

## Loss of biochemical response at any time worsens outcomes in UDCA-treated patients with primary biliary cholangitis

### Abstract

**Background & Aims:** Biochemical response to ursodeoxycholic acid (UDCA) therapy is associated with good prognosis in people living with primary biliary cholangitis (PBC). Biochemical response is typically assessed early in disease and it is not known what proportion of patients lose previously attained biochemical response, nor whether this impacts long-term liver-transplant-free survival.

### Methods:

We identified all UDCA-treated patients with PBC from the Canadian Network for Autoimmune Liver disease with biochemical measurements at one year, and evaluated their liver biochemistry over time. Inadequate biochemical response was defined as serum alkaline phosphatase  $\geq 1.67 \times \text{ULN}$  or abnormal serum total bilirubin at one year of UDCA therapy and all time points thereafter. Multistate Markov models were used to estimate transition rates between biochemical response states and from each state to liver transplantation (LT) or death. Results were validated in an external cohort (GLOBAL PBC registry).

### Results:

A total of 823 patients from 8 centers were included. Mean age at diagnosis was 53 years, 91% were female, 33% had inadequate biochemical response to UDCA at one year ( $n = 269$ ). Patients who retained initial adequate response had lower rates of LT or death compared to patients who subsequently lost response (relative rate 0.102, 95% CI 0.047-0.223). Patients who regained adequate response had lower rates than patients who did not (0.016, 0.001-0.568), and patients who lost response once more (0.010, 0.001-0.340). Patients who regained adequate response for a third time also had lower rates than patients who did not (0.151, 0.040-0.566). Analyses in the GLOBAL PBC registry ( $n=2237$ ) validated these results.

### Conclusions:

Loss of biochemical response at any time is associated with heightened risks of liver transplantation or death in people living with PBC. Achievement of biochemical response is an important goal throughout follow-up, regardless of biochemical response profile early in therapy.

### Σχόλιο :

Η πρωτοπαθής χολική χολαγγειίτιδα είναι ένα αυτόανοσο χολοστατικό νόσημα του ήπατος με αργή συνήθως εξέλιξη, που μπορεί ωστόσο να οδηγήσει σε θάνατο ή μεταμόσχευση. Η πρώτη γραμμική θεραπεία είναι το αρκτοδεοξυχολικό οξύ (UDCA), αλλά υπάρχουν ασθενείς που θα έχουν δυσμενή πρόγνωση παρά τη θεραπεία. Οι ασθενείς με τη δυσμενέστερη πρόγνωση είναι εκείνοι με απουσία ανταπόκρισης στη θεραπεία, όπως αυτή προκύπτει από τη χρήση βιοχημικών κριτηρίων και τον έλεγχο της τιμής της αλκαλικής φωσφατάσης και της ολικής χολερυθρίνης τον πρώτο ή δεύτερο χρόνο θεραπείας. Ωστόσο, δεν είναι γνωστό κατά πόσο η απώλεια της ανταπόκρισης στη θεραπεία με UDCA κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης των ασθενών μετα τα πρώτα δύο έτη θα μπορούσε να συσχετιστεί με αυξημένο ή μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών.

Αυτός ήταν ο στόχος της παρούσας μελέτης, στην οποία αναλύθηκαν τα δεδομένα 823 ασθενών από το Καναδικό Δίκτυο Αυτοανόσων Νοσημάτων Ήπατος (CaNAL) σε συνδυασμό με την επιβεβαιωτική ανάλυση δεδομένων 2237 ασθενών από το Global PBC Study Group (ασθενείς από 14 κέντρα διεθνώς). Η αρχική ταξινόμηση των ασθενών έγινε ανάλογα με την ανταπόκριση ή όχι στην θεραπεία με UDCA τον πρώτο χρόνο θεραπείας (μη ανταπόκριση σύμφωνα με τα όρια  $\text{ALP} \geq 1.67 \times \text{ULN}$  ή παθολογική τιμή ολικής χολερυθρίνης). Στη συνέχεια, οι ασθενείς ελέγχονταν εκ νέου ως προς την ανταπόκριση σε

διάφορα χρονικά σημεία κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης και ταξινομούνταν εκ νέου ως ανταποκριθέντες ή μη.

Ένα ποσοστό 10.2% των ασθενών δεν πέτυχαν ουδέποτε βιοχημική ανταπόκριση στη διάρκεια της πενταετίας. Το 54.1% των ασθενών πέτυχαν ανταπόκριση στη θεραπεία και τη διατήρησαν επί 5 έτη ενώ στο 7.7% καταγράφηκε θάνατος ή μεταμόσχευση ήπατος στην πενταετία. Το υπόλοιπο 28% των ασθενών εμφάνισε διακύμανση ως προς την ανταπόκριση κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης. Είναι ενδιαφέρον ότι η επίτευξη βιοχημικής ανταπόκρισης συσχετίστηκε με το βέλτιστο προσδόκιμο ζωής, ανεξάρτητα από πιθανό προηγούμενο ιστορικό μη ανταπόκρισης. Όσοι ασθενείς διατήρησαν την αρχική τους ανταπόκριση είχαν στατιστικά χαμηλότερα ποσοστά μεταμόσχευσης ή θανάτου συγκριτικά με ασθενείς, που δεν πέτυχαν ποτέ ανταπόκριση (95% CI 0.046-0.17) ή ασθενείς που μετέπεσαν σε φάση μη ανταπόκρισης (95% CI 0.047-0.223). Ασθενείς, που επανέκτησαν την βιοχημική ανταπόκριση για δεύτερη φορά εμφάνισαν χαμηλότερα ποσοστά μεταμόσχευσης ή θανάτου συγκριτικά με όσους δεν επανέκτησαν την ανταπόκριση στη θεραπεία (95% CI 0.001-0.568) ή που μετακινήθηκαν σε status μη ανταπόκρισης για τρίτη φορά (95% CI 0.040-0.566). Τέλος, ασθενείς, που επανέκτησαν βιοχημική ανταπόκριση για τρίτη φορά στη διάρκεια της παρακολούθησής τους είχαν χαμηλότερα ποσοστά μεταμόσχευσης ή θανάτου συγκριτικά με όσους δεν επανέκτησαν βιοχημική ανταπόκριση για τρίτη φορά (95% CI 0.040-0.566).

Οι παράγοντες, που συσχετίστηκαν με χαμηλότερη πιθανότητα επίτευξης πλήρους ανταπόκρισης, αυξημένη πιθανότητα απώλειας της ανταπόκρισης, χαμηλότερο βαθμό επίτευξης εκ νέου ανταπόκρισης και αυξημένη πιθανότητα εκ νέου απώλειας της ανταπόκρισης ήταν η μικρότερη ηλικία, η υψηλότερη τιμή αλκαλικής φωσφατάσης στο πρώτο χρόνο και η υψηλότερη ολική χολερυθρίνη στον πρώτο χρόνο θεραπείας. Το φύλο δεν συσχετίστηκε με την πιθανότητα αρχικής ανταπόκρισης ή τη μετάβαση μεταξύ των καταστάσεων ή τη μετάβαση από οποιοδήποτε στάδιο σε θάνατο ή μεταμόσχευση.

Ανάλογα ήταν τα αποτελέσματα από την επιβεβαιωτική ανάλυση των δεδομένων της διεθνούς βάσης του Global PBC Study group (N=2237). Συγκεκριμένα, οι ασθενείς εμφάνιζαν χαμηλότερα ποσοστά μεταμόσχευσης ή θανάτου συγκριτικά με όσους δεν πέτυχαν ποτέ ανταπόκριση ή επέστρεψαν σε στάδιο μη ανταπόκρισης όταν διατηρούσαν την αρχική τους ανταπόκριση (95% CI 0.035-0.105). Ανάλογα, οι ασθενείς που πέτυχαν θεραπευτική ανταπόκριση για δεύτερη ή τρίτη φορά είχαν χαμηλότερα ποσοστά μεταμόσχευσης ή θανάτου συγκριτικά με όσους δεν έφτασαν σε ανταπόκριση ή μετέπεσαν εκ νέου σε μη ανταπόκριση.

Τα αποτελέσματα αυτής της ενδιαφέρουσας πολυκεντρικής μελέτης έδειξαν ότι η μετάβαση των ασθενών μεταξύ βιοχημικής ανταπόκρισης ή μη κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης δεν προδικάζεται απαραίτητα από την ανταπόκριση στον πρώτο χρόνο υπό UDCA. Επίσης, η οποιαδήποτε αλλαγή της κατάστασης της βιοχημικής ανταπόκρισης κατά τη διάρκεια των ετών παρακολούθησης σχετίζεται με την πιθανότητα μεταμόσχευσης ή θανάτου. Όταν σε οποιαδήποτε φάση της παρακολούθησης ο ασθενής χάσει την ανταπόκριση στη θεραπεία, τότε ο κίνδυνος αυξάνει. Επομένως, η βιοχημική ανταπόκριση σε οποιοδήποτε χρονική στιγμή της παρακολούθησης θα μπορούσε να αποτελέσει προγνωστικό δείκτη.

Απώτερος στόχος της μελέτης είναι η ευαισθητοποίηση ως προς την έγκαιρη αναγνώριση των ασθενών με αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών μέσω της τακτικής επαναξιολόγησης της ανταπόκρισής τους στη θεραπεία στην πορεία της παρακολούθησης.

Βασιλική Λυγούρα

Επιμελήτρια Β' ΕΣΥ

Παθολογική Κλινική & Ομώνυμο Ερευνητικό Εργαστήριο Παν/μίου Θεσσαλίας,

Κέντρο Εμπειρογνομosύνης για τα Αυτοάνοσα Νοσήματα του Ήπατος,

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

Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας, Λάρισα