

## **Statin Use Is Associated With Improved Outcomes of Patients With Primary Sclerosing Cholangitis.**

Stokkeland K, Höijer J, Bottai M, Söderberg-Löfdal K, Bergquist A.

Clin Gastroenterol Hepatol. 2019 Aug;17(9):1860-1866.e1.

doi: 10.1016/j.cgh.2018.11.002. Epub 2018 Nov 15.

### **Περίληψη άρθρου**

#### **Εισαγωγή & Σκοπός**

Υπάρχουν αυξανόμενες ενδείξεις ότι οι στατίνες μπορούν να ωφελήσουν τους ασθενείς με χρόνια ηπατοπάθεια, αλλά οι επιδράσεις τους δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με πρωτοπαθή σκληρυντική χολαγγειίτιδα (PSC). Η μελέτη διεξήχθη στη Σουηδία σε εθνικό επίπεδο σε ασθενείς με PSC με σκοπό τον προσδιορισμό των επιπτώσεων της έκθεσης σε φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων των στατινών.

#### **Μέθοδοι**

Μελετήθηκε στη Σουηδία μια σειρά ασθενών βάσει του πληθυσμού με διάγνωση PSC και ελκώδη κολίτιδα ή νόσο Crohn από το 2005 έως το 2014 (n = 2914) η οποία και παρακολούθηθηκε έως το 2016. Συλλέχθηκαν δεδομένα από το μητρώο ασθενών, το μητρώο καταγραφής των συνταγογραφούμενων φαρμάκων, το μητρώο δήλωσης των πιστοποιητικών θανάτου και το μητρώο καταγραφής καρκίνου. Υπολογίσθηκε ο κίνδυνος θανάτου, μεταμόσχευσης ήπατος, αιμορραγίας κίρσων οισοφάγου και καρκίνου σε σχέση με την έκθεση σε φάρμακα.

#### **Αποτελέσματα**

Η μέση ηλικία των ασθενών κατά τη στιγμή της διάγνωσης της PSC ήταν 41.4 έτη (ενδοτεταρτημοριακό εύρος-IQR, 25.6-56.1 έτη). Ο συνολικός χρόνος παρακολούθησης ήταν 11769 ανθρωποέτη, κατά τον οποίο το 3.4% των ασθενών υποβλήθηκε σε μεταμόσχευση ήπατος και το 19.9% κατέληξε. Τα ποσοστά ασθενών που εκτέθηκαν σε φάρμακα ήταν: ουρσοδεοξυχολικό οξύ 60.2%, 5-αμινοσαλικυλικό οξύ 74.4%, αζαθειοπρίνη ή μερκαπτοπουρίνες 33.7% και στατίνες 13.9%. Η χρήση στατίνης συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο θνησιμότητας από όλες τις αιτίες

(ρυθμός κινδύνου-HR 0.68, 95% διάστημα εμπιστοσύνης-CI, 0.54-0.88) και μειωμένου κίνδυνου θανάτου ή μεταμόσχευσης ήπατος (HR 0.50, 95% CI, 0.28-0.66). Επίσης, η χρήση αζαθειοπρίνης συσχετίστηκε με μειωμένη θνησιμότητα (HR 0,66, 95% CI, 0.52-0.84) και μειωμένο κίνδυνο θανάτου ή μεταμόσχευσης ήπατος (HR 0.65, 95% CI, 0.50-0.83). Η έκθεση στο ουρσοδεοξυχολικό οξύ δεν επηρέασε τη θνησιμότητα (HR 1,04, 95% CI, 0,87-1,25).

### **Συμπεράσματα**

Στη Σουηδία σε μια σειρά ασθενών πληθυσμού με διάγνωση PSC, η χρήση στατινών και αζαθειοπρίνης συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο θανάτου, θάνατο ή μεταμόσχευση ήπατος. Η έκθεση στο ουρσοδεοξυχολικό οξύ δεν συσχετίστηκε με μειωμένη θνησιμότητα.

