

Primární biliární cholangitida (PBC) – aktualizace doporučeného postupu České hepatologické společnosti ČLS JEP pro diagnostiku a léčbu (2022)

Primary biliary cholangitis (PBC) – Czech Society of Hepatology guidelines for diagnosis and treatment – update (2022)

R. Brůha¹, T. Fejfar², S. Fraňková³, L. Husová^{4,5}, P. Husa⁶, P. Hůlek^{2,7}, J. Šperl³, P. Urbánek⁸, T. Vaňásek², L. Vitek⁹

¹ IV. interní klinika – klinika gastroenterologie a hepatologie 1. LF UK a VFN v Praze

² II. interní gastroenterologická klinika, FN Hradec Králové

³ Klinika hepatogastroenterologie, Transplantcentrum, IKEM, Praha

⁴ Interní gastroenterologická klinika LF MU a FN Brno

⁵ Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie Brno

⁶ Klinika infekčních chorob LF MU a FN Brno

⁷ Katedra interních oborů, LFOU a FN Ostrava

⁸ Interní klinika 1. LF UK a ÚVN Praha

⁹ IV. interní klinika a Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky, 1. LF UK a VFN v Praze

Od vydání doporučeného postupu pro diagnostiku a léčbu primární biliární cholangitidy v roce 2018 [1] se objevily nové informace, které u nemocných s tímto onemocněním ovlivňují indikace k léčbě. Výbor ČHS ČLS JEP se proto rozhodl vydat aktualizaci doporučení pro bod: potenciální léčba druhé linie – kyselina obeticholová (OCA).

Léčba druhé linie kyselinou obeticholovou (OCA)

Kyselina obeticholová (OCA) byla primárně vyvíjena a zkoušena u non-respondentů na léčbu UDCA s PBC [2]. Ve studii fáze III (POISE) byla prokázána biochemická účinnost OCA u nemocných, kteří neodpověděli adekvátně na terapii UDCA podle Torontských kritérií (ALP > 1,67× ULN a/nebo nadhraniční koncentrace sérového bilirubinu do 2násobku normy). V podskupinách léčených 5 a 10 mg OCA v kombinaci s UDCA byl prokázán signifikantní pokles ALP a bilirubinu pod cílovou hra-

nici u 46 a 47 % nemocných [3]. Na základě těchto dat byla OCA v květnu 2016 FDA a prosinci 2016 Evropskou léčkovou agenturou podmíněně, do výsledku dalších prospektivních studií, v kombinační léčbě s UDCA schválena jako možná terapie u nemocných s nedostatečnou odpovědí na terapii UDCA. Pozitivní efekt na hlavní laboratorní ukazatele cholestázy byl potvrzen přitom i v monoterapii [4]. Na základě těchto dat EASL od roku 2017 ve svých doporučeních navrhuje zvážit podání OCA jako léčbu 2. linie u nemocných s neadekvátní odpovědí na 12měsíční léčbu UDCA (ALP > 1,67× ULN a/nebo zvýšená sérová koncentrace celkového sérového bilirubinu do 2násobku normy) nebo u nemocných, kteří nemohou UDCA užívat pro intoleranci nebo hypersenzitivitu [5]. Uvedená horní hranice bilirubinu přitom tvoří bezpečnostní bariéru. Ačkoli dosavadní údaje naznačují úspěch léčby i pro nemocné s pokročilým kompenzovaným jaterním onemocněním,

v případě projevů dekompenzace rizika z léčby ale výrazně stoupají. Z tohoto důvodu i na základě hlášení FDA vydala AASLD pro tyto nemocné v roce 2021 nové doporučení [6]. OCA se nedoporučuje podávat u nemocných s aktuálně nebo dříve dekompenzovanou jaterní cirhózou (jaterní encefalopatie, koagulopatie, klinické projevy portální hypertenze) [6].

Při hodnocení sérových koncentrací bilirubinu je třeba též zvažovat, zda se nejedná o jedince se současným Gilbertovým syndromem (5–7 % populace).

Ze známých dat lze očekávat pozitivní odpověď na léčbu u 46–56 % nemocných [3,4,7,8]. Léčba dle doporučení EASL má být u kompenzovaných nemocných zahájena dávkou 5 mg/den s možností navýšení dle efektu po 6 měsících, dle AASLD již případně po 3 měsících [5,9]. V případě zahájení terapie je z dat studie POISE zřejmé, že k poklesu hodnot ALP dochází zejména v úvodu léčby, a pokud není ani částečný po-

kles aktivity ALP patrný po 3 měsících, pak již není další léčba pravděpodobně účinná [3,8]. V případě zvažování terapie OCA je třeba zohlednit celkovou prognózu nemocného, pokročilost jaterního onemocnění hodnocenou pomocí jaterní histologie nebo jaterní elastografie, věk nemocných a další rizikové faktory progresu.

Pokud léčbu OCA zahájíme, je třeba nemocného bedlivě sledovat alespoň v 3měsíčních intervalech k hodnocení efektu léčby a případných nežádoucích účinků, zejména možného zhoršení pruritu a možné dekompenzace jaterního onemocnění. Hodnocení klinického efektu léčby provádíme zejména pak po 12 měsících léčby [10]. Klinický efekt léčby lze hodnotit splněním primárních kritérií studie POISE [3,10,11]. Při hodnocení poklesu aktivity ALP pod 1,67násobek horní hranice normálních hodnot je nutno brát v úvahu i náhodnou chybu měření a naměřenou aktivitu porovnávat s normálním rozmezím hodnot udávaných pro konkrétní metodu, kterou bylo měření provedeno. V reálné klinické praxi je pravděpodobně možné využít i méně striktní kritéria účinnosti léčby jako Globe skóre nebo další biochemické parametry [12]. V České republice se případně ukončení léčby řídí dle aktuálních úhradových kritérií (www.sukl.cz).

Aktualizovaná verze byla schválena výborem ČHS ČLS JEP dne 1. 3. 2022.

Plné znění doporučených postupů je k dispozici na stránkách České hepatologické společnosti ČLS JEP (www.ces-hep.cz) a také na webu časopisu GH www.csgh.info.

Literatura

1. Fejfar T, Vaňásek T, Hůlek P et al. Primární biliární cholangitida – doporučený postup České hepatologické společnosti ČLS JEP pro diagnostiku a léčbu. *Gastroent Hepatol* 2018; 72(2): 109–118. doi: 10.14735/amgh2018109.
2. Hirschfield GM, Mason A, Luketic V et al. Efficacy of obeticholic acid in patients with primary biliary cirrhosis and inadequate response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology* 2015; 148(4): 751–761. doi: 10.1053/j.gastro.2014.12.005.
3. Nevens F, Andreone P, Mazzella G et al. A placebo-controlled trial of obeticholic acid in primary biliary cholangitis. *N Engl J Med* 2016; 375(7): 631–643. doi: 10.1056/NEJMoa1509840.
4. Kowdley KV, Luketic V, Chapman R et al. Obeticholic Acid PBC Monotherapy Study Group. A randomized trial of obeticholic acid monotherapy in patients with primary biliary cholangitis. *Hepatology* 2018; 67(5): 1890–1902. doi: 10.1002/hep.29569.
5. Hirschfield GM, Beuers U, Corpechot C et al. EASL Clinical Practice Guidelines: the diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol* 2017; 67(1): 145–172. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.022.
6. Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J et al. Primary biliary cholangitis: 2021 practice guidance update from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2022; 75(4): 1012–1013. doi: 10.1002/hep.32117.
7. D'Amato D, De Vincentis A, Malinverno F et al. Real-world experience with obeticholic

acid in patients with primary biliary cholangitis. *JHEP Rep* 2021; 3(2): 100248. doi: 10.1016/j.jhepr.2021.100248.

8. Trauner M, Nevens F, Shiffman ML et al. Long-term efficacy and safety of obeticholic acid for patients with primary biliary cholangitis: 3-year results of an international open-label extension study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019; 4(6): 445–453. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30094-9.
9. Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J et al. Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2019; 69(1): 394–419. doi: 10.1002/hep.30145.
10. Gideon M, Hirschfield GM, Dyson JK et al. The British Society of Gastroenterology/UK-PBC primary biliary cholangitis treatment and management guidelines. *Gut* 2018; 67(9): 1568–1594. doi: 10.1136/gutjnl-2017-315259.
11. National Institute for Health and Care Excellence. Obeticholic acid for treating primary biliary cholangitis. Technology appraisal guidance [TA443]. [online]. Dostupné z: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta443/>.
12. Harms MH, Hirschfield GM, Florean A et al. Obeticholic acid is associated with improvements in AST-to-platelet ratio index and GLOBE score in patients with primary biliary cholangitis. *JHEP Rep* 2020; 3(1): 100191. doi: 10.1016/j.jhepr.2020.100191.

Doručeno/Submitted: 15. 3. 2022

Přijato/Accepted: 16. 3. 2022

MUDr. Tomáš Fejfar, Ph.D.

II. interní gastroenterologická klinika

FN Hradec Králové

Sokolská 581

500 05 Hradec Králové

fejfar@fnhk.cz

Kasafírkova cena 2022

Rada ES ČGS vyzývá všechny členy ES ČGS k podání přihlášek na 11. ročník Kasafírkovy ceny s finanční dotací 50 000 Kč.

Podmínky pro udělení ceny jsou:

1. První autor původní práce s gastroenterologickou (preferenčně endoskopickou) tematikou v impaktovaném časopise.
2. Autor je v době akceptace článků mladší 40 let (do dne 40. narozenin), je členem ES ČGS a pracuje majoritně na českém pracovišti.
3. Hodnocené období (tedy čas definitivní akceptace práce k publikaci) je 1. 5. 2021 až 30. 4. 2022.

Termín pro podání návrhů k rukám předsedy ES ČGS prof. MUDr. Stanislava Rejchrt, Ph.D., je do 31. 10. 2022.