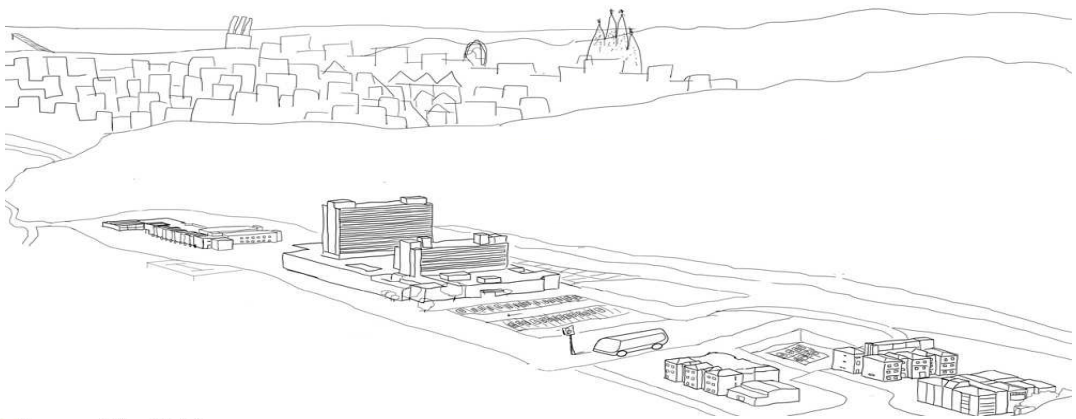
# Colangitis Biliar Primaria (CBP)



**Dra. RMª Morillas**

Secció Hepatologia. CIBERehd

Hospital Germans Trias i Pujol
Badalona

*Barcelona, 28 Noviembre 2018*

Germans Trias i Pujol
Hospital

# De Cirrosis a Colangitis

Position Paper

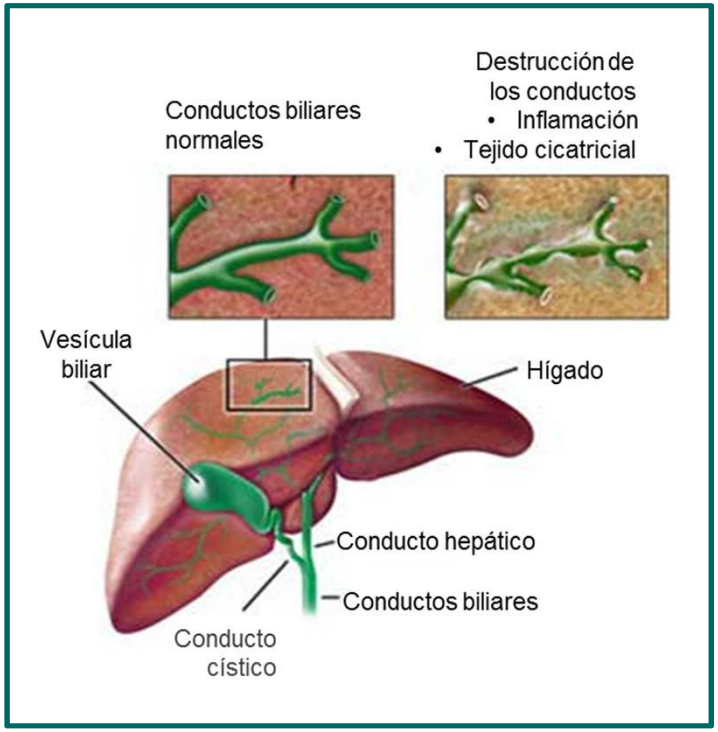
## Changing nomenclature for PBC: From 'cirrhosis' to 'cholangitis'☆☆

Ulrich Beuers[1,*], M. Eric Gershwin[2], Robert G. Gish[3], Pietro Invernizzi[4], David E.J. Jones[5], Keith Lindor[6], Xiong Ma[7], Ian R. Mackay[8], Albert Parés[9], Atsushi Tanaka[10], John M. Vierling[11], Raoul Poupon[12]

*Beuers U et al, J Hepatol 2015; 63 (5): 1285-1287*

# Características de la CBP

- La CBP es una enfermedad hepática crónica del adulto de carácter autoinmune que se produce por la **destrucción progresiva de los conductos biliares intrahepáticos** impidiendo la correcta eliminación de la **bilis**
- Aparece generalmente **entre los 40 y 50 años**
- **Predominio femenino (10:1)**
- Síntomas característicos: **prurito y astenia**
- Generalmente se asocia con:
  - Otras enfermedades autoinmunes
  - Hipercolesterolemia, predominantemente el cHDL
  - Osteopenia u osteoporosis
- En ausencia de tratamiento evolución a fibrosis pudiendo causar cirrosis, trasplante hepático o muerte




*Christophe Corpechot. La cirrhose biliaire primitive : actualités. Post'U (2013) 147-154*

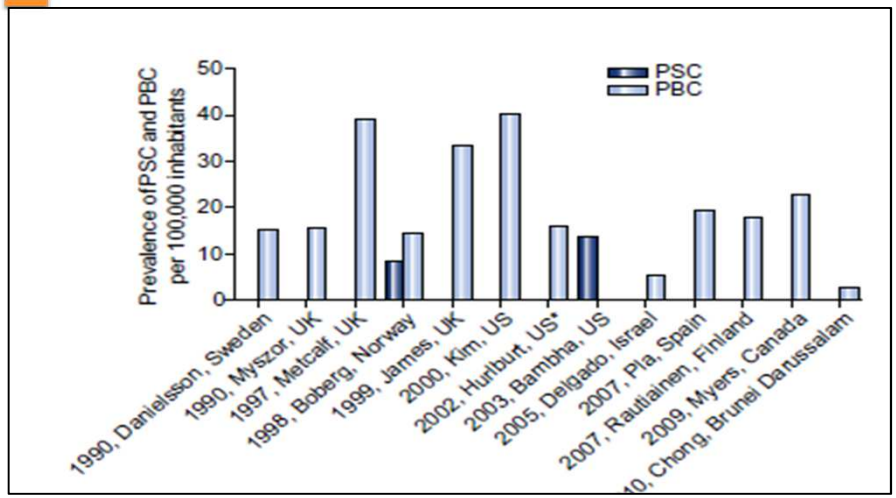
# Epidemiología de la CBP: Incidencia y Prevalencia

Prevalencia

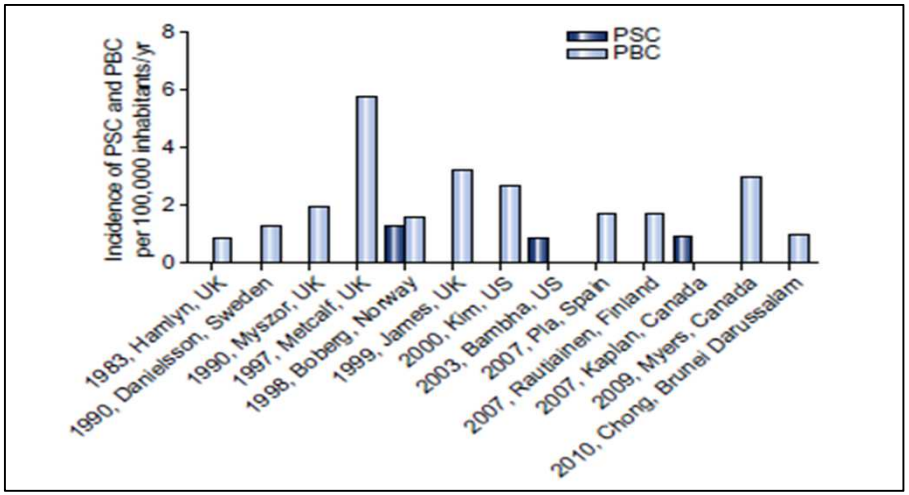
**Países del Norte**
**40,2/100.000**

**Países del Sur**
**1,9/100.000**

- **Enfermedad rara** según la DG de Salud y Seguridad Alimentaria de la Comisión Europea (< 50 casos /100.000 habitantes)
  - **Prevalencia:** 1,9 - 40,2 casos por 100.000 habitantes
  - **Incidencia:** 0,33 - 5,8 casos / 100.000 habitantes / año




**Incidencia**






*Boonstra K et al. J Hepatol 2012; 56: 1181-1188*

# Epidemiología de la CBP: ¿enfermedad en aumento?

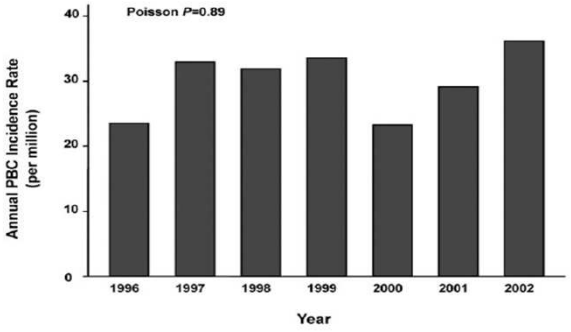



Fig. 2. Annual age/sex-adjusted incidence of PBC in the CHR between 1996 and 2002.

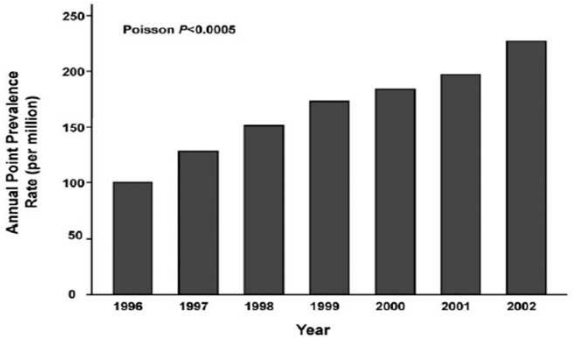
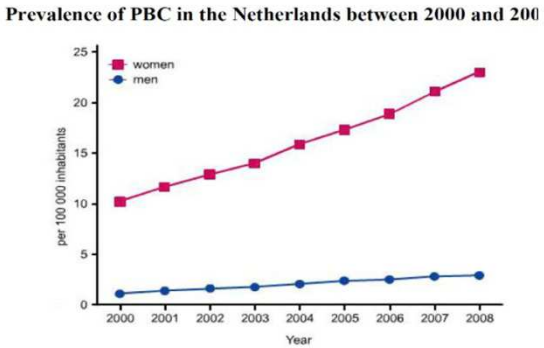
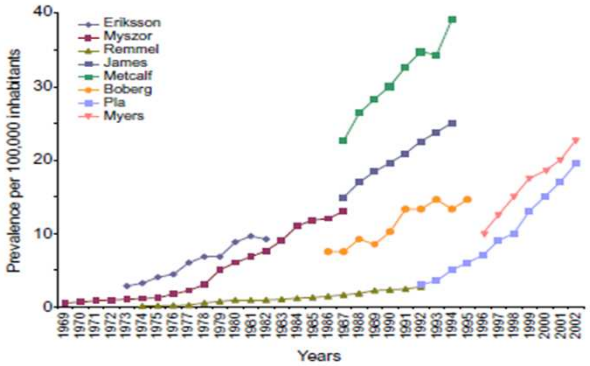



Fig. 3. Annual age/sex-adjusted point prevalence rates of PBC in the CHR as of March 31 of each fiscal year between 1996 and 2002.




