

Safety of two different doses of simvastatin plus rifaximin in decompensated cirrhosis (LIVERHOPE-SAFETY): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial.

Pose E, Napoleone L, Amin A, Campion D, Jimenez C, Piano S, Roux O, Uschner FE, de Wit K, Zaccherini G, Alessandria C, Angeli P, Bernardi M, Beuers U, Caraceni P, Durand F, Mookerjee RP, Trebicka J, Vargas V, Andrade RJ, Carol M, Pich J, Ferrero J, Domenech G, Llopis M, Torres F, Kamath PS, Abraldes JG, Solà E, Ginès P.

Lancet Gastroenterol Hepatol. 2019 Oct 10.

Περίληψη:

Εισαγωγή: Η χρήση στατινών έχει ευεργετικές δράσεις στην ενδοηπατική κυκλοφορία και μειώνει την πίεση στην πυλαία κυκλοφορία. Η ριφαξιμίνη από την άλλη πλευρά τροποποιεί το μικροβίωμα και προλαμβάνει τη βακτηριακή αλλόθεση σε ασθενείς με κίρρωση. Επομένως, ο συνδυασμός αυτός πιθανόν να ωφελεί ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση. Εξετάσαμε την ασφάλεια δύο διαφορετικών δόσεων σιμβαστατίνης σε συνδυασμό με ριφαξιμίνη σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση.

Μέθοδοι: Πρόκειται για μία διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη, placebo-controlled, φάσης 2 μελέτη σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση και μετρίου προς σοβαρού βαθμού ηπατική ανεπάρκεια από εννέα πανεπιστημιακά νοσοκομεία σε έξι ευρωπαϊκές χώρες (Ιταλία, Γαλλία, Ολλανδία, Γερμανία, Ηνωμένο Βασίλειο και Ισπανία). Ασθενείς άνω των 18 ετών, Child-Pugh B ή C συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν είτε σιμβαστατίνη 40mg/ημ. και ριφαξιμίνη 1200mg/ημ. είτε σιμβαστατίνη 20 mg/ημ. και ριφαξιμίνη 1200mg/ημ. ή placebo και από τις δύο ουσίες για 12 εβδομάδες. Πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν η ανάπτυξη τοξικότητας στον ηπατικό ή μυϊκό ιστό, που ορίστηκε ως αλλαγές στις τρανσαμινάσες, στην αλκαλική φωσφατάση και την κρεατινική κινάση.

Αποτελέσματα: Η περίοδος ένταξης ασθενών στη μελέτη ήταν μεταξύ 28 Ιουλίου 2017 και 2 Ιανουαρίου 2018. 50 ασθενείς συνολικά τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν σιμβαστατίνη 40 mg/ημ. και ριφαξιμίνη 1200 mg/ημ.(n=18), σιμβαστατίνη 20 mg/ημ. και ριφαξιμίνη 1200 mg/ημ.(n=16), ή placebo και από τις δύο ουσίες (n=16). Έξι ασθενείς (δύο από κάθε γκρουπ) αποκλείστηκαν. Επομένως, η τελική ανάλυση περιέλαβε 44 ασθενείς (16 στην ομάδα σιμβαστατίνης 40 mg/ημ. και ριφαξιμίνης 1200 mg/ημ., 14 στην ομάδα σιμβαστατίνης 20 mg/ημ. και ριφαξιμίνης 1200 mg/ημ. και 14 στην ομάδα placebo.) Έπειτα από την ανάλυση ασφάλειας όταν οι πρώτοι δέκα ασθενείς συμπλήρωσαν την αγωγή, αυτή σταμάτησε

πρώιμα για την ομάδα που λάμβανε σιμβαστατίνη 40 mg/ημ έπειτα από σύσταση του συμβουλίου παρακολούθησης ασφάλειας. Οι ασθενείς αυτοί παρουσίασαν σημαντική αύξηση στις τρανσαμινάσες συγκριτικά με την ομάδα placebo (μέση διαφορά μεταξύ των ομάδων στο τέλος της θεραπείας για την AST ήταν 130 IU/L [95% CI 54 σε 205; $p=0.0009$] και για την ALT 61 IU/L [22 σε 100; $p=0.0025$]. Την ίδια στιγμή δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στις τρανσαμινάσες τη 12^η εβδομάδα μεταξύ της ομάδας υπό 20mg σιμβαστατίνης και της ομάδας placebo. (για την AST -14 IU/L [-91 σε 64; $p=0.728$] και για την ALT -8 IU/L [-49 σε 33; $p=0.698$]). Επίσης, διαφορές δεν παρατηρήθηκαν ούτε στην αλκαλική φωσφατάση μεταξύ της ομάδας υπό σιμβαστατίνη 40mg ή υπό σιμβαστατίνη 20mg συγκριτικά με την ομάδα placebo. Όσον αφορά στην κρεατινική κινάση, αύξηση αυτής παρατηρήθηκε στην ομάδα που έλαβε 40mg σιμβαστατίνης σε σύγκριση με τους ασθενείς της ομάδας placebo (1009 IU/L [208 σε 1809]; $p=0.014$). Στην ομάδα υπό 20mg σιμβαστατίνης δεν παρατηρήθηκαν ιδιαίτερες διαφορές (4.2 IU/L [-804 σε 813]; $p=0.992$). Τρεις ασθενείς (19%) υπό σιμβαστατίνη 40mg παρουσίασαν ραβδομύλυση. Τέλος, οι περισσότεροι ασθενείς που σταμάτησαν την αγωγή λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών προέρχονταν από την ομάδα υπό σιμβαστατίνη 40mg (εννέα από 16 ασθενείς, 56%), ενώ στις άλλες δύο ομάδες το ποσοστό άγγιξε το 14% (2 εκ των 14^{ων} ασθενών). Στο σύνολο, αξίζει να σημειωθεί, πως δεν παρατηρήθηκαν σοβαρές και μη αναμενόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Συμπεράσματα: Η αγωγή με σιμβαστατίνη 40mg και ριφαξιμίνη σε αντίθεση με τα 20mg σιμβαστατίνης, σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση σχετίζεται με σημαντική αύξηση στις ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως η ραβδομύλυση, που επιβάλλουν τελικά διακοπή του φαρμάκου. Προτείνεται λοιπόν η δόση των 20mg για επόμενες μελέτες που εξετάζουν το ρόλο των στατινών σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση.

