

Elafibranor, an Antagonist of the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor α and β/δ , Induces Resolution of Nonalcoholic Steatohepatitis Without Fibrosis Worsening.

Ratziu V, Harrison S, Francque S *et al.* Gastroenterology 2016; Article in Press.

Η μη αλκοολικής αιτιολογίας στεατοηπατίτιδα (ΜΑΣΗ) αποτελεί υποκατηγορία στο φάσμα της μη αλκοολικής ηπατοπάθειας, στην οποία η παρουσία στεάτωσης συνοδεύεται από ηπατοκυτταρικό τραύμα (απόπτωση και αεροσφαιροειδής εκφύλιση) και φλεγμονή. Στις μέρες μας, η ΜΑΣΗ αναδεικνύεται ολοένα και περισσότερο ως η πιο ανησυχητική από τις χρόνιες ηπατοπάθειες. Σε αυτό συμβάλλουν τόσο η συνεχής αύξηση του επιπολασμού της νόσου αλλά και η απουσία μέχρι σήμερα εγκεκριμένης φαρμακευτικής θεραπείας. Οι ενεργοποιημένοι υποδοχείς των πολλαπλασιαστών των υπεροξυσωμάτων (PPARs) είναι οικογένεια πυρηνικών υποδοχέων που λειτουργούν ως μεταγραφικοί παράγοντες και υποδιαιρούνται σε ισομορφές. Οι υποδοχείς PPAR- α εκφράζονται καθ' υπεροχή στο ήπαρ ενώ οι PPARs β/δ εκφράζονται τόσο στο ήπαρ όσο και σε περιφερικούς ιστούς έχοντας αμφότεροι σημαντικό ρυθμιστικό ρόλο στον μεταβολισμό των λιπαρών οξέων και την ομοιόσταση της γλυκόζης, ενώ ταυτόχρονα ασκούν ανασταλτικό έλεγχο έναντι γονιδίων της φλεγμονής.

Στην παρούσα τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή και ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο (ΕΦ) μελέτη (ClinicalTrials.gov NCT01694849), με συμμετοχή πολυάριθμων κέντρων από Ευρώπη και Αμερική (GOLDEN-505 Investigator Study Group), οι ερευνητές αξιολόγησαν την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια από την χορήγηση Elafibranor (διπλού PPAR- α και PPAR- β/δ αγωνιστή) σε ασθενείς με ΜΑΣΗ. Συμπεριελήφθησαν συνολικά 276 ασθενείς (18-75 ετών, 166 άρρενες) με ιστολογικά διαγνωσμένη ΜΑΣΗ και απουσία κίρρωσης οι οποίοι τυχαίοποιήθηκαν (1:1:1) να λάβουν για 1 χρόνο elafibranor σε δόση 80 mg/ημέρα (n=93) ή 120mg/ημέρα (n=91), ή ΕΦ (n=92). Καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε τακτική παρακολούθηση με ανά δίμηνο προσδιορισμό κλινικών και εργαστηριακών παραμέτρων. Η ανταπόκριση στη θεραπεία εκτιμήθηκε με επαναληπτική βιοψία 3 μήνες μετά το πέρας της θεραπείας. Πρωτεύων καταληκτικό σημείο ήταν η ιστολογική υποστρόφη της ΜΑΣΗ με πλήρη υποχώρηση (score=0) τουλάχιστον ενός εκ των ιστολογικών χαρακτηριστικών της νόσου (στεάτωση, αεροσφαιροειδής εκφύλιση, φλεγμονή) χωρίς επιδείνωση του σταδίου ηπατικής ίνωσης (απουσία προόδου σε γεφυροποιό ίνωση ή κίρρωση για ασθενείς χωρίς προχωρημένη ίνωση προθεραπευτικά, ή απουσία προόδου σε κίρρωση για εκείνους με γεφυροποιό ίνωση πριν την έναρξη της θεραπείας).

Δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά σε κατά πρόθεση θεραπείας ανάλυση μεταξύ των ομάδων elafibranor 80 ή 120 mg και του ΕΦ ως προς το πρωτεύων καταληκτικό σημείο της μελέτης [ποσοστά ανταπόκρισης 23%, 21% και 17% αντίστοιχα-Elafibranor 120mg vs ΕΦ: OR(95%CI)=1.53(0.70-3.34), P=0.28]. Ωστόσο, σε εκ των υστέρων (post-

hoc) ανάλυση με χρήση τροποποιημένων ιστολογικών κριτηρίων ανταπόκρισης (προτάθηκαν πρόσφατα για θεραπευτικά πρωτόκολλα σε ΜΑΣΗ: Kleiner et al., *Gastroenterology* 2015;149:1305-1308), διαπιστώθηκε υπεροχή της ομάδας του elafibranor 120mg έναντι του ΕΦ [ποσοστά ανταπόκρισης 19% vs 12%, OR(95%CI): 2.31(1.02-5.24), P=0.045]. Σε post-hoc ανάλυση ασθενών με NAFLD activity score \geq 4 (n=234), διαπιστώθηκε υπεροχή του elafibranor 120mg έναντι του ΕΦ, τόσο με χρήση των κριτηρίων ανταπόκρισης της μελέτης [20% vs 11%; OR(95%CI)=3.16 (1.22-8.13); P=0.018] όσο και με χρήση των πρόσφατα τροποποιημένων κριτηρίων (19% vs 9%; OR(95%CI): 3.52 (1.32–9.40); P=0.013]. Τόσο με τα αρχικά όσο και με τα τροποποιημένα κριτήρια, οι ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στο elafibranor (80 ή 120mg) είχαν στατιστικά σημαντική βελτίωση των ιστολογικών παραμέτρων συμπεριλαμβανομένου του σταδίου ίνωσης, του NAFLD activity score και των βαθμών αεροσφαιροειδούς εκφύλισης (όλα P<0.001), λοβιακής φλεγμονής και στεάτωσης (και τα δύο P<0.05). Ανεξάρτητα της ιστολογικής ανταπόκρισης στο ήπαρ, η θεραπεία με elafibranor (80 ή 120mg) οδήγησε σε στατιστικά σημαντική βελτίωση της ηπατικής βιοχημείας, του μεταβολικού προφίλ (λιπίδια ορού, HBA1c, HOMA-IR) και των δεικτών φλεγμονής (CRP, ινωδογόνο, απτοσφαιρίνη). Ήταν γενικά καλώς ανεκτή και δεν συσχετίστηκε με σημαντικές παρενέργειες, πλην ήπιων και παροδικών αυξήσεων των επιπέδων κρεατινίνης ορού.

Συμπερασματικά, μολονότι η παρούσα μελέτη απέτυχε να αναδείξει θετικά αποτελέσματα σε σχέση με τα προκαθορισμένα κριτήρια ανταπόκρισης, η θεραπεία με elafibranor 120mg/ημέρα φαίνεται να έχει ευνοϊκό προφίλ ασφάλειας και ανεκτικότητας και να συνδυάζεται με σαφή βελτίωση των ιστολογικών, βιοχημικών και μεταβολικών παραμέτρων της νόσου. Μελλοντικές μελέτες φάσης 3 αναμένεται να καθορίσουν καλύτερα το ρόλο της θεραπείας με elafibranor, στοχεύοντας κατά προτίμηση σε ασθενείς με μέτριου-σοβαρού βαθμού νόσο στους οποίους το θεραπευτικό αποτέλεσμα φαίνεται είναι μέγιστο. Ωστόσο, θα πρέπει να σημειωθεί πως η πλειοψηφία των ασθενών δεν ανταποκρίθηκε στη θεραπεία με elafibranor, συνεπώς θα πρέπει να συνεχιστεί αμείωτη η προσπάθεια για νέους φαρμακευτικούς παράγοντες στη θεραπεία της ΜΑΣΗ.

[http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(16\)00140-2/abstract](http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(16)00140-2/abstract)

Επιμέλεια: Β. Παπαστεργίου