

<https://doi.org/10.1016/j.cgh.2024.06.035>

Lam Laurent et al, on behalf of the Global & ERN Rare-Liver PBC Study Groups.

Clinical Gastroenterology and Hepatology, (2024)

Dynamics of liver stiffness measurement and clinical course of primary biliary cholangitis

Abstract

Background & aims: In primary biliary cholangitis (PBC), static liver stiffness measurement (LSM) has proven prognostic value. However, the added prognostic value of LSM time course in this disease remains uncertain.

Methods: We conducted an international retrospective cohort study among PBC patients treated with ursodeoxycholic acid (UDCA) and followed by vibration-controlled transient elastography (VCTE) between 2003 and 2022. Using joint modeling, the association of LSM trajectory and the incidence of serious clinical events (SCE), defined as cirrhosis complications, liver transplantation (LT) or death, was quantified using the hazard ratio (HR) and its confidence interval (CI).

Results: A total of 6,362 LSMs were performed in 3,078 patients (2,007 on UDCA alone; 13% with cirrhosis), in whom 316 SCE occurred over 14,445 person-years (median follow-up, 4.2 years; incidence rate, 21.9 per 1,000 person-years). LSM progressed in 59% of patients (mean 0.39 kPa/year). After adjusting for prognostic factors at baseline, including LSM, any relative change in LSM was associated with a significant variation in SCE risk ($p < 0.001$). For example, the adjusted HRs (95% CI) associated with a 20% annual variation in LSM were 2.13 (1.89-2.45) for the increase and 0.40 (0.33-0.46) for the decrease. The association between LSM trajectory and SCE risk persisted regardless of treatment response or duration, when patients with cirrhosis were excluded, and when only death or LT was considered.

Conclusions: Tracking longitudinal changes in LSM using VCTE provides valuable insights into PBC prognosis, offering a robust predictive measure for the risk of SCE. LSM could be used as a clinically relevant surrogate endpoint in PBC clinical trials.

Σχόλιο :

Ο ρόλος της ελαστογραφίας (Fibroscan®) για την σταδιοποίηση της νόσου ασθενών με πρωτοπαθή χολική χολαγγειίτιδα κατά τη διάγνωση αλλά και στην πορεία της νόσου είναι γνωστός από τη βιβλιογραφία. Οι ευρωπαϊκές οδηγίες (EASL 2017) περιγράφουν την τιμή ελαστογραφίας (LSM) στη διάγνωση >9.6 kPa ως εκείνη που μπορεί να διακρίνει τους ασθενείς με πενταπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών της νόσου. Νεότερα δεδομένα δίνουν την δυνατότητα περαιτέρω διαστρωμάτωσης του κινδύνου ως εξής, τιμές LSM <8 kPa χαμηλός κίνδυνος επιπλοκών, 8-15 kPa μέτριος κίνδυνος και ≥ 15 kPa υψηλός (Corpechot C et al, *JHep* 2022). Πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι οι ασθενείς που έχουν ανταποκριθεί στη

θεραπεία και εμφανίζουν τιμές LSM <10kPa σε συνδυασμό με φυσιολογική τιμή αλκαλικής φωσφατάσης θα έχουν δεκαετή επιβίωση >90% (Corpechot C et al, *Hepatology* 2024).

Περιορισμένα ωστόσο είναι τα δεδομένα σχετικά με το προγνωστικό ρόλο των μεταβολών της LSM κατά την παρακολούθηση των ασθενών. Ο Corpechot και συν έδειξαν σε μελέτη 150 ασθενών, ότι η αύξηση κατά 2.1kPa/έτος της τιμής LSM συσχετίστηκε με 8πλάσιο κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών (Corpechot C et al, *JHep* 2022).

Επομένως, ο στόχος των συγγραφέων αυτής της διεθνούς αναδρομικής μελέτης 3078 ΠΧΧ ασθενών (συνολικά 6362 ελαστογραφίες), που παρακολούθηθηκαν σε πανεπιστημιακά ιατρικά κέντρα το διάστημα 2003-2022, ήταν να ελέγξουν πως οι αλλαγές στην LSM σχετίζονται με την έκβαση της νόσου και την εμφάνιση επιπλοκών συνεκτιμώντας την αρχική τιμή LSM, την διάρκεια θεραπείας (>3 ή <3 χρόνια UDCA) και την απουσία κίρρωσης.

Για την στατιστική ανάλυση, οι ασθενείς διαχωρίστηκαν σε δύο ομάδες. Δηλαδή, σε όσους έλαβαν μονοθεραπεία με UDCA (n=2007) και στο σύνολο των ασθενών που έλαβαν και δεύτερης γραμμής θεραπεία (n=3078). Η διάμεση διάρκεια παρακολούθησης και στις δύο ομάδες ήταν 4 έτη. Ο διάμεσος αριθμός ελαστογραφιών κατά τη διάρκεια παρακολούθησης ήταν 2 και στις δύο ομάδες. Η εμφάνιση επιπλοκών της νόσου (επιπλοκές κίρρωσης, μεταμόσχευση ήπατος, θάνατος) αφορούσε σε 316 ασθενείς στο σύνολο και σε 194 ασθενείς υπό UDCA μόνο. Από την ανάλυση προέκυψε ότι οποιαδήποτε αύξηση ή μείωση της τιμής LSM κατά την παρακολούθηση συσχετίστηκε με αύξηση ή μείωση του κινδύνου εμφάνισης επιπλοκών αντίστοιχα (p<0.001). Η συσχέτιση ήταν ισχυρή και ανεξάρτητη από άλλους προγνωστικούς παράγοντες όπως η αρχική τιμή ελαστογραφίας, η διάρκεια θεραπείας (>3 ή <3 χρόνια, η ανταπόκριση ή το είδος της θεραπείας (UDCA, ομπετιχολικό οξύ, φιμπράτη), η τιμή ολικής χολερυθρίνης, αλβουμίνης και αιμοπεταλίων. Συγκεκριμένα για το σύνολο των ασθενών η αύξηση ή μείωση της τιμής LSM συσχετίστηκε με HR 2.13 (95% CI 1.89-2.45) και HR 0.40 (95% CI 0.33-0.46) αντίστοιχα. Στους ασθενείς που έλαβαν μόνο UDCA βρέθηκε ότι η αύξηση κατά 20% της τιμής LSM συσχετίστηκε με 70% αύξηση του κινδύνου εμφάνισης κλινικού συμβάντος (HR 1.68 (95% CI 1.56-1.81)).

Αυτό που είναι ενδιαφέρον επίσης στην παρούσα μελέτη είναι η στατιστική ανάλυση που επιλέχτηκε και αφορούσε σε Joint modelling (JMBayes package) που επιτρέπει την ταυτόχρονη ανάλυση των επαναλαμβανόμενων μετρήσεων των ασθενών στο χρόνο με τον αναμενόμενο χρόνο πριν εμφανιστεί το συμβάν ώστε να προκύψει συμπέρασμα για την εξέλιξη της νόσου. Δηλαδή πρόκειται για ένα στατιστικό μοντέλο που συνδυάζει την πιθανότητα κατανομής μέσω γραμμικής συσχέτισης πολλαπλών μετρήσεων μαζί με την επιβίωση μέσω Cox regression.

Στο άρθρο υπάρχει επίσης διαθέσιμος χάρτης θερμότητας που επιτρέπει την οπτικοποίηση του 10-ετούς κινδύνου εμφάνισης συμβάντος ανάλογα με την αρχική τιμή LSM και την κινητική της κατά την παρακολούθηση.

Το γεγονός ότι η συσχέτιση μεταξύ μεταβολών της τιμής ελαστογραφίας και έκβασης της νόσου παρέμεινε ισχυρή και αφότου αποκλείστηκαν από την ανάλυση ασθενείς με κίρρωση δείχνει ότι μπορεί να διακρίνει την έκβαση ασθενών και στα αρχικά στάδια της νόσου. Οι συγγραφείς καταλήγουν στη σημασία της τακτικής παρακολούθησης των ασθενών με ΠΧΧ και τον προγνωστικό ρόλο της ελαστογραφίας καθώς δύναται να αναγνωριστούν εγκαίρως ασθενείς που παρά τη φυσιολογική τιμή ALP έχουν κίνδυνο να εμφανίσουν κλινικό συμβάν και επομένως να υπάρξει όφελος από έγκαιρη τροποποίηση της θεραπείας.

Βασιλική Λυγούρα
Επιμελήτρια Β' ΕΣΥ
Παθολογική Κλινική & Ομώνυμο Ερευνητικό Εργαστήριο Παν/μίου Θεσσαλίας,
Κέντρο Εμπειρογνωμοσύνης για τα Αυτοάνοσα Νοσήματα του Ήπατος,
Πλήρες Μέλος του Ευρωπαϊκού Δικτύου Σπανίων Ηπατολογικών Νοσημάτων (ERN-Rare Liver),
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας, Λάρισα