

A relação entre a histologia hepática e os resultados clínicos de longo prazo em participantes com esteato-hepatite não alcoólica: um estudo de coorte do mundo real

Zobair Younossi (zobair.younossi@inova.org)^{1,2}; Kamal Kant Mangla³; Tina Landsvig Berentzen³; Fernanda Canedo³; Katrine Grau³; Mette Skalhøj Kjær³; Steen Ladellund³; Louise Maymann Nitze³; Crystal Coolbaugh³; Chih-Yuan Hsu³; Hannes Hagström^{5,6}

Escaneie o código QR ou visite o site abaixo para: Pôster+ slides Video



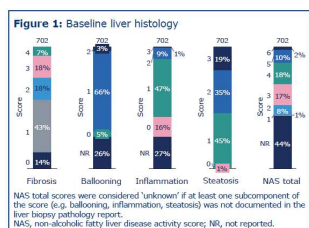
<https://sciencehub.novonordisk.com/aasld2022/Younossi.html?cd=qr-7542806372>

Introdução e objetivo

- As biópsias hepáticas são fundamentais para avaliar os efeitos do tratamento sobre resolução de esteato-hepatite e fibrose em estudos clínicos.
- No entanto, poucos estudos investigaram o risco de resultados clínicos de longo prazo associados a avaliações patológicas de NASH, levando a uma compreensão limitada da importância da melhora da fibrose e ausência de NASH.
- O uso raro de biópsias hepáticas repetidas em contextos clínicos dificulta a avaliação da ligação entre as melhoras na histologia e os resultados relacionados ao fígado que são de interesse para pagadores e reguladores.
- Este estudo de coorte do mundo real investigou os resultados de longo prazo em participantes com NASH por histologia basal e o potencial de redução dos riscos de desfechos associados com características histológicas menos graves.

Métodos

- Os dados foram agrupados de participantes com idade entre 18 e 89 anos do banco de dados de prontuários médicos eletrônicos (EMRS) desidentificados do Vanderbilt University Medical Center's Synthetic Derivative de junho de 1984 a 2021.
 - Os participantes foram excluídos se: mulheres e gestantes; amamentação ou com diabetes gestacional; se não houvesse evidência de estadiamento da fibrose; ou com desfechos relacionados ao fígado antes da biópsia.
- Os participantes foram acompanhados desde a data da primeira biópsia hepática com NASH, conforme interpretado por um patologista, até o primeiro evento clínico ou data da última entrada no EMR (acompanhamento mediano de 4,7 anos).



Características basais dos pacientes e histologia

- No índice, os participantes (70% do sexo feminino) tinham uma idade mediana de 50 anos, um índice de massa corporal mediano de 44 kg/m² e 68% tinham cirurgia de redução de peso no índice ou antes. Uma análise exploratória adicional mostrou que, entre os participantes com NAFLD que não realizaram uma biópsia, apenas 2% foram submetidos à cirurgia de redução de peso, em comparação com 54% dos que realizaram uma biópsia.
 - Os participantes em estágios iniciais de fibrose tinham maior probabilidade de realizar cirurgia de redução de peso.
- Histologicamente, 66% dos participantes tinham HB1; aproximadamente 50% dos participantes tinham LI1, S2-3 e pontuação de atividade de NAFLD 0-1, respectivamente, e aproximadamente 43% dos participantes tinham F1 (Figura 1).

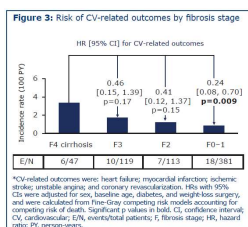
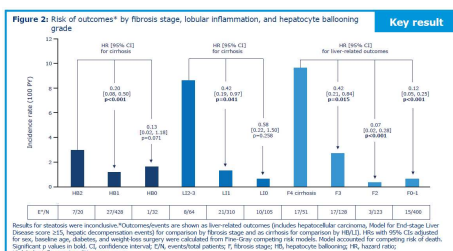


Table 2: Risk of long-term liver-related outcomes by fibrosis stage and lobular inflammation grade for patients who did and did not have weight-loss surgery

