

[NorUrsodeoxycholic acid improves cholestasis in primary sclerosing cholangitis.](#)

Fickert P, Hirschfield GM, Denk G, et al.

J Hepatol 2017;67(3):549-558

Για τη θεραπεία της πρωτοπαθούς σκληρυντικής χολαγγειίτιδας (ΠΣΧ) κανένα φάρμακο δεν έχει αποδειχθεί αποτελεσματικό έως τώρα και η μεταμόσχευση ήπατος παραμένει η μοναδική θεραπευτική επιλογή σε προχωρημένο στάδιο της νόσου. Το 24-*nor*-ουρσοδεοξυχολικό οξύ (*nor*UDCA) είναι C23 ομόλογο του UDCA, στο οποίο υπολείπεται η ομάδα της μεθυλίνης. Η ιδιαιτερότητα της *nor*UDCA είναι η ανθεκτικότητα σε αμιδίωση, με αποτέλεσμα να επαναναρροφάται από χολαγγειοκύτταρα και να επανεκκρίνεται στη χολή, επανεισάγοντας το σε χολοηπατικό αντί για εντεροηπατικό κύκλο (εικόνα 1). Επίσης, διεγείρει την έκκριση χολής, πλούσιας σε HCO₃. Έχει αντιφλεγμονώδη και αντι-ινωτική δράση σε προκλινικές μελέτες σε πειραματόζωα με χολοστατικά και ινωτικά νοσήματα ήπατος.

Στην παρούσα εργασία δημοσιεύονται αποτελέσματα της διπλής-τυφλής, πολυκεντρικής, ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο μελέτης φάσης 2 εκτιμώντας την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με *nor*UDCA για 12 εβδομάδες σε ασθενείς με ΠΣΧ.

Περιλήφθηκαν 161 ασθενείς με ΠΣΧ με αυξημένα επίπεδα ALP. Οι 159 τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν *nor*UDCA σε 3 διαφορετικές δόσεις – 500 mg (n= 39), 1000 mg (n= 41) και 1500 mg (n= 39) την ημέρα για 12 εβδομάδες. Οι υπόλοιποι 40 ασθενείς έλαβαν εικονικό φάρμακο. Μετά το τέλος της αγωγής οι ασθενείς παρακολουθήθηκαν για άλλες 4 εβδομάδες. Τυχόν θεραπεία με UDCA διακόπηκε τουλάχιστον 8 εβδομάδες πριν την τυχαιοποίηση. Το 69% ήταν άνδρες, 64% με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου (ΙΦΝΕ), 71% με ιστορικό θεραπείας με UDCA. Η μέση τιμή της ALP ήταν 446 U/L. Πρωτεύων στόχος της μελέτης ήταν η μεταβολή των επιπέδων της ALP.

Η ελάττωση των επιπέδων της ALP ήταν στατιστικώς σημαντική και στις τρεις ομάδες θεραπείας, συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Συγκεκριμένα, -12,3% (p= 0,029), -17,3% (p=0,003) και -26,0% (p<0,001) στις ομάδες των 500 mg, 1000 mg και 1500 mg *nor*UDCA αντίστοιχα, ενώ οι ασθενείς της ομάδας του εικονικού φαρμάκου παρουσίασαν 1,2% αύξηση των επιπέδων της ALP (εικόνα 2). Οι τιμές της ALP ελαττώθηκαν ταχέως κατά τη διάρκεια πρώτων 2-4 εβδομάδων θεραπείας, παρέμειναν σταθερά από την 4-η έως 12-η εβδομάδα και επανήλθαν στα προθεραπευτικά επίπεδα 4 εβδομάδες μετά τη

διακοπή του φαρμάκου. Η ανταπόκριση στην αγωγή δεν σχετιζόταν με προηγούμενη χορήγηση του UDCA, συνύπαρξη ΙΦΝΕ ή διάρκεια της νόσου.