**Cada año se diagnostica un número creciente de nuevos casos**

**La incidencia y prevalencia de CBP parece estar aumentando**

- **¿Aumento del número de casos?**

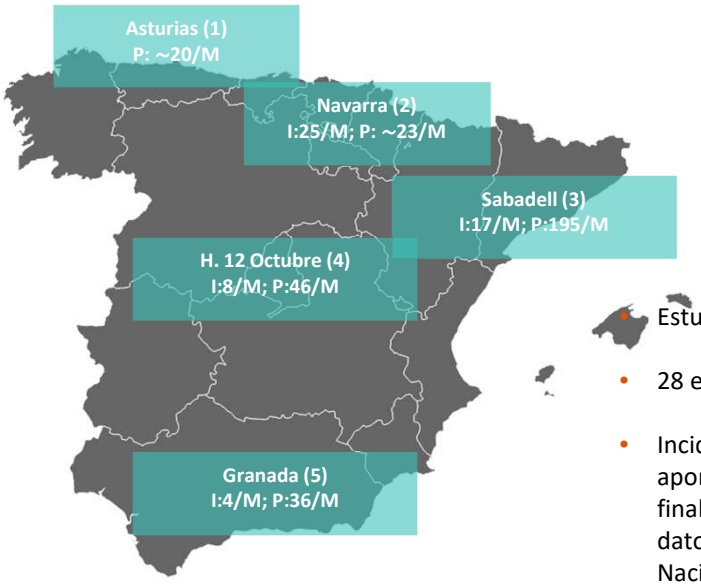
  **¿Aumento real de la incidencia de la enfermedad o aumento de la tasa diagnóstica?**

Germans Trias i Pujol Hospital

*1. Myers RP. Hepatology 2009; 50: 1884–1892. 2. Selmi C et al. Lancet 2011; 377: 1600–09; 3. Boonstra K et al. J Hepatol 2012; 56: 1181-1188*

# ¿Cuál es la epidemiología de la CBP en España?

- **Estudios epidemiológicos** realizados **hace más de diez años** y **focalizados en áreas geográficas determinadas, sin que existan datos a nivel nacional**




P: Prevalencia; I: Incidencia

- Estudio Delphi, semi-estructurado
- 28 expertos de 13 CCAA
- Incidencia y Prevalencia según los datos aportados, extrapolados a las CCAA y finalmente a nivel nacional según los datos poblacionales del Instituto Nacional de Estadística

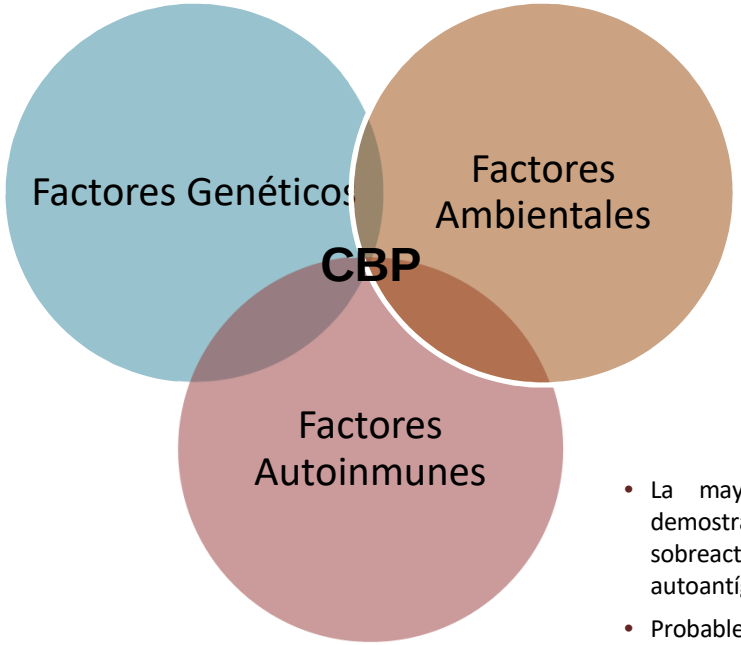
## Prevalencia e Incidencia CBP en 13 CCAA

| Comunidad Autónoma | Pacientes con CBP | Prevalencia /100 000 hab | Pacientes nuevos | Incidencia /100 000 hab |
|---|---|---|---|---|
| Andalucía | 1857 | 27,56 | 206 | 3,05 |
| Aragón | 146 | 13,33 | 36 | 3,33 |
| Asturias | 107 | 11,79 | 8 | 0,88 |
| Cantabria | 154 | 31,43 | 14 | 2,86 |
| Castilla La Mancha | 334 | 20,00 | 58 | 3,50 |
| Castilla y León | 359 | 17,14 | 36 | 1,71 |
| Cataluña | 2285 | 37,99 | 207 | 3,44 |
| Valencia | 949 | 23,48 | 62 | 1,53 |
| Extremadura | 275 | 30,55 | 5 | 0,51 |
| Galicia | 364 | 15,63 | 62 | 2,68 |
| Islas Baleares | 113 | 12,12 | 11 | 1,21 |
| Islas Canarias | 300 | 16,96 | 68 | 3,86 |
| Madrid | 1217 | 23,26 | 151 | 2,89 |

*1. Rodrigo Sáez L et al. 1987; 2. Borda F et al. 1989; 3. Pla X et al. 2007; 4. Moreno Sánchez D et al. 1990; 5. Caballero Plasencia AM et al. 1991; 6. Parés A et al. Rev Esp Enferm Dig 2018 Oct; 110 (10): 641-649*

# Enfermedad Multifactorial

- **Predisposición familiar**
  OR: 2,26-10,7
- Alta concordancia en **gemelos monocigotos**
  - 63% concordancia
- Se han implicado defectos en **cromosomas sexuales** y pérdida de control epigenético
- Se ha confirmado la **asociación con HLA** (DR, DQ):
  - Inmunidad innata: C4*Q0, C4B*2,NRAMP1/SLC11A1 MBL, VDR
  - Inmunidad adquirida: CTLA4, IL beta, TNF alfa, IL12A, IL12RB2

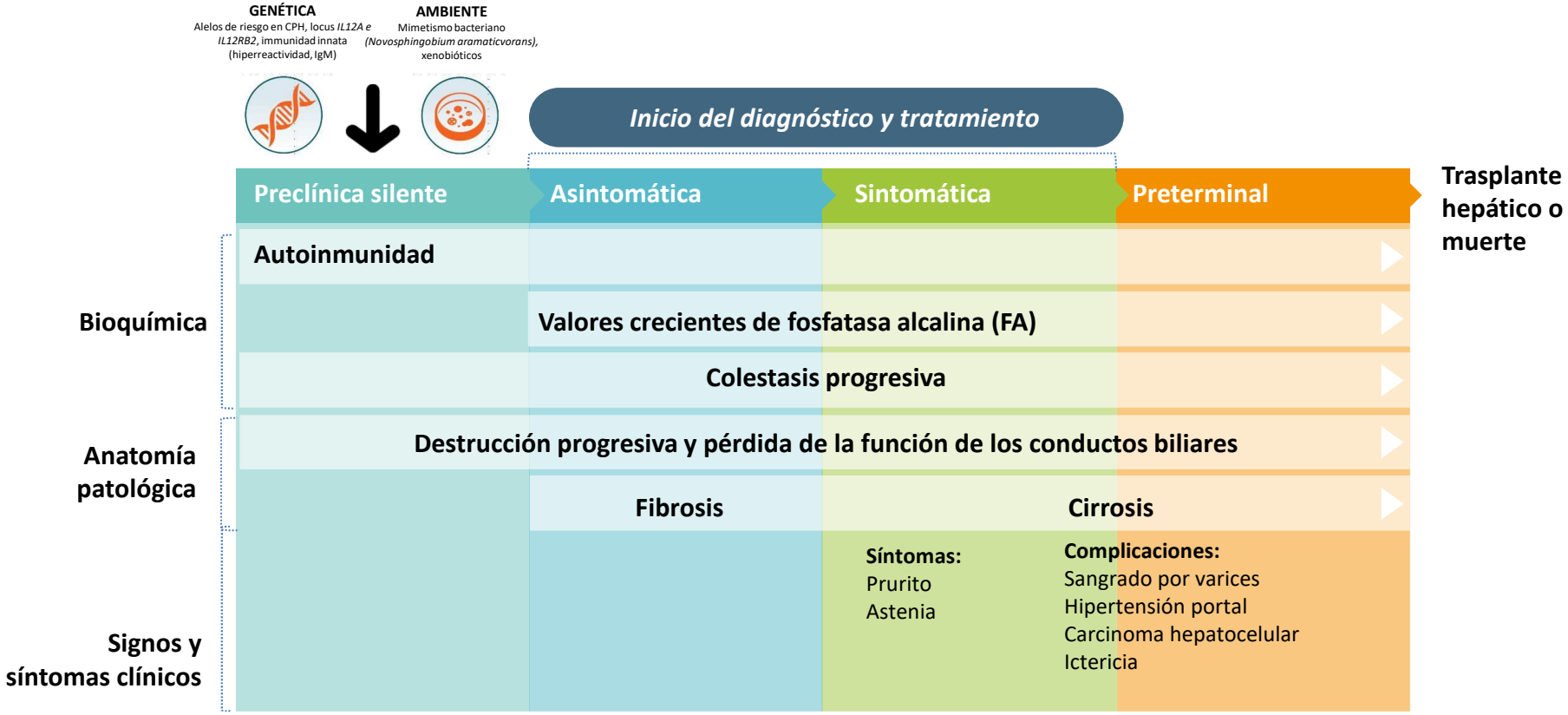



- Sugerido por:
  - Diferencias en prevalencia geográfica con agrupación local
  - Estacionalidad en el diagnóstico
- Asociación consistente con tabaquismo (OR 1,57-2,4) e historia de infecciones de tracto urinario (OR: 1,19-2,06)

- La mayoría de agentes inmunosupresores no han demostrado eficacia. Indica que la CBP no es una simple sobreactivación del sistema inmune contra un autoantígeno
- Probablemente exista un disbalance en la inmunotolerancia influido por múltiples factores

*1. Chuang N et al. Exp Rev Gastro 2011;5(5):583-590.2. Selmi C et al. Lancet 2011;377(9777):1600-1609. 3. Bianchi I et al. Semin Liver Dis 2014;34(3):255-264. 4. Juran BD et al. Semin Liver Dis 2014;34(3):265–272. 5. Wang L et al. Semin Liver Dis. 2014;34(3):297-317. 6.Griffiths L. Semin Liver Dis. 2014; 34(3): 318-28. 7. Poupon R. J Hepatol 2010. 52: 745-758*

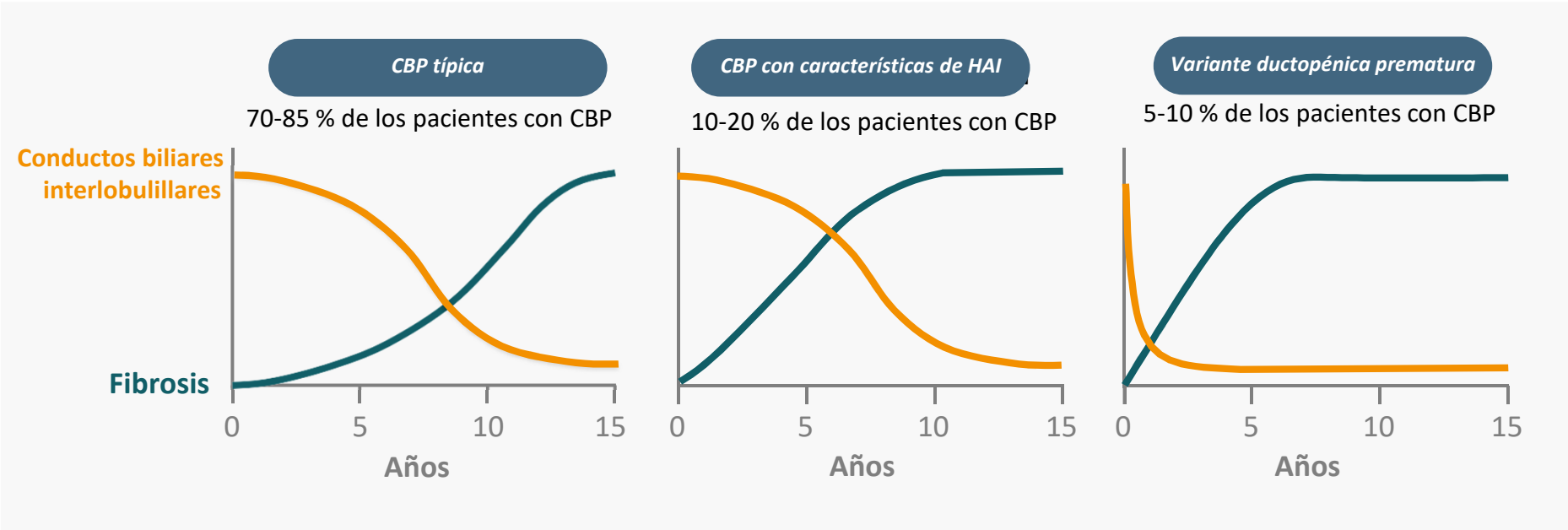
# Historia Natural de la CBP






*Selmi C et al. Lancet 2011; 377 (1): 600-09*

# Las 3 formas principales de CBP




**La historia natural de la CBP es desde hace unos años menos grave debido en gran parte al diagnóstico y tratamiento tempranos**



*Poupon R. J Hepatol 2010; 52 (5):745-758*

# CBP como enfermedad sistémica

| Sintomatología típica* | Complicaciones colestasis crónica | Enfermedades concomitantes frecuentes de origen AI (35-55%) | Comorbilidades frecuentes |
|---|---|---|---|
| Fatiga (80%) | Hipercolesterolemia (75-90%) | S.Sjögren (7.34%) | Depresión (40%) |
| Prurito (40-80%) | Osteopenia, osteoporosis (20-45%) | Raynaud (9-13%) | Síndrome intestino irritable (20%) |
| | Déficit vitamínico (D 13-33%, E, K 8-23%, A 30%) | Tiroiditis de Hashimoto (11-13%) | |
| | | Artritis Reumatoide (3-8%) | |
| | | Psoriasis (6%), Eclerodermia o CREST (1-2%), EII (1%) | |



*1.-Carey EJ, Lancet. 2015 Oct 17; 386 (10003): 1565-75; 2.-Poupon R. J Hepatol 2010; 52 (5): 745-758*

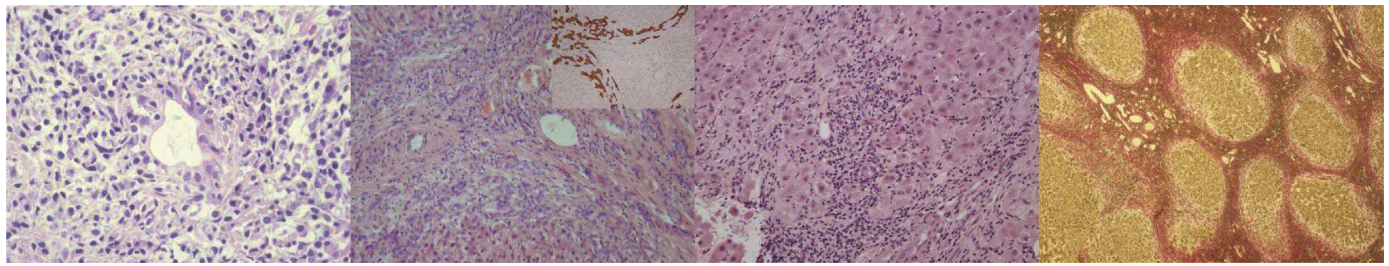
# Guías EASL 2017, específicas para el diagnóstico y el manejo de la CBP

Clinical Practice Guidelines

EASL | JOURNAL OF HEPATOLOGY

## EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis☆

European Association for the Study of the Liver*



☆ **Clinical practice guidelines panel:** Chair: Gideon M. Hirschfield; Panel members: Ulrich Beuers, Christophe Corpechot, Pietro Invernizzi, David Jones, Marco Marzioni (Governing Board Representative), Christoph Schramm



*EASL Clinical Practice Guidelines. J Hepatol 2017; 67: 145-172*

# Diagnóstico

Para el **diagnóstico de la CBP** se tienen que cumplir **al menos 2 de los siguientes parámetros:**

1. **FA anormalmente elevada**
2. **AMA > 1:40 o ANA sp100/gp210**
3. **Histología:**
   **Colangitis no supurativa y lesiones de los conductos biliares interlobulares**

**Biopsia no es necesaria** pero es UTIL:
- identificar estadio
- si no hay Acs específicos
- descartar otras enfermedades

Clinical Practice Guidelines

EASL | JOURNAL OF HEPATOLOGY

**EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis**☆

European Association for the Study of the Liver*

7. EASL recommends that in adult patients with cholestasis and no likelihood of systemic disease, a diagnosis of PBC can be made based on elevated ALP and the presence of AMA at a titre >1:40 (**III**, **1**).
8. EASL recommends that in the correct context, a diagnosis of AMA negative PBC can be made in patients with cholestasis and specific ANA immunofluorescence (nuclear dots or perinuclear rims) or ELISA results (sp100, gp210) (**III**, **1**).
9. EASL recommends against liver biopsy for the diagnosis of PBC, unless PBC-specific antibodies are absent, coexistent AIH or NASH is suspected, or other (usually systemic) co-morbidities are present (**III**, **1**).
10. AMA reactivity alone is not sufficient to diagnose PBC. EASL recommends following-up patients with normal serum liver tests who are AMA positive with annual biochemical reassessment for the presence of liver disease (**III**, **1**).

*EASL Clinical Practice Guidelines. J Hepatol 2017; 67: 145-172*

# Pronóstico: herramientas para evaluar riesgo de progresión

- EASL recomienda evaluar el **riesgo de progresión de la enfermedad** en todos los pacientes mediante una combinación de pruebas no invasivas, **en el momento del diagnóstico** y **durante el seguimiento**

| Level of applicability | Prognostic tools |
|---|---|
| **High**<br>**(High applicability, robust validation)** | • On-treatment ALP and bilirubin-based assessment of response to UDCA using either qualitative or quantitative tools<br>• Baseline (early *vs.* advanced) disease stage as defined by elastography, serum levels of bilirubin and albumin, or histology |
| **Moderate**<br>**(High applicability, further validation pending)** | • LSM by elastography (> 9,6Kpa)<br>• APRI<br>• ELF test |
| **Indeterminate**<br>**(Limited applicability and/or validation)** | • Age, gender and symptom profile<br>• PBC-specific ANA<br>• Degree of interface hepatitis and ductopenia<br>• Novel histological scoring systems<br>• Direct measurement of portal pressure |

ALP, alkaline phosphatase; UDCA, ursodeoxycholic acid; LSM, liver stiffness measurement; APRI, aspartate aminotransferase/platelet ratio index; ELF, enhanced liver fibrosis; PBC, primary biliary cholangitis; ANA, antinuclear antibodies.

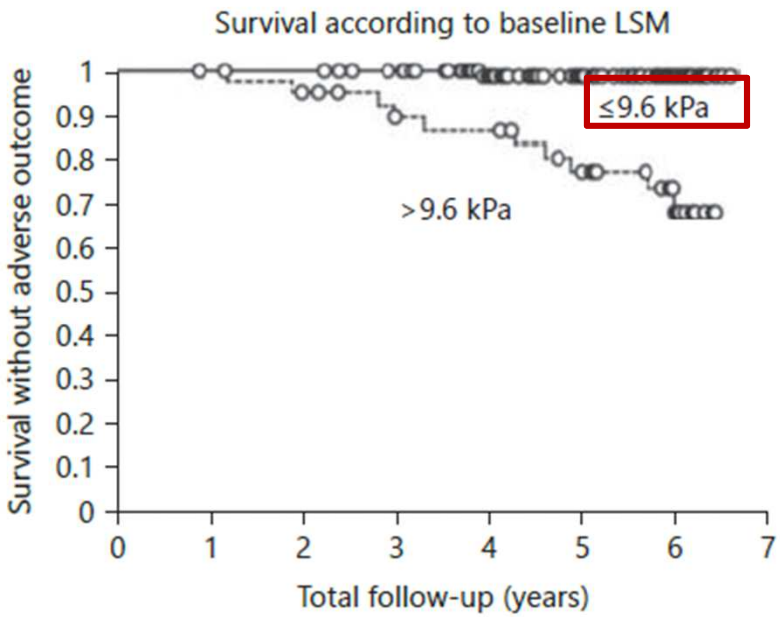


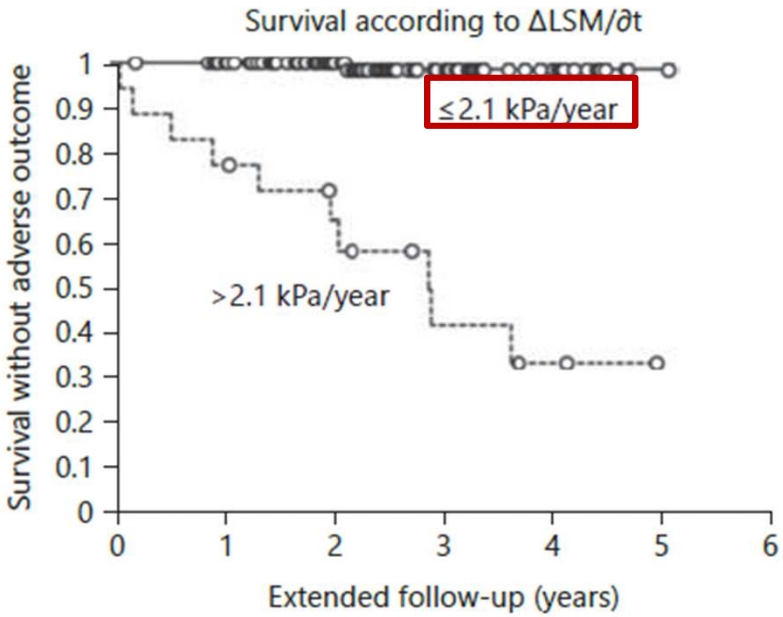
*EASL Clinical Practice Guidelines. J Hepatol 2017; 67: 145-172*

# Mejorar los modelos pronósticos mediante la elastografía

La **rigidez hepática basal** tiene valor pronóstico en la CBP

El **aumento de la rigidez hepática** con el tiempo tiene valor pronóstico en la CBP

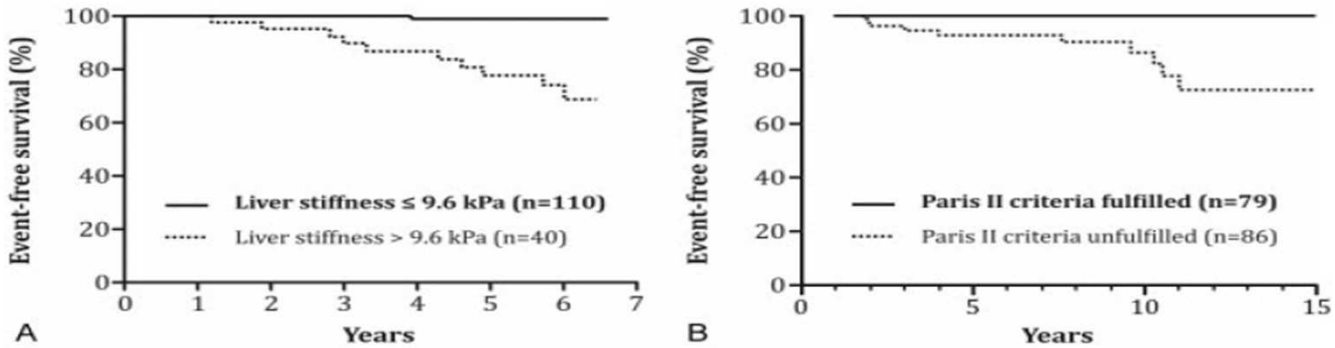



*Corpechot C et al. Hepatology 2012; 56: 198–208*

# Perfil de paciente con buen pronóstico

| |
|---|
| A. Age at presentation > 45 y |
| B. Absence of jaundice or increased direct bilirubin at presentation or at any time during follow-up |
| C. Absence of debilitating pruritus |
| D. Absence of cirrhosis or severe fibrosis as determined histologically, or preferably using noninvasive markers like LSM as assessed by transient elastography |
| E. Absence of portal hypertension as evaluated by ultrasound, biological tests (normal platelets), and endoscopy if performed |
| F. Absence of marked liver dysmorphia on ultrasound |
| G. Absence of AIH features based on aminotransferase activities, serum IgG level, autoantibodies profile, and liver biopsy if performed |
| H. Absence of anti-gp210 and anti-sp100 antinuclear antibodies |
| I. Normalization of biochemical liver tests or appropriate biochemical response, as defined by normal total bilirubin and activities of ALP and AST < 1.5 × ULN, after 6–12 mo of UDCA monotherapy (Paris-II criteria) |

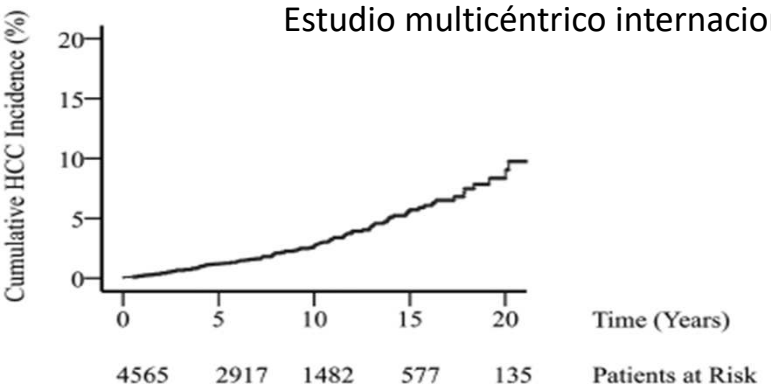


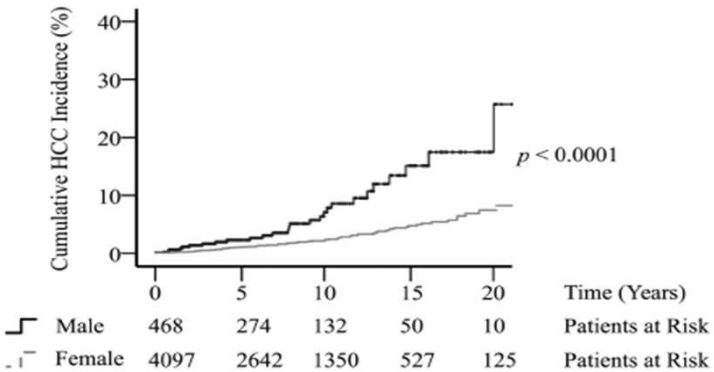

Germans Trias i Pujol Hospital

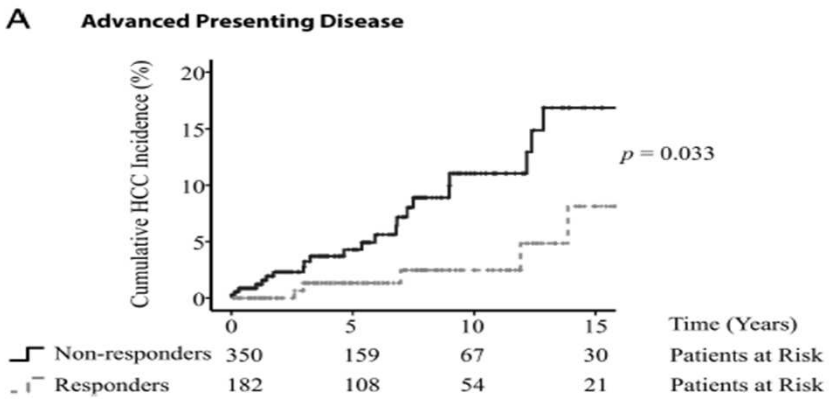
*Corprechot C. Semin Liver Dis 2016; 36: 15–26*

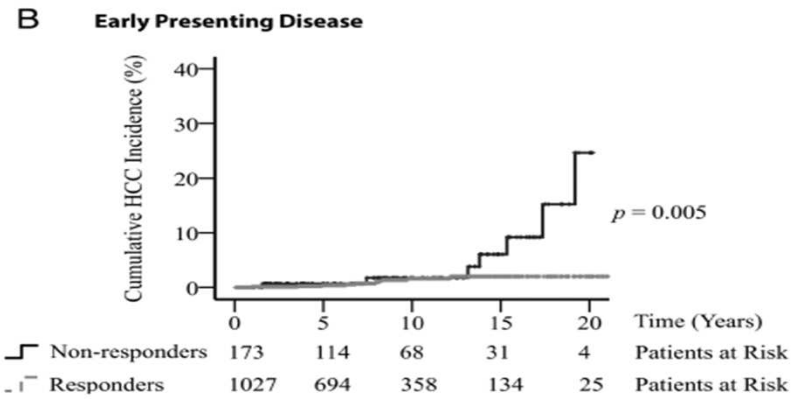
# Riesgo de desarrollar Carcinoma hepatocelular la CBP

Estudio multicéntrico internacional






*Trivedi PJ et al. Gut 2015; 0:1–9*

## Tratamiento de la CBP

Los objetivos del tratamiento de la CBP son:

- La **prevención de las complicaciones** de la enfermedad hepática avanzada
- **Manejo de los síntomas** asociados

# Tratamiento CBP: Ácido Ursodesoxicólico

- Tratamiento de elección en la CBP: dosis de **13-15 mg/kg/día**
- Buena tolerancia
- En los pacientes respondedores al AUDC:
  - La **bioquímica hepática mejora**: AUDC disminuye FA, bilirrubina, γGT, AST, colesterol y niveles IgM
  - Se **retrasa la progresión histológica** de la enfermedad
  - **Mejora la supervivencia libre de trasplante** y la **supervivencia global**
  - Capaz de prevenir el **desarrollo de CHC**
- **AUDC no ha demostrado que mejore el prurito, la astenia, la enfermedad ósea o las manifestaciones autoinmunes**

AUDC 13-15mg/kg/d vs Placebo ( 2 a)

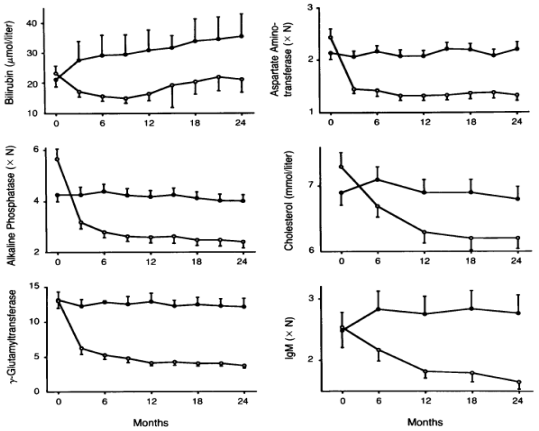



Table 4. Progression of Disease in the Ursodiol and Placebo Groups during the Two-Year Study, According to Histologic Analysis of Liver-Biopsy Specimens.*

| Group | Improvement | | No Change | Worsening | |
|---|---|---|---|---|---|
| | ≤−5 | −4 to −2 | −1 to 1 | 2 to 4 | ≥5 |
| Ursodiol | 10 | 18 | 12 | 6 | 4 |
| Placebo | 5 | 8 | 10 | 13 | 9 |

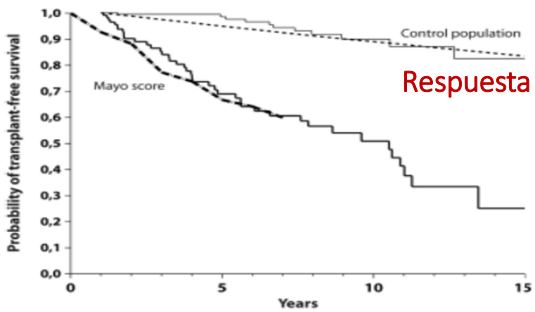
*The specimens were graded according to changes in histologic scores: ≤−2 indicated improvement, −1 to 1 no change, and ≥2 worsening. Further details are given in the Methods section. Overall, the changes were significant (P<0.002).

*1. Poupon RE et al, NEJM 1991; 324 (22): 1548-54. 2. Poupon R et al. Gastroenterol 1997; 113:884–890. 3. Lindor KD et al. Hepatol 2009; 50 (1): 291-308. 4. Poupon R. J Hepatol 2010;52(5):745-758. 5. Lew JL et al. J Biol Chem 2004; 279: 8856-8861. 6. Paumgartner G, Beuers U. Hepatol 2002; 36: 525–531. 7. EASL. J Hepatol.2009; 51: 237-267.*

# Tratamiento CBP: Ácido Ursodesoxicólico

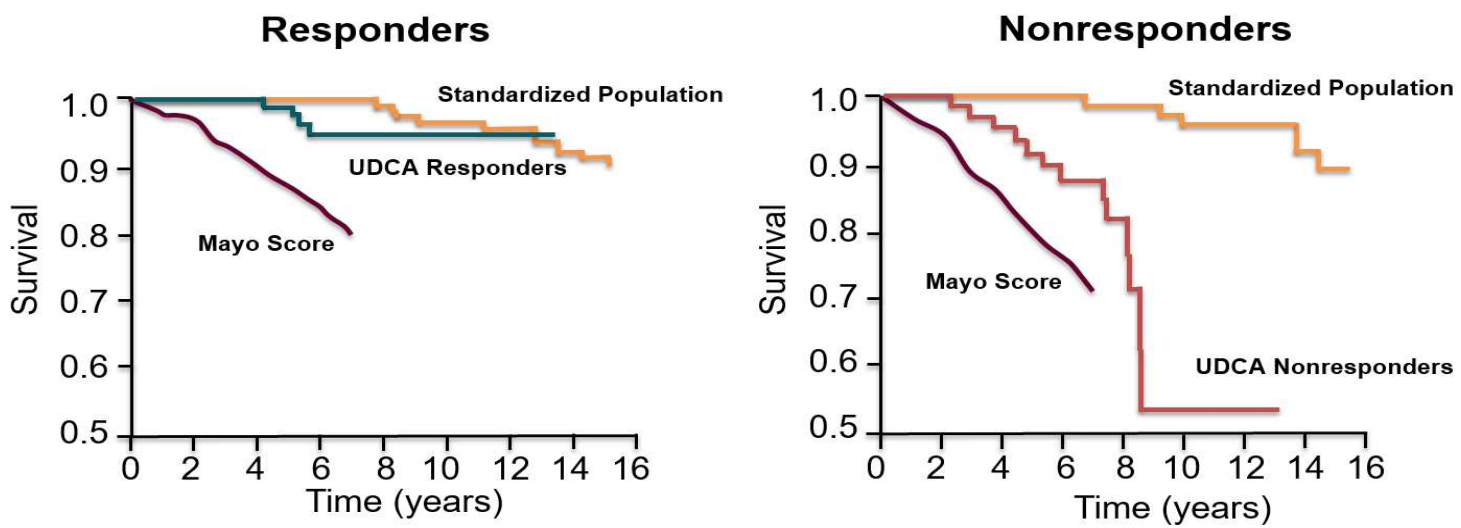
- Tratamiento de elección en la CBP: dosis de 13-15 mg/kg/día
- Buena tolerancia
- En los pacientes respondedores al AUDC:
  - La **bioquímica hepática mejora**: AUDC disminuye FA, bilirrubina, γGT, AST, colesterol y niveles IgM
  - Se **retrasa la progresión histológica** de la enfermedad
  - **Mejora la supervivencia libre de trasplante** y la **supervivencia global**
  - Capaz de prevenir el **desarrollo de CHC**

- **AUDC no ha demostrado que mejore el prurito, la astenia, la enfermedad ósea o las manifestaciones autoinmunes**




*1. Poupon RE et al, NEJM 1991; 324 (22): 1548-54. 2. Poupon R et al. Gastroenterol 1997; 113:884–890. 3. Lindor KD et al. Hepatol 2009; 50 (1): 291-308. 4. Poupon R. J Hepatol 2010;52(5):745-758. 5. Lew JL et al. J Biol Chem 2004; 279: 8856-8861. 6. Paumgartner G, Beuers U. Hepatol 2002; 36: 525–531. 7. EASL. J Hepatol.2009; 51: 237-267.*

# Impacto respuesta inadecuada al AUDC en la historia natural CBP




**La respuesta bioquímica al AUDC evaluada a 1 año predice el resultado a largo plazo**. EASL recomienda reconocer a los pacientes con mayor riesgo de complicaciones de la CBP como aquellos con **respuesta bioquímica inadecuada al tratamiento** y **cirrosis**



*Parés A et al. Gastroenterol 2006; 130 (3): 715-720 . EASL Clinical Practice Guidelines. J Hepatol 2017; 67: 145-172*

# Criterios Bioquímicos de Respuesta Óptima a AUDC

**Criterios bioquímicos de respuesta al año con AUDC**

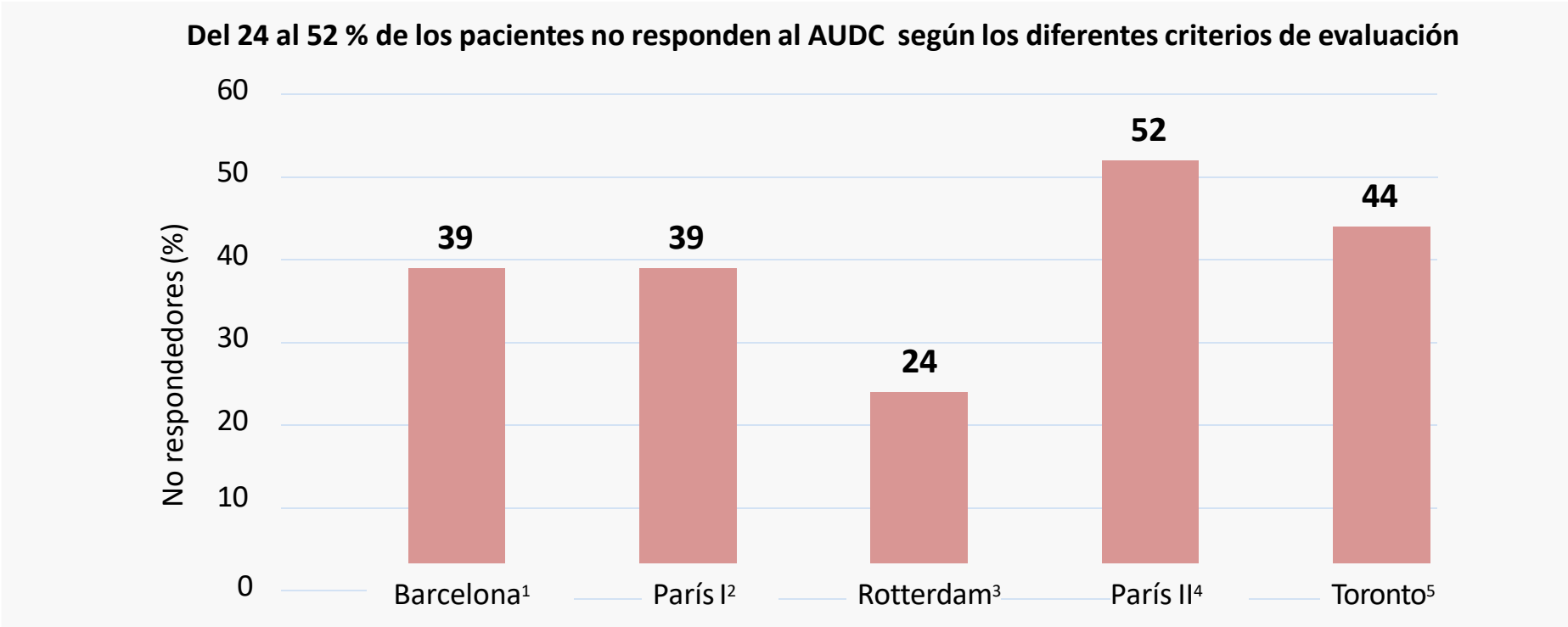
Table 5. Assessing response to UDCA therapy in PBC.

| Qualitative binary definitions | Time (months) | Treatment failure |
|---|---|---|
| Rochester [101] | 6 | ALP ⩾2× ULN or Mayo score ⩾4.5 |
| Barcelona [62] | 12 | Decrease in ALP ⩽40% and ALP ⩾1× ULN |
| Paris-I [63] | 12 | ALP ⩾3× ULN or AST⩾ 2× ULN or bilirubin >1 mg/dl |
| Rotterdam [102] | 12 | Bilirubin ⩾1× ULN and/or albumin <1× ULN |
| Toronto [98] | 24 | ALP >1.67× ULN |
| Paris-II [104] | 12 | ALP ⩾1.5× ULN or AST ⩾1.5× ULN or bilirubin >1 mg/dl |
| Ehime [103] | 6 | Decrease in GGT ⩽70% and GGT ⩾1× ULN |
| **Continuous scoring systems** | **Time (months)** | **Scoring parameters** |
| UK-PBC [107]<br>**http://www.uk-pbc.com** | 12 | Bilirubin, ALP and AST (or ALT) at 12 mo.<br>Albumin and platelet count at baseline |
| GLOBE [106]<br>**http://www.globalpbc.com.globe** | 12 | Bilirubin, ALP, albumin, and platelet count at 12 mo.<br>Age at baseline |

ALP, alkaline phosphatase; ULN, upper limit of normal; AST, aspartate aminotransferase; GGT, gamma-glutamyltranspeptidase.

*EASL Clinical Practice Guidelines. J Hepatol 2017; 67: 145-172*

# Evaluar la respuesta al AUDC al año




*1. Parés A et al. Gastroenterology 2006;130(3):715-720; 2. Corpechot C et al. Hepatology 2008;48(3):871-877; 3. Kuiper EMM et al. Gastroenterology 2009;136(4):1281-1287; 4. Corpechot C et al. J Hepatol 2011;55(6):1361-1367; 5. Kumagi T et al. Am J Gastroenterol 2010;105(10):2186-2194.*

# Criterios Bioquímicos de Respuesta Óptima a AUDC

**Criterios bioquímicos de respuesta al año con AUDC**

Table 5. Assessing response to UDCA therapy in PBC.

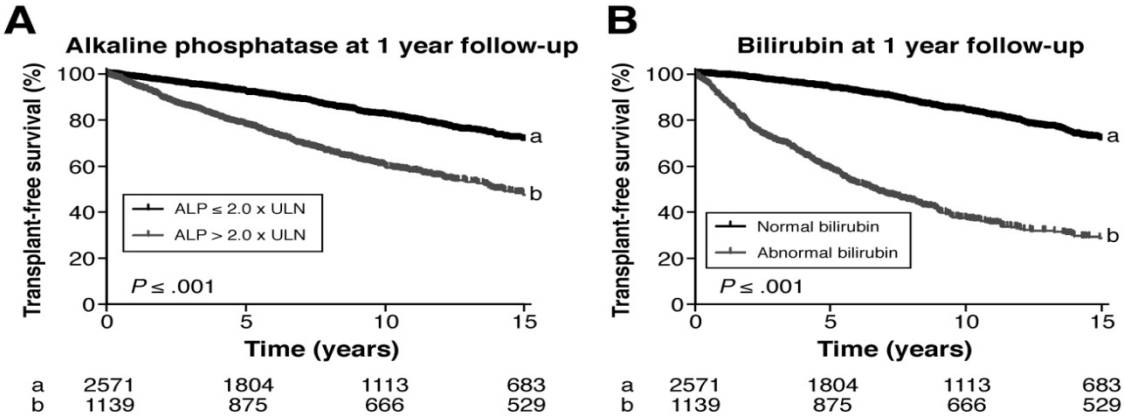
| Qualitative binary definitions | Time (months) | Treatment failure |
|---|---|---|
| Rochester [101] | 6 | ALP ⩾2× ULN or Mayo score ⩾4.5 |
| Barcelona [62] | 12 | Decrease in ALP ⩽40% and ALP ⩾1× ULN |
| Paris-I [63] | 12 | ALP ⩾3× ULN or AST⩾ 2× ULN or bilirubin >1 mg/dl |
| Rotterdam [102] | 12 | Bilirubin ⩾1× ULN and/or albumin <1× ULN |
| Toronto [98] | 24 | ALP >1.67× ULN |
| Paris-II [104] | 12 | ALP ⩾1.5× ULN or AST ⩾1.5× ULN or bilirubin >1 mg/dl |
| Ehime [103] | 6 | Decrease in GGT ⩽70% and GGT ⩾1× ULN |
| **Continuous scoring systems** | **Time (months)** | **Scoring parameters** |
| UK-PBC [107]<br>**http://www.uk-pbc.com** | 12 | Bilirubin, ALP and AST (or ALT) at 12 mo.<br>Albumin and platelet count at baseline |
| GLOBE [106]<br>**http://www.globalpbc.com.globe** | 12 | Bilirubin, ALP, albumin, and platelet count at 12 mo.<br>Age at baseline |

ALP, alkaline phosphatase; ULN, upper limit of normal; AST, aspartate aminotransferase; GGT, gamma-glutamyltranspeptidase.

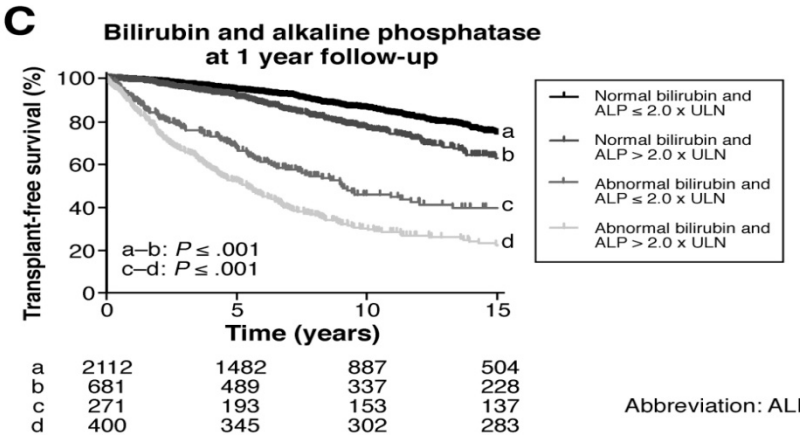
Han demostrado tener mejor exactitud para predecir muerte o trasplante que los criterios de Paris

*EASL Clinical Practice Guidelines. J Hepatol 2017; 67: 145-172*

# Monitorización de la respuesta al AUDC




- La **colestasis** y la destrucción continuada de los conductos biliares está marcada por un aumento de los **niveles de FA**
- En **enfermedad avanzada**, los **niveles** altos de **bilirrubina** marcan la progresión de la CBP y son un indicador temprano de **cirrosis** e **hipertensión portal**




- Cuanto más bajos son los niveles de FA y bilirrubina, mayor es la supervivencia libre de trasplante
- Mejora de la capacidad pronóstica al combinar FA y bilirrubina total

Abbreviation: ALP, alkaline phosphatase

Germans Trias i Pujol Hospital

*Lammers WJ et al. Gastroenterology 2014; 147(6): 1338-1349*

# Opciones terapéuticas en los pacientes que no responden al AUDC

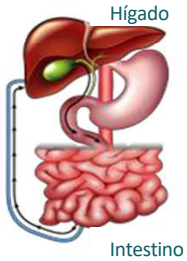
| | Target | | |
|---|---|---|---|
| | Cholestasis | Immunity | Other |
| Clinical data | Obeticholic acid | Budesonide | Antiretroviral agents |
| | Fibrates | Rituximab | |
| | | Ustekinumab | |
| Preliminary results | Fibroblast growth factor-19 analogs | Abatacept | |
| | Inhibitors of sodium-dependent bile acid transporter | | |
| Potential new agents | G protein-coupled bile acid membrane receptor (TGR5) agonists | | |
| | Nor-ursodeoxycholic acid | | |
| | Vitamin D receptor agonists | | |

