

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Νέες θεραπείες στον ορίζοντα για ασθενείς με πρωτοπαθή χολική χολαγγειίτιδα

Η πρωτοπαθής χολική χολαγγειίτιδα (ΠΧΧ) είναι μια χρόνια αυτοάνοση εξελισσόμενη χολαγγειίτιδα, που προκαλεί χολόσταση, ηπατική φλεγμονή, χολαγγειοπενία και ηπατική ίνωση. Η αιτία ενεργοποίησης του αυτοάνοσου μηχανισμού είναι άγνωστη, ενώ πιθανό σενάριο είναι η παρουσία γενετικής προδιάθεσης των ασθενών με ΠΧΧ, σε συνδυασμό με δράση βλαπτικών περιβαλλοντικών παραγόντων. Οι ασθενείς κατά τη διάγνωση συνήθως είναι ασυμπτωματικοί, αλλά στη συνέχεια εκδηλώνουν συμπτώματα (κνησμό, καταβολή, σύνδρομο ξηρότητας), που επηρεάζουν την ποιότητα της ζωής τους. Η έγκαιρη διάγνωση της νόσου και η άμεση χορήγηση αρκτο-δεοξυ-χολικού οξέος (UDCA) είναι ιδανική θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών με ΠΧΧ. Η εκτίμηση της ανταπόκρισης των ασθενών με ΠΧΧ στην κλασική θεραπεία με UDCA, μετά από χορήγηση θεραπείας για 6–24 μήνες, είναι εφικτή βάσει κριτηρίων ή προτύπων που έχουν προταθεί την τελευταία δεκαετία. Πρόσφατα εγκρίθηκε, ως φάρμακο δεύτερης γραμμής, από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA) και τον Αμερικανικό Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA), το obeticholic acid (OCA) για τη θεραπεία ασθενών με ΠΧΧ που δεν ανταποκρίνονται στο UDCA. Νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις είναι αναγκαίες, αφού το 1/3 περίπου των ασθενών δεν ανταποκρίνονται στο UDCA και περίπου το 20% αυτών με συμπτώματα όπως κνησμό και σύνδρομο κόπωσης δεν ανταποκρίνονται σε κάποια θεραπευτική προσέγγιση.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η πρωτοπαθής χολική χολαγγειίτιδα (ΠΧΧ), η οποία στο πρόσφατο παρελθόν ονομαζόταν πρωτοπαθής χολική κίρρωση, είναι μια χρόνια εξελισσόμενη νόσος και αποδίδεται σε ενεργοποίηση αυτοάνοσου μηχανισμού,¹ γεγονός που πιστοποιείται από την παρουσία στον ορό των ασθενών με ΠΧΧ θετικών αντιμιτοχονδριακών αντισωμάτων (AMAs), θετικών αντισωμάτων έναντι του συμπλέγματος της μιτοχονδριακής 2-κετοξικής δεϋδρογενάσης (anti-M₂) και θετικών ειδικών αντιπυρηνικών αντισωμάτων (ANAs) έναντι της γλυκοπρωτεΐνης 210 (anti-gp 210) και του αντιγόνου Sp-100 (anti-Sp 100).

Η ενεργοποίηση του αυτοάνοσου μηχανισμού οδηγεί σε φλεγμονή και απώλεια, ιδίως των μικρών χολαγγείων, με συνέπεια αύξηση των επιπέδων των χολικών οξέων (ΧΟ) στο ήπαρ.²

Η αυξημένη παρουσία των ΧΟ στο ήπαρ, πρωτίτως λόγω της χολόστασης, προκαλεί μη πυογόνο κοκκιωματώδη λεμφοκυτταρική φλεγμονή των μικρών χοληφόρων, ηπατική φλεγμονή, χολαγγειοπενία, ηπατοκυτταρική καταστροφή, ίνωση και, τελικά, κίρρωση, ενώ προδιαθέτει στην εκδήλωση ηπατοκυτταρικού καρκίνου (ΗΚΚ).³

Οι αιτίες που οδηγούν στην ενεργοποίηση του αυτοάνοσου μηχανισμού πρόκλησης ΠΧΧ είναι άγνωστες. Πιθανολογείται γενετική προδιάθεση των πασχόντων, η οποία σε συνδυασμό με τη δράση βλαπτικών περιβαλλοντικών παραγόντων, που φαίνεται ότι διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο, προκαλούν μέσω ανοσολογικού μηχανισμού χρόνια βλάβη των επιθηλιακών κυττάρων των χοληφόρων, η οποία ακολουθείται από χολόσταση, χολαγγειοπενία και προοδευτική ίνωση αυτών.^{4,5}

Οι γυναίκες αποτελούν τη μεγάλη πλειοψηφία των

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2018, 35(6):741–756
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2018, 35(6):741–756

Γ. Χατζής,
Θ. Ανδρουτσάκος,
Χ. Βαλλίλας,
Ξ. Καλησπεράτη,
Λ. Χατζής

Κλινική και Εργαστήριο Παθολογικής
Φυσιολογίας, Γενικό Νοσοκομείο
Αθηνών «Λαϊκό», Ιατρική Σχολή, Εθνικό
και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο
Αθηνών, Αθήνα

New forms of treatment for
primary biliary cholangitis

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Αντιμιτοχονδριακά αντισώματα
Αρκτο-δεοξυ-χολικό οξύ
Ινοβλαστικός αυξητικός
παράγοντας 19
Ομπετιχολικό οξύ
Πρωτοπαθής χολική χολαγγειίτιδα
Υποδοχέας-α ενεργοποίησης
πολλαπλασιασμού υπεροξυσωματίων
Υποδοχέας Farnesoid X

Υποβλήθηκε 12.11.2017

Εγκρίθηκε 21.11.2017

ασθενών με ΠΧΧ, γυναίκες/άνδρες 9:1, και αναφέρεται ότι στις 1.000 γυναίκες, ηλικίας >40 ετών η μία τουλάχιστον έχει ΠΧΧ.⁶ Σε πρόσφατες μελέτες όμως παρατηρείται αύξηση του επιπολασμού της ΠΧΧ στους άνδρες.⁷

Συνήθως, η διάγνωση γίνεται σε άτομα ηλικίας 50–60 ετών, αν και σε νεότερες μελέτες παρατηρείται μια τάση διάγνωσης της νόσου σε μικρότερες ηλικίες. Η διάγνωση της ΠΧΧ σε γυναίκες ηλικίας <50 ετών συνήθως υποδηλώνει επιθετική νόσο που δεν ανταποκρίνεται στη θεραπεία πρώτης γραμμής.⁸

Τα τελευταία έτη παρατηρείται αύξηση της επίπτωσης της ΠΧΧ (σχεδόν διπλασιασμός), γεγονός που σε έναν βαθμό μπορεί να οφείλεται στις καλύτερες διαγνωστικές προσεγγίσεις της ΠΧΧ και στην πρωιμότερη διάγνωση της νόσου. Η ετήσια επίπτωση και ο επιπολασμός της ΠΧΧ ανά 100.000 κατοίκους στην Ευρώπη κυμαίνεται σε 0,3–5,8 και 1,9–40,2, αντίστοιχα.^{9–11}

Οι ασθενείς συνήθως εμφανίζουν ετερογενή κλινική εικόνα, σχεδόν κάθε ασθενής έχει μοναδική φυσική πορεία καθιστώντας αδύνατη την ομαδοποίησή τους, γεγονός που υποδηλώνει ότι ιδανικά και η θεραπευτική τους προσέγγιση θα πρέπει να είναι οργανωμένη για κάθε ασθενή χωριστά.^{12,13}

Η παρουσία θετικών ειδικών ANAs (anti-gp 210, έναντι της γλυκοπρωτεΐνης 210 και της πυρηνοπορίνης 62, που αναδεικνύονται με περιπυρηνικό δακτυλιοειδή φθορισμό και anti-Sp-100 έναντι του αντιγόνου Sp-100, το οποίο είναι διεγέρτης ιντερφερόνης στο επιθήλιο των χοληφόρων και αναδεικνύεται με στικτό πυρηνικό φθορισμό), η παρουσία διαβρωτικής ηπατίτιδας στη βιοψία ήπατος και η παρουσία ειδικών πολυμορφισμών γενετικών παραγόντων, όπως π.χ. εκείνων της ανταλλαγής ανιόντων 2 που επηρεάζουν την ανταλλαγή ανιόντων Cl/HCO₃⁻, θεωρούνται παράγοντες κινδύνου τόσο για τη βαρύτητα και την ταχύτητα εξέλιξης της ΠΧΧ, όσο και για την ανταπόκριση των ασθενών στη θεραπεία.^{14,15}

Στον πίνακα 1 καταγράφεται ο συνήθης φαινότυπος ασθενούς με ΠΧΧ.¹⁶ Οι ασθενείς με ΠΧΧ, αδρά και παρά τις διαφορές τους θα μπορούσαν να ομαδοποιηθούν σε δύο μεγάλες ομάδες, βραδείας και ταχείας εξέλιξης, βάσει της ταχύτητας εξέλιξης της νόσου και της ανταπόκρισης στη θεραπεία πρώτης γραμμής.^{17,18} Τα χαρακτηριστικά των ασθενών των δύο ομάδων αναφέρονται στον πίνακα 2.

2. ΣΤΟΧΟΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΠΡΩΤΟΠΑΘΗ ΧΟΛΙΚΗ ΧΟΛΑΓΓΕΙΙΤΙΔΑ

Στόχος της διά βίου θεραπευτικής προσέγγισης των ασθενών με ΠΧΧ είναι η κατά το δυνατόν αναστολή της προόδου της νόσου και η αποφυγή ή η ήπια εκδήλωση συμπτωμάτων όπως του κνησμού, του συνδρόμου κόπωσης

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά φαινότυπου ασθενούς με πρωτοπαθή χολική χολαγγειίτιδα (ΠΧΧ).

Φαινότυπος ασθενούς με ΠΧΧ

Ηλικία	Συνήθως >45 ετών
Φύλο	Γυναίκες/Άνδρες (9:1)
Ορολογικοί δείκτες διάγνωσης	Θετικά AMAs, anti-M2, θετικά ANAs (30–50%), σπάνια θετικά ASMAAs
Βιοχημικοί δείκτες διάγνωσης	Αύξηση αλκαλικής φωσφατάσης, γ-GT, χοληστερόλης, σπάνια AST, ALT
Ανοσοσφαιρίνες	Αύξηση IgM ανοσοσφαιρίνης
MRCP	Χωρίς ευρήματα
Ηπατική βιοψία	Λεμφοκυτταρική διήθηση, φλεγμονώδεις βλάβες χοληφόρων, πιθανή παρουσία κοκκιωμάτων
Παρουσία ΙΦΝΕ	Σπάνια

MRCP: Magnetic resonance cholangiopancreatography (μαγνητική χολαγγειοπαγκρεατογραφία), ΙΦΝΕ: Ιδιοπαθής φλεγμονώδης νόσος του εντέρου

Πίνακας 2. Χαρακτηριστικά ασθενών με πρωτοπαθή χολική χολαγγειίτιδα (ΠΧΧ), καλής ή κακής πρόγνωσης.

Ασθενείς καλής πρόγνωσης	Ασθενείς κακής πρόγνωσης
Γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας κατά τη διάγνωση της ΠΧΧ	Γυναίκες νεαρής ηλικίας κατά τη διάγνωση ή άνδρες κάθε ηλικίας
Ήπια συμπτώματα κνησμού ή κόπωσης	Έντονο αίσθημα κνησμού ή καταβολής
Καλή ανταπόκριση στο UDCA	Θετικά ειδικά ANA (anti-gp210 ή Sp100)
Μικρή πιθανότητα θανάτου ή ηπατικής μεταμόσχευσης λόγω της ΠΧΧ	Μικρή ή μηδενική ανταπόκριση στο UDCA Πολύ πιθανή η προσφυγή σε ηπατική μεταμόσχευση Επείγουσα ανάγκη νέων φαρμάκων

UDCA: Ursodeoxycholic acid (αρκτο-δεοξυχολικό οξύ)

και του συνδρόμου ξηρότητας (δευτεροπαθές σύνδρομο Sjögren). Επίσης, η μη εξέλιξη της νόσου σημαίνει αποφυγή εκδήλωσης κίρρωσης και ηπατικής ανεπάρκειας και ως εκ τούτου αποκλεισμού του ενδεχόμενου ηπατικής μεταμόσχευσης ή θανάτου, όταν η μεταμόσχευση είναι αδύνατη.

Για τους ασθενείς με ΠΧΧ οι οποίοι κατά τη διάγνωση έχουν ήδη αναπτύξει κίρρωση, ο θεραπευτικός στόχος είναι η αποφυγή των επιπλοκών της κίρρωσης, όπως η εκδήλωση πυλαίας υπέρτασης, κισμών οισοφάγου και κίρσορραγίας. Τέλος, πρέπει να λαμβάνονται μέτρα ώστε να αποτραπεί η εκδήλωση αφ' ενός οστεοπόρωσης, αφού οι γυναίκες αποτελούν την πλειοψηφία των ασθενών με ΠΧΧ, και αφ' ετέρου ΗΚΚ.

Η επιτυχία των παραπάνω θεραπευτικών στόχων επιτυγχάνει την αποτροπή του θανάτου και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών με ΠΧΧ.

3. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΠΡΩΤΟΠΑΘΗ ΧΟΛΙΚΗ ΧΟΛΑΓΓΕΙΤΙΔΑ

Στόχος της κλασικής (πρώτης γραμμής) θεραπευτικής προσέγγισης των ασθενών με ΠΧΧ είναι πρωτίστως η παρέμβαση στη διαχείριση των ΧΟ αυτών.

Η θεραπευτική προσέγγιση πρώτης γραμμής ή κατά το αγγλοσαξωνικό standard of care treatment (SOC) έως σήμερα είναι η ημερήσια χορήγηση 13–15 mg/kg αρκτοδεοξυ-χολικού οξέος (UDCA) διὰ βίου.^{19,20} Η προσέγγιση αυτή, όπως έχει επιβεβαιωθεί σε πολλές μελέτες και μετα-αναλύσεις μελετών, είναι η μόνη που προς το παρόν ωφελεί ένα ποσοστό ασθενών με ΠΧΧ βελτιώνοντας την ηπατική τους βιοχημεία, την ιστολογική εικόνα του ήπατος και την ποιότητα της ζωής τους, ενώ μειώνει την πιθανότητα ηπατικής μεταμόσχευσης ή θανάτου.^{21–23}

Άλλες θεραπευτικές προσεγγίσεις με χορήγηση ανοσοκατασταλτικών ή άλλων φαρμάκων δεν έδωσαν καλά και αναπαραγόμενα αποτελέσματα, εκτός από τις περιπτώσεις συνδρόμου αλληλοεπικάλυψης με αυτοάνοση ηπατίτιδα, όπου μπορεί να έχει θέση και η χορήγηση κορτικοειδών (πίν. 3).

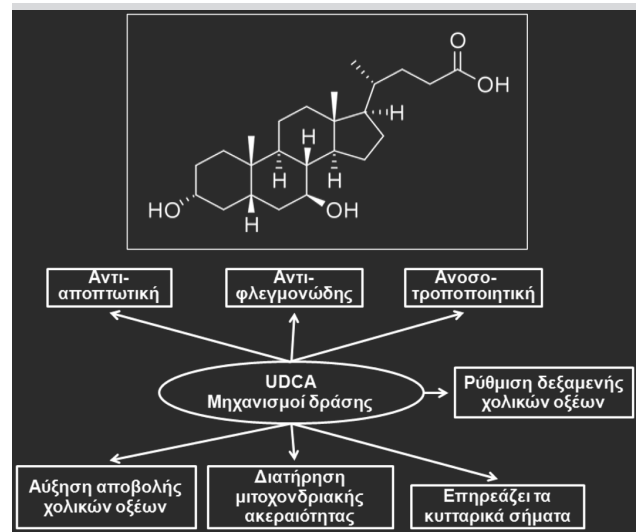
Η χημική δομή του UDCA και οι δράσεις του αναδεικνύονται στην εικόνα 1. Από τις δράσεις αυτές επικρατεί κυρίως μία, ανάλογα με τον παθοφυσιολογικό μηχανισμό του νοσήματος για το οποίο χορηγείται.²⁴

4. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΡΩΤΟΠΑΘΟΥΣ ΧΟΛΙΚΗΣ ΧΟΛΑΓΓΕΙΤΙΔΑΣ ΠΡΩΤΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ – ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Το όφελος από τη θεραπεία πρώτης γραμμής με UDCA

των ασθενών με ΠΧΧ έχει κατά καιρούς αμφισβητηθεί από μερίδα ειδικών ιατρών, βάσει ορισμένων αναλύσεων ή μετα-αναλύσεων μελετών.

Σε ανάλυση άρθρων, ως προς τη μεθοδολογία ένταξης των ασθενών και ανάλυσης των αποτελεσμάτων, μελετών χορήγησης σε ασθενείς με ΠΧΧ UDCA ή εικονικού φαρμάκου, καταγράφηκε στατιστικώς σημαντικά μεγαλύτερη μείωση των επιπέδων αλκαλικής φωσφατάσης, χολερυθρίνης, γ-GT, τρανσαμινασών, χοληστερόλης και IgM ανοσοσφαιρίνης στους ασθενείς που ελάμβαναν UDCA σε σύγκριση με



Εικόνα 1. Δομή και θεραπευτικές δράσεις του UDCA. Ανάλογα με τη νόσο στην οποία χορηγείται, επικρατούν μία ή περισσότερες από αυτές (από Lazaridis et al).²⁴ UDCA: Ursodeoxycholic acid (αρκτο-δεοξυχολικό οξύ).

Πίνακας 3. Μελέτες θεραπείας ασθενών με πρωτοπαθή χολική χολαγγειίτιδα (ΠΧΧ): Μόνο το UDCA έχει ένδειξη χορήγησης σε κάθε ασθενή και τα κορτικοειδή σε σύνδρομο αλληλοεπικάλυψης με αυτοάνοση ηπατίτιδα.

Θεραπευτικές προσεγγίσεις ΠΧΧ			
Φάρμακο	Δράση φαρμάκου	Θεραπευτικό όφελος	Παρατηρήσεις
UDCA (13–15 mg/kg/ημέρα) ¹	Διαχείριση χολής	++++	SOC
Budesonide ²	Ανοσοκατασταλτικό	;;;	Όχι σε κίρρωση/οστεοπόρωση
Prednisolone ³	Ανοσοκατασταλτικό	Σύνδρομο επικάλυψης	Οστεοπόρωση
Azathioprine ⁴	Ανοσοκατασταλτικό	Όχι	Τοξικότητα
MMF ⁵	Ανοσοκατασταλτικό	Όχι	Τοξικότητα
Methotrexate ⁶	Ανοσοκατασταλτικό	Όχι	Τοξικότητα
Cyclosporine A ⁷	Ανοσοκατασταλτικό	Βελτίωση κνησμού	Τοξικότητα
Colchicine ⁸	Κυτταρική αντιγραφή	Όχι	Όχι RCT
D-penicillamine ⁹	Απόσυρση χαλκού	Όχι	Τοξικότητα
Combivir ¹⁰	Αντι-ϊικό	Όχι	–

SOC: Standard of care, RCT: Randomized control trial, LFTs: Liver function tests, UDCA: Ursodeoxycholic acid (αρκτο-δεοξυχολικό οξύ), MMF: Mycophenolate mofetil Corpechot C et al. *Hepatology* 2008, 48:871–877, 2. Angulo P et al. *Hepatology* 2000, 31:318–323, 3. Mitchison HK et al. *J Hepatol* 1992, 15:336–344, 4. Gong Y et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2007, CD006000, 5. Talwalker JA et al. *J Clin Gastroenterol* 2005, 39:168–171, 6. Giljaca V et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2010, CD004385, 7. Gong Y et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2007, CD005526, 8. Gong Y et al. *Am J Gastroenterol* 2005, 100:1876–1885, 9. Gong Y et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2004, CD004789, 10. Clinical trial NCT00490620

εκείνους που έλαβαν εικονικό φάρμακο (9 μελέτες). Επίσης, παρατηρήθηκε βελτίωση και της ιστολογικής εικόνας του ήπατος στους ασθενείς που έλαβαν UDCA (7 μελέτες).

Όμως, εάν ως καταληκτικό σημείο των μελετών τεθεί ο θάνατος των ασθενών από κάθε αιτία ή, εναλλακτικά, ο θάνατος κάθε αιτίας ή η ηπατική μεταμόσχευση, τότε δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ασθενών που έλαβαν UDCA και εκείνων που είχαν τεθεί σε εικονικό φάρμακο. Ο σχετικός κίνδυνος (relative risk, RR) με 95% διάστημα εμπιστοσύνης (coefficient interval, CI) και για τα δύο καταληκτικά σημεία είναι <1 (0,96–0,97)²⁵ (εικ. 2). Με τα δεδομένα αυτά, η ευεργετική δράση του UDCA στη φυσική ιστορία της ΠΧΧ, ως θεραπεία πρώτης γραμμής, θεωρείται εύθραυστη.

Η απουσία οφέλους, ως προς την επιβίωση ή την πιθανότητα ηπατικής μεταμόσχευσης των ασθενών με ΠΧΧ σε UDCA συγκριτικά με τους ασθενείς σε εικονικό φάρμακο, όπως προκύπτει από την προαναφερθείσα ανάλυση σχετικών εργασιών, μπορεί να αποδοθεί στη διαφορά της χρονικής διάρκειας των μελετών (1–3 έτη) και της φυσικής ιστορίας της ΠΧΧ ανεξάρτητα της θεραπείας (υπερβαίνει τα 15 έτη), στην απουσία διάκρισης των ασθενών πριν από την ένταξή τους στις μελέτες σε καλής και κακής πρόγνωσης και, τέλος, στο ότι η ένταξη των ασθενών στις μελέτες δεν έγινε βάσει του σταδίου της ΠΧΧ, όπως αυτό θα αναδεικνυόταν στην ηπατική βιοψία.

5. ΕΙΝΑΙ ΤΟ UDCA ΠΑΝΑΚΕΙΑ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΡΩΤΟΠΑΘΗ ΧΟΛΙΚΗ ΧΟΛΑΓΓΕΙΤΙΔΑ;

Ήδη έχει αναφερθεί η διάκριση των ασθενών με ΠΧΧ σε δύο ομάδες, καλής και κακής πρόγνωσης. Αδρά, ασθενείς με ΠΧΧ και ανεξάρτητα της θεραπείας με UDCA, με επίπεδα αλκαλικής φωσφατάσης κατά τη διάγνωση ≤ 2 φορές της ανώτερης φυσιολογικής τιμής της (ΑΦΤ) έχουν

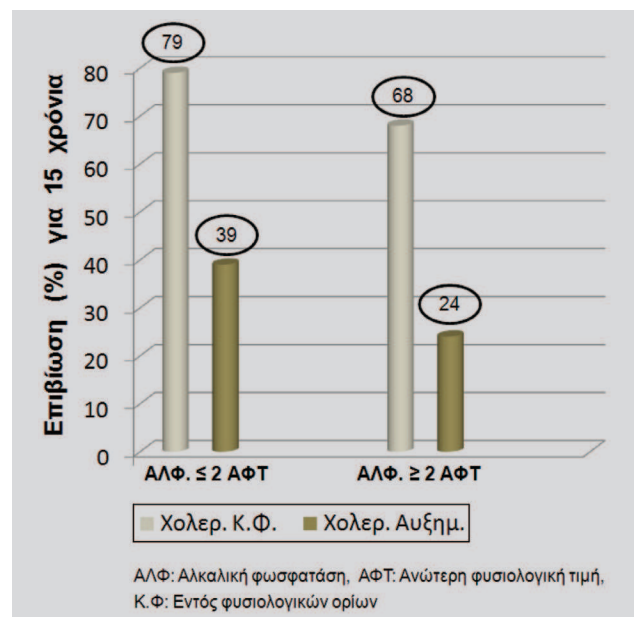
ΧΟΡΗΓΗΣΗ UDCA ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΧΧ	ΚΑΤΑΛΗΚΤΙΚΟ ΣΗΜΕΙΟ	RR (95% CI)
• Βελτίωση: αλκαλικής φωσφατάσης, χολερυθρίνης, γ-GT, χοληστερόλης, τρανσαμινασών, IgM ανοσοσφαιρίνης (9 μελέτες)	Θάνατος κάθε αιτίας	0,97 (0,67–1,42)
• Επίσης: Βελτίωση της ιστολογικής εικόνας (7 μελέτες)	Θάνατος κάθε αιτίας ή ηπατική μεταμόσχευση	0,96 (0,74–1,25)

Εικόνα 2. Αποτελέσματα μελετών (με άρτια οργάνωση ως προς την ένταξη ασθενών, τη στατιστική ανάλυση και την αποφυγή σκοπιμότητων) ασθενών με πρωτοπαθή χολική χολαγγειίτιδα (ΠΧΧ) σε αγωγή με UDCA ή σε εικονικό φάρμακο (από Rudic et al).²⁵ UDCA: Ursodeoxycholic acid (αρκτο-δεοξυχολικό οξύ).

15ετή επιβίωση χωρίς ηπατική μεταμόσχευση σε ποσοστό 79%, και 39%, αντίστοιχα, εάν παράλληλα τα επίπεδα χολερυθρίνης είναι φυσιολογικά ή αυξημένα. Εάν τα επίπεδα της αλκαλικής φωσφατάσης είναι >2 της ΑΦΤ, οι ασθενείς έχουν 15ετή επιβίωση 68% και 24%, αντίστοιχα, εφόσον παράλληλα τα επίπεδα χολερυθρίνης είναι φυσιολογικά ή αυξημένα²⁶ (εικ. 3). Προς την κατεύθυνση πρόβλεψης της ανταπόκρισης των ασθενών με ΠΧΧ στη θεραπεία με UDCA την τελευταία 10ετία έχουν προταθεί διάφορα κριτήρια. Τα εν λόγω κριτήρια εκτιμώνται βάσει δεικτών της ηπατικής βιοχημείας των ασθενών και μπορούν να διακρίνουν, μετά από θεραπεία με UDCA για 6–24 μήνες, ανάλογα με το κριτήριο που χρησιμοποιείται, τους ασθενείς οι οποίοι δεν θα ανταποκριθούν στη μακροχρόνια θεραπεία (πίν. 4). Οι ασθενείς που δεν θα ανταποκριθούν, βάσει των κριτηρίων, χρειάζονται θεραπεία, ίσως θεραπεία συνδυασμού με νεότερα φάρμακα.

Στη διεθνή βιβλιογραφία έχουν προταθεί και νεότερα πρότυπα προγνωστικά συστήματα, των οποίων η εφαρμογή σε ασθενείς με ΠΧΧ μετά από ένα έτος θεραπείας με UDCA βελτιστοποιεί τη διάκρισή τους σε εκείνους με ήπια πορεία και καλή ανταπόκριση στην αγωγή τους και σε εκείνους με μικρή ή μηδενική ανταπόκριση και ταχεία εξέλιξη, οι οποίοι και χρειάζονται ενίσχυση της θεραπείας τους με νεότερα φάρμακα (πίν. 5).

Από τα προγνωστικά πρότυπα συστήματα του πίνακα 5, το Globe score ενδεχομένως είναι το καλύτερο, γιατί



Εικόνα 3. Ποσοστά 15ετούς επιβίωσης ασθενών με πρωτοπαθή χολική χολαγγειίτιδα (ΠΧΧ) βάσει των επιπέδων ΑΛΦ και χολερυθρίνης (από Lammers et al).²⁶ ΑΛΦ: Αλκαλική φωσφατάση, ΑΦΤ: Ανώτερη φυσιολογική τιμή, ΚΦ: Εντός φυσιολογικών ορίων.

Πίνακας 4. Κριτήρια μη ανταπόκρισης ασθενών με πρωτοπαθή χολική χολαγγειίτιδα (ΠΧΧ) σε θεραπεία με UDCA.

Κριτήρια	Χρησιμοποιούμενοι δείκτες για την εφαρμογή των κριτηρίων	Χρόνος ελέγχου
Rochester ¹	ALP ≥2×ΑΦΤ ή Mayo score ≥4,5	6 μήνες
Barcelona ²	↓ ALP ≤40% και ALP ≥1×ΑΦΤ	1 έτος
Paris-I ³	ALP ≥3×ΑΦΤ ή AST ≥2×ΑΦΤ ή χολερυθρίνη >1 mg/dL	1 έτος
Rotterdam ⁴	Χολερυθρίνη ≥1×ΑΦΤ ή και λευκωματίνη <1×ΑΦΤ	1 έτος
Toronto ⁵	ALP ≥1,67×ΑΦΤ	2 έτη
Paris-II ⁶	ALP ≥1,5×ΑΦΤ ή AST ≥1,5×ΑΦΤ ή χολερυθρίνη >1 mg/dL	1 έτος
Beijing ⁷	Κριτήρια: Barcelona ή Paris-I ή Toronto	6 μήνες
Ehirme ⁸	γ-GT ≥1×ΑΦΤ	6 μήνες

ALP: Αλκαλική φωσφατάση, ΑΦΤ: Ανώτερη φυσιολογική τιμή, AST: Οξαλοξική τρανσαμινάση, UDCA: Ursodeoxycholic acid (αρκτο-δεοξυχολικό οξύ)

1. Angulo P et al. *Liver* 1999, 19:115–121, 2. Pares A et al. *Gastroenterology* 2006, 130:715–720, 3. Corpechot C et al. *J Hepatol* 2008, 48:871–877, 4. Kuiper EM et al. *Gastroenterology* 2009, 138:1281–1287, 5. Kumagi T et al. *Am J Gastroenterol* 2010, 105:2186–2194, 6. Corpechot C et al. *J Hepatol* 2011, 55:1361–1367, 7. Zhang LN et al. *Hepatology* 2013, 58:264–272, 8. Azemoto N et al. *J Gastroenterol* 2009, 44:630–634

Πίνακας 5. Νεότερα πρότυπα διαπίστωσης της ανταπόκρισης των ασθενών με πρωτοπαθή χολική χολαγγειίτιδα (ΠΧΧ) στην αγωγή με UDCA, μετά από ένα έτος θεραπείας.

Biochemical and APRI ¹	Βιοχημική ανταπόκριση βάσει κριτηρίων (Barcelona ή Paris I/II ή Toronto) και score APRI ≤0,54	Μετά από 1 έτος
Global score ²	Προγνωστικός δείκτης βάσει της ηλικίας των ασθενών, των επιπέδων χολερυθρίνης, αλκαλικής φωσφατάσης, λευκωματίνης και του αριθμού των αιμοπεταλίων	Μετά από 1 έτος
UK PBC risk score ³	Προγνωστικός δείκτης βάσει των επιπέδων λευκωματίνης, χολερυθρίνης, τρανσαμινασών, αλκαλικής φωσφατάσης και του αριθμού των αιμοπεταλίων	Μετά από 1 έτος

UDCA: Ursodeoxycholic acid (αρκτο-δεοξυχολικό οξύ)

1. Trivedi PJ et al. *J Hepatol* 2014, 60:1249–1258, 2. Lammers WJ et al. *Gastroenterology* 2015, 149:1804–1812, 3. Carbone M et al. *Hepatology* 2016, 63:930–950

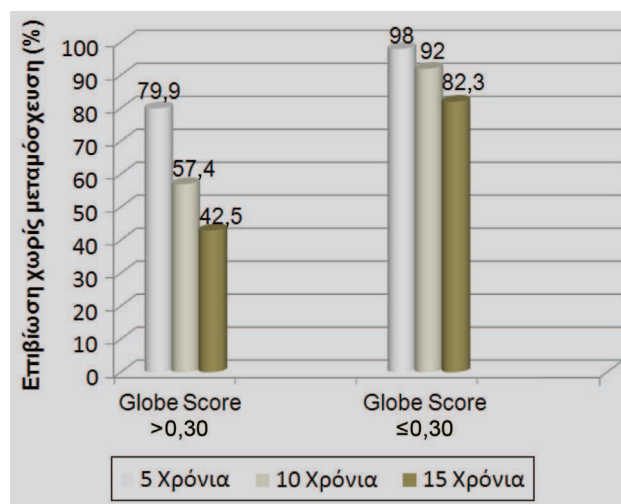
είναι αποτέλεσμα μετα-ανάλυσης 4.119 ασθενών, από 8 κέντρα ευρωπαϊκών χωρών και της βόρειας Αμερικής και το οποίο μετά από μονοπαραγοντικές και πολυπαραγοντικές αναλύσεις και βαθμολογίες βιοχημικών και άλλων δεικτών (ηλικίας, χολερυθρίνης, αλκαλικής φωσφατάσης, λευκωματίνης, αριθμού αιμοπεταλίων) των ασθενών καταλήγει σε ένα αποτέλεσμα, το αποκαλούμενο “Globe score”, που εκτιμάται ένα έτος μετά την έναρξη της θεραπείας με UDCA. Εάν το Globe score είναι ≤0,30, οι ασθενείς θεωρείται ότι ανταποκρίνονται στην αγωγή.

Βάσει εφαρμογής του συστήματος Globe score, ασθενείς με ΠΧΧ μετά από ένα έτος αγωγής με UDCA και Globe score

≤0,30 έχουν επιβίωση πενταετή 98%, 10ετή 92% και 15ετή 82,3%, ενώ εκείνοι με Globe score >0,30 έχουν αντίστοιχη επιβίωση 5ετή 79,7%, 10ετή 57,4% και 15ετή 42,5%²⁷ (εικ. 4).

Επίσης, η ανταπόκριση των ασθενών με ΠΧΧ σε θεραπεία με UDCA είναι εφικτό να διαπιστωθεί και με την ελαστογραφία του ήπατος (TE), βάσει μελέτης 150 ασθενών με ΠΧΧ υπό UDCA που παρακολούθηθηκαν με TE, κατά την έναρξη της αγωγής, στη διάρκεια και στο πέρας των 5 ετών θεραπείας.²⁸ Στη μελέτη διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς με ΠΧΧ σε UDCA και με ίνωση F1, F2, F3, όπως αυτή ορίζεται από τους ερευνητές, δεν εμφάνισαν σημαντική επιδείνωση της ηπατικής ακαμψίας στην TE, σε αντίθεση με τους ασθενείς με ίνωση F4 (κίρρωση), που είχαν σημαντική επιδείνωση παρά τη θεραπεία. Ειδικότερα, οι ερευνητές συμπέραναν ότι οι ασθενείς με ίνωση F1, F2, F3 έχουν ετήσια επιβάρυνση της ηπατικής ακαμψίας κατά 0,48±0,21 kPa, ενώ η αντίστοιχη επιβάρυνση των ασθενών με ίνωση F4 (κίρρωση) ήταν 4,06±0,72 kPa, (p<0,0001). Τελικά, η μελέτη ανέδειξε ότι η επιδείνωση της ηπατικής ακαμψίας κατά 2,1 kPa/έτος στους ασθενείς με ΠΧΧ υπό UDCA συσχετίζεται με αύξηση κατά 8,4 φορές του κινδύνου εκδήλωσης ηπατικής ανεπάρκειας, προσφυγής σε ηπατική μεταμόσχευση ή θανάτου (p<0,0001)²⁶ (εικ. 5). Οι ασθενείς της τελευταίας κατηγορίας είναι φανερό ότι έχουν επείγουσα ανάγκη θεραπείας με νεότερα και πιο αποτελεσματικά φάρμακα, τα οποία μόνα τους ή σε συνδυασμό με UDCA θα αποτρέψουν την εκδήλωση ηπατικής ανεπάρκειας ή ΗΚΚ και, τελικά, τον θάνατο.

Ανατρέχοντας σε μελέτες ασθενών με ΠΧΧ υπό θεραπεία με UDCA, που βάσει εφαρμογής ενός από τα κριτήρια του πίνακα 4 χαρακτηρίστηκαν ότι ανταποκρίνονται (R) ή δεν



Εικόνα 4. Ποσοστά 5ετούς, 10ετούς και 15ετούς επιβίωσης, χωρίς μεταμόσχευση, ασθενών με πρωτοπαθή χολική χολαγγειίτιδα (ΠΧΧ) σε αγωγή με UDCA, βάσει του Globe score (από Lammers et al).²⁷ UDCA: Ursodeoxycholic acid (αρκτο-δεοξυχολικό οξύ).

Συσχέτιση της ελαστογραφίας ασθενών με ΠΧΧ υπό UDCA με την ανταπόκριση στη θεραπεία			
150 ασθενείς με ΠΧΧ σε αγωγή με UDCA και παρακολούθηση με TE για 5 έτη			
F1≥7,1 kPa	F2≥8,8 kPa	F3≥10,7 kPa	F4≥16,9 kPa
Όρια ηπατικής ακαμψίας, ενδεικτικά ανταπόκρισης στο UDCA			
Οι ασθενείς με ίνωση F1, F2, F3 εμφάνισαν επιβάρυνση της ηπατικής ακαμψίας κατά 0,48±0,21 kPa/έτος, ενώ εκείνοι με F4 κατά 4,06±0,72 kPa/έτος (p<0,0001)			
Η επιδείνωση της TE κατά 2,1 kPa/έτος συσχετίζεται με αύξηση κατά 8,4 φορές του κινδύνου ηπατικής ανεπάρκειας, ηπατικής μεταμόσχευσης ή θανάτου (p<0,0001)			

Εικόνα 5. Παρακολούθηση με ελαστογραφία (TE) για 5 έτη, ασθενών με πρωτοπαθή χολική χολαγγειίτιδα (ΠΧΧ) σε αγωγή με UDCA και εκτίμηση της ανταπόκρισης των ασθενών στη θεραπεία (από Corpechot et al).²⁸ UDCA: Ursodeoxycholic acid (αρκτο-δεοξυχολικό οξύ), TE: Ελαστογραφία του ήπατος.

ανταποκρίνονται (NR) στη θεραπεία, διαπιστώθηκε ότι ακόμη και οι ασθενείς οι οποίοι ανταποκρίνονται, κατέληξαν ή χρειάστηκε να υποβληθούν σε ηπατική μεταμόσχευση σε ποσοστά 3,4–18%. Τα αντίστοιχα ποσοστά για τους ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία είναι 17,3–91% (εικ. 6).

Είναι φανερό ότι οι ασθενείς με ΠΧΧ οι οποίοι βάσει κριτηρίων δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία με UDCA, χρειάζονται ενίσχυση της θεραπείας τους με νεότερα φάρμακα ή συνδυασμό φαρμάκων. Σημαντική προϋπόθεση

Μελέτη	Θάνατος ή μεταμόσχευση ήπατος (%)
Pares ¹	R: 3,4 NR: 17,3
Corpechot ²	R: 7,0 NR: 36,0
Kuiper ³	18, 37, 91*
Corpechot ⁴	4–27**
Lammers ⁵	22,4

* Ήπια, μέτρια, σοβαρή ΠΧΧ

** Ανταπόκριση βάσει κριτηρίων

1. Pares A et al. *Gastroenterology* 2006, 130:715–720, 2. Carpechot C et al. *Hepatology* 2008, 48:871–877, 3. Kuiper EM et al. *Gastroenterology* 2009, 136:1281–1287, 4. Carpechot C et al. *J Hepatol* 2011, 55:1361–1367, 5. Lammers WJ et al. *Gastroenterology* 2015, 149:1804–1812

Εικόνα 6. Ποσοστά (%) ηπατικής μεταμόσχευσης ή θανάτου ασθενών με πρωτοπαθή χολική χολαγγειίτιδα (ΠΧΧ), σε θεραπεία με UDCA, ανάλογα με την ανταπόκριση στη θεραπεία, βάσει διαφόρων κριτηρίων. R: Ανταποκριθέντες, NR: Μη ανταποκριθέντες, UDCA: Ursodeoxycholic acid (αρκτο-δεοξυχολικό οξύ).

επιτυχίας της θεραπευτικής προσέγγισης των ασθενών με ΠΧΧ ώστε να αποτραπεί η εξέλιξή της σε κίρρωση και ηπατική ανεπάρκεια είναι η έγκαιρη διάγνωσή της σε στάδιο I ή II κατά Ludwig και η άμεση έναρξη θεραπείας με UDCA, που επιβραδύνει σημαντικά την εξέλιξη της νόσου,²⁹ έτσι ώστε να δικαιωθεί και η πρόσφατη μετονομασία της από πρωτοπαθή χολική κίρρωση σε πρωτοπαθή χολική χολαγγειίτιδα.³⁰

Οι ασθενείς με ΠΧΧ σταδίου III ή IV κατά Ludwig έχουν κατά τεκμήριο σημαντική εξαφάνιση των χοληφόρων, τα οποία αποτελούν τον κύριο στόχο δράσης του UDCA, με αποτέλεσμα η χορήγησή του να μην έχει το αναμενόμενο όφελος, αφού είναι σημαντικά μειωμένος ο κύριος στόχος δράσης του φαρμάκου.^{31,32}

Αδρά, ασθενείς με ΠΧΧ που κατά κύριο λόγο έχουν κακή πρόγνωση είναι εκείνοι με αυξημένα επίπεδα δεικτών ηπατικής βιοχημείας (αλκαλική φωσφατάση, γ-GT, χολερυθρίνη, λευκωματίνη) ή εκείνοι στους οποίους παρά την αγωγή με UDCA δεν μειώνονται τα αυξημένα επίπεδα δεικτών της ηπατικής βιοχημείας,^{33,34} πιθανόν δε αυτοί να έχουν κακή πρόγνωση και με τη χορήγηση νεότερων φαρμάκων.

6. ΝΕΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΠΡΩΤΟΠΑΘΗ ΧΟΛΙΚΗ ΧΟΛΑΓΓΕΙΙΤΙΔΑ

Έχει ήδη αναφερθεί ότι η ΠΧΧ είναι χρόνιο αυτοάνοσο νόσημα του ήπατος, που χαρακτηρίζεται από χρόνια μη πυογόνο καταστροφή των χολαγγειολίων, χολόσταση και βλάβη του ηπατικού παρεγχύματος, και το οποίο τελικά εξελίσσεται σε κίρρωση και ηπατική ανεπάρκεια.

Έως σήμερα η θεραπευτική προσέγγιση ασθενών με ΠΧΧ εστιάζει σε παρέμβαση στη διαχείριση των ΧΟ του ασθενούς, με κύριο όπλο στη θεραπευτική φαρέτρα το UDCA, που είναι προς το παρόν το μοναδικό εγκεκριμένο φάρμακο στη χώρα μας. Όμως, το 1/3 περίπου των ασθενών με ΠΧΧ δεν ανταποκρίνονται στο UDCA.³⁵ Σήμερα, με την καλύτερη κατανόηση του παθοφυσιολογικού μηχανισμού της ΠΧΧ που αφορά στην ενεργοποίηση του ανοσολογικού μηχανισμού, στη γενετική προδιάθεση των ασθενών και στον μηχανισμό ίνωσης, καθώς και με τη δημιουργία πειραματικών μοντέλων, έχουμε εκπονήσει σε πειραματόζωα και σε ανθρώπους μελέτες νέων θεραπευτικών προσεγγίσεων και γενετικών προδιαθεσικών παραγόντων, που αναμένεται να οδηγήσουν σε νέες θεραπείες, ιδίως για ασθενείς με ΠΧΧ που δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία πρώτης γραμμής (πίν. 6).

Σημειώτέον ότι με τις νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις ίσως συγχωρηθούνται περισσότερα του ενός νέα φάρμακα ή ένα νέο φαρμακευτικό προϊόν ταυτόχρονα με UDCA. Στη

Πίνακας 6. Νέα φάρμακα, ήδη εγκεκριμένα ή σε μελέτες φάσης I/II ή III για τη θεραπεία της πρωτοπαθούς χολικής χολαγγειίτιδας (ΠΧΧ).

