

Best Practice für die Behandlung der primär biliären Cholangitis jetzt und in Zukunft



Rechtliche Hinweise und Haftungsausschluss

- *Nicht zugelassene Produkte oder nicht zugelassene Verwendungen von zugelassenen Produkten können von der Fakultät diskutiert werden; diese Situationen können den Zulassungsstatus in einer oder mehreren Rechtsordnungen widerspiegeln*
- *Die präsentierende Fakultät wurde von USF Health und touchIME beraten, um sicherzustellen, dass sie alle Hinweise auf eine nicht gekennzeichnete oder nicht zugelassene Verwendung offenlegt*
- *Durch die Erwähnung nicht zugelassener Produkte oder nicht zugelassener Anwendungen oder deren Verwendung bei Aktivitäten von touchIME und USF Health erfolgt keine Billigung dieser Produkte durch touchIME und USF Health und eine solche Billigung wird auch nicht impliziert*
- *USF Health und touchIME lehnen jegliche Verantwortung für Fehler oder Auslassungen ab*

Ein Gespräch zwischen:



Dr. Palak Trivedi

Beratender Facharzt für Hepatologie
NIHR Birmingham biomedizinisches
Forschungszentrum
Universität Birmingham,
Vereinigtes Königreich



Prof. Gideon Hirschfield

Medizinprofessor
Abteilung Gastroenterologie
University of Toronto
Kanada

Aktuelle Praxis und Empfehlungen zur Behandlung der primär biliären Cholangitis

Dr. Palak Trivedi

NIHR Birmingham biomedizinisches
Forschungszentrum
Universität Birmingham,
Vereinigtes Königreich



PBC: Erkrankung im Überblick, Behandlung und ungedeckter Bedarf



PBC^{1,2}

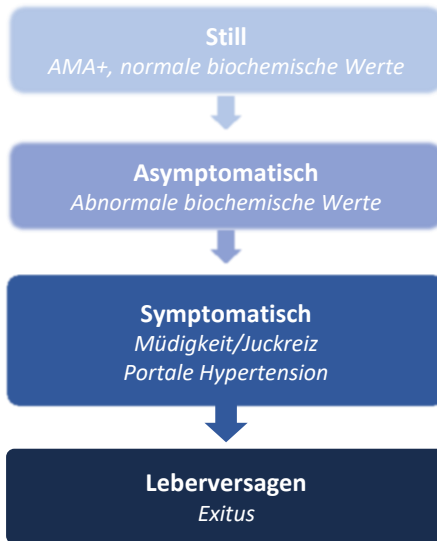
- Cholestatische Lebererkrankung
- Gekennzeichnet durch zirkulierende AMA und die Zerstörung von intrahepatischen Cholangiozyten
- Äußerst heterogene Präsentation, Symptomatik, klinischer Verlauf und Ansprechen auf die Therapie



Ätiologie/Epidemiologie¹⁻⁴

- Genetische Veranlagung mit mikrobiellen/umweltbedingten Auslösern
- Betrifft vor allem Frauen mittleren Alters (Frauen zu Männern bis zu 10 zu 1)
- Die weltweiten jährlichen Inzidenz- und Prävalenzraten liegen zwischen 0,84–2,75 bzw. 1,9–40,2/100.000 Personen

Natürlicher Krankheitsverlauf bei PBC^{2,5}



Behandlung/ungedeckter Bedarf

Zugelassene Erstlinienbehandlung: UDCA²

- Reduziert biochemische Parameter im Serum
- Verlangsamt das Fortschreiten der Erkrankung
- Verlängert das transplantatfreie Überleben

25–40 % der Patienten zeigen keine ausreichende biochemische Reaktion

Zugelassene Zweitlinienbehandlung: OCA^{6,7}

- Farnesoid-X-Rezeptor-Agonist
- + UDCA bei unzureichendem Ansprechen auf die Erstlinienbehandlung mit UDCA
- Monotherapie bei Patienten mit einer Unverträglichkeit gegenüber UDCA

OCA ist kontraindiziert bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose

AMA, antimitochondrialer Antikörper; OCA, Obeticholsäure; PBC, primär biliäre Cholangitis; UDCA, Ursodeoxycholsäure.

1. Onofrio FQ, et al. *Gastroenterol Hepatol.* 2019;15:145–54; 2. Alvaro D, et al. *Liver Int.* 2020;40:2590–601; 3. Lleo A, et al. *Sci Rep.* 2016;6:25906;

4. Trivedi P, Hirschfield G. *Gut.* 2021;70:1989–2003; 5. Al-Harthy N, Kumagi T. *Hepat Med.* 2012;4:61–71; 6. EMA. Obeticholic acid SmPC. Verfügbar unter: www.ema.europa.eu (abgerufen am 24. November 2022); 7. FDA. Obeticholic acid Pl. Verfügbar unter: [tindyk.com/veyndzw3](https://www.fda.gov/oc/ohf/obvndzw3) (abgerufen am 24. November 2022).

Diagnose und Behandlung von PBC: Leitlinien¹⁻⁴



Diagnostische Vorgehensweise

- AASLD und APASL empfehlen die Diagnose von PBC bei Patienten, die ≥ 2 Kriterien erfüllen
 - Biochemischer Nachweis von Cholestase; AMA oder PBC-spezifische ANA; histologischer Nachweis*
- EASL und OP-PBC/BSG empfehlen die Diagnose bei Nachweis von Cholestase, erhöhtem ALP und AMA (Titer $>1:40$)*

Leberbiopsie?



Risikostratifizierung

- Die Risikostratifizierung wird eingesetzt, um sicherzustellen, dass alle Patienten eine personalisierte Behandlung erhalten
- EASL und UK-PBC/BSG empfehlen, Patienten bei der Diagnose nach ihrem Risiko zu stratifizieren (Elastographie, Risikoscores, Alter und Geschlecht)
- Alle vier Leitlinien empfehlen die Risikostratifizierung bei der Beurteilung des Ansprechens auf UDCA

Wie soll stratifiziert werden?



Ansprechen auf die Behandlung

- Biochemische Surrogatreaktionen im Serum werden zur Entscheidungsfindung bei der Behandlung herangezogen⁵
- Alle Leitlinien empfehlen, das Ansprechen auf UDCA nach 12 Monaten zu beurteilen
- Es gibt mehrere UDCA-Reaktionskriterien und zwei Risikobewertungssysteme, die zusätzliche Kriterien enthalten
- In keiner der Leitlinien ist angegeben, welches Bewertungssystem verwendet werden sollte

Ansprechen auf UDCA: Kriterien, Zeitplan?

*In den Leitlinien wird darauf hingewiesen, dass eine Leberbiopsie nur unter bestimmten Umständen erforderlich ist.

AASLD, American Association for the Study of Liver Diseases; ALP, alkalische Phosphatase; AMA, antimitochondrialer Antikörper; ANA, antinukleäre Antikörper; APASL, Asian Pacific Association for the Study of the Liver; BSG, British Society of Gastroenterology; EASL, European Association for the Study of the Liver; PBC, primär biliäre Cholangitis; UDCA, Ursodeoxycholsäure.

1. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol.* 2017;67:145–72; 2. Lindor KD, et al. *Hepatology.* 2019;69:394–419;

3. You H, et al. *Hepatol Int.* 2022;16:1–23; 4. Hirschfield GM, et al. *Gut.* 2018;67:1568–94; 5. Jones DE, et al. *eBioMedicine.* 2022;80:104068.

Einsicht in die sich entwickelnde Behandlungslandschaft für primär biliäre Cholangitis

Dr. Palak Trivedi

NIHR Birmingham biomedizinisches
Forschungszentrum
Universität Birmingham,
Vereinigtes Königreich



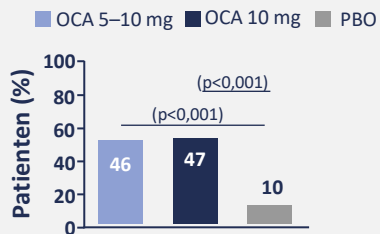
PBC: Evidenz für OCA als Zweitlinientherapie



OCA (FXR-Agonist)¹

POISE (NCT01473524); Phase III; N=216
PBO vs. OCA 5–10 mg vs. OCA 10 mg (1:1:1);
12 Monate

- **Patienten**
Unzureichendes Ansprechen auf UDCA oder Unverträglichkeit
- **Primärer Endpunkt**
ALP <1,67xULN + TBIL ≤ULN +
ALP-Reduzierung ≥15 %



Daten aus der Praxis: OCA nach 12-monatiger Behandlung

Land	OCA (N)	Fibrate (N)	Wichtigste Erkenntnisse
Kanada ²	64	–	Bioch. Ansprechen (POISE): 18 %; mittlere ALP: ↓20 %; mittlere gGT: ↓59 %; mittlere ALT: ↓26 %; TBIL: stabil
Spanien/Portugal ³	120	–	Bioch. Ansprechen (POISE): 30 %; mittlere ALP: ↓26 %; mittlere ALT: ↓37 %; mittlere TBIL: ↓14 %;
Italien ⁴	191	–	Bioch. Ansprechen (POISE): 43 %; mittlere ALP: ↓32 %; mittlere ALT: ↓31 %; mittleres TBIL: ↓11 %
Vereinigtes Königreich ⁵	259	80	Bioch. Ansprechen: 71 % (OCA); 80 % (Fibrate); ALP: OCA, ↓30 %; Fibrate, ↓57 % normalisierte ALT: OCA, 56 %; Fibrate, 33 %; TBIL: stabil
Spanien ⁶	86	250	↓ALP, gGT und ALT; normalisierte ALP: OCA, 4 %; Fibrate, 45 % normalisierte ALT: OCA, 79 %; Fibrate, 62 %

Juckreiz ist ein häufig berichtetes UE, das zum Behandlungsabbruch führen kann^{2–4,6}

ALP, alkalische Phosphatase; ALT, Alanintransaminase; Bioch, biochemisch; FXR, Farnesoid-X-Rezeptor; gGT, Gamma-Glutamyl-Transferase;

OCA, Obeticholsäure; PBC, primär biliäre Cholangitis; PBO, Placebo; TBIL, Gesamtbilirubin; UDCA, Ursodeoxycholsäure; UE, unerwünschtes Ereignis; ULN, Obergrenze des Normbereichs.

1. Nevens F, et al. *N Engl J Med* 2016;375:631–43; 2. Roberts SB, et al. *Hepatal Commun.* 2020;4:1332–45; 3. Gomez E, et al. *Aliment Pharmacol Ther.* 2021;53:519–30;

4. D'Amato D, et al. *JHEP Rep.* 2021;3:100248; 5. Abbas N, et al. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022. doi: 10.1016/j.cgh.2022.07.038; 6. Reig A, et al. *Am J Gastroenterol.* 2021;116:2250–7.

Wirksamkeit und Sicherheit von PPAR-Agonisten zur Zweitlinienbehandlung von PBC



Elafibranor (PPAR α/δ)¹

NCT03124108; Phase II; N=45
PBO vs. Ela 120 mg vs. Ela 80 mg (1:1:1); 12 Wochen



Seladelpar (PPAR δ)²

ENHANCE; Phase III; N=240
PBO vs. Sel 5 mg vs. Sel 10 mg (1:1:1); 52 Wochen



Saroglitazar (PPAR α/γ)³

EPICS; Phase II[†]; N=37
PBO vs. Sar 2 mg vs. Sar 4 mg (\approx 1:1:1); 16 Wochen

Primärer Endpunkt

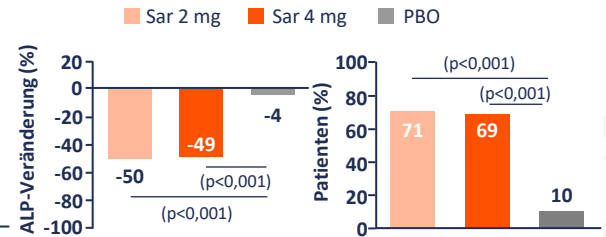
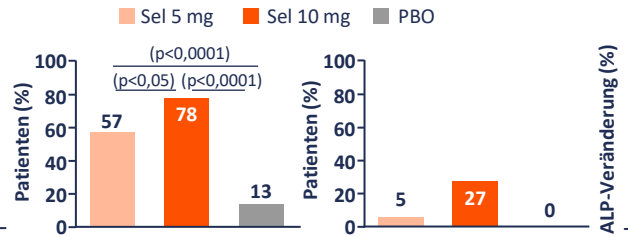
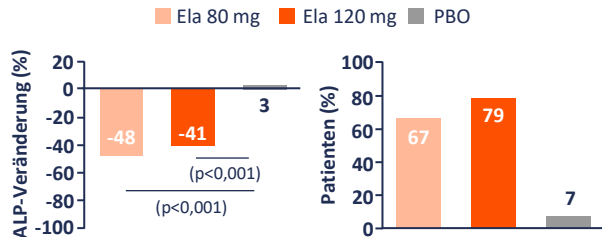
Kombinierter Endpunkt*

Primärer Endpunkt:
Kombiniert[†] nach 3 Monaten

Sekundärer Endpunkt:
Normalisierte ALP nach 3 Monaten

Primärer Endpunkt

Kombinierter Endpunkt[†]
(post-hoc)



TAUE

7 % (PBO); 13 % (Ela 80 mg); 33 % (Ela 120 mg)

Starker Juckreiz

2 Ptn. (PBO); 0 Ptn. (Ela 80 oder 120 mg)

UE

Leicht bis mittelschwer

Juckreiz

13 % (PBO); 3 % (Sel 5 mg); 11 % (Sel 10 mg)

TAUE

30 % (PBO); 29 % (Sar 2 mg); 54 % (Sar 4 mg)

Juckreiz

Es wurde keine Verschlechterung des Juckreizes beobachtet

*Kombinierter Endpunkt: ALP $< 1,67 \times \text{ULN}$ + TBIL $< \text{ULN}$ + ALP-Reduktion $> 15\%$; [†]Kombinierter Endpunkt: ALP $< 1,67 \times \text{ULN}$ + TBIL $\leq \text{ULN}$ + ALP-Reduktion $\geq 15\%$;

[†]95 % der Patienten nahmen zu Beginn und während der gesamten Studie UDCA ein. ALP, alkalische Phosphatase; Ela, Elafibranor; PBC, primäre biliäre Cholangitis;

PBO, Placebo; PPAR, Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor; Ptn, Patient; Sar, Saroglitazar; Sel, Seladelpar; TBIL, Gesamtbilirubin;

TAUE, therapieassoziiertes UE; UDCA, Ursodeoxycholsäure; UE, unerwünschtes Ereignis; ULN, Obergrenze des Normbereichs. 1. Schattenberg JM, et al. *J Hepatol.* 2021;74:1344–54;

2. Hirschfield GM, et al. *Hepatology.* 2020;72(Ergänzung 1):LO11; 3. Vuppalanchi R, et al. *J Hepatol.* 2022;76:75–85.

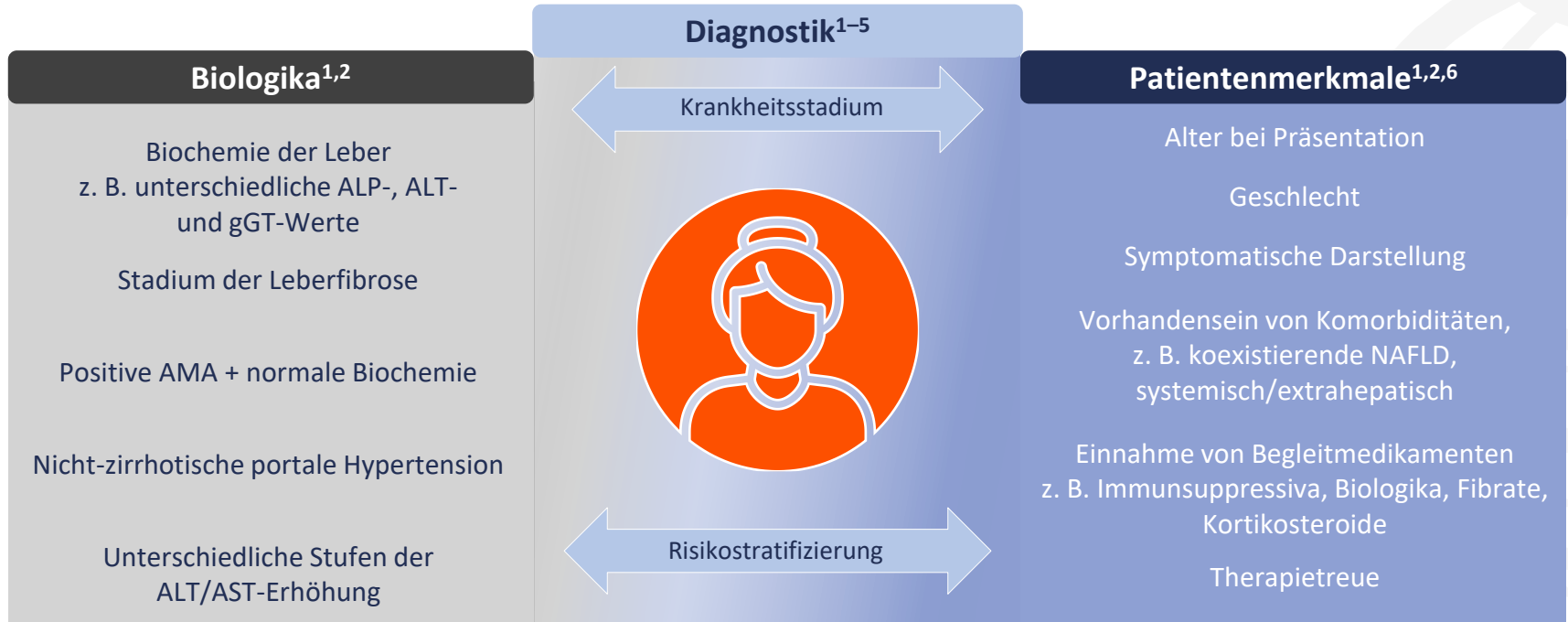
Individualisierung der Behandlung von PBC zur Optimierung der Ergebnisse und der Lebensqualität der Patienten

Dr. Palak Trivedi

NIHR Birmingham biomedizinisches
Forschungszentrum
Universität Birmingham,
Vereinigtes Königreich



Ausmaß der individuellen Variation, die zur Heterogenität der Erkrankung beitragen



ALP, alkalische Phosphatase; ALT, Alanin-Transaminase; AMA, antimitochondrialer Antikörper; AST, Aspartat-Aminotransferase; gGT, Gamma-Glutamyl-Transferase; NAFLD, nichtalkoholische Fettlebererkrankung.

1. Alvaro D, et al. *Liver Int.* 2020;40:2590–601; 2. Hirschfield GM, et al. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021;15:929–39;
3. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol.* 2017;67:145–72; 4. Lindor KD, et al. *Hepatology.* 2019;69:394–419;
5. You H, et al. *Hepatal Int.* 2022;16:1–23; 6. Levy C, et al. *Hepatal Commun.* 2018;2:484–491.