Liver-related outcomes	No WLS		WLS	
	Event/No	HR [95% CI] p-value	Event/No	HR [95% CI] p-value
F1 vs F4	117/5 vs 14/30	0.43 [0.18, 1.09] p=0.009	6/75 vs 3/23	0.48 [0.12, 2.02] p=0.32
F2 vs F4	3/20 vs 14/30	0.08 [0.02, 0.48] p=0.002	1/25 vs 3/23	0.28 [0.04, 0.88] p=0.037
F3 vs F4	4/30 vs 14/30	0.05 [0.01, 0.37] p=0.001	11/20 vs 3/23	0.22 [0.04, 0.88] p=0.012
LI vs LI2-3	14/12 vs 3/26	0.06 [0.26, 3.52] p=0.59	7/21 vs 6/44	0.21 [0.01, 0.83] p=0.005
S2 vs LI2-3	4/30 vs 3/26	0.05 [0.26, 4.43] p=0.59	3/26 vs 6/44	0.22 [0.01, 0.87] p=0.022
Cirrhosis				
F2 vs F3	1/20 vs 1/37	0.09 [0.01, 0.71] p=0.002	0/25 vs 1/27	0.00 [0.00, 1.00] p=0.99
F3 vs F3	3/20 vs 1/37	0.23 [0.11, 0.63] p=0.002	0/25 vs 1/27	0.12 [0.01, 0.42] p=0.001
LI2 vs LI2-3	34/26 vs 3/26	0.04 [0.18, 2.32] p=0.56	7/21 vs 5/43	0.25 [0.04, 0.76] p=0.018
LI3 vs LI2-3	5/21 vs 3/22	0.06 [0.15, 3.10] p=0.62	5/24 vs 5/43	0.44 [0.11, 1.52] p=0.29

Significant p values are in bold. Associations with HR are analyzed by study, were stratified, and well a significantly reduced risk of outcome observed with HR vs HR vs 1.0 is shown in bold. CI, confidence interval; F, fibrosis stage; HR, hazard ratio; LI, lobular inflammation; S2-3, cirrhosis.

Discussão

- Os achados atuais sugerem que a ausência de NASH e o atraso ou reversão da progressão da fibrose e a prevenção da cirrose representam resultados importantes ao buscar minimizar desfechos relacionados ao fígado em longo prazo em participantes com NASH. Isso apoia o uso desses resultados como desfechos em estudos clínicos.
- Observamos um risco reduzido de resultados relacionados a eventos CV com estágio de fibrose baixo vs. alto, o que é consistente com um estudo anterior no qual NASH e fibrose hepática estavam ligados a um aumento do risco de doença CV aterosclerótica.¹ A inflamação sistêmica pode mediar tanto a fibrose na NAFLD quanto a doença arterial coronariana.²

Conclusões

- Graus mais baixos vs. mais altos de inflamação lobular e balonização de hepatócitos foram associados a uma menor incidência de cirrose, destacando a relevância do balonização e da inflamação como componentes importantes para atingir a ausência de NASH e usando a resolução de NASH como desfecho em estudos clínicos.
- O estágio de fibrose basal mais baixo vs. mais alto foi associado a um risco reduzido de resultados relacionados ao fígado, apoiando a regressão/não progressão da fibrose e a prevenção da progressão para cirrose como um desfecho importante em estudos clínicos.

1. Centro de doenças hepáticas e Departamento de Medicina, Inova Fairfax Medical Campus, Falls Church, VA, EUA; 2. Inova Medicine, Inova Health System, Falls Church, VA, EUA; 3. Novo Nordisk A/S, Søborg, Dinamarca; 4. Nashville Biosciences, Nashville, TN, EUA; 5. Departamento de Medicina, Hudgunde, Karolinska Institute, Suécia; 6. Divisão de Hepatologia, Karolinska University Hospital, Estocolmo, Suécia. Esta análise foi patrocinada pela Novo Nordisk. Os autores reconhecem a assistência na redação médica de Stephen Purver, da Axis, uma divisão do Spirit Medical Communications Group Ltd, financiada pela Novo Nordisk. Apresentado no AASLD The Liver Meeting[®], de 4 a 8 de novembro de 2022, Washington, DC, EUA.

Referências: 1. Chen L-Z, et al. Dis Markers 2021;6591784; 2. Park JH, et al. Hepatol Int 2021; 15:1148-59

Zobair Younossi relata o financiamento da pesquisa e/ou consultoria para Abbott, Abbvie, BMS, Gilead Sciences, Intercept, Madrigal, Merck, Novartis, NovoNordisk, Quest, Siemens, Tens e Viking.