*Parés A, Semin Liver Dis 2017; 37: 60-72*

# Ácido obeticólico: un nuevo agonista potente del FXR

## PROCESOS BIOLÓGICOS INFLUIDOS POR LA ACTIVACIÓN DEL FXR

(Receptor Farnesoide X)

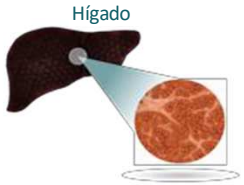



### HOMEOSTASIS DE LOS ÁCIDOS BILIARES

- ↓ de la síntesis de ácidos biliares
- ↑ de la excreción de ácidos biliares
- ↓ de la absorción/recaptación de ácidos biliares

### INFLAMACIÓN

- ↓ inflamación hepática
- ↓ inflamación intestinal




### FIBROSIS

- inhibe la progresión de la fibrosis hepática y favorece la regresión
- inhibe la actividad de las células estrelladas del hígado

*Los mecanismos descritos para el FXR no necesariamente se han demostrado para OCA*

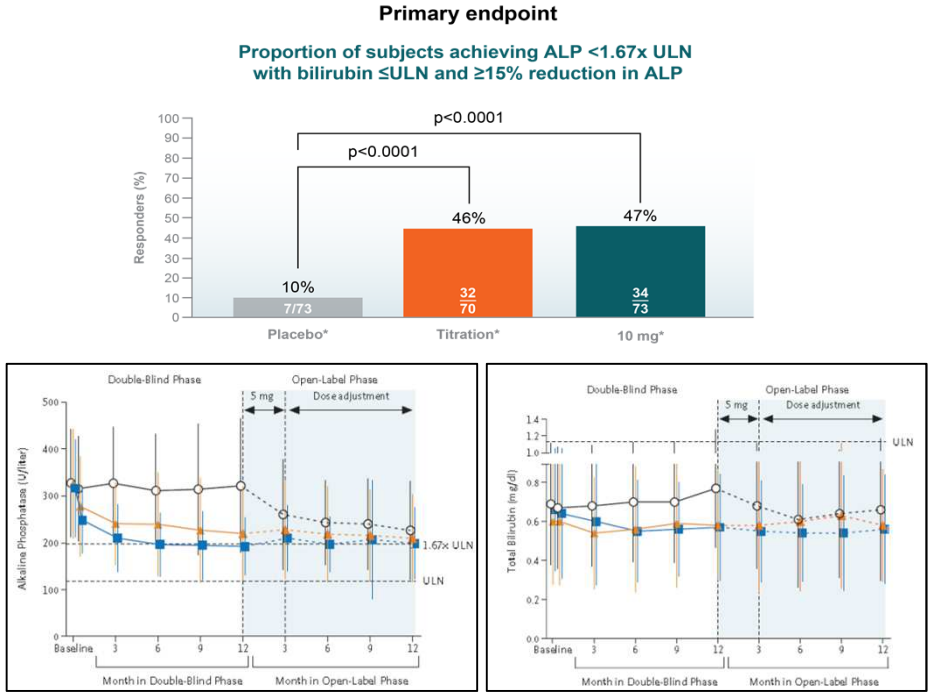
Germans Trias i Pujol Hospital

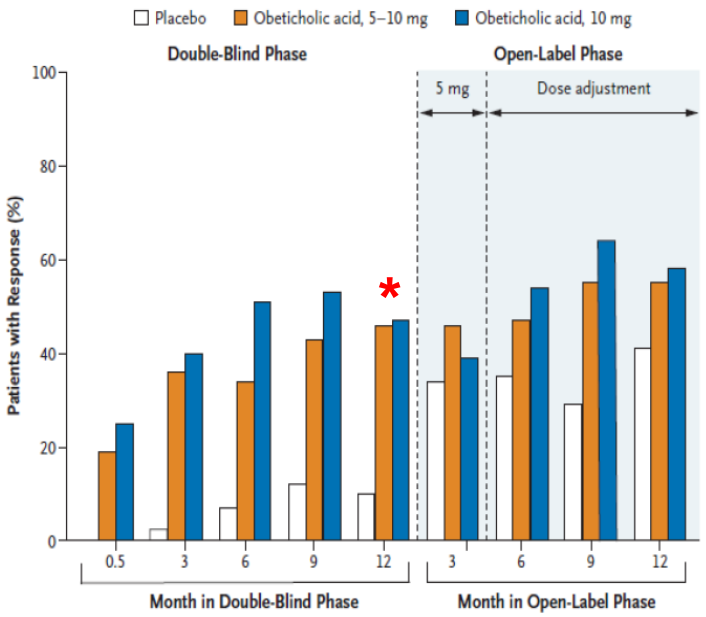
*1. Eloranta JJ, Kullak-Ublick GA. Physiology 2008; 23: 286-295. 2. Modica S et al. Nucl Recept Signal 2010; 8: e005. 3. Lefebvre P et al. Physiol Rev 2009; 89 (1): 147-191. 4. Claudel T et al. Biochim Biophys Acta 2011; 1812 (8): 867-878*

# Estudio POISE: The PBC OCA International Study of Efficacy fase III

**Pacientes sin respuesta AUDC** ( FA>1.67xULN y/o BT <2xULN) **e intolerantes a AUDC** (**n=216**)

Objetivo principal: Porcentaje de pacientes que alcanzan a los 12 meses un nivel de FA < 1,67 x LSN con un nivel de bilirrubina ≤ 1 x LSN y un descenso del nivel de FA ≥ 15% en relación al valor basal



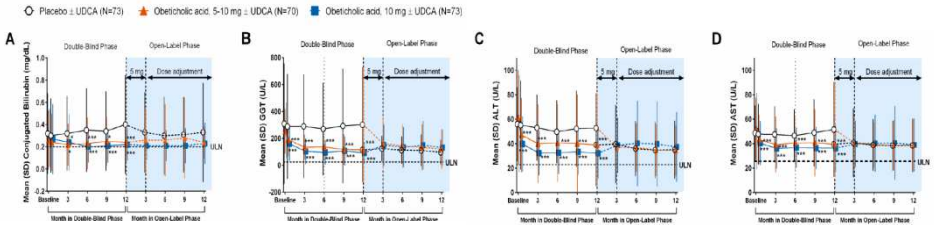

* p<0.0001

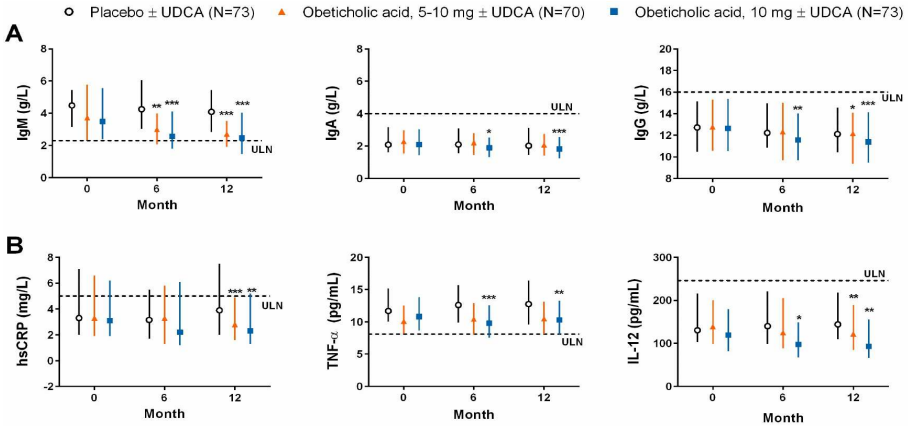
Germans Trias i Pujol Hospital

*Nevens F et al. N Engl J Med 2016; 375 (7): 631-43*

# Estudio POISE: OCA mejoría marcadores colestasis y daño hepatocelular

- Estudio POISE:
  - Mejoría significativa de la **FA** y la **bilirrubina total** con OCA mantenida en el tiempo
  - OCA mejora marcadores de colestasis y daño hepatocelular: **disminuye bilirrubina, γGT, AST** y **ALT**
  - OCA mejora marcadores de inmunidad y de inflamación: **disminuye IgM, IgA, IgG, PCR, TNF-alfa** e **IL-12**
  - Mejoría densidad mineral ósea femoral T-score con OCA
  - Beneficio clínico en los pacientes con respuesta parcial que no cumplen el criterio compuesto de eficacia del POISE






*Nevens F et al. N Engl J Med 2016; 375 (7): 631-43*

# Estudio POISE: seguridad y efectos adversos

Efectos adversos

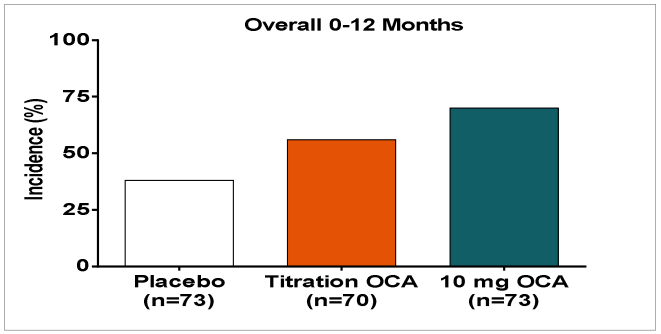
Prurito

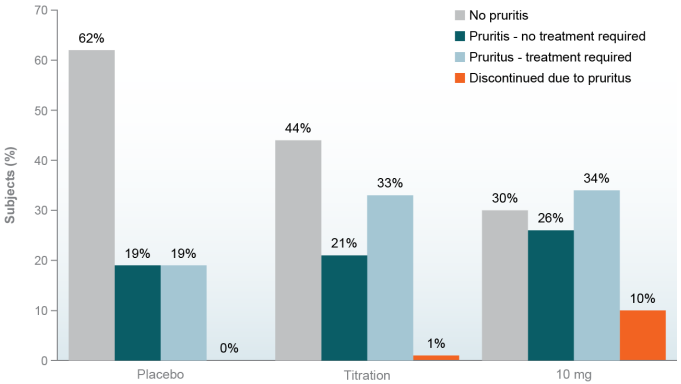
**56%** (5-10mg)
68% (10mg)
38% (placebo)
*(discontinuación 10%)*

Disminución HDL, Aumento LDL

- El **prurito** fue el efecto adverso más común
- El ajuste de dosis redujo la aparición de prurito, y las diferentes estrategias para su manejo, facilitaron que los pacientes continuasen el tratamiento
- El tratamiento a largo plazo parece mejorar la tolerancia al prurito

Incidencia de prurito




Menor incidencia y discontinuaciones por prurito en el **brazo de ajuste de la dosis**

**Bajo porcentaje de discontinuaciones** a pesar de la frecuencia del prurito



*Nevens F et al. N Engl J Med 2016; 375 (7): 631-43*

# Opciones terapéuticas en los pacientes que no responden al AUDC

| | Target | | |
|---|---|---|---|
| | Cholestasis | Immunity | Other |
| Clinical data | Obeticholic acid | Budesonide | Antiretroviral agents |
| | Fibrates | Rituximab | |
| | | Ustekinumab | |
| Preliminary results | Fibroblast growth factor-19 analogs | Abatacept | |
| | Inhibitors of sodium-dependent bile acid transporter | | |
| Potential new agents | G protein-coupled bile acid membrane receptor (TGR5) agonists | | |
| | Nor-ursodeoxycholic acid | | |
| | Vitamin D receptor agonists | | |

