

Nyt navn og nye behandlinger for primær biliær kolangitis

Lars Bossen¹, Henriette Ytting², Peter Jepsen^{1,3}, Ole Hamberg², Peter Ott¹ & Henning Grønbaek¹

STATUSARTIKEL

- 1) Medicinsk Hepato-gastroenterologisk Afdeling V, Aarhus Universitetshospital
 2) Hepatologisk Afdeling A, Rigshospitalet
 3) Klinisk Epidemiologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital

Ugeskr Læger
 2017;179:V07170531

Den første beskrivelse af sygdommen primær biliær cirrose (PBC) dateres til 1851, men det har igennem tiden været diskuteret, om navnet var velvalgt, da en stor del af patienterne hverken har eller får cirrose. Cirrose-diagnosen opleves af mange patienter (og læger) som en stigmatiserende og misvisende indikation af fremskreden sygdom. I 2015 besluttede de internationale hepatologiske selskaber med støtte fra patientforeninger at ændre navnet til primær biliær kolangitis (PBC) [1].

Større viden om sygdommens patogenese og forløb har i de seneste år betydet udvikling af ændrede diagnostiske kriterier og nye behandlingsmuligheder, som præsenteres i denne artikel.

EPIDEMIOLOGI

PBC diagnosticeres hyppigst hos kvinder med en ratio på 10:1 i forhold til mænd [2]. Prævalensen udviser stor geografisk variation fra 1,9 til 40,2/100.000 indbyggere, og incidensen er ligeledes meget varierende med estimater fra 0,9 til 5,8/100.000 personår [2]. Prognosen er dårligst for de patienter, der har fået leverfibrose eller -cirrose, inden diagnosen blev stillet [3], og dem, der ikke opnår biokemisk respons på standardbehandling med ursodeoxycholsyre (UDCA) [4].

DIAGNOSTIK

Mistanke om PBC opstår typisk ved fund af vedvarende

forhøjet basisk fosfatase-niveau i forbindelse med rutinekontrol af blodprøver (ved praktiserende læge), mindre hyppigt ved uforklarlig kløe og træthed [5]. Diagnosen kan stilles, hvis en patient opfylder to af de tre flg. kriterier: 1) Vedvarende forhøjet basisk fosfatase-niveau i seks måneder uden anden kendt årsag, 2) forhøjet mitokondriantistof titer (AMA), som ses hos ca. 90% af patienterne, og 3) leverbiopsi med forandringer, der er forenelige med PBC, i form af portal lymfocytær inflammation ledsaget af granulomer (**Figur 1**) [5]. Ved PBC opdeles de histologiske forandringer i fire stadier: 1 = portal hepatitis, 2 = periportal hepatitis, 3 = septal fibrose eller nekrotisk brodannelse eller begge og 4 = cirrose. Ofte anvendes blot en inddeling i non-cirrotisk (stadie 1-3) eller cirrotisk stadie (stadie 4).

Som det fremgår, kan PBC-diagnosen stilles uden leverbiopsi hos en patient med vedvarende forhøjet basisk fosfatase-niveau og forhøjet AMA. Ofte findes der forhøjet immunglobulin (Ig)-M. I praksis får de fleste patienter dog taget en leverbiopsi, hvorved man kan få information om diagnose, fibrosegrad og eventuel samtidig tilstedeværelse af autoimmun hepatitis (AIH), såkaldt PBC-AIH-variant. Her ses ofte forhøjet alaninaminotransferase, positiv glatmuskelcelleantistof, forhøjet IgG-niveau og grænsefladehepatitis.

PBC kan være associeret med andre autoimmune sygdomme (Sjögrens sygdom, tyroiditis og cøliaki), hvilket man skal have in mente ved forhøjet basisk fosfatase.

BEHANDLING

Ursodeoxycholsyre

Ved PBC sker der ophobning af galde-syrer i leveren samt inflammation og destruktion af de intrahepatiske galdeveje. UDCA er en hydrofil galde-syre, der bl.a. virker ved at øge udskillelsen og nedsætte absorptionen af galde-syrer, men den har også antiinflammatoriske og immunologiske virkninger. UDCA er den eneste etablerede behandling for PBC og bør gives til alle patienter, der har PBC og leverpå-virkning, uanset histologisk stadium. I Danmark anvendes der traditionelt 250 mg × 3 dagligt, sammenholdt med anbefalingerne i europæiske guidelines på 10-15 mg/kg fordelt på 1-3 doser. Bivirkninger er sjældne og ses oftest i form af løs afføring/diarré og en mindre vægtøgning. Hvis patienten tåler behandlingen, fortsættes den livslangt, uanset om

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Den autoimmune leversygdom primær biliær cirrose (PBC) har skiftet navn til primær biliær kolangitis (PBC).
- ▶ Standardbehandlingen er ursodeoxycholsyre, der bedrer leverbiokemien, forsinker histologisk progression og sandsynligvis øger den transplantationsfri overlevelse, selvom det sidste er kontroversielt. Patienter, der ikke responderer på standardbehandlingen, henvises til en højtspecialiseret afdeling.
- ▶ Obeticholsyre (OCA), der er en farnesoid X receptor-agonist, er af European Medicines Agency and Food and

Drug Administration godkendt som ny andenlinjebehandling af PBC. Baggrunden er et 12-måneders randomiseret studie, hvor man sammenlignede OCA og placebo som tillæg til ursodeoxycholsyre, hos patienter med utilstrækkelig respons. OCA reducerede basisk fosfatase-niveau, men man så ingen effekt på noninvasive fibrose-målinger, og studiet var for kortvarigt til, at man kunne konkludere på hårde kliniske endepunkter. Der afventes studier, hvor man undersøger effekten på cirroseudvikling, transplantation og død.

den fører til det ønskede fald i basisk fosfatase-niveau eller ej [6]. Hos 60% af de behandlede patienter reduceres basisk fosfatase-niveau til under $1,67 \times$ den øvre normalgrænse, og disse patienter benævnes UDCA-respondere. Fuld effekt kan først ventes efter behandling i 12 måneder.

Effekten af UDCA ved PBC diskuteres. I metaanalyser har man samstemmende konkluderet, at basisk fosfatase- og bilirubinniveau falder ved behandlingen, og hos patienter, der påbegynder behandlingen i stadie 1 og 2, forsinkes den histologiske progression [7]. Nogle analyser tyder på, at udvikling af øsofagusvaricer forsinkes [8, 9]. I en metaanalyse [9], hvor man inkluderede undersøgelser med dosis på 10-20 mg/kg og mindst 24 måneders behandling efter randomiseringens afslutning, fandt man, at UDCA forbedrede den transplantationsfri overlevelse, hvilket også er fundet i andre undersøgelser [10-12]. Hvis man kun så på den periode, hvor behandlingen var blindet, var dette ikke tilfældet [7, 9].

UDCA er især effektiv, hvis behandlingen påbegyndes i et tidligt sygdomsstadium, og UDCA-respondere, der er i et tidligt PBC-stadium, har samme overlevelse som baggrundsbefolkningen [8], men de har højere morbiditet, da UDCA-behandlingen ikke fjerner den særlige træthed, kløe og osteopeni, der ofte ses ved PBC.

Levertransplantation

PBC er en langsomt progredierende sygdom, og hvis der ikke er kontraindikationer, bør patienten henvises til transplantationsvurdering, hvis der udvikles varice-blødning, ascites eller hepatisk encefalopati. Stigning i bilirubinniveauet til 35-40 mikromol/l indikerer en hastig sygdomsprogression med få års restlevetid og bør medføre henvisning. En særlig indikation er invaliderende hudkløe, da kløen forsvinder umiddelbart efter en levertransplantation [13]. Endelig er enkelte patienter blevet levertransplanteret pga. træthed, men trætheden recidiverer oftest få år efter transplantationen [14], og træthed opfattes i dag ikke som indikation for transplantation [13].

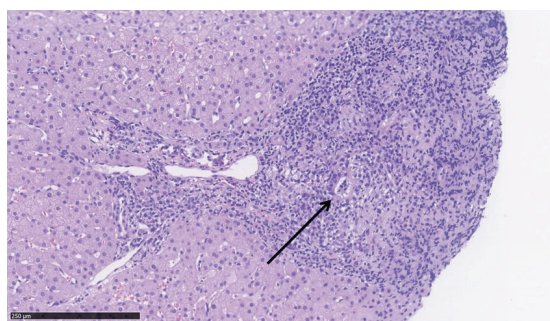
Overlevelsen for de transplanterede patienter med PBC svarer til overlevelsen ved transplantation af anden årsag, med en fem- og tiårsoverlevelse på hhv. 80% og 72% [15]. 10-20% af de transplanterede får PBC i den nye lever [16], og der er ikke dokumentation for, at UDCA-behandling efter en transplantation kan forebygge dette.

NYE BEHANDLINGSMULIGHEDER

Obeticholsyre

Obeticholsyre (OCA) er en potent selektiv farnesoid X-receptor (FXR)-agonist, som øger udskillelsen af galdesyrer til galden og nedsætter den endogene produktion

FIGUR 1



Leverbiopsi. Udsnit af et portalrum med granulomatøs galdegangsdestruktion og kronisk inflammation (hæmatoxylin-eosinfarvning). Pilen markerer galdegang.

af galdesalte [17]. Derudover har aktiveringen af FXR også direkte antiinflammatoriske og antifibrotiske virkninger [18, 19].

I et nyligt publiceret randomiseret studie reducerede OCA 5-10 mg dagligt i kombination med UDCA det basiske fosfatase-niveau til under $1,67 \times$ den øvre normale grænse hos knap halvdelen af de patienter, der havde PBC og ikke opnåede dette respons på UDCA-behandling alene [20]. Der var ingen effekt på noninvasive fibrosemålinger efter 12 måneders behandling, og der var ingen biopsidata. Trætheden var ens i patientgrupperne, mens hudkløe var hyppigere i behandlingsgruppen (60%) end i kontrolgruppen (38%) [20]. Ved behandling af PBC med UDCA er reduktion i basisk fosfatase- og bilirubinniveau etablerede surrogatmarkører for hårde endepunkter, dvs. transplantationsfri overlevelse [21]. Vurderet på denne baggrund synes OCA at være en lovende behandling af PBC, men da virkningsmekanismen er en anden end for UDCA, kan reduktion i de nævnte leverparametre ikke tvangsfrit tolkes som hæmning af sygdomsprogression eller bedring i sygdommen. Indtil der foreligger evidens for effekt på hårde endepunkter som fibroseudvikling, transplantation og død, er OCA ikke andenlinjebehandling ved PBC.

Fibrater

I små studier er der fundet biokemisk effekt af fenofibrat hos patienter, der har utilstrækkelig effekt af UDCA, og en metaanalyse af fenofibrat 100-200 mg dagligt i kombination med UDCA viste signifikant fald i basisk fosfatase-, bilirubin- og IgM-niveau [22]. Effekten på basisk fosfatase-niveau er påvist efter både 12, 24 og 36 måneder, men var ikke ledsaget af fald i *UK-PBC risk score* [23], som anvendes til estimering af risikoen for død eller levertransplantation hos patienter med PBC 5, 10 og 15 år ud i fremtiden. En kontrolleret undersøgelse af to års behandling med bezafibrat 400 mg til UDCA-nonrespondere viste normalisering af basisk fosfatase-niveau hos 67% i behandlingsgruppen mod 0% i placebogruppen samt signifikant reduktion af fi-

brosegrad og hudkløe, men er hidtil kun publiceret som abstract [24].

Budesonid

I to studier har man påvist bedre effekt af kombinationsbehandling med UDCA + budesonid (6-9 mg dagligt) på leverbiokemi og histologi end af behandling med UDCA alene. Levertallene faldt signifikant i begge grupper, men fibrosestadiet bedredes kun i gruppen, som fik kombinationsbehandlingen [25, 26]. I et andet studie havde kombinationsbehandling gunstig effekt på histologisk inflammation og fibrose såvel som på biokemi ved højere dosis af budesonid (9 mg/dag i to år) [27], mens samme kombinationsbehandling givet i et år til patienter med insufficient respons på UDCA kun havde minimal effekt i et tredje studie [26]. I praksis er der kun yderst sjældent indikation for at anvende budesonid i kombination med UDCA, hvis der ikke samtidig er overlap til autoimmun hepatitis.

BEHANDLING VED OVERLAP AF PRIMÆR BILIÆR CIRROSE TIL AUTOIMMUN HEPATITIS

Ved overlap til autoimmun hepatitis overvejes immun-suppression som ved autoimmun hepatitis.

BEHANDLING AF SYMPTOMER

Træthed

Der findes ingen etableret behandling for den PBC-associerede træthed. Trætheden er korreleret til prognosen, men ikke til sygdommens sværhedsgrad bedømt biokemisk eller histologisk. Hvis trætheden skyldes søvnmangel pga. hudkløe, behandles hudkløen, og andre årsager til abnorm træthed udredes og behandles (f.eks. hypothyreose, diabetes, cøliaki og D-vitaminmangel). En del erhvervsaktive patienter må gøre brug af socialmedicinske foranstaltninger som etablering af flekstid, paragraf 59, deltidsarbejde eller i svære tilfælde førtidspensionering.

Kløe ved primær biliær cirrose

20-80% af patienterne med PBC oplever kløe; fra mild, tålelig til svært invaliderende med søvnforstyrrelser, depression og i sjældne tilfælde suicidal tanker eller -forsøg. Kløen er uden ledsagende udslæt, den forekommer karakteristisk i håndfladerne og på fodsålerne, fluktuerer over tid og er ikke relateret til sygdomsstadium eller -aktivitet.

Førstelinjebehandling er resinet kolestyramin 4 g × 2-4 dagligt. Kolestyramin binder galdesyre i tarmen inkl. UDCA, som derfor må indtages fire timer adskilt herfra. Mange patienter får dyspepsi og finder præparatet besværligt at indtage, man kan her forsøge med colesevelam i tabletform, der formentlig er lige så effektivt og bedre tålt end kolestyramin. Rifampicin 150-300 mg er veltålt og giver bedre virkning [28]. Rifampicin

kan give leverpåvirkning, så levertallene må monitoreres. Opioidantagonisten naltrexon (12,5 mg/dag optitreret til 50 mg/dag) kan forsøges, hvis virkningen af rifampicin ikke er tilfredsstillende. Mange oplever ret voldsomme bivirkninger i centralnervesystemet, især i de første dage af behandlingen. Sertralin, der er et selektivt serotoningeoptyagelsehæmmerpræparat (75-100 mg/dag) har i et enkelt studie vist moderat kløestillende effekt. Lysbehandling med UV-B-bestråling dagligt i tre uger er virksomt hos nogle patienter.

Hvis medikamentel behandling ikke er tilstrækkelig, har plasmaferese eller leverdialyse en effekt, som dog er tidsbegrænset fra en til flere uger/måneder [29, 30]. Som nævnt kan levertransplantation overvejes ved invaliderende PBC-kløe. Antihistaminer hjælper ikke ud over den sedative virkning.

Vitaminer

Patienter med PBC har nedsat optagelse af fedtopløselige vitaminer, og behandling med D-vitamin samt kalktilskud anbefales ligesom kontrol og behandling af eventuel osteoporose.

KONKLUSION

Sygdommen PBC har skiftet navn fra primær biliær cirrose til primær biliær kolangitis, og forkortelsen PBC er derfor uændret. Den primære behandling til patienter med PBC er UDCA, der forsinker sygdomsprogression og sandsynligvis bedrer den transplantationsfri overlevelse. OCA, der er en potent FXR-agonist, har vist lovende resultater i et fase 3-studie med bedring i leverbiokemi hos knap halvdelen af de patienter, der ikke responderede på UDCA, men der var ingen effekt på fibroseudvikling i en 12-måneders observationsperiode; livskvaliteten var signifikant værre på grund af hudkløe, der er en kendt bivirkning af OCA. Man afventer data for hårde endemål i form af cirroseudvikling, levertransplantation og død. Patienter, der ikke responderer på standardbehandling, henvises til højtspecialiserede centre. Fibrater anses ligeledes for at være en potentielt lovende behandling i fremtiden.

SUMMARY

Lars Bossen, Henriette Ytting, Peter Jepsen, Ole Hamberg, Peter Ott & Henning Grønnebæk:

New name and new treatments for primary biliary cholangitis
Ugeskr Læger 2017;179:V07170531

The name of chronic liver disease: primary biliary cirrhosis, has been changed to: primary biliary cholangitis, primarily because of the stigma associated with the word "cirrhosis", as only a minority of the patients develop cirrhosis. In this review we present data on epidemiology and discuss the current treatments with focus on ursodeoxycholic acid and

the newly described effects of the farnesoid receptor agonist obeticholic acid.

KORRESPONDANCE: Henning Grønbaek. E-mail: hennngroe@rm.dk

ANTAGET: 27. oktober 2017

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 5. marts 2018

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

TAKSIGELSE: Jane Preuss Hasselby, Patologiafdelingen, Rigshospitalet, takkes for leverbiopsibilledet.

LITTERATUR

1. Beuers U, Gershwin ME, Gish RG et al. Changing nomenclature for PBC: From "cirrhosis" to "cholangitis". *J Hepatol* 2015;63:1285-7.
2. Carey EJ, Ali AH, Lindor KD. Primary biliary cirrhosis. *Lancet* 2015;386:1565-75.
3. Roll J, Boyer JL, Barry D et al. The prognostic importance of clinical and histologic features in asymptomatic and symptomatic primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 1983;308:1-7.
4. Lammert C, Juran BD, Schlicht E et al. Biochemical response to ursodeoxycholic acid predicts survival in a North American cohort of primary biliary cirrhosis patients. *J Gastroenterol* 2014;49:1414-20.
5. European Association for the Study of the Liver. *EASL Clinical Practice Guidelines: the diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis*. *J Hepatol* 2017;67:145-72.
6. European Association for the Study of the Liver. *EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases*. *J Hepatol* 2009;51:237-67.
7. Rudic JS, Poropat G, Krstic MN et al. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD000551.
8. Poupon RE, Lindor KD, Pares A et al. Combined analysis of the effect of treatment with ursodeoxycholic acid on histologic progression in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2003;39:12-6.
9. Shi J, Wu C, Lin Y et al. Long-term effects of mid-dose ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1529-38.
10. Borg PC, Schalm SW, Hansen BE et al. Prognosis of ursodeoxycholic acid-treated patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2044-50.
11. Pares A, Caballeria L, Rodes J. Excellent long-term survival in patients with primary biliary cirrhosis and biochemical response to ursodeoxycholic Acid. *Gastroenterology* 2006;130:715-20.
12. Corpechot C, Carrat F, Bahr A et al. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on the natural course of primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 2005;128:297-303.
13. European Association for the Study of the Liver. *EASL Clinical Practice Guidelines: liver transplantation*. *J Hepatol* 2016;64:433-85.
14. Carbone M, Bufton S, Monaco A et al. The effect of liver transplantation on fatigue in patients with primary biliary cirrhosis: a prospective study. *J Hepatol* 2013;59:490-4.
15. European Liver Transplant Registry. www.eltr.org (24. maj 2017).
16. Gautam M, Cheruvattath R, Balan V. Recurrence of autoimmune liver disease after liver transplantation: a systematic review. *Liver Transpl* 2006;12:1813-24.
17. Lefebvre P, Cariou B, Lien F et al. Role of bile acids and bile acid receptors in metabolic regulation. *Physiol Rev* 2009;89:147-91.
18. Beuers U, Trauner M, Jansen P et al. New paradigms in the treatment of hepatic cholestasis: from UDCA to FXR, PXR and beyond. *J Hepatol* 2015;62:S25-S37.
19. Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;385:956-65.
20. Nevens F, Andreone P, Mazzella G et al. A placebo-controlled trial of obeticholic acid in primary biliary cholangitis. *N Engl J Med* 2016;375:631-43.
21. Lammers WJ, van Buuren HR, Hirschfeld GM et al. Levels of alkaline phosphatase and bilirubin are surrogate end points of outcomes of patients with primary biliary cirrhosis: an international follow-up study. *Gastroenterology* 2014;147:1338-49.
22. Grigorian AY, Mardini HE, Corpechot C et al. Fenofibrate is effective adjunctive therapy in the treatment of primary biliary cirrhosis: a meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2015;39:296-306.
23. Hegade VS, Khanna A, Walker LJ et al. Long-term fenofibrate treatment in primary biliary cholangitis improves biochemistry but not the UK-PBC risk score. *Dig Dis Sci* 2016;61:3037-44.
24. Corpechot C, Chazouilleres O, Rousseau A et al. A 2-year multicenter, double-blind, randomized, placebocontrolled study of bezafibrate for the treatment of primary biliary cholangitis in patients with inadequate biochemical response to ursodeoxycholic acid therapy. *J Hepatology* 2017;66:S63-S94.
25. Leuschner M, Maier KP, Schlichting J et al. Oral budesonide and ursodeoxycholic acid for treatment of primary biliary cirrhosis: results of a prospective double-blind trial. *Gastroenterology* 1999;117:918-25.
26. Angulo P, Jorgensen RA, Keach JC et al. Oral budesonide in the treatment of patients with primary biliary cirrhosis with a suboptimal response to ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 2000;31:318-23.
27. Rautiainen H, Karkkainen P, Karvonen AL et al. Budesonide combined with UDCA to improve liver histology in primary biliary cirrhosis: a three-year randomized trial. *Hepatology* 2005;41:747-52.
28. Bachs L, Pares A, Elena M et al. Effects of long-term rifampicin administration in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1992;102:2077-80.
29. Kremer AE, Namer B, Bolier R et al. Pathogenesis and management of pruritus in PBC and PSC. *Dig Dis* 2015;33(suppl 2):164-75.
30. Pares A, Cisneros L, Salmeron JM et al. Extracorporeal albumin dialysis: a procedure for prolonged relief of intractable pruritus in patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1105-10.