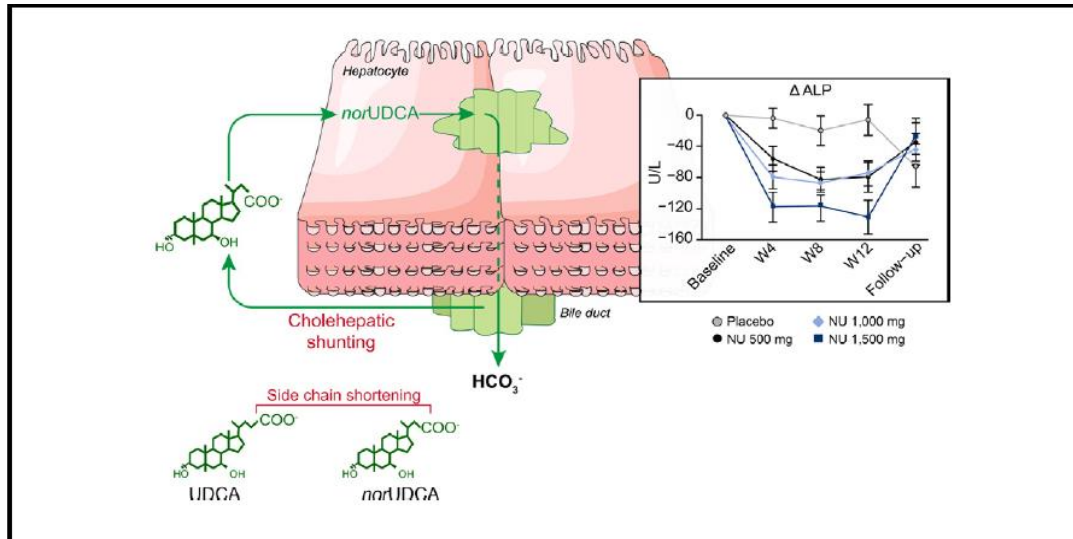
Επιπλέον διαπιστώθηκε ελάττωση τιμών των ALT, AST, γ-GT και ALP <1,5 της ανώτερης φυσιολογικής τιμής, με μεγαλύτερη πτώση να παρουσιάζουν οι ασθενείς της ομάδας *norUDCA* 1500 mg την ημέρα. Τα επίπεδα της χολερυθρίνης, όμως, παρέμειναν αμετάβλητα. Επίσης δεν διαπιστώθηκε θεραπευτική επίδραση στην ένταση του κνησμού, ούτε στην δραστηριότητα της ΙΦΝΕ.

Το φάρμακο ήταν καλά ανεκτό, με ποσοστά ανεπιθύμητων ενεργειών παρόμοια μεταξύ όλων των θεραπευτικών ομάδων. Η συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν η ρινοφαρυγγίτιδα (15-22%), κνησμός (8-15%), κεφαλαλγία (2-18%) και η κόπωση (5-13%). Η συχνότητα του κνησμού ήταν ίδια στις ομάδες του *norUDCA* και της ομάδες του εικονικού φαρμάκου.

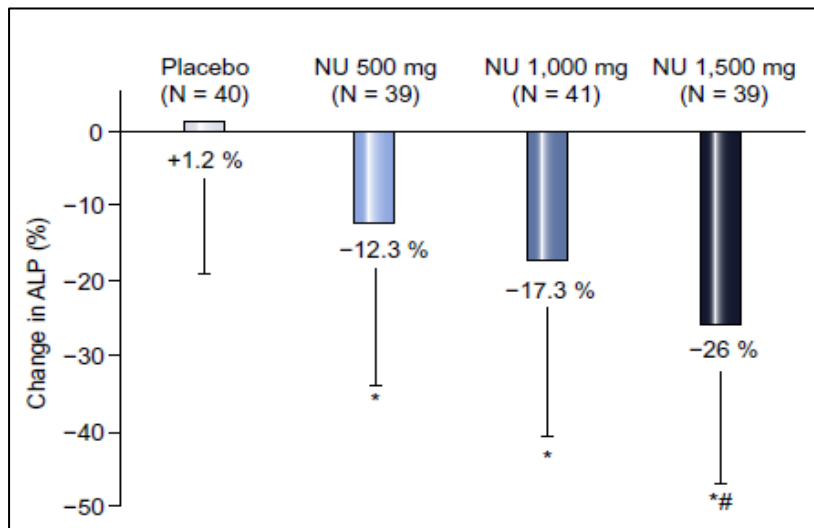
Οι περιορισμοί της μελέτης είναι η έλλειψη στοιχείων για τα επίπεδα C4 χολικών οξέων και FGF19 ορού, καθώς και η εκτίμηση της αποτελεσματικότητας του φαρμάκου με βάση τα επίπεδα της ALP και όχι με βάση την ελαστογραφία ή ιστολογία ήπατος. Επίσης, όπως σχολιάζουν οι ίδιοι συγγραφείς και ο συντάκτης του περιοδικού, η πτώση 26% της ALP αποδείχθηκε στατιστικώς σημαντική, όμως στις αντίστοιχες τρεις μελέτες με UDCA στην ΠΣΧ η ελάττωση της ALP κυμαινόταν από 36% έως 67%. Για το λόγο αυτό τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης πρέπει να ερμηνευτούν με προσοχή εν αναμονή περισσότερων δεδομένων.

Οι ερευνητές συμπεραίνουν ότι το *norUDCA* είναι αποτελεσματικό στην ελάττωση της ALP και ασφαλές σε ασθενείς με ΠΣΧ, ειδικά σε δοσολογία 1500 mg την ημέρα. Τα αποτελέσματα της μελέτης δικαιολογούν την διενέργεια της μελέτης φάσης 3 με μεγαλύτερη διάρκεια θεραπείας.

Εικόνα 1.



Εικόνα 2.



Άρθρο: [http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(17\)32045-7/fulltext](http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(17)32045-7/fulltext)

Άρθρο-σύνταξη: [http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(17\)32132-3/fulltext](http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(17)32132-3/fulltext)

Επιμέλεια κειμένου – Έλενα Βεζαλή