### **Σχόλιο άρθρου**

Σήμερα εξακολουθούμε να μην γνωρίζουμε κάποια θεραπεία η οποία μπορεί να ανακόψει ή να επιβραδύνει την εξέλιξη της πρωτοπαθούς σκληρυντικής χολαγγειίτιδας-PSC, οπότε οι ασθενείς λαμβάνουν την καθιερωμένη φροντίδα-θεραπεία (αντιβιοτικά, κορτικοειδή, AZA, 5-ASA, ουρσοδεοξυχολικό οξύ). Η μελέτη παρατήρησης των Stokkeland και συνεργατών μελέτησε σε ασθενείς με PSC τα εξής τελικά σημεία: θάνατο, θάνατο σχετιζόμενο με ηπατικό νόσημα, μεταμόσχευση ήπατος, κίρρωση, καρκίνο οποιασδήποτε εντόπισης, καρκίνο ήπατος, καρκίνο παχέος εντέρου. Τα αποτελέσματα συσχετίζουν τις στατίνες και την αζαθειοπρίνη με μειωμένο κίνδυνο θανάτου από όλες τις αιτίες ή μεταμόσχευσης ήπατος και μείωση των σχετιζόμενων με το ήπαρ επιπλοκών. Κανένα φάρμακο δεν συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο ηπατοχολικών καρκίνων.

Η συλλογή των δεδομένων έγινε σε μια χώρα όπως η Σουηδία η οποία διαθέτει μητρώα υψηλής ποιότητας καταγραφής, με δυνατότητα παρακολούθησης του μοναδικού αριθμού μητρώου των ασθενών σε αρχεία καταγραφής νοσημάτων από ιατρούς, συνταγογράφησης/ εκτέλεσης φαρμάκων και ληξιαρχικών πράξεων θανάτου. Συνολικά, καταγράφηκαν 15 φάρμακα και όχι μόνο τα συνήθη χορηγούμενα σε PSC + ΙΦΝΕ (στατίνες, αντιυπερτασικά, NSAIDs, βαρφαρίνη, αντιπηκτικά, SSRIs) για τα οποία έγινε ανάλυση παλινδρόμησης (προσαρμογή για πολυφαρμακία) και εντάχθηκαν οι ασθενείς με ταυτόχρονη καταγραφή ως PSC + ΙΦΝΕ, συνεπώς η μελέτη έχει μειωμένη εξωτερική εγκυρότητα αλλά αυξημένη ειδικότητα της διάγνωσης, αφού το 80% των ασθενών με PSC έχει ταυτόχρονα και ΙΦΝΕ.

Οι στατίνες είναι φάρμακα με καλή ανοχή και είναι ευρέως χρησιμοποιούμενα, ενώ υπάρχουν μελέτες στις οποίες έχει διαπιστωθεί βραδύτερη εξέλιξη της ίνωσης, μειωμένος κίνδυνος ρήξης της αντιρρόπησης, ΗΚΚ και θανάτου. Σε πρόσφατη μελέτη η προσθήκη σιμβαστατίνης σε μη αντιρροπούμενη κίρρωση είχε ως

αποτέλεσμα βελτίωση της επιβίωσης (BLEPS Study Group). Έχει υποθεθεί ότι οι στατίνες διαθέτουν πλην της υπολιπιδαιμικής δράσης και αντιινωτικές, αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες καθώς και ότι βελτιώνουν την ενδοθηλιακή λειτουργία. Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης θα πρέπει να αξιολογηθούν με κριτική σκέψη.

