

Emricasan Improves Liver Function in Patients With Cirrhosis and High Model for End-Stage Liver Disease Scores Compared With Placebo

Frenette CT, Morelli G, Shiffman ML, Frederick RT, Rubin RA, Fallon MB, Cheng JT, Cave M, Khaderi SA, Massoud O, Pylsopoulos N, Park JS, Robinson JM, Yamashita M, Spada AP, Chan JL, Hagerty DT.

Clin Gastroenterol Hepatol. 2019 Mar;17(4):774-783.

Περίληψη:

Εισαγωγή και σκοπός: Η απόπτωση και η φλεγμονή μέσω κασπασών συνεισφέρουν στην εξέλιξη της ηπατικής νόσου. Το emricasan αποτελεί έναν αναστολέα όλων των κασπασών που μείωσε τους δείκτες απόπτωσης και ηπατικής φλεγμονής στον ορό ασθενών με ηπατίτιδα C και μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (NASH).

Μέθοδοι: Διεξήγαμε μια πολυκεντρική μελέτη 86 ασθενών με κίρρωση (Child-Pugh A ή B; μέση τιμή score 6.9; 38% με κίρρωση σχετιζόμενη με το αλκοόλ, 29% με HCV-σχετιζόμενη κίρρωση και 23% με NASH) και MELD scores μεταξύ 11 και 18 (μέση τιμή 12.8). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε ομάδες που έλαβαν εικονικό φάρμακο (N = 42) ή Emricasan (25 mg, N = 44), δύο φορές ημερησίως για 3 μήνες. Στη συνέχεια οι ασθενείς έλαβαν emricasan 25 mg ανοικτά δυο φορές ημερησίως για 3 μήνες. Ο πρωταρχικός στόχος ήταν η αλλαγή από την αρχική τιμή των επιπέδων στον ορό στην διασπασμένη κερατίνη 18 (CK-18) το μήνα 3.

Αποτελέσματα: Εβδομήντα τέσσερις ασθενείς ολοκλήρωσαν τη τρίμηνη περίοδο της μελέτης (40 που έλαβαν emricasan και 34 που έλαβαν εικονικό

φάρμακο). 69 ασθενείς έλαβαν Emricasan ανοικτά για τους επόμενους 3 μήνες. Στη χρονική στιγμή των 3 μηνών, το Emricasan μείωσε σημαντικά τη μέση τιμή του MELD ($P = 0.003$) και του Child-Pugh ($P = 0.003$) score στους ασθενείς με υψηλές τιμές MELD (15 ή παραπάνω), συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο, με σημαντικές μειώσεις στο INR (95% CI, -0.2882 έως -0.0866) και στην ολική χολερυθρίνη (95% CI, -1.5069 έως -0.0823). Δεν υπήρχε καμία διαφορά μεταξύ Emricasan και εικονικού φαρμάκου όσον αφορά τη μέση τιμή MELD ($P = 0.466$) ή Child-Pugh ($P = 0.124$) συνολικά στους 3 μήνες. Από τους ασθενείς με υψηλές τιμές MELD score, 6/9 που έλαβαν Emricasan (67%) εμφάνισαν μείωση κατά 2 βαθμούς ή παραπάνω στους 3 μήνες, συγκριτικά με 2/10 που έλαβαν εικονικό φάρμακο (20%). Τα επίπεδα στον ορό της CK-18 ολικού μήκους ($P = 0.02$) και της κασπάσης 3/7 ($P < 0.001$), αλλά όχι της διασπασμένης CK-18 ($P = 0.092$), μειώθηκαν σημαντικά στους 3 μήνες στην ομάδα του Emricasan vs εικονικού φαρμάκου. Το Emricasan ήταν καλά ανεκτό και οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ισότιμες μεταξύ των ομάδων. Οι επιδράσεις του Emricasan διατηρήθηκαν ή αυξήθηκαν μετά από 6 μήνες θεραπείας.

Συμπεράσματα: Σε μια τυχαίοποιημένη μελέτη ασθενών με κίρρωση, βρέθηκε ότι η θεραπεία με Emricasan για 3 μήνες βελτιώνει την ηπατική λειτουργία συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο μειώνοντας το Child-Pugh και το MELD score, το INR και την ολική χολερυθρίνη σε ασθενείς με MELD score ≥ 15 .

ClinicalTrials.gov no: NCT02230670

Σχόλιο:

Σε αυτή τη μελέτη από τους Frenette και συν. φαίνεται ότι η θεραπεία με Emricasan για 3-6 μήνες βελτιώνει την ηπατική λειτουργία συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο σε ασθενείς με κίρρωση από διαφορετικές αιτιολογίες, με μεγαλύτερη επίδραση σε αυτούς με τιμές MELD score ≥ 15 . Αυτή η μελέτη συμπληρώνει την μελέτη από τους Garcia-Tsao και συν (Hepatology 2019;69(2):717-728) όπου παρατηρήθηκε βελτίωση στη σοβαρή πυλαία υπέρταση σε ασθενείς που έλαβαν Emricasan για διάστημα 28 ημερών.

Οι συγγραφείς εξηγούν τη διαφορετική ανταπόκριση στο Emricasan μεταξύ ασθενών με υψηλές και χαμηλές τιμές MELD βάσει των υψηλότερων τιμών INR και ολικής χολερυθρίνης στους ασθενείς με υψηλό MELD οι οποίες καθιστούν την αναγνώριση βελτίωσης της ηπατικής λειτουργίας ευκολότερη. Για αυτή τη διαφορά πιθανώς να παίζει ρόλο και η ετερογένεια μεταξύ των θεραπευτικών ομάδων ιδιαίτερα όσον αφορά την αιτιολογία της κίρρωσης και την τάξη κατά Child-Pugh, όπως επίσης και τον μικρό αριθμό ασθενών.

Παρόλο που το Emricasan μείωσε τους βιοδείκτες cCK-18, fICK-18 και την κασπάση 3/7, δε βρέθηκε εμφανής συσχέτιση μεταξύ των βιοδεικτών και της κλινικής ανταπόκρισης. Η εκτίμηση της δράσης του Emricasan στις φλεγμονώδεις κασπάσες ή στις κασπάσες εκκινητές μπορεί να οδηγήσει σε καλύτερη συσχέτιση με ειδικές μετρήσεις ηπατικής λειτουργίας.

Συμπερασματικά, το Emricasan φαίνεται υποσχόμενο στη βελτίωση της ηπατικής λειτουργίας στην κίρρωση αλλά νέες μελέτες με διαφορετική

δοσολογία και μεγαλύτερο διάστημα θεραπείας απαιτούνται προκειμένου να αποσαφηνιστεί η βέλτιστη κλινική δόση.

Μαρία Καλαφατέλη

Ειδικευόμενη Γαστρεντερολογίας

Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών