Manejo Actual y Alternativas de Futuro en la Colangitis biliar Primaria

Raul Andrade

Colangitis biliar primaria: un cambio de nomenclatura

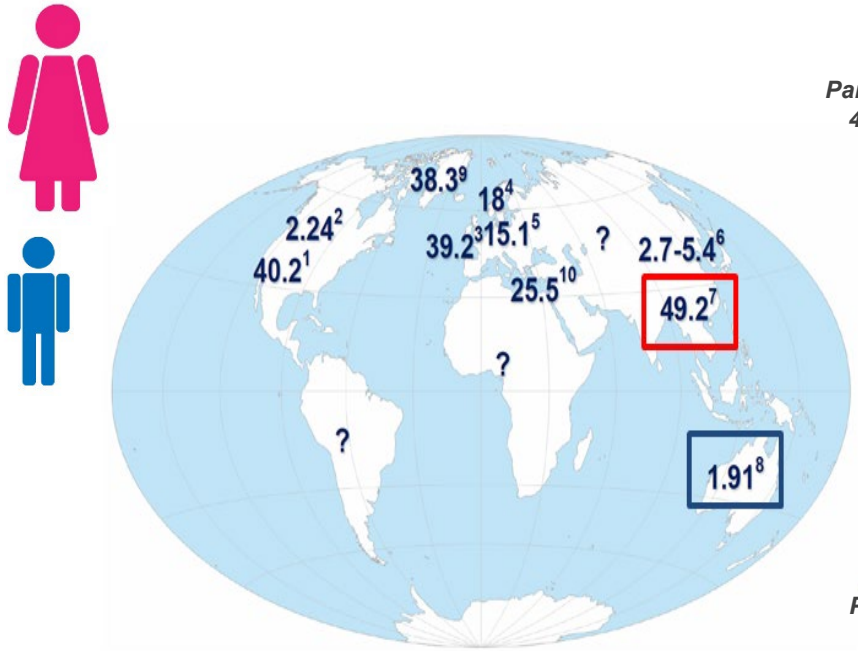
Position Paper

CrossMark

EASL | JOURNAL OF HEPATOLOGY

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]



Países del Norte
40.2/100,000

Países del Sur
1.91/100,000

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**).

HEPATOLOGY

AASLD

PRACTICE GUIDANCE | HEPATOLOGY, VOL. 0, NO. 0, 2018

Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases

Keith D. Lindor,[1] Christopher L. Bowlus,[2] James Boyer,[3] Cynthia Levy,[4] and Marlyn Mayo[5]

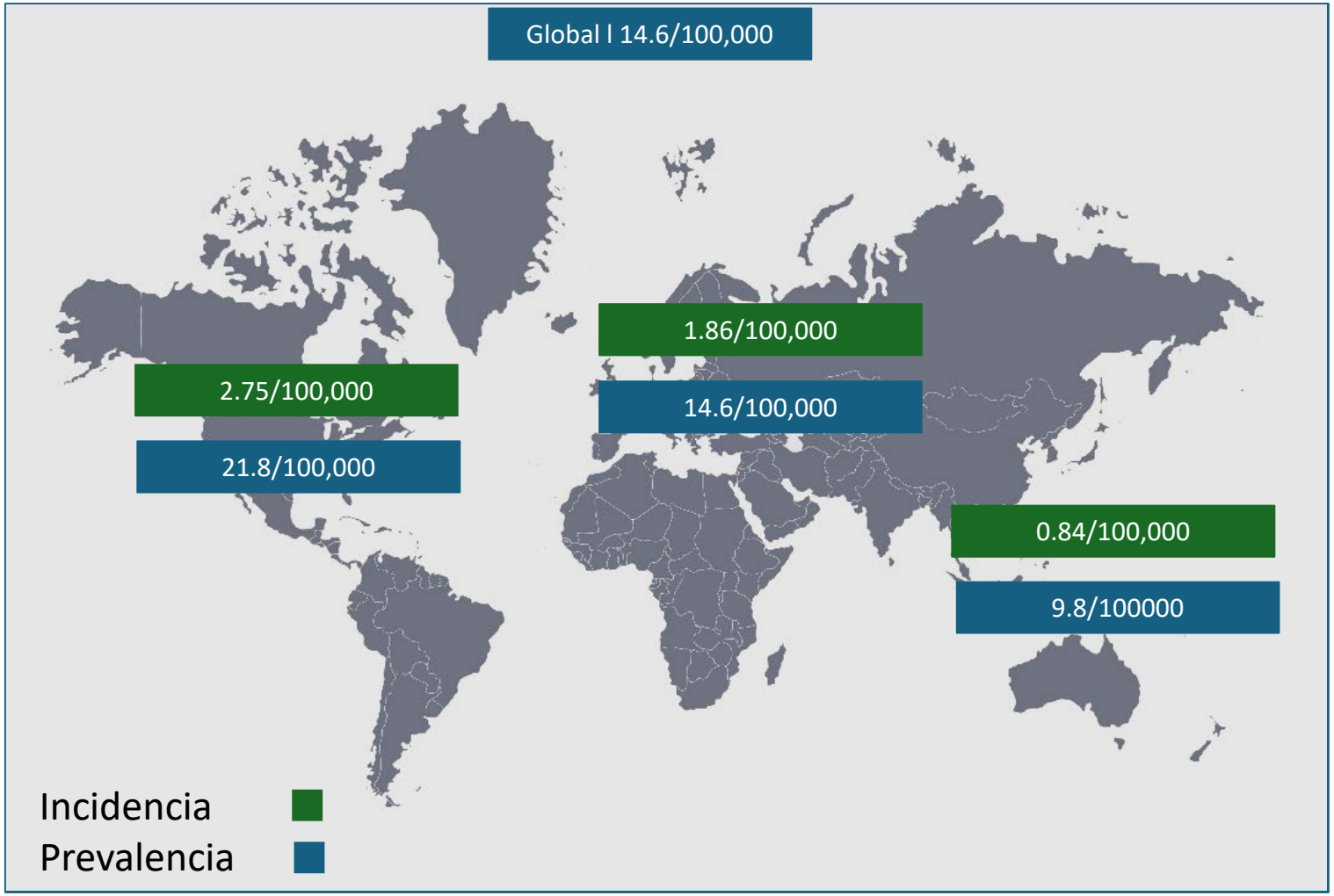
Guidance Statements: Diagnosis

1. The diagnosis of PBC can be established when two of the following three criteria are met:

- *Biochemical evidence of cholestasis based on ALP elevation.*
- *Presence of AMA, or other PBC-specific autoantibodies, including sp100 or gp210, if AMA is negative.*
- *Histologic evidence of nonsuppurative destructive cholangitis and destruction of interlobular bile ducts.*

EASL CPG. *J Hepatol* 2017;67(1):145–172; Lindor KD, et al *Hepatology.* 2019 Jan;69(1):394-419. Kim WR, et al. *Gastroenterology* 2000:;119:1631-6.

Epidemiologia



Trivedi et al, *Gut* 2021;70(10):1989-2003; Lv et al. *J Gastroenterol Hepatol* 2021; 36(6):1423-1434.

Diagnóstico de la colangitis biliar primaria

Deben cumplirse dos de tres criterios:

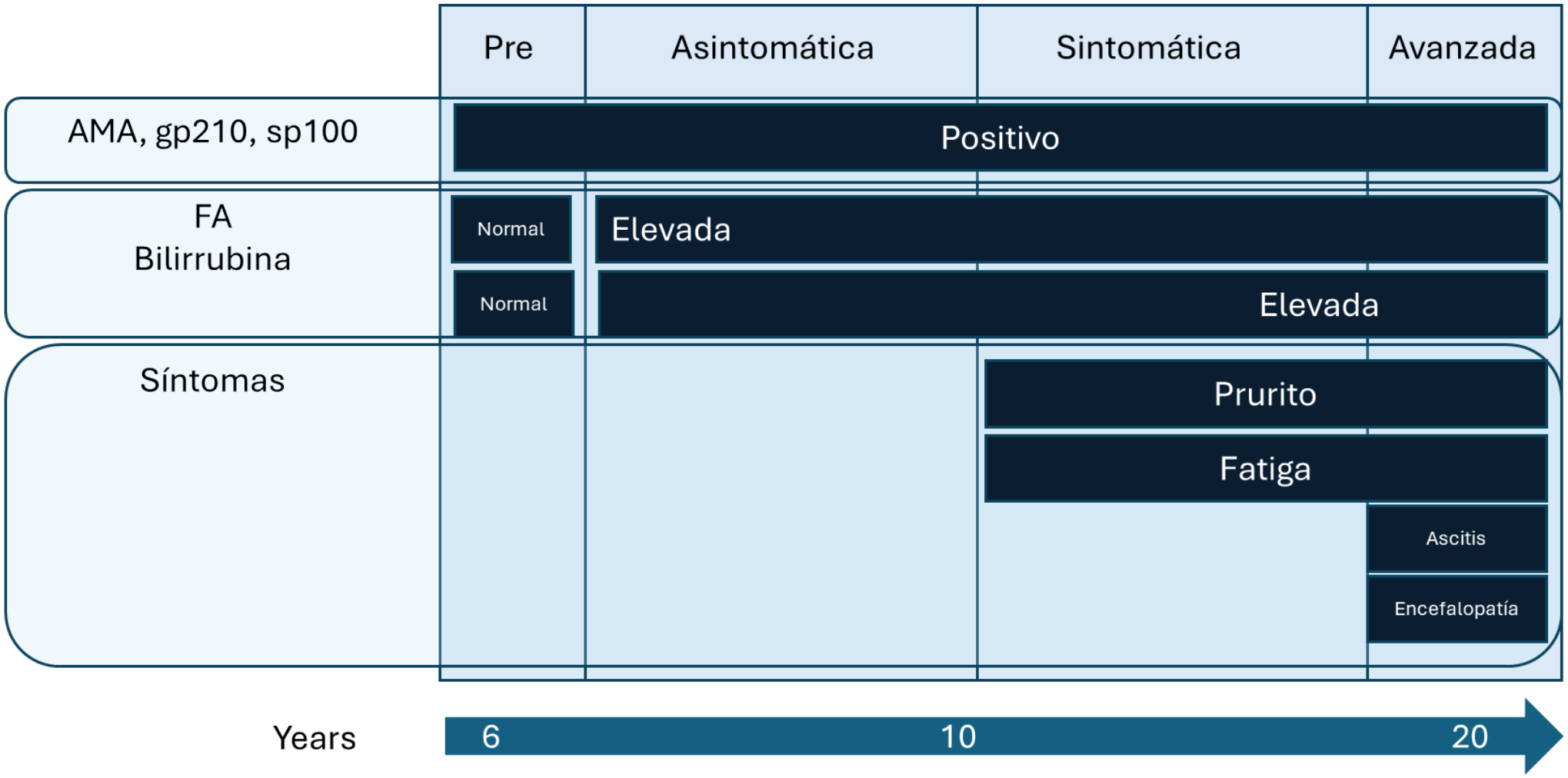
- **FA anormalmente elevada**
- **AMA > 1:40 o ANA sp100/gp210**
- **Lesión histológica compatible**

EASL Recomienda	Evidencia
7. En pacientes adultos con colestasis y sin probabilidad de enfermedad sistémica, el **diagnóstico de CBP** se puede hacer basándose en elevaciones de la **fosfatasa alcalina y la presencia de AMA a títulos >1:40.**	**III/1**
8. En el contexto adecuado, el diagnóstico de **CBP AMA(-)** se puede hacer en pacientes con colestasis con **ANA específicos** por inmunofluorescencia (punteado nuclear o círculo perinuclear) **o ELISA (sp100, gp210).**	**III/1**
9. EASL recomienda **no hacer biopsia para el diagnóstico de CBP**, a menos que estén ausentes los anticuerpos específicos, haya sospecha de NASH o hepatitis autoinmune, u otras comorbilidades (habitualmente sistémicas).	**III/1**
10. La reactividad de AMA sola no es suficiente para diagnosticar CBP. En los **pacientes AMA (+) con bioquímica hepática normal** EASL recomienda bioquímicas anuales para la reevaluación de enfermedad hepática.	**III/1**

Abreviaciones: AMA; anticuerpos antimitocondriales; ANA: anticuerpos antinucleares; FA: fosfatasas alcalinas

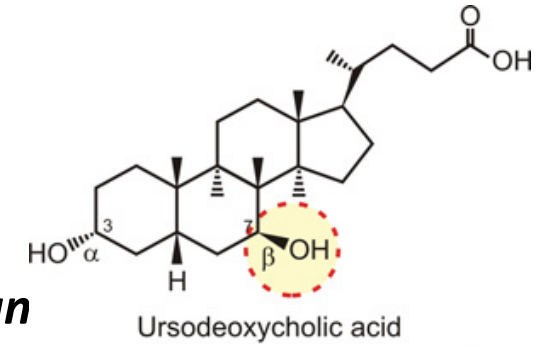
EASL Clinical Practice Guidelines on PBC. *J Hepatol* 2017;67(1):145–172.

Historia Natural

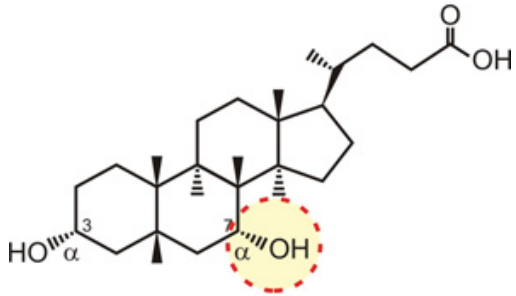


Parés et al. *Med Clin* 2018;151(6):242-249; Prince M et al. Gastroenterology. 2002 Oct;123(4):1044-51.

Tratamiento de la CBP



Ursodeoxycholic acid



Chenodeoxycholic acid

- <u>Tratamientos para frenar la progresión de la enfermedad:</u>
  - 1ª Línea: Ácido ursodeoxicólico (AUDC), bien tolerado, ***base del tratan***
  - 2ª línea: asociados al AUDC

  ✓ Ácido Obeticólico : actualmente suspendida su autorización

  ✓ Agonistas PPAR:

  Fibratos (bezafibrato): no aprobado para esta indicación en ficha t

  Seladelpar

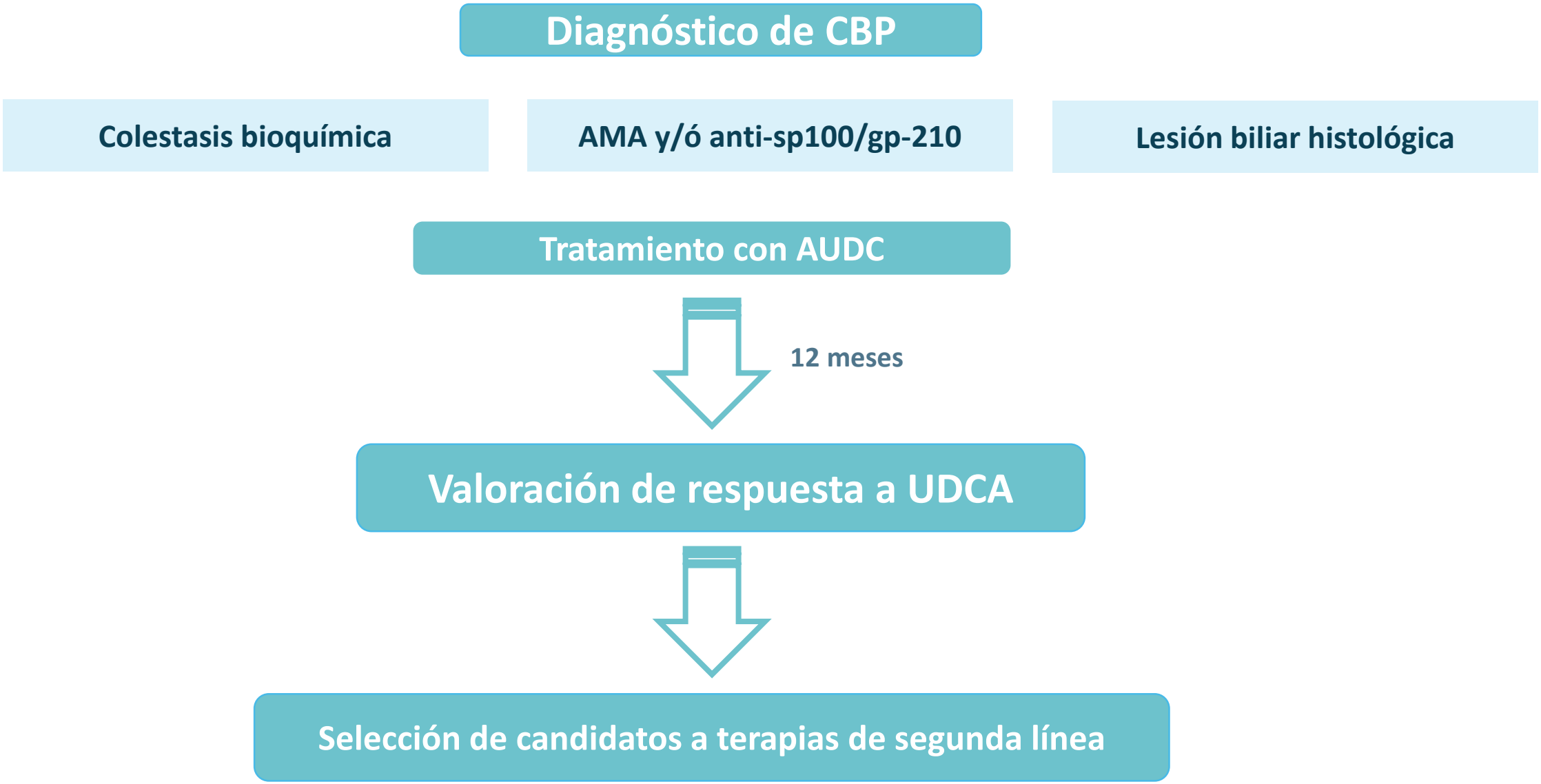
  Elafibranor

- <u>Tratamientos sintomático:</u> astenia y “niebla mental (no tratamiento actualmente)

  -Prurito: Resincolestiramina, rifampicin, antagonistas opiodes antihistamínicos, agonistas PPAR

  -En desarrollo ; inbihibidores del transportador ileal de ácidos biliares (IBAT); linerixibat, volixibat, y maralixibat

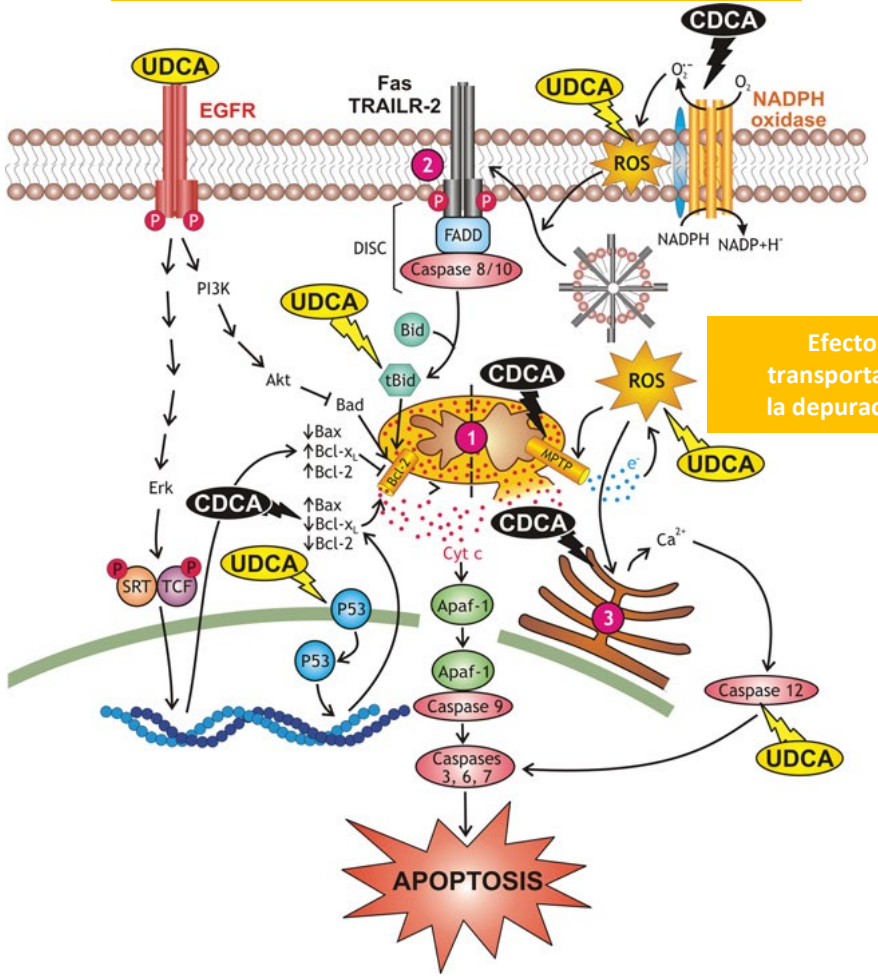
EASL Clinical Practice Guidelines on PBC. *J Hepatol* 2017;67(1):145–172.
; Hirschfield GM, et al. *N Engl J Med*. 2024;390(9):783-794; Tanaka A, et al... Lancet. 2024;404(10457):1053-1066.



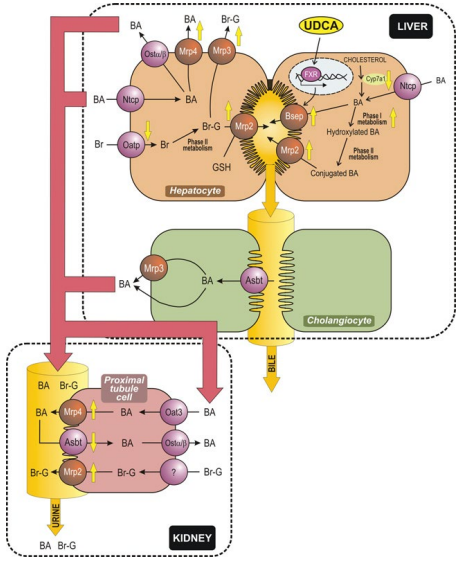
EASL Clinical Practice Guidelines on PBC. *J Hepatol* 2017;67(1):145–172.

Mecanismos de acción del AUDC en la CBP

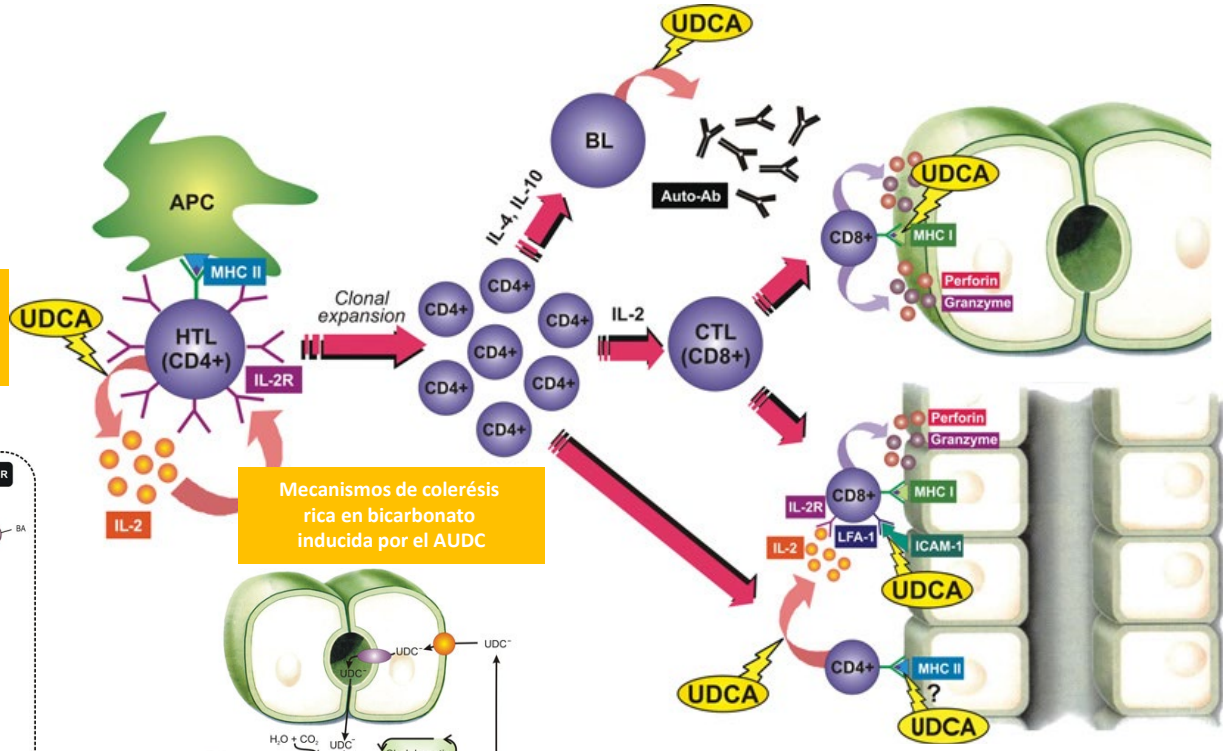
Mecanismos de muerte celular apoptótica por AQDC y su prevención por AUDC



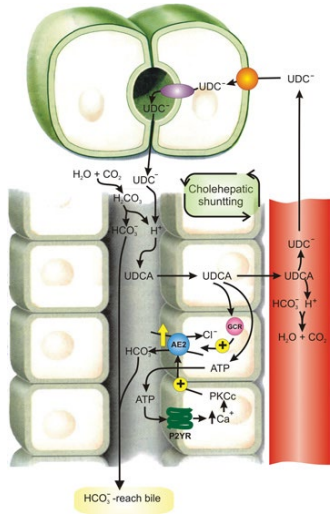
Efectos del AUDC en la expresión de transportadores y enzimas responsables de la depuración de acidos bilares y bilirrubina



Efectos inhibitorios del AUDC en la respuesta inmune



Mecanismos de colerésis rica en bicarbonato inducida por el AUDC



Roma MG, et al. *Clin Sci.* 2011; 121:523-44.

Respuesta inadecuada al tratamiento con AUDC

El fracaso del tratamiento debe definirse en función de criterios de valoración sustitutivos validados para tener en cuenta la lenta progresión de la enfermedad:

- **Pruebas hepáticas séricas estándar** bajo tratamiento como herramienta pronóstica simple y robusta.

- **Respuesta bioquímica al UDCA**: evaluada mediante definiciones cualitativas basadas en variables binarias discretas o sistemas de puntuación cuantitativos calculados a partir de parámetros continuos (Tabla 5).

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]	12	Bilirubin, ALP and AST (or ALT) at 12 mo. Albumin and platelet count at baseline
GLOBE [106]	12	Bilirubin, ALP, albumin, and platelet count at 12 mo. Age at baseline

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

EASL CPG. *J Hepatol* 2017;67(1):145–172

Respuesta inadecuada al tratamiento con AUDC

Las guías de EASL y AASLD recomiendan que la **respuesta bioquímica** debe evaluarse tras **1 año de tratamiento** con UDCA, utilizando las **herramientas de pronóstico**[1,2]

~40%

De los pacientes con CBP presentan una respuesta inadecuada a UDCA[3a]

3–5%

De los pacientes con CBP presentan intolerancia a UDCA[4]

Factores de riesgo relacionados con la respuesta inadecuada a UDCA:

- Varones[4,5]
- Pacientes más jóvenes, <45 años edad al diagnóstico[4,5]
- Enfermedad avanzada en el diagnóstico[4]

Síntomas digestivos: Nausea, diarrea, distensión o discomfort abdominal

Astenia, cefalea o prurito.

Alteraciones de la bioquímica hepática: ALT, AST o bilirrubina pueden elevarse tras iniciar UDCA, indicando intolerancia

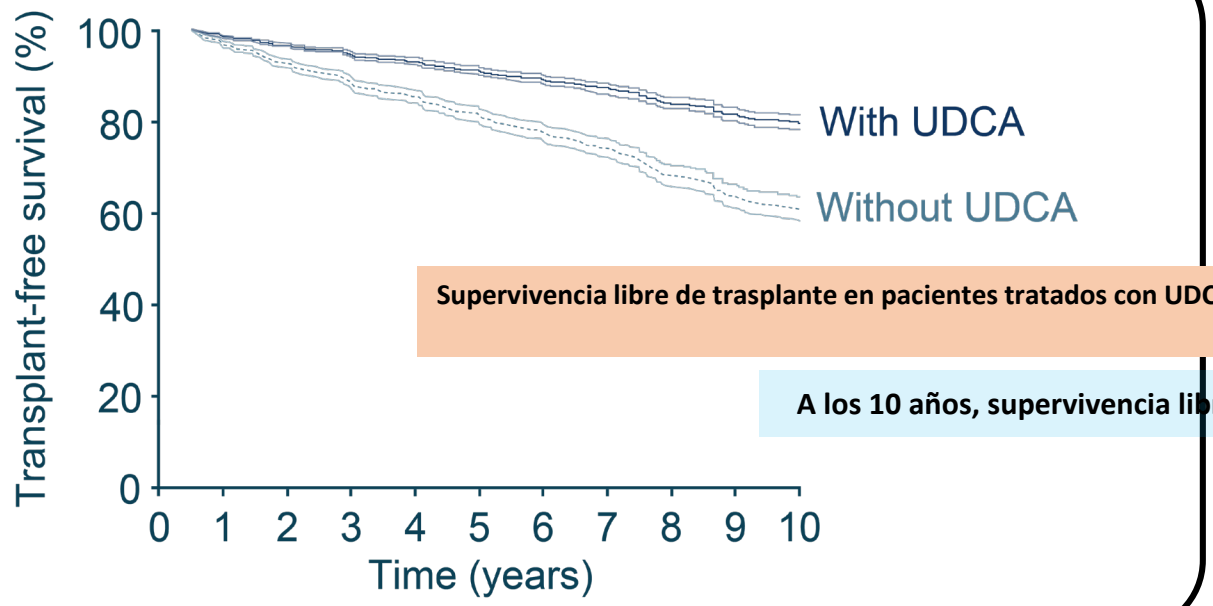
1. EASL CPG on PBC J Hepatol 2017;67(1):145–172; 2. Lindor KD et al. Hepatology 2019;69(1):394–419; 3. Corpechot C et al. Hepatology 2008;48(3):871–877; 4. Invernizzi P et al. Dig Liver Dis 2017;49(8):841–846; 5. Carbone M et al. Gastroenterology 2013;144(3):560–569; 6. Trivedi PJ et al. Gut 2016;65(2):321–329; 7. Hirschfield G et al. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2021;15(8):929–939; 8. Zhang LN et al. Hepatology 2013;58(1):264–272; 9. Rudic JS et al. Cochrane Database Syst Rev 2012;12(12):CD000551.

Tratamiento con AUDC de la PBC

El estudio **international PBC cohort study** demostró que el tratamiento con **UDCA** se asociaba a una **mayor supervivencia libre de trasplante**

- Cohorte internacional
- 3,902 pacientes con CBP (3,529 tratados; 373 no tratados)
- Mediana ([IQR]) seguimiento de 7.8 (4.1–12.1) años
- Objetivo final primario, **supervivencia libre de trasplante/muerte**

Transplant-free survival according to UDCA treatment



Supervivencia libre de trasplante en pacientes tratados con UDCA vs no tratados (5 años): 90,8 % vs 81%

A los 10 años, supervivencia libre trasplante con UDCA:79,7% vs 60,7%

(p<0.001)

Harms M, et al. *J Hepatol* 2019: 71(2):357-365.

.

Research article

JHEP|Reports

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

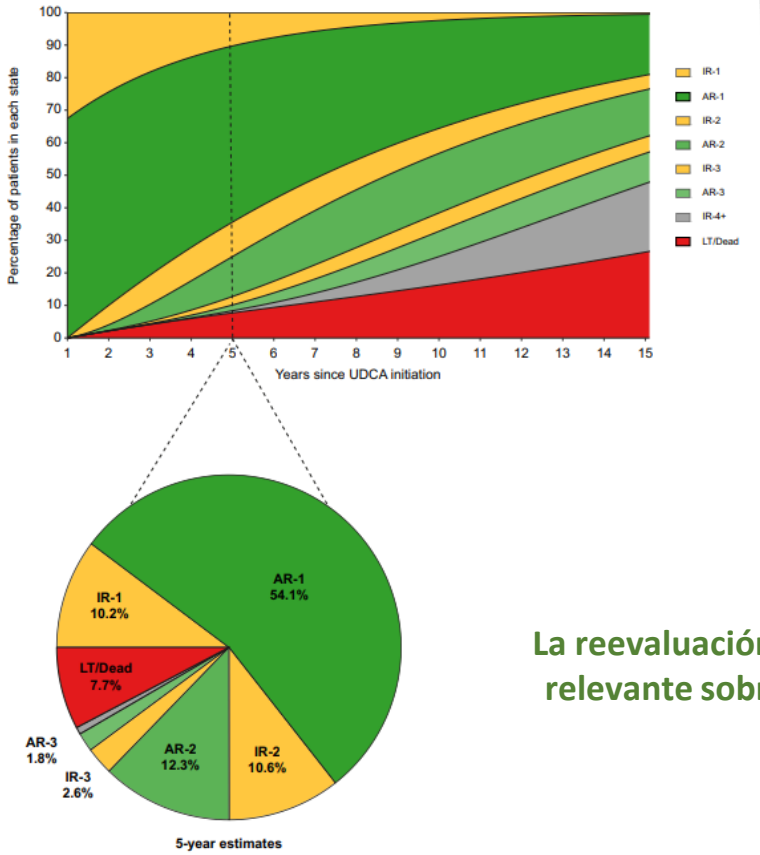
Surain B. Roberts[1,2,3], Woo Jin Choi[3], Lawrence Worobetz[4], Catherine Vincent[5], Jennifer A. Flemming[6], Angela Cheung[7], Karim Qumosani[8], Mark Swain[9], Dusanka Grbic[10], Hin Hin Ko[11], Kevork M. Peltekian[12], Lusine Abrahamyan[3,32], Monika Saini[1], Kattleya Tirona[1], Bishoi Aziz[13], Ellina Lytvyak[13], Pietro Invernizzi[14,33], Cyriel Y. Ponsioen[15], Tony Bruns[16], Nora Cazzagon[17], Keith Lindor[18], George N. Dalekos[19], Nikolaos K. Gatselis[20], Xavier Verhelst[20], Annarosa Floreani[17,39], Christophe Corpechot[21], Marlyn J. Mayo[22], Cynthia Levy[23], Maria-Carlota Londoño[24], Pier M. Battezzati[25], Albert Pares[26], Frederik Nevens[27], Adriaan van der Meer[28], Kris V. Kowdley[29], Palak J. Trivedi[30,36,37,38], Ana Lleo[31], Douglas Thorburn[32], Marco Carbone[14,33], Nazia Selzner[34], Aliya F. Gulamhusein[1,3], Harry LA. Janssen[1,28], Aldo J. Montano-Loza[13], Andrew L. Mason[13], Gideon M. Hirschfield[1,3,*,‡], Bettina E. Hansen[1,3,35,*,‡], on behalf of the Canadian Network for Autoimmune Liver disease (CaNAL)

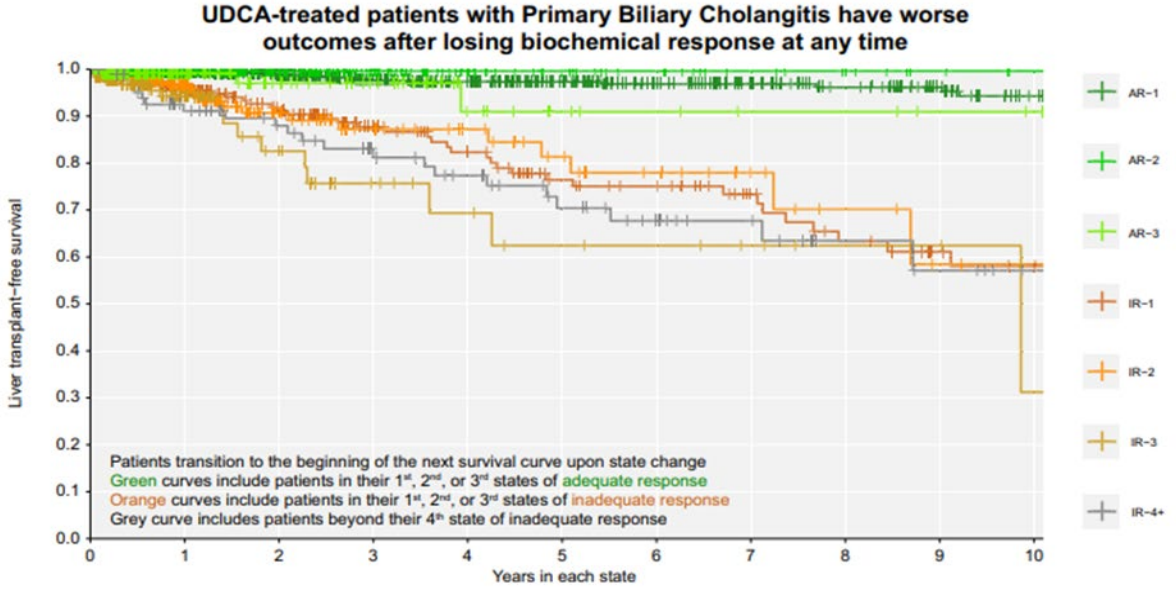
JHEP Reports **2024**. vol. 6 | 1–10

Check for updates

La pérdida de respuesta bioquímica en cualquier momento se asocia a un mayor riesgo de LTx o muerte.

Objetivo: lograr una respuesta bioquímica durante todo el seguimiento, independientemente del perfil de respuesta inicial a la terapia

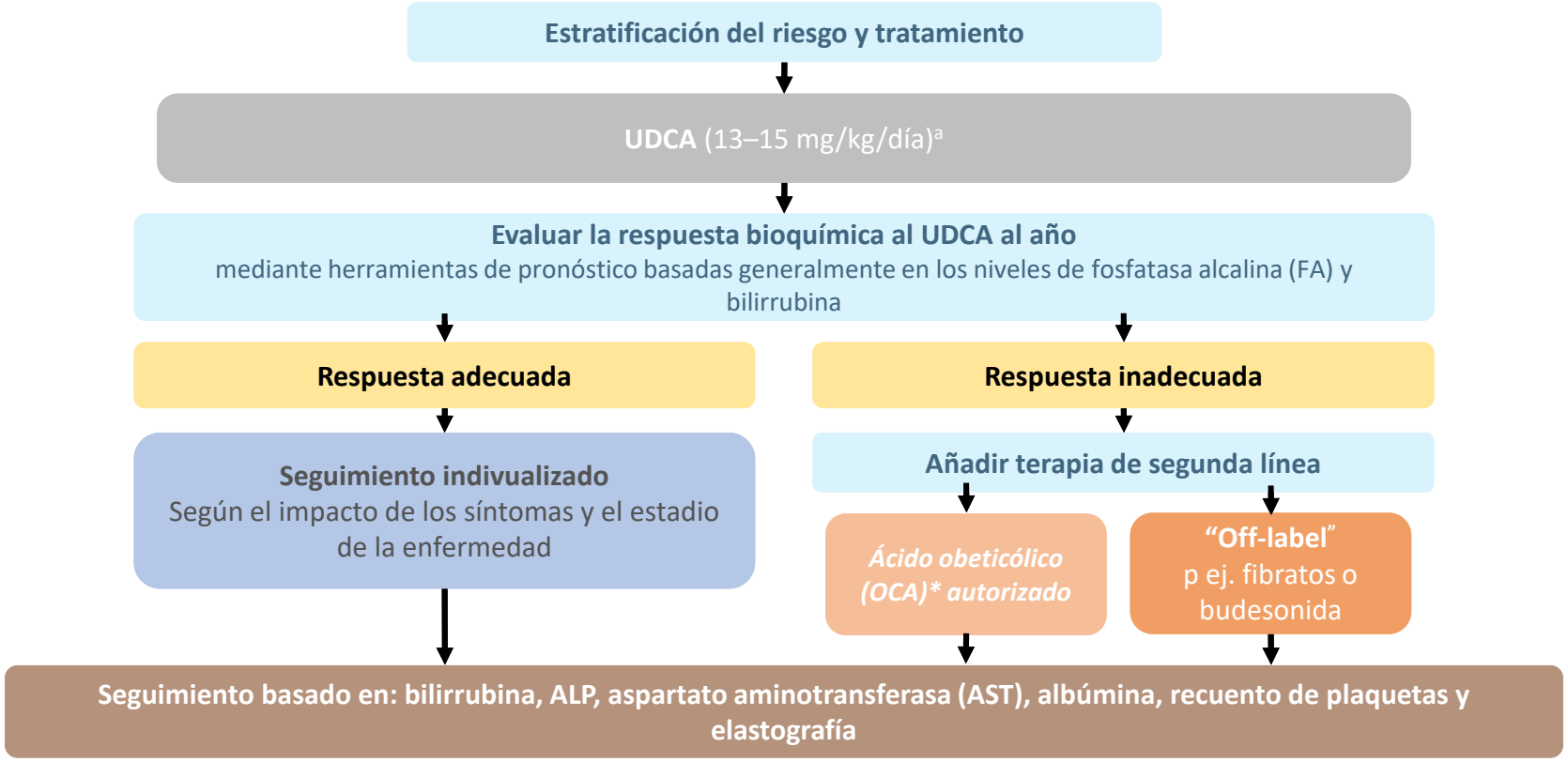




La reevaluación continua de la respuesta bioquímica proporciona información clínicamente relevante sobre el perfil de riesgo variable, destacando las oportunidades de intervención para reducir el riesgo de LTx o muerte.

Roberts SB, et al. *JHEP Reports* 2004.;6(10):101168.

Las guías clínicas EASL (European Association for the Study of the Liver) establecen que el tratamiento de la CBP debe **prevenir las complicaciones de la enfermedad hepática** terminal y **controlar los síntomas**

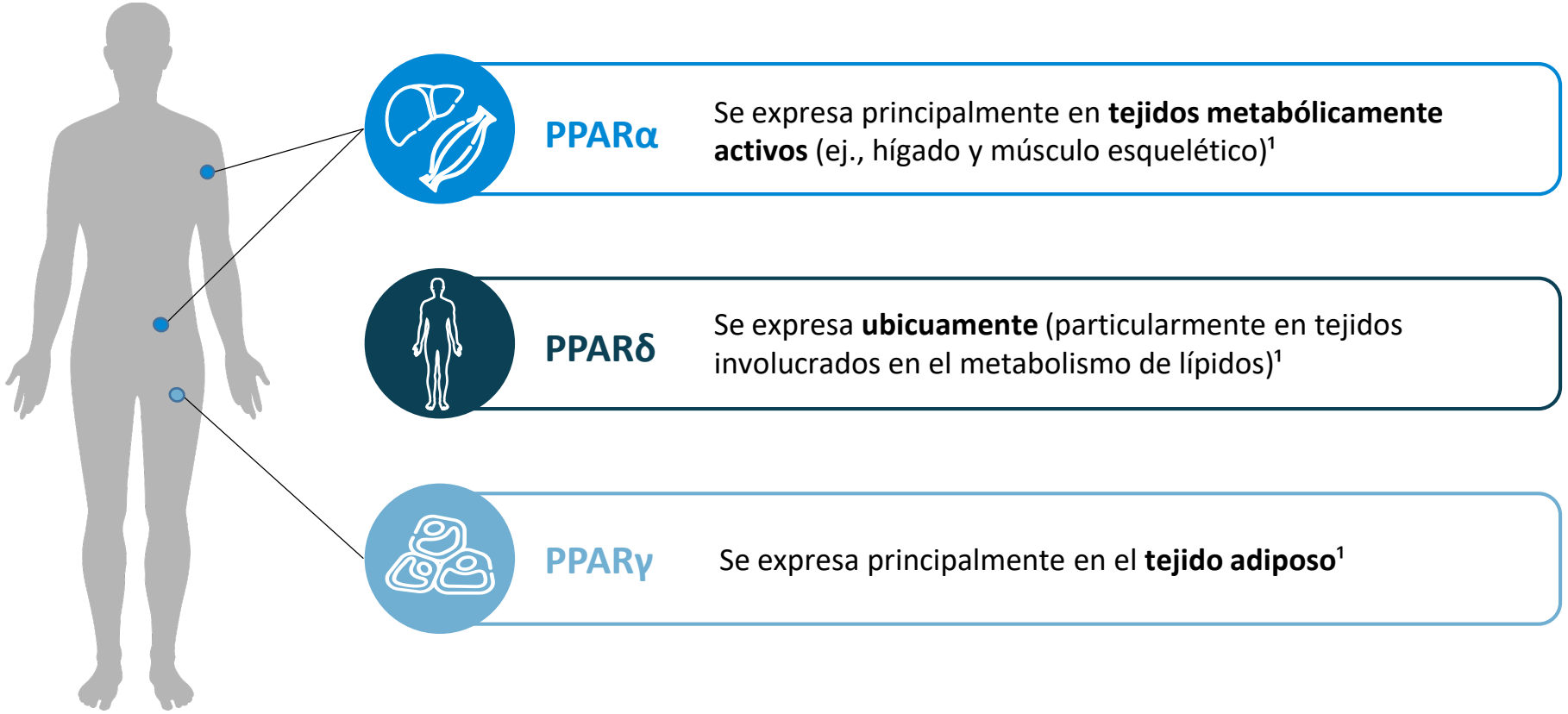


**Nota: La EMA ha revocado la autorización de comercialización de OCA*

EASL CPG. *J Hepatol* 2017;67(1):145–172; 2. EMA News 2024. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-revoking-conditional-marketing-authorisation-ocaliva.

Nuevas opciones de 2ª línea para el tratamiento de la CBP

Los PPARs son un grupo de factores de transcripción activados por ligandos que existen como isoformas α, δ y γ[1]



PPAR: peroxisome proliferator-activated receptor. 1. Grygiel-Górniak B. Nutr J 2014;13:17; 2. Li F et al. J Lipid Res 2012;53:1625–1635; 3. Cheng HS et al. Int J Mol Sci 2019;20:5055.

Agonistas sintéticos de la PPAR para el tratamiento de la CBP

La activación de los PPARs por agonistas selectivos orales promueve la transactivación ligando-dependiente de un rango de genes que regulan la homeostasis energética, el metabolismo de lípidos y los procesos inmunes e inflamatorios[1]

No Fibratos[a]

En RCT fase III:

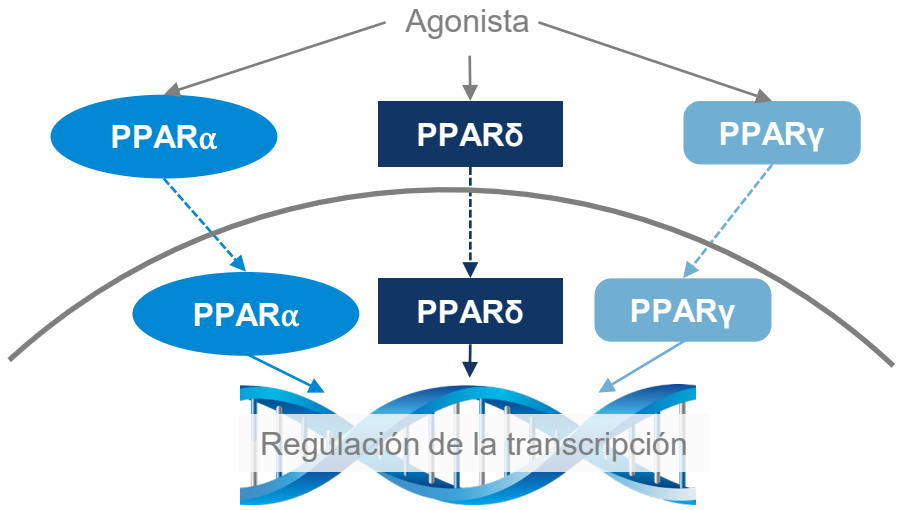
- **Saroglitazar:** agonista dual PPARα & PPARγ[7,8]

Aprobado en US, EU y UK:

- **Elafibranor:** agonista PPAR, actúa sobre PPARα & PPARδ[9–11]

Aprobado en US y EU

- **Seladelpar:** agonista PPARδ[12]



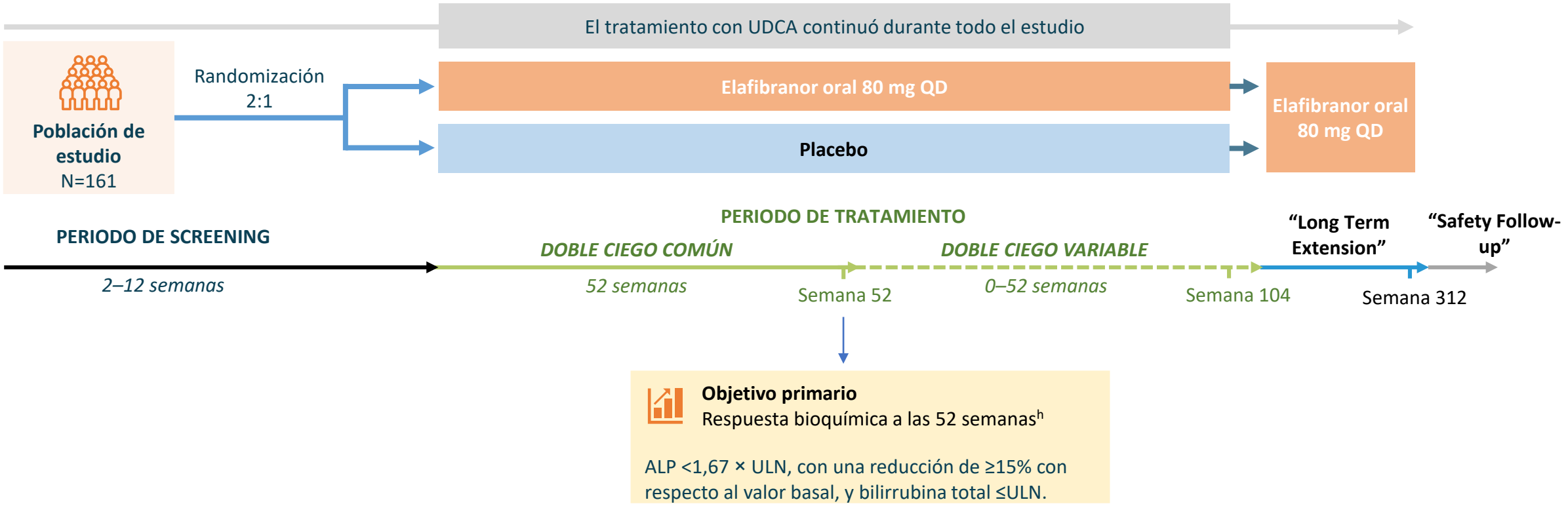
Adapted from Kytikova OY et al. 2020[2]

PBC: primary biliary cholangitis; PPAR: peroxisome proliferator-activated receptor. 1. Decara J et al. Front Pharmacol 2020;11:730; 2. Kytikova OY et al. PPAR Research 2020;2020:8906968; 3. EASL Collaborators. J Hepatol 2017;67(1):145–172; 4. Chascsa D & Lindor K. J Gastroenterol 2020;55:262–272; 5. Levy C et al. Aliment Pharmacol Ther 2011;33(2):235–242; 6. Corpechot C et al. N Engl J Med 2018;378(23):2171–2181; 7. Vuppalanchi R et al. J Hepatol 2022;76(1):75–85; 8. ClinicalTrials.gov. NCT05133336; 9. FDA Prescribing Information; 10. EMA Elafibranor SmPC; 11. GOV.UK Press Release. Available at: https://www.gov.uk/government/news/elafibranor-approved-as-first-medicine-to-treat-adults-with-a-rare-liver-disease-known-as-primary-biliary-cholangitis; 12. FDA Prescribing Information.

Ensayo Clinico ELATIVE: elafibranor vs placebo

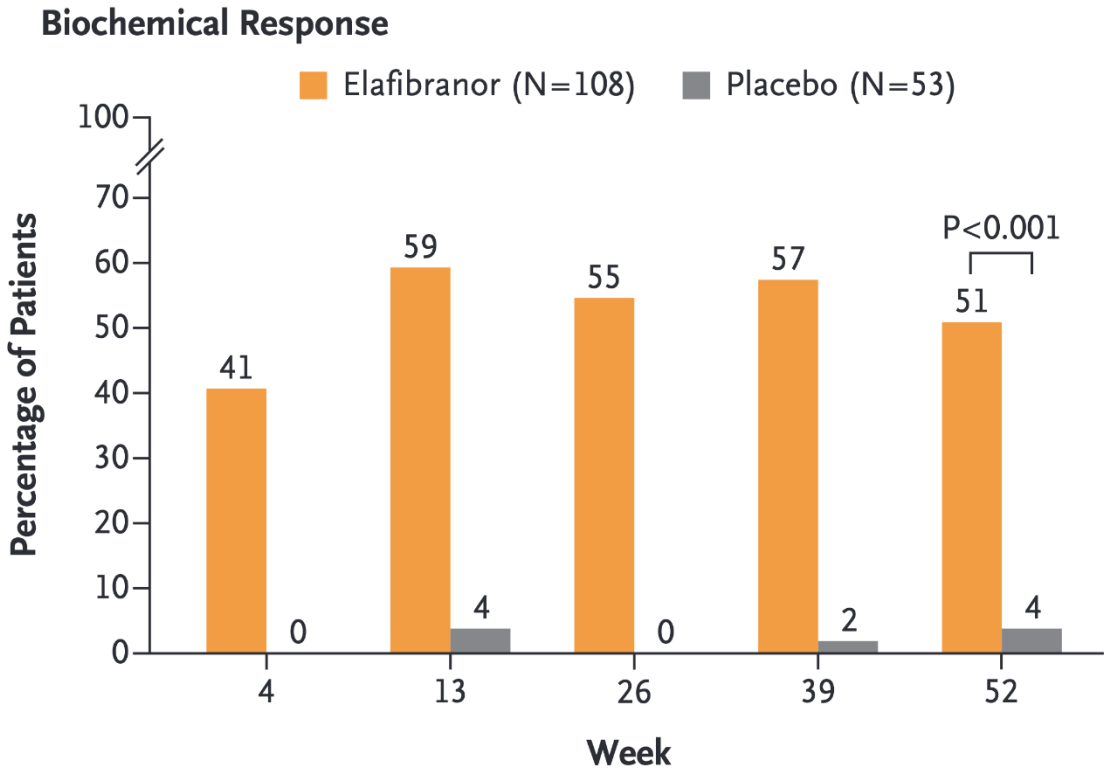
Diseño del estudio[1,2]

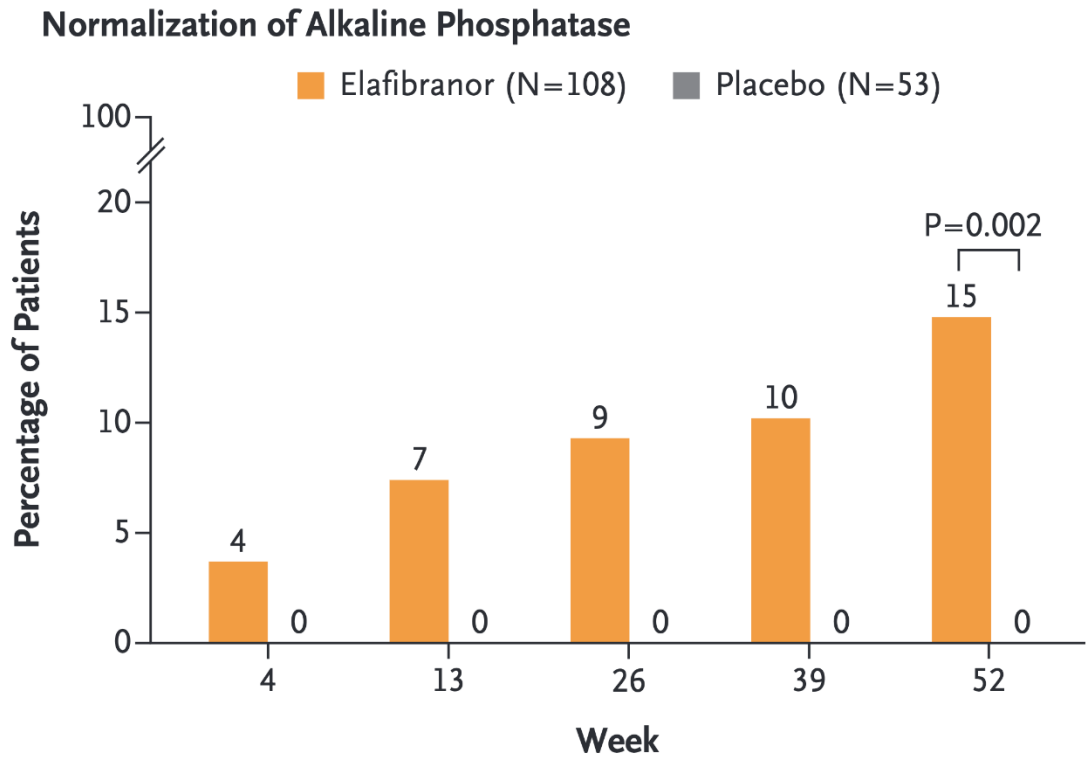
Al final del periodo doble ciego de ELATIVE®, los pacientes podían entrar en una extensión abierta y recibir elafibranor durante un máximo de 5 años adicionales[1,2]



1. Kowdley KV et al. New Engl J Med 2024;390(9):795–805; 2. Kowdley KV et al. New Engl J Med 2024:390(9):795–805. (Suppl.).

Respuesta bioquímica a las 52 semanas: objetivos primario y secundario



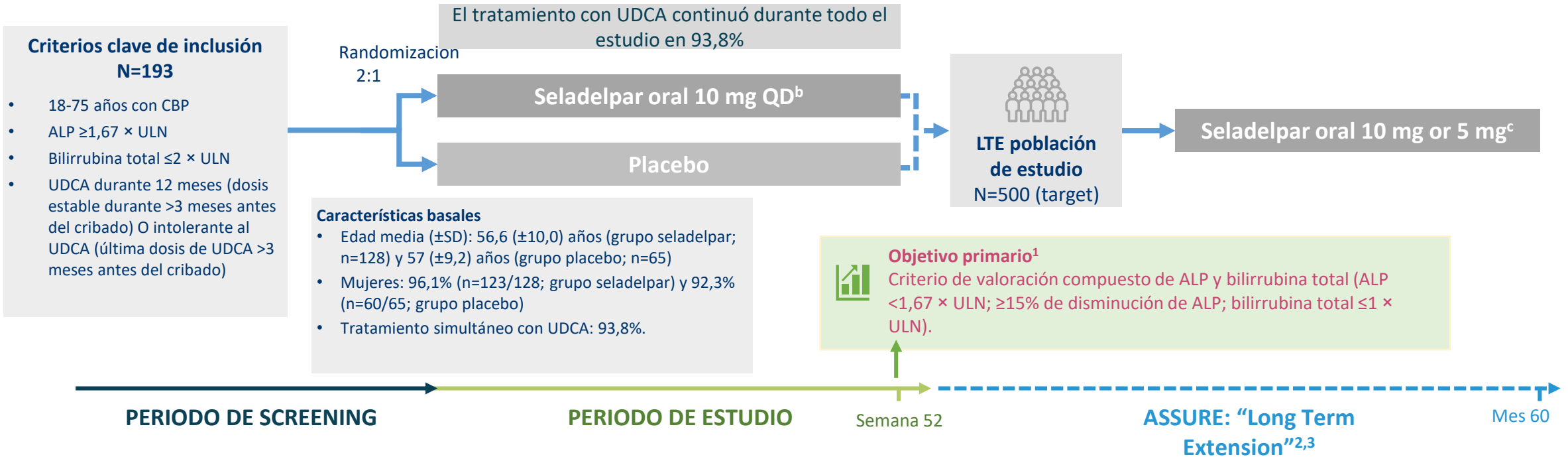


Beneficio del tratamiento: 47%
(IC95%= 32-57)

Kowdley KV et al. New Engl J Med 2024;390(9):795–805.

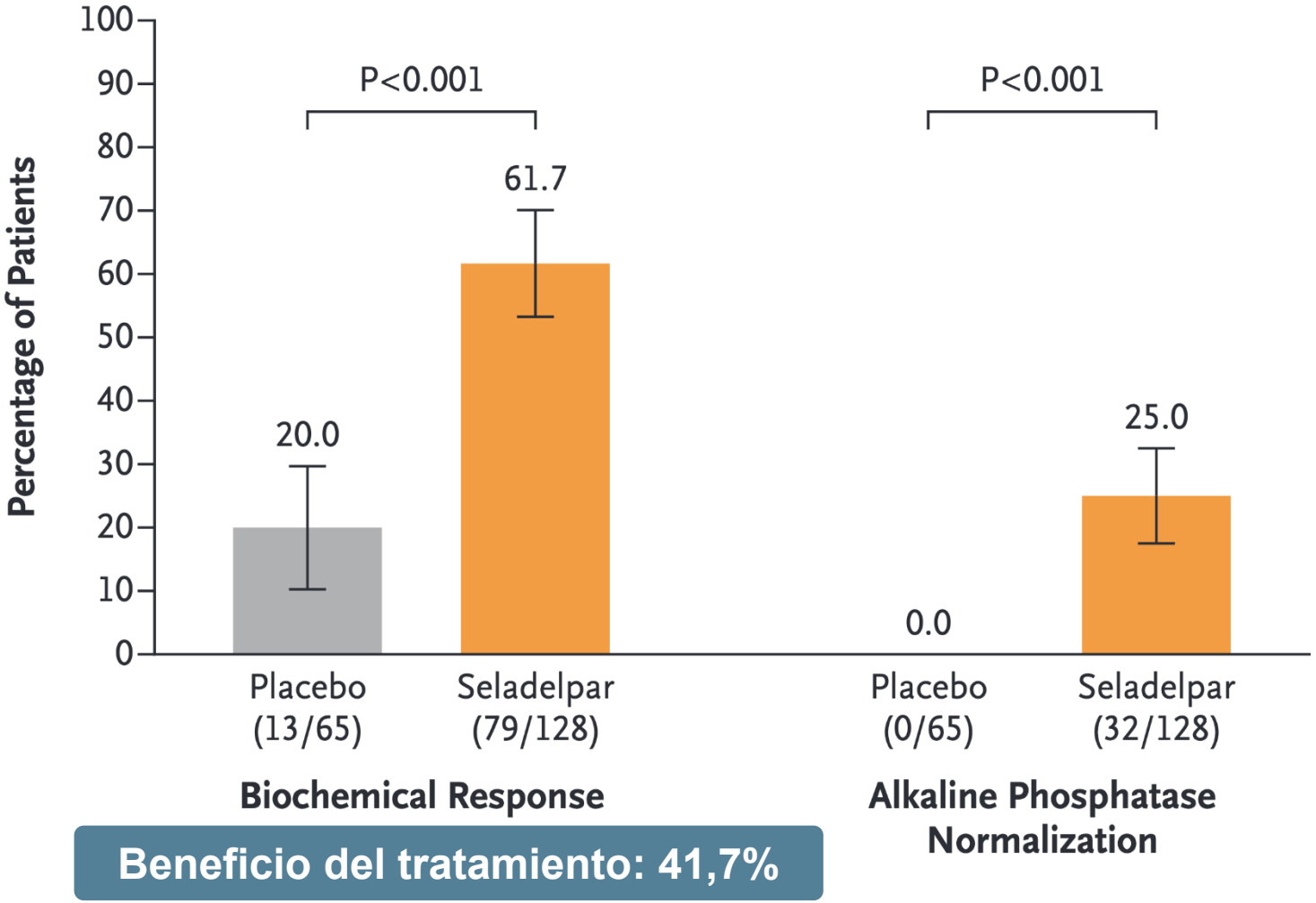
Ensayo clínico RESPONSE: seladelpar vs. placebo

Diseño del estudio[1–3]



1. ClinicalTrials.gov. NCT04620733; 2. ClinicalTrials.gov. NCT03301506; 3. Hirschfield GM et al. N Engl J Med 2024;390(9):783-794; 4. Hirschfield GM et al. N Engl J Med 2024;390(9):783–794. (Suppl.).

Respuesta bioquímica a 52s: objetivo primario y secundarios



Hirschfield GM et al. N Engl J Med 2024;390(9):783–794.

Efectos adversos:

Elafribranor[1]

Table 3. Summary of Adverse Events and Adverse Events Occurring in More than 10% of Patients in Either Group.

Event	Elafibranor (N=108)	Placebo (N=53)
	no. of patients (%)	
Any adverse event that emerged during treatment period*	104 (96)	48 (91)
Covid-19	31 (29)	20 (38)
Pruritus	22 (20)	14 (26)
Abnormal weight gain	21 (19)	10 (19)
Abdominal pain, including upper and lower abdomen	12 (11)	3 (6)
Diarrhea	12 (11)	5 (9)
Nausea	12 (11)	3 (6)
Urinary tract infection	12 (11)	10 (19)
Vomiting	12 (11)	1 (2)
Fatigue	10 (9)	7 (13)
Headache	9 (8)	6 (11)
Back pain	4 (4)	6 (11)
Any severe adverse event†	12 (11)	6 (11)
Any adverse event attributed to the trial regimen that emerged during treatment period‡	42 (39)	21 (40)
Any serious adverse event that emerged during treatment period§	11 (10)	7 (13)
Any adverse event leading to discontinuation of the trial regimen that emerged during treatment period	11 (10)	5 (9)
Any fatal adverse event	2 (2)	0

Seladelpar[2]

Table 2. Adverse Events and Serious Adverse Events.*

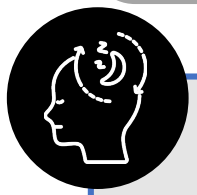
Event	Placebo (N=65)	Seladelpar (N=128)
	number (percent)	
Any adverse event	55 (84.6)	111 (86.7)
Any serious adverse event	4 (6.2)	9 (7.0)
Adverse events in ≥5% of patients		
Coronavirus disease 2019	10 (15.4)	23 (18.0)
Pruritus	10 (15.4)	6 (4.7)
Upper respiratory tract infection	6 (9.2)	1 (0.8)
Headache	2 (3.1)	10 (7.8)
Nasopharyngitis	5 (7.7)	7 (5.5)
Pharyngitis	5 (7.7)	4 (3.1)
Abdominal pain	1 (1.5)	9 (7.0)
Arthralgia	4 (6.2)	8 (6.2)
Fatigue	4 (6.2)	8 (6.2)
Nausea	3 (4.6)	8 (6.2)
Abdominal distention	2 (3.1)	8 (6.2)
Asthenia	4 (6.2)	5 (3.9)
Urinary tract infection	4 (6.2)	4 (3.1)
Hypertension	4 (6.2)	4 (3.1)
Positional vertigo	4 (6.2)	1 (0.8)

[1]Kowdley KV et al. New Engl J Med 2024;390(9):795–805.; [2]Hirschfield GM et al. N Engl J Med 2024;390(9):783–794

Necesidades no cubiertas en CBP

Evaluación temprana de la respuesta al tratamiento

La identificación precoz de los pacientes para el tratamiento de segunda línea podría **reducir el riesgo de progresión de la enfermedad**[5,6]



Tratamiento óptimo del impacto de los síntomas

Algunos tratamientos, como el UDCA, **no son eficaces** en algunos pacientes[1,2], lo que aumenta el riesgo de cirrosis, trasplante de hígado o muerte[1].

No existe un tratamiento eficaz para la **fatiga, el deterioro cognitivo o el prurito**, que repercuten en la CdV[1,3,4]

Normalización de los parámetros clínicos

Los objetivos del tratamiento en CBP varían, pero los objetivos del tratamiento deben hacer hincapié en la **normalización de marcadores surrogados** como la bilirrubina y la ALP[7]

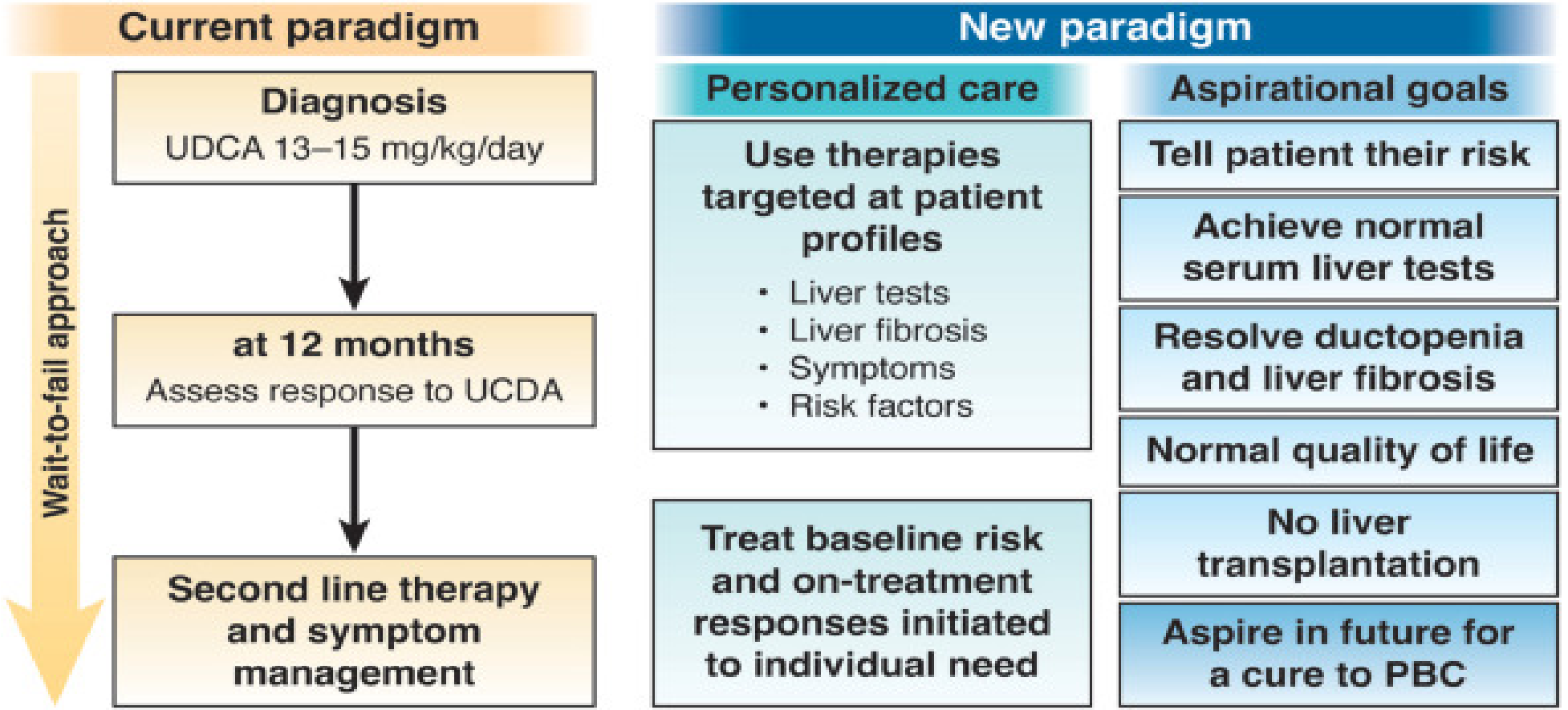
Gaps en el tratamiento

Las opciones terapéuticas son **limitadas** y, dado que el UDCA no es eficaz en algunos pacientes, es necesario seguir desarrollando **terapias alternativas o de segunda línea**[1,3].

Los tratamientos **no son curativos** y tratan en gran medida las manifestaciones secundarias de la CBP[1].

1. Galoosian A et al. J Clin Transl Hepatol 2020;8(1):49–60; **2.** Mitchell-Thain R et al. Gut 2021;70(Suppl 1):A1–A262; **3.** Peters MG et al. Hepatology 2007;46(3):769–775; **4.** Cholankeril G et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2018;16(6):965–973; **5.** Wetten A et al. Expert Opin Pharmacother 2021;22(15):1949–1953; **6.** Murillo Perez et al. Liver Int 2023;43(7):1497–1506; **7.** Murillo Perez CF et al. Am J Gastro 2020;115(7):1066–1074.

Un enfoque personalizado al cuidado del paciente



Levy C, Manns M & Hirschfield G. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2023;21:2076–2087.

¡GRACIAS!