

Primaarinen biliaarikirroosi (PBC)

Primaarinen biliaarikirroosi (PBC) on autoimmuunipohjainen tulehduksellinen maksasairaus, joka hoitamattomana johtaa kolestaasiin ja kirroosiin. Diagnoosi tehdään plasman suurentuneen alkaalisen fosfataasin pitoisuuden ja lisääntyneiden mitokondriovasta-aineiden perusteella, kun potilas on tavallisesti vielä oireeton. Maksan histologisen löydöksen avulla tarkennetaan taudin vaikeusastetta ja ennustetta. Ursodeoksikoolihappo on peruslääke, jolla saadaan riittävä vaste noin puolelle potilaista. Vasteetta jääneet tarvitsevat lisäksi muita lääkkeitä, joista budesonidi tunnetaan parhaiten. Uusien lääkkeiden tarve on ilmeinen. Pitkälle edenneen taudin hoitona on maksansiirto, jonka tulokset ovat erinomaiset.

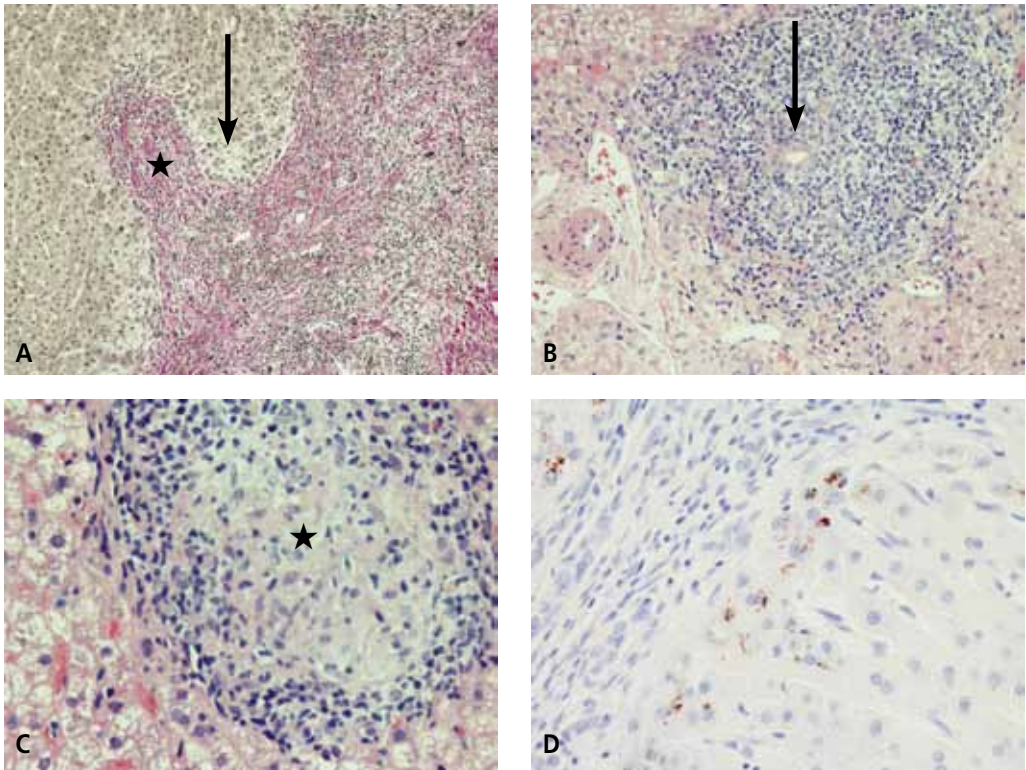
Primaarinen biliaarikirroosi (PBC) on autoimmuunipohjainen tulehduksellinen maksasairaus, jossa pienet sappitiet tulehtuvat ja tuhoutuvat (kuva 1). Taudin edetessä kehittyy kolestaasi ja maksakirroosi. Taudin nimi on harhaanjohtava, koska diagnoosi tehdään tavallisimmin varhaisessa, oireettomassa vaiheessa suurentuneiden maksa-arvojen johtaessa tutkimuksiin. Kirroosi kehittyy vain osalle potilaista. Naisilla tauti on tavallisempi (9–10:1), ja se todetaan tyypillisesti 40–60 vuoden iässä. Esiintyvyys yli 40-vuotiailla naisilla on noin 1/1 000. PBC on lisääntynyt viime vuosikymmeninä länsimaissa. Yleistyminen on todellista, eikä se johdu parantuneesta diagnostiikasta. Suomessa ikävakioitu ilmaantuvuus on 1,7/100 000/vuosi, esiintyvyys 18/100 000 ja toteamisiään mediaani 58 vuotta (Rautiainen ym. 2007).

