή μετά το πρώτο επεισόδιο και επιβαρύνει περαιτέρω την πρόγνωση. Η παρουσία ηπατοκυτταρικού καρκίνου αποτελεί ανεξάρτητο

αρνητικό παράγοντα για την επιβίωση των ασθενών αυτών. Τα ευρήματα αυτά υπογραμμίζουν ότι, αν και στα αρχικά στάδια της MASLD κυριαρχεί η εξωηπατική θνητότητα, μετά την εμφάνιση ρήξης αντιρρόπησης, η θνητότητα λόγω της υποκείμενης ηπατοπάθειας αποτελεί την κύρια αιτία θανάτου, αναδεικνύοντας την ανάγκη στενής παρακολούθησης και έγκαιρης παρέμβασης στους ασθενείς υψηλού κινδύνου.

Βασίλειος Λεκάκης, MSc, Phd(c), FEBGH
Επιμελητής Γαστρεντερολογικού τμήματος,
Ευγενίδειο Θεραπευτήριο, ΕΚΠΑ