

## Behandling av primär biliär cirros

# Nu ifrågasätts effekten av ursodeoxycholsyra

**P**rimär biliär cirros (PBC) är en kronisk kolestatisk leversjukdom som drabbar framför allt kvinnor, med en debutålder mellan 30 och 65 år. Prevalensen varierar i olika delar av världen; i Sverige beräknas den till 151/10<sup>6</sup> [1]. PBC karakteriseras av en inflammatorisk destruktion av de små intrahepatiska gallgångarna, vilket leder till kolestas, portal inflammation, progressiv fibros och leversvikt (Figur 1). Sjukdomens etiologi är okänd, men PBC betraktas som en autoimmun sjukdom.

Diagnosen baserar sig på förekomsten av kolestatiska leverprov, stegrat IgM, mitokondrieantikroppar och en typisk leverbiopsi. Den histologiska bilden delas på basis av fibrosgrad in i fyra olika stadier, där patienter i stadium I endast har minimal portal fibros medan stadium IV utgörs av cirros.

### Debutsymtom

De vanligaste debutsymtomen är trötthet och klåda. Ikterus, ascites, encefalopati och varicer är oftast symtom på avancerad sjukdom, men portal hypertension vid PBC kan utvecklas redan innan cirros uppstått på grund av förekomsten av presinusoidal hypertension.

Den kliniska bilden vid PBC kan indelas i fyra patientgrupper [1]: asymtomatiska med normala leverprov [2], asymtomatiska med patologiska leverprov [3], symtomatiska utan leversvikt [4] samt symtomatiska med leversvikt.

Asymtomatiska patienter har oftast en mindre avancerad sjukdom än de symtomatiska patienterna, men mellan

30 och 50 procent av de asymtomatiska patienterna har en avancerad histologi (stadium III–IV). Andelen patienter i de olika grupperna har förändrats under åren; för 25 år sedan var blott 4 procent asymtomatiska, medan upp mot 60 procent är asymtomatiska vid diagnostillfälle idag. Majoriteten av patienterna har ett progressivt förlopp. Av de asymtomatiska patienterna med patologiska leverprov kommer 80 procent att utveckla symtom under de första fem åren, medan vissa patienter kommer att förbli asymtomatiska även efter tolv år [2].

Överlevnaden för de asymtomatiska patienterna är signifikant bättre än för de symtomatiska. Överlevnaden hos de symtomatiska patienterna med respektive utan leversvikt är kraftigt reducerad, med en medianöverlevnad på fem till tio år respektive tre till fem år [3].

Prognosen för den enskilde patienten är svår att predicera, även om faktorer som cirros, högt bilirubin, hepatomegali, ödem och lågt albumin i flera studier har visat sig indikera en dålig prognos.

### Terapi

Eftersom orsaken till PBC är okänd saknas specifik terapi. Då sjukdomen karakteriseras av en fibroinflammatorisk process har dock ett flertal mediciner med såväl immunsuppressiv som antifibrotisk effekt prövats, men antingen har ingen signifikant påverkan på överlevnad påvisats eller så har biverkningarna varit för stora. Alltsedan levertransplantation blev möjlig har PBC varit en vanlig indikation för detta ingrepp, med mycket goda överlevnadsresultat och förbättrad livskvalitet för patienterna.

Utvärdering av terapin vid PBC försvåras av att naturalförloppet är långsamt och det kliniska förloppet högst variabelt. Detta kräver stora patientgrupper, vilket bereder rekryteringsproblem eftersom sjukdomen är

ovanlig. Effekten av terapi bör utvärderas i första hand i relation till dess möjlighet att påverka överlevnad och/eller patientens behov av levertransplantation.

Effekt på markörer som indikerar leversvikt – såsom förekomst av esofagusvaricer, ascites och encefalopati – bör också noteras.

### Effekter av ursodeoxycholsyra

Ursodeoxycholsyra (UDCA) är en tertiär gallsyra med ringa cytotoxisk effekt som normalt utgör mindre än 5 procent av gallsyrapoolen. Den syntetiseras från 7-ketolitocholsyra, som bildas genom oxidation av bakterier från kenodeoxycholsyra. Tillförsel av UDCA leder till att de mer hepatotoxiska gallsyror ersätts av denna mer polära hydrofila gallsyra. UDCA har i djurstudier visat sig öka gallflödet och stabilisera hepatocytmembran. Dessutom har flera immunmodulerande effekter påvisats med UDCA, bl a en reduktion av expressionen av humant leukocytantigen (HLA) på hepatocyterna, minskad cytokinproduktion samt lymfocytaktivering [4].

Genom tillförsel av UDCA ökar lösligheten för kolesterol i gallan, och icke röntgentäta gallstenar kan upplösas. I början av 1980-talet konstaterades att patienter med kronisk hepatit som fick UDCA-behandling för gallsten även

*Medicinsk kommentar är Läkartidningens forum för signerade medicinska ledare. Merparten av dessa är beställda av redaktionen, och vi välkomnar förslag om aktuella frågor som bör tas upp i denna form. Vi vill där även fånga in och belysa aktuella medicinska rön presenterade annorstädes.*

*Finns något i din specialitet att kommentera? Ta kontakt med redaktionen innan du börjar skriva för att undvika dubbelarbete!*

### Författare

ULRIKA BROOMÉ

docent, överläkare, gastrocentrum, Huddinge sjukhus.

E-post: [ulrika.broome@medhs.ki.se](mailto:ulrika.broome@medhs.ki.se)

fick bättre levervärden. UDCA-behandling tolereras väl, men några få patienter får diarrébesvär.

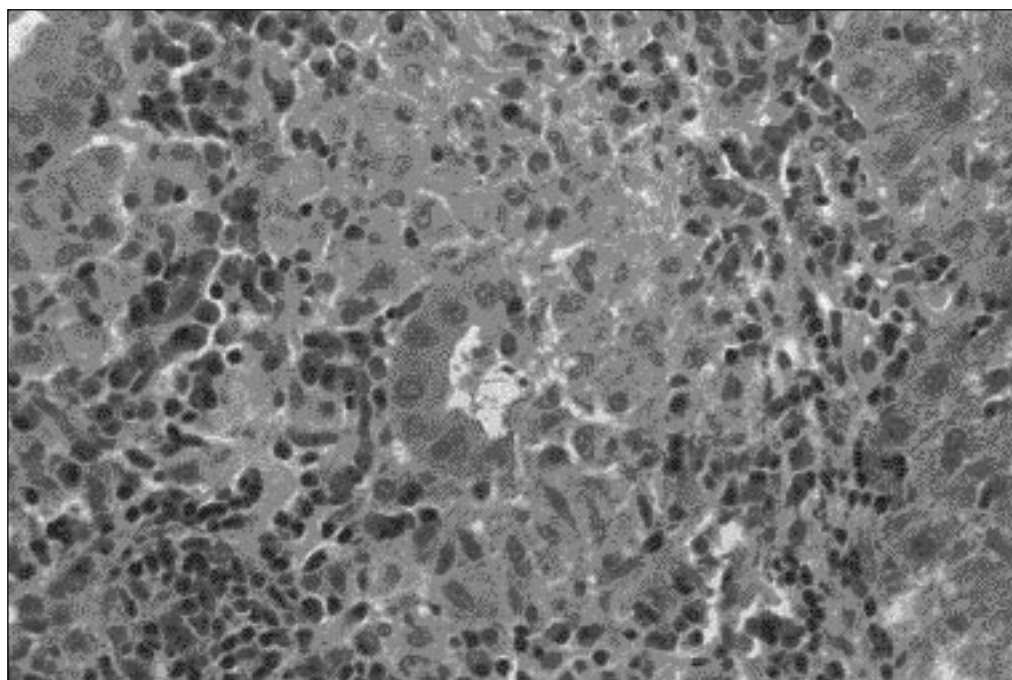
## Flera studier av UDCA-behandling vid PBC

De första UDCA-studierna vid PBC var små, okontrollerade studier som genom att de påvisade effekt på levervärde följdes av flera större randomiserade studier [5-16]. De flesta av dessa har undersökt effekten av UDCA under två år. I flera studier har man därefter låtit de patienter som fick placebo få UDCA-behandling, och uppföljningen har fortsatt [9, 15, 17].

UDCA-dosen har varierat mellan 7 och 15 mg/kg kroppsvikt (oftast 10-15 mg/kg) given en eller två gånger per dygn. I vissa studier har äldre patienter eller patienter med tecken på dekomensation exkluderats. Som slutmätpunkter har, förutom död och behov av levertransplantation, olika variabler använts såsom t ex histologisk progression över stadium II, debut av esofagusvaricer, ascites, encefalopati, fördubbling av bilirubinvärde, ökande trötthet samt klåda [10, 14, 18].

Dessa variationer i studieuppläggning försvårar till viss del jämförelser och sammanställningar studierna emellan. Några studier påvisade effekt på någon av de sekundära slutmätpunkter som valts men ej på överlevnad eller behov av levertransplantation [10, 18]. År 1994 publicerade dock Poupon och medarbetare en fyraårsuppföljning av patienterna från sin första studie, där ett minskat behov av levertransplantation påvisades i den grupp som fått UDCA hela studietiden [9].

Genomslagskraften för UDCA-behandling vid PBC har varit mycket stor; i Sverige registrerades UDCA för PBC-behandling i mitten av 1990-talet. Under 1999 har dock två olika metaanalyser publicerats (en artikel och ett abstrakt) som sammanställt tillgängliga randomiserade, placebokontrollerade studier av UDCA vid PBC [19, 20].



Dessutom har en sammanställning publicerats [21].

## Sammanställning

I Lancet-artikeln sammanställning av elva randomiserade studier ingår 1 272 patienter. I de flesta studierna har hälften av patienterna en avancerad histologi (III-IV). Endast två studier påvisar effekt på klåda [7, 13], men ingen effekt på trötthet noteras. UDCA har signifikant effekt på alkaliska fosfataser och transaminaser i alla studier, och effekt på bilirubin i de studier som inkluderade patienter med stegrat bilirubin. UDCA påverkar varken albumin eller protrombintid, variabler som är associerade med sjukdomsprogress. Histologisk evaluering före och efter behandling var tillgänglig avseende 691 patienter.

I fem studier beskrivs effekt på vissa histologiska variabler, såsom gallgångsproliferation, duktopeni och inflammation, men i sex studier noterades

**Figur 1.** Leverbiopsi från en patient med primär biliär cirros som centralt visar en gallgångscell med destruerat gallgångsepitel och ansamling av inflammatoriska celler.

inte denna effekt. UDCA påverkar inte fibrosutvecklingen.

I åtta studier omfattande totalt 1 114 patienter utvärderas UDCA:s möjlighet att förbättra överlevnad och/eller behov av levertransplantation; någon sådan effekt kunde dock inte påvisas. I de fem studier (715 patienter) som evaluerade risken att utveckla ascites eller varicerblödning såg man ingen effekt [10, 14-16, 18]. Då det har föreslagits att normalisering av bilirubin sex månader efter insatt UDCA-behandling skulle vara en markör för överlevnad utan levertransplantation [22] gjordes även subanalyser av patienter med olika bilirubinvärden; dock fann man inte några signifikanta skillnader i UDCA-effekt.

## Dokumenterad effekt saknas

Slutsatsen av de tre sammanställningarna, som överensstämmer helt, blir att dokumenterad terapeutisk effekt av UDCA vid PBC saknas idag. Kvaliteten på flera av UDCA-studierna vid PBC bedöms dock som låg, och det är viktigt att beakta att resultaten av en metaanalys är beroende av de studier som evaluerats.

Det tycks därför finnas underlag för konklusionen att om UDCA skall rekommenderas routinemässigt vid PBC krävs ytterligare stora studier med lång uppföljningstid.

## Referenser

- Danielsson Å, Boqvist L, Uddenfelt P. Epidemiology of primary biliary cirrhosis in a defined population in Sweden. *Hepatology* 1990; 11: 458-64.
- Metcalf J, Mitchinson H, Palmer J, Jones D, Bassendine M, James O. Natural history of primary biliary cirrhosis. *Lancet* 1996; 348: 1399-402.
- Neuberger J. Primary biliary cirrhosis. *Lancet* 1997; 350: 875-9.
- Neuberger J. Immune effects of ursodeoxycholic acid. In: Berg P, Lohse A, Tiegs G, Wendel A, eds. *Autoimmune liver disease*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1997.
- Poupon R, Chretien Y, Poupon RE, Ballet F, Calmus Y, Darnis F. Is ursodeoxycholic acid an effective treatment for primary biliary cirrhosis? *Lancet* 1987; 1: 834-6.
- Leuschner U, Fischer H, Kurtz W, Guldutuna S, Hubner K, Hellstern A et al. Ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: results of a controlled double-blind trial. *Gastroenterology* 1989; 97: 1268-74.
- Hadziyannis S, Hadziyannis E, Makris A. A randomised controlled trial of ursodeoxycholic acid (UDCA) in primary biliary cirrhosis (PBC). *Hepatology* 1989; 10: 580 A.
- Battezzati PM, Podda M, Bianchi FB, Naccarato R, Orlandi F, Surrenti C et al. Ursodeoxycholic acid for symptomatic primary biliary cirrhosis. Preliminary analysis of a double-blind multicenter trial. Italian Multicenter Group for the Study of UDCA in PBC. *J Hepatol* 1993; 17: 332-8.
- Poupon RE, Poupon R, Balkau B. Ursodiol for the long-term treatment of primary biliary cirrhosis. The UDCA-PBC Study Group. *N Engl J Med* 1994; 330: 1342-7.
- Lindor KD, Dickson ER, Baldus WP, Jorgensen, R, Ludwig J, Murtaugh PA et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1994; 106: 1284-90.
- Heathcote EJ, Cauch-Dudek K, Walker V, Bailey RJ, Blendis LM, Ghent CN et al. The Canadian multicenter double-blind randomized controlled trial of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1994; 19: 1149-56.
- Turner IB, Myszor M, Mitchison HC, Bennett MK, Burt AD, James OF. A two year controlled trial examining the effectiveness of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 1994; 9: 162-8.
- Vuoristo M, Farkkila M, Karvonen AL, Leino R, Lehtola J, Makinen J et al. A placebo-controlled trial of primary biliary cirrhosis treatment with colchicine and ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology* 1995; 108: 1470-8.
- Combes B, Carithers RL Jr, Maddrey WC, Lin D, McDonald MF, Wheeler DE et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1995; 22: 759-66.
- 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: 179-86.
- Parés A, Caballeria L, Rodes J. Long-term effects of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: results of randomised controlled multicentric trial. *J Hepatol*. Under publ.
- Lindor KD, Thorneau TM, Jorgensen RA, Malinchoc M, Dickson ER. Effects of ursodeoxycholic acid on survival in patients with primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1996; 110: 1515-8.
- Poupon RE, Balkau B, Eschwege E, Poupon R. A multicenter, controlled trial of ursodiol for the treatment of primary biliary cirrhosis. UDCA-PBC Study Group. *N Engl J Med* 1991; 324: 1548-54.
- Goulis J, Leandro G, Burroughs A. Randomized controlled trials of ursodeoxycholic acid therapy for primary biliary cirrhosis: a meta-analysis. *Lancet* 1999; 354: 1053-60.
- Gluud C, Christensen E. Ursodeoxycholic acid (UDCA) in primary biliary cirrhosis (PBC) – a Cochrane hepato-biliary systematic review. *J Hepatol* 1999; 30: 83A.
- Anonymous. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. *Drug Ther Bull* 1999; 37: 30-2.
- Bonnand AM, Heathcote EJ, Lindor KD, Poupon RE. Clinical significance of serum bilirubin levels under ursodeoxycholic acid therapy in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1999; 29: 39-43.