Etiologiaa

PBC:llä on vahva geneettinen tausta. Naisilla on yliedustus, kuten muissakin autoimmuunisairauksissa. Identtisillä kaksosilla on 60 %:n konkordanssi, ja ensimmäisen asteen sukulaisilla esiintyvyys on 13,1 % (siskoilla 20,7 %, äideillä 15,1 %, tyttärillä 9,8 %, veljillä 7,8 %, isillä 3,7 % ja pojilla 0 %), mikä on 50–100-kertainen muuhun väestöön verrattuna (Lazaridis ym. 2007). Eurooppalais-taustaisissa väestöissä PBC assosioituu haplotyyppiin DRB1*0801 ja PBC:ltä suojaavia alleleita ovat DRB1*11 ja DRB1*13 (Selmi ja Gerschwin 2004, Hohenester ym. 2010).

Taudin laukaisijana geneettisesti alttiilla henkilöillä toimivat ympäristön kemialliset altisteet ja bakteerit. Kun tällainen henkilö kohtaa ympäristöstä tulevan laukaisevan tekijän, sappiteihin voi kohdistua suora toksinen vaikutus. Vaihtoehtoisesti menetetään toleranssi mitokondrioissa olevaa pyruvaattidehydrogenaasia kohtaan, jolloin sappiteiden soluihin kohdistuva tulehduksellinen apoptoosiprosessi käynnistyy (kuva 2). Taudille tyypilliset mitokondriovasta-aineet kohdistuvat mitokondrion sisälehdellä olevaan 2-oksohappodehydrogenaasikompleksiin, tavallisimmin pyruvaattidehydrogenaasi E2:een (PDC-E2) (Long ym. 2001).

Haastattelututkimuksissa Englannissa, Yhdysvalloissa ja Ranskassa on selvinnyt, että PBC-potilaat ovat altistuneet verrokkeja enemmän tavallisille ympäristön ärsykeille. Näitä ovat tupakka, hiusvärit, kynsilakka, pesuaineet ja asuinympäristössä esiintyvät myrkylliset aineet. (Parikh-Patel ym. 2001, Gerschwin ym. 2005, Ala ym. 2006, Prince ym. 2010, Corpechot ym. 2010).



KUVA 1. PBC:n histologisia piirteitä. **A)** Tylpät fibroottiset septumit (tähti). Nuoli osoittaa kroonisen kolestaasin vaurioittamia periseptaalisia maksasoluja, Herovicin värjäys. **B)** PBC:lle tyypillinen vahva lymfocyttivaltainen tulehdus sappiteiden ympärillä. Nuoli osoittaa sappitietä. **C)** Portaalisen tulehdussolukon joukossa havaitaan granulooma (tähti). **D)** Krooniseen kolestaasiin liittyvää kuparikertymää periportaalisissa maksasoluissa, kuparivärjäys.

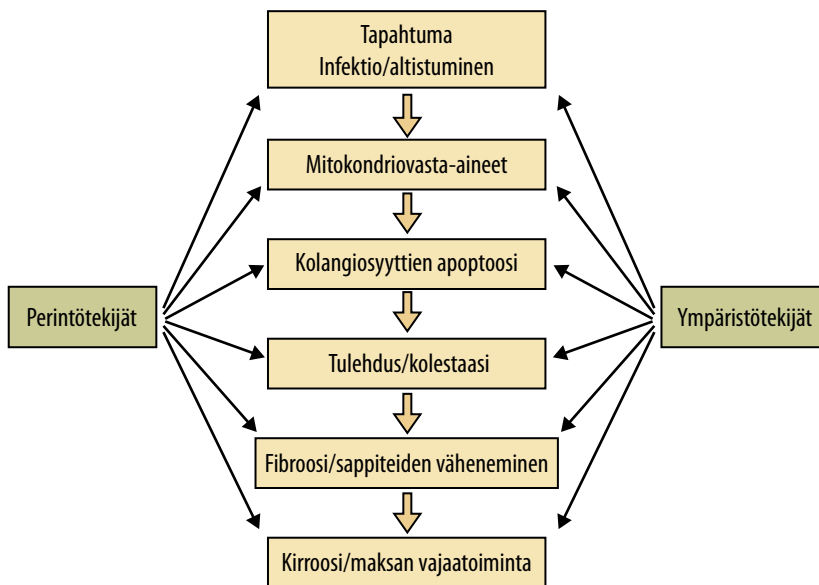
PBC-potilaiden ulosteessa on todettu esiintyvän enemmän *Escherichia colia* kuin muulla väestöllä. Haastattelututkimusten perusteella he myös kärsivät useammin sen aiheuttamista virtsatietulehduksista. Vielä voimakkaammaksi altisteeksi on havaittu yleisesti maaperässä ja vesistöissä esiintyvä gramnegatiivinen bakteeri *Novosphingobium aromaticivorans*, joka metaboloii muun muassa estrogeenia. Sillä on identtisiä rakenteita PDC-E2:n kanssa, joten molekylaarisen samankaltaisuuden on ajateltu käynnistävän autoimmunireaktion. PBC-potilailla on 1000-kertaiset pitoisuudet vasta-aineita tätä bakteeria kohtaan verrattuna *E. coli*n vasta-aineisiin. Lisäksi Selmin ym. (2003) tutkimuksessa *N. aromaticivoransin* vasta-aineita todettiin PBC-potilailla mutta ei lainkaan verrokeilla. Muita altistavia bakteereita saattavat olla laktobasillit ja klamydia, ja

myös retroviruksia pidetään mahdollisina laukaisevina tekijöinä.

PBC-potilailla muut autoimmunisairaudet ovat yleisempiä kuin muulla väestöllä. Kilpirauhassairauksien riski on 7,1-kertainen, Sjögrenin oireyhtymän 11,9-kertainen ja Raynaud'n oireyhtymän 7,2-kertainen (Corpechot ym. 2010). Muita PBC:n yhteydessä todettavia sairauksia ovat CREST-oireyhtymä, keliakia, autoimmunitrombosytopenia, keuhkofibroosi, renaalinen tubulaarinen asidoosi, raskauden aikainen kolestaasi, toistuvat virtsatieinfektiot sekä oireeton bakteriuria. Myös spontaaneja keskenmenoja voi esiintyä.

Diagnosi

PBC diagnosoidaan yleensä oireettomalla potilaalla plasman lisääntyneen alkalisien fosfa-



KUVA 2. PBC:n kulku altistumisesta kirroosiin (Poupon 2010).

taasin (AFOS) pitoisuuden ja suurentuneiden aminotransferaasiarvojen (ASAT, ALAT) perusteella. Lisäksi mitokondriovasta-ainetutkimuksen tulos on positiivinen. Nämä löydökset todetaan 90–95 %:lla potilaista.

Mitokondriovasta-aineet kohdistuvat muun muassa pyruvaattidehydrogenaasia vastaan, ja suurina pitoisuuksina ne ovat spesifisiä PCB:lle. Satunnaisesti akuuteissa maksatulehduksissa (lääkeainehepatiitti) voi ilmetä näiden vasta-aineiden pitoisuuksien lievää ja ohimenevää suurentumista. Normaaliväestössä mitokondriovasta-aineita esiintyy 0,5–1 %:lla. Usein näillä henkilöllä on jokin muu autoimmuunisairaus, kuten SLE, nivelreuma, autoimmuunihepatiitti tai primaarinen sklerosoiva kolangiitti (PSC). Mikäli mitokondriovasta-aineita todetaan, suositellaan vuosittaista AFOS- ja aminotransferaasiarvojen seurantaa; on todennäköistä, että henkilö ajan myötä sairastuu PBC:hen.

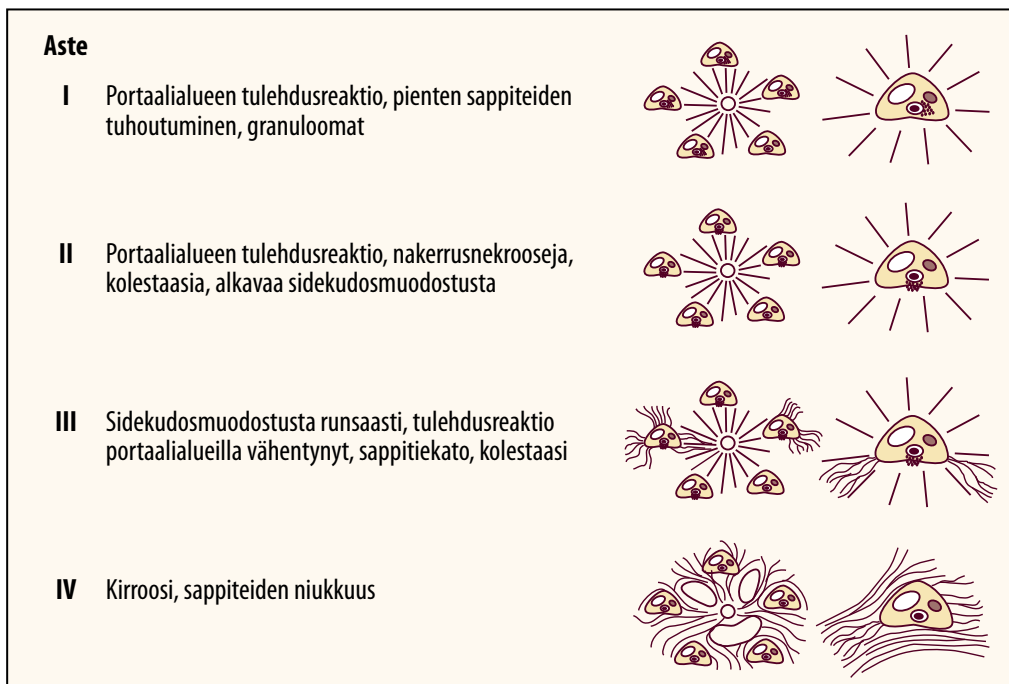
Erotusdiagnostisia tauteja ovat sarkoidoosi, PSC, autoimmuunimaksatulehdus (AIH), lääkeainemaksatulehdus ja virushepatiitit.

1552 PBC-AIH-yhdistelmää esiintyy noin 10 %:lla

potilaista, ja heidän hoitonsa poikkeaa pelkän PBC:n hoidosta.

Autoimmuunikolangiittia eli mitokondriovasta-ainenegatiivista mutta muutoin PBC:n kaltaista taudinkuvaa esiintyy noin 5–10 %:lla potilaista. Tutkimuslaboratorioissa valtaosalla näistäkin henkilöistä pystytään osoittamaan mitokondriovasta-aineita. Histologista diagnoosia tukevat antiglykoproteiini (anti-gp210) ja anti-sp100-vasta-aineet, joita todetaan 15–45 %:lla ja 38–54 %:lla mitokondriovasta-ainenegatiivisilta. Niiden tarkkuus PBC:ssä on 99 % ja 97 %. Autoimmuunikolangiitin taudinkulku, hoito ja ennuste vastaavat PBC:tä (Zeman ja Hirschfield 2010).

Kun AFOS-arvo on ollut suurentunut puolen vuoden ajan ja potilaalla todetaan mitokondriovasta-aineita, voi PBC-diagnoosin tehdä ilman histologista varmistusta (EASL 2009). Lisääntyneet IgM-vasta-ainepitoisuudet ja suurentuneet aminotransferaasiarvot tukevat diagnoosia. Maksan histologinen tutkimus ei ole välttämätön, mikäli erotusdiagnostista ongelmaa ei ole. Se kuitenkin mahdollistaa taudin vaikeusasteen ja ennusteen



KUVA 3. Primaarisen biliaarikirroosin vaikeusasteet.

määrittämisen. Maksan histologinen tarkastelu on aiheellista, mikäli ursodeoksikoolihappo (UDCA) ei tehoa tai epäillään PBC:n ja AIH:n tai PSC:n yhdistelmätauti.

Maksan histologisen tutkimuksen perusteella PBC jaetaan neljään vaiheeseen ja tulehduksen aste METAVIR-luokituksella kolmeen vaikeusasteeseen interfaasihepatiitin ja lobulaarisen taudin mukaan (KUVA 3 ja TAULUKKO 1) (Ludvig ym. 1978, Bedossa ja Poynard 1996).

PBC:n kulku

PBC todetaan yleensä oireettomana. Ennen UDCA-hoitoja eurooppalaisessa aineistossa neljän vuoden seurannassa puolet sairasti kirroosia, kun lähtötilanteessa 54 % oli vaiheessa I–II ja 19 % vaiheessa III (Christensen ym. 1980). UDCA-hoidolla noin puolet potilaista saavuttaa täyden remission ja puolella tauti etenee vuosien kuluessa kirroosiin. Yksilökohtaiset erot ovat suuria, ja taudissa on havaittu olevan eri alatyyppejä. Anti-gp210-vasta-aineiden löytyminen on aggressiivisen taudin merkki. Toisaalta niiden häviäminen

hoidon aikana viittaa parempaan ennusteeseen. Anti-gp210-vasta-aineita todetaan 16–18 %:lla mitokondriovasta-ainepositiivisista potilaista. Antisentromeerivasta-aineet (esiintyy 14–23 %:lla) ennustavat portahypertension varhaista kehittymistä ilman maksan vajaatoimintaa (Nakamura ym. 2007). PBC-AIH-yhdistelmässä kirroosin kehitty-

TAULUKKO 1. METAVIR-asteikko (Bedossa ja Poynard 1996).

Interfaasi-tulehdus	Lobulaarinen tulehdus	Tulehduksen aste
0 = Olematon	0 = ei yhtään 1 = vähäinen 2 = kohtalainen	0 = inaktiivinen 1 = lievä 2 = kohtalainen
1 = Vähäinen	0/1 = ei yhtään / vähäinen 2 = kohtalainen	1 = lievä 2 = kohtalainen
2 = Kohtalainen	0/1 = ei yhtään / vähäinen 2 = kohtalainen	2 = kohtalainen 3 = voimakas
3 = Runsas	0/1/2 = ei yhtään / vähäinen / kohtalainen	3 = voimakas 3 = voimakas

nen on nopeampaa; erityisesti voimakas alkuvaiheen duktopenia ennustaa kirroosin nopeata etenemistä.

Hoito ja ennuste

PBC:n hoitona käytetään UDCA:ta annostuksella 13–15 mg/kg/vrk kahteen annokseen jaettuna (TAULUKKO 2, KUVA 4). Jos vuoden kuluttua lääkityksen aloittamisesta plasman AFOS- ja ALAT-pitoisuudet ovat alle 1,5-kertaa yli viitealueen ylärajan, jos bilirubiinipitoisuus on normaali ja jos potilaalla on lähtötilanteessa todettu varhaisvaiheen tauti (aste I–II), on ennuste täysin sama kuin ikä- ja sukupuolivakioidulla muulla väestöllä. Ranskalaisessa 165 potilaan aineistossa tämän vasteen (Paris II -kriteeri) saavutti 48 % asteen I–II potilaista. Tutkimuksen seuranta-aika oli keskimäärin seitsemän vuotta, eikä sinä aikana kenellekään tullut maksasairauteen liittyviä tapahtumia (kirroosin komplikaatiot, maksansiirto, kuolema) (Corpechot ym. 2011). Sen sijaan ilman täydellistä vastetta jääneistä tällaisia tapahtumia tuli 13 %:lle.

Toinen aineisto koostui pidemmälle edennyttä PBC:tä (aste III–IV) sairastavista. Heistä Paris II -kriteerin täytti 26 %, mutta tämä ei enää taannut yhtä hyvää ennustetta (Cor-

TAULUKKO 2. UDCA:n vaikutusmekanismit (muokattu artikkelista Hohenester ym. 2009).

Lisää sappinesteen määrää. PBC:ssä sekä hepatosyyttien että kolangiosyyttien bikarbonaattieritys on vajavaista. Lisäämällä AE2:n ilmentymistä UDCA lisää sappinesteen eritystä.

Vähentää kolestaasissa tapahtuvaa bilirubiinin siirtymistä solukalvojen väärälle puolelle stimuloimalla eritystä sappeen.

Suojaa vaurioituneita kolangiosyyttejä lisäämällä fosfolipidien määrää sappinesteessä ja muuttamalla sappihappojen suhdetta hydrofobisesta hydrofiiliseen. Annostus 13–15 mg/kg/vrk johtaa UDCA:n 50 %:n pitoisuuteen sappinesteessä alkuperäisen 1–2 %:n sijasta.

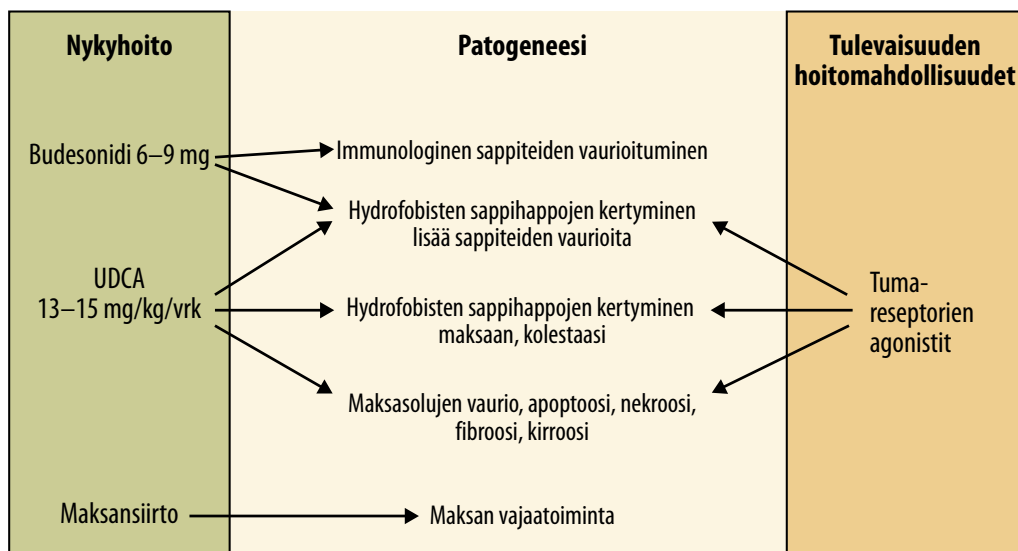
Vähentää hydrofobisten sappihappojen aiheuttamaa hepatosyyttien apoptoosia.

Vähentää fibroosia. Vaurioituneista kolangiosyyteistä vapautuvat kemokiinit ja sytokiinit, tulehdusreaktio ja sappihappojen aiheuttama Langerhansin solujen proliferaatio voimistavat fibrogenesiä. UDCA:n antikolestaattiset ja antiapoptootiset vaikutukset vähentävät fibrogenesiä.

UDCA:lla on mahdollisesti vaikutuksia glukokortikoidireseptorin aktivoitumiseen.

pechot ym. 2011). Maksasairauteen liittyviä tapahtumia esiintyi 30 %:lla vasteen saaneista ja 49 %:lla vasteetta jääneistä.

Biokemiallista vastetta on ennen mainittua ranskalaistutkimusta selvitetty muissa väestöissä ja lievemmillä kriteereillä ranskalais-



TAULUKKO 3. UDCA:n vastekriteerit.

	AFOS	ASAT	Bil	Alb	Vasteaika	Muuta	Viite
Barcelona	Pienenemä > 40 % tai normaali				vuosi		Pares ym. 2006
Paris I	$\leq 3 \times VY$	$\leq 2 \times VY$	Normaali		vuosi		Corpechot ym. 2008
Paris II	$\leq 1,5 \times VY$	$\leq 1,5 \times VY$	Normaali		vuosi	Herkin vaikeus- asteissa I-II	Corpechot ym. 2011
Rotterdam			Normaali, jos vain toinen aluksi poikkeava Toinen normaali, jos mo- lemmat aluksi poikkeavat		vuosi		Kuiper ym. 2009
Toronto	$< 1,76 \times VY$				2 vuotta		Kumagi ym. 2010

VY = viitealueen yläraja

väestössä, mutta kriteerien (Barcelona, Paris I, Rotterdam ja Toronto, Taulukko 3) täyttyminen ei ole yhdistynyt yhtä vahvasti varhaisvaiheen tautia potevien maksasairauteen liittyviin tapahtumiin. Kaikissa tutkimuksissa on tullut selvästi esille, että UDCA:han vasteen saaneiden potilaiden ennuste on parempi vasteetta jääneisiin verrattuna. Tutkimuksissa on myös nähtävissä, että UDCA on tehokkain varhaisvaiheen PBC:ssä. Ilman UDCA-vastetta jääneiden määrä eri tutkimuksissa on ollut 39–44 %, mutta PBC:n vaihe seurannan alkaessa eri aineistoissa ei ole ollut sama.

Jos potilas ei saa vastetta UDCA:han, korkeillaan yleensä yhdistelmähoitoa. Toistaiseksi mistään lääkkeestä ei ole kuitenkaan voitu osoittaa olevan hyötyä maksan histologisen kuvan kannalta sellaisessa potilasaineistossa, jossa vastetta UDCA:han ei ole saatu. Tutkimukset on tehty viime vuosikymmenen aikana verraten UDCA-yhdistelmähoitoja pelkkään UDCA:han, mutta potilaita ei ole satunnaistettu UDCA-vasteen mukaisesti. Meneillään on monikansallinen UDCA-vasteetta jääneiden tutkimus, jossa yhdistelmä lääkkeenä on budesonidi.

Budesonidi on halogenoimaton kortikosteroidi, jolla on suuri, 90 %:n ensikierron metabolia maksassa. Sen vuoksi sillä on merkittävästi vähemmän systeemisiä vaikutuksia kuin muilla kortikosteroideilla. Budesonidista

on kahdessa tutkimuksessa osoitettu olevan hyötyä maksan histologisten muutosten suhteen. Saksalaisessa 39 potilaan tutkimuksessa kahden vuoden seuranta-aikana UDCA:n ja budesonidin (annos 9 mg) yhdistelmä paransi maksan histologista kuvaa 30,3 %:lla; pelkällä UDCA:lla kuva huononi 3,5 %:lla (Leuschner ym. 1999). Positiiviset muutokset olivat nähtävissä sekä tulehduksen (25 % vs 3,2 %) että sidekudoksen (57,1 %:n paraneminen vs 16 %:n huononeminen) suhteen. Erot olivat tilastollisesti merkitseviä.

Suomalaisessa tutkimuksessa 69 potilaan aineistossa ja