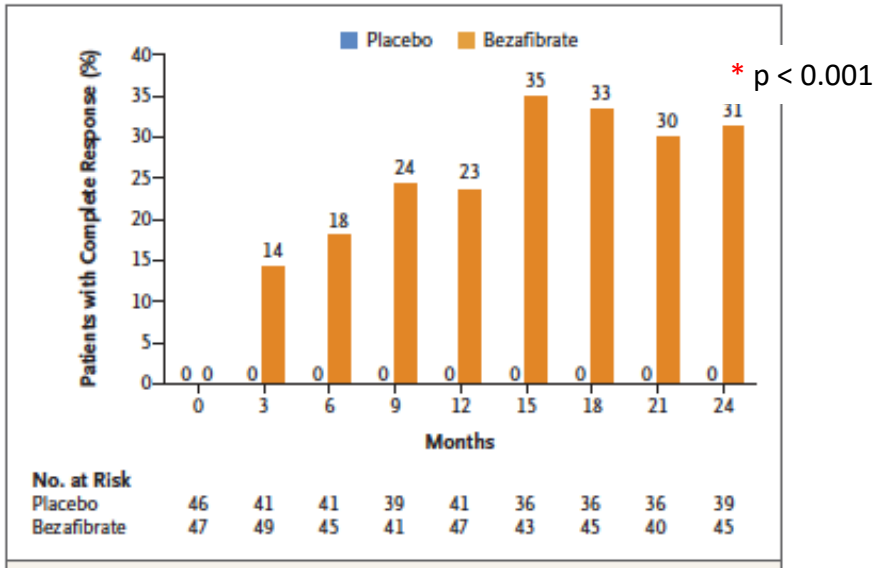
*Parés A, Semin Liver Dis 2017; 37: 60-72*

# Estudio BEZURSO: A Placebo-Controlled Trial of Bezafibrate in PBC

## Estudio BEZURSO (Ensayo fase 3, doble ciego, controlado con placebo, de 24 meses) (n=100)

Se asignaron aleatoriamente **100 pacientes** con **respuesta inadecuada al AUDC** de acuerdo a los **criterios de París II** para recibir **400mg de Bezafibrato** (n=50) o **placebo** (n=50) además de **AUDC**

Objetivo Primario: respuesta bioquímica completa, definida como niveles normales de bilirrubina total, fosfatasa alcalina, aminotransferasas, albúmina e índice de protrombina a los 24 meses de tratamiento

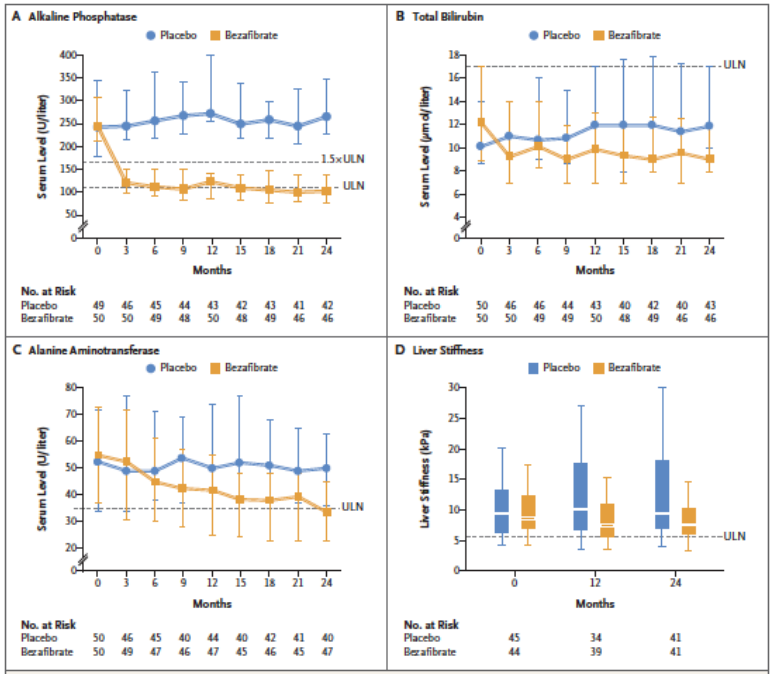



El objetivo primario se consiguió en el **31%** de los pacientes asignados a **Bezafibrato** y en el 0% de los asignados a placebo a los 2 años de tratamiento

*Corpechot C et al. N Engl J Med 2018; 378: 2171-2181*

# Estudio BEZURSO: mejoría marcadores colestasis y daño hepatocelular

Niveles de FA y Bil Total: se observó la máxima eficacia de BZF **a los 3 meses** de tratamiento.




- **Niveles normales de FA** en el **67%** de los pacientes del grupo de **Bezafibrato** y en el 2% del grupo de placebo
- Mejoría significativa **índices no invasivos de fibrosis hepática**
- Bezafibrato consigue **reducción significativa del prurito y la fatiga**

- Se analizaron 28 biopsias pareadas: Tras dos años de tratamiento **no** se observaron **cambios** significativos **en el estadio de fibrosis ni el grado de actividad**
- **No** se observaron **cambios** significativos en los **niveles** séricos de **IgM** e **IgG** entre los dos grupos
- **Tampoco** se observaron diferencias significativas entre los dos grupos con respecto a los **niveles** séricos de **PCR**, **TNF-α** o **IL-12**

*Corpechot C et al. N Engl J Med 2018; 378: 2171-2181*

# Estudio BEZURSO: seguridad y efectos adversos

**Table 3. Incidence of Adverse Events Occurring in 10% or More of Patients and All Serious Adverse Events.***

| Event | Bezafibrate Group (N=50) | Placebo Group (N=50) |
|---|---|---|
| | *no. of patients with event (%)* | |
| Any adverse event | 43 (86) | 45 (90) |
| Arthralgia | 7 (14) | 11 (22) |
| Myalgia | 10 (20) | 5 (10) |
| Nasopharyngitis | 9 (18) | 10 (20) |
| Bronchitis | 4 (8) | 9 (18) |
| Depressive mood | 7 (14) | 8 (16) |
| Abdominal pain | 7 (14) | 6 (12) |
| Pruritus | 4 (8) | 7 (14) |
| Diarrhea | 1 (2) | 6 (12) |
| Flulike syndrome | 5 (10) | 5 (10) |
| Any serious adverse event | 14 (28) | 12 (24) |
| Aminotransferase level >5x ULN | 3 (6) | 1 (2) |
| Creatine kinase level >5x ULN | 1 (2) | 0 |
| Creatinine increase with worsening stage of chronic kidney disease | 1 (2) | 0 |

Seguridad:

- Elevaciones de **transaminasas > 5xLSN**
  - 3 pacientes del brazo BZF vs 1 paciente del brazo placebo
- **Mialgias** en el 20% del grupo BZF y un caso de rabdomiolisis a los 3 meses de iniciar BZF (paciente que recibía concomitantemente estatinas)
- Aumento de los **niveles de Creatinina** en el grupo de BZF desde el inicio

*Corpechot C et al. N Engl J Med 2018; 378: 2171-2181*

# Opciones terapéuticas en los pacientes que no responden al AUDC

| | Target | | |
|---|---|---|---|
| | **Cholestasis** | **Immunity** | **Other** |
| Clinical data | Obeticholic acid | Budesonide | Antiretroviral agents |
| | Fibrates | Rituximab | |
| | | Ustekinumab | |
| Preliminary results | Fibroblast growth factor-19 analogs | Abatacept | |
| | Inhibitors of sodium-dependent bile acid transporter | | |
| Potential new agents | G protein-coupled bile acid membrane receptor (TGR5) agonists | | |
| | Nor-ursodeoxycholic acid | | |
| | Vitamin D receptor agonists | | |

*Parés A, Semin Liver Dis 2017; 37: 60-72*

# Budesonida

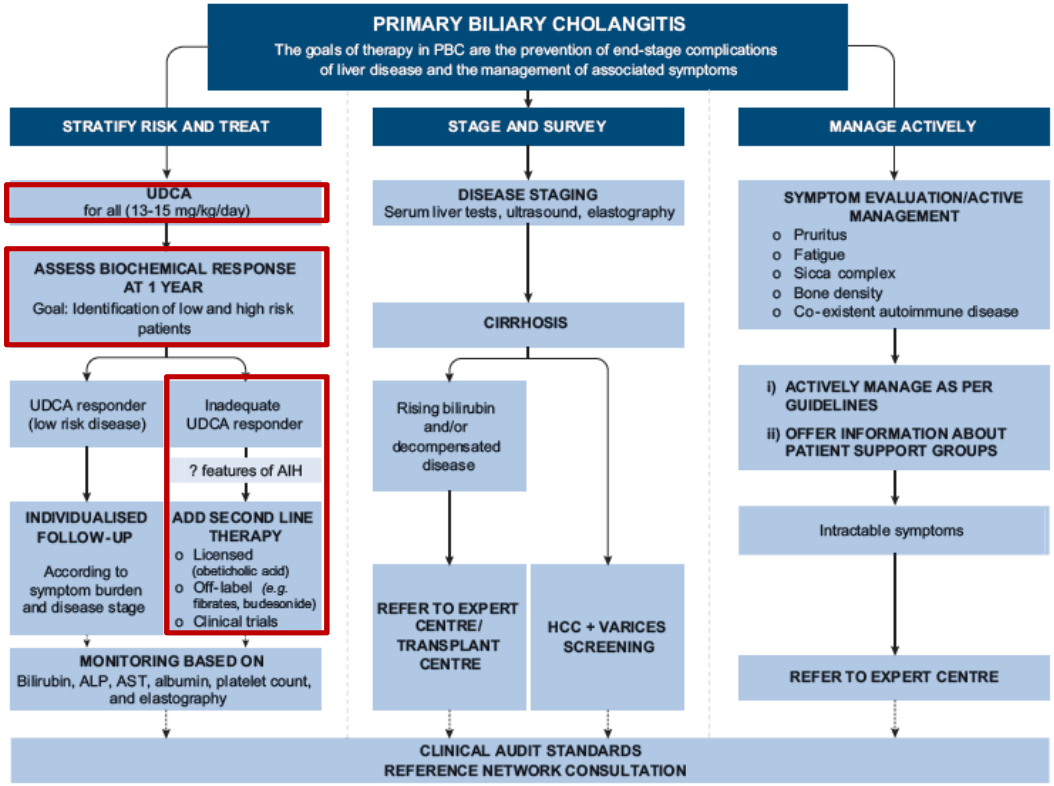
| Autor | año | n casos | aleatorio | duración | resultados |
|---|---|---|---|---|---|
| Leuschner M | 1999 | 20 | yes | 2 yrs | LFT + histology |
| Angulo P | 2000 | 22 | no | 46 mo | no effect |
| Rautiainen H | 2005 | 77 | yes | 3 yrs | histology |
| Rabahi N | 2010 | 15 | No, MFM + | 3 yrs | LFT + histology |

**El efecto del tratamiento combinado con Budesonida debe establecerse en un ensayo aleatorio amplio que se está realizando actualmente en Europa** (Número EudraCT: 2007–004040–70)



*Parés et al. Semin Liver Dis 2017; 37: 60-72. Parés et al, Curso postgrado AEEH 2017*

# Guías EASL 2017. Manejo del paciente con CBP




Clinical Practice Guidelines

EASL JOURNAL OF HEPATOLOGY

**EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis**☆

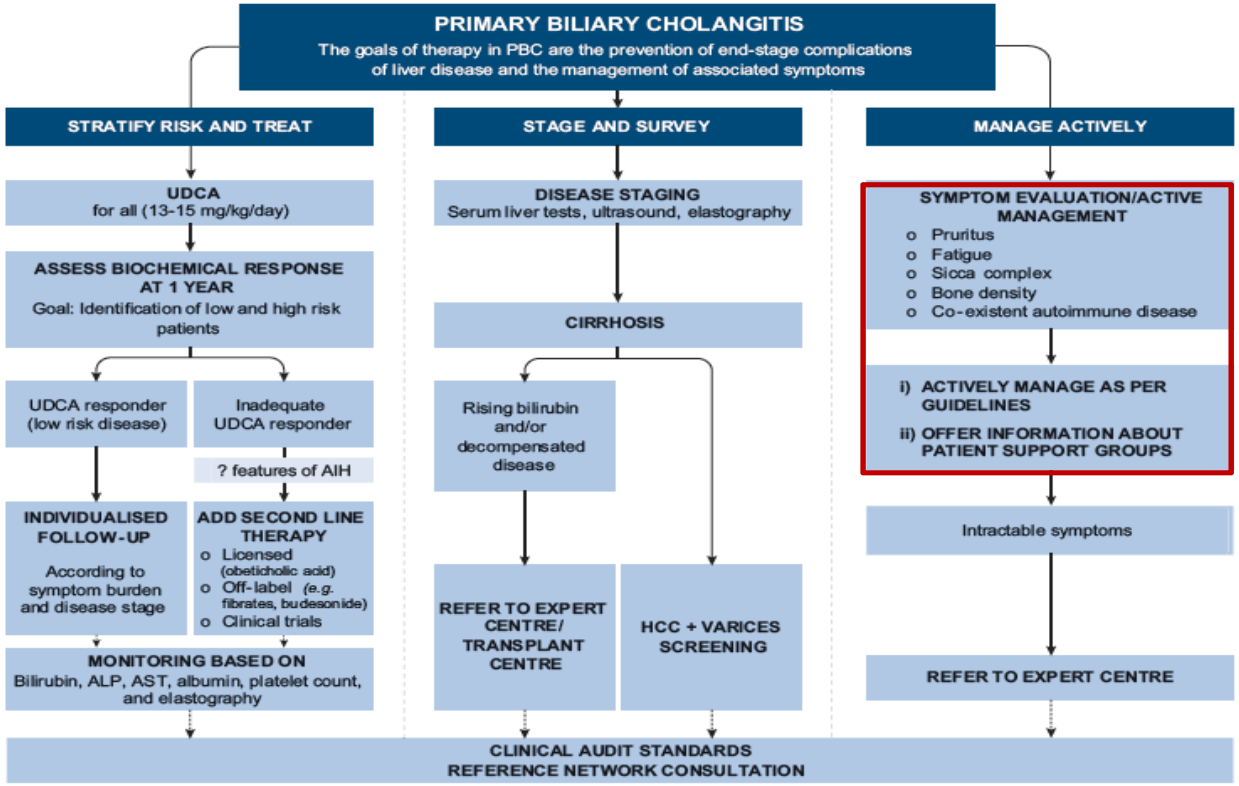
European Association for the Study of the Liver*

20. In a phase III study, evidence of biochemical efficacy of oral OCA has been demonstrated in patients with ALP >1.67× ULN and/or bilirubin elevated <2× ULN. Oral OCA has been conditionally approved for patients with PBC in combination with UDCA for those with an inadequate response to UDCA, or as monotherapy in those intolerant to UDCA. EASL suggests considering its use in such patients (initial dose 5 mg; dose titration to 10 mg according to tolerability at six months) (**I**, **2**).

**Tratar con Ácido Obeticólico a los no respondedores al AUDC y a los intolerantes**

*EASL Clinical Practice Guidelines. J Hepatol 2017; 67: 145-172*

# Guías EASL 2017. Manejo del paciente con CBP




Germans Trias i Pujol Hospital

*EASL Clinical Practice Guidelines. J Hepatol 2017; 67: 145-172*

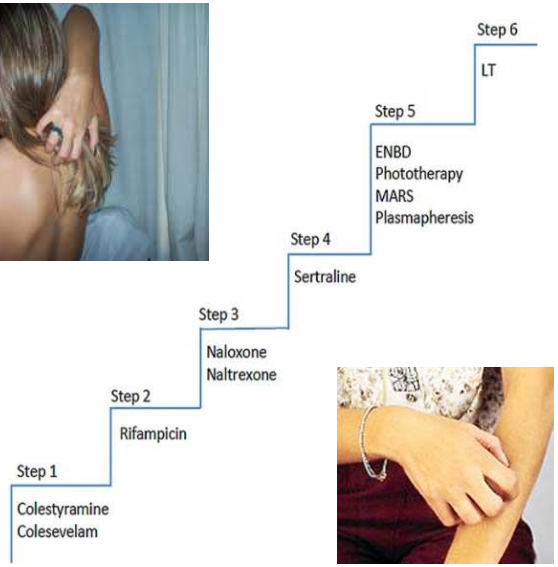
# Manejo síntomas asociados

- **Prurito**

- **En cualquier estadio de la enfermedad**
- Frecuente en la variante ductopénica
- Más intenso en las extremidades, especialmente palmas y plantas
- Ritmo circadiano, con mayor intensidad por la noche
- Empeora durante la fase premenstrual, durante el reemplazo hormonal y al final del embarazo
- **AUDC no tiene efecto**, OCA puede empeorar
- Hay que excluir otras causas

<u>Tratamiento</u>
- Medidas generales: hidratación piel, duchas agua fría, psicoterapia, descartar alergias
- Tratamiento específico

| Approach | Drug therapy | Dosage | Evidence |
|---|---|---|---|
| ICP only | UDCA | 10–15 mg/kg/day (p.o.) | I |
| 1st line | cholestyramine | 4–16 g/day (p.o.) | II-2 |
| 2nd line | rifampicin | 300–600 mg/day (p.o.) | I |
| 3rd line | naltrexone | 50 mg/day (p.o.) | I |
| 4th line | sertraline | 100 mg/day (p.o.) | II-2 |




*EASL Clinical Practice Guidelines. J Hepatol 2017; 67: 145-172*

# Manejo síntomas asociados

- **Astenia**

- Muy frecuente > 50% (20% grave)
- Descartar otras causas (anemia, hipotiroidismo, diabetes, depresión o fármacos)
- **No relacionada con la gravedad enfermedad**

- **No responde al tratamiento** (AUDC, OCA ni trasplante)

- Aconsejar modificaciones estilo de vida, soporte familiar, recomendar ejercicio moderado, puede ser necesario soporte psicológico

| Fatigue |
| --- |
| Clinical evaluation |
| Concurrent endocrine disorders |
| Valid diagnosis of primary depression |
| Sleep hygiene |
| Management |
| Low impact aerobic exercise and weight training |
| Modafinil (100–200 mg daily in the morning) |
| Referral to sleep specialist or psychiatrist for primary mood disturbances |
| Counseling on lifestyle modifications and family support |



*EASL Clinical Practice Guidelines. J Hepatol 2017; 67: 145-172. Kuo A et al, Curr Opin Gastroenterol 2016, 32 (3): 204-9*

# Qué hacemos en la práctica

## TrACE

**T**reat the treatable
**A**meliorate the ameliorable
**C**ope
**E**mpathise

**TRACE**

**TR**eatment
- Pruritus
- Autoimmune conditions
  - Thyroid dysfunction
  - Coeliac disease
  - Anaemia
- Other co-morbidities
  - Diabetes
  - Heart failure
  - Renal failure

**A**melioration
- Sleep disturbance
- Depression
- Autonomic dysfunction

**C**oping strategies
- Explanation
- Maintain social interactions
- Physical activity

**E**mpathy



*Berenguer M, AEEH 2017*

# Informar sobre grupos de apoyo al paciente

**Albi España**: Asociación para la lucha contra las enfermedades biliares inflamatorias: http://www.albi-espana.org/

**Rare-Liver-ERN**: http://www.rare-liver.eu/index.php/erns

European Reference Networks

**Rare-Liver-ERN**: http://www.rare-liver.eu/index.php/erns

ERN RARE LIVER currently covers

Autoimmune Liver Disease: (Lead: Ansgar Lohse)

- Primary Biliary Cholangitis (PBC, formerly Primary Biliary Cirrhosis)
- Autoimmune Hepatitis (AIH)
- Primary Sclerosing Cholangitis (PSC)
- IgG4 Disease

Metabolic, Biliary Atresia & Related Disease: (Lead: Ekkehard Sturm)

- Genetic Cholestatic Disease
- Biliary Atresia
- Choledochal Cyst
- Alpha-1-Antitrypsin Liver Disease
- Wilsons Disease

Structural Liver Disease: (Lead: Joost Drenth)

- Cystic Liver Disease
- Vascular Liver Disease
- Intrahepatic Cholangiocarcinoma

Hospital Clínic Barcelona
Hospital La Paz Madrid

Albi España

**Albi España**: Asociación para la lucha contra las enfermedades biliares inflamatorias: http://www.albi-espana.org/

# Working together for PBC

PBC community organisations from across Europe have come together: the European PBC Network was founded in 2017

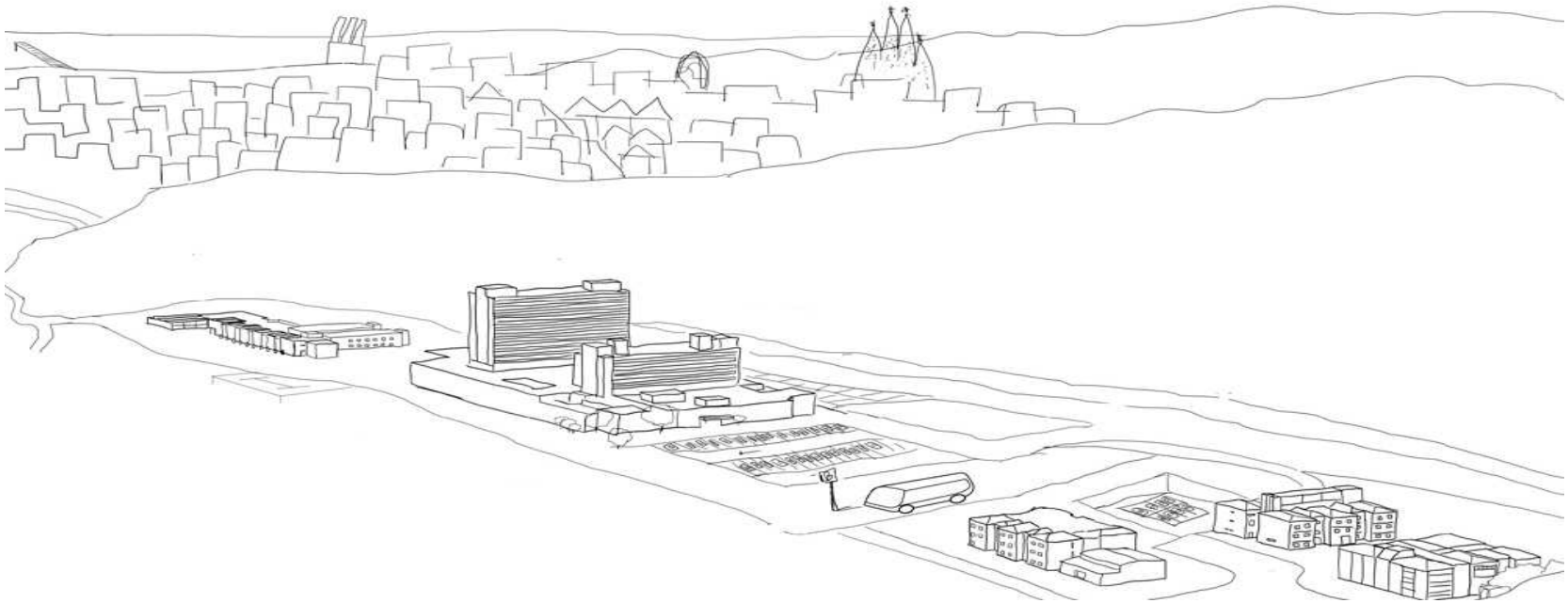
# Conclusiones

- El tratamiento recomendado es **UDCA 13-15mg/kg/d** como tratamiento de primera línea. Se debe evaluar respuesta al año de iniciado el tratamiento

- La **identificación precoz de los NR** es clave por su asociación con una peor supervivencia libre de TxOH y estos pacientes deben ser valorados para un **tratamiento de segunda línea**

- El **ácido obeticólico** se ha aprobado en combinación con AUDC en pacientes que no responden al UDCA o en monoterapia en aquellos intolerantes a UDCA

- Estamos a la espera de resultados de estudios en fase III para poder hacer una recomendación sobre el uso de **Budesonida** junto a AUDC en pacientes no cirróticos, como también de ver cómo se posicionan las guías con el **Bezafibrato asociado a AUDC**



Moltes gràcies per la vostra atenció