

Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicenter, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study.

Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP *et al.* The Lancet, In Press, Available online 20 November 2015.

Η μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (ΜΑΣΗ) αποτελεί σήμερα την συχνότερη μορφή χρόνιας ηπατοπάθειας στο δυτικό κόσμο και ολόένα αυξανόμενη ένδειξη για μεταμόσχευση ήπατος. Ωστόσο, η ΜΑΣΗ παραμένει έως σήμερα νόσος χωρίς καμία εγκεκριμένη φαρμακευτική θεραπεία. Η λιραγλουτίδη είναι αντιδιαβητικό φάρμακο, ανάλογο του glucagon-like peptide-1 (GLP-1), που προκαλεί την έκκριση ινσουλίνης και καταστέλλει την απρόσφορα υψηλή έκκριση γλυκαγόνης, ενώ συγχρόνως περιορίζει την όρεξη και επιβραδύνει την γαστρική κένωση.

Στην υπό δημοσίευση φάσης 2, διπλή-τυφλή και ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο (ΕΦ) μελέτη **LEAN** (Liraglutide Efficacy and Action in NASH, ClinicalTrials.gov number NCT01237119) οι Armstrong και συν. αξιολόγησαν την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της λιραγλουτίδης σε υπέρβαρους ασθενείς με ΜΑΣΗ. Συμπεριελήφθησαν συνολικά 52 υπέρβαροι ασθενείς (18-71 ετών, 31 άντρες) με ιστολογικά τεκμηριωμένη ΜΑΣΗ από 4 Βρετανικά κέντρα οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν (1:1) σε θεραπεία με άπαξ ημερησίως υποδόρια λιραγλουτίδη (δόση έναρξης 0.6 mg με προοδευτική αύξηση 0.6mg/εβδομάδα έως την επιθυμητή δόση των 1.8 mg/ημέρα) ή ΕΦ για συνολικά 48 εβδομάδες. Πρωτεύων καταληκτικό σημείο ήταν η ιστολογική υποστροφή της ΜΑΣΗ με εξαφάνιση της αεροσφαιροειδούς διόγκωσης (ballooning) των ηπατοκυττάρων χωρίς επιδείνωση της ηπατικής ίνωσης στο τέλος των 48 εβδομάδων θεραπείας.

Στην τελική κατά πρόθεση θεραπείας ανάλυση (n=45), 9/23 ασθενείς (39%) στην ομάδα της λιραγλουτίδης επέδειξαν ιστολογική βελτίωση σύμφωνα με το πρωτεύων καταληκτικό σημείο της μελέτης, έναντι 2/22 (9%) στην ομάδα του ΕΦ [relative risk 4.3 (95% CI 1.0–17.7), p=0.019]. Μολονότι δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην μέση μεταβολή του βαθμού ίνωσης κατά Kleiner, η επιδείνωση του σταδίου ίνωσης ήταν λιγότερο συχνή σε ασθενείς που έλαβαν λιραγλουτίδη (9% vs 36%, relative risk 0.2 (0.1–1.0), p=0.04). Επιπρόσθετα η χορήγηση λιραγλουτίδης συνδυάστηκε με σημαντική βελτίωση σε βιοχημικές και μεταβολικές παραμέτρους (γλυκόζη ορού, γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, γ-GT, HDL) καθώς και με σημαντική απώλεια βάρους (κατά μέσο όρο 5Kg). Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές ως προς το είδος και την συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών μεταξύ των δύο ομάδων με εξαίρεση τις γαστρεντερικές διαταραχές που ήταν σημαντικά συχνότερες στην ομάδα της λιραγλουτίδης [81%, συχνότερα ναυτία (46%), διάρροια (38%), κοιλιακό άλγος (31%)] έναντι του ΕΦ (65%).

Συμπερασματικά, η υποδόρια χορήγηση λιραγλουτίδης για 1 έτος φαίνεται να αποτελεί ασφαλή και καλώς ανεκτή θεραπευτική επιλογή που οδηγεί σε ιστολογική υποστροφή της ΜΑΣΗ σε σημαντικό ποσοστό ασθενών. Κρίνεται συνεπώς σκόπιμη η αξιολόγηση της θεραπείας με λιραγλουτίδη σε μεγαλύτερης κλίμακας μελέτες.

[http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(15\)00803-X/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(15)00803-X/abstract)

Επιμέλεια: Β. Παπαστεργίου