Φάρμακο	Δράση	Αποτέλεσμα	Παρατηρήσεις
Obeticholic acid	Αγωνιστής FXR	+++	Δεύτερης γραμμής θεραπεία
NGM 282 (φάση II)	FGF-19 mimetic	Επίπεδα ALP (++)	Μη ογκογόνο
Φιβράτες	PPAR-α συνδέτης	++	Νεφροτοξικότητα
Anti-IL 12/23, anti-CD20, anti-CXCL10		Ηπατική βιοχημεία/AMA	Αναποτελεσματικά
FFP104 (φάση II)	Anti-CD40		Αναποτελεσματικά
Abatacept (Orencia)	CTLA-4 Ig	Επίπεδα ALP	Συνεχίζεται η μελέτη
UC-MSCs (φάση II)	Αντικατάσταση χολαγγειοκυττάρων	Επίπεδα ALP	Συνεχίζεται η μελέτη
Αλλογενή MSCs (φάση I)	Αντικατάσταση χολαγγειοκυττάρων	Επίπεδα ALP	Συνεχίζεται η μελέτη
LUM001 (RCT φάση II)	Ανασταλτής ASBT	Βελτίωση κνησμού	Συνεχίζεται η μελέτη
GSK2330627 (φάση I)	Ανασταλτής ASBT	↓ σακχάρου, ↓ κνησμού	Ασφάλεια/ανοχή

FXR: Farnesoid X receptor, FGF-19: Fibroblast growth factor-19, PPAR-α: Peroxisome proliferator-activated receptor alpha, CTLA-4: Cytotoxic T-lymphocyte antigen 4, Abatacept immunomodulator: Δρα αναστέλλοντας τη δραστηριότητα των T κυττάρων, FFP104: Humanised anti-CD40 monoclonal antibody T-cells, UC-MSCs: Umbilical cord-derived mesenchymal stem cells, ASBT: Apical sodium-dependent bile acid transporter, ο οποίος επαναφέρει τα χολικά οξέα του εντέρου στην κυκλοφορία και είναι λιαν ισχυρός και εκλεκτικός αναστολέας του ileal bile acid transporter (IBAT)

συνέχεια, γίνεται αναφορά σε νέα φάρμακα που έχουν ήδη εγκριθεί από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (FDA) και τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA), αλλά και σε φάρμακα που βρίσκονται σε μελέτες φάσης II ή III (πίν. 6).

6.1. Obeticholic acid

Τα ΧΟ παράγονται στο ήπαρ μέσω δράσης στο επίπεδο του ηπατοκυττάρου διαφόρων πρωτεϊνών και ενζύμων, κυρίως της υδροξυλάσης 7Α1 της χοληστερόλης (CYP7A1), που επίσης και αυτή επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες.

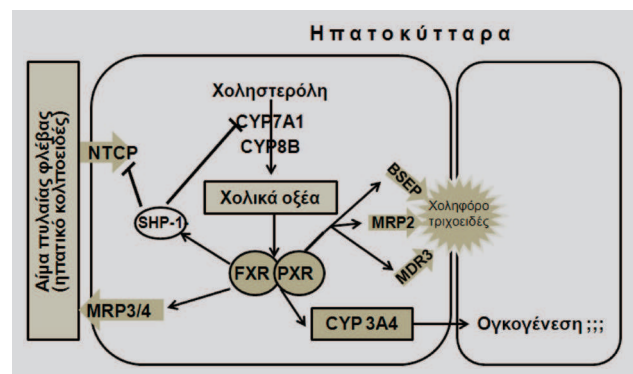
Τα παραγόμενα στο κυτταρόπλασμα του ηπατοκυττάρου ΧΟ μετακινούνται στον πυρήνα του, όπου και συνδέονται με υποδοχέα που ονομάζεται Farnesoid X (FXR). Ο υποδοχέας FXR, ο οποίος εκτός του πυρήνα των ηπατοκυττάρων εντοπίζεται και στον πυρήνα επιθηλιακών κυττάρων των χοληφόρων, εντερικών, νεφρικών, επινεφριδιακών και λιποκυττάρων, συνδέεται με άλλον υποδοχέα του πυρήνα των ηπατοκυττάρων, τον Pregnane X (PXR). Το σύμπλεγμα FXR/PXR, αφού συνδεθεί με τα ΧΟ στον πυρήνα, ενεργοποιείται μετακινούμενο στην επιφανειακή μεμβράνη των ηπατοκυττάρων, όπου διμερίζεται με τον ρετινοϊκό υποδοχέα X (retinoid X receptor) (RXR) παράγοντας ένα μικρό ετεροδιμερές, το SHP-1.

Το παραγόμενο ετεροδιμερές SHP-1 ελέγχει τη σύνθεση και τη διαχείριση των ΧΟ, μειώνοντας την έκφραση του γονιδίου αντιγραφής του CYP7A1, που είναι το κυτόχρωμα το οποίο συμβάλλει κυρίως στην παραγωγή ΧΟ,³⁶ ενώ παράλληλα αυξάνει την έκφραση των πρωτεϊνών MDR-3 και MRP 2/3/4 που συμβάλλουν στην απομάκρυνση ΧΟ από το ήπαρ^{37,38} και αναστέλλει τη λειτουργία της αντλίας νατρίου/

ταυροχολικού οξέος, η οποία είναι αντλία μεταφοράς ΧΟ από την πυλαία κυκλοφορία στο ήπαρ³⁹ (εικ. 7).

Γενικά, ο FXR επηρεάζει την παραγωγή και τη μετακίνηση ΧΟ από και προς το ήπαρ, καθώς και την έκφραση του γονιδίου παραγωγής της δεσμευτικής πρωτεΐνης των ΧΟ (I-BABP) στο κυτταρόπλασμα των κυττάρων του λεπτού εντέρου. Η πρωτεΐνη I-BABP διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη μεταφορά ΧΟ από το έντερο στην πυλαία κυκλοφορία και μέσω αυτής στο ήπαρ. Επίσης, ο FXR ασκεί αντιφλεγμονώδη και αντι-ινωτική δράση στο ήπαρ ενώ επηρεάζει και την ηπατική αναγέννηση.^{40,41}

Η σκέψη ότι ίσως με την ενίσχυση των δράσεων του υποδοχέα FXR προκύψει όφελος για τους ασθενείς με



Εικόνα 7. Δράσεις του συμπλέγματος FXR/PXR, όπως αναφέρονται στο κείμενο, μετά την ενεργοποίησή του λόγω της σύνδεσής του με χολικό οξύ (ΧΟ) στον πυρήνα του ηπατοκυττάρου. CYP7A1: Cholesterol 7 alpha-hydroxylase, CYP 8B: Sterol 12 alpha-hydroxylase P450, FXR: Farnesoid X receptor, RXR: Pregnane X receptor (FXR ligand), SHP-1: Small heterodimer partner 1, NTCP: Sodium-taurocholate co-transporting polypeptide, MRP2/3/4: Multidrug resistant associated protein 2/3/4, BSEP: Bile salt export pump, MDR3: Multidrug resistance P-glycoproteins.

ΠΧΧ, ειδικότερα για εκείνους που δεν ανταποκρίνονται στο UDCA,⁴² οδήγησε στην οργάνωση μελετών χορήγησης ενός ενισχυτικού του FXR παράγοντα, του ομπετιχολικού οξέος (OCA) στους ασθενείς αυτούς.

Το OCA (6-άλφα-εθυλ-χληνοδεοξυχολικό οξύ) είναι ένα ημισυνθετικό ανάλογο του υδρόφοβου χληνοδεοξυχολικού οξέος, το οποίο έχει ισχυρή εκλεκτική σύνδεση με τον υποδοχέα FXR που ενεργοποιεί. Σε δύο ελεγχόμενες, πολυκεντρικές, τυχαίοποιημένες, διπλές-τυφλές μελέτες, χορηγήθηκε OCA σε ασθενείς με ΠΧΧ χωρίς ανταπόκριση στο UDCA, για την εκτίμηση της θεραπευτικής του αποτελεσματικότητας και των ανεπιθύμητων δράσεών του. Στην πρώτη μελέτη συμμετείχαν 165 ασθενείς (95% γυναίκες) με ΠΧΧ που ήταν σε θεραπεία με UDCA και είχαν επίπεδα αλκαλικής φωσφατάσης (ΑΛΦ) >1,5 φορές της ΑΦΤ. Οι ασθενείς χωρίστηκαν τυχαία σε τρεις ομάδες και κάθε ομάδα έλαβε επιπρόσθετα OCA, 10 mg/ημέρα ή 25 mg/ημέρα ή 50 mg/ημέρα για 3 μήνες.⁴³ Μετά το πέρας των 3 μηνών, 78 από τους ασθενείς συνέχισαν τη θεραπεία τους συμμετέχοντας σε ανοικτή μελέτη. Από τους εν λόγω ασθενείς, οι 61 είχαν ολοκληρώσει θεραπεία ενός έτους, όταν έγινε η αξιολόγηση της μελέτης.

Τα συμπεράσματα ήταν ότι η προσθήκη ημερήσιας χορήγησης OCA (10–50 mg) σε ασθενείς με ΠΧΧ χωρίς ανταπόκριση στο UDCA μείωσε στατιστικώς σημαντικά τα επίπεδα της ΑΛΦ, της γ-GT και της αλανινικής τρανσαμινάσης, σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν επιπρόσθετα εικονικό φάρμακο.

Η κύρια ανεπιθύμητη δράση του OCA αφορούσε στην εκδήλωση κνησμού, που ήταν συχνότερος και εντονότερος στους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν τις μεγαλύτερες δόσεις OCA. Οι ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στη χορήγηση OCA κατά τους πρώτους 3 μήνες διατήρησαν την ανταπόκρισή τους έως τους 12 μήνες της μελέτης.

Στη δεύτερη μελέτη φάσης III εντάχθηκαν 217 ασθενείς από 13 χώρες (59 κέντρα), ασθενείς με ΠΧΧ που βάσει των τροποποιημένων κριτηρίων Toronto μη ανταπόκρισης στο UDCA (ΑΛΦ >1,67 της ΑΦΤ ή και χολερυθρίνη μία ή δύο φορές πάνω από την ΑΦΤ) δεν ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία πρώτης γραμμής με UDCA.⁴⁴ Η μελέτη χωρίστηκε σε δύο περιόδους. Η μελέτη της πρώτης περιόδου διάρκειας 12 μηνών ήταν τυχαίοποιημένη, διπλή-τυφλή, στην οποία οι ασθενείς χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες και έλαβαν: Η πρώτη ομάδα εικονικό φάρμακο, η δεύτερη OCA 10 mg/ημέρα και η τρίτη OCA 5 mg/ημέρα για 3 μήνες και εάν στο τέλος του τριμήνου δεν υπήρχε ανταπόκριση, αυξανόταν προδευτικά η χορήγηση OCA έως τα 10 mg ημερησίως. Όλοι οι ασθενείς ελάμβαναν παράλληλα και UDCA, εκτός και εάν είχαν εμφανίσει ανεπιθύμητες δράσεις στο φάρμακο. Σημειώνεται ότι η συγκεκριμένη μελέτη, διάρκειας 12

μηνών, έχει ήδη ολοκληρωθεί. Πρωτογενές καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η πτώση της ΑΛΦ <1,67 της ΑΦΤ, με μείωση των επιπέδων της τουλάχιστον >15% της αρχικής της τιμής, παράλληλα με την επάνοδο της χολερυθρίνης σε φυσιολογικά επίπεδα. Η ανάλυση της μελέτης που έγινε με τη μέθοδο intention-to-treat (ITT) έδειξε ότι η ανταπόκριση, ως προς το πρωτογενές καταληκτικό σημείο, των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο ήταν 5% και εκείνων που έλαβαν OCA 10 mg ή 5–10 mg ήταν 39% και 33%, αντίστοιχα. Επίσης, βελτίωση παρατηρήθηκε και σε σειρά δευτερογενών καταληκτικών σημείων των ασθενών που έλαβαν OCA, εκτός από τα επίπεδα της χαμηλής πυκνότητας (LDL) και της υψηλής πυκνότητας (HDL) λιποπρωτεΐνης, που εμφάνισαν επιδείνωση. Μένει να εκτιμηθεί η επίπτωση του γεγονότος αυτού στον καρδιαγγειακό κίνδυνο ασθενών σε αγωγή επί μακρόν με OCA.

Συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια του OCA, στους 12 μήνες χορήγησης του, ήταν η δοσοεξαρτώμενη εκδήλωση κνησμού, εξ αιτίας του οποίου διακόπηκε η θεραπεία στο 1–10% των ασθενών. Σημειωτέον ότι το OCA έχει ήδη εγκριθεί ως δεύτερης γραμμής θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών με ΠΧΧ, τόσο από τον FDA όσο και από τον EMA.

6.2. Ινοβλαστικός αυξητικός παράγοντας-19

Το σύμπλεγμα XO/FXR από την επιφάνεια του ηπατοκυττάρου αποβάλλεται στα χολαγγειόλια και από εκεί μέσω των χοληφόρων στο έντερο. Το σύμπλεγμα XO/FXR αλλά και το OCA δρουν στο έντερο και ειδικότερα στον ειλεό και προκαλούν αυξημένη έκφραση του γονιδίου παραγωγής του ινοβλαστικού αυξητικού παράγοντα-19 (FGF-19), που στην ουσία είναι ενδοκρινής εντερική ορμόνη.

Από κοινού, σύμπλεγμα XO/FXR και FGF-19 επανέρχονται μέσω της εντεροηπατικής κυκλοφορίας στο ήπαρ, όπου ο FGF-19 επιδρά στη διαχείριση των XO (μειώνοντας την παραγωγή τους λόγω της κατασταλτικής του δράσης στην έκφραση του CYP7A1), των λιπιδίων και των υδατανθράκων.¹³ Παράλληλα αυξάνει τον ηπατοκυτταρικό πολλαπλασιασμό, δράση που ενδεχομένως να προδιαθέτει στην εκδήλωση ΗΚΚ, ιδίως μετά τη σύνδεση του FGF-19 με τον υποδοχέα του FGFR4.⁴⁵ Για την αποφυγή του ενδεχόμενου αυτού, επιτεύχθηκε η εργαστηριακή παραγωγή μορφής FGF-19 που διατηρεί όλες τις δράσεις του εκτός από την ογκογενετική.⁴⁵

Σε knock-out ποντίκια, στο γονίδιο έκφρασης της πρωτεΐνης Mdr-2, που αντιστοιχεί στην ανθρώπινη πρωτεΐνη MDR-3 και οδηγεί τα ποντίκια στην εκδήλωση χολοστατικού συνδρόμου ανάλογου της ΠΧΧ του ανθρώπου, διενεργήθηκε μελέτη χορήγησης παράγοντα FGF-19 μέσω αδενοϊού και παρατηρήθηκε μείωση των επιπέδων των XO, της ηπατο-

σπληνομεγαλίας, της ηπατικής φλεγμονής και της ίνωσης στα ποντίκια.⁴⁶ Ακολούθησε διπλή-τυφλή, με εικονικό φάρμακο μελέτη, φάσης II, 45 ασθενών με ΠΧΧ χωρίς ανταπόκριση στο UDCA, από τους οποίους οι μισοί έλαβαν μορφή FGF-19 χωρίς ογκογενετική δράση για 28 ημέρες. Οι ασθενείς που έλαβαν FGF-19 στο τέλος του 28ημέρου είχαν στατιστικά σημαντική μείωση των επιπέδων της ΑΛΦ σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν εικονικό φάρμακο, εμφάνισαν όμως και ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως κεφαλαλγία και συμπτώματα από το κατώτερο πεπτικό, αλλά όχι κνησμό.⁴⁷

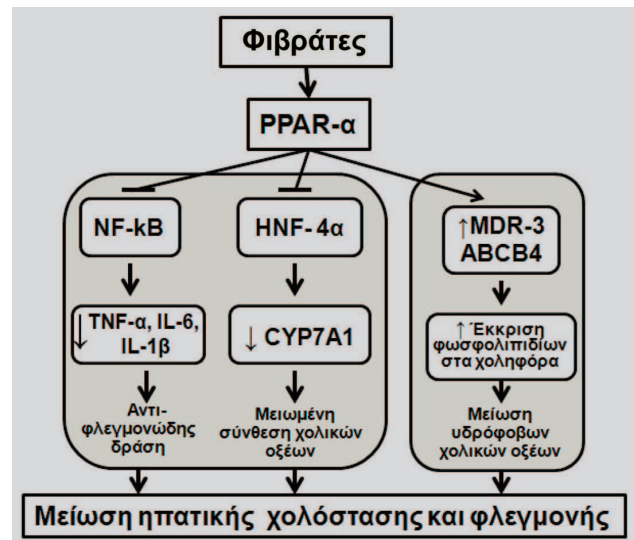
6.3. Φιβράτες (βεζαφιβράτη-φenoφιβράτη)

Οι φιβράτες έχουν χρησιμοποιηθεί στο παρελθόν ως αντιλιπιδαιμικά φάρμακα και από την εν λόγω χρήση διαπιστώθηκε ότι διαθέτουν αντιχολοστατική δράση.⁴⁸ Η αντιχολοστατική δράση των φιβρατών οφείλεται αφ' ενός στην ενεργοποίηση πυρηνικών μεταγραφικών παραγόντων της οικογένειας των υποδοχέων ενεργοποίησης πολλαπλασιασμού των υπεροξυσωματίων (PPAR- α/γ/δ) και αφ' ετέρου στην υποβάθμιση λειτουργίας των μονοπατιών που οδηγούν στη σύνθεση ΧΟ.⁴⁸

Ειδικότερα με την ενεργοποίηση του υποδοχέα PPAR-α και λιγότερο του PPAR-γ, ενισχύεται η δράση της πρωτεΐνης MDR-3 απομάκρυνσης ΧΟ από το ήπαρ. Επίσης, μειώνεται η σύνθεση ΧΟ στο ήπαρ λόγω της κατασταλτικής τους δράσης στον πυρηνικό παράγοντα 4α του ηπατοκυττάρου, η ενεργοποίηση του οποίου είναι απαραίτητη για την παραγωγή του CYP 7A1 που συμβάλλει στην παραγωγή ΧΟ. Τέλος, η ενεργοποίηση του υποδοχέα PPAR-δ ενισχύει τη δράση του FXR.

Επί πλέον, ο PPAR-α με την ενεργοποίησή του προκαλεί αφ' ενός μειωμένη δραστηριότητα του μονοπατιού NF-kB, με αποτέλεσμα μειωμένη έκκριση προφλεγμονωδών παραγόντων και λιγότερη φλεγμονή, και αφ' ετέρου αυξημένη σύνθεση της πρωτεΐνης δέσμευσης ΧΟ στο έντερο (I-BABP)^{48,49} (εικ. 8).

Τις τελευταίες δεκαετίες, αρκετές κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι οι φιβράτες έχουν αντιχολοστατική (μείωση ΧΟ) και αντιφλεγμονώδη δράση, ενώ δρουν ευεργετικά και στον κνησμό, ιδίως σε συνδυασμό με τη χορήγηση UDCA σε ασθενείς με ΠΧΧ.^{50,51} Όμως, παρά την εμπειρία και το ενδιαφέρον της ιατρικής κοινότητας για τη δράση των φιβρατών (βεζαφιβράτες-φenoφιβράτες) σε ασθενείς με ΠΧΧ, αυτές δεν έχουν καθολική αδειοδότηση σε Ευρώπη και ΗΠΑ για χορήγησή τους σε ασθενείς με ΠΧΧ. Το γεγονός αυτό πιθανόν να οφείλεται σε αναφορές για ανεπιθύμητες ενέργειές τους (ηπατοτοξικότητα) και στο ότι εκτός από λίγες μελέτες με μικρό αριθμό ασθενών, δεν έχουν εκπονηθεί



Εικόνα 8. Μηχανισμοί δράσης φιβρατών, οι οποίοι με την ενεργοποίηση των PPARα/γ προκαλούν μείωση της ηπατικής φλεγμονής και της χολόστασης σε ασθενείς με πρωτοπαθή χολική χολαγγειίτιδα (από Honda et al⁴⁹ και Ghonem et al, *Hepatology* 2013, 57:1691–1693). PPAR-α: Peroxisome proliferator-activated receptor-α, HNF-4α: Hepatocyte nuclear factor 4α, CYP7A1: Cholesterol 7 alpha-hydroxylase, MDR3: Multidrug resistance P-glycoproteins, ABCB4: ATP-binding cassette transporter-phospholipid.

τυχαίοποιημένες, διπλές-τυφλές μελέτες φάσης III, που να τεκμηριώνουν το όφελος από τη χορήγηση φιβρατών σε ασθενείς με ΠΧΧ.

Ήδη αναμένονται τα αποτελέσματα μελέτης φάσης III (NCT01654731) χορήγησης βεζαφιβράτης σε ασθενείς με ΠΧΧ. Ως προς τις ανεπιθύμητες ενέργειες των φιβρατών, έχει διαπιστωθεί ότι η χορήγησή τους σε αυξημένες ποσότητες αναστέλλει τη δράση του κυτοχρώματος CYP2C9, το οποίο ελέγχει τη φαρμακοκινητική των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών (ΜΣΑΦ), με συνέπεια αύξηση των επιπέδων τους στον ορό και εκδήλωση ηπατοτοξικότητας, ενώ έχει περιγραφεί και αύξηση των επιπέδων των τρανσαμινασών και της κρεατινίνης σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπευτικές δόσεις φιβρατών.

Προς το παρόν, υπάρχει αντένδειξη χορήγησης φenoφιβράτης σε ασθενείς με ΠΧΧ και νεφρική δυσπραγία. Σε πρόσφατη ανοικτή, προοπτική, τυχαίοποιημένη, ελεγχόμενη, πολυκεντρική μελέτη 27 ασθενών με ΠΧΧ, αρχικά έλαβαν όλοι UDCA για τουλάχιστον 24 εβδομάδες και στη συνέχεια οι μισοί από αυτούς (13 ασθενείς) έλαβαν και βεζαφιβράτη, ενώ οι υπόλοιποι συνέχισαν με UDCA για 8 έτη. Στο τέλος της μελέτης οι ασθενείς που έλαβαν συνδυασμό φαρμάκων είχαν στατιστικώς σημαντικά μικρότερα επίπεδα ΑΛΦ, ενώ παρατηρήθηκε και ένδειξη μεγαλύτερης επιβίωσης αυτών, όπως αυτή προέκυψε από το μικρότερο Mayo risk score.⁵² Σημειωτέον ότι οι ασθενείς

στον συνδυασμό φαρμάκων είχαν στατιστικώς σημαντικά υψηλότερα επίπεδα κρεατινίνης.

Σε μετα-ανάλυση 6 μελετών με 102 ασθενείς με ΠΧΧ, χωρίς ή με ατελή ανταπόκριση στο UDCA, προστέθηκε στην αγωγή τους φενοφιβράτη, με αποτέλεσμα το 69% των ασθενών να εμφανίσει βελτίωση των δεικτών της ηπατικής βιοχημείας (ΑΛΦ, γ-GT, χολερυθρίνης) και μείωση των επιπέδων της IgM ανοσοσφαιρίνης.⁵³

Τέλος, είναι αξιοσημείωτο ότι, παρά τη βελτίωση των δεικτών της ηπατικής βιοχημείας των ασθενών με ΠΧΧ οι οποίοι λαμβάνουν μακροχρόνια φενοφιβράτη, δεν παρατηρήθηκε ανάλογη μείωση του κινδύνου θανάτου των εν λόγω ασθενών από τη νόσο τους ή της συχνότητας ηπατικής μεταμόσχευσης για τη νόσο τους, όπως εκτιμήθηκε βάσει εφαρμογής του UK-PBC risk score.⁵⁴

6.4. Βιολογικοί/ανοσολογικοί παράγοντες

Έχει ήδη αναφερθεί ότι στον παθοφυσιολογικό μηχανισμό της ΠΧΧ συμμετέχει αφ' ενός η ενεργοποίηση αυτοάνοσου μηχανισμού ατόμων με γενετική προδιάθεση και αφ' ετέρου η δράση βλαπτικών περιβαλλοντικών παραγόντων. Την τελευταία δεκαετία έχει καταβληθεί ιδιαίτερη προσπάθεια προσδιορισμού γονιδίων που συσχετίζονται με την ΠΧΧ, προσδιορισμού της φύσης των αντιδραστικών αυτοαντισωμάτων και των αντιγονικών επιτόπων έναντι των οποίων στρέφονται τα αυτοαντισώματα, ανάλυσης της ανοσιακής αντίδρασης των Τ-λεμφοκυττάρων και του σημαντικού ρόλου της φυσικής ανοσίας, στην εκδήλωση της ΠΧΧ.⁵⁵⁻⁵⁷

Φαίνεται ότι ο μηχανισμός ηπατικής βλάβης στην ΠΧΧ είναι πολύπλευρος και πιστεύεται ότι με την καλύτερη κατανόηση των διαφόρων πτυχών του, σε σχέση με τα στάδια εξέλιξης της ΠΧΧ, θα προκύψουν νέες και καλύτερες θεραπευτικές προσεγγίσεις των ασθενών.⁵⁸

Στη συνέχεια γίνεται αναφορά στις προσπάθειες θεραπευτικής προσέγγισης των ασθενών με ΠΧΧ μέσω παρεμβάσεων σε βιολογικούς/ανοσολογικούς παράγοντες που συμμετέχουν στον παθοφυσιολογικό μηχανισμό της ΠΧΧ.

6.4.1. Ιντερλευκίνη-12 και ιντερλευκίνη-23 (IL-12 και IL-23). Η IL-12 παράγεται από αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα και συμβάλλει στη διαφοροποίηση των Τ-λεμφοκυττάρων προς Th1 ανοσιακή αντίδραση, με αποτέλεσμα παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών.

Σε πειράματα ποντικών, η IL-12/Th-1 ανοσιακή αντίδραση συσχετίστηκε με την εκδήλωση νόσου ανάλογης της ΠΧΧ. Επίσης, γονιδιακές μελέτες σε ανθρώπους ανέδειξαν ότι ορισμένοι γονιδιακοί πολυμορφισμοί που συσχετίζονται με αυξημένη IL-12/Th-1 ανοσιακή αντίδραση προδιαθέτουν στην εκδήλωση ΠΧΧ.^{59,60} Οι συγκεκριμένες

παρατηρήσεις οδήγησαν στη σκέψη ότι η καταστολή της IL-12/Th-1 ανοσιακής αντίδρασης με τη χρήση αντι-IL12 αντισωμάτων ενδεχομένως να είχε θεραπευτικό όφελος για τους ασθενείς με ΠΧΧ.

Σε μελέτη φάσης II 20 ασθενών με ΠΧΧ χωρίς ανταπόκριση στο UDCA, που έλαβαν ουστεκινουμάμπη (ustekinumab) (μονόκλωνο αντι-IL-12 αντίσωμα) στις εβδομάδες 0, 4, 12 και 20 της μελέτης, παρατηρήθηκε μικρή μείωση των επιπέδων της ΑΛΦ, όμως κανένας ασθενής δεν κάλυψε το πρωτογενές καταληκτικό σημείο της μελέτης που ήταν η μείωση της ΑΛΦ κατά 40% της αρχικής της τιμής.⁶¹

Η IL-23 συσχετίζεται με την επικράτηση των Th-17 λεμφοκυττάρων και με την IL-23/Th-17 ανοσιακή αντίδραση, που χαρακτηρίζει πολλά αυτοάνοσα νοσήματα, περιλαμβανομένης της ΠΧΧ.⁶²

Τόσο η IL-12/Th-1 όσο και η IL-23/Th-17 ανοσιακή αντίδραση φαίνεται ότι διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στον παθοφυσιολογικό μηχανισμό της ΠΧΧ, με χαρακτηριστικό ότι η IL-23/Th-17 ανοσιακή αντίδραση επικρατεί στο στάδιο III και IV της νόσου κατά Ludwig.⁶³

Η χορήγηση ουστεκινουμάμπης, που στρέφεται τόσο έναντι του Th-1 λεμφοκυττάρου όσο και έναντι του Th-17 λεμφοκυττάρου, λόγω παρουσίας κοινού αντιγονικού επιτόπου (IL-12p40) και στις δύο περιπτώσεις, δεν είχε θετικά αποτελέσματα για ασθενείς με ΠΧΧ, όπως έχει ήδη αναφερθεί.⁶¹

6.4.2. Αντι-CD40/αντι-CD40L. Το σύμπλεγμα διαφοροποίησης 40 (CD 40), που είναι συνδιεγερτική πρωτεΐνη, εκφράζεται τόσο στα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (APCs), όπως είναι τα δενδριτικά και τα μακροφάγα, όσο και σε κύτταρα όπως τα Β-λεμφοκύτταρα, τα επιθηλιακά κύτταρα των χοληφόρων, τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα κύτταρα των λείων μυϊκών ινών.

Η πρωτεΐνη CD 40 συνδέεται με τον φυσικό της συνδέτη CD 40L, που εκφράζεται κυρίως στα CD4(+) διεγερμένα Τ-λεμφοκύτταρα και ενισχύει τη διέγερσή τους. Η σύνδεση του CD40 συμπλέγματος του Β-λεμφοκυττάρου με τον συνδέτη CD40L του Τ-λεμφοκυττάρου διεγείρει το Β-λεμφοκύτταρο για παραγωγή ανοσοσφαιρινών έναντι ειδικών αντιγόνων και στην περίπτωση της ΠΧΧ στην υπερπαραγωγή IgM ανοσοσφαιρίνης, λόγω δυσλειτουργίας στην εναλλαγή παραγωγής ανοσοσφαιρινών.⁶⁴ Σε πολλά αυτοάνοσα νοσήματα παρατηρείται δυσλειτουργία του συμπλέγματος CD40-CD40L.⁶⁵

Στην περίπτωση της ΠΧΧ έχει παρατηρηθεί ότι η σύνδεση της πρωτεΐνης CD 40 των επιθηλιακών κυττάρων των χοληφόρων (EKX) με τον συνδέτη της CD 40L των Τ-λεμφοκυττάρων προκαλεί ενεργοποίηση του μονοπατιού NF-kB (έκκριση προφλεγμονωδών κυτταροκινών),

του ενεργοποιητή ενεργοποίησης της πρωτεΐνης 1 (AP-1) και του μηχανισμού Fas/FasL, που οδηγούν σε απόπτωση των ΕΚΧ και χολαγγειοπενία.⁶⁶ Σε μοντέλα τρωκτικών, με ανάλογη της ΠΧΧ νόσο, η χορήγηση αντι-CD40L μείωσε την ηπατική φλεγμονή και τα επίπεδα των AMAs.⁶⁷

Ήδη διεξάγεται πολυκεντρική, ανοικτή, φάσης I/II μελέτη αξιολόγησης της ασφάλειας, της ανοχής και της φαρμακοκινητικής, του παράγοντα FFP104 (dacetuzumab/lucatumumab), που έχει αντι-CD40 δράση, σε ασθενείς με ΠΧΧ (clinical trial NCT02193360, 2016) και αναμένονται τα αποτελέσματα.

6.4.3. Αντι-CD20 (rituximab). Αν και η καταστροφή των χοληφόρων στους ασθενείς με ΠΧΧ αποδίδεται κυρίως στη δράση των Τ-λεμφοκυττάρων φαίνεται ότι και τα Β-λεμφοκύτταρα συμμετέχουν στην εν λόγω διαδικασία. Αυτό στηρίζεται στο ότι τα Β-λεμφοκύτταρα κάνουν και αντιγονοπαρουσίαση στα Τ-λεμφοκύτταρα, στο γεγονός ότι το 95% των ασθενών με ΠΧΧ έχουν θετικά AMAs, αν και τα επίπεδα των AMAs έχουν ουσιαστικό ρόλο στη διάγνωση της ΠΧΧ και όχι στη βαρύτητα της νόσου,⁶⁸ στο ότι τα επίπεδα της IgM ανοσοσφαιρίνης στον ορό των ασθενών με ΠΧΧ είναι αυξημένα και στο ότι τα Β-λεμφοκύτταρα ασκούν κατασταλτική δράση στα ρυθμιστικά Τ-λεμφοκύτταρα (Tregs).⁶⁹ Η άμβλυνση κυρίως της πρώτης και της τελευταίας των δράσεων των Β-λεμφοκυττάρων, με τη χορήγηση αντισωμάτων έναντι αυτών (anti-CD 20), θεωρήθηκε ότι μπορεί να είναι επωφελής για τους ασθενείς με ΠΧΧ, λόγω της προσδοκώμενης μειωμένης διέγερσης των Τ-λεμφοκυττάρων και της μη καταστολής των Tregs.

Σε μελέτη χορήγησης ριτουξιμάμπης (rituximab) (αντίσωμα έναντι της επιφανειακής πρωτεΐνης CD 20 του Β-λεμφοκυττάρου του ανθρώπου) σε 14 ασθενείς με ΠΧΧ χωρίς ανταπόκριση στο UDCA, παρατηρήθηκε στους 13 από αυτούς ελάττωση του αριθμού των Β-λεμφοκυττάρων και μείωση των επιπέδων της ΑΛΦ στο 23% των ασθενών. Στους 6 μήνες μετά τη χορήγηση της ριτουξιμάμπης παρατηρήθηκε σημαντική μείωση των επιπέδων της IgM ανοσοσφαιρίνης και των AMAs.⁷⁰

Μελέτες χορήγησης ριτουξιμάμπης σε πειραματόζωα με χολοστατική νόσο ανάλογη της ΠΧΧ είχαν αντιφατικά αποτελέσματα.^{71,72} Μελέτη φάσης II, κατά την οποία χορηγήθηκε ριτουξιμάμπη για την αντιμετώπιση του βαρέος συνδρόμου κόπωσης που παρατηρείται σε ασθενείς με ΠΧΧ, έχει αρχίσει το 2015 και αναμένονται τα αποτελέσματά της.⁷³

6.4.4. CXCL-10 χυμοκίνη. Η CXCL-10 χυμοκίνη ή αλλιώς επονομαζόμενη πρωτεΐνη-10, εκλυόμενη από την ιντερφερόνη-γ (IP-10), ενεργοποιείται αφού συνδεθεί με τον υποδοχέα της CXCR3. Ο υποδοχέας CXCR3 εκφράζεται κυρίως στα διεγερμένα Τ-λεμφοκύτταρα και η σύνδεσή

του με τη χυμοκίνη CXCL-10 επηρεάζει τη δραστηριότητα των Τ-λεμφοκυττάρων. Ειδικότερα, η χυμοκίνη CXCL-10 προκαλεί αύξηση και ανανέωση των Τ-λεμφοκυττάρων στις φλεγμονώδεις ηπατικές παθήσεις. Ιδιαίτερα δε στα αρχικά στάδια I και II κατά Ludwig της ΠΧΧ είναι αυξημένα στο ήπαρ τόσο τα επίπεδα της χυμοκίνης CXCL-10 όσο και του υποδοχέα της CXCR-3.⁷⁴⁻⁷⁶

Ανοικτή μελέτη φάσης II (NI-08091) χορήγησης ανθρώπινης IgG-1 ανοσοσφαιρίνης, με υψηλή ευαισθησία σύνδεσης με τη CXCL-10 χυμοκίνη, σε 21 ασθενείς με ΠΧΧ χωρίς ανταπόκριση στο UDCA δεν ανέδειξε σημαντική μείωση των δεικτών της ηπατικής βιοχημείας ή άλλα οφέλη στους ασθενείς.

6.4.5. Αντιγόνο 4 κυτταροτοξικού Τ-λεμφοκυττάρου (CTLA-4). Σε φυσιολογικές συνθήκες, η ενεργοποίηση των Τ-λεμφοκυττάρων και ειδικότερα των CD8(+) κυτταροτοξικών Τ-λεμφοκυττάρων γίνεται αφ' ενός με τη σύνδεση του αντίστοιχου υποδοχέα τους με το παρουσιαζόμενο αντιγόνο μέσω του συστήματος ΜHC και αφ' ετέρου με σηματοδότηση από σήματα προερχόμενα από συνδιεγερτικά μόρια, όπως είναι ο υποδοχέας των Τ-λεμφοκυττάρων που ονομάζεται αντιγόνο 4 του κυτταροτοξικού Τ-λεμφοκυττάρου (CTLA-4). Η CTLA-4 σηματοδότηση εκπέμπει σήματα που οδηγούν σε παραγωγή κυτταροκινών και ενεργοποίηση Β-λεμφοκυττάρων και μακροφάγων, ενώ επηρεάζει και τη λειτουργία των Foxp3(+) Τ-ρυθμιστικών κυττάρων (T-reg).

Η χορήγηση σε πειραματόζωα με μορφή χολαγγειίτιδας ανάλογης της ΠΧΧ μιας χιμαιρικής πρωτεΐνης (πρωτεΐνη αποτελούμενη από το εξωκυττάριο τμήμα του CTLA-4 συνδεδεμένου με IgG1 ανοσοσφαιρίνη, που δεσμεύεται στα μόρια CD80 και CD86 των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων, με αποτέλεσμα την άμβλυνση της διέγερσης των λεμφοκυττάρων από σήματα συνδιεγερτικών μορίων) μείωσε τη φλεγμονή των χοληφόρων, τα επίπεδα των AMAs στον ορό, τη διήθηση του ήπατος από Τ-λεμφοκύτταρα και τη βλάβη των χοληφόρων.⁷⁷ Βάσει των παραπάνω παρατηρήσεων οργανώθηκε μελέτη φάσης II, χορήγησης της χιμαιρικής πρωτεΐνης CTLA-4-IgG1 (abatacept/Orencia) σε ασθενείς με ΠΧΧ χωρίς ανταπόκριση στο UDCA (μελέτη NCT02078882), για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του φαρμάκου. Τα τελικά αποτελέσματα της μελέτης αναμένονται.

7. ΝΕΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΓΙΑ ΤΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΟΠΑΘΟΥΣ ΧΟΛΙΚΗΣ ΧΟΛΑΓΓΕΙΠΤΙΔΑΣ

Η ποιότητα ζωής των ασθενών με ΠΧΧ συνήθως δεν είναι καλή και για μερικούς είναι πολύ κακή, όχι μόνο λόγω της βαρύτητας της ΠΧΧ αλλά και εξ αιτίας της βαρύτητας των

συμπτωμάτων που συνοδεύουν την ΠΧΧ, όπως το αίσθημα κόπωσης ή και ο κνησμός και το σύνδρομο ξηρότητας. Σημειώτέον ότι η εκδήλωση και η βαρύτητα των συμπτωμάτων σε ασθενείς με ΠΧΧ είναι ανεξάρτητη της εξέλιξης και της βαρύτητας της ΠΧΧ, γεγονός που σημαίνει ότι ασθενείς με ΠΧΧ μπορεί να έχουν συμπτώματα από το αρχικό στάδιο της νόσου. Μάλιστα, μερικές φορές η προσέλευση στον ιατρό για τα συμπτώματα γίνεται αιτία για τη διάγνωση της ΠΧΧ.

Περίπου το 50% των ασθενών με ΠΧΧ παραπονούνται για αίσθημα καταβολής και εύκολης κόπωσης, δηλαδή εκδηλώνουν το επονομαζόμενο σύνδρομο κόπωσης (ΣΚ). Εκδήλωση σοβαρού ΣΚ που επηρεάζει σημαντικά την ποιότητα της ζωής των ασθενών με ΠΧΧ παρατηρείται στο 20% περίπου αυτών, ενώ όπως έχει ήδη αναφερθεί, η βαρύτητα του ΣΚ είναι ανεξάρτητη της βαρύτητας της ΠΧΧ.²⁰

Ειδική θεραπεία για το ΣΚ δεν υπάρχει. Οι συγκεκριμένοι ασθενείς ενδείκνυται να αποφεύγουν την κοινωνική απομόνωση και να ελέγχονται για τυχόν παρουσία άλλου νοσήματος, όπως υποθυρεοειδισμός, αναιμία, σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) τύπου 2, τα οποία και πρέπει να θεραπεύονται άμεσα. Η άσκηση, όσο οι δυνάμεις του ασθενούς με ΠΧΧ και ΣΚ επιτρέπουν, δεν αντενδείκνυται και ίσως είναι επωφελής. Η χορήγηση της μοδαφιλίνης (modafenil) (διεγερτικό του ΚΝΣ) έχει ένδειξη σε ασθενείς με προϋπάρχουσα διάγνωση διαταραχών ύπνου.²⁰ Όπως έχει ήδη αναφερθεί, από το 2015 βρίσκεται σε εξέλιξη μελέτη φάσης II χορήγησης ριτουξιμάμπης, για την αντιμετώπιση του βασανιστικού ΣΚ ασθενών με ΠΧΧ και αναμένονται τα αποτελέσματά της.⁷³

Το δεύτερο συχνό σύμπτωμα των ασθενών με ΠΧΧ είναι ο βασανιστικός κνησμός. Ασθενείς με ΠΧΧ και έντονο κνησμό, χωρίς όμως ηπατική ανεπάρκεια, μπορεί να οδηγηθούν σπάνια ακόμη και σε μεταμόσχευση ήπατος για την αντιμετώπιση του κνησμού. Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός του κνησμού ασθενών με ΠΧΧ και οι πιθανές θεραπευτικές προσεγγίσεις περιγράφονται στην εικόνα 9. Η διαδοχική θεραπευτική προσέγγιση του κνησμού, βάσει της πρότασης της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Μελέτης του Ήπατος (EASL), αναφέρεται στον πίνακα 7.^{20,78} Στον πίνακα 7 και στην εικόνα 9 παρουσιάζονται και δύο νεότερες προσεγγίσεις για τον έντονο κνησμό των ασθενών με ΠΧΧ, που όμως πρέπει να επιβεβαιωθούν από περαιτέρω μελέτες.

Πίνακας 7. Θεραπευτική προσέγγιση του κνησμού ασθενών με πρωτοπαθή χολική χολαγγειίτιδα βάσει κατευθυντήριων οδηγιών της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Μελέτης του Ήπατος (EASL) και νεότερες θεραπευτικές προσεγγίσεις.

