

## **Effectiveness and safety of obeticholic acid in a Southern European multicenter cohort of patients with primary biliary cholangitis and suboptimal response to ursodeoxycholic acid**

Elena Gomez, Luisa Garcia Buey, Esther Molina, Marta Casado, Isabel Conde, Marina Berenguer, Francisco Jorquera, Miguel-Angel Simón, Antonio Olveira, Manuel Hernández-Guerra, Monica Mesquita, Jose Presa, Pedro Costa-Moreira, Guilherme Macedo, Juan I. Arenas, Jose Manuel Sousa, Javier Ampuero, Rosa M. Morillas, Arsenio Santos, Armando De Carvalho, Javier Uriz, Jose A. Carrión, Maria Luisa Gutiérrez, Elia Pérez-Fernández, Conrado M. Fernández-Rodríguez on behalf of the IBER-PBC leading Cooperative Group

### **Περίληψη άρθρου**

#### **Εισαγωγή και σκοπός**

Το Obeticholic acid (OCA) εγκρίθηκε πρόσφατα ως η μόνη έχουσα έγκριση εναλλακτική θεραπεία για ασθενείς με πρωτοπαθή χολική χολαγγειίτιδα (PBC) με δυσανεξία ή υποβέλτιστη ανταπόκριση στο ουρσοδεοξυχολικό οξύ (UDCA). Ωστόσο, είναι διαθέσιμα λίγα δεδομένα εκτός των κλινικών δοκιμών από μελέτες πραγματικής ζωής. Σκοπός της μελέτης ήταν να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του OCA σε μια ομάδα ασθενών πραγματικού πληθυσμού που λάμβανε μη αποτελεσματική θεραπεία με UDCA.

#### **Μέθοδοι**

Ανοιχτή, προοπτική, πραγματικού κόσμου, πολυκεντρική μελέτη στην οποία εντάχθηκαν διαδοχικοί ασθενείς που δεν πληρούσαν τα κριτήρια του Παρισιού II, από 18 ηπατολογικά κέντρα σε Ισπανία και Πορτογαλία. Η αποτελεσματικότητα αξιολογήθηκε με βάση την μεταβολή στα σκορ GLOBE και UK-PBC σε σχέση με την ένταξη των ασθενών. Τα κριτήρια POISE και Paris II αξιολογήθηκαν μετά από 12 μήνες υπό αγωγή με OCA. Η ηπατική ίνωση αξιολογήθηκε με τον δείκτη FIB-4 και τον λόγο AST προς τα αιμοπετάλια (APRI).

#### **Αποτελέσματα**

120 ασθενείς πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης στη μελέτη, με διάμεσο χρόνο από τη διάγνωση της PBC τα 9,3 έτη (4,0-13,8), το 21,7% αυτών είχε κίρρωση και το 26,7% είχε λάβει, προηγουμένως ή ταυτόχρονα, θεραπεία με φμπράτες. 78 ασθενείς ολοκλήρωσαν

τουλάχιστον 1 έτος αγωγής με OCA. Το σκορ GLOBE-PBC μειώθηκε σε 0,17 (95% CI 0,05-0,28,  $P = 0,005$ ) και το σκορ UK-PBC μειώθηκε σε 0,81 (95% CI -0,19 - 1,80,  $P = 0,11$ ). Υπήρξε σημαντική μείωση της αλκαλικής φωσφατάσης 81,3 U/L (95% CI 42,5 - 120,  $P < 0,001$ ), της ALT 22,1 U/L (95% CI 10,4 - 33,8,  $P < 0,001$ ) και της χολερυθρίνης 0,12 mg dL (95% CI 0 - 0,24,  $P = 0,044$ ). Οι δείκτες FIB-4 και APRI παρέμειναν σταθεροί. Σύμφωνα με τα κριτήρια POISE, το 29,5% των ασθενών (23/78) ανταποκρίθηκε στην αγωγή. Το ποσοστό των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 35% και το 11,67% διέκοψε την αγωγή (8,3% λόγω κνησμού).

