



HEPATOLOJİDE BU HAFTA

Sayı: 210

Hazırlayan: Erman Mercan

Primer Biliyer Kolanjitte Elafibranor'un Etkinlik ve Güvenliği

Efficacy and Safety of Elafibranor in Primary Biliary Cholangitis

Kowdley KV, Bowlus CL, Levy C, Akarca US, Alvares-da-Silva MR, Andreone P, Arrese M, Corpechot C, Francque SM, Heneghan MA, Invernizzi P, Jones D, Kruger FC, Lawitz E, Mayo MJ, Shiffman ML, Swain MG, Valera JM, Vargas V, Vierling JM, Villamil A, Addy C, Dietrich J, Germain JM, Mazain S, Rafailovic D, Taddé B, Miller B, Shu J, Zein CO, Schattenberg JM; ELATIVE Study Investigators' Group.

N Engl J Med. 2024 Feb 29;390(9):795-805. doi: 10.1056/NEJMoa2306185.

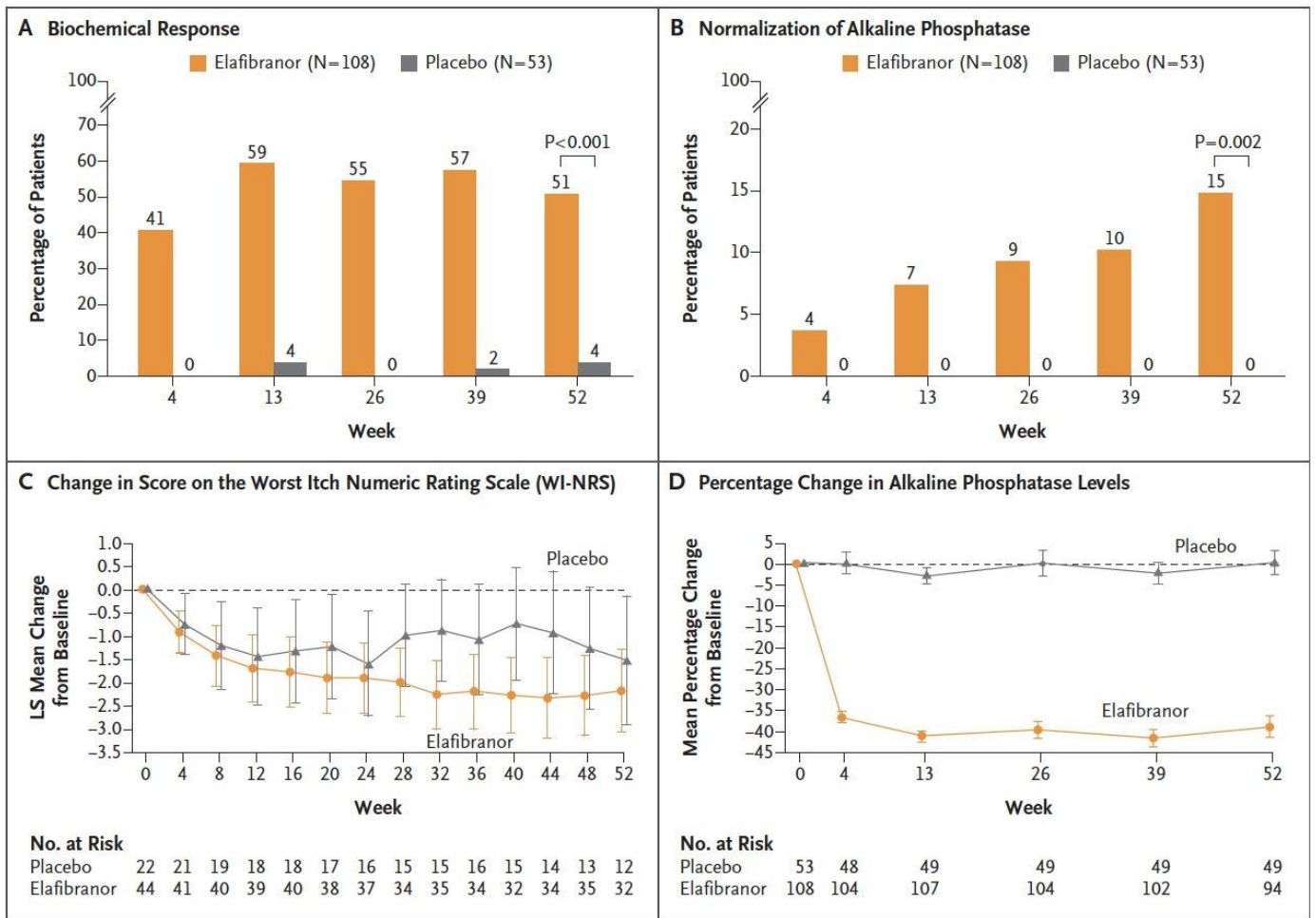
Giriş: Primer Biliyer Kolanjit (PBK), interlobular safra kanallarının yıkımı ile karakterize, kolestaz ve karaciğer fibrozisine neden olan kronik kolestatik bir karaciğer hastalığıdır. Birinci basamakta onaylı olan tek tedavi seçeneği ursodeoksikolik asittir (UDKA). Ancak %40 kadarında yetersiz yanıt; %3-5 oranında ise yan etkiler görülmektedir. Obetikolik asit, selektif Farnesoid-X reseptör agonisti, ikinci basamakta onaylı tek tedavi seçeneğidir; bununla birlikte, hastaların %50'sinde azında biyokimyasal yanıt sağlanmakta ve kaşıntı daha şiddetli hale gelebilmektedir. Endikasyon dışı tedavi seçeneği olarak fitratlar ikinci basamakta biyokimyasal yanıt sağlanması ve kaşıntının azaltılmasında potansiyel olarak görülmekte ancak uzun dönemde etkinlik ve güvenilirliği henüz ihtiyacı karşılayacak düzeyde değildir. Oral, Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) alfa ve gamma dual agonisti olan Elafibranor, safra asitlerinin toksik etkisini ve inflamasyonu azaltmaktadır. Bu çalışmada Elafibranor'un PBK tedavisinde etkinlik ve güvenliği sunulmaktadır.

Metod: Bu çok uluslu, faz 3, çift kör, plasebo-kontrollü çalışmada, PBK tanılı, 18-75 yaş arası, UDKA tedavisine yetersiz yanıt veren veya yan etki nedeniyle tedaviye devam edemeyen hastalar dahil edilmiştir. Otoimmün hepatit (OİH) veya PBK-OİH örtüşmesi olanlar ve klinik açıdan belirgin dekompanseasyonu olan hastalar dahil edilmemiştir. Hastalar, 2:1 oranında randomize olarak gruplandırılarak, günde tek doz 80 mg elafibranor veya plasebo verilmiştir. Halihazırda UDKA tedavisi alan hastaların ilaca devam etmesine izin verilmiştir. Primer sonlanım noktası, 52.haftada biyokimyasal yanıt (Alkalin fosfataz (ALP) düzeyinin normalin üst sınırının 1,67 kat altına düşmesi, bazaldan %15 veya daha fazla azalması ve normal total bilirubin düzeyinin sağlanması) olarak belirlenmiştir. Sekonder sonlanım noktaları, 52.haftada ALP düzeyinin normalizasyonu ve 52. Haftada ve 24.haftada kaşıntı şiddetinde WI-NRS (Worst Itch Numeric Rating Scale;0-10 arası derecelendirme) skalasına göre değişiklik olarak belirlenmiştir.

Bulgular: Toplam 161 hasta randomizasyona dahil edilmiştir. Biyokimyasal yanıt, Elafibranor grubunda %51 (55/108), plasebo grubunda %4 (2/53) olarak bulunmuştur (p<0.001). Elafibranor tedavisine yanıt, tedaviye başladıktan sonraki 4 hafta içinde görülmeye başlanmıştır ve 52.haftaya dek sürmüştür. 52.haftada ALP normalizasyonu, Elafibranor grubunda %15 görülmüş iken plasebo grubunda hiç görülmemiştir (p:0.002). Orta ve şiddetli kaşıntısı (WI-NRS 4 ve üzeri) olan hastalarda, 52.haftada kaşıntı şiddetindeki değişim gözlemlendiğinde iki grup arasında anlamlı değişiklik bulunmamıştır. Yan etkiler (karın ağrısı, diyare, bulantı ve kusma) elafibranor alan grupta plaseboya kıyasla daha fazla gözlenmiştir.

Tartışma: Çalışmaya katılan hastaların; %35'inde LSM 10 kPa'ın üzerinde ve köprüleşme fibrozisi veya siroz mevcuttu, %39'unda ALP değeri üst sınırın 3 katının üzerindeydi. 52 hafta sonra, kolestazın gerilemesindeki biyokimyasal yanıt elafibranor alan hastaların %51'inde; plasebo grubunun %4'ünde gözlenmiştir. Biyokimyasal yanıtta iyileşme, önceki PPAR hedefli çalışma sonuçlarıyla tutarlıdır. Bu çalışmada, elafibranor alan hastaların ALP düzeylerinde hızlı ve süreğen azalma gözlenmiştir. ALP düzeyinin normalizasyonu, transplantsız sağkalımda iyileşme ile ilişkilidir. Kaşıntı, PBK hastalarında yaşam kalitesini olumsuz etkileyen en yaygın semptomdur. Bu çalışmada WI-NRS skoru elafibranor alan ve plasebo alan grupta farklılık göstermemiştir. İkincil sonlanım noktalarının analizinde, elafibranor alan grupta 52.haftanın sonunda, orta ve şiddetli kaşıntının PBC-40 sorgulamasına ve 5-D kaşıntı skalasına göre muhtemel azalması gösterilmiştir. Bu bulgulara göre obetkolik asitin tersi etki göstermektedir. Dislipidemi, ayrıca PBK hastalarında yaygındır. Elafibranor ile tedavi edilen hastalarda trigliserid ve VLDL düzeylerinde azalma; LDL ve HDL düzeylerinde ise stabil seyir gözlenmiştir. Buna karşılık, obetkolik asit alan hastalarda, total kolesterol ve LDL düzeylerinde artış; HDL düzeylerinde ise azalma gösterilmiştir. Bu çalışmadaki elafibranor alan hastalardaki güvenlik profili, geniş çaplı klinik iyileştirme programındaki kronik karaciğer hastalığı olan ve elafibranor verilen 1600 kişilik hasta grubuyla tutarlıdır. 4 hasta, artan keratin fosfokinaz düzeyi nedeniyle elafibranor tedavisine devam edememiştir.

Sonuç: Elafibranor tedavisi, kolestaz indikatörlerinde plaseboya kıyasla anlamlı olarak daha fazla iyileşme ile sonuçlanmıştır.



Bu bülten Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği (TKAD) tarafından, bilimsel gelişime katkı amacı ile hazırlanmakta ve yayınlanmaktadır.

Makalelerin içeriklerinin tıbbi ve hukuki sorumluluğu ilgili yazar ve yayınevlerine aittir.

Paylaşılması istenen güncel makalelerin, formata uygun bir şekilde dernek e-posta adresine (tasl@tasl.org.tr) yollanması gerekmektedir.

TKAD adına sahibi: Zeki Karasu (Başkan)

Bülten editörü: Gupse Adalı