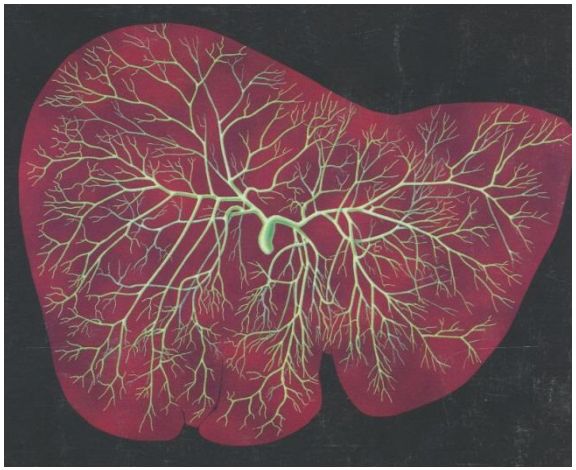
Primær biliær cholangitt (PBC)



Kirsten Muri Boberg
Seksjon for fordøyelsessykdommer
Avdeling for transplantasjonsmedisin
OUS, Rikshospitalet
September 2016

Forekomst - PSC, PBC, og AIH

Blant 130 000 innbyggere i Norge (Aker sykehussektor)

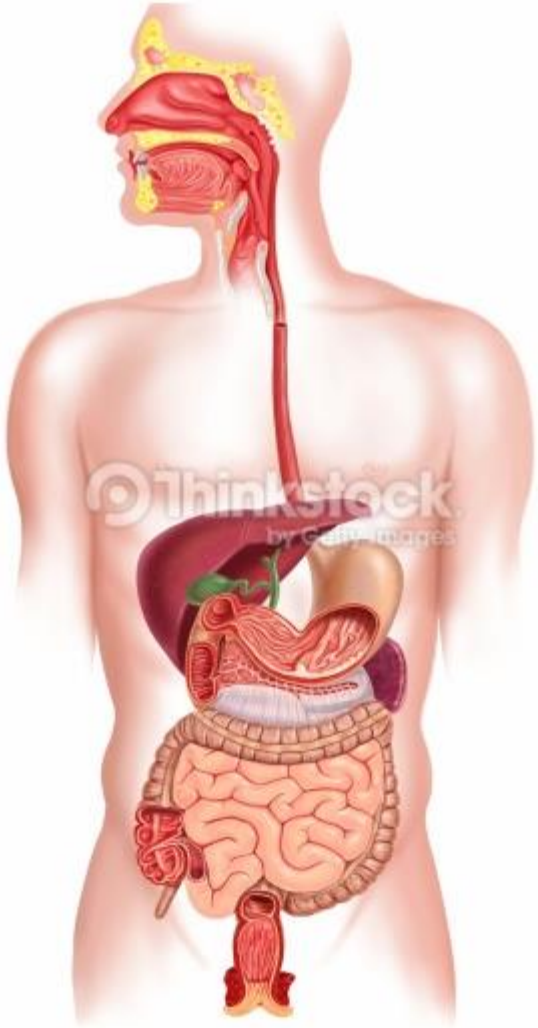
	Prevalens pr 100 000 i 1995
PSC	8.5
PBC	14.6*
AIH	16.9

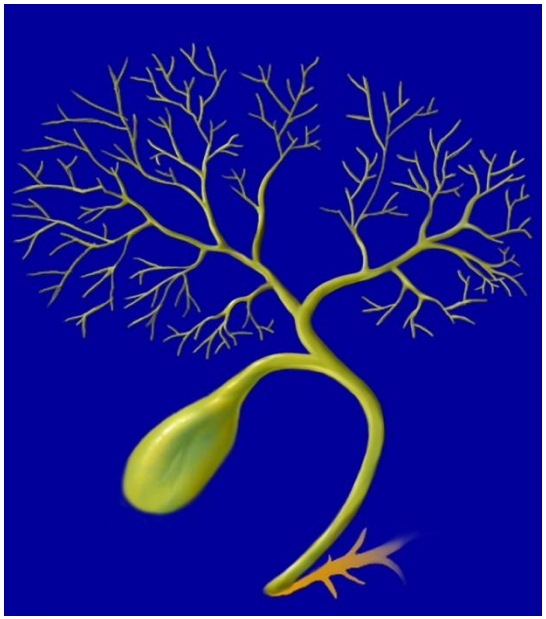
***0.6 – 40 internasjonalt**

I Norge totalt ~ 750 (?)

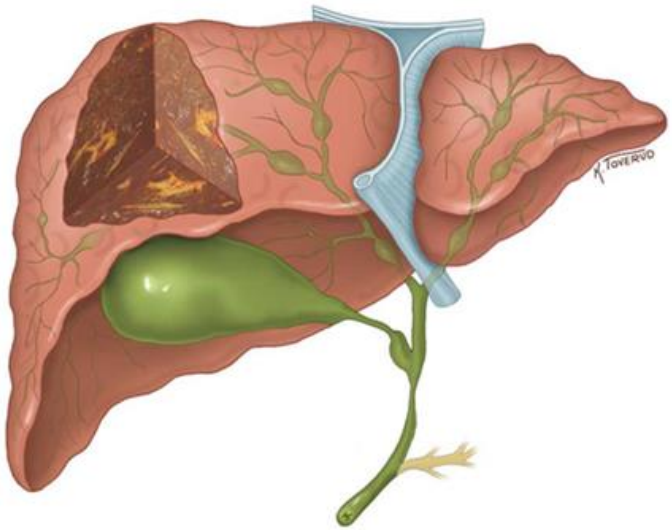
Boberg KM et al. Scand J Gastroenterol 1998

Lever og galleveier: Anatomi



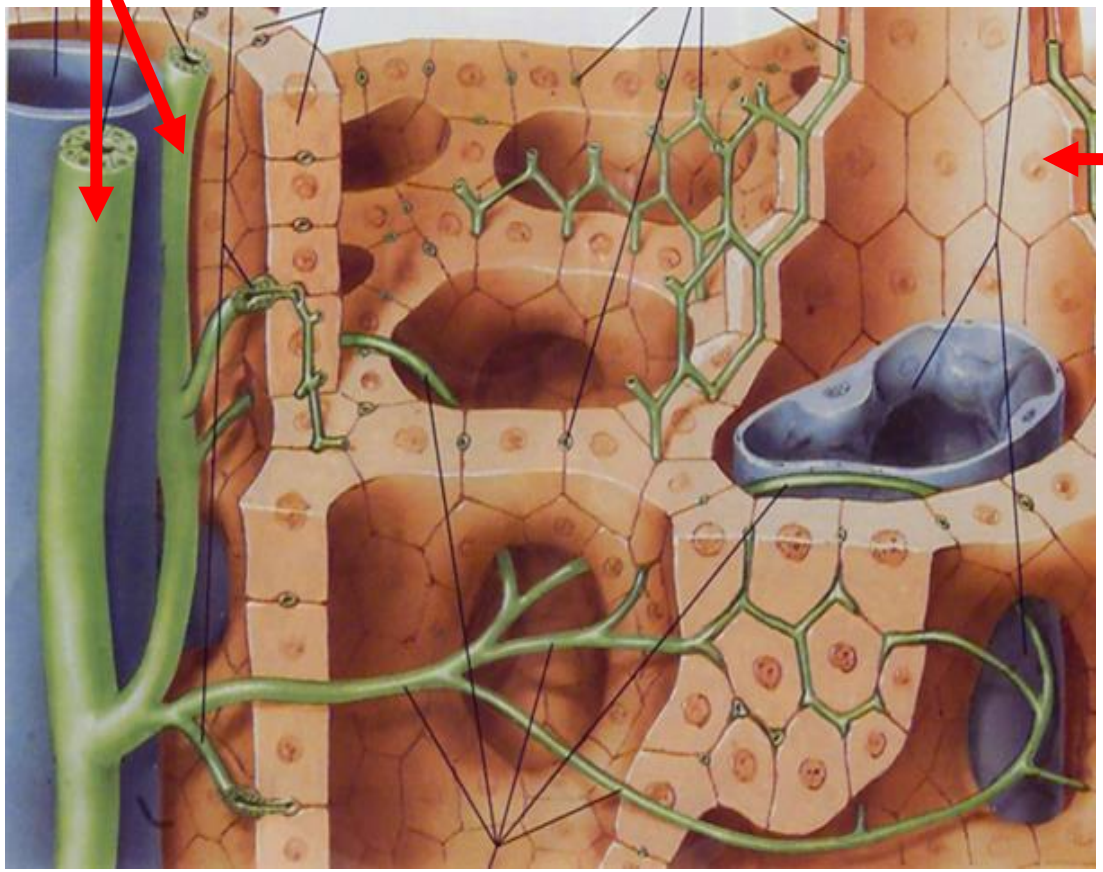


Normalt «galletre»



Galleganger
som ved PSC

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

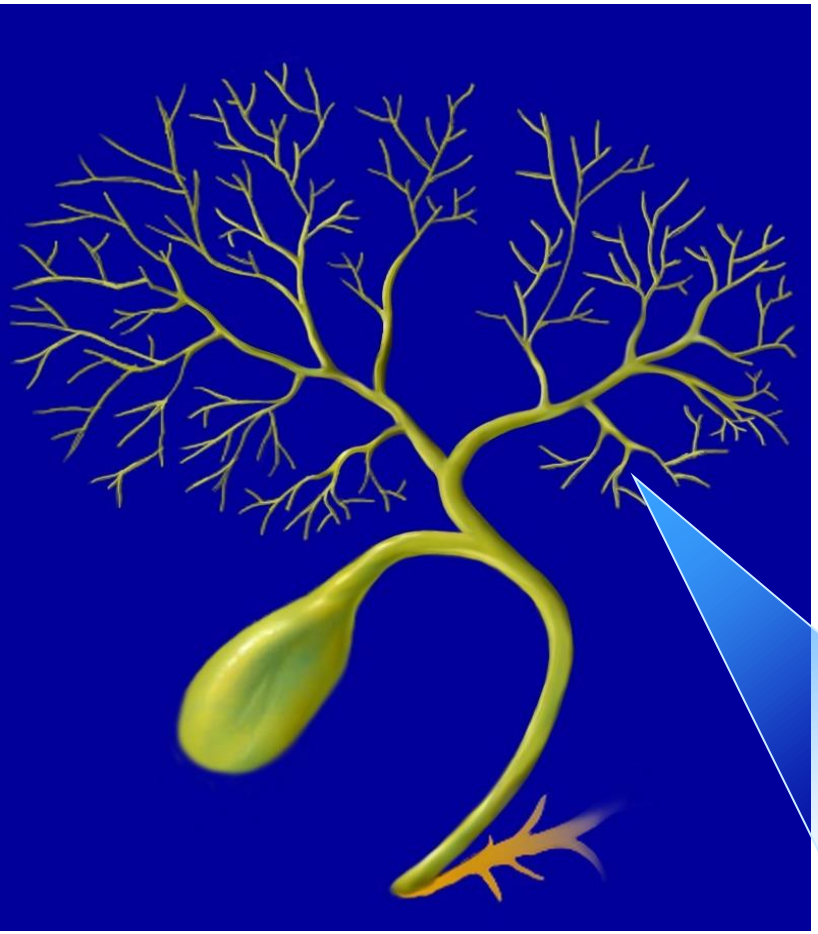


- **Autoimmun hepatitt (AIH)**
  - **leverceller**

PBC - Karakteristika

- Kronisk sykdom med betennelse i små galleganger
- Autoimmun sykdom
- Kroppens immunsystem reagerer mot egne celler
- Medfører en langsom ødeleggelse av gallegangene
- Redusert utskillelse av galle fra leveren

PBC - Årsaker



Genetisk disposisjon

Immun-systemet

Faktorer i omgivelsene:

- Bakterier??
- Kjemiske stoffer??

Gallegangsskade

PBC – Klinisk presentasjon

- **Kvinner: 90%**
- **Alder v/diagnose**
  - **Gj.sn. 50 år (spredning 20 - 80 år) (meget sjelden <20 år)**
  - **Hos ~ 1/1000 kvinner >40 år**

- **Den «typiske» PBC-pasient**
  - **Kvinne i aldersgruppen 30 – 65 år**
  - **Blodprøver som tyder på gallegangssykdom (alkalisk fosfatase) (ALP) (> 6 mndr)**
  - **Påvisbar AMA-prøve i blod (antistoff mot mitokondrier)**
  - **Ingen symptomer, evt. slapphet og/eller kløe**

PBC - Karakteristika

- **Pasienter uten symptomer (de fleste)**
  - Rutineblodprøver (alkalisk fosfatase)
  - Utredning av assosierte sykdomstilstander
- **Pasienter med symptomer**
  - «Snikende» utvikling av symptomer
  - Kløe og slapphet typisk i begynnelsen
  - Gulsott kan utvikles etter hvert
  - Et fåtall debuterer med langtkommen leversykdom

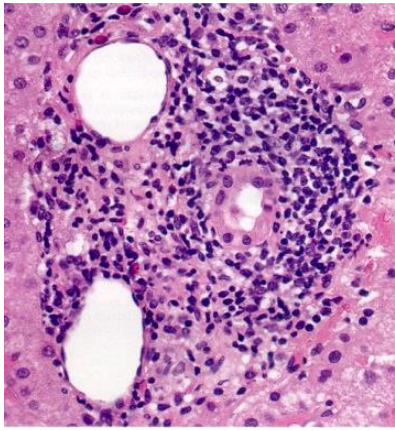
PBC - Karakteristika

- **Pasienter med symptomer**
  - **I avansert stadium av sykdommen kan man ha:**

    - **Gulsott**
    - **Kolesterolavleiringer i huden (xantelasmer)**
    - **Væskeopphopning i bena og i bukhulen (ascites)**
- **Andre organer kan være angrepet hos noen**
  - **Tåre- og spyttkjertler**
  - **Leddsmerter**
  - **Stoffskifteproblemer**
  - **Benskjørhet**

PBC – Hvordan stilles diagnosen?