Η αζαθειοπρίνη χορηγείται σε ασθενείς με PSC όταν υπάρχουν στοιχεία αυτοανόσου ηπατίτιδας ή λόγω της ΙΦΝΕ, και στις δυο περιπτώσεις όμως η μείωση της φλεγμονής (προερχόμενη από το ήπαρ ή το έντερο) θεωρητικά επηρεάζει την πορεία της νόσου. Το ουρσοδεοξυλικό οξύ (60,2% των ασθενών) επιβεβαιώθηκε ότι δεν έχει ευεργετική επίδραση σε αυτούς τους ασθενείς. Όσοι έλαβαν αντιβιοτικά είχαν χειρότερη έκβαση, εύρημα λογικό εφόσον χρησιμοποιούνται συχνότερα σε πιο σοβαρή PSC και οι λοιμώξεις μπορεί να οδηγήσουν στο θάνατο. Σε κάποιες μελέτες η βανκομυκίνη έχει συσχετισθεί με καλύτερη πορεία αλλά στην παρούσα μελέτη ο αριθμός των ασθενών που έλαβαν ήταν μικρός. Οι ασθενείς που έλαβαν NSAIDs είχαν μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου παχέος εντέρου (όμοια ευρήματα με άλλες μελέτες).

Η μελέτη έχει αρκετούς περιορισμούς: 1) Η συλλογή δεδομένων έγινε από μητρώα συνεπώς από τις διαθέσιμες πληροφορίες έλειπαν κλινικά δεδομένα (πχ. κάπνισμα, παχυσαρκία, ΣΔ, χρήση αλκοόλ, Child Pugh score, ένδειξη στατίνης) και δεδομένα συμμόρφωσης, 2) Λόγω των κριτηρίων ένταξης αποκλείσθηκε το 1/5 των καταγραφών, 3) υπήρχε ανομοιογένεια των ασθενών όσον αφορά στη βαρύτητα της PSC και της ΙΦΝΕ, 4) Ενδεχομένως εκείνοι που λάμβαναν στατίνη να είχαν ηπιότερη PSC και να έζησαν αρκετά έτσι ώστε να χρειαστεί να πάρουν στατίνη. Επίσης, ενδεχομένως οι στατίνες να μην χορηγήθηκαν σε προχωρημένη PSC με τον φόβο της ενδεχόμενης αύξησης των τρανσαμινασών (ως παρενέργεια). Σε κάποιο βαθμό, η προσαρμογή των ευρημάτων με βάση την ηλικία, το φύλο και την ημερομηνία της διάγνωσης αμβλύνει αυτή την ετερογένεια, 4) Βάσει του χρόνου έναρξης λειτουργίας του Σουηδικού μητρώου παρακολούθησης, η παρακολούθηση ήταν σχετικά μικρή (3.1 έτη, IQR 1.3-6).

Η μελέτη των στατινών στα χολοστατικά νοσήματα, συμπεριλαμβανομένης της PSC, είναι δικαιολογημένη. Ίσως τα μειωμένα επίπεδα χοληστερόλης σε ορό και χολή επάγουν μικρότερη φλεγμονή, οδηγούν βραδύτερα σε σχηματισμό λίθων και μειώνουν την χολόσταση και τις συνέπειές της σε κυτταρικό επίπεδο. Οι πλειοτρόπες δράσεις τους δικαιολογούν την περαιτέρω έρευνα με τυχαίοποιημένες μελέτες και στους ασθενείς με PSC είτε ως μονοθεραπεία είτε όχι, αλλά και με συνυπάρχουσα ή μη ΙΦΝΕ, καθώς φαίνεται πως είναι όχι μόνο ασφαλείς αλλά ίσως και ευεργετικές.

Link άρθρου: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.11.002>

Σχετική βιβλιογραφία:

1. Schierwagen R, Uschner FE, Magdaleno F, et al. Rationale for the use of statins in liver disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2017;312:G407–G412.
2. Sinakos E, Abbas G, Jorgensen RA, et al. Serum lipids in primary sclerosing cholangitis. *Dig Liver Dis* 2012;44:44–48.

Μπέλλου Αριστέα

Παθολόγος Ηπατολόγος

Επιστημονικός Συνεργάτης

Παθολογική Κλινικής & Ομώνυμου Ερευνητικού Εργαστηρίου

Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας