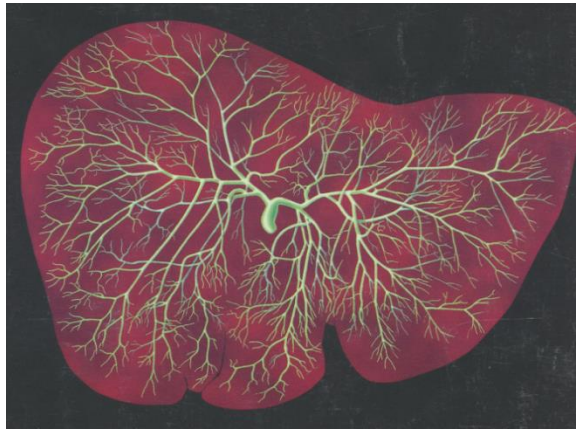
Primær biliær cholangitt (PBC)



Kirsten Muri Boberg

Seksjon for gastromedisin, Avd. for transplantasjonsmedisin

OUS, Rikshospitalet, oktober 2022

EASL Clinical Practice Guidelines, J Hepatol 2017
AASLD Practice Guidance, Hepatology 2019
Hirschfield GM et al. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2021

PSC, PBC, AIH: Epidemiologi

Blant 130 000 innbyggere i Norge (Aker sykehussektor)

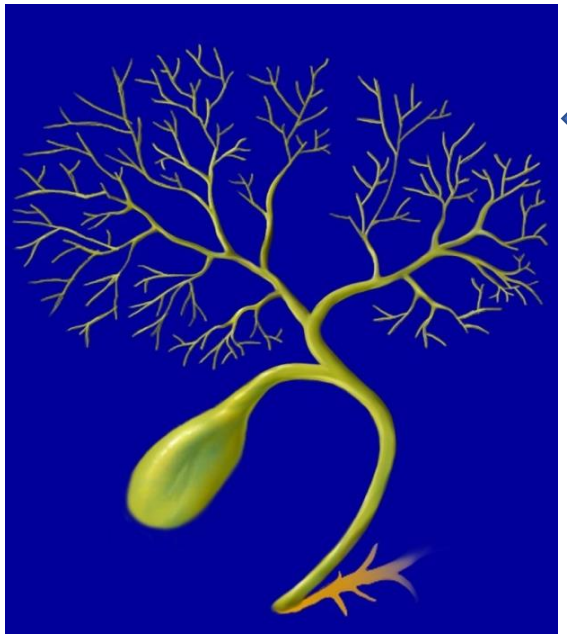
	Prevalens pr 100 000 i 1995
PSC	**8.5**
PBC	**14.6 (internasjonalt 1.9 – 40.2)**
AIH	**16.9**

	Incidens pr 100 000 pr år
PBC	**1.6 (internasjonalt: 0.3 – 5.8)**

PBC i Norge: totalt ~ 750?

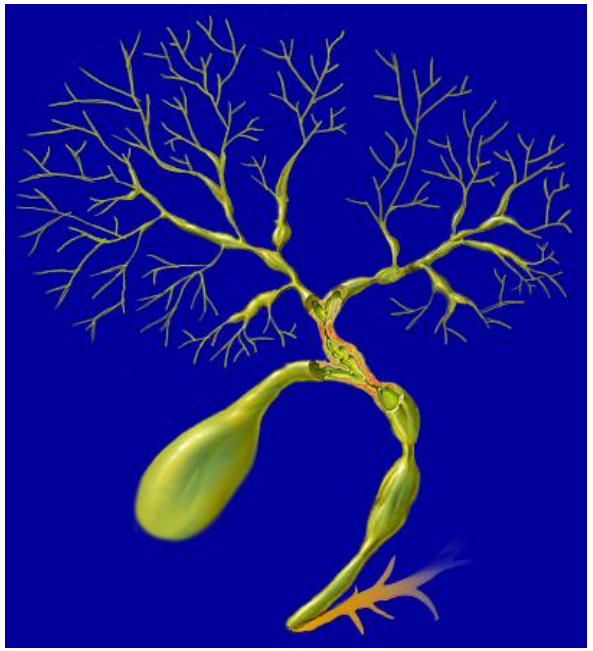
Boberg KM et al. Scand J Gastroenterol 1998
EASL Clinical Practice Guidelines, J Hepatol 2017

Lever og galleveier - Anatomi



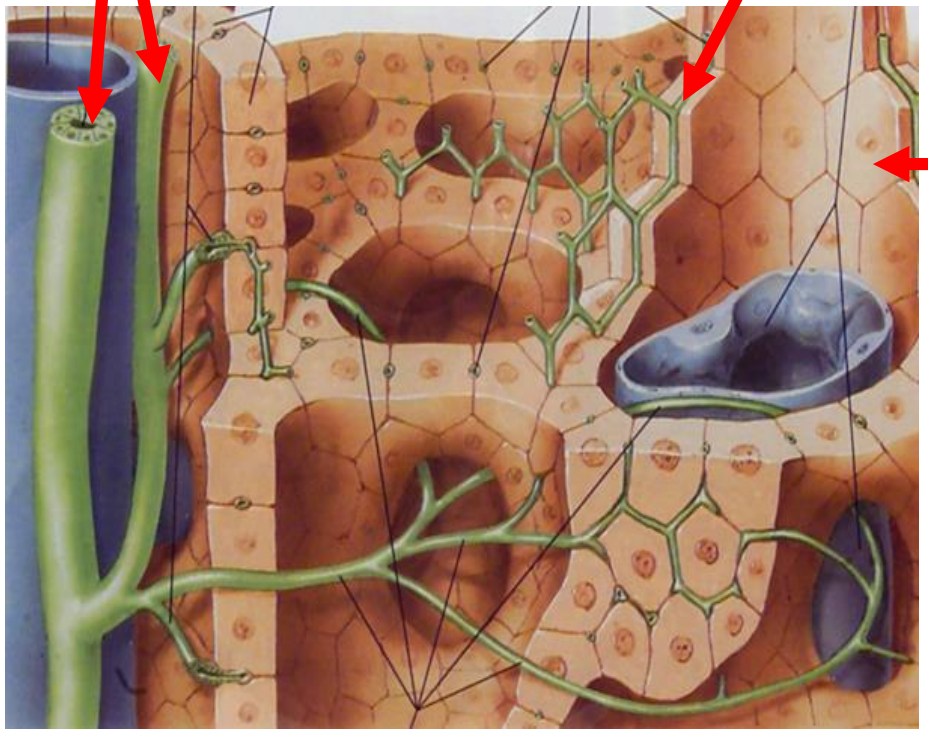
Normalt «galletre»

Galleganger som ved primær skleroserende cholangitt (PSC)



Angrepspunkter i lever- og galleganger

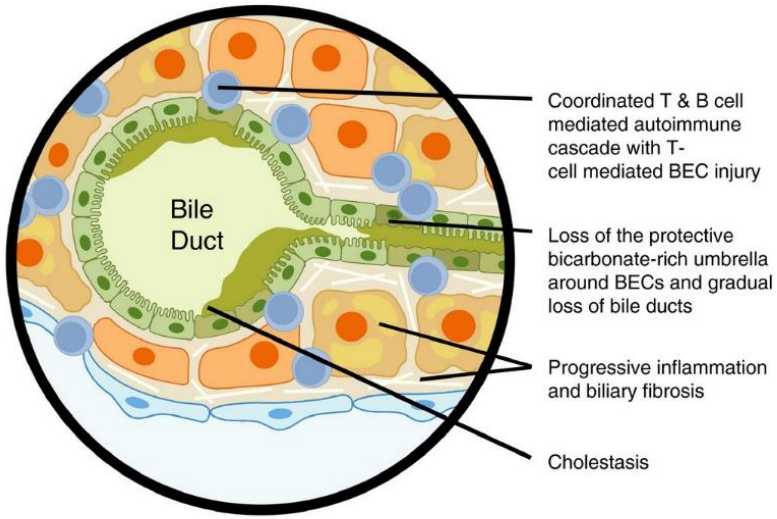
- Primær skleroserende cholangitt (PSC): store galleganger
- Primær biliær cholangitt (PBC): små galleganger



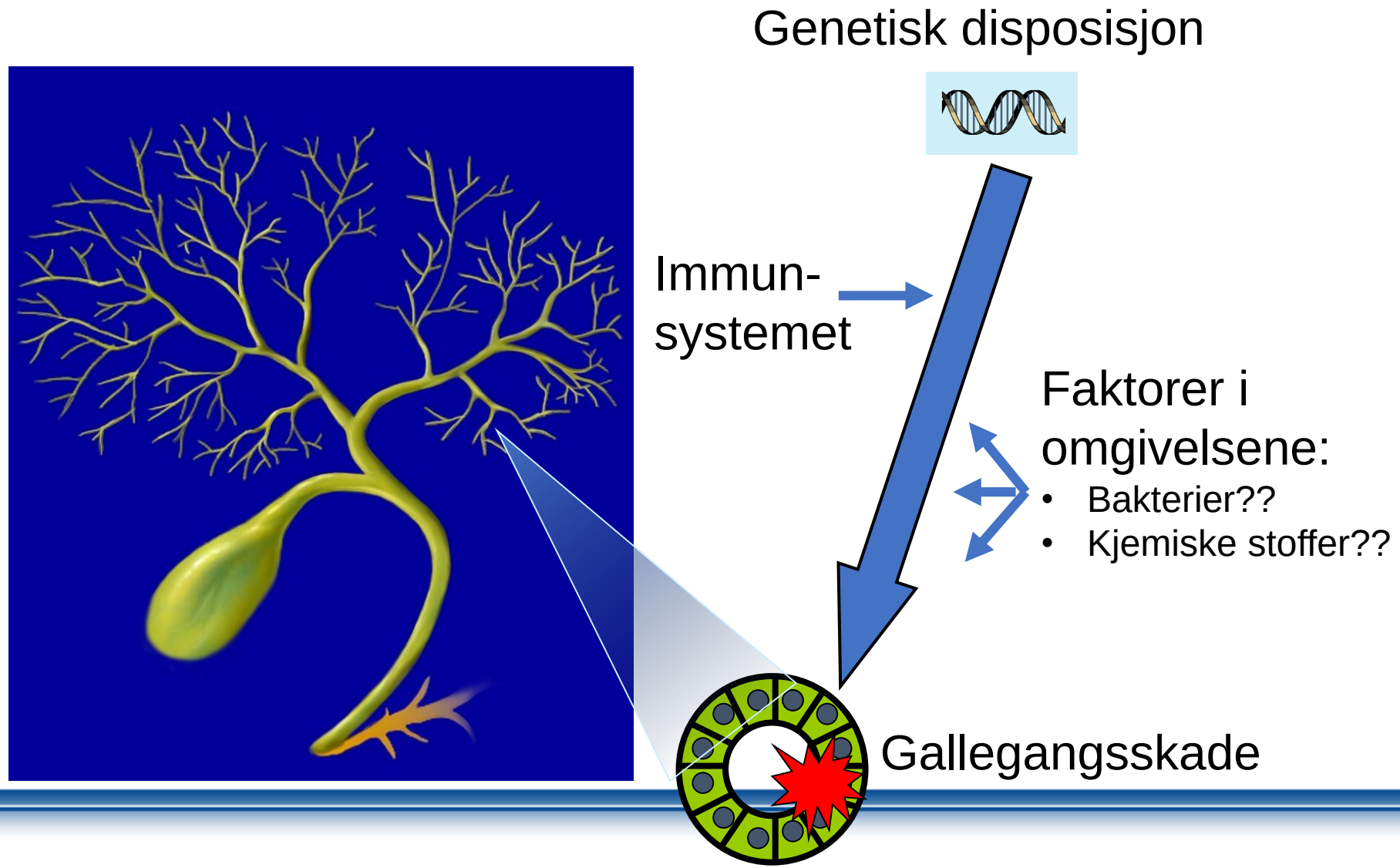
- Autoimmun hepatitt (AIH): leverceller

PBC - Karakteristika

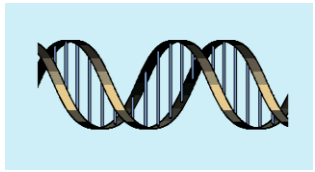
- Kronisk sykdom med betennelse i små galleganger
- Autoimmun sykdom: kroppens immunsystem reagerer mot egne celler
- Medfører en langsom ødeleggelse og tap av galleganger
- Redusert utskillelse av galle fra leveren
- Ved langtkommen sykdom kan hele leverens funksjon påvirkes



PBC - Årsaker


Genetisk disposisjon
Immun-
systemet
Faktorer i
omgivelsene:
• Bakterier??
• Kjemiske stoffer??
Gallegangsskade

PBC – Genetisk disposisjon



- Er PBC arvelig?
- Økt forekomst i familier til PBC-pasienter
- Døtre av mødre med PBC har 35 ganger økt risiko for PBC i forhold til generell risiko
- Risiko er likevel lav
- Ingen genetisk test som kan vise at det er økt risiko

PBC – Klinisk presentasjon

- Kvinner: ca. 90%
- Alder v/diagnose
  - Gj.sn. 50 år (spredning 20 - 80 år) (meget sjelden <20 år)

- Den «typiske» PBC-pasienten:
  - Kvinne i aldersgruppen 30 – 65 år
  - Blodprøver som tyder på gallegangssykdom (forhøyet alkalisk fosfatase) (ALP) (>6 måneders varighet)
  - Påvisbart antistoff mot mitokondrier (AMA) i blodprøve (hos >90%)
  - Ingen symptomer, evt. slapphet og/eller kløe

PBC – Klinisk presentasjon

- Pasienter uten symptomer
  - Rutineblodprøver (alkalisk fosfatase)
  - Utredning av assosierte sykdomstilstander

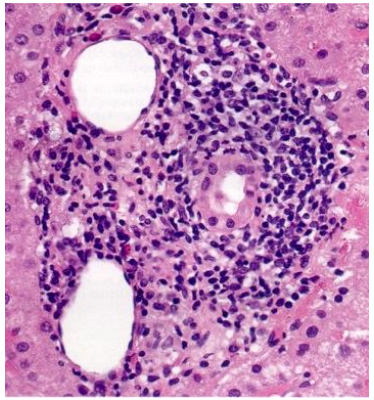
- Pasienter med symptomer (oftest «snikende» utvikling)
  - Kløe
  - Sicca-syndrom (tørrhet spesielt i øyne og munn)
  - Leddsmerter
  - Slapphet/fatigue
  - Smerter oppad til høyre i magen hos noen
  - Gulsott kan utvikles etter hvert
  - Kolesterolavleiringer (xanthelasmer) i huden hos noen
  - Et fåtall debuterer med langtkommen leversykdom

Assosierte tilstander

- Tåre- og spyttkjertler: Sjögrens sykdom, «siccasyndrom»
- Systemisk sklerose/sklerodermi
- Raynaud`s fenomen
- CREST syndrom
  - Calcinosis cutis, Raynaud, Øsofagusdysmotilitet, Sclerodactily, Teleangiectasier
- (Skjoldbrukskjertelen, stoffskifteproblemer)
- (Cøliaki)
- Skjelett (benskjørhet)
- Diverse

PBC – Hvordan stilles diagnosen?

- Alkalisk fosfatase (ALP) forhøyet >6 mndr og ikke kan forklares på annen måte (inkludert v/ultralyd av lever/galleveier)
- Mitokondrieantistoff (AMA) kan påvises hos nesten alle
- Vevsprøve (leverbiopsi) er da ikke nødvendig
  - Kan bekrefte diagnosen og eventuelt gi tilleggsinformasjon
- ASAT og ALAT er oftest bare lett forhøyede



PBC – Langtkommen leversykdom

Ved langtkommen leversykdom, uansett årsak, kan man utvikle skrumplever (levercirrhose) som etterhvert kan ledsages av flere typer symptomer:

- Væskeopphopning i magen (ascites)
- Væskeopphopning i bena (ødemer)
- Gulsott (ikterus)
- Tap av muskelmasse
- Utvidede blodårer i spiserøret (varicer)
- Påvirket hukommelse (encefalopati)

Fatigue

- En vanlig og viktig kilde til nedsatt livskvalitet hos mange pasienter med autoimmune leversykdommer
- Oppleves av ca. halvparten av PBC-pasienter
- Kan være en viktig faktor for redusert livskvalitet
- Graden av fatigue korrelerer dårlig med aktivitet i og stadium av leversykdommen. Fluktuerende

Vesterhus M, NGF nytt, nr. 2, 2018

Fatigue

- Uklar årsak, men både sentralnervesystemet og perifert nervesystem synes å være involvert. Ofte sammensatte årsaker
- Utredning mhp andre bidragende faktorer som kan behandles, f. eks.:
  - Anemi, stoffskiftesykdom, cøliaki
  - Søvnforstyrrelser, depresjon
- Forsøke å opprettholde:
  - Sosiale kontakter
  - Fysisk aktivitet

PBC: Behandling

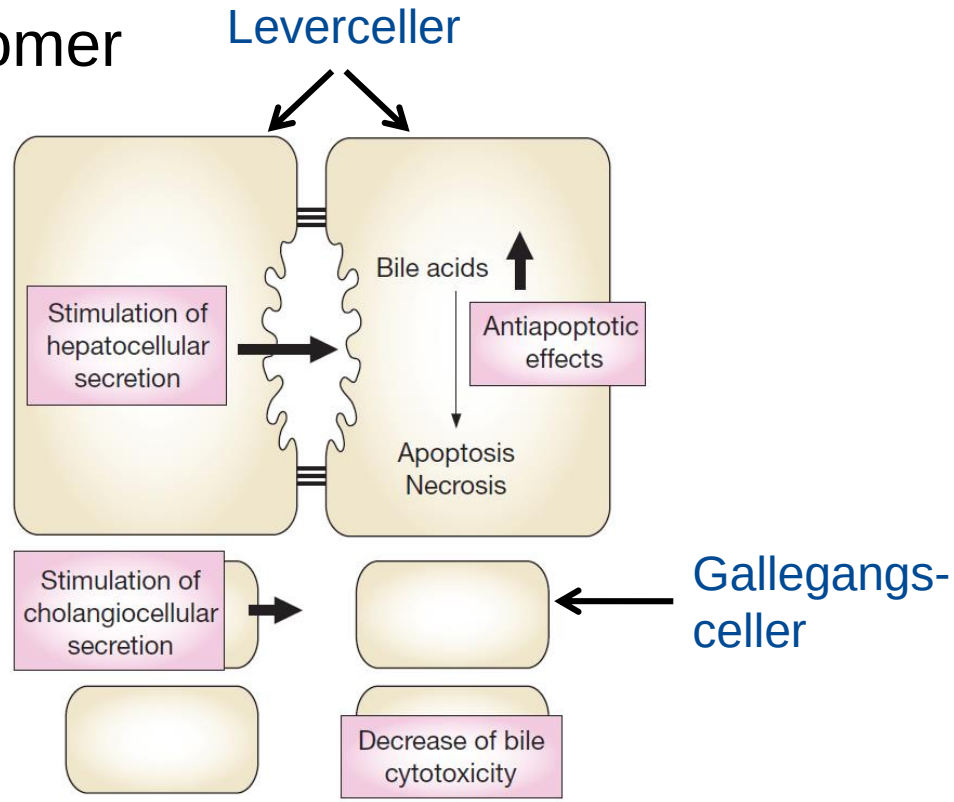
- Forhindre/forsinke utvikling av sykdommen
- Redusere symptomer og komplikasjoner og bedre livskvalitet

- (Evt. levertransplantasjon)

Ursodeoxykolsyre (UDCA) (Ursofalk®)

- UDCA anbefales til alle PBC-pasienter når diagnosen er stillet
  - 13-15 mg per kg per dag
- Effekt på forløp, men ikke på symptomer

- Bedrer utskillelse til gallen
- Hemmer celledød
- Demper betennelse
- Gjør gallen mindre skadelig



Beuers U, Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol 2006

Ursodeoxykolsyre (UDCA)

- Effekt av UDCA vurderes vanligvis etter 1 år. Effekten varierer mellom pasienter
- Forskjellige modeller for å si noe om effekten, basert på blodprøver (ALP, bilirubin, ASAT)
  - ALP <1.5 x øvre referansegrense, normal bilirubin og tidlig/ikke tegn til økt bindevevsutvikling (fibrose): Kan fortsette med UDCA
- 25 - 50% har ikke full effekt av UDCA: Vurder 2. linjebehandling
- Skåringssystemer for å si noe om prognosen

1. linjebehandling

UDCA (13-15 mg/kg)

Score
Stivhetsmåling (elastografi)

1 år

Ja

Fortsett UDCA

Biokjemisk respons

Score
Stivhetsmåling (elastografi)

30-50%: Nei

Histologi?

Legg til 2. linjebehandling

FXR-ligander
Obeticholsyre (OCA)
(godkjent)

FXR = Farnesoid X receptor

PPAR-ligander
Bezafibrat

PPAR = Peroxisome proliferator activator receptor

GR-ligander
Budesonid

Prednisolon ± AZA

GR = glucocorticoid receptor

v/overlapp med AIH

Fra Trauner M. AASLD PG Course 2019

EASL Clinical Practice Guidelines, J Hepatol 2017
AASLD Practice Guidance, Hepatology 2019

Obeticholsyre (OCA) (Ocaliva®)

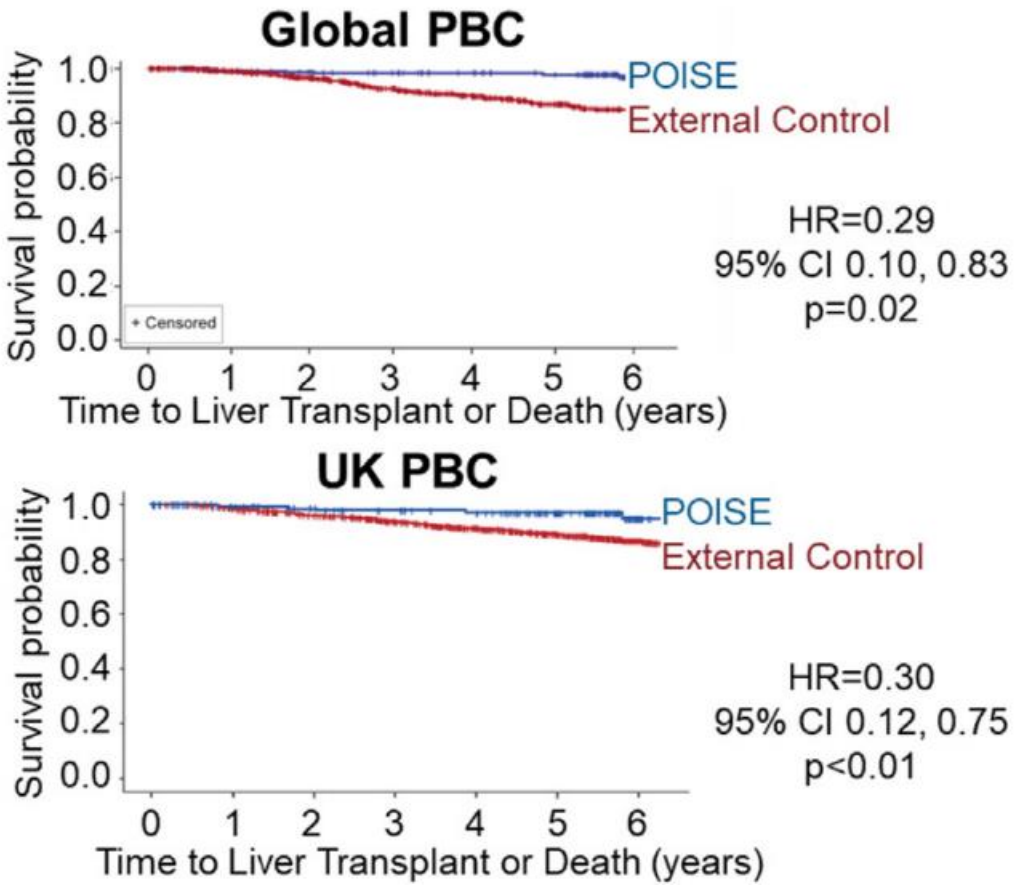
- Aktuelt til pasienter som ikke har tilstrekkelig effekt av UDCA eller som ikke tolererer UDCA
- POISE studien: Randomisert, dobbelt blind, placebokontrollert
- Bedrer leverprøver (alkalisk fosfatase, bilirubin)
- Kløe kan være en bivirkning hos noen
- Skal ikke brukes (kontraindisert) ved langtkommen PBC (ascites, gulsott, blødning fra varicer, encefalopati)
- Startdose 5 mg, kan økes til 10 mg

- Holdepunkter for bedret overlevelse

Nevens F et al. N Engl J Med 2016 (POISE study)
Trauner M et al. Lancet Gastroenterol Hepatol 2019

OCA: Holdepunkter for bedret overlevelse

- Pasienter i POISE-studien + open-label extension (n = 209)
- Sammenliknbar gruppe ikke-OCA pasienter
  - Global PBC (n = 1381)
  - UK-PBC (n = 2135)
- OCA: Lavere risiko for levertransplantasjon el. død



Murillo Perez CF. Gastroenterology 2022

Behandling av kløe – en trinnvis tilnærming

Kolestyramin (Questran) opptil 4 - 12g/dag

Rifampicin 150 - 600 mg/dag
(leverpr. etter 6 og 12 uker) obs v/ikterus, obs interaksjoner