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



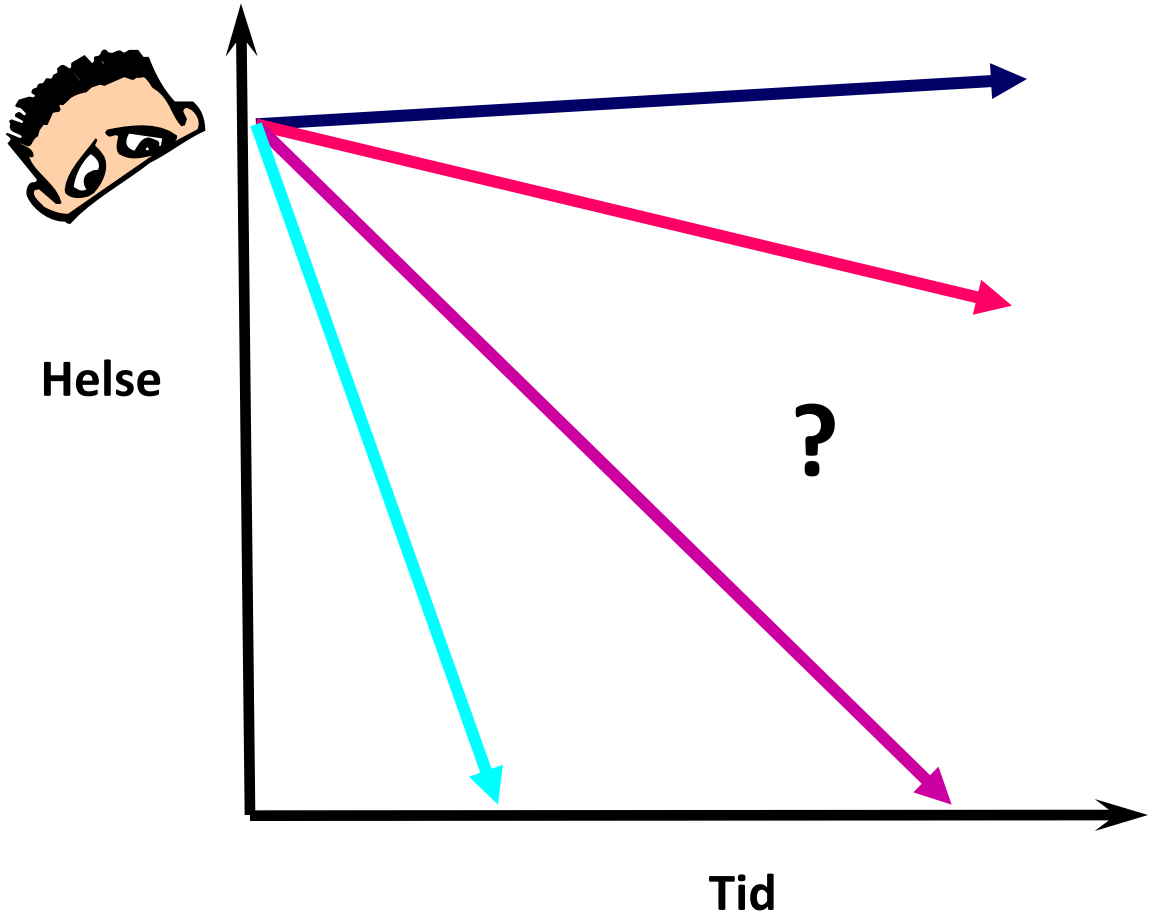
EASL Clinical Practice Guidelines, J Hepatol 2009

PBC – Langtkommen leversykdom

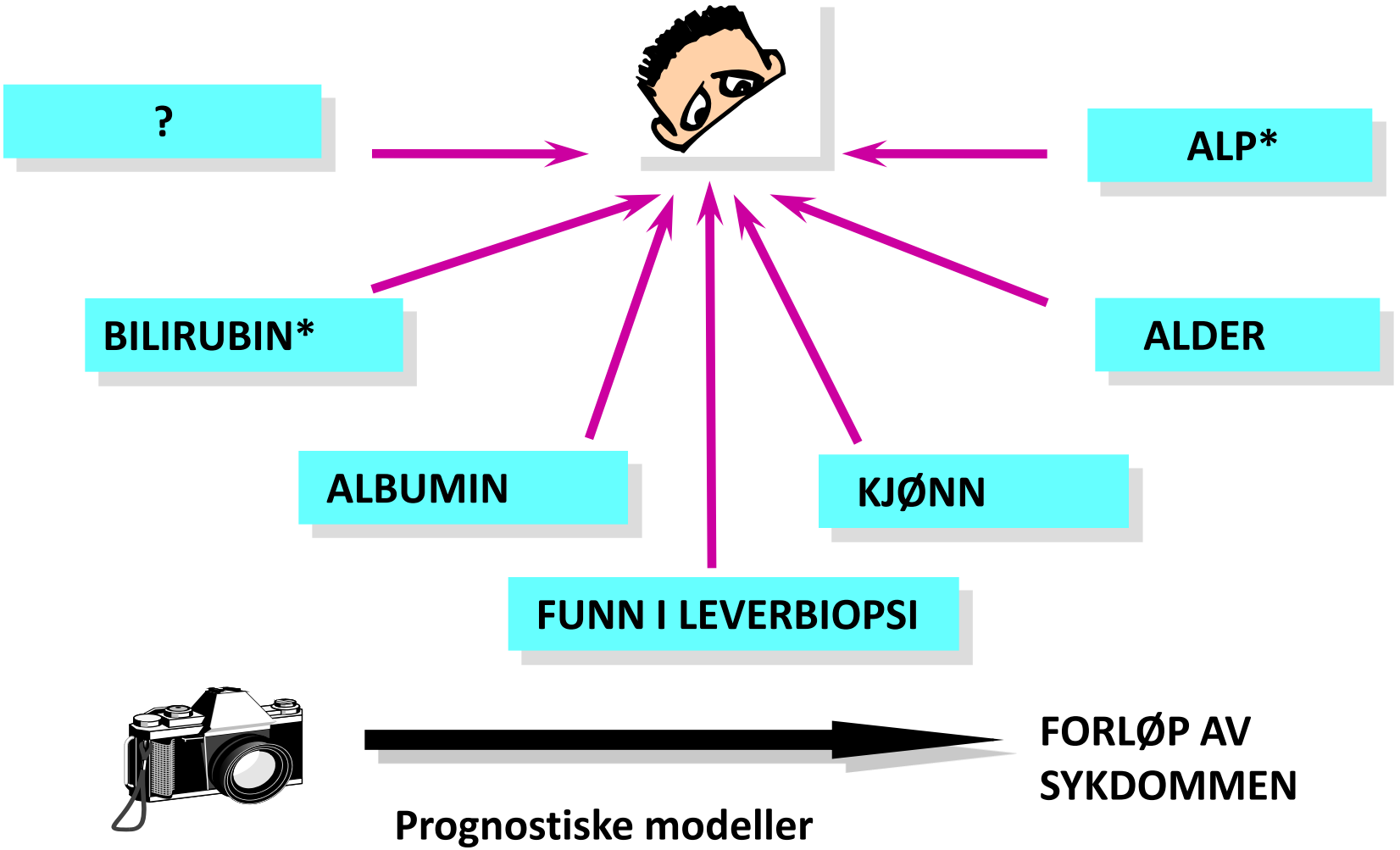
Ved langtkommen leversykdom, uansett årsak, kan man utvikle skrumplever (levercirrhose) som etterhvert kan ledsages av flere typer symptomer som:

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

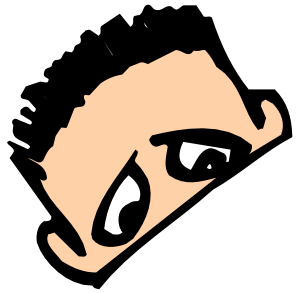
PBC – Hva er min prognose?



Faktorer som kan påvirke prognose?



PBC – Behandlingsmål



- Forsinke sykdomsutviklingen
- Redusere symptomer og komplikasjoner ved dårlig galledrenasje
- Levertransplantasjon

Europeiske (EASL) retningslinjer

- **Pasienter med PBC, inkludert pasienter uten symptomer, bør behandles med ursodeoxycholsyre (Ursofalk®)**
- **Gunstig langtidseffekt ved tidlig sykdom og ved god effekt på blodprøver**
- **Foreløpig ikke avklart hvordan pasienter med dårlig respons på Ursofalk skal behandles**
- **NB: minimum 4 t mellom Ursofalk og Questran**

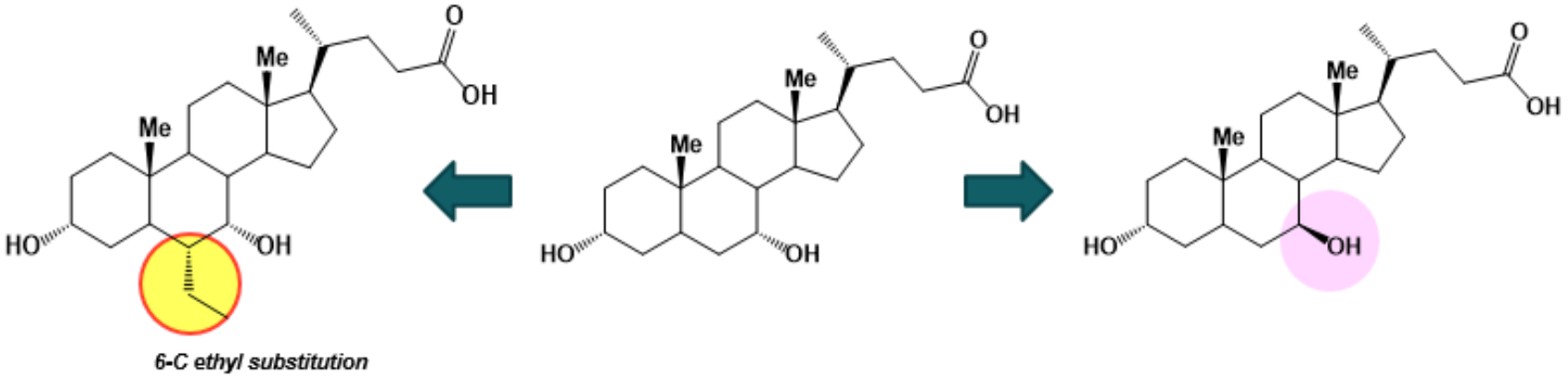
EASL Clinical Practice Guidelines, J Hepatol 2009

Varianter av gallesyren chenodeoxycholsyre

OCA
6a-ethyl chenodeoxycholic acid
(obeticholsyre)

CDCA
chenodeoxycholic acid

UDCA
ursodeoxycholic acid

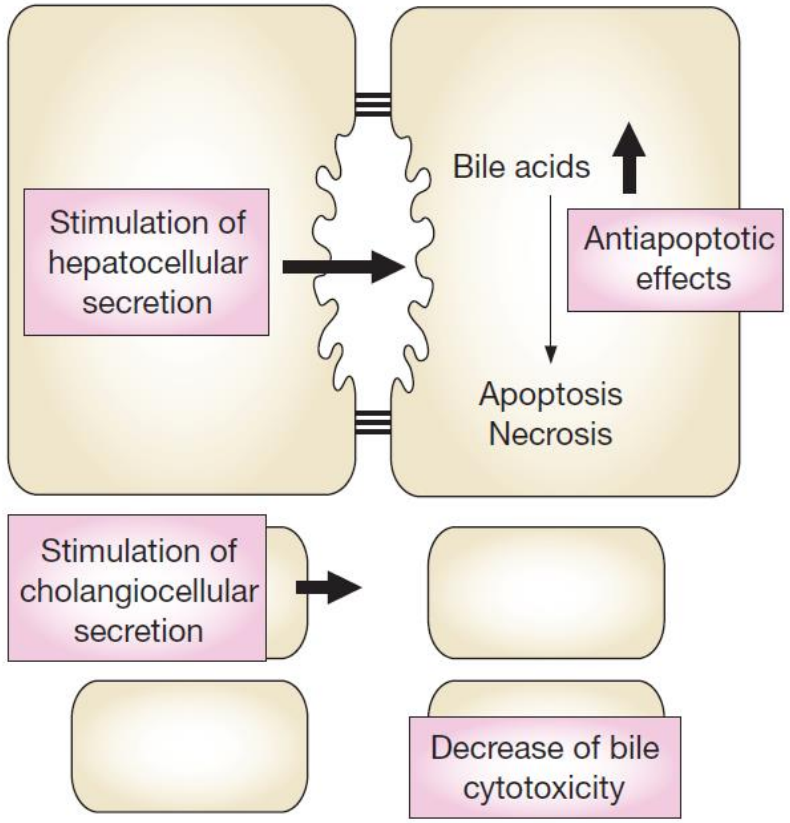


UDCA: 7β-epimer av chenodeoxycholsyre (blir mer hydrofil)

Modifisert fra Pelliciari R et al. J Med Chem 2002. Intercept

UDCA: mulige mekanismer og virkningssteder

- **Bedrer utskillelse til gallen**
- **Hemmer celledød**
- **Demper «betennelse» (inflammasjon)**
- **Gjør gallen mindre skadelig (toksisk)**



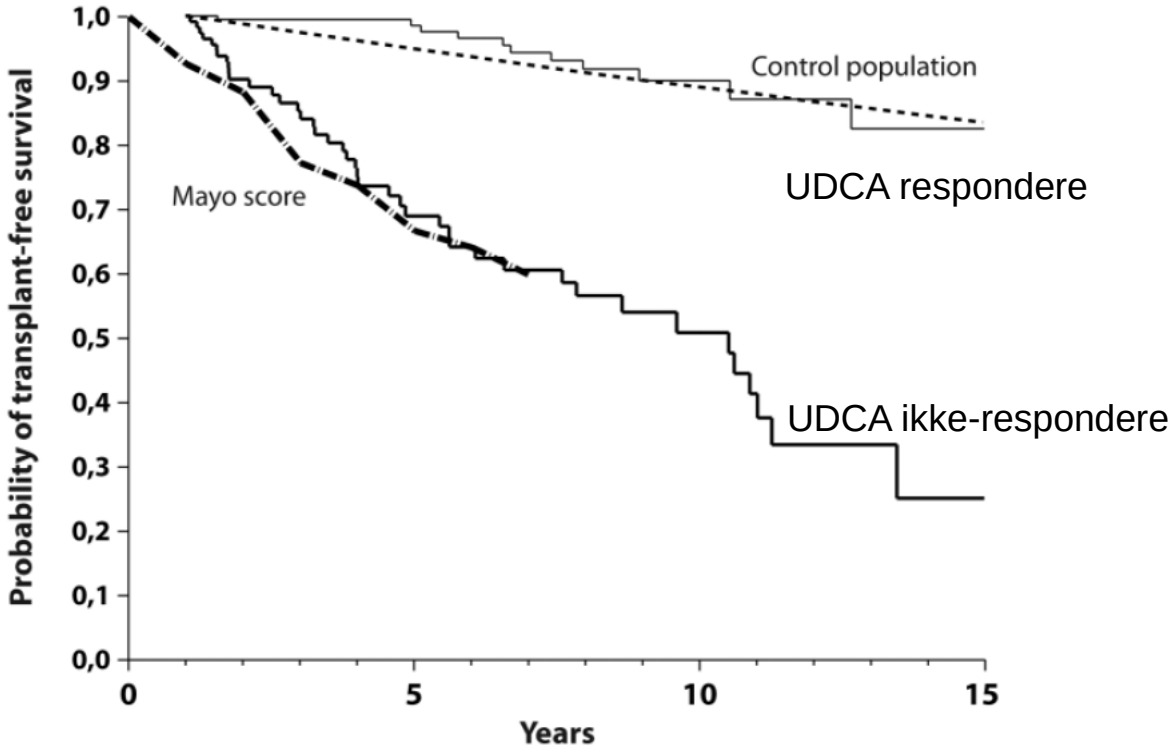
Beuers U, Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol 2006

PBC - Behandling

- **Tegn på gunstig effekt av UDCA (etter 1 år):**
  - **40% reduksjon eller normalisering av ALP (Barcelonakriterier) eller:**
  - **Bilirubin ≤ 17, ALP ≤ 3x øvre normale grense og ASAT ≤ 2x øvre normale grense (Pariskriterier)**
- **30 – 40% av PBC-pasienter har inkomplett svar på UDCA og større risiko for videre sykdomsutvikling**

EASL Clinical Practice Guidelines, J Hepatol 2009

PBC – Effekt av UDCA



- **292 PBC pasienter behandlet med UDCA i 1 år**
- **Respondere: bilirubin <17, ALP ≤ 3 x ULN og ASAT ≤ 2 x ULN (Pariskriteriene)**

Corpechot C et al. Hepatology 2008

PBC – Andre medikamenter

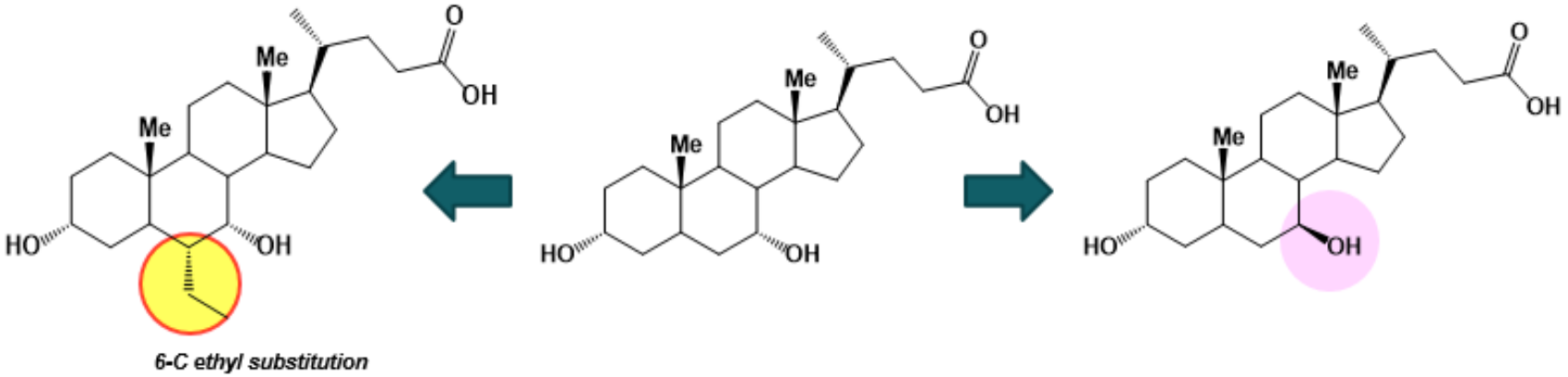
- **Budesonide el. Prednisolon**
- **Obeticholsyre**
- **Fibrater**
- **Andre**

Varianter av gallesyren chenodeoxycholsyre

OCA
6a-ethyl chenodeoxycholic acid
(obeticholsyre)

CDCA
chenodeoxycholic acid

UDCA
ursodeoxycholic acid



UDCA: 7β-epimer av chenodeoxycholsyre (blir mer hydrofil)

Modifisert fra Pelliciari R et al. J Med Chem 2002. Intercept

PBC – Obeticholsyre

- **FXR agonist (stimulerer farnesoid X receptor)**
  - **Reduserer produksjon av gallesyrer**
  - **Øker utskillelsen av gallesyrer**
  - **Beskytter levercellene mot skadelig effekter av gallesyrer**
  - **Demper «betennelse» (inflammasjon)**
  - **Demper bindevevsdannelse**

PBC – Obeticholsyre, POISE-studien

- **Dobbel-blind, placebo-kontrollert studie over 12 mndr: 217 pasienter**
  - **Inadekvat effekt av UDCA eller mye bivirkninger**
  - **Placebo: n = 73**
  - **OCA 5 - 10 mg: n = 71**
  - **OCA 10 mg: n = 73**
  - **UDCA samtidig hos 93% av alle**
- **OCA: Større reduksjon av ALP og bilirubin**
- **Ingen forskjell i bindevevsmåling («FibroScan»)**
- **OCA: Mer kløe og forstyrrelser i fettstoffskiftet, samt noen flere andre bivirkninger**
- **COBALT-studien: Klinisk effekt av OCA vs. placebo**

Nevens F et al. New Engl J Med 2016

PBC – Fibrater

- **Fibrater ble utviklet som kolesterolsenkende medikamenter på 1970-tallet**
  - **Reduserte alkalisk fosfatase (fra lever)**
- **PPAR-α agonister (stimulerer peroxisome proliferator-activated receptor alpha)**
  - **Øker utskillelse av fosfolipider i gallen**
  - **Reduserer derved skadelig effekt av galle?**
  - **Demper «betennelse» (inflammasjon)**

PBC – UCDA + fenofibrat

- **Pasienter med inkomplett respons på UDCA**
  - **Torontokriterier (ALP vedvarende >1.67 x ULN)**
  - **UDCA alene: n = 74**
  - **UDCA + fenofibrat (median 11 mndr): n = 46**
- **Fenofibrat: mer reduksjon i ALP**
- **Fenofibrat: bedret overlevelse fri for dekompensering og levertransplantasjon**
- **Mer bivirkninger av fenofibrat**
  - **Magesmerter, muskelsmerter**
  - **Hos pasienter med cirrhose steg bilirubin raskere**
- **Flere studier**

