

Ustekinumab for patients with primary biliary cholangitis who have an inadequate response to ursodeoxycholic acid: A proof-of-concept study

Hirschfield GM, Gershwin ME, Strauss R, Mayo MJ, Levy C, Zou B, Johanns J, Nnane IP, Dasgupta B, Li K, Selmi C, Marschall HU, Jones D, Lindor K; PURIFI Study Group.

Hepatology 2016; 64:189–199

Η οδός της ιντερλευκίνης 12 (IL-12) έχει συσχετιστεί με την παθογένεια της πρωτοπαθούς χολικής χολαγγειίτιδας (PBC). Η παρούσα πολυκεντρική (open-label) εργασία μελέτησε το μονοκλωνικό αντίσωμα anti-IL12/23, ustekinumab (90 mg υποδορίως τις εβδομάδες 0, 4 και ακολούθως κάθε 8 εβδομάδες έως την εβδομάδα 20) σε ασθενείς με PBC και μη ικανοποιητική ανταπόκριση σε θεραπεία με UDCA (δηλ. ALP >1.67 xULN μετά από ≥6 μήνες χορήγηση). Ως ανταπόκριση ορίστηκε η μείωση ≥40% της ALP από τη βασική τιμή και ως ύφεση ορίστηκε η επάνοδος της ALP στο φυσιολογικό εάν οι βασικές τιμές ήταν 1.67-2.8 xULN ή η μείωση της ALP <1.67 xULN εφόσον οι αρχικές τιμές ήταν >2.8X ULN. Επίσης, εκτιμήθηκαν οι αλλαγές στα χολικά οξέα του ορού και του Enhanced Liver Fibrosis (ELF) score.

Στην αρχική εκτίμηση, οι ασθενείς είχαν διάμεση διάρκεια νόσου 3.2 έτη, διάμεσο ELF score 9.8 και ιδιαίτερα αυξημένα ολικά χολικά οξέα (διάμεση τιμή, 43.3 μmol/L). 13 (65%) από τους 20 ασθενείς είχαν αρχική τιμή ALP >3 xULN. Παρόλο που σταθερά επίπεδα του ustekinumab στον ορό των ασθενών επιτεύχθηκαν την εβδ. 12, κανένας δεν παρουσίασε ανταπόκριση ή ύφεση στην ALP όπως αυτή ορίστηκε. Η διάμεση μείωση της ALP από την αρχική εκτίμηση μέχρι την εβδομάδα 28 ήταν 12.1%. Το ELF score μειώθηκε σε μικρό ποσοστό (διάμεση τιμή μείωσης 0.173) και τα ολικά χολικά οξέα μειώθηκαν κατά 8.8 μmol/L. Μέχρι την εβδ. 28 δεν αναφέρθηκαν σοβαρές λοιμώξεις ή διακοπές της θεραπείας. Ένας ασθενής παρουσίασε σοβαρή αιμορραγία ανωτέρου πεπτικού, η οποία δε θεωρήθηκε σχετιζόμενη από τους ερευνητές.

Συμπερασματικά, η χορήγηση του ustekinumab στην παρούσα εργασία αν και συσχετίστηκε με μέτρια μείωση της ALP μετά από 28 εβδομάδες θεραπεία, δεν κατάφερε να οδηγήσει σε ανταπόκριση ή ύφεση όπως αυτές είχαν οριστεί. Η χορήγησή της δε συσχετίστηκε με σημαντικές παρενέργειες.

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.28359/full>

Νικόλαος Κ. Γατσέλης
Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας
Παθολογική Κλινική & Ομώνυμο Ερευνητικό Εργαστήριο
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας