

MÁSTER EN HEPATOLOGÍA

UAM
Universidad Autónoma
de Madrid

 Universidad
de Alcalá

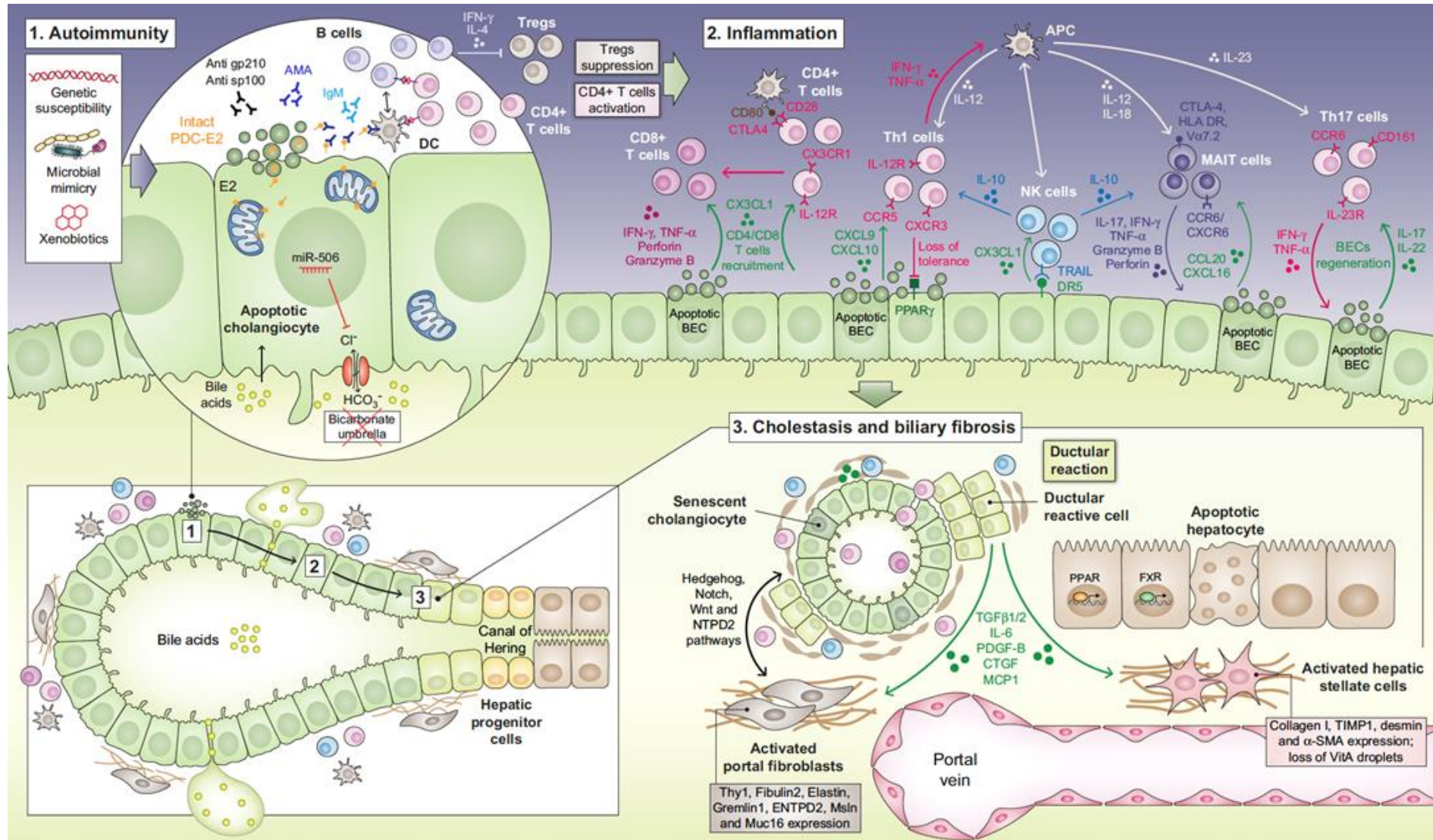
Asignatura: Enfermedad hepática autoinmune

“Patogenia y tratamiento del prurito en la enfermedad colestática crónica”

Marta Casado Martín

Hospital Universitario Torrecárdenas, Almería

Primary Biliary Cholangitis : A cholestatic liver disease



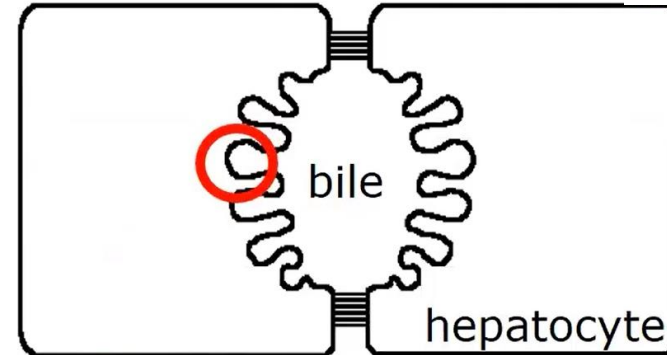
Agenda

- Prurito

- Introducción
- Patogenia del prurito
- Manejo del prurito como *síntoma*
- Manejo del prurito como *efecto adverso*
- ***Nuevas alternativas terapéuticas*** en el manejo del prurito

Hepatobiliary Disorders associated with Pruritus

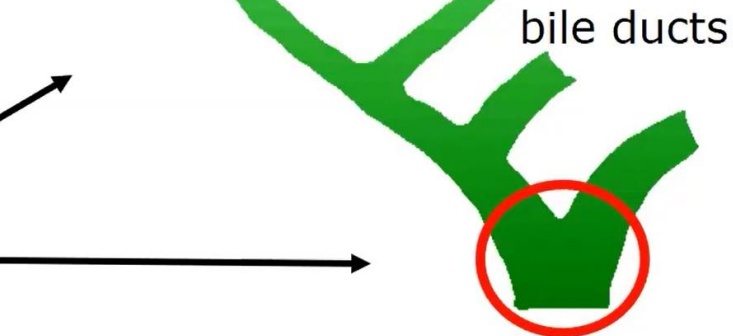
Intrahepatic cholestasis of pregnancy
BRIC / PFIC
Steroid hormones
Toxins/Drugs
Alcohol
Hepatitis C



Primary biliary cholangitis

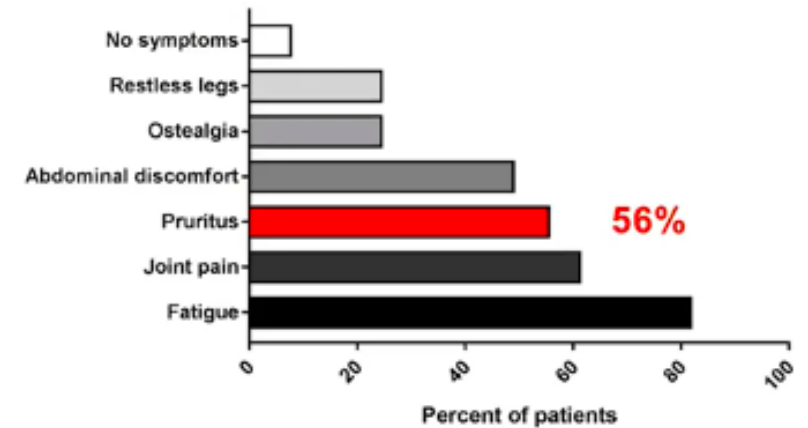


Primary sclerosing cholangitis
IgG4-associated cholangitis
Bile duct stones
Cholangiocarcinoma
Hilar lymphadenopathy
Metastases / Tumors
Biliary atresia



Características del prurito asociado a enfermedades colestáticas.

- Es fundamentalmente palmo-plantar con empeoramiento nocturno.
- No se asocia a lesiones dermatológicas
- Su incidencia e intensidad son muy variables
- Es particularmente frecuente en la variante ductopénica de la CBP
- No se asocia con el grado de alteraciones analíticas, severidad histológica o tiempo de evolución de la enfermedad.
- Tiene un importante impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes.



Agenda

- Prurito

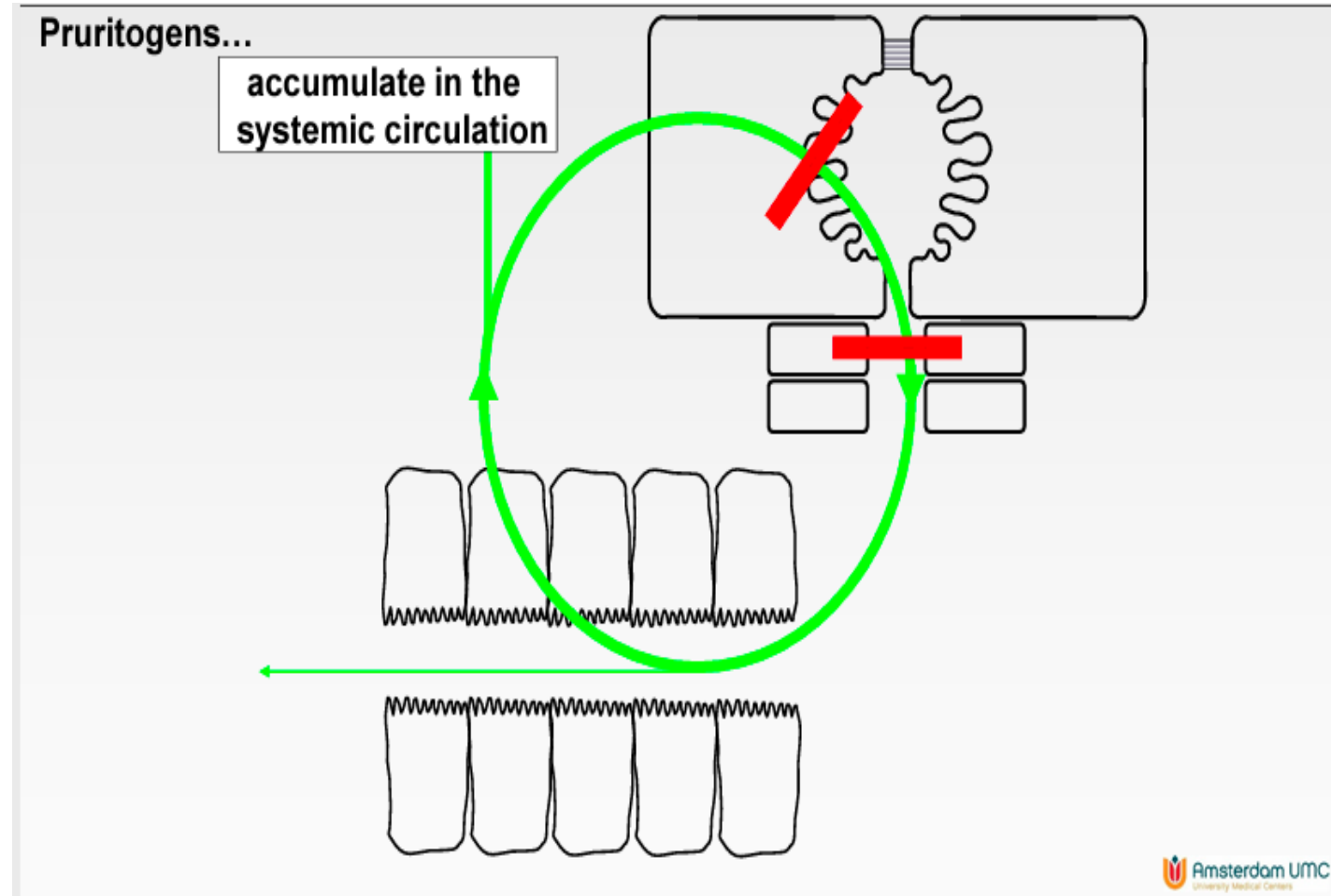
- Introducción
- Patogenia del prurito
- Manejo del prurito como *síntoma*
- Manejo del prurito como *efecto adverso*
- *Nuevas alternativas terapéuticas* en el manejo del prurito

Patogenia del prurito en las enfermedades colestáticas.

- Su **fisiopatología** no es totalmente conocida:

“Sustancias pruritógenas”

- *Son secretados en la bilis*
- *Son biotransformados en el hígado e intestino*
- *Se acumulan en la circulación sistémica*
- *Afectan al sistema opioide y serotoninérgico endógeno*



Patogenia del prurito en las enfermedades colestáticas.

“Pruritógenos”

- ***Acidos biliares***

- *Falta de correlación con la gravedad del prurito*

- ***Progesterona***

- *Colestasis intrahepática del embarazo*

- ***Opioides endógenos***

- *Elevados en enfermedades hepáticas crónicas*

Patogenia del prurito en las enfermedades colestáticas.

“Pruritógenos”

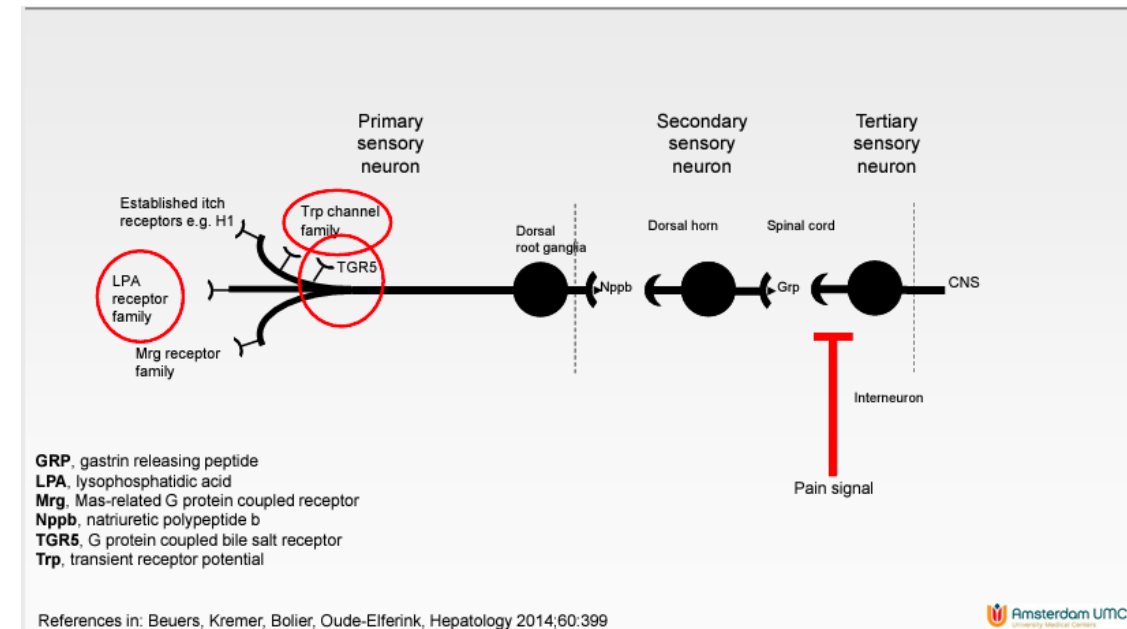
- **Acido lisofosfatídico**

* La actividad del enzima responsable de la formación del LPA se correlaciona con la intensidad y respuesta del prurito al tratamiento

* El bloqueo de los R de LPA puede mejorar el prurito

- **Factores genéticos, ambientales y dietéticos**

- **Activación del receptor TGR5 por las sales biliares**





- Patients can progress to **end-stage liver disease**
 - Average survival (historical) among those untreated is 9–10 years
- **Symptoms** associated with PBC **impact on QoL**, and include:
 - Pruritus
 - Sicca complex
 - Abdominal discomfort
 - Jaundice
 - Fatigue
 - Restless legs
 - Insomnia
 - Depression
 - Cognitive dysfunction

Life-long care that is **structured** and **individualized** is required

Goal is to **prevent end-stage complications** of liver disease and **manage associated symptoms*** that reduce QoL

Proposed clinical care standards for PBC



Exclude alternate aetiologies for cholestasis: Undertake abdominal US in all patients with suspected PBC as part of baseline assessment

•Standard 90%

1st line treatment: UDCA at 13–15 mg/kg/day in all patients with PBC

•Standard 90% of patients receiving therapy at adequate dose or documented to be intolerant

Identify patients at risk of progressive disease: Document risk using biochemical response indices after 1 year of UDCA therapy

•Standard 80% of patients receiving UDCA to have response status and criteria used recorded

Recognize impact on QoL: Ensure appropriate investigation and treatment of symptoms (particularly pruritus, sicca complex, fatigue)

•Standard 90% of patients have the presence/absence of pruritus, sicca complex and fatigue recorded in notes in the last year

Maximise opportunity for timely LTx: Discuss all established patients with bilirubin >50 µmol/L (3 mg/dl) or evidence of decompensated liver disease* with a hepatologist linked to a transplant programme

•Standard 90% documentation that discussion has taken place within 3 months of relevant clinical event and the actions taken recorded

Optimize prevention of osteoporotic bone fractures: Assess risk of osteoporosis in all patients. Treat/follow-up in line with national guidelines

•Standard 80% assessment within the last 5 years

Diagnose and treat of PBC with features of AIH promptly: Recognize as rare and when suspected, perform liver biopsy with expert clinicopathological assessment

•Standard 90% of patients with diagnosis of PBC with features of AIH have liver biopsy confirmation and clinicopathological discussion noted

*Variceal bleed, ascites, encephalopathy
EASL CPG PBC. J Hepatol 2017;67:145–72

Agenda

- Prurito

- Introducción
- Patogenia del prurito
- Manejo del prurito como ***síntoma***
- Manejo del prurito como *efecto adverso*
- *Nuevas alternativas terapéuticas* en el manejo del prurito

Tratamiento médico del prurito

Tratamiento de la enfermedad de base

Colestiramina

Colestiramina (Primera línea)

- Dosis: 4 g 4 veces al día
- **Interfiere con la absorción intestinal** de UDCA y OCA
- Evidencia escasa en ensayos clínicos
- Mecanismo de acción:
 - Fijación de las sales biliares y sustancias pruritógenas
- Efectos adversos: estreñimiento y distensión abdominal

Tratamiento médico del prurito

Colestiramina



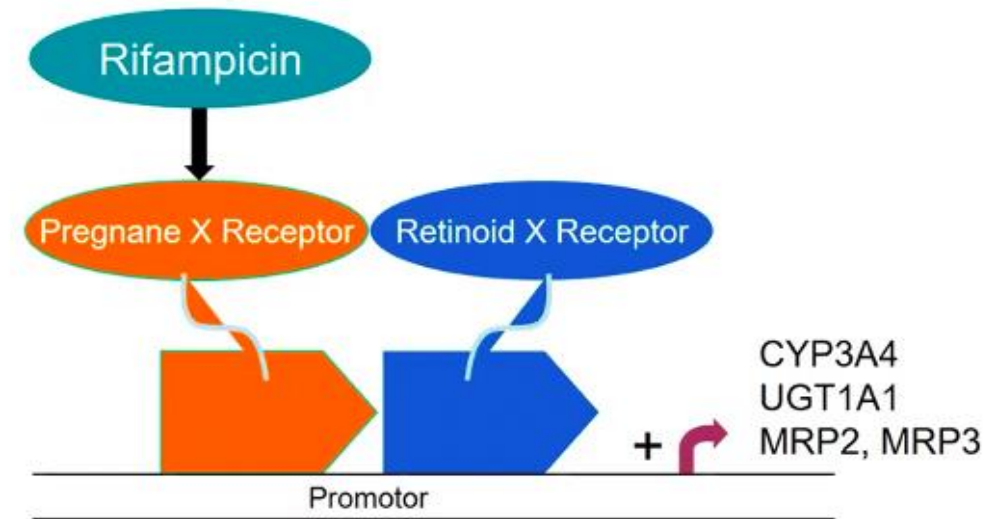
Rifampicina

Rifampicina (Segunda línea)

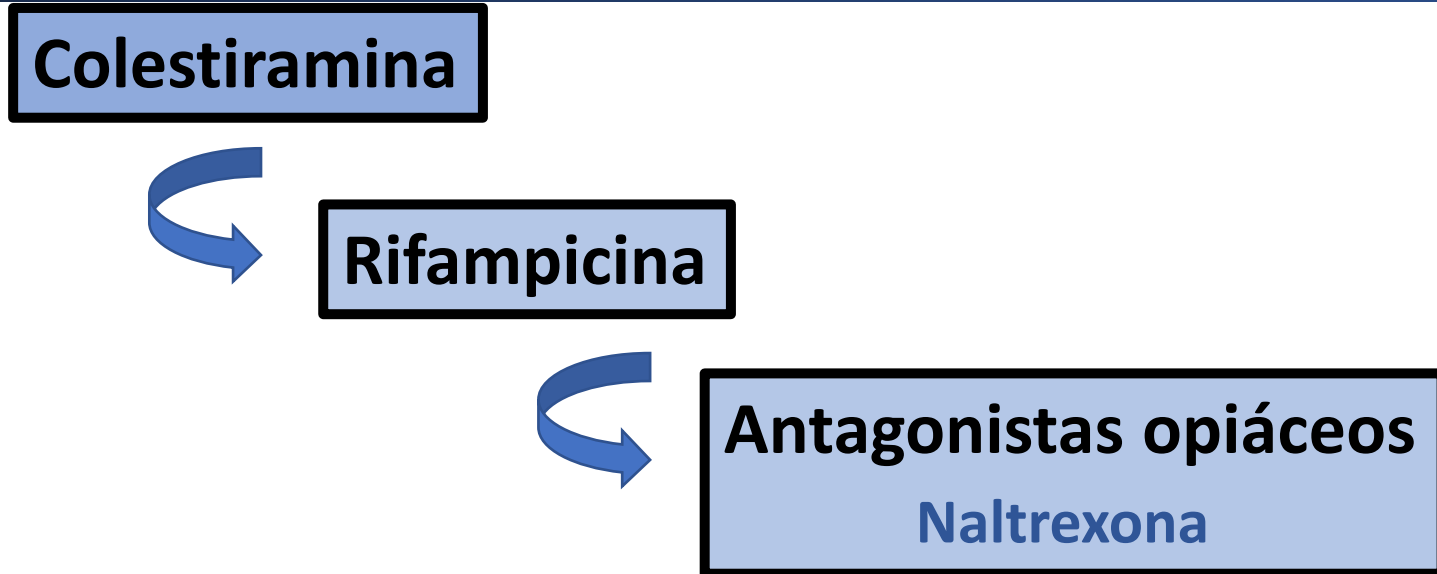
- Dosis: 150 mg/d, máximo 300 mg/12 horas
- Eficacia demostrada en EC y 2 metaanálisis
- Mecanismo de acción:
 - Ligando del receptor pregnano X
 - Síntesis de enzimas P 450
 - Eliminación de potenciales pruritógenos

EAs: **hepatotoxicidad** y hemólisis

- Recomendación monitorización estrecha
- No recomendada si bilirrubina > 2.5 mg/dl



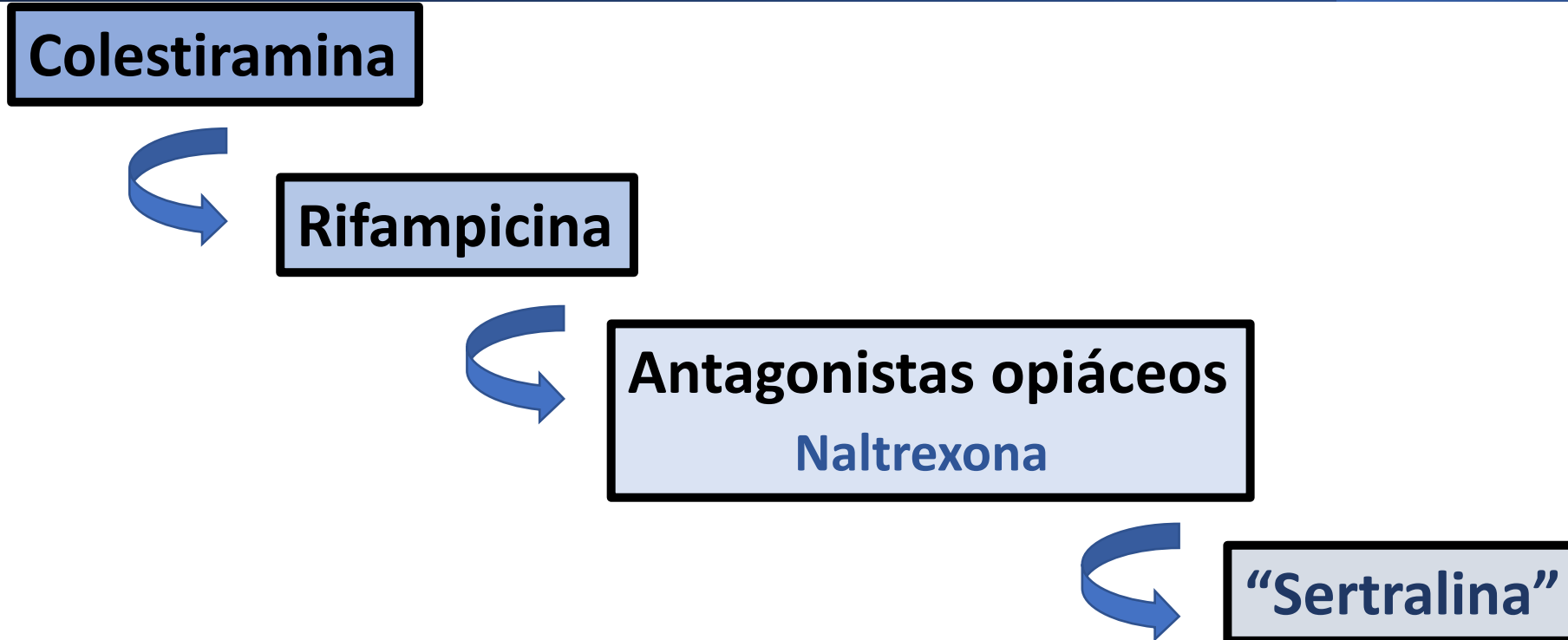
Tratamiento médico del prurito



Antagonistas opiáceos (Tercera línea)

- Efectos adversos: Síndrome de abstinencia a opiáceos
 - Recomendación: Titulación de dosis
- Dosis: 12.5 mg/d, aumento progresivo hasta 50 mg/d
 - Naloxona iv seguido de naltrexona oral
- Eficacia demostrada en EC y 1 metaanálisis
- Mecanismo de acción:
 - Interferencia con los niveles elevados de opioides endógenos

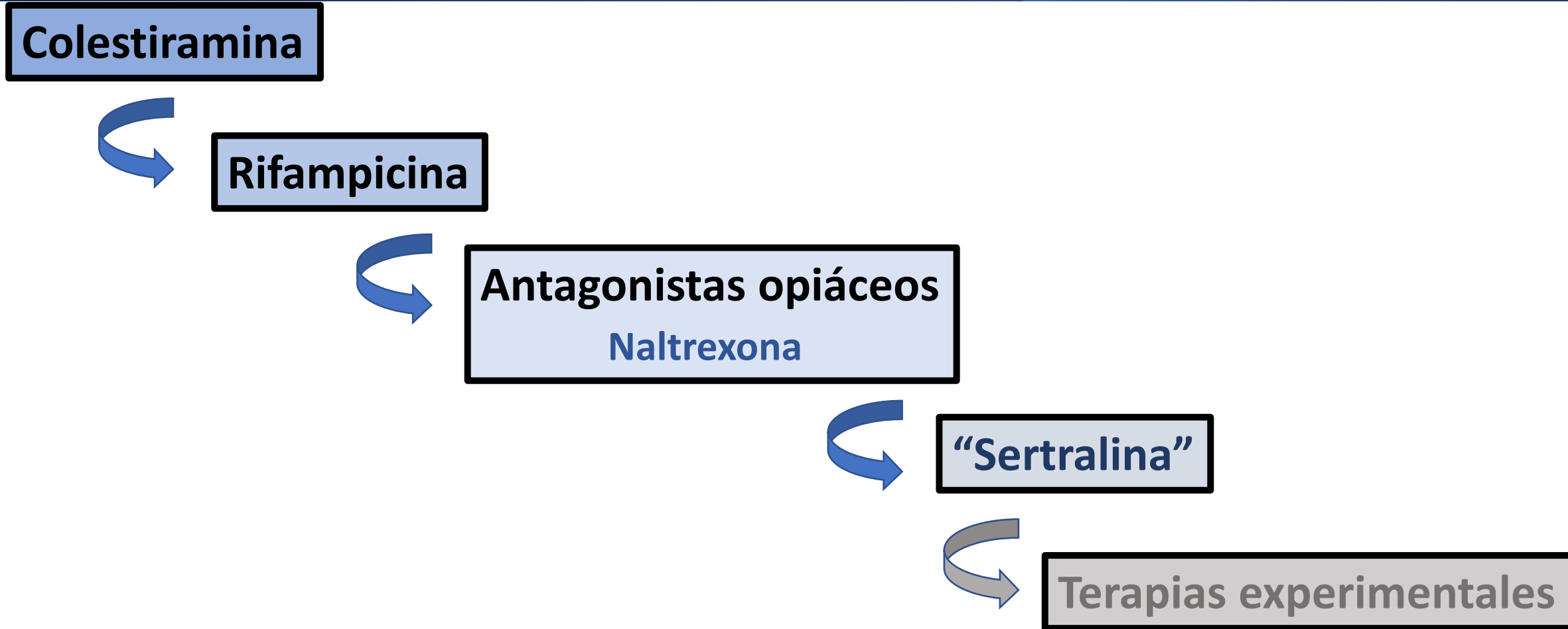
Tratamiento médico del prurito



Sertralina (“Cuarta línea”)

- Inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina
- Efecto beneficioso independiente de su efecto sobre la “depresión”
- Dosis: 75-100 mg/d (dosis escalonada desde 25 mg/d)
- Eficacia “demostrada” en 1 EC y en series retrospectivas
- Efectos adversos: Boca seca, cefalea.

Tratamiento médico del prurito



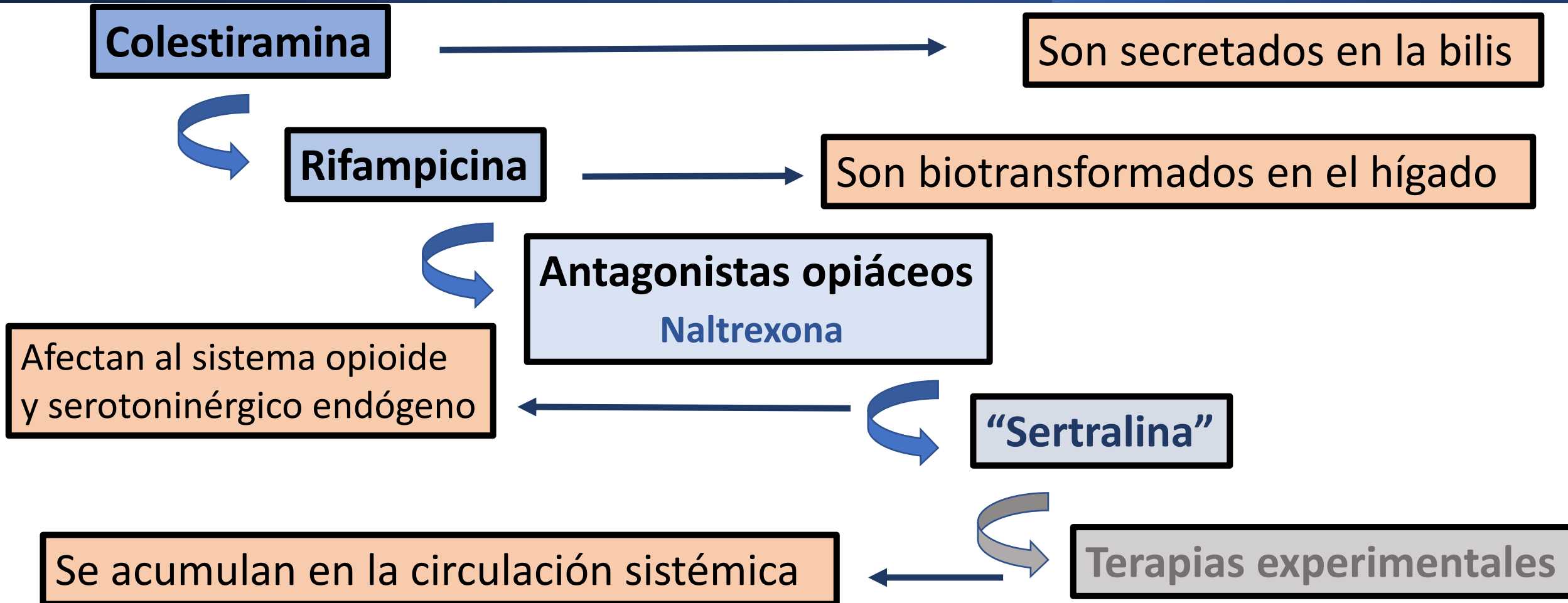
Terapias experimentales (“??????? línea”)

- Plasmaféresis
- Diálisis con albúmina
- MARS
- Fototerapia UVB
- Drenaje biliar externo o nasobiliar

- **TRASPLANTE HEPÁTICO: Prurito intratable y persistente**

- Agonistas PPAR
- Inhibidores del transportador de la reabsorción de ácidos biliares
- Inhibidores de la autotaxina (recientemente implicado en la fisiopatología del prurito)

Tratamiento médico del prurito



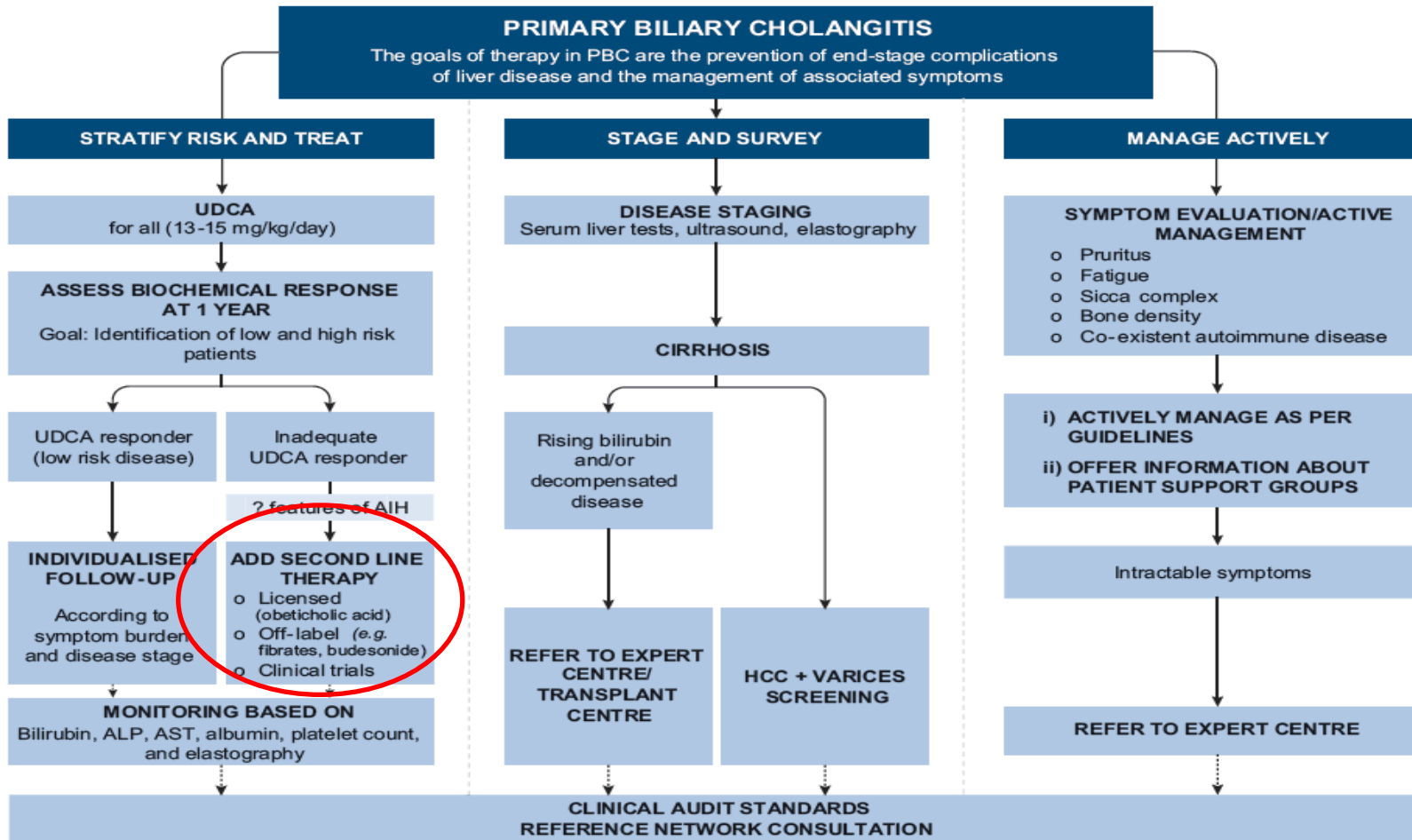
Agenda

- Prurito

- Introducción
- Patogenia del prurito
- Manejo del prurito como *síntoma*
- Manejo del prurito como ***efecto adverso***
- *Nuevas alternativas terapéuticas* en el manejo del prurito



Estratificación del riesgo y tratamiento en pacientes con CBP



20. In a phase III study, evidence of biochemical efficacy of oral OCA has been demonstrated in patients with ALP $>1.67 \times$ ULN and/or bilirubin elevated $<2 \times$ 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) (1, 2).

OICALIVA®, en combinación con el ácido ursodesoxicólico, está indicado para el tratamiento de la CBP en adultos que no responden adecuadamente al AUCD o como monoterapia en adultos que no toleran el AUCD.²



Perfil de seguridad de OCALIVA® en PCR

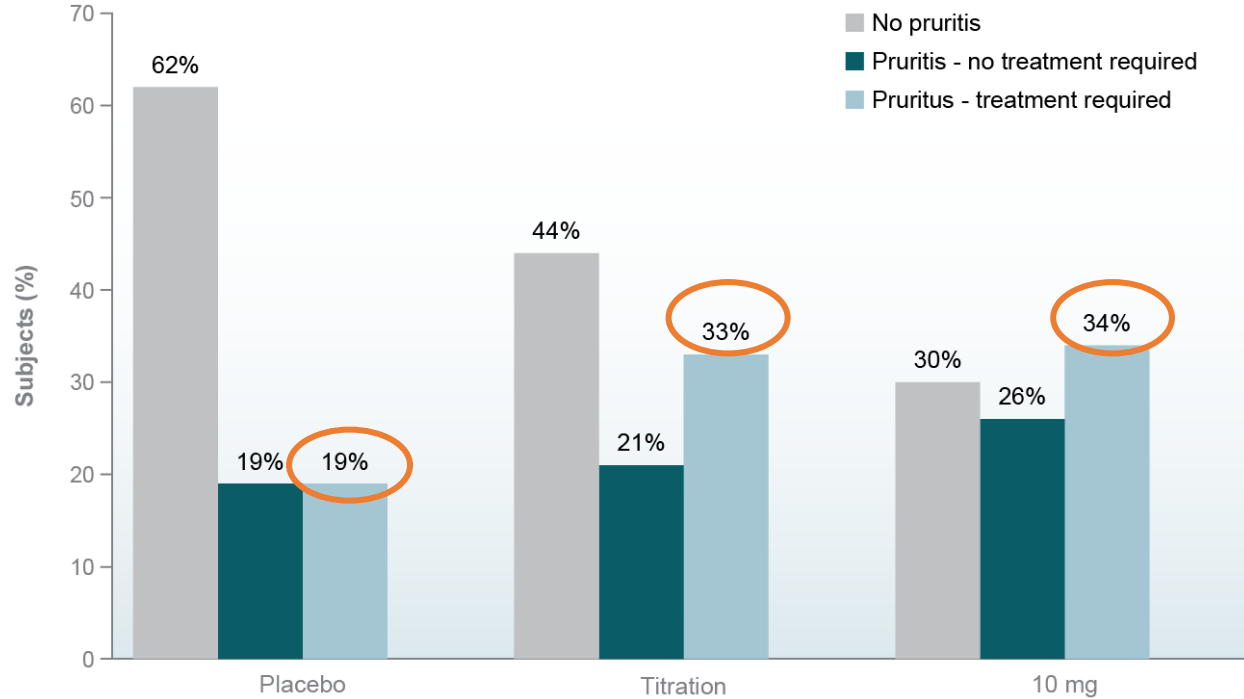
El 79% (N=30) de los pacientes que presentaron prurito con OCALIVA, tenían prurito basal

El evento adverso más común fue el prurito

	Total (n=120)	Cirrosis (n=26)
Efectos adversos (n, %)	42 (35)	6 (23,1)
Efectos adversos graves (2 con trasplante) (n, %)	8 (7)	3 (11,5)
Interrupción de OCA por prurito (n, %)	10 (8,3)	1 (3,8)
Interrupción (rebote citolítico en el síndrome de solapamiento CBP-HAI)	1 (0,83)	
Interrupción por descompensación (n, %)	3 (2,5)	3 (11,55)
Interrupción total (n, %)	14 (11,67)	4 (15,4)
Prurito (n, %) (30 pacientes experimentaron prurito en la línea basal)	38 (31,7)	5 (19,2)
Otros (n, %)	6 (5)	1 (3,8)
Fatiga (n, %)	4 (3,3)	1 (3,8)
Dolor de cabeza (n, %)	2 (1,7)	
Nauseas (n, %)	1 (0,8)	
Nasofaringitis (n, %)	1 (0,8)	
Astralgia (n, %)	1 (0,8)	
Descompensación durante OCA (n, %)	8 (6,7)	5 (19,2)

Efecto adverso	Cohorte (n=64), n (%)
Prurito	26 (41)
Empeoramiento del prurito	13 (20)
Prurito <i>de novo</i>	13 (20)
Estreñimiento	3 (4.7)
Hinchazón	1 (1.6)
Náusea	2 (3.1)
Sospecha de hepatotoxicidad	2 (3.1)
Polimenorrea	1 (1.6)
Dolor de cabeza	2 (3.1)
Rash cutáneo	2 (3.1)
“Sensación de quemadura de sol”	1 (1.6)

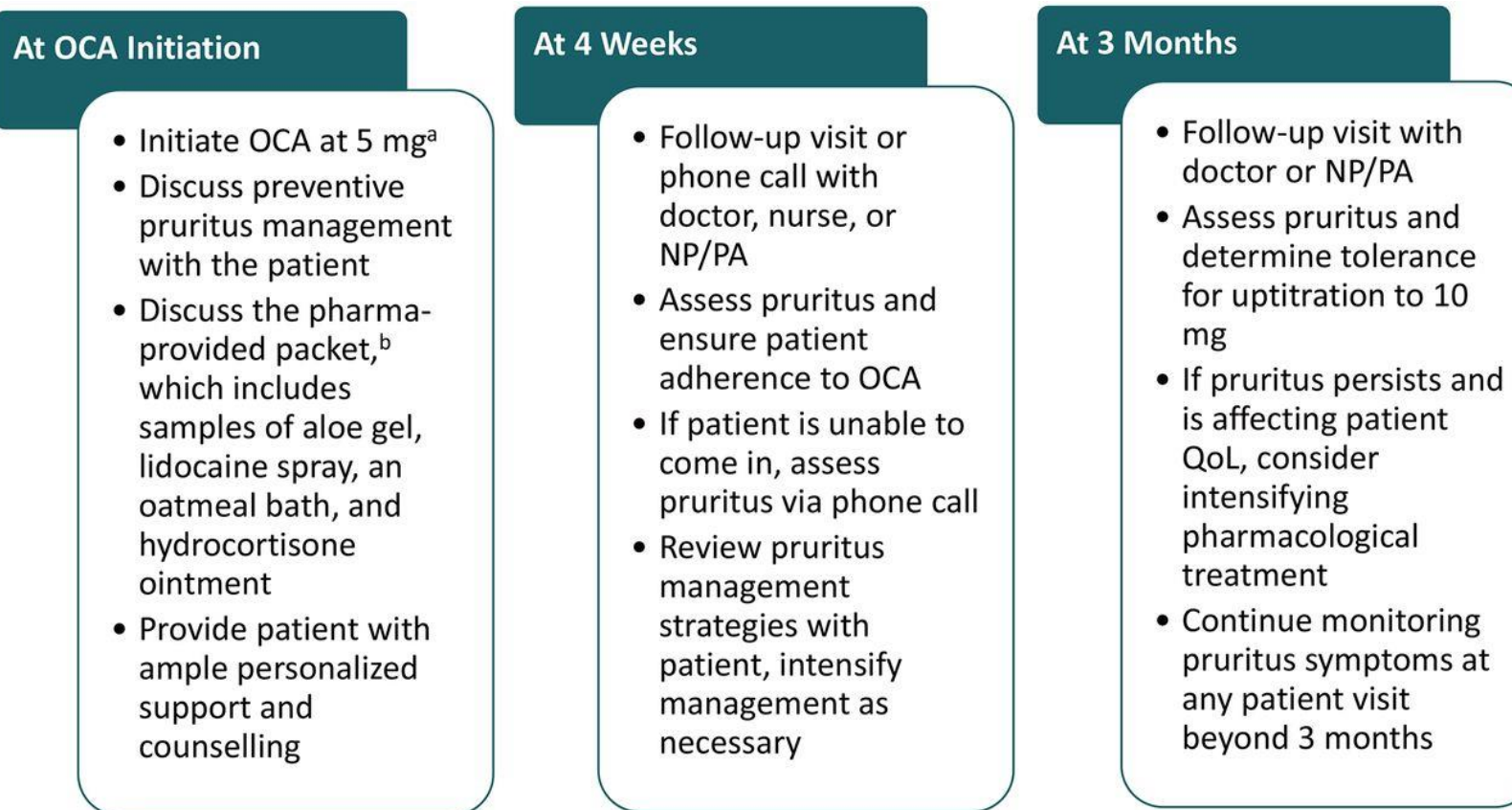
Prurito en el tratamiento con OCA



Discontinuaciones por prurito a los 12 meses	Placebo	OCA ajuste de dosis	OCA 10 mg
	0	1%	10%
Aparición de prurito intenso*	7%	19%	23%
Mediana de tiempo de aparición del prurito intenso	75 días	158 días	11 días

*+/- UDCA.

Estrategias recomendadas para el abordaje del prurito



BMJ
Open
Gastroenterology

^aPatients with Child-Pugh B or C should initiate OCA at 5 mg weekly, rather than daily

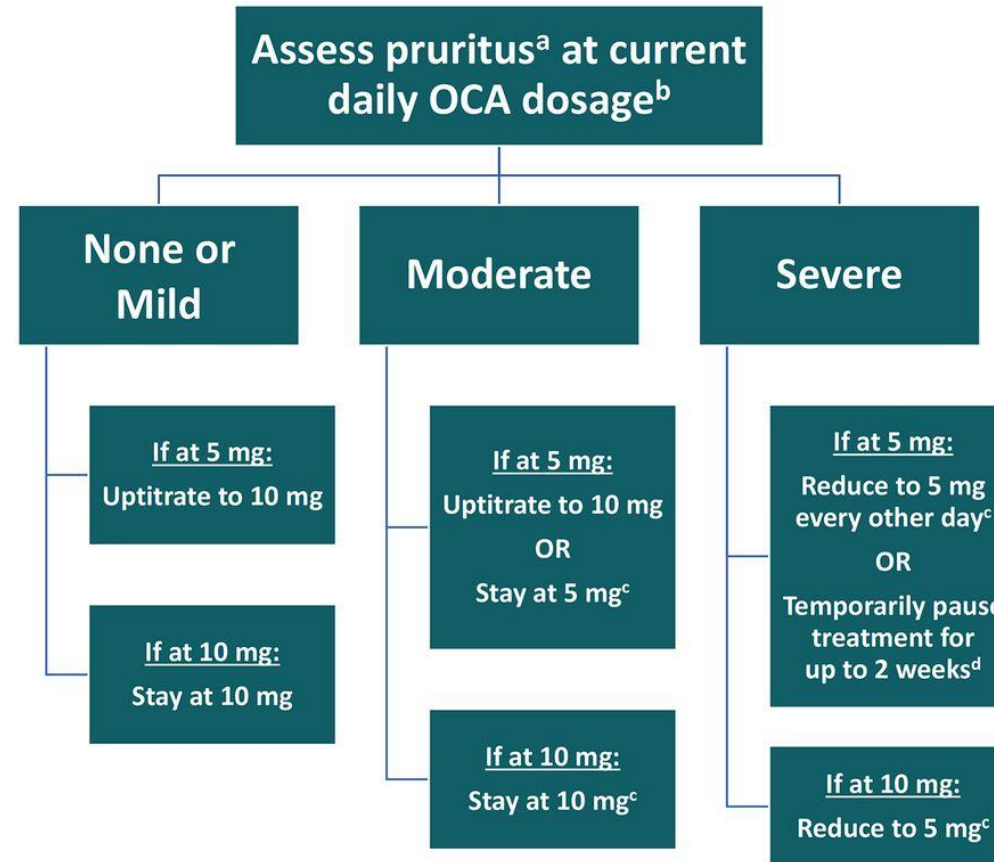
^bPharma-provided packet is available in the USA only, and is not provided outside of the USA.

OCA, obeticholic acid; PA, Physician Assistant; NP, Nurse Practitioner; QoL, quality of life

See Table 1 for full list of non-pharmacological and pharmacological pruritus management options

See Figure 2 for titration recommendations based on pruritus status

Estrategias recomendadas para el abordaje del prurito



^aPruritus severity can be assessed using objective measurement tools, such as the Visual Analogue Scale (VAS), 5-D Itch Scale, PBC-40, or PBC-27

^bOCA is taken once daily unless otherwise indicated; patients with Child-Pugh B or C or with prior decompensation event should initiate OCA at 5 mg once weekly and should not exceed 10 mg twice weekly

^cBased on clinical judgement and patient feedback, which may include factors other than pruritus severity and should reflect patient choice and comfort

^dIf treatment is paused for 2 weeks, restart at 5 mg every other day, then gradually uptitrate to 5 mg daily and, if tolerated, 10 mg daily.

OCA, obeticholic acid.

Agenda

- Prurito
 - Introducción
 - Patogenia del prurito
 - Manejo del prurito como *síntoma*
 - Manejo del prurito como *efecto adverso*
 - ***Nuevas alternativas terapéuticas*** en el manejo del prurito

“*Los Fibratos*” en el tratamiento del prurito

- El Bezafibrato asociado a UDCA han demostrado beneficio “Bioquímico” en los pacientes con CBP.
- Mejoría del prurito
- Estudios prospectivos para evaluar la eficacia del BZ en el control de prurito.

Effects of Bezafibrate on Outcome and Pruritus in Primary Biliary Cholangitis With Suboptimal Ursodeoxycholic Acid Response

Anna Reig, MD¹, Pilar Sesé, RN¹ and Albert Parés, MD, PhD¹

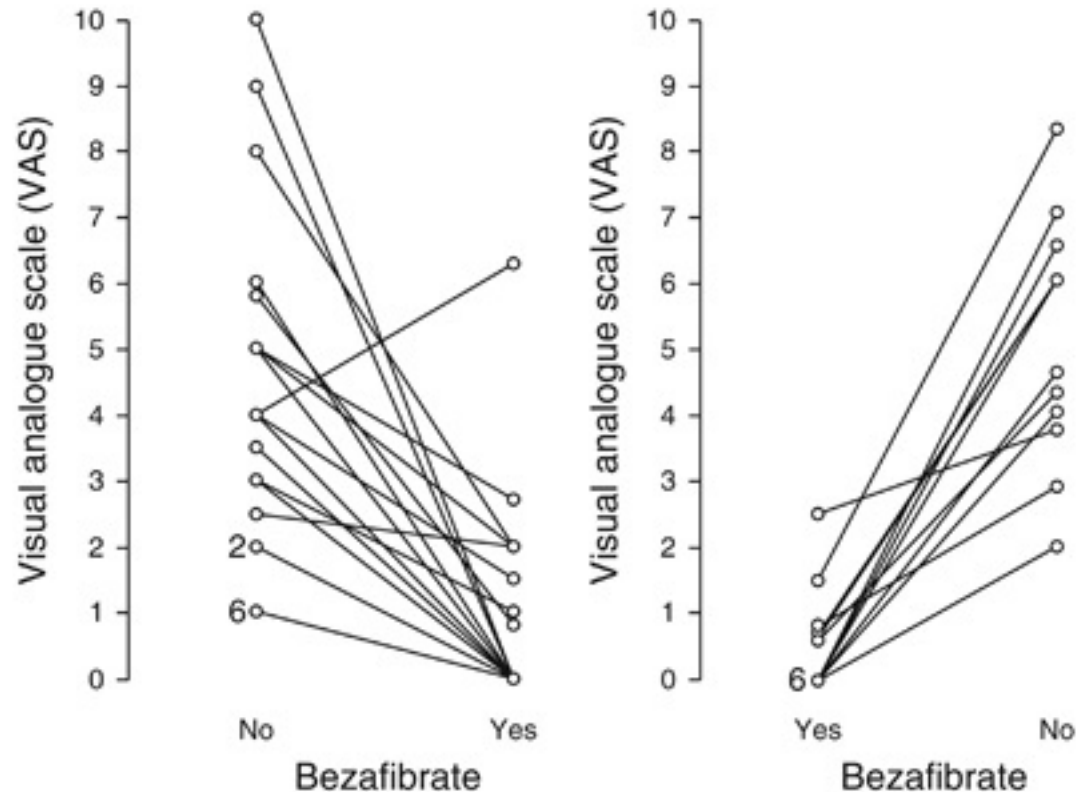




Table 1. Demographic, Clinical, and Biochemical Characteristics at Baseline for Each Group

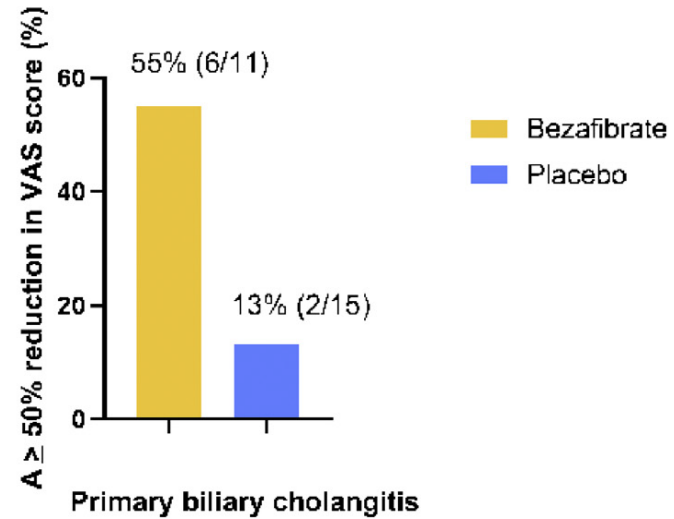
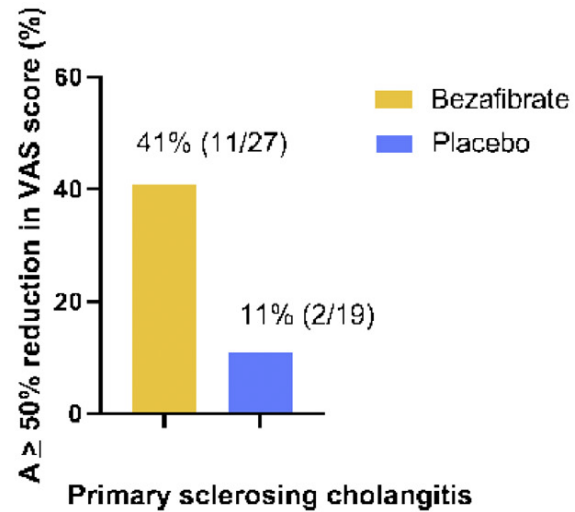
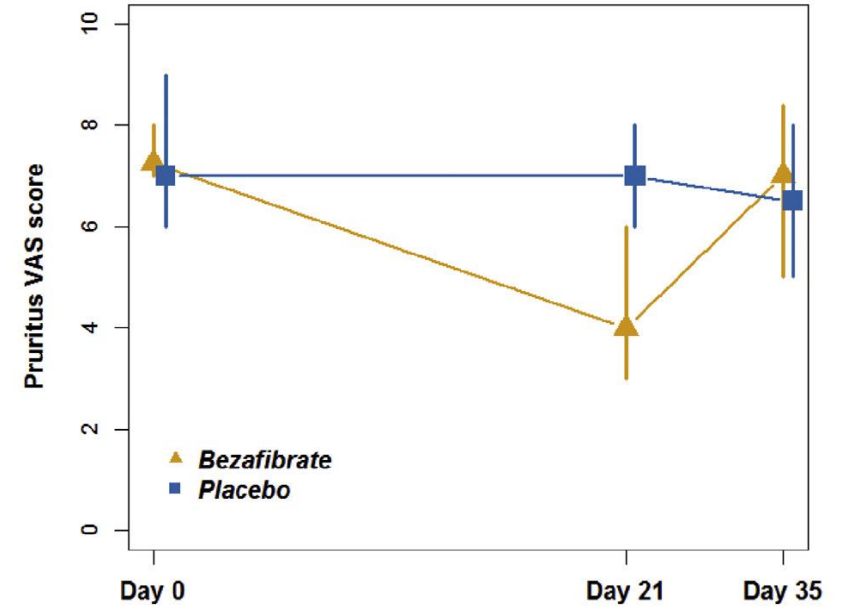
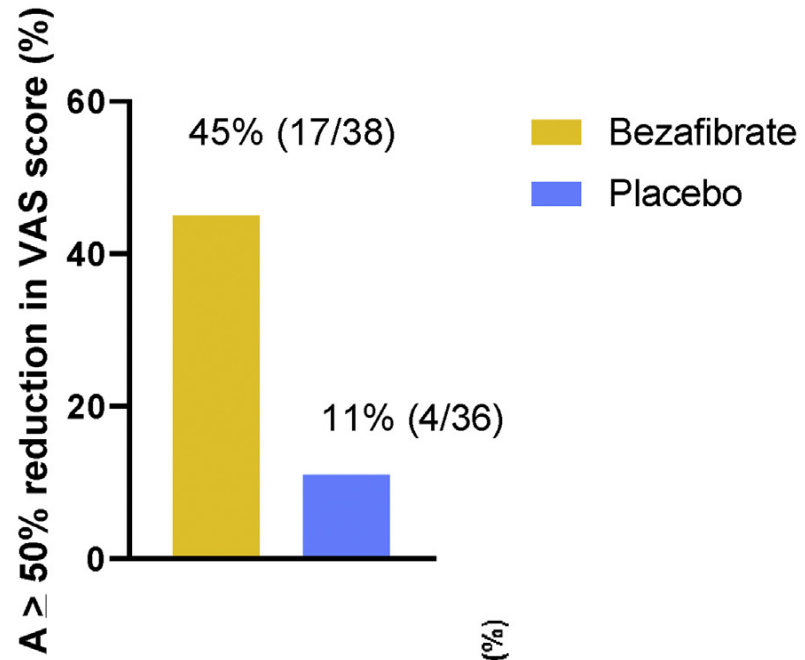
Characteristics	Bezafibrate (n = 38)	Placebo (n = 36)
Sex		
Male	16	13
Female	22	23
Age, y	46 (38–56)	50 (41–59)
Etiology		
PBC	11	15
PSC	27	19
SSC	0	2
Cirrhosis		
Yes	13	11
No	22	27
Unknown	3	8
Child-Pugh		
A	9	7
B	4	4
C	0	0
Total bilirubin, $\mu\text{mol/L}$ (ULN 17)	20 (9–44)	19 (10–36)
Alkaline phosphatase, U/L (ULN 120)	304 (238–376)	385 (189–636)
γ -Glutamyltransferase, U/L (ULN 80)	179 (91–338)	223 (101–539)
Aspartate aminotransferase, U/L (ULN 40)	66 (48–91)	65 (49–91)
Alanine aminotransferase, U/L (ULN 45)	93 (50–123)	81 (36–148)
Albumin, g/L (LLN 35)	40 (35–42)	40 (37–43)
Creatinine, U/L (ULN 88)	65 (57–78)	61 (54–77)
VAS score day 0	7 (7–8)	7 (6–9)
Duration of itch complaints before inclusion, y	2 (1–5)	4 (1.5–6)
Patients treated before the study with antipruritic medication	23 (61)	26 (72)
Patients treated with ursodeoxycholic acid	31 (82)	28 (78)
Patients treated with anion exchange resins during the trial	4 (11)	5 (14)

Fibrates for Itch (FITCH) in Fibrosing Cholangiopathies: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial

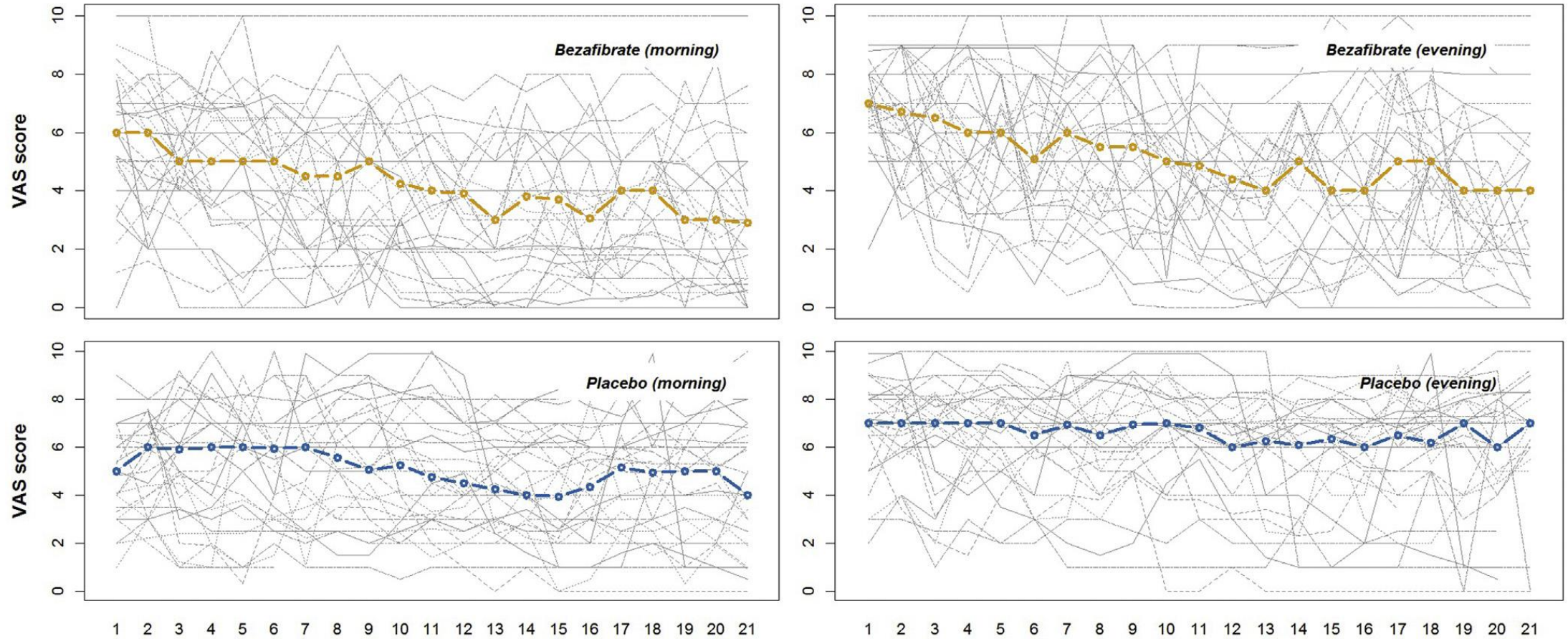
Elsemieke de Vries,^{1,*} Ruth Bolier,^{1,*} Jorn Goet,² Albert Parés,³ Jef Verbeek,⁴ Marleen de Vree,⁵ Joost Drenth,⁶ Karel van Erpecum,⁷ Karin van Nieuwkerk,⁸ Frans van der Heide,⁵ Nahid Mostafavi,¹ Jeltje Helder,¹ Cyriel Ponsioen,¹ Ronald Oude Elferink,¹ Henk van Buuren,² and Ulrich Beuers,¹ for the Netherlands Association for the Study of the Liver-Cholestasis Working Group

- FITCH-trial (N=74)
- PBC, PSC & SSC
- 3 weeks bezafibrate 400 mg/d vs placebo
- Baseline pruritus VAS ≥ 5
- Primary endpoint: itch reduction $\geq 50\%$