Naltrexon titreres, 12.5 til 50 mg/dag

Sertralin 75 - 100 mg/dag

Vurder eksperimentell tilnærming

Vurder levertransplantasjon

- Fuktighetskrem etter bad/dusj
- Løse klær (bomull?)
- Unngå hudirritasjon
- Lav romtemp., spes. Soverom
- Unngå varme og tørre omgivelser

- Kolestipol (Lestid) evt.
- Evt. Antihistaminer (sedativ effekt)
- Evt. Bezafibrat (opp til 400 mg/dag)
- Evt. Gabapentin (Nevrontin)
- Evt. UV lysbehandling, Plasmaferese, albumindialyse, nasobiliær drenasje

Fra Trauner M. AASLD PG Course 2019

EASL Clinical Practice Guidelines, J Hepatol 2017
AASLD Practice Guidance, Hepatology 2019

Behandling av benskjørhet

- Risiko spesielt økt ved langtkommen sykdom
- Benmineraltetthetsmåling anbefalt ved diagnose av PBC, deretter hvert 2. – 4. år
- Kalk og vitamin D
- Fysisk aktivitet
- Annen behandling i tillegg ved osteoporose

Kalk og vitamin D

- Variert kosthold, kalk «overalt»
- Kalk: 1000 – 1500 mg/dag (diett + evt. tilskudd)
- 3 porsjoner meieriprodukter (1 porsjon = ca. 100 gram) gir ca. 800 mg kalk
  - 1 glass melk
  - 1 yoghurt
  - Ost

- Vitamin D: ca. 1000 IU/dag
  - Tran 5 ml = 10 mikrogram (400 IE)
  - Møllers dobbel (Konsentrert omega-3): 2 kapsler = 10 mikrogram
  - Fet fisk: Får mer Vit D (anbefalt 2 – 3 middager pr. uke + pålegg)

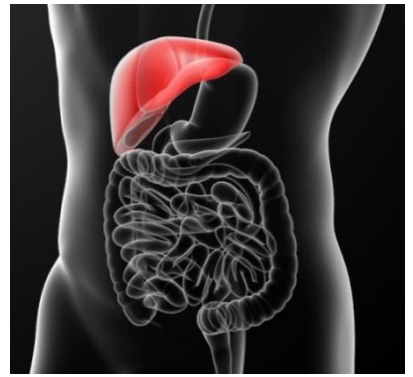
Sunn livsstil

- Variert, sunt kosthold
- Tilskudd av kalk og D-vitamin
- Ved uttalt leversvikt anbefales reduksjon av salt i kosten
- Regelmessig mosjon
- Unngå røyking
- Forsiktighet med alkohol

Levertransplantasjon

Ved alvorlig sykdom med komplikasjoner som:

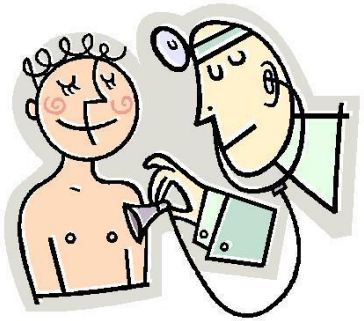
- Væskeansamling i magen (ascites)
- Blødninger fra åreknuter i spiserøret (varicer)
- Påvirket mental funksjon (encefalopati)
- Bilirubin >100 mikromol/l
- Invalidiserende kløe



- Gode resultater (>90% i live etter 1 år og ca. 90% etter 5 år)
- PBC kan i noen tilfeller komme på nytt i den nye leveren

Oppfølging ved PBC

- Må vurderes individuelt
- Blodprøver hver 3. – 6. måned; klinisk konsultasjon x 2/år (etter behov)
- Hos spesialist i fordøyelsessykdommer x 1/år (oftere v/behov)
- Stivhetsmåling av leveren (elastografi) kan vurderes utført årlig el. hvert 2. år
- Hvis gulsott eller rask vektøkning utvikles, bør kontroll foretas raskt



PBC: Oppsummering

- Kronisk sykdom med betennelse i små galleganger
- Typisk: kvinner i alder 40 – 60 år
- Gradvis utvikling av symptomer (kløe, fatigue, andre)
- Ursodeoxykolsyre (UDCA) anbefalt – forsinker sykdomsutviklingen, men ikke effektiv hos alle
- Obetikolsyre (OCA) kan være aktuell
- Behandling av symptomer (f. eks. kløe)
- Livsstilsråd
- Levertransplantasjon med gode resultater