### **Συμπεράσματα**

Αυτή η μελέτη υποστηρίζει τα δεδομένα των μελετών φάσης III με σημαντική βελτίωση του συνεχούς προγνωστικού σκορ PBC-GLOBE μεταξύ των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με OCA με καλή ανοχή.

### **Σχόλιο άρθρου**

Η PBC είναι ένα σπάνιο αυτοάνοσο χολοστατικό νόσημα του ήπατος που αντιμετωπίζεται με τη χορήγηση UDCA. Το OCA εγκρίθηκε το 2017 στην Ευρώπη ως θεραπεία 2<sup>ης</sup> γραμμής στην PBC. Δρα στον φαρνεσοειδή υποδοχέα X καταδεικνύοντας πλειοτρόπο επίδραση στην χολόσταση, τη φλεγμονή αλλά και την ίνωση στον ηπατικό ιστό. Ο υποδοχέας αυτός επιπλέον ρυθμίζει την ανοσιακή απόκριση και τη φλεγμονή.

Στο *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* οι Gomez και συνεργάτες δημοσιεύουν τα αποτελέσματα μελέτης παρατήρησης πραγματικής ζωής σε μη επιλεγμένους (διαδοχικούς) ασθενείς με PBC και υποβέλτιστη ανταπόκριση ή μη ανοχή στο UDCA ή εξέλιξη προχωρημένης ίνωσης μετά από θεραπεία ενός έτους με UDCA παρά την επαρκή βιοχημική ανταπόκριση με βάση τα κριτήρια του Παρισιού II. Σκοπός της μελέτης η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του OCA.

Το 97% των ασθενών ήταν γυναίκες με διάμεση ηλικία τα 55,9 έτη. Ο διάμεσος χρόνος από τη διάγνωση της PBC ήταν 9,3 έτη, το 21,7% είχε κίρρωση, το 26,7% είχε λάβει φιλμπράτες πριν την ένταξη στη μελέτη και το 20% είχε λάβει φιλμπράτες σε συνδυασμό με UDCA. Το 65% των ασθενών παρακολούθηθηκε για τουλάχιστον 12 μήνες μετά την έναρξη του OCA. Ελαστογραφία έγινε στην ένταξη και 12 μήνες μετά (σε όσα κέντρα ήταν

διαθέσιμη), ενώ εργαστηριακός έλεγχος γινόταν κάθε 3 μήνες. Οι ασθενείς ταξινομήθηκαν σε υποομάδες σύμφωνα με την βέλτιστη απόκριση στην αγωγή στο τέλος του 1<sup>ου</sup> έτους. Το κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η επίδραση στα σκορ GLOBE και UK-PBC. Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία ήταν ο ρυθμός της ανταπόκρισης σύμφωνα με τα κριτήρια POISE, ο ρυθμός της ανταπόκρισης σύμφωνα με τα κριτήρια του Παρισιού II, η βιοχημική ανταπόκριση στο OCA (μετρούμενη ως αλλαγές σε ALP, TBIL, ALT, AST), οι αλλαγές σε δείκτες ίνωσης (FIB-4, APRI) μετά από 12 μήνες θεραπείας. Το τρίτο καταληκτικό σημείο ήταν η αξιολόγηση της ανοχής και της ασφάλειας του OCA.

Οι ερευνητές επιβεβαίωσαν την σημαντική βελτίωση του συνεχούς προγνωστικού σκορ GLOBE-PBC, δεν διαπίστωσαν όμως αντίστοιχα στατιστικά σημαντική βελτίωση στο UK-PBC σκορ. Επίσης, διαπίστωσαν στατιστικά σημαντική βελτίωση στην ηπατική βιοχημεία των ασθενών. Η IgM μειώθηκε σημαντικά μετά τον 3<sup>ο</sup> μήνα της αγωγής με OCA, αλλά όχι η IgG. Επιπλέον, διαπιστώθηκε μείωση της χοληστερόλης μετά από 12 μήνες αγωγής. Οι δείκτες ίνωσης (FIB-4, APRI) δεν μεταβλήθηκαν, αν και η ηπατική ακαμψία ήταν σταθερή στη διάρκεια του έτους.