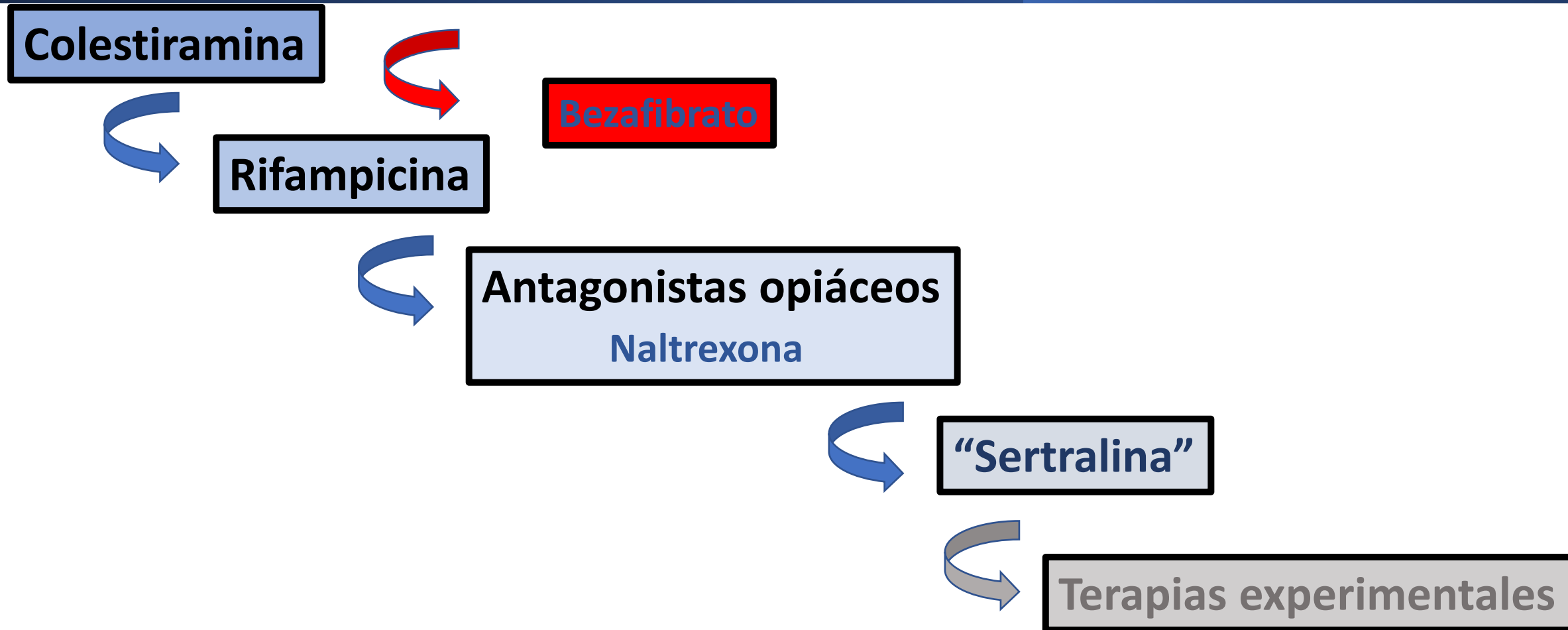
Bezafibrate as anti-pruritus therapy



Bezafibrate as anti-pruritus therapy

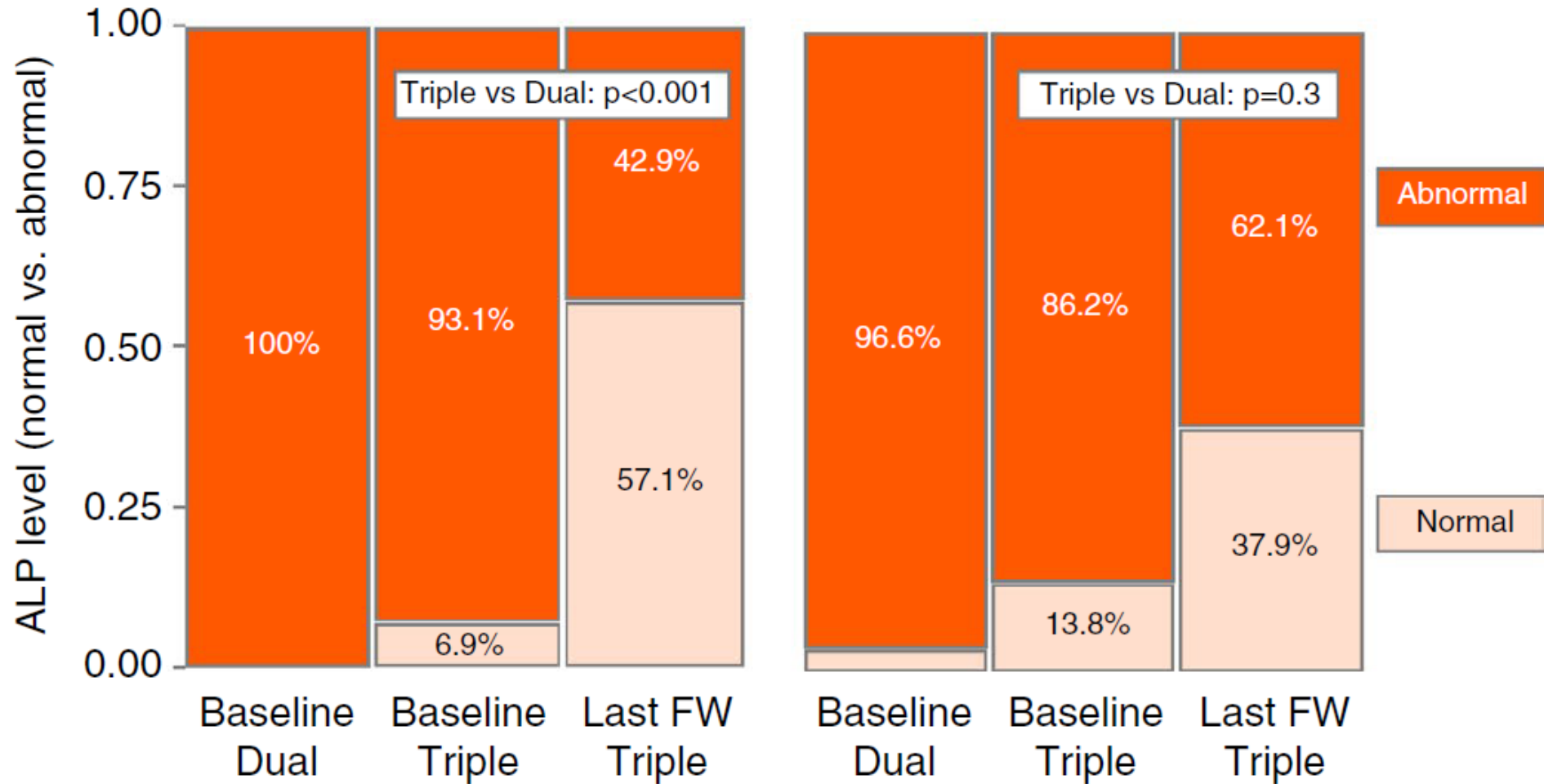


Tratamiento médico del prurito

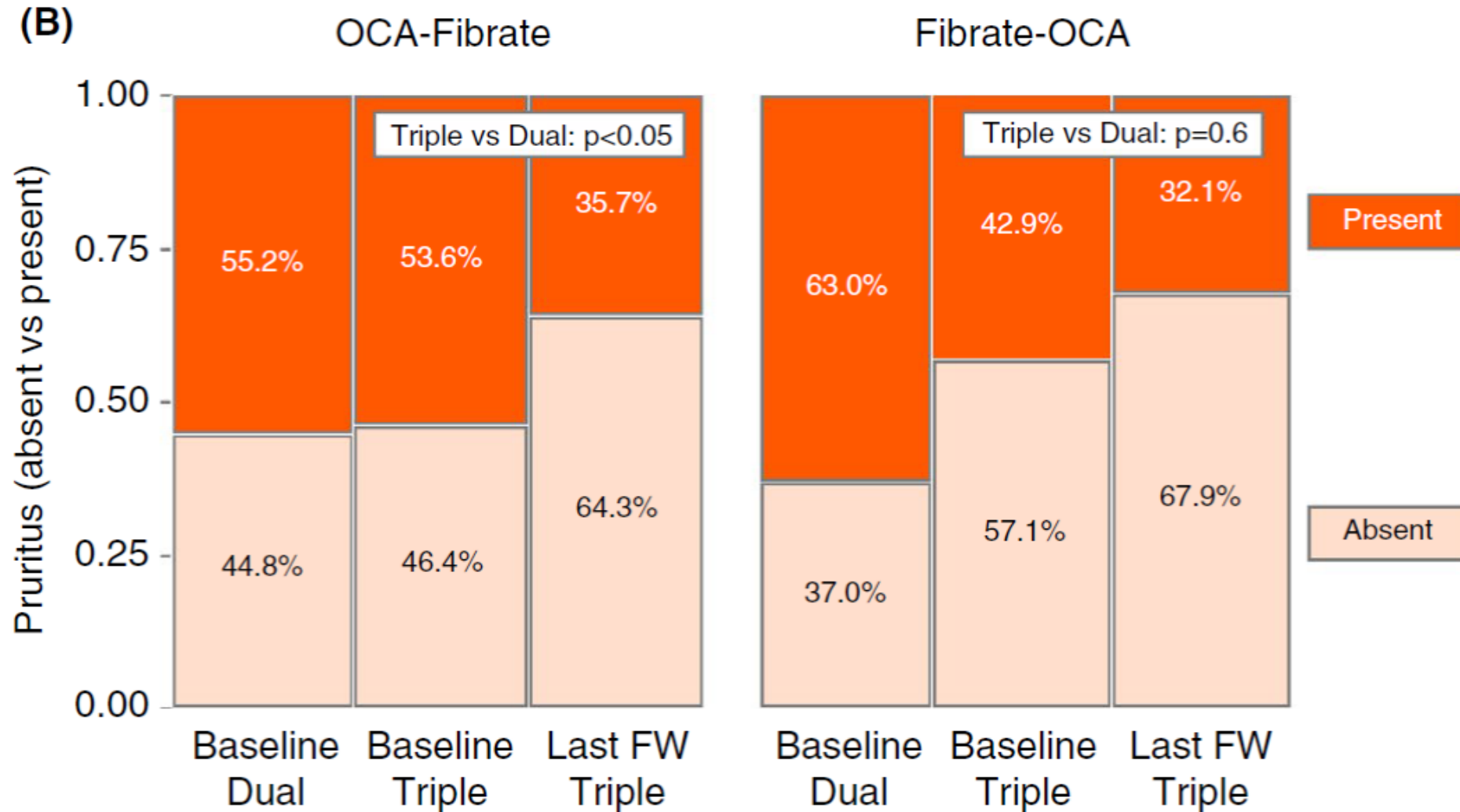


Combination of fibrates with obeticholic acid is able to normalise biochemical liver tests in patients with difficult-to-treat primary biliary cholangitis

(B)



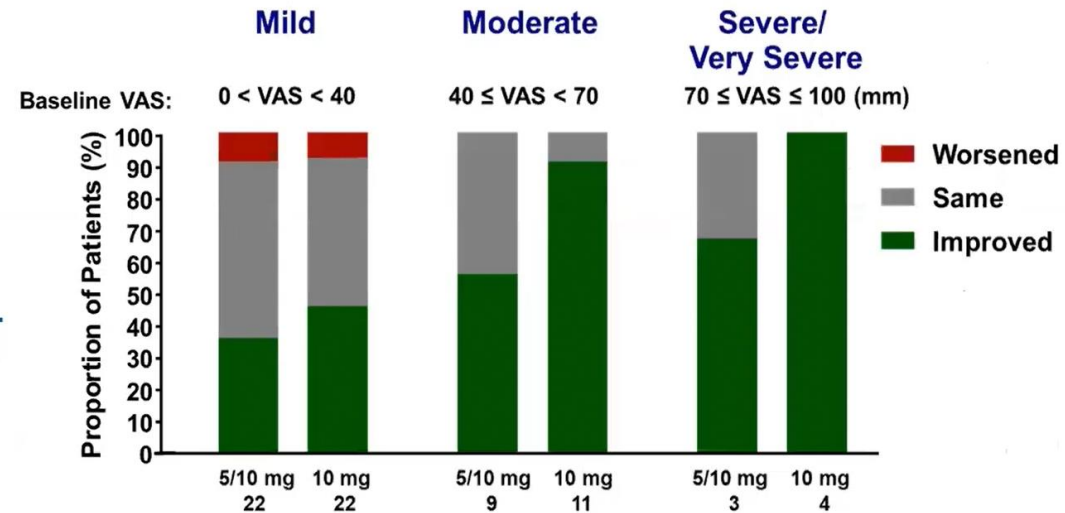
Combination of fibrates with obeticholic acid is able to normalise biochemical liver tests in patients with difficult-to-treat primary biliary cholangitis



Seladelpar as anti-pruritic Therapy?

- Phase II study (N=103)
- Open label 12 months
- Seladelpar 5/10 vs 10 mg
- Sleep disturbance strongly improved
- Similar benefits in phase III RCT (ENHANCE)

VAS Change by 20 mm at 1 Year



Conclusiones

- El **prurito es un** síntoma frecuentemente asociado a las enfermedades colestáticas condicionando un *importante impacto en la calidad de vida* de los pacientes.
- La **patogenia del prurito**, pese a que es desconocida, incluye diferentes “sustancias pruritógenas” que pueden ser las responsables del mismo.
- El **tratamiento farmacológico** del prurito incluye un *abordaje escalonado* con diferentes estrategias, con escasa eficacia y frecuentes EAs.
- El manejo del **prurito asociado al tratamiento** con OCA, incluye control farmacológico previo al inicio de tratamiento y *estrategias de reducción de dosis*.
- El **Bezafibrato** ha demostrado *ser eficaz en el control del prurito*, por lo que podría incorporarse al tratamiento secuencial, como **primera o segunda línea**.



MÁSTER EN HEPATOLOGÍA



Universidad Autónoma
de Madrid



Universidad
de Alcalá