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες EASL

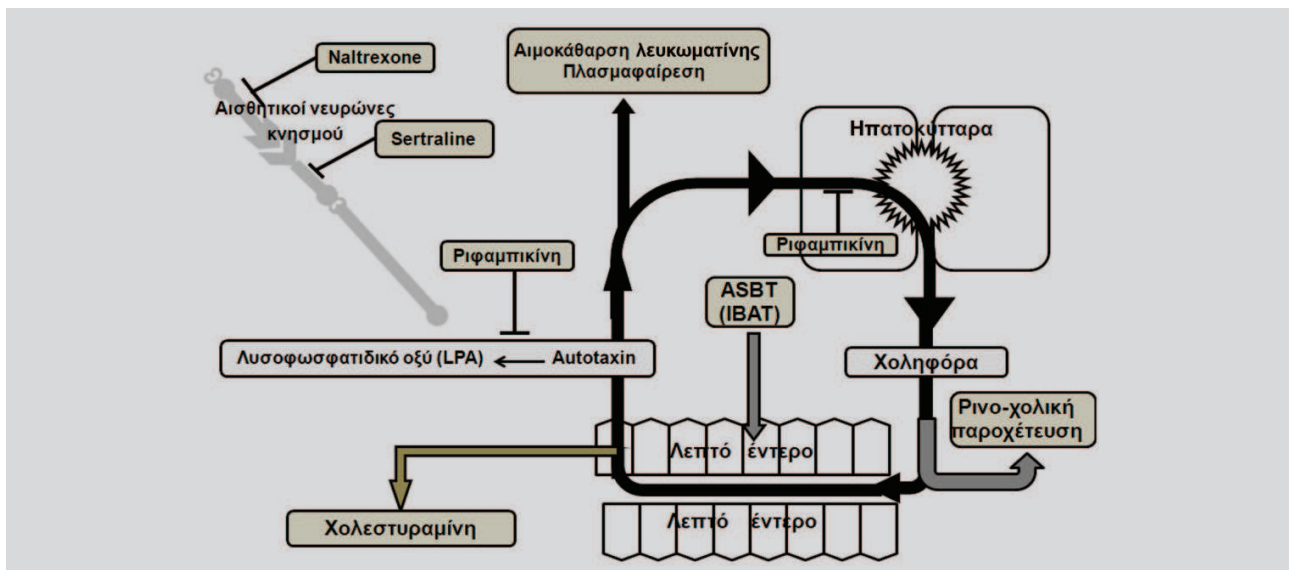
- | | | |
|------------|----------------|--|
| 1η γραμμή: | Cholestyramine | (1–2×4 g/ημέρα, το μέγιστο 16 g/ημέρα) |
| 2η γραμμή: | Rifampicin | (2×150–300 mg/ημέρα) |
| 3η γραμμή: | Naltrexone | (25–50 mg/ημέρα) |
| 4η γραμμή: | Sertraline | (75–100 mg/ημέρα) ή gabapentin |

Μεταμόσχευση ήπατος σε επίμονο και ανεξέλεγκτο κνησμό

Νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις ανθεκτικών περιπτώσεων

ASBT inhibitors (IBAT) [LUM001 (RCT Phase II), GSK2330627 (Phase I/II)]

Ρινο-χολική παροχέτευση (ΡΧΠ)



Εικόνα 9. Απεικόνιση παθοφυσιολογικού μηχανισμού πρόκλησης κνησμού και θεραπευτική προσέλαση αυτού με νεότερες προσεγγίσεις, όπως της ρινο-χολικής παροχέτευσης και της χορήγησης φαρμακευτικών προϊόντων αναστολής της μεταφοράς χολικών οξέων (ΧΟ) από το λεπτό έντερο στην πυλαία κυκλοφορία μέσω της αντλίας νατρίου. ΠΧΧ: Πρωτοπαθής χολική χολαγγειίτιδα, ASBT: Apical sodium-dependent bile acid transporter.

Η πρώτη προσέγγιση αφορά στη δέσμευση και στην αναστολή της δράσης της πρωτεΐνης ASBT (apical sodium-dependent bile acid transporter) ή I-BABP, που παράγεται στον ειλεό του λεπτού εντέρου και συμβάλλει στη μεταφορά ΧΟ από τον αυλό του λεπτού εντέρου στην πυλαία κυκλοφορία, μέσω της οποίας επανέρχονται τα ΧΟ στο ήπαρ. Η φαρμακευτική αναστολή της δράσης της πρωτεΐνης ASBT ενδεχομένως να είναι επωφελής για την ανακούφιση από τον κνησμό των ασθενών με ΠΧΧ και αυτό γιατί τα ΧΟ ενοχοποιούνται άμεσα ή έμμεσα για πρόκληση κνησμού σε ασθενείς με χολόσταση και ειδικότερα με ΠΧΧ.⁷⁹ Μελέτη (A4250) φαρμακευτικής αναστολής της λειτουργίας της πρωτεΐνης ASBT σε ποντίκια με χολοστατικό σύνδρομο λόγω απολίνωσης του χοληδόχου τους πόρου ανέδειξε βελτίωση της χολοστατικής ηπατικής βλάβης και μείωση των επιπέδων των ΧΟ στον ορό των ποντικών.⁸⁰

Ήδη έχουν οργανωθεί δύο πολυκεντρικές, τυχαιοποιημένες, φάσης II μελέτες (NCT01899703/GSK2330672 και NCT01904058/LUM001) αξιολόγησης της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας της χορήγησης ανασταλτών της πρωτεΐνης ASBT σε ασθενείς με ΠΧΧ. Από τα αποτελέσματα των σχετικών μελετών θα εξαρτηθεί η δυνατότητα διάθεσης ενός ακόμη όπλου για την αντιμετώπιση του ενοχλητικού κνησμού των ασθενών με ΠΧΧ.

Η δεύτερη προσέγγιση για την αντιμετώπιση του έντονου κνησμού των ασθενών με ΠΧΧ αφορά στην τοποθέτηση ρινο-χολικού καθετήρα (ΡΧΠ) για την απομάκρυνση ΧΟ από τα χοληφόρα, με αποτέλεσμα ύφεση του κνησμού λόγω μείωσης των επιπέδων των ΧΟ στον ορό των ασθενών.⁸¹ Στη ΡΧΠ τοποθετείται ειδικός ρινογαστρικός καθετήρας και παράλληλα γίνεται γαστροσκόπηση με πλάγιο γαστροσκόπιο, ώστε με τη βοήθειά του να προωθηθεί ο καθετήρας στο χοληφόρο δένδρο για την παροχέτευση των ΧΟ. Ως εκ τούτου, η ΡΧΠ είναι παρεμβατική προσέγγιση, έχει προσωρινό όφελος και θα πρέπει να επαναλαμβάνεται. Η

όλη διαδικασία συχνά έχει ανεπιθύμητες ενέργειες και οι ασθενείς πρέπει πάντα να λαμβάνουν προστασία για το ενδεχόμενο παγκρεατίτιδας, λόγω της διαδικασίας καθετηριασμού των χοληφόρων.

8. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η ΠΧΧ αποτελεί τη συχνότερη χρόνια χολοστατική αυτοάνοση νόσο και συνήθως είναι νόσος των γυναικών, ηλικίας >50 ετών. Η φυσική της ιστορία συχνά καταλήγει σε τελικού σταδίου ηπατική ανεπάρκεια. Βελτιωμένες διαγνωστικές τεχνικές και θεραπευτικές προσεγγίσεις έχουν τροποποιήσει σε έναν βαθμό την κλινική της πορεία.

Όλοι οι ασθενείς πρέπει να αξιολογούνται κατά τη διάγνωση για τη δυναμική της νόσου βάσει ηλικίας, βιοχημικών, ορολογικών και ανοσολογικών δεικτών και κατά τη διάρκεια της θεραπείας για την ανταπόκριση στη θεραπεία πρώτης γραμμής, βάσει κριτηρίων που εκτιμώνται από δείκτες της ηπατικής βιοχημείας ή από άλλα πρότυπα πρόβλεψης ανταπόκρισης στη θεραπεία. Εκτιμάται ότι το 1/3 περίπου των ασθενών με ΠΧΧ δεν ανταποκρίνεται στη θεραπεία πρώτης γραμμής (SOC) με UDCA. Γ' αυτούς, υπάρχει δεύτερης γραμμής φάρμακο, το OCA, που πρόσφατα έχει εγκριθεί τόσο από τον FDA όσο και από τον EMA.

Επίσης, νέα φάρμακα, τα οποία παρεμβαίνουν στη διαχείριση των ΧΟ του ασθενούς ή και στη σηματοδότηση υποδοχέων του πυρήνα των ηπατοκυττάρων του, βρίσκονται στο τελικό στάδιο των κλινικών μελετών.

Η θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών με ΠΧΧ δεν πρέπει να έχει ως στόχο μόνο την αποτροπή εξέλιξης της ΠΧΧ σε τελικό στάδιο ηπατικής ανεπάρκειας, αλλά και την ύφεση πιθανών συμπτωμάτων της νόσου, όπως το σύνδρομο κόπωσης και ο κνησμός, που συχνά επηρεάζουν σοβαρά την ποιότητα ζωής των ασθενών.

ABSTRACT

New forms of treatment for primary biliary cholangitis

G. HATZIS, T. ANDROUTSAKOS, C. VALLILAS, X. KALISPERATI, L. CHATZIS

Department of Pathophysiology, "Laiko" General Hospital of Athens, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2018, 35(6):741–756

Primary biliary cholangitis (PBC), which is the commonest autoimmune cholestatic liver disease in adults, may lead to increasingly severe ductopenia and liver fibrosis. The cause of PBC is unknown, but a genetic predisposition in synergy with an environmental factor(s) is probably implicated. Biochemical criteria for expected non-response to treatment with ursodeoxycholic acid (UDCA), after 6 to 24 months, have been proposed in the last decade and the value of prognostic indicators in PBC has been assessed, including the patient's age, blood levels of bilirubin, albu-

min and alkaline phosphatase, and platelet count (Globe score). Despite better understanding of prognostic indicators and the response criteria to UDCA therapy in PBC, upward trends are being noted in the mortality rate and the need for liver transplantation. Patients who fail to achieve a satisfactory biochemical response to UDCA, who constitute about one third, are in need of second line therapies, either alone or in combination with UDCA, because this population shows a distinct risk of progression to cirrhosis and the complications of end-stage liver disease, including liver failure, portal hypertension, and hepatocellular carcinoma. A currently licensed, second-line therapeutic agent for PBC is obeticholic acid (OCA), which has been approved by EMA and FDA. Other novel therapies under development aim not only at preventing the onset of end-stage liver disease, but also at ameliorating the symptoms of PBC.

Key words: Antimitochondrial antibodies, Farnesoid X receptor, Fibroblast growth factor-19, Obeticholic acid, Peroxisome proliferator-activated receptor alpha, Primary biliary cholangitis, Ursodeoxycholic acid

Βιβλιογραφία

1. BEUERS U, GERSHWIN ME, GISH RG, INVERNIZZI P, JONES DE, LINDOR K ET AL. Changing nomenclature for PBC: From “cirrhosis” to “cholangitis”. *Hepatology* 2015, 62:1620–1622
2. HIRSCHFIELD GM, GERSHWIN ME. The immunobiology and pathophysiology of primary biliary cirrhosis. *Annu Rev Pathol* 2013, 8:303–330
3. TRIVEDI PJ, LAMMERS WJ, VAN BUUREN HR, PARÉS A, FLOREANI A, JANSSEN HL ET AL. Stratification of hepatocellular carcinoma risk in primary biliary cirrhosis: A multicentre international study. *Gut* 2016, 65:321–329
4. BIANCHI I, CARBONE M, LLEO A, INVERNIZZI P. Genetics and epigenetics of primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2014, 34:255–264
5. JURAN BD, LAZARIDIS KN. Environmental factors in primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2014, 34:265–272
6. JEPSEN P, GRØNBÆKI, VILSTRUP H. Worldwide incidence of autoimmune liver disease. *Dig Dis* 2015, 33(Suppl 2):2–12
7. LLEO A, JEPSEN P, MORENGHI E, CARBONE M, MORONI L, BATTEZZATI PM ET AL. Evolving trends in female to male incidence and male mortality of primary biliary cholangitis. *Sci Rep* 2016, 6:25906
8. CARBONE M, MELLIS GF, PELLIS G, DAWWAS MF, NEWTON JL, HENEGHAN MA ET AL. Sex and age are determinants of the clinical phenotype of primary biliary cirrhosis and response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology* 2013, 144:560–569.e7
9. BOONSTRA K, KUNST AE, STADHOUDERS PH, TUYNMAN HA, POEN AC, VAN NIEUWKERK KM ET AL. Rising incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis: A large population-based study. *Liver Int* 2014, 34:e31–e38
10. GRIFFITHS L, DYSON JK, JONES DE. The new epidemiology of primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2014, 34:318–328
11. DAHLGVIK G, GAOUAR F, CARRAT F, MEURISSE S, CHAZOUILLÈRES O, POUPON R ET AL. Large-scale characterization study of patients with antimitochondrial antibodies but nonestablished primary biliary cholangitis. *Hepatology* 2017, 65:152–163
12. BEUERS U, TRAUNER M, JANSEN P, POUPON R. New paradigms in the treatment of hepatic cholestasis: From UDCA to FXR, PXR and beyond. *J Hepatol* 2015, 62(Suppl 1):S25–S37
13. TRAUNER M, FUCHS CD, HALILBASIC E, PAUMGARTNER G. New therapeutic concepts in bile acid transport and signaling for management of cholestasis. *Hepatology* 2017, 65:1393–1404
14. BEUERS U, HOHENESTER S, de BUY WENNIGER LJ, KREMER AE, JANSEN PL, ELFERINK RP. The biliary HCO₃⁻ umbrella: A unifying hypothesis on pathogenetic and therapeutic aspect of fibrosing cholangiopathies. *Hepatology* 2010, 52:1489–1496
15. JANSEN PL, GHALLAB A, VARTAK N, REIF R, SCHAAP FG, HAMPE J ET AL. The ascending pathophysiology of cholestatic liver disease. *Hepatology* 2017, 65:722–738
16. TRIVEDI PJ, HIRSCHFIELD GM. Review article: Overlap syndromes and autoimmune liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2012, 36:517–533
17. TRIVEDI PJ, CORPECHOT C, PARES A, HIRSCHFIELD GM. Risk stratification in autoimmune cholestatic liver diseases: Opportunities for clinicians and trialists. *Hepatology* 2016, 63:644–659
18. DYSON JK, WILKINSON N, JOPSON L, MELLIS G, BATHGATE A, HENEGHAN MA ET AL. The inter-relationship of symptom severity and quality of life in 2055 patients with primary biliary cholangitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2016, 44:1039–1050
19. LINDOR KD, GERSHWIN ME, POUPON R, KAPLAN M, BERGASA NV, HEATHCOTE EJ ET AL. Primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2009, 50:291–308
20. EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER. EASL clinical practice guidelines. The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol* 2017, 67:145–172
21. CORPECHOT C, CARRAT F, BONNAND AM, POUPON R, POUPON R. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on liver fibrosis progression in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2000, 32:1196–1199
22. POUPON R, LINDOR KD, CAUCH-DUDEK K, DICKSON ER, POUPON R, HEATHCOTE EJ. Combined analysis of randomized controlled trials of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1997, 113:884–890
23. COMBES B, CARITHERS RL Jr, MADDREY WC, LIN D, McDONALD MF, WHEELER DE ET AL. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1995, 22:759–766
24. LAZARIDIS KN, GORES GJ, LINDOR KD. Ursodeoxycholic acid “mechanisms of action and clinical use in hepatobiliary disorders”. *J Hepatol* 2001, 35:134–146
25. RUDIC JS, POROPAT G, KRSTIC MN, BJELAKOVIC G, GLUUD C. Urso-

- deoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, 12:CD000551
26. LAMMERS WJ, VAN BUUREN HR, HIRSCHFIELD GM, JANSSEN HL, INVERNIZZI P, MASON AL ET AL. Levels of alkaline phosphatase and bilirubin are surrogate end points of outcomes of patients with primary biliary cirrhosis: An international follow-up study. *Gastroenterology* 2014, 147:1338–1349.e5
 27. LAMMERS WJ, HIRSCHFIELD GM, CORPECHOT C, NEVENS F, LINDOR KD, JANSSEN HL ET AL. Development and validation of a scoring system to predict outcomes of patients with primary biliary cirrhosis receiving ursodeoxycholic acid therapy. *Gastroenterology* 2015, 149:1804–1812.e4
 28. CORPECHOT C, CARRAT F, POUJOL-ROBERT A, GAOUAR F, WENDUM D, CHAZOUILLÈRES O ET AL. Noninvasive elastography-based assessment of liver fibrosis progression and prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2012, 56:198–208
 29. SHI J, WU C, LIN Y, CHEN YX, ZHU L, XIE WF. Long-term effects of mid-dose ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2006, 101:1529–1538
 30. BEUERS U, GERSHWIN ME, GISH RG, INVERNIZZI P, JONES DEJ, LINDOR K ET AL. Changing nomenclature for PBC: From “cirrhosis” to “cholangitis”. *J Hepatol* 2015, 63:1285–1287
 31. POUPON R, LINDOR KD, PARÉS A, CHAZOUILLÈRES O, POUPON R, HEATHCOTE EJ. Combined analysis of the effects of treatment with ursodeoxycholic acid on histologic progression in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2003, 39:12–16
 32. FLOREANI A, CAROLI D, VARIOLA A, RIZZOTTO ER, ANTONIAZZI S, CHIRARAMONTE M ET AL. A 35-year follow-up of a large cohort of patients with primary biliary cirrhosis seen at a single centre. *Liver Int* 2011, 31:361–368
 33. LEUSCHNER M, DIETRICH CF, YOU T, SEIDL C, RAEDLE J, HERRMANN G ET AL. Characterisation of patients with primary biliary cirrhosis responding to long term ursodeoxycholic acid treatment. *Gut* 2000, 46:121–126
 34. KUIPER EM, HANSEN BE, DE VRIES RA, DEN OUDEN-MULLER JW, VAN DITZHUIJSEN TJ, HAAGSMA EB ET AL. Improved prognosis of patients with primary biliary cirrhosis that have a biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology* 2009, 136:1281–1287
 35. PARÉS A, CABALLERÍA L, RODÉS J. Excellent long-term survival in patients with primary biliary cirrhosis and biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology* 2006, 130:715–720
 36. GOODWIN B, JONES SA, PRICE RR, WATSON MA, MCKEE DD, MOORE LB ET AL. A regulatory cascade of the nuclear receptors FXR, SHP-1, and LRH-1 represses bile acid biosynthesis. *Mol Cell* 2000, 6:517–526
 37. HUANG L, ZHAO A, LEW JL, ZHANG T, HRYWNA Y, THOMPSON JR ET AL. Farnesoid X receptor activates transcription of the phospholipid pump MDR3. *J Biol Chem* 2003, 278:51085–51090
 38. ANANTHANARAYANAN M, BALASUBRAMANIAN N, MAKISHIMA M, MANGELSDORF DJ, SUCHY FJ. Human bile salt export pump promoter is transactivated by the farnesoid X receptor/bile acid receptor. *J Biol Chem* 2001, 276:28857–28865
 39. DENSON LA, STURM E, ECHEVARRIA W, ZIMMERMAN TL, MAKISHIMA M, MANGELSDORF DJ ET AL. The orphan nuclear receptor, shp, mediates bile acid-induced inhibition of the rat bile acid transporter, ntcp. *Gastroenterology* 2001, 121:140–147
 40. GADALETA RM, VAN ERPECUM KJ, OLDENBURG B, WILLEMSEN EC, RENOOIJ W, MURZILLI S ET AL. Farnesoid X receptor activation inhibits inflammation and preserves the intestinal barrier in inflammatory bowel disease. *Gut* 2011, 60:463–472
 41. FIORUCCI S, CIPRIANI S, BALDELLI F, MENCARELLI A. Bile acid-activated receptors in the treatment of dyslipidemia and related disorders. *Prog Lipid Res* 2010, 49:171–185
 42. NEUSCHWANDER-TETRI BA. Farnesoid X receptor agonists: What they are and how they might be used in treating liver disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2012, 14:55–62
 43. HIRSCHFIELD GM, MASON A, LUKETIC V, LINDOR K, GORDON SC, MAYO M ET AL. Efficacy of obeticholic acid in patients with primary biliary cirrhosis and inadequate response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology* 2015, 148:751–761.e8
 44. NEVENS F, ANDREONE P, MAZZELLA G, STRASSER SI, BOWLUS C, INVERNIZZI P ET AL. A placebo-controlled trial of obeticholic acid in primary biliary cholangitis. *N Engl J Med* 2016, 375:631–643
 45. LUO J, KO B, ELLIOTT M, ZHOU M, LINDHOUT DA, PHUNG V ET AL. A nontumorigenic variant of FGF19 treats cholestatic liver diseases. *Sci Transl Med* 2014, 6:247ra100
 46. ZHOU M, LEARNED RM, ROSSI SJ, DePAOLI AM, TIAN H, LING L. Engineered fibroblast growth factor 19 reduces liver injury and resolves sclerosing cholangitis in Mdr2-deficient mice. *Hepatology* 2016, 63:914–929
 47. MAYO MJ, WIGG AJ, ROBERTS SK, ARNOLD H, HASSANEINTI, LEGGETT BA ET AL. NGM282, a novel variant of FGF-19, demonstrates biologic activity in primary biliary cirrhosis patients with an incomplete response to ursodeoxycholic acid: Results of a phase 2 multicenter, randomized, double blinded, placebo controlled trial: 106. *Hepatology* 2015, 62(Suppl 1):263A–264A
 48. GHONEM NS, ASSIS DN, BOYER JL. Fibrates and cholestasis. *Hepatology* 2015, 62:635–643
 49. HONDA A, IKEGAMI T, NAKAMUTA M, MIYAZAKI T, IWAMOTO J, HIRAYAMA T ET AL. Anticholestatic effects of bezafibrate in patients with primary biliary cirrhosis treated with ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 2013, 57:1931–1941
 50. YIN Q, LI J, XIA Y, ZHANG R, WANG J, LU W ET AL. Systematic review and meta-analysis: Bezafibrate in patients with primary biliary cirrhosis. *Drug Des Devel Ther* 2015, 9:5407–5419
 51. TANAKA A, HIROHARA J, NAKANUMA Y, TSUBOUCHI H, TAKIKAWA H. Biochemical responses to bezafibrate improve long-term outcome in asymptomatic patients with primary biliary cirrhosis refractory to UDCA. *J Gastroenterol* 2015, 50:675–682
 52. HOSONUMA K, SATO K, YAMAZAKI Y, YANAGISAWA M, HASHIZUME H, HORIGUCHI N ET AL. A prospective randomized controlled study of long-term combination therapy using ursodeoxycholic acid and bezafibrate in patients with primary biliary cirrhosis and dyslipidemia. *Am J Gastroenterol* 2015, 110:423–431
 53. GRIGORIAN AY, MARDINI HE, CORPECHOT C, POUPON R, LEVY C. Fenofibrate is effective adjunctive therapy in the treatment of primary biliary cirrhosis: A meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2015, 39:296–306
 54. HEGADE VS, KHANNA A, WALKER LJ, WONG LL, DYSON JK, JONES DEJ. Long-term fenofibrate treatment in primary biliary cholangitis improves biochemistry but not the UK-PBC risk score. *Dig*

- Dis Sci* 2016, 61:3037–3044
55. KAR SP, SELDIN MF, CHEN W, LU E, HIRSCHFIELD GM, INVERNIZZI P ET AL. Pathway-based analysis of primary biliary cirrhosis genome-wide association studies. *Genes Immun* 2013, 14:179–186
 56. KITA H, MATSUMURA S, HE XS, ANSARI AA, LIAN ZX, VAN DE WATER J ET AL. Quantitative and functional analysis of PDC-E2-specific autoreactive cytotoxic T lymphocytes in primary biliary cirrhosis. *J Clin Invest* 2002, 109:1231–1240
 57. LLEO A, BOWLUS CL, YANG GX, INVERNIZZI P, PODDA M, VAN DE WATER J ET AL. Biliary apoptoses and anti-mitochondrial antibodies activate innate immune responses in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2010, 52:987–998
 58. GERSHWIN ME, ANSARI AA, MACKAY IR, NAKANUMA Y, NISHIO A, ROWLEY MJ ET AL. Primary biliary cirrhosis: An orchestrated immune response against epithelial cells. *Immunol Rev* 2000, 174:210–225
 59. LLEO A, GERSHWIN ME, MANTOVANI A, INVERNIZZI P. Towards common denominators in primary biliary cirrhosis: The role of IL-12. *J Hepatol* 2012, 56:731–733
 60. LIU X, INVERNIZZI P, LU Y, KOSOY R, LU Y, BIANCHI I ET AL. Genome-wide meta-analyses identify three loci associated with primary biliary cirrhosis. *Nat Genet* 2010, 42:658–660
 61. HIRSCHFIELD GM, GERSHWIN ME, STRAUSS R, MAYO MJ, LEVY C, ZOU B ET AL. Ustekinumab for patients with primary biliary cholangitis who have an inadequate response to ursodeoxycholic acid: A proof-of-concept study. *Hepatology* 2016, 64:189–199
 62. LAN RY, SALUNGA TL, TSUNEYAMA K, LIAN ZX, YANG GX, HSU W ET AL. Hepatic IL-17 responses in human and murine primary biliary cirrhosis. *J Autoimmun* 2009, 32:43–51
 63. YANG CY, MA X, TSUNEYAMA K, HUANG S, TAKAHASHI T, CHALASANI NP ET AL. IL-12/Th1 and IL-23/Th17 biliary microenvironment in primary biliary cirrhosis: Implications for therapy. *Hepatology* 2014, 59:1944–1953
 64. LLEO A, LIAO J, INVERNIZZI P, ZHAO M, BERNUZZI F, MA L ET AL. Immunoglobulin M levels inversely correlate with CD40 ligand promoter methylation in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2012, 55:153–160
 65. GOULES A, TZIOUFAS AG, MANOUSAKIS MN, KIROU KA, CROW MK, ROUTSIAS JG. Elevated levels of soluble CD40 ligand (sCD40L) in serum of patients with systemic autoimmune diseases. *J Autoimmun* 2006, 26:165–171
 66. AFFOPRD SC, AHMED-CHOUDHURY J, RANDHAWA S, RUSSELL C, YUSTER J, CROSBY HA ET AL. CD40 activation-induced, Fas-dependent apoptosis and NF- κ B/AP-1 signaling in human intrahepatic biliary epithelial cells. *FASEB J* 2001, 15:2345–2354
 67. TANAKA H, YANG GX, IWAKOSHI N, KNECHTLE SJ, KAWATA K, TSUNEYAMA K ET AL. Anti-CD40 ligand monoclonal antibody delays the progression of murine autoimmune cholangitis. *Clin Exp Immunol* 2013, 174:364–371
 68. INVERNIZZI P, CROSIGNANI A, BATTEZZATI PM, COVINI G, DEVALLE G, LARGHI A ET AL. Comparison of the clinical features and clinical course of antimitochondrial antibody-positive and -negative primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1997, 25:1090–1095
 69. KAPLAN MM, GERSHWIN ME. Primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 2005, 353:1261–1273
 70. MYERS RP, SWAIN MG, LEE SS, SHAHEEN AA, BURAK KW. B-cell depletion with rituximab in patients with primary biliary cirrhosis refractory to ursodeoxycholic acid. *Am J Gastroenterol* 2013, 108:933–941
 71. DHIRAPONG A, LLEO A, YANG GX, TSUNEYAMA K, DUNN R, KEHRY M ET AL. B cell depletion therapy exacerbates murine primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2011, 53:527–535
 72. MORITOKI Y, LIAN ZX, LINDOR K, TUSCANO J, TSUNEYAMA K, ZHANG W ET AL. B-cell depletion with anti-CD20 ameliorates autoimmune cholangitis but exacerbates colitis in transforming growth factor-beta receptor II dominant negative mice. *Hepatology* 2009, 50:1893–1903
 73. JOPSON L, NEWTON JL, PALMER J, FLOUDAS A, ISAACS J, QIAN J ET AL. RITPBC: B-cell depleting therapy (rituximab) as a treatment for fatigue in primary biliary cirrhosis: Study protocol for a randomised controlled trial. *BMJ Open* 2015, 5:e007985
 74. ZHANG X, SHEN J, MAN K, CHU ES, YAU TO, SUNG JC ET AL. CXCL10 plays a key role as an inflammatory mediator and a non-invasive biomarker of non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2014, 61:1365–1375
 75. BORCHERS AT, SHIMODA S, BOWLUS C, KEEN CL, GERSHWIN ME. Lymphocyte recruitment and homing to the liver in primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. *Semin Immunopathol* 2009, 31:309–322
 76. CHUANG YH, LIAN ZX, CHENG CM, LAN RY, YANG GX, MORITOKI Y ET AL. Increased levels of chemokine receptor CXCR3 and chemokines IP-10 and MIG in patients with primary biliary cirrhosis and their first degree relatives. *J Autoimmun* 2005, 25:126–132
 77. DHIRAPONG A, YANG GX, NADLER S, ZHANG W, TSUNEYAMA K, LEUNG P ET AL. Therapeutic effect of cytotoxic T lymphocyte antigen 4/immunoglobulin on a murine model of primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2013, 57:708–715
 78. EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER. EASL clinical practice guidelines: Management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009, 51:237–267
 79. LANZINI A, DE TAVONATTI M, PANAROTTO B, SCALIA S, MORA A, BENINI F ET AL. Intestinal absorption of the bile acid analogue ⁷⁵Se-homocholic acid-taurine is increased in primary biliary cirrhosis, and reverts to normal during ursodeoxycholic acid administration. *Gut* 2003, 52:1371–1375
 80. BAGHDASARYAN A, JHA P, MÜLLER M, AUER N, DEUTSCHMANN A, ZÖHRER C ET AL. O135 inhibition of intestinal bile acid absorption by ASBT inhibitor A₄₂₅₀ protects against bile acid-mediated cholestatic liver injury in mice. *J Hepatol* 2014, 60(Suppl 1):S57
 81. HEGADE VS, KRAWCZYK M, KREMER AE, KUCZKA J, GAOUAR F, KUIPER EM ET AL. The safety and efficacy of nasobiliary drainage in the treatment of refractory cholestatic pruritus: A multicentre European study. *Aliment Pharmacol Ther* 2016, 43:294–302
- Corresponding author:*
- G. Hatzis, Department of Pathophysiology, “Laiko” General Hospital, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, 75 Mikras Asias street, 115 27 Athens, Greece
e-mail: grhatzis@med.uoa.gr