

Efficacy of Obeticholic Acid in Patients With Primary Biliary Cirrhosis and Inadequate Response to Ursodeoxycholic Acid.

Hirschfield GM, Mason A, Luketic V et al. Gastroenterology 2015; 148: 751-761.

Η πρωτοπαθής χολική κίρρωση (ΠΧΚ) αποτελεί χρόνιο χολοστατικό νόσημα που χαρακτηρίζεται από την καταστροφή των μικρών ενδοηπατικών χοληφόρων οδηγώντας στην προοδευτική εγκατάσταση ίνωσης έως και την τελικού σταδίου ηπατοπάθεια και κίρρωση. Το αρκτο-δεοξυχολικό οξύ (UDCA) αποτελεί σήμερα την μοναδική εγκεκριμένη και ευρέως αποδεκτή θεραπεία των ασθενών με ΠΧΚ. Ωστόσο, καθώς έως και 40% των ασθενών αναμένεται να μην ανταποκριθεί στο UDCA, υπάρχει επιτακτική ανάγκη για εναλλακτικές θεραπείες. Το Obeticholic acid (OCA, INT-747) είναι ένα ημισυνθετικό ανάλογο του chenodeoxycholic acid που ενεργοποιεί εκλεκτικά τους πυρηνικούς υποδοχείς FXR (Farnesoid X Receptor).

Σε πρόσφατη τυχαιοποιημένη διπλή-τυφλή και ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο (ΕΦ) μελέτη αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα του OCA σε ασθενείς με ΠΧΚ που δεν είχαν προηγουμένως παρουσιάσει βιοχημική ανταπόκριση στο UDCA (ClinicalTrials.gov ID: NCT00550862). Συμπεριλήφθησαν 165 ασθενείς με ΠΧΚ από 41 κέντρα της Β. Αμερικής και της Ευρώπης (γυναίκες 95%, Καυκάσιοι 96%, θετικά αντιμιτοχονδριακά αντισώματα 81%) και επίπεδα αλκαλικής φωσφατάσης (ALP) ορού 1.5-10 X ΑΦΤ. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν (1:1:1:1) σε 3 δοσολογικά σχήματα θεραπείας με OCA (10 mg, 25 mg και 50 mg/ημέρα) ή θεραπεία με ΕΦ για 85 ημέρες (3 μήνες). Όλοι οι ασθενείς συνέχισαν να λαμβάνουν UDCA χωρίς να τροποποιηθεί η προ της μελέτης δοσολογία. Πρωταρχικό καταληκτικό σημείο ήταν η σχετική πτώση των επιπέδων ALP από την έναρξη θεραπείας (ημέρα 0) έως και το τέλος της παρακολούθησης (ημέρα 85 ή πρώιμη διακοπή). Άλλοι παράμετροι της ηπατικής βιοχημείας (γ-GT, αμινοτρανσφεράσες, χολερυθρίνη, λευκωματίνη) αναλύθηκαν ως δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία.

Ανεξαρτήτως του δοσολογικού σχήματος, οι ασθενείς που ελάμβαναν OCA παρουσίασαν σημαντικά μεγαλύτερη μείωση των επιπέδων ALP (πτώση 21-25%) σε σύγκριση με τους ασθενείς στην ομάδα του ΕΦ (μείωση 3%, $P < .0001$). Σημαντική διαφορά διαπιστώθηκε επίσης ως προς τη μείωση της γ-GT (OCA 48-63%, ΕΦ 7%) και της ALT (OCA 21-35%, ΕΦ 0%). Οι περισσότεροι ασθενείς (82%) ολοκλήρωσαν την τρίμηνη χορήγηση OCA και 96% ανέφεραν τουλάχιστον μία παρενέργεια (vs 84% στην ομάδα ΕΦ), ενώ η εμφάνιση κνησμού αποτέλεσε την συχνότερη αιτία διακοπής της θεραπείας (10%). Η επίπτωση του κνησμού ήταν μεγαλύτερη στις ομάδες των 25 mg και 50 mg OCA (80-85%) σε σύγκριση με την ομάδα του ΕΦ (50%). Σε ανοικτής ετικέτας συνέχιση της θεραπείας για τουλάχιστον 1 έτος (66 ασθενείς, δόση OCA ≤ 10 mg) όλοι οι ασθενείς διατήρησαν την βιοχημική τους ανταπόκριση ενώ διαπιστώθηκε περαιτέρω μείωση της μέσης τιμής της ALP.

Συμπερασματικά, η χορήγηση 10-25 mg OCA σε ασθενείς με ΠΧΚ και προηγούμενη μη-ανταπόκριση στο UDCA φαίνεται να βελτιώνει το βιοχημικό προφίλ της νόσου. Η εμφάνιση δοσοεξαρτώμενου κνησμού φαίνεται να αποτελεί την κύρια αιτία περιορισμού της ανεκτικότητας του OCA.

<http://93.174.123.26/cgi-bin/nph-proxy.cgi/000000A/http/www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016508514015303>

Επιμέλεια: Β. Παπαστεργίου