Η ανταπόκριση σύμφωνα με τα κριτήρια POISE ήταν 29,5% (23/78) και συσχετίστηκε με την αλβουμίνη στον ορό. Τα κριτήρια του Παρισιού II επιτεύχθηκαν στο 19,2% των ασθενών (15/78). Η απάντηση στο OCA συσχετίστηκε με χαμηλότερα επίπεδα ALP, ολικής χοληρυθρίνης και τριγλυκεριδίων κατά την έναρξη της αγωγής, παράγοντες που συσχετίστηκαν ανεξάρτητα με την ανταπόκριση και στην πολυπαραγοντική ανάλυση. Τα τριγλυκερίδια του ορού δεν συσχετίστηκαν με την μικρότερη ηλικία ή με το στάδιο της ίνωσης.

Οι ερευνητές σχολιάζουν ότι ίσως το OCA ωφελεί σημαντικά και τους μη ανταποκριθέντες ασθενείς (με βάση τα κριτήρια POISE) καθώς στο σύνολο των συμμετεχόντων διαπιστώθηκε παρόμοια τάση μείωσης των βιοχημικών δεικτών και της χοληρυθρίνης στο χρόνο. Επίσης, διαπιστώθηκε μείωση των δεικτών φλεγμονής και ανοσορρυθμιστικών δεικτών, όπως είναι η IgM στον ορό, καθώς και σταθεροποίηση του σταδίου της ίνωσης. Δεν διαπιστώθηκε διαφορά στη μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων στη κίρρωση ή με την ηλικία (>60 ή <60 ετών).

Ο κνησμός ήταν η κύρια ανεπιθύμητη ενέργεια (31,7% των ασθενών), αν και σημειώνεται ότι πολλοί είχαν κνησμό κατά την ένταξη στη μελέτη (24%). 8 εξ αυτών εμφάνισαν άρση αντιρρόπησης της ηπατικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της μελέτης και

3 εξ αυτών υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση ήπατος. Άλλοι 10 ασθενείς διέκοψαν λόγω κνησμού (βαθμός 2-3). Αντιμετωπίστηκε αρχικά με μείωση της δόσης του OCA και ακολούθως με τα προτεινόμενα σχήματα των κατευθυντήριων οδηγιών του EASL. Στην πράξη όμως μόνο 9 άτομα, που δεν είχαν προηγουμένως κνησμό, ανέφεραν κνησμό ως παρενέργεια του OCA. Το 3,3% των ασθενών ανέφερε κόπωση.

Στα μειονεκτήματα της μελέτης μπορεί να σημειωθεί ότι μικρός αριθμός ασθενών (78 άτομα) ολοκλήρωσαν διάρκεια παρακολούθησης ενός έτους. Βέβαια συμπεριλήφθηκε εξ αρχής ένας δύσκολος και περίπλοκος πληθυσμός {i. κίρρωτικοί 21,7%, ii. 10% των ασθενών είχε σύνδρομο επικάλυψης PBC/AH, iii. 23 άτομα ήταν AMA αρνητικά (21 εξ αυτών είχαν διαγνωστική βιοψία ήπατος, 2 άτομα είχαν ενδοηπατική χολόσταση, αυξημένη IgM στον ορό και θετικά anti-GP-210)}. Το OCA χορηγήθηκε ως 3<sup>η</sup> γραμμή θεραπείας (εφόσον πολλοί είχαν πάρει φιβράτες). Επιπλέον, το 25% των ασθενών ήταν <50 ετών (η νεαρότερη ηλικία διάγνωσης συσχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση).

**Link άρθρου:** <https://doi.org/10.1111/apt.16181/>

## **Βιβλιογραφία**

1. Nevens F, Andreone P et al. A placebo-controlled trial of obeticholic acid in primary biliary cholangitis. *N Engl J Med* 2016;375:631-643
2. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis

**Μπέλλου Αριστέα**

**Παθολόγος-Ηπατολόγος**

**Επιστημονική Συνεργάτιδα**

**Παθολογικής Κλινικής & Ομώνυμου Ερευνητικού Εργαστηρίου**

**Κέντρο Εμπειρογνωμοσύνης για τα Αυτοάνοσα Νοσήματα Ήπατος**

**Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας**