

Titel

Primær biliær cholangitis (PBC): Diagnostik, behandling og opfølgning.

Forfattere og korrespondance

Henning Grønæk, Henriette Ytting (tovholder), Lars Bossen, Luise Aamann, Nurcan Aydemir, Rozeta Abazi, Thomas Kendell Lund, Ulrich Rohde.

Henriette Ytting, Uddannelsesansvarlig overlæge, Gastroenheden, Medicinsk sektion, Hvidovre Hospital

Henriette.lambert@regionh.dk

Status

Første udkast:	31.03.2022
Diskuteret på Hindsgavl:	xx.xx xxxx
Korrigeret udkast:	xx.xx xxxx
Endelig guideline:	xx.xx xxxx
Guideline skal revideres senest:	xx.xx xxxx

Afgrænsning af emnet

Denne guideline omhandler diagnostik, behandling og opfølgning af patienter med primær biliær cholangitis (PBC). Målet med den medicinske behandling af PBC er at forebygge udvikling af fibrose og cirrose.

Behandlingen af de hyppigste ledsagesymptomer til PBC vil også blive gennemgået.

Generel behandling af cirrose, hepatocellulært carcinom, opfølgning efter levertransplantation samt forhold vedrørende overlap til autoimmun hepatitis omfattes ikke af denne guideline.

Quick-guide

Diagnosen PBC skal mistænkes hos patienter med vedvarende forhøjet basisk fosfatase, hvor ultralydsskanning (UL) af leveren ikke viser tegn til galdegangsdilatation.

Diagnosen kræver tilstedeværelse af to ud af tre kriterier:

1. Vedvarende forhøjet basisk fosfatase uden anden påviselig årsag.
2. Forhøjet titer af antimitokondrie-antistof (AMA). Alternativt forhøjede PBC-specifikke antinukleære antistoffer ANA Sp100 og Gp210, som bør måles ved negativ AMA.
3. Leverbiopsi med forandringer forenelige med PBC.

Behandling: Ursodeoxycholsyre (UDCA) 13-15 mg/kg kropsvægt gives som en eller to doser, se tabel 1.

Behandlingsrespons følges med halvårlige/årige blodprøver, og målet er basisk fosfatase < 160 U/L efter et års behandling. Opnås dette ikke, henvises patienten til en højtspecialiseret afdeling mhp. supplerende behandling.

Symptombehandling: Patienter med svær hudkløe og/eller fatigue tilbydes kløestillende behandling hhv. hjælp til socioøkonomiske foranstaltninger.

Indledning

Baggrund

Primær biliær cholangitis (PBC - tidligere betegnet primær biliær cirrose) er en kronisk progressiv autoimmun leversygdom. Sygdommen er karakteriseret ved inflammatorisk destruktion og tab af de intrahepatiske galdegange, hvilket fører til kolestase, sekundær fibrosedannelse i leverparenkymet og ultimativt leversvigt (1-3).

Geografisk ses en stor variation i forekomsten af PBC med flest tilfælde i Nordamerika, efterfulgt af Europa og Asien- og Stillehavsområdet (4). I år 2000 var prævalensen i Danmark 11,5 per 100.000 indbyggere, og det årlige antal nydiagnosticerede fra 2000-2009 var 1,14 per 100.000 indbyggere (5). PBC diagnosticeres langt hyppigere hos kvinder end hos mænd med en ratio på omkring 9:1. Patogenesen er fortsat ukendt, men miljømæssige, immunologiske og genetiske faktorer spiller alle en rolle (6). Mere end halvdelen af patienterne udvikler træthed eller hudkløe, der kan nedsætte livskvaliteten betydeligt (7).

Patienter, som på diagnosetidspunktet er symptomfrie og kun har periportal fibrose, har samme overlevelse som baggrundsbefolkningen. Dårligere prognose ses hos patienter med svær fibrose eller cirrose på diagnosetidspunktet (8), og hos patienter, der ikke opnår tilstrækkeligt biokemisk respons på standardbehandlingen med UDCA (9, 10). UDCA bremser udviklingen af fibrose og cirrose, men på trods af behandling med UDCA vil henholdsvis 4%, 12% og 59% af PBC patienter med Ludwigs stadium 1, 2 og 3 fibrose (11) udvikle levercirrose i løbet af 5 år (12). AMA har ikke betydning for prognosen og bruges udelukkende diagnostisk (13, 14).

En del af patienterne vil udvikle anden autoimmun komorbiditet, hyppigst ses Sjögrens syndrom, SLE, rheumatoid arthritis, autoimmun hepatitis og thyreoideasygdom (15, 16).

Evidensniveau for kliniske rekommandationer

Vurdering af evidensniveau (EN, 1 – 5) og rekommandationsgrad (RG, A-D) i henhold til Centre for Evidence Based Medicine, University of Oxford ([link](#)).

Diagnostik	Evidensniveau	Anbefaling
Kolestatisk mønster i leverbiokemi og forhøjet AMA-titer eller alternativt PBC-specifikt ANA (Sp100 og Gp210) er diagnostisk for PBC.	IA	A
Billeddiagnostik med UL af leveren (eller i tvivlstilfælde MRCP/ERCP/EUS) bør foretages for at udelukke anden årsag til kolestase.	-	D
Leverbiopsi foretages mhp. diagnostik ved negative autoimmune markører, og billeddiagnostik, som viser normale galdegange.	IB	A
Tillige anbefales leverbiopsi ved PBC med mistanke om overlapssyndrom med AIH eller samtidig NAFLD	III	A
Behandling		
UCDA (13-15 mg/kg) anbefales som første valg til behandling af PBC, og fortsættes livslangt, hvis tolereret.	IB	A
Fibrater bør overvejes/tilbydes til patienter med utilstrækkelig effekt af UDCA, aktuelt henvises disse patienter til en højtspecialiseret afdeling i hht. Specialeplanen	IB	A
Obeticholsyre kan kun tilbydes i protokolleret regi som add-on ved manglende biokemisk respons på UCDA som monoterapi eller ved UDCA-intolerance.	IB	D
Henvisning til vurdering mhp. levertransplantation bør tilbydes ved PBC-cirroze med komplikationer, bilirubinstigning > 50 µmol/L eller intraktabel hudkløe.	IIB	C
Opfølgning		
Behandlingsresponsen vurderes 6 måneder efter opstart af UCDA-behandling ved brug af Paris-II-kriterier.	IIB	B
Sygdomsprogression vurderes primært ved halvårlige/årige blodprøver, årlig fibroscanning samt eventuelt scoringssystemet UK-PBC, som estimerer risikoen for leversvigt.	-	D
PBC-cirroze følges med halvårlige opfølgninger inkl. HCC-screening.	-	D

Ledsagesymptomer		
Alle PBC-patienter bør udspørges om symptomer på pruritus, fatigue, øjen- og mundtørhed.	-	D
Ved hudkløe er cholestyramin 4 g x 2-4 dagligt førstevalgsbehandling, Rifampicin 150 mg x 1-2 daglig andet valg.	IIIA	B
Ved svær, intractabel fatigue er der ofte brug for socialøkonomiske foranstaltninger.	-	D
Ved beskeden dyslipidæmi og uden tilstedeværelsen af andre risikofaktorer for kardiovaskulær sygdom, anbefales ikke brug af lipidsænkende behandling.	IIB	B

Litteratur søgningsmetode

På PubMed er søgt på kombinationer af termerne

"primary biliary cholangitis, diagnosis, symptoms, pruritus, fatigue, liver biopsy, treatment, ursodeoxycholic acid, obeticholic acid, bezafibrate, phenofibrate, fibrate, prognosis, liver transplantation".

Herudover er EASL guideline for PBC, Journal of Hepatology 2017, gennemgået som forlæg. Seneste søgedato: 26.02.2022

Emneopdelt gennemgang

Problemstilling 1

Hvordan stilles diagnosen PBC?

De diagnostiske kriterier (1, 2):

To ud af tre følgende kriterier skal være opfyldt:

1. Vedvarende forhøjet basisk fosfatase (som udtryk for galdestase) uden anden påviselig årsag.
2. Forhøjet titer af AMA. Alternativt forhøjede PBC-specifikke ANA Sp100 og Gp210), som bør måles ved negativ AMA.).
3. Leverbiopsi med forandringer forenelige med PBC.

Kliniske tegn:

De hyppigste symptomer er træthed og hudkløe. Ved svær, fremskreden sygdom ses ikterus og cirrose-stigmata.

Leverbiokemi:

Der ses typisk forhøjet basisk fosfatase, og ALAT er oftest let forhøjet. Ved senstadiet af PBC ses også hyperbilirubinæmi, som udtryk for tab af galdegange.

Auto-antistoffer:

Autoantistofferne er diagnostiske, og mere end 90% af patienter med PBC har positiv AMA, som er specifik for PBC ved forhøjet basisk fosfatase (17, 18). AMA er positiv ved titer 1:40 (19). PBC-specifik ANA (Sp100/Gp210) er tilstede hos 30% af patienterne (20). ANA (Sp100/Gp210) bør måles ved negativ AMA og fortsat mistanke om PBC. Kun 1 ud af 6 patienter med positiv AMA, men normal basisk fosfatase udvikler PBC indenfor 5 år (21).

Immunglobuliner:

Ofte ses forhøjet immunglobulin M (IgM), men normal IgM udelukker ikke diagnosen.

Billeddiagnostik:

Ved kolestatisk biokemi bør den primære udredning inkludere UL af lever og galdegange for at udelukke galdegangsdilatation, men det er ikke et diagnostisk krav. Ved negative autoimmune markører for PBC bør man foretage MRCP mhp. at udelukke anden kolestatisk sygdom. Vigtigste differentialdiagnoser fremgår af tabel 2.

Histopatologi:

Diagnosen kan stilles alene på de biokemiske fund, så leverbiopsi har kun plads i diagnostikken ved negative autoimmune markører eller mistanke om overlapssyndrom med autoimmun hepatitis eller NAFLD (22). Leverbiopsi kan dog bruges til at vurdere fibrorestadiet, som har prognostisk betydning.

Sygdomsgraden deles op i 4 forskellige stadier efter Ludwig (11):

Stadium 1: Portal inflammation og lette duktale læsioner.

Stadium 2: Fokal grænseflade hepatitis og galdegangsproliferation.

Stadium 3: Fibrose med septadannelse mellem de portale triader (Bridging fibrosis)

Stadium 4: Cirrose med duktopeni.

Overlapssyndrom:

Overlapssyndrom med autoimmun hepatitis skal overvejes ved ALAT-forhøjelse x 2-3 og positiv glatmuskelcelle-antistof samt IgG-forhøjelse. Leverbiopsi anbefales ved mistanke om overlapssyndrom. De europæiske guidelines foreslår højere grænser for ALAT, hhv. IgG-forhøjelse, men anfører samtidig, at man med den strategi formentlig kommer til at overse behandlingskrævende overlap.

Kliniske rekommandationer 1

- Diagnosen PBC bør overvejes ved forhøjet basisk fosfatase uden anden påvist årsag. Ved samtidig forhøjet AMA er diagnosen sikret.
- Ved negativ AMA, måles de PBC-specifikke ANA-antistoffer Gp210 hhv. Sp100, og ved forhøjet titer af et af disse er PBC-diagnosen sikret.
- Ved negativ serologi og fortsat mistanke om PBC foretages leverbiopsi.
- Leverbiopsi er også indiceret ved mistanke om samtidig autoimmun hepatitis, steatose eller anden leversygdom uafhængigt af antistofstatus.

Problemstilling 2

Medicinsk behandling af PBC har til mål at forebygge udviklingen af fibrose/cirrose.

Ursodeoxycholsyre er standardbehandling ved PBC. Patienter, der ikke responderer tilfredsstillende på UDCA efter 6-12 måneder, kan tilbydes behandling med andre præparater, se nedenfor. Ved manglende respons ses vedvarende basisk fosfatase >160 U/L trods UDCA-behandling.

Ursodeoxycholsyre

Ursodeoxycholsyre er en sekundær hydrofil galdesyre, som har antikolestatisk effekt ved at stimulere galdeflow, reducere galdemængden og den toksiske effekt af skadelige galdesyre (23). Behandling med UDCA bremser udvikling af fibrose og cirrose (3, 12, 24) og øger transplantationsfri-overlevelse hos patienter med middel eller svær leversygdom (25). UDCA er første valg til behandling af PBC, og der anbefales livslang behandling, så snart PBC-diagnosen er stillet. Den anbefalede dosis er 13-15 mg/kg dagligt (26), og behandlingen tolereres som regel godt med minimale bivirkninger (diarre, flatulens og vægtøgning er

rapporteret). UDCA dosis på 750 mg kan indtages på én gang, doser herover anbefales fordelt på to eller flere doser (27), se tabel 1.

Fibrater

Fibrater, peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) agonister, har en anti-kolestatisk effekt bl.a. via nedregulering af galdehyresyntesen (28). Kombinationsbehandling med UCDA + fibrater hos PBC-patienter med utilstrækkeligt respons på UDCA-behandling sænker niveauet af basisk fosfatase signifikant og oftest til normale værdier. Men der er endnu ikke langtidsopfølgning, som giver evidens vedrørende eventuel forebyggelse af dekomensation eller transplantationsfri overlevelse (29). Flere kohortestudier med PBC-patienter, der har modtaget UDCA-behandling i over 12 måneder, har vist, at bedømt ud fra UK-PBC samt GLOBE scoren medfører fibratbehandling en signifikant øget transplantationsfri overlevelse. Ligeledes er en reduktion af fibrosegraden beskrevet hos 48% af PBC-patienterne i UCDA + fibrat-behandling. Andelen med cirrose reduceredes fra 19 til 3 % hos 31 patienter efter 5 år ved tillæg af fibratbehandling (10, 30, 31) (32). Fibrater anvendes endnu ikke rutinemæssigt i Danmark til behandling af PBC, men anbefales tilbudt til PBC-patienter, som ikke responderer tilfredsstillende indenfor 6-12 måneder på UCDA alene. Aktuelt bør disse patienter iht. Specialeplanen henvises til en højtspecialiseret afdeling.

Obeticholsyre

Obeticholsyre (OCA) er en semi-syntetisk galdehyre-analog med høj affinitet for den nukleære farnesoid X receptor (FXR). FXR findes især i tarm og lever (33) og stimulerer syntese, sekretion, absorption og transport af galdehyrer. Randomiserede fase 2 og 3 studier har vist signifikant reduktion af basisk fosfatase ved OCA som add-on til UCDA overfor UCDA alene (34, 35).

DSGH anbefaler aktuelt ikke anvendelse af OCA udenfor protokollerede studier, da der endnu ikke foreligger sikker evidens på forebyggelse af fibrosedannelse eller hårde endpoints (36). OCA er kontraindiceret ved dekomenseret levercirrose.

Budesonid

Budenosid er et syntetisk kortikosteroid med høj "first-pass" metabolisme i leveren og dermed færre systemiske bivirkninger sammenlignet med prednisolon. Budenosid kan have uforudsigelige og alvorlige bivirkninger hos patienter med cirrose grundet den manglende "first-pass" metabolisme.

Der er endnu ikke overbevisende evidens for, at budesonid har gavnlige effekt som add-on behandling hos patienter med PBC (37).

Behandling af pruritus:

Hudkløe er et hyppigt (20-70 %) forekommende symptom hos PBC-patienter, og medvirker væsentligt til den træthed og nedsatte livskvalitet, som op mod halvdelen af patienter oplever (38). Hudkløen er uafhængig af sygdomsstadium og leverbiokemi. Førstevalgsbehandling er en syrebindende anionbytter, colestyramin. Colestyramin skal tages forskudt fra anden peroral behandling, og der ses sjældent yderligere effekt ved doser over 4 gram × 4 dagligt. Ved behandlingssvigt er rifampicin andet valg (startdosis 150 mg x 2, maksimum 600 mg dagligt) (39). Rifampicin påvirker K-vitamin-metabolismen, hvorfor INR-stigning kan ses, særligt hos ikteriske patienter. Øvrige bivirkninger inkluderer hæmolyse og toksisk leverpåvirkning, begge ses sjældent. Rifampicin kan medføre rødfarvning af urin- og tårevæske, hvilket er vigtigt at informere om, herunder potentiel rødfarvning af kontaktlinser. Som tredjevalgsbehandling kan UV-lys forsøges, foruden naloxone (40), gabapentin, sertralin (41, 42) eller leverdialyse (MARS (43)). Ultimativt bør levertransplantation overvejes, hvorved hudkløen forsvinder (44).

Levertransplantation

Som ved andre kroniske leversygdomme, bør levertransplantation overvejes ved cirrose med komplikationer som ascites, blødende varicer og/eller hepatisk encephalopati. Stigende bilirubin er ved PBC et alvorligt tegn, og allerede ved bilirubin stigning til 34 µmol/L er den gennemsnitlige forventede restlevetid reduceret til 49 måneder (45). Ved yderligere bilirubin stigning til > 50 µmol/L anbefales henvisning til center som varetager transplantationsudredning (Rigshospitalet, Aarhus Universitetshospital eller Odense Universitetshospital). Herudover kan kronisk, intractabel hudkløe hos PBC-patienter være indikation for levertransplantation. Hvad angår svær, socialt invaliderende PBC-fatigue, persisterer denne desværre ofte efter levertransplantation, hvorfor dette symptom IKKE udgør indikation for transplantation. Er trætheden først blevet udtalt efter udviklingen af cirrose ("cirrose-træthed"), kan transplantationsvurdering overvejes.

Kliniske rekommandationer 2

- UCDA (13-15 mg/kg) anbefales som første valg til behandling af PBC, og det fortsættes livslangt, hvis tolereret.
- Fibrater bør overvejes/tilbydes til patienter med utilstrækkelig effekt af UDCA, aktuelt henvises disse patienter til en højtspecialiseret afdeling i hht. Specialeplanen.
- Obeticholsyre tilbydes alene i protokolleret regi som add-on ved manglende biokemisk respons på UCDA monoterapi eller ved UDCA-intolerance.
- Hudkløe, som giver nedsat livskvalitet, behandles med cholestyramin eller rifampicin.
- Henvisning til vurdering mhp. levertransplantation bør tilbydes ved PBC-cirrose med komplikationer, bilirubinstigning til > 50 µmol/L eller intraktabel hudkløe.

Problemstilling 3

Opfølgning af patienter med PBC

Ambulant opfølgning har især til formål at sikre et tilstrækkeligt behandlingsrespons, opspore evt. udvikling af cirrose, samt behandle ledsagesymptomer og komplikationer. Sidstnævnte behandles under problemstilling 4.

Behandlingsrespons – Paris-II-kriterier og kontrol efter opstart af behandling

Effekten af UDCA vurderes traditionelt efter et års behandling, men der er international konsensus om, at vurderingen kan finde sted efter allerede seks måneder. Det anbefales, at man her kontrollerer væsketal og levertal (inkl. INR og albumin).

Behandlingsresponsen er tilfredsstillende, når Paris-II-kriterierne er opfyldt:

- Basisk fosfatase under 160 U/l og
- Bilirubin under 25 µmol/l.

Hvis UDCA tolereres og har givet et tilfredsstillende respons, fortsættes der hos ikke-cirrotiske patienter med årlige biokemikontroller. Hvis forløbet har været stabilt og ukompliceret i 2-3 år, fortsættes med årlig biokemisk

kontrol og eventuelt kun fremmøde hvert 2. år. Hyppigheden af kontroller beror dog altid på en individuel vurdering og afhænger af patientens symptomer. Kontrol af AMA eller IgM er ikke indiceret.

Ved et utilfredsstillende behandlingsrespons anbefales henvisning til en højt specialiseret afdeling med henblik på evt. tillægsbehandling med fibrat (se flowchart sidst i guideline).

Sværhedsgrad og prognose

På diagnosetidspunktet anvendes blodprøver, fibroskanning og eventuelt leverbiopsi til at vurdere sværhedsgraden af PBC. Patienter med et tidligt PBC-stadium (ingen eller let fibrose), og som responderer på behandlingen, har samme overlevelse som baggrundsbefolkningen (46). Blandt risikofaktorerne for et dårligt behandlingsrespons kan nævnes: alder under 45 år, forhøjet basisk fosfatase, hyperbilirubinæmi på diagnosetidspunktet og et avanceret PBC-stadium (svær fibrose/cirroze) (47).

Efter vurdering af behandlingsresponsen kan evt. sygdomsprogression monitoreres ved årlig fibroskanning, blodprøver samt eventuelt scoringssystemer som UK-PBC: <http://www.uk-pbc.com/resources/tools/riskcalculator/>, som estimerer risikoen for levertransplantation eller lever-relateret død henholdsvis 5, 10 og 15 år efter diagnosen ud fra bilirubin, ALAT og basisk fosfatase målt efter 12 måneders behandling med UDCA samt albumin og trombocytter på diagnosetidspunktet (10). Ved fibroskanning er en årlig stigning på mere end 2,1 kPa associeret med en 8,4 gange større langtidsrisiko for dekomensation, levertransplantation og død (48).

Cirroze og hepatocellulært carcinom (HCC)

Ved fibroskanning er grænseværdien for cirrose hos PBC-patienter 16,9 kPa (48). Ved mistanke om udvikling af cirrose suppleres undersøgelserne med ultralydsskanning af leveren og eventuelt leverbiopsi mhp. diagnostik.

Patienter med PBC har en øget risiko for udvikling af HCC. I et observationelt multicenterstudie var incidensen 3,4 tilfælde per 1.000 patientår (49). Der var association til mandligt køn, forhøjet ASAT, trombocytopeni, fremskreden sygdom herunder dekomenseret leversygdom. I en meta-analyse fra 2021 med data fra 22.615 patienter (29 PBC-studier) fandt man en incidensrate for HCC på 4,7 per 1000 patient-år, og i undergruppen af patienter med cirrose en incidensrate på 15,7 per 1000 patientår (50)

Der anbefales, at patienter med PBC og cirrose tilbydes halvårlig ultralydsskanning som HCC-surveillance samt i øvrigt opfølgning som vanligt ved levercirrose (1).

Kliniske rekommandationer 3

- Behandlingsresponsen vurderes seks måneder efter opstart af UCDA-behandling ved brug af Paris-II-kriterier.
- Sygdomsprogression vurderes primært ved fibroskanning og blodprøver samt eventuelt scoringssystemet UK-PBC risk score.
- PBC-patienter med cirrose følges med halvårlige opfølgninger inkl. HCC-surveillance.

Problemstilling 4

Ledsagesymptomer, komplikationer og autoimmun komorbiditet ved PBC

Alle PBC-patienter bør vurderes mhp. forekomst af ledsagesymptomer. Evt. ekstrahepatisk autoimmun komorbiditet (navnlig Sjøgrens sygdom og thyreoideasygdom) samt sjældnere tilfælde med overlap til autoimmun hepatitis identificeres. Sidstnævnte patienter henvises til højtspecialiseret afdeling grundet alvorligere prognose og et mere komplekst behandlingsregime. Sværhedsgraden af ledsagesymptomerne korrelerer ikke med sygdomsstadiet og forbedres ikke af UDCA (1).

Fatigue

Erfaringsmæssigt er det mest betydende problem fatigue. Ca. 50 % af patienterne rammes af PBC-relateret træthed, heraf 20 % i svær grad. Trætheden kan være invaliderende og vanskeliggør opretholdelsen af et normalt arbejdsliv samt social aktivitet. Der bør altid screenes for andre potentielle årsager end PBC *per se*, herunder for anæmi, D-vitamin-mangel og thyreoideasygdom. Ikke så sjældent er der behov for at hjælpe patienten med ansøgning om f.eks. fleksjob eller førtidspensionering (51).

Der findes aktuelt ingen behandling for fatigue ved PBC. Trætheden vil ofte persistere efter levertransplantation (52).

Hyperkolesterolemie

Hyperkolesterolemia ses hos cirka 80 % af patienter med PBC, men flere retrospektive studier har ikke vist en øget risiko for kardiovaskulære sygdomme (1, 2, 53-55). Ved PBC og metabolisk syndrom kan behandling med kolesterolsænkende medicin overvejes (2).

Osteoporose

Ligesom ved anden kolestatisk leversygdom er der ved PBC en øget risiko for osteoporose. Risikoen er rapporteret op til fire gange forøget sammenlignet med køns- og aldersmatchede individer (56, 57).

DEXA-skanning foretages på diagnosetidspunktet. Behandling af nedsat knogletæthed afviger ikke fra andre patientgrupper (ref. Dansk Endokrinologisk Selskab: <https://endocrinology.dk/nbv/calcium-og-knoglemetabolisme/>).

Sjøgrens syndrom

Sicca-syndrom (tørhedssyndrom) med f.eks. tørre øjne og mundtørhed er almindeligt forekommende ved PBC. Andre symptomer kan være dysfagi og vaginal tørhed. Øjendråber, mundgele og lokal østrogenbehandling kan afhjælpe symptomer. Ved mistanke om Sjögren syndrom henvises til reumatologisk udredning (58).

Øvrig autoimmun komorbiditet

Ud over Sjögrens syndrom er der ved PBC også en øget forekomst af andre autoimmune sygdomme, blandt andet thyreoideasygdom, reumatoid arthritis, cøliaki, sklerodermi, Raynauds syndrom m.fl. (59).

Kliniske rekommandationer 4

- Alle PBC-patienter bør spørges om symptomer vedrørende pruritus, fatigue, øjen- og mundtørhed.
- Ved svær, intractabel fatigue kan der være behov for socialøkonomiske foranstaltninger herunder reduceret arbejdstid og evt. førtidspension.
- Ved kun beskeden dyslipidæmi og uden tilstedeværelsen af andre risikofaktorer for kardiovaskulær sygdom, anbefales ikke brug af lipidsænkende behandling.
- PBC øger risikoen for osteoporose, hvorfor patienterne efter diagnose bør tilbydes knoglemineralscanning, og herefter opfølgning i hht. retningslinjerne fra Dansk Endokrinologisk selskab.

Litteratur søgning og referencer

Referencer

1. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol* 2017;67:145-172.
2. Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, Levy C, Mayo M. Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2019;69:394-419.
3. Lleo A, Wang GQ, Gershwin ME, Hirschfield GM. Primary biliary cholangitis. *Lancet* 2020;396:1915-1926.
4. Lv T, Chen S, Li M, Zhang D, Kong Y, Jia J. Regional variation and temporal trend of primary biliary cholangitis epidemiology: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2021;36:1423-1434.
5. Lleo A, Jepsen P, Morengi E, Carbone M, Moroni L, Battezzati PM, Podda M, et al. Evolving Trends in Female to Male Incidence and Male Mortality of Primary Biliary Cholangitis. *Sci Rep* 2016;6:25906.
6. Gulamhusein AF, Hirschfield GM. Primary biliary cholangitis: pathogenesis and therapeutic opportunities. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020;17:93-110.
7. Mells GF, Pells G, Newton JL, Bathgate AJ, Burroughs AK, Heneghan MA, Neuberger JM, et al. Impact of primary biliary cirrhosis on perceived quality of life: the UK-PBC national study. *Hepatology* 2013;58:273-283.
8. Roll J, Boyer JL, Barry D, Klatskin G. The prognostic importance of clinical and histologic features in asymptomatic and symptomatic primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 1983;308:1-7.
9. Lammert C, Juran BD, Schlicht E, Chan LL, Atkinson EJ, de Andrade M, Lazaridis KN. Biochemical response to ursodeoxycholic acid predicts survival in a North American cohort of primary biliary cirrhosis patients. *J Gastroenterol* 2014;49:1414-1420.
10. Carbone M, Sharp SJ, Flack S, Paximadas D, Spiess K, Adgey C, Griffiths L, et al. The UK-PBC risk scores: Derivation and validation of a scoring system for long-term prediction of end-stage liver disease in primary biliary cholangitis. *Hepatology* 2016;63:930-950.
11. Ludwig J, Dickson ER, McDonald GS. Staging of chronic nonsuppurative destructive cholangitis (syndrome of primary biliary cirrhosis). *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* 1978;379:103-112.
12. Corpechot C, Carrat F, Poupon R, Poupon RE. Primary biliary cirrhosis: incidence and predictive factors of cirrhosis development in ursodiol-treated patients. *Gastroenterology* 2002;122:652-658.
13. Van Norstrand MD, Malinchoc M, Lindor KD, Therneau TM, Gershwin ME, Leung PS, Dickson ER, et al. Quantitative measurement of autoantibodies to recombinant mitochondrial antigens in patients with primary biliary cirrhosis: relationship of levels of autoantibodies to disease progression. *Hepatology* 1997;25:6-11.
14. Invernizzi P, Crosignani A, Battezzati PM, Covini G, De Valle G, Larghi A, Zuin M, et al. Comparison of the clinical features and clinical course of antimitochondrial antibody-positive and -negative primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1997;25:1090-1095.
15. Arbour L, Rupps R, Field L, Ross P, Erikson A, Henderson H, Hill W, et al. Characteristics of primary biliary cirrhosis in British Columbia's First Nations population. *Can J Gastroenterol* 2005;19:305-310.
16. Liu Y, Han K, Liu C, Duan F, Cheng J, Yang S. Clinical Characteristics and Prognosis of Concomitant Primary Biliary Cholangitis and Autoimmune Diseases: A Retrospective Study. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2021;2021:5557814.
17. Murillo Perez CF, Goet JC, Lammers WJ, Gulamhusein A, van Buuren HR, Ponsioen CY, Carbone M, et al. Milder disease stage in patients with primary biliary cholangitis over a 44-year period: A changing natural history. *Hepatology* 2018;67:1920-1930.
18. Vergani D, Alvarez F, Bianchi FB, Cancado EL, Mackay IR, Manns MP, Nishioka M, et al. Liver autoimmune serology: a consensus statement from the committee for autoimmune serology of the International Autoimmune Hepatitis Group. *J Hepatol* 2004;41:677-683.
19. Invernizzi P, Lleo A, Podda M. Interpreting serological tests in diagnosing autoimmune liver diseases. *Semin Liver Dis* 2007;27:161-172.

20. Hu SL, Zhao FR, Hu Q, Chen WX. Meta-analysis assessment of GP210 and SP100 for the diagnosis of primary biliary cirrhosis. *PLoS One* 2014;9:e101916.
21. Dahlqvist G, Gaouar F, Carrat F, Meurisse S, Chazouilleres O, Poupon R, Johanet C, et al. Large-scale characterization study of patients with antimitochondrial antibodies but nonestablished primary biliary cholangitis. *Hepatology* 2017;65:152-163.
22. Zein CO, Angulo P, Lindor KD. When is liver biopsy needed in the diagnosis of primary biliary cirrhosis? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003;1:89-95.
23. Paumgartner G, Beuers U. Ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease: mechanisms of action and therapeutic use revisited. *Hepatology* 2002;36:525-531.
24. Corpechot C, Carrat F, Bonnand AM, Poupon RE, Poupon R. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on liver fibrosis progression in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2000;32:1196-1199.
25. Poupon RE, Lindor KD, Cauch-Dudek K, Dickson ER, Poupon R, Heathcote EJ. Combined analysis of randomized controlled trials of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1997;113:884-890.
26. Angulo P, Dickson ER, Therneau TM, Jorgensen RA, Smith C, DeSotel CK, Lange SM, et al. Comparison of three doses of ursodeoxycholic acid in the treatment of primary biliary cirrhosis: a randomized trial. *J Hepatol* 1999;30:830-835.
27. van de Meeberg PC, Wolfhagen FH, Van Berge-Henegouwen GP, Salemans JM, Tangerman A, van Buuren HR, van Hattum J, et al. Single or multiple dose ursodeoxycholic acid for cholestatic liver disease: biliary enrichment and biochemical response. *J Hepatol* 1996;25:887-894.
28. Ghonem NS, Assis DN, Boyer JL. Fibrates and cholestasis. *Hepatology* 2015;62:635-643.
29. Corpechot C, Chazouilleres O, Rousseau A, Le Gruyer A, Habersetzer F, Mathurin P, Gorla O, et al. A Placebo-Controlled Trial of Bezafibrate in Primary Biliary Cholangitis. *N Engl J Med* 2018;378:2171-2181.
30. Honda A, Tanaka A, Kaneko T, Komori A, Abe M, Inao M, Namisaki T, et al. Bezafibrate Improves GLOBE and UK-PBC Scores and Long-Term Outcomes in Patients With Primary Biliary Cholangitis. *Hepatology* 2019;70:2035-2046.
31. Lammers WJ, Hirschfield GM, Corpechot C, Nevens F, Lindor KD, Janssen HL, Floreani A, et al. Development and Validation of a Scoring System to Predict Outcomes of Patients With Primary Biliary Cirrhosis Receiving Ursodeoxycholic Acid Therapy. *Gastroenterology* 2015;149:1804-1812 e1804.
32. Takano K, Saeki C, Oikawa T, Hidaka A, Mizuno Y, Ishida J, Takakura K, et al. IgM response is a prognostic biomarker of primary biliary cholangitis treated with ursodeoxycholic acid and bezafibrate. *J Gastroenterol Hepatol* 2020;35:663-672.
33. Lefebvre P, Cariou B, Lien F, Kuipers F, Staels B. Role of bile acids and bile acid receptors in metabolic regulation. *Physiol Rev* 2009;89:147-191.
34. Hirschfield GM, Mason A, Luketic V, Lindor K, Gordon SC, Mayo M, Kowdley KV, et al. Efficacy of obeticholic acid in patients with primary biliary cirrhosis and inadequate response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology* 2015;148:751-761 e758.
35. Nevens F, Andreone P, Mazzella G, Strasser SI, Bowlus C, Invernizzi P, Drenth JP, et al. A Placebo-Controlled Trial of Obeticholic Acid in Primary Biliary Cholangitis. *N Engl J Med* 2016;375:631-643.
36. Bossen L, Ytting H, Jepsen P, Hamberg O, Ott P, Gronbaek H. [New name and new treatments for primary biliary cholangitis]. *Ugeskr Laeger* 2018;180.
37. Hirschfield GM, Beuers U, Kupcinskas L, Ott P, Bergquist A, Farkkila M, Manns MP, et al. A placebo-controlled randomised trial of budesonide for PBC following an insufficient response to UDCA. *J Hepatol* 2021;74:321-329.
38. Hirschfield GM, Dyson JK, Alexander GJM, Chapman MH, Collier J, Hubscher S, Patanwala I, et al. The British Society of Gastroenterology/UK-PBC primary biliary cholangitis treatment and management guidelines. *Gut* 2018;67:1568-1594.
39. Khurana S, Singh P. Rifampin is safe for treatment of pruritus due to chronic cholestasis: a meta-analysis of prospective randomized-controlled trials. *Liver Int* 2006;26:943-948.
40. Tandon P, Rowe BH, Vandermeer B, Bain VG. The efficacy and safety of bile Acid binding agents, opioid antagonists, or rifampin in the treatment of cholestasis-associated pruritus. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1528-1536.
41. Mayo MJ, Handem I, Saldana S, Jacobe H, Getachew Y, Rush AJ. Sertraline as a first-line treatment for cholestatic pruritus. *Hepatology* 2007;45:666-674.
42. Bergasa NV, McGee M, Ginsburg IH, Engler D. Gabapentin in patients with the pruritus of cholestasis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology* 2006;44:1317-1323.
43. Leckie P, Tritto G, Mookerjee R, Davies N, Jones D, Jalan R. 'Out-patient' albumin dialysis for cholestatic patients with intractable pruritus. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:696-704.

44. Gross CR, Malinchoc M, Kim WR, Evans RW, Wiesner RH, Petz JL, Crippin JS, et al. Quality of life before and after liver transplantation for cholestatic liver disease. *Hepatology* 1999;29:356-364.
45. Shapiro JM, Smith H, Schaffner F. Serum bilirubin: a prognostic factor in primary biliary cirrhosis. *Gut* 1979;20:137-140.
46. Poupon RE, Lindor KD, Parés A, Chazouillères O, Poupon R, Heathcote EJ. Combined analysis of the effect of treatment with ursodeoxycholic acid on histologic progression in primary biliary cirrhosis. *Journal of Hepatology* 2003;39:12-16.
47. Carbone M, Nardi A, Flack S, Carpino G, Varvaropoulou N, Gavrila C, Spicer A, et al. Pretreatment prediction of response to ursodeoxycholic acid in primary biliary cholangitis: development and validation of the UDCA Response Score. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* 2018;3:626-634.
48. Corpechot C, Carrat F, Poujol-Robert A, Gaouar F, Wendum D, Chazouillères O, Poupon R. Noninvasive elastography-based assessment of liver fibrosis progression and prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2012;56:198-208.
49. Trivedi PJ, Lammers WJ, van Buuren HR, Pares A, Floreani A, Janssen HL, Invernizzi P, et al. Stratification of hepatocellular carcinoma risk in primary biliary cirrhosis: a multicentre international study. *Gut* 2016;65:321-329.
50. Natarajan Y, Tansel A, Patel P, Emologu K, Shukla R, Qureshi Z, El-Serag HB, et al. Incidence of Hepatocellular Carcinoma in Primary Biliary Cholangitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci* 2021;66:2439-2451.
51. Al-Harthy N, Kumagi T, Coltescu C, Hirschfield GM. The specificity of fatigue in primary biliary cirrhosis: evaluation of a large clinic practice. *Hepatology* 2010;52:562-570.
52. Carbone M, Bufton S, Monaco A, Griffiths L, Jones DE, Neuberger JM. The effect of liver transplantation on fatigue in patients with primary biliary cirrhosis: a prospective study. *J Hepatol* 2013;59:490-494.
53. Longo M, Crosignani A, Battezzati PM, Squarcia Giussani C, Invernizzi P, Zuin M, Podda M. Hyperlipidaemic state and cardiovascular risk in primary biliary cirrhosis. *Gut* 2002;51:265-269.
54. Allocca M, Crosignani A, Gritti A, Ghilardi G, Gobatti D, Caruso D, Zuin M, et al. Hypercholesterolaemia is not associated with early atherosclerotic lesions in primary biliary cirrhosis. *Gut* 2006;55:1795-1800.
55. Ritzel U, Leonhardt U, Nather M, Schafer G, Armstrong VW, Ramadori G. Simvastatin in primary biliary cirrhosis: effects on serum lipids and distinct disease markers. *J Hepatol* 2002;36:454-458.
56. Guanabens N, Pares A, Ros I, Caballeria L, Pons F, Vidal S, Monegal A, et al. Severity of cholestasis and advanced histological stage but not menopausal status are the major risk factors for osteoporosis in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2005;42:573-577.
57. Guanabens N, Cerda D, Monegal A, Pons F, Caballeria L, Peris P, Pares A. Low bone mass and severity of cholestasis affect fracture risk in patients with primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 2010;138:2348-2356.
58. Kruszka P, O'Brian RJ. Diagnosis and management of Sjogren syndrome. *Am Fam Physician* 2009;79:465-470.
59. Floreani A, Franceschet I, Cazzagon N, Spinazze A, Buja A, Furlan P, Baldo V, et al. Extrahepatic autoimmune conditions associated with primary biliary cirrhosis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2015;48:192-197.

Appendiks

Interessekonflikter

Henning Grønnebæk:

Henriette Ytting:

Lars Bossen:

Luise Aamann:

Nurcan Aydemir:

Rozeta Abazi:

Thomas Kendell Lund:

Ulrich Rohde:

Tabel 1. UDCA doser

Legemsvægt (kg)	Samlet dosis (13-15 mg/kg)	Morgen	Aften
47-62	750		750
63-78	1000	500	500
79-93	1250	500	750
94-109	1500	750	750
> 110	1750	750	1000

Bemærk: Ved diarré eller forværring af hudkløe efter start af UDCA-behandling, kan dosis reduceres til 250 mg x 1 og trappes op over f.eks. 4-6 uger til slutdosis er nået. Ved vedvarende, intolerabel diarré må behandlingen seponeres.

Tabel 2. Vigtigste differential diagnoser ved kolestatisk leverbiokemi

Autoimmun hepatitis

Primær og sekundær skleroserende cholangitis

Drug-induced liver injury (DILI)

Non-alkoholisk steatohepatitis/fedtleversygdom

Sarcoidose

Viral hepatitis

IgG4-relateret cholangitis

Paraneoplastisk/malignitet

Genetiske tilstande

Bilag I: Flowchart for behandlingsstrategi ved PBC.

