

# PRIMÄR BILIÄR CIRROS HAR GOD PROGNOSES NÄR SYMPTOM SAKNAS

Primär biliär cirros är en ovanlig sjukdom med okänd bakgrund som huvudsakligen drabbar medelålders kvinnor. Trots namnet upptäcks flertalet patienter i ett relativt tidigt och prognostiskt gynnsamt stadium.



**LARS LÖÖF**, adjungerad professor, överläkare, Centrum för klinisk forskning, Centrallasarettet, Västerås  
lars.loof@ltv.se

**STEFAN LINDGREN**, professor, överläkare, sektionen för gastroenterologi, Skånes universitetssjukhus, Malmö

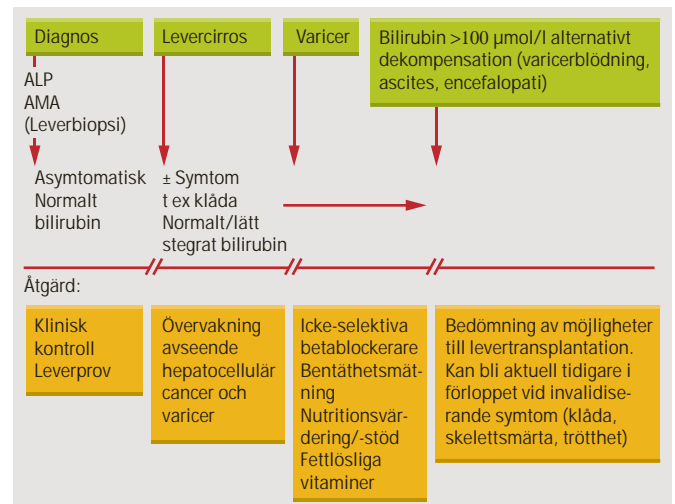
Primär biliär cirros kännetecknas av en långsam men varierande progressiv destruktion av de intrahepatiska gallgångarna med åtföljande biokemisk och ibland även klinisk kolestas [1]. Bakomliggande orsaker är fortfarande inte kända.

## Förekomst och kliniskt förlopp

Trots namnet har bara ungefär en av fem patienter utvecklad levercirros vid diagnos; resten har varierande grad av inflammation i de intrahepatiska gallvägarna med eller utan fibrosutveckling. Prevalensen och incidensen av primär biliär cirros varierar globalt sett, med relativt hög förekomst i norra Europa. Baserat på skandinaviska rapporter upptäcks drygt 200 nya fall av primär biliär cirros årligen i Sverige (incidens ca 2/100 000 invånare och år), och det finns minst 1 500 människor med sjukdomen i landet (prevalens ca 15 fall/100 000 invånare och år) [2].

Sherlock och Scheuer rapporterade 1973 en medelöverlevnad efter diagnos på 5–6 år [3]. Sherlocks patienter, som fanns på en specialistklinik för leversjuka, hade avancerad sjukdom med uttalade tecken på kronisk kolestas (ikterus, klåda, xantom), cirrosutveckling, kliniskt manifest portal hypertension och ascites. Eftersom en allt större del av patienterna numera upptäcks i betydligt tidigare stadier av sjukdomen har den här dystra bilden av primär biliär cirros förändrats. I dag beräknas överlevnaden (utan levertransplantation) efter diagnos till 66 procent efter 20 år, och endast 10–20 procent av asymtomatiska patienter har utvecklat tecken på mer avancerad leversjukdom (ascites, varixblödning, encefalopati) efter tio års uppföljning [4]. Överlevnaden är dock något sänkt i förhållande till bakgrundspopulationen, och mortaliteten är till stor del leverrelaterad [5].

I likhet med andra kroniska leversjukdomar är prognosen god så länge cirrosutveckling inte föreligger. Oberoende av cirros är dock klåda ett ogynnsamt prognostiskt tecken. Först vid etablerad cirros ökar risken för hepatocellulär cancer. Successivt stigande bilirubinnivå hos cirrotiska patienter är särskilt ogynnsamt, och bilirubin >100 µmol/l betraktas allmänt som indikation för levertransplantation. Levertransplantation bör också övervägas vid tecken på dekompenenserad levercirros men kan bli aktuell även utan dekompenensation



Figur 1. Uppföljning och prognostisk värdering över tid av patienter med primär biliär cirros. ALP = alkaliska fosfataser. AMA = antimitokondriella antikroppar.

och högt bilirubinvärde vid invalidiserande symptom, som klåda, skelettsmärta (osteopati) eller gravt nedsatt livskvalitet på grund av uttalad trötthet (Figur 1).

Hos patienter med primär biliär cirros förekommer inte sällan extrahepatiska autoimmuna manifestationer som tex Sjögrens syndrom. Förekomsten av antimitokondriella antikroppar (AMA), autoreaktiva T-celler och förhöjd koncentration av IgM i plasma hos huvuddelen av patienterna gör att man betraktar tillståndet som en autoimmun sjukdom. Vissa delar av mitokondrieenzymet pyruvatdehydrogenas tycks vara det dominerande primära målet för autoreaktiviteten [6]. Reaktivitet mot dessa antigener ses med dagens metodik hos över 90 procent av patienterna, men autoreaktivitetens roll för patofysiologin är oklar.

Primär biliär cirros drabbar i första hand kvinnor (kvinor/män: 9/1), men de kliniska manifestationerna och pro-

## ■ sammanfattat

**Primär biliär cirros** är en relativt ovanlig kolestatisk leversjukdom. Cirka 200 nya fall diagnostiseras årligen i Sverige; 90 procent hos medelålders kvinnor. **Diagnosen** baseras på förekomst av antimitokondriella antikroppar, stegade alkaliska fosfataser och inflammation i intrahepatiska gallvägar vid leverbiopsi. **Flertalet patienter** upptäcks i

ett asymtomatiskt, prognostiskt gynnsamt stadium. **Cirros innebär** ökad risk för leverrelaterad död och hepatocellulär cancer. **Behandling med** ursodeoxycholsyra förefaller bromsa sjukdomsprogressen och bör inledas tidigt i förloppet. **Den ökade risken** för osteoporos och malnutrition bör även uppmärksammas i behandlingssituationen.

gnosen skiljer sig principiellt inte mellan kvinnor och män. Betydelsen av genetiska faktorer vid primär biliär cirros är omdiskuterad. Bland annat har faktorer kopplade till X-kromosomen föreslagits som bidragande orsak till benägenheten att utveckla tillståndet. Infektiöst/kemiskt utlöst leverskada alternativt immunologisk korsreaktivitet mot t ex bakteriella antigener har också diskuterats som möjliga utlösande/bidragande orsaker vid primär biliär cirros, men bevis saknas och sambanden är statistiskt svaga.

## Diagnostik

Diagnosen primär biliär cirros baseras på närvaron av två av tre internationellt accepterade kriterier: AMA (titer >1/40), förhöjt alkaliskt fosfatase >6 månader eller leverhistologi (biopsi) som är förenlig med primär biliär cirros. Rutinmässig leverbiopsi görs om något av de andra kriterierna saknas. Miss tanken om primär biliär cirros väcks oftast av en oförklarad stegring av alkaliska fosfataser hos en kvinna i 40–50-årsaldern, där primär misstanke om leversjukdom inte förelegat. Diagnosen fastställs genom påvisande av AMA. Sjukdomen upptäckts på så sätt i tidigt och oftast asymtomatiskt stadium.

## Behandling med ursodeoxicholsyra

Det finns ingen läkemedelsterapi som botar primär biliär cirros, och det enda registrerade läkemedlet i dag vid denna indikation är ursodeoxicholsyra (UDCA). Introduktionen av UDCA väckte stort hopp och entusiasm i slutet av 1980-talet. Efter behandlingsstart sågs relativt snabbt en förbättring av biokemiska markörer (alkaliska fosfataser) hos en stor del av patienterna. Det fanns dock många frågetecken kring hur UDCA påverkade sjukdomsprogressen (histologiskt), mortaliteten och behovet av levertransplantation. En nyligen publicerad Cochrane-översikt konstaterar att UDCA inte påverkar mortalitet eller behov av levertransplantation [7].

I Gongs systematiska översikt ingick även den stora skandinaviska placebokontrollerade studien som Svensk internmedicinsk leverklubb (SILK) drev under 1990-talet [8]. Pågående uppföljningar av behandlade patientgrupper antyder dock förlängning av tiden till symtomdebut, dekomensation och transplantation – om behandlingen inleds tidigt i sjukdomsförloppet. Många olika typer av immunmodulerande terapi har även prövats (t ex kortikosteroider, azatioprin, metotrexat, penicillamin, kolchicin och ciklosporin) med marginella effekter och påtagliga biverkningar, varför denna typ av behandlingsansatser inte längre är aktuella.

För rätt utvalda patienter med primär biliär cirros och sviktande leverfunktion eller svåra, icke-kontrollerbara symtom (t ex svåra, upprepade varixblödningar eller svår klåda) är levertransplantation en mycket framgångsrik behandlingsmetod: 85 procent femårsöverlevnad och 30 procent kliniskt lindriga återfall i sjukdomen efter tio år [9].

## Viktiga kliniska frågeställningar

Det finns några viktiga kliniska frågeställningar kring primär biliär cirros.

**Är cancerrisken ökad?** En mycket aktuell frågeställning under senare hälften av 1980-talet var huruvida patienter med primär biliär cirros hade ökad risk för bröstcancer, vilket en del tidigare undersökningar hade antytt. Om patienter med primär biliär cirros skulle ha ökad risk för utveckling av en specifik malignitet borde det också påverka strategin för uppföljning av dessa patienter. Ur SILK:s gemensamma register över patienter med primär biliär cirros (en för den tiden mycket stor kohort, n = 559) och med hjälp av Socialstyrelsens

»Misstanken om primär biliär cirros väcks oftast av en oförklarad stegring av alkaliska fosfataser hos en kvinna i 40–50-årsaldern ...«

cancerregister kunde den svenska studien inte påvisa någon överrisk för bröstcancer. Dessa resultat har också senare bekräftats i flera andra studier. Patienter med primär biliär cirros och utvecklad cirros har, liksom patienter med andra orsaker till levercirros, ökad risk för hepatocellulär cancer. Internationella riktlinjer rekommenderar därför övervakning (surveillance) med ultraljud av lever på patienter med primär biliär cirros och utvecklad cirros [10].

## Finns det en sjukdomsspecifik metabol skelettsjukdom?

Osteomalaci (på grund av malabsorption av fettlösligt D-vitamin) är ovanligt numera, bla på grund av att patienterna ofta får profylax med fettlösliga vitaminer [11]. Det har däremot varit omtvistat om just patienter med primär biliär cirros löper en extra stor risk för osteoporos och ökad frakturbenägenhet på grund av sin leversjukdom. I studier från 1980-talet rapporterades fynd förenliga med minskad bennybildning vid primär biliär cirros. I en svensk tvärsnittsstudie fann vi, inte helt oväntat, att tidigare behandling med kortikosteroider respektive låg kroppsvikt var riskfaktorer för osteoporos vid primär biliär cirros [12]. Däremot hade postmenopausala kvinnor med primär biliär cirros i tidigt stadium inte någon ökad förlust av benmassa över tiden jämfört med motsvarande åldersmatchade kontroller utan primär biliär cirros [13]. Det har också bekräftats av andra studier.

Vid mycket avancerad leversjukdom som följd av primär biliär cirros med reducerad fysisk aktivitet och malnutrition är dock förekomst av uttalad osteoporos med eller utan frakturer ett allvarligt problem, inte minst inför en planerad levertransplantation. Vilken terapi finns i så fall? Hormonsubstitution med östrogen är effektiv och har färre biverkningar avseende leversjukdomen än vad man tidigare trott. Den allt större restriktiviteten med användning av östrogen generellt till postmenopausala kvinnor gör dock östrogenterapi i detta syfte tveksam.

Effekt och säkerhet vid behandling av primär biliär cirros med bisfosfonater har rapporterats, med lite varierande resultat [14]. Alendronat torde av dessa rapporter att döma vara första linjens behandling hos selekterade patienter med hög risk för eller redan etablerade frakturer.

**Är risken för kardiovaskulär sjukdom ökad?** Hyperkolesterolemi med eller utan xantelasmer är ett av de mer framträdande fynden vid primär biliär cirros [1]. Eftersom kolestatiskt relaterad hyperkolesterolemi med stegrat HDL inte tycks vara associerad med ökad risk för aterosklerotisk kärlsjukdom är farmakologisk prevention inte aktuell såvida inte det samtidigt finns familjär/dietär blodfetterrubbning [15]. Behandling med statiner vid primär biliär cirros bör begränsas till patienter med ytterligare riskfaktorer, som låga HDL-nivåer eller andra föreliggande riskfaktorer för kardiovaskulär sjukdom. Det finns väldigt få behandlingsstudier med statiner vid primär biliär cirros, men de rapporter som är publicerade talar för att sådan terapi är effektiv och säker.

**Är risken för malnutrition extra stor?** Malabsorption och malnutrition förekommer i stort sett bara hos patienter med primär biliär cirros och avancerad leversjukdom. Patienter

med primär biliär cirros och hyperbilirubinemi rekommenderas peroral substitution med fettlösliga vitaminer. Dokumentationen av värdet med rutinmässig substitution med fettlösliga vitaminer vid preikterisk primär biliär cirros är dock begränsad. Hos patienter med terminal leversjukdom föreligger inte sällan tecken på malnutrition, och det är en riskfaktor som bör kartläggas och korrigeras inför en eventuell levertransplantation. Utöver den sviktande metabola funktionen i levern finns flera andra bidragande orsaker till malnutrition. Aptitlöshet kan orsakas av läkemedel och försvärat matintag (dysfagi) som följd av dysmotilitet eller ärrbildningar i esofagus efter skleroseringar av esofagusvaricer.

**Vad beror klådan på och hur behandlas den?** Klåda i huden är ett klassiskt symtom vid primär biliär cirros och rapporteras av nästan varannan patient [4]. Klådan kan debutera långt innan patienten har blivit ikterisk, och det finns ingen klar relation till vare sig total koncentration av gallssyror i serum eller specifika gallssyror. Det är sällunda fortfarande oklart vad klådan vid primär biliär cirros beror på, men senare hypoteser bygger på antagandet att det finns en förändrad neurotransmission, särskilt med avseende på opioida peptider [16]. De flesta patienter har endast lätta besvär av klådan, men i enstaka fall kan den vara outhärdlig och utgöra indikation för levertransplantation.

En rad olika behandlingar har prövats för att lindra klådan vid primär biliär cirros. Kolestyramin, en icke-resorberbar resin i peroral beredning som binder gallssyror (och annat) i tarmlumen, har sedan länge använts med viss framgång. Det fungerar inte på alla patienter, och begränsningen i användningen beror huvudsakligen på att många patienter har svårt

»De flesta patienter har endast lätta besvär av klådan, men i enstaka fall kan den vara outhärdlig och utgöra indikation för levertransplantation.«

att ta preparatet på grund av smaken och de gastrointestinala biverkningarna. Man har däremot inte övertygande kunnat visa en klådlindrande effekt av UDCA i kontrollerade studier. Ett antibiotikum, rifampicin, har prövats med viss framgång mot klåda, men långtidsterapi begränsas av riskerna för hepatotoxicitet. Mekanismen bakom rifampicins effekt är oklar men kan möjligen vara stimulering av hepatobiliär exkretion av bla gallssyror.

Tre opioidantagonister, naloxon, nalmefen och naltrexon, har prövats mot klåda relaterad till primär biliär cirros med god effekt, men bieffekter som däsighet och abstinenssymtom begränsar kraftigt användningen av preparaten. Andra läkemedel som prövats i liten skala och med varierande framgång är serotoninantagonister respektive kannabinoïdantagonister. Det behövs dock mer dokumentation kring effekter och säkerhet innan dessa preparat kan rekommenderas på indikationen klåda vid primär biliär cirros.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Stefan Lindgren har uppburit ekonomisk ersättning för deltagande i utbildningsmöten anordnade av MEDA AB, som stöder sammankomster för SILK (Svensk internmedicinsk leverklubb).*

#### REFERENSER

1. Jones DE. Pathogenesis of primary biliary cirrhosis. *Gut*. 2007;56(11):1615-24.
2. Danielsson A, Boqvist L, Uddenfeldt P. Epidemiology of primary biliary cirrhosis in a defined rural population in the northern part of Sweden. *Hepatology*. 1990;11(3):458-64.
3. Sherlock S, Scheuer P. The presentation and diagnosis of 100 patients with primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med*. 1973;289:674-8.
4. Prince M, Chetwynd A, Newman W, Metcalf JV, James OF. Survival and symptom progression in a geographically based cohort of patients with primary biliary cirrhosis: follow-up for up to 28 years. *Gastroenterology*. 2002;123(4):1044-51.
5. Lööf L, Adami HO, Sparen P, Daniellsson A, Eriksson LS, Hultcrantz R, et al. Cancer risk in primary biliary cirrhosis: a population-based study from Sweden. *Hepatology*. 1994;20(1 Pt 1):101-4.
6. Gershwin ME, Mackay IR. The causes of primary biliary cirrhosis: Convenient and inconvenient truths. *Hepatology*. 2008;47(2):737-45.
7. Gong Y, Huang ZB, Christensen E, Glud C. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(3):CD000551.
8. Eriksson LS, Olsson R, Glauman H, Prytz H, Befrits R, Ryden BO, et al. Ursodeoxycholic acid treatment in patients with primary biliary cirrhosis. A Swedish multicentre, double-blind, randomized controlled study. *Scand J Gastroenterol*. 1997;32(2):179-86.
9. Neuberger J. Liver transplantation for primary biliary cirrhosis: indications and risk of recurrence. *J Hepatol*. 2003;39(2):142-8.
10. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2005;42(5):1208-36.
11. Heathcote EJ. Management of primary biliary cirrhosis. *The American Association for the Study of Liver Diseases practice guidelines*. *Hepatology*. 2000;31(4):1005-13.
12. Ormarsdóttir S, Ljunggren O, Mallmin H, Brahm H, Lööf L. Low body mass index and use of corticosteroids, but not cholestasis, are risk factors for osteoporosis in patients with chronic liver disease. *J Hepatol*. 1999;31(1):84-90.
13. Ormarsdóttir S, Ljunggren O, Mallmin H, Olsson R, Prytz H, Lööf L. Longitudinal bone loss in postmenopausal women with primary biliary cirrhosis and well-preserved liver function. *J Intern Med*. 2002;252(6):537-41.
14. Zein CO, Jorgensen RA, Clarke B, Wenger DE, Keach JC, Angulo P, et al. Alendronate improves bone mineral density in primary biliary cirrhosis: a randomized placebo-controlled trial. *Hepatology*. 2005;42(4):762-71.
15. Longo M, Crosignani A, Battezzati PM, Squarcia Giussani C, Invernizzi P, Zuin M, et al. Hyperlipidaemic state and cardiovascular risk in primary biliary cirrhosis. *Gut*. 2002;51(2):265-9.
16. Jones EA, Bergasa NV. The pathogenesis and treatment of pruritus and fatigue in patients with PBC. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999;11(6):623-31.

## Sommaradress?

Om du vill ta med *Läkartidningen* på semestern, anmäl då detta senast den 8 juni 2010

Tel: 08-790 33 41 Fax: 08-20 21 50 E-post: [pren@lakartidningen.se](mailto:pren@lakartidningen.se)