

A placebo-controlled trial of bezafibrate in primary biliary cholangitis.

Corpechot C, Chazouillères O, Rousseau A, et al.

N Engl J Med 2018;378: 2171-81.

Η πρωτοπαθής χολική χολαγγειίτιδα (PBC) είναι σπάνια νόσος με βραδεία εξέλιξη, γεγονός που δυσχεραίνει τη διενέργεια των προοπτικών κλινικών μελετών με μεγάλο αριθμό συμμετεχόντων. Τα τελευταία 20 χρόνια το αρκτοδεοξυχολικό οξύ (UDCA) αποτελεί τη θεραπεία της PBC, όμως περίπου 40% των ασθενών δεν παρουσιάζουν πλήρη ύφεση και κινδυνεύουν από την πρόοδο και τις επιπλοκές της νόσου. Οι φμπράτες, αγωνιστές των υποδοχέων πολλαπλασιασμού των υπεροξεισωματίων (PPARs) ανέδειξαν ευνοϊκά αποτελέσματα σε συνδυασμό με UDCA σε ασθενείς με PBC, χάρη στις αντιφλεγμονώδεις και χολεκκριτικές δράσεις τους.

Η παρούσα προοπτική, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, πολυκεντρική μελέτη από τη Γαλλία (BEZURSO) εξετάζει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της bezafibrate σε συνδυασμό με UDCA στην επίτευξη της πλήρους βιοχημικής ανταπόκριση, οριζόμενη ως φυσιολογικά επίπεδα χολερυθρίνης, ALP, αμινοτρανσφερασών και λευκωματίνης ορού, καθώς και φυσιολογικός δείκτης προθρομβίνης, σε ασθενείς με PBC και μη επαρκή ανταπόκριση σε UDCA, σύμφωνα με κριτήρια Paris II. Συνολικά 100 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε UDCA + bezafibrate 400 mg/ημέρα (n=50), είτε UDCA + placebo (n=50) για 24 μήνες. Από τη μελέτη αποκλείστηκαν άτομα με επίπεδα ολικής χολερυθρίνης > 3 mg/dl και με στοιχεία αυτοάνοσης ηπατίτιδας.

Πλήρη βιοχημική ύφεση πέτυχαν το 31% των ασθενών στην ομάδα Bezafibrate+UDCA και 0% της ομάδος UDCA+εικονικό φάρμακο (διαφορά 31% ποσοστιαίων μονάδων, 95% CI 10-50; p<0,001). Τα ποσοστά πλήρους βιοχημικής ανταπόκρισης στην ομάδα bezafibrate αυξανόταν προοδευτικά μέχρι το 15ο μήνα της αγωγής και εν συνεχεία παρέμειναν σταθερά σε 30-35%. Τα επίπεδα της ALP ομαλοποιήθηκαν στο 67% των ασθενών υπό συνδυασμένη αγωγή, σε αντίθεση με 2% υπό μονοθεραπεία με UDCA. Η παρουσία πυλαία υπέρτασης και τα επίπεδα της ALP > 2.5 φορές της ΑΦΤ αποτελούσαν ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες μη ανταπόκρισης στη θεραπεία. Η ολική χολερυθρίνη ελαττώθηκε κατά 14% στην ομάδα της bezafibrate και αυξήθηκε κατά 18% στην ομάδα placebo. Οι μη επεμβατικές μέθοδοι προσδιορισμού ηπατικής ίνωσης ανέδειξαν βελτίωση σε ασθενείς που έλαβαν bezafibrate: ηπατική ακαμψία (Liver stiffness), διαφορά -36%, 95% CI από -64% έως -8%, όπως και του Ενισχυμένου Δείκτη της Ηπατικής Ίνωσης (Enhanced Liver Fibrosis Score), διαφορά -4% ποσοστιαίων μονάδων; 95% CI από -8% έως -1%. Βελτίωση παρατηρήθηκε και όσον αφορά την ένταση του κνησμού (αναφερόμενη ελάττωση -95%, 95% CI από -241% έως -50%), καθώς και την κόπωση (-28%, 95% CI από -47% έως -8%).

Ιστολογικά δεδομένα στην αρχή και στο τέλος της μελέτης ήταν διαθέσιμα για 28 ασθενείς. Σε αυτούς οι αλλαγές του σταδίου της ίνωσης και του βαθμού της φλεγμονής δεν ήταν στατιστικά σημαντικές.

Δύο ασθενείς σε κάθε ομάδα παρουσίασαν επιπλοκές σχετιζόμενες με το τελικό στάδιο της ηπατικής νόσου. Επίπεδα της κρεατινίνης αίματος αυξήθηκαν κατά 5% και ελαττώθηκαν κατά 3%, ενώ η συχνότητα της μυαλγίας ήταν 20% και 10% στην ομάδα bezafibrate και στην ομάδα εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα. Κανένας από τους κίρρωτικούς ασθενείς της ομάδος συνδυασμένης θεραπείας δεν παρουσίασε αύξηση της χολερυθρίνης.

Βάσει ανωτέρων αποτελεσμάτων οι ερευνητές προτείνουν προσθήκη της bezafibrate ως θεραπεία δεύτερης γραμμής σε ασθενείς με PBC, οι οποίοι δεν πετυχαίνουν την πλήρη βιοχημική ανταπόκριση σε μονοθεραπεία με UDCA.

Σχόλια.

Η παρούσα εργασία υποστηρίζει τη χρήση bezafibrate ως θεραπεία δεύτερης γραμμής σε ασθενείς με PBC, μη επαρκώς ελεγχόμενη με UDCA. Επιπλέον, αποδεικνύεται το όφελος της bezafibrate για την ανακούφιση από το κνησμό και βελτίωση της κόπωσης, παρόλο που οι παράμετροι αυτές δεν αποτελούσαν τον πρωτεύοντα στόχο της μελέτης. Ο σχετικά μικρός αριθμός των ασθενών και η βραχεία διάρκεια δεν επιτρέπουν την εκτίμηση της επίδρασης της θεραπείας σε έκβαση-επιπλοκές όπως μεταμόσχευση ήπατος και θνητότητα, καθώς για την εκτίμηση αυτών των παραμέτρων χρειάζονται μελέτες με μεγαλύτερο αριθμό ασθενών και μακρύτερη περίοδο παρακολούθησης.

Πηγή: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1714519>

Επιμέλεια κειμένου:

Έλενα Βεζαλή

Παθολόγος-Ηπατολόγος

ΔΘΚΑ «Υγεία»