Σύνοψη:

Η ασφάλεια της χρήσης στατινών σε κίρρωτικούς ασθενείς έχει μελετηθεί σε άλλες 4 τυχαιοποιημένες μελέτες μέχρι σήμερα, που σκοπό είχαν να μελετήσουν τη δράση τους στη μείωση της πυλαίας υπέρτασης (τρεις μελέτες) ή στο συνδυασμό μείωσης θνησιμότητας και επίπτωσης κίρρωσης (μία μελέτη). Πιθανή τοξικότητα στον ηπατικό ή μυϊκό ιστό δεν είχε μελετηθεί όμως μέχρι σήμερα. Εντούτοις, το γεγονός ότι ο αριθμός των ασθενών σε αυτές τις μελέτες ήταν πολύ μικρός ή το ότι η θεραπεία διαρκούσε μόνο 1 μήνα πιθανόν να εξηγεί το ότι δεν παρουσιάστηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στον υπό μελέτη πληθυσμό. Ο

λόγος που οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν συχνότερες στην παρούσα μελέτη είναι πιθανόν η μεγαλύτερη βαρύτητα ηπατικής νόσου, καθώς όλοι οι ασθενείς είχαν μη αντιρροπούμενη κίρρωση Child Pugh B ή C σε αυτή τη μελέτη ενώ οι προηγούμενες συμπεριέλαβαν κυρίως ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση χωρίς επιπλοκές. Μία άλλη πιθανή εξήγηση για την αυξημένη συχνότητα παρατήρησης ανεπιθύμητων ενεργειών θα μπορούσε να είναι η τοξική δράση της ριφαξιμίνης. Το συστατικό της ριφαμπικίνης που περιλαμβάνει θα μπορούσε θεωρητικά να επάγει τοξικότητα στον μυϊκό ιστό μέσω μιτοχονδριακού οξειδωτικού στρες και συνεργικής δράσης με τη σιμβαστατίνη.

Φυσικά, η παρακολούθηση της ασφάλειας ενός φαρμάκου για το ήπαρ και οι οδηγίες για διακοπή του σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση παραμένει μια πρόκληση, καθώς η ηπατική λειτουργία μπορεί να είναι διαταραγμένη εξαρχής, πριν την έναρξη του φαρμάκου. Επομένως, η πιθανή τοξικότητα πρέπει να εκτιμάται μέσω αλλαγών συγκριτικά με την αρχική βιοχημική κατάσταση του κάθε ασθενούς. Ο ρόλος της σιμβαστατίνης στην τοξικότητα που καταγράφηκε ενισχύεται από το γεγονός ότι αποκλείστηκαν άλλα πιθανά αίτια ηπατικής βλάβης αρχικά, καθώς και στη βελτίωση της διαταραχής των ηπατικών ενζύμων έπειτα από τη διακοπή της.

Στους πιθανούς περιορισμούς της μελέτης, ανήκει ο περιορισμένος αριθμός των ασθενών που ναι μεν ήταν αρκετός για το συμπέρασμα του πρωτογενούς καταληκτικού σημείου αλλά όχι απόλυτα ικανός για την εκτίμηση αποτελεσματικότητας της θεραπείας. Επίσης, παρατηρήθηκε μικρή ανισορροπία στα βασικά χαρακτηριστικά των ομάδων που ίσως να επηρέασε την διεξαγωγή αποτελεσμάτων. Ωστόσο, η ομάδα με τις μεγαλύτερες διαφορές ήταν αυτή του placebo γκρουπ, ενώ εκείνες που έλαβαν σιμβαστατίνη ήταν περισσότερο ομοιόμορφες.

Link άρθρου: [https://www.thelancet.com/journals/langas/article/PIIS2468-1253\(19\)30320-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/langas/article/PIIS2468-1253(19)30320-6/fulltext)

Ευαγγελία Κουτλή

Παθολόγος

Research fellow in Hepatology, Royal Free Hospital, London