

## Optimizing therapy in primary biliary cholangitis: Alkaline phosphatase at six months identifies one-year non-responders and predicts survival

Murillo Perez, et al.

### Abstract

**Background and Aims:** Patients with primary biliary cholangitis (PBC) and insufficient response to ursodeoxycholic acid (UDCA), currently assessed after 1 year, are candidates for second-line therapy. The aims of this study are to assess biochemical response pattern and determine the utility of alkaline phosphatase (ALP) at six months as a predictor of insufficient response.

**Methods:** UDCA-treated patients in the GLOBAL PBC database with available liver biochemistries at one year were included. POISE criteria were used to assess response to treatment, defined as ALP  $<1.67 \times$  upper limit of normal (ULN) and normal total bilirubin at one year. Various thresholds of ALP at six months were evaluated to predict insufficient response based on negative predictive value (NPV) and that with nearest to 90% NPV was selected.

**Results:** For the study, 1362 patients were included, 1232 (90.5%) female, mean age of 54 years. The POISE criteria were met by 56.4% ( $n = 768$ ) of patients at one year. The median ALP (IQR) of those who met POISE criteria compared to those who did not was  $1.05 \times$  ULN (0.82–1.33) vs.  $2.37 \times$  ULN (1.72–3.69) at six months ( $p < .001$ ). Of 235 patients with serum ALP  $>1.9 \times$  ULN at six months, 89% did not achieve POISE criteria (NPV) after one year of UDCA. Of those with insufficient response by POISE criteria at one year, 210 (67%) had an ALP  $>1.9 \times$  ULN at six months and thus would have been identified early.

**Conclusions:** We can identify patients for second-line therapy at six months using an ALP threshold of  $1.9 \times$  ULN, given that approximately 90% of these patients are non-responders according to POISE criteria.

### Σχόλιο :

Ακολουθώντας τις κατευθυντήριες γραμμές, η εκτίμηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία και η έναρξη δεύτερης γραμμής θεραπεία στους ασθενείς με Πρωτοπαθή Χολική Χολαγγειίτιδα (PBC) γίνεται στους 12 μήνες αγωγής με UDCA (*EASL 2017, AASLD 2018*). Ωστόσο, προκύπτουν συνεχώς νέα βιβλιογραφικά δεδομένα, που εκτιμούν την αναγκαιότητα πρωιμότερης αναγνώρισης των ασθενών υψηλού κινδύνου για απουσία ανταπόκρισης στη θεραπεία και άρα ασθενών με δυσμενέστερα ποσοστά επιβίωσης (*Zhang LN Hepatology 2013, Cançado GGL Dig. Dis 2022, Carbone M Lancet Gastroenterol Hepat 2018*). Η Murillo Perez και συν. σε αυτή την αναδρομική μελέτη του Global PBC Study Group ανέλυσαν τα κλινικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά 1362 ασθενών από 17 εξειδικευμένα κέντρα (Ευρώπη και Αμερική). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι τιμές της αλκαλικής φωσφατάσης (ALP) ήταν ο δείκτης, που συσχετίστηκε καλύτερα με την ανταπόκριση στη θεραπεία βάσει των κριτηρίων POISE, ALP  $<1.67 \times$  ανώτερη φυσιολογική τιμή (ULN) & φυσιολογική ολική χολερυθρίνη (TB) (AUROC 0.9). Παρατήρησαν ότι οι ασθενείς που ανταποκρίνονται στη θεραπεία με βάση τα criteria POISE είχαν και αριθμητικά μεγαλύτερη πτώση της ALP συγκριτικά με τους μη-ανταποκρινόμενους. Το όριο ALP στους 6 μήνες αγωγής, που θα μπορούσε να συσχετιστεί με το ενδεχόμενο πρόβλεψης της ανταπόκρισης στο έτος ήταν η τιμή  $> 1.9 \times$  ULN (αρνητική προγνωστική αξία 90%). Αυτό αποτυπώθηκε και με τη χρήση scatter plot μεταξύ των τιμών ALP και των τιμών UDCA response score (*Carbone M 2018*), όπου οι ασθενείς με χαμηλή πιθανότητα ανταπόκρισης μέσω του URS και ALP  $> 1.9 \times$ ULN θα είχαν και χαμηλότερα ποσοστά ανταπόκρισης στο 1 έτος. Επίσης, σημαντική παρατήρηση ήταν

ότι αυτοί οι ασθενείς είχαν επηρεασμένη επιβίωση στην 5-ετία (85.1%). Στα μειονεκτήματα της μελέτης ανήκει η αναδρομική φύση της και το γεγονός ότι η χρήση του URS στην καθημερινή κλινική πράξη ενδεχόμενα να μην είναι εύκολη, καθώς απαιτεί την εισαγωγή στοιχείων, τόσο στη διάγνωση όσο και κατά την παρακολούθηση των ασθενών . Συμπερασματικά, στο μέλλον πιθανά οι στόχοι θα είναι η πλήρης ομαλοποίηση της ALP (*Murillo Perez et al, Am J Gastroenterol 2020*), ενώ σημαντικό ρόλο θα παίξουν και οι μελέτες, που θα βοηθήσουν στην έγκαιρη ταυτοποίηση ασθενών που θα αποτυγχάνουν στην επίτευξη της τιμής στόχου ALP.

Βασιλική Λυγούρα

Επιμελήτρια Β' ΕΣΥ

Παθολογική Κλινική & Ομώνυμο Ερευνητικό Εργαστήριο Παν/μίου Θεσσαλίας,

Κέντρο Εμπειρογνωμοσύνης για τα Αυτοάνοσα Νοσήματα του Ήπατος,

Πλήρες Μέλος του Ευρωπαϊκού Δικτύου Σπανίων Ηπατολογικών Νοσημάτων (ERN-Rare Liver),

Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας, Λάρισα