Cheung AC et al. Aliment Pharmacol Ther 2016: Retrospektiv studie

PBC - Behandling av kløe

- 1. Questran
  - 4 g inntil x 4
  - Min. 4 t før andre medikamenter
- 2. Rimactan
- 3. Naltrekson
- 4. Sertralin
- 5. Andre
  - Lysbehandling
  - Plasmaferese
  - Leverdialyse (MARS)
  - Levertransplantasjon

Alternativene til Questran må vurderes individuelt, og flere av disse er sjelden aktuelle å bruke

EASL Clinical Practice Guidelines, J Hepatol 2009

PBC - Behandling av benskjørhet

- Risiko spesielt v/endestadium sykdom og/eller spesielt dårlig galledrenasje
- Calcium/kalk (1000-1200 mg/dag)
- Vitamin D (400-800 IU/dag)
- (men ingen studier)
- Benmineraltetthets-måling v/diagnose og hvert 2. – 4. år (?)
- Fysisk aktivitet
- Bisfosfonat (f. eks. Alendronat) v/osteoporose

Kalk og vitamin D

- **Variert kosthold, kalk «overalt»**
- **Kalk: 3 porsjoner meieriprodukter (1 porsjon = ca. 100 gram) gir ca. 800 mg kalk**
  - **1 glass melk**
  - **1 yoghurt**
  - **Ost**

- **Vitamin D: 10 mikrogram (400 IE)**
  - **Tran 5 ml = 10 mikrogram**
  - **Møllers dobbel: 2 kapsler = 10 mikrogram**
  - **Fet fisk: får mer Vit D (anbefalt 2 – 3 middager pr. uke + pålegg)**

Sunn livsstil

- Variert, sunt kosthold anbefales
- Ingen holdepunkter for at kostrestriksjon har effekt på sykdomsutviklingen
- Tilskudd av kalk og D-vitamin
- Ved uttalt leversvikt anbefales reduksjon av salt i kosten
- Regelmessig mosjon
- Unngå røyking
- Forsiktighet med alkohol

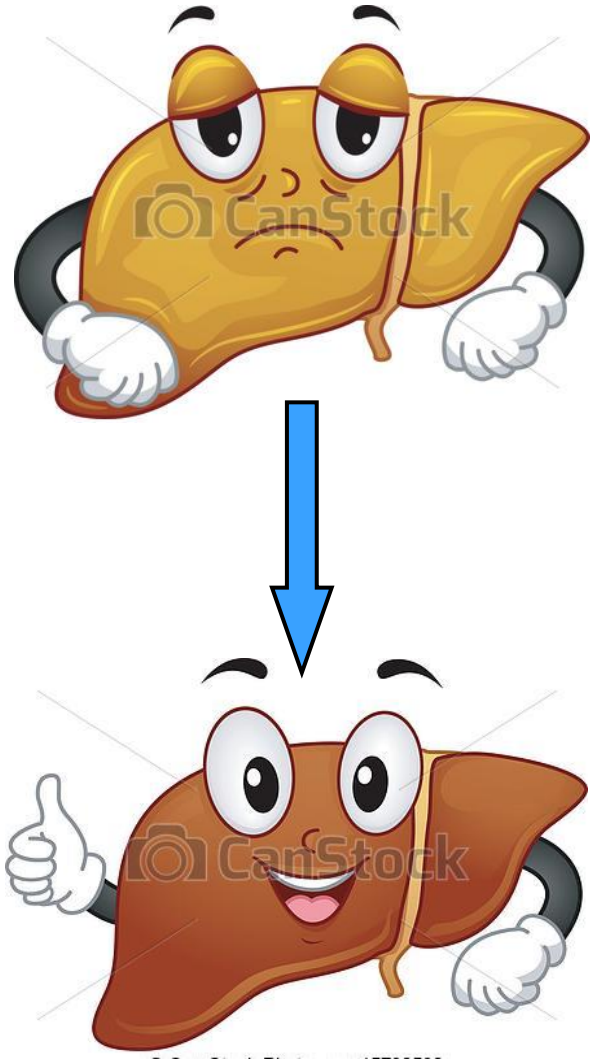
PBC – Oppfølging

- Må vurderes individuelt
- Poliklinisk kontroll 1 – 4 ganger årlig med klinisk undersøkelse og blodprøver
- 1 gang årlig (oftere v/behov) hos spesialist i fordøyelsessykdommer
- Hvis gulsott eller rask vektøkning utvikles, bør kontroll foretas raskt

PBC – Oppfølging (må vurderes individuelt)

- **Benmineralmåling hvert 2. – 4. år**
- **Ved levercirrhose:**
  - **Gastroskopi hvert 2. – 3. år**
  - **Ultralyd av lever hver 6. måned**

Levertransplantasjon

- Ved alvorlig sykdom med komplikasjoner
  - Væskeansamling i magen (ascites)
  - Blødninger fra åreknuter i spiserøret (øsofagusvaricer)
  - Vurderes v/bilirubin >100 mikromol/l
- Bilirubin <100 mikromol/l, men:
  - Ascites som er vanskelig å kontrollere
  - Øsofagusvaricer som er vanskelig å behandle
  - Invalidiserende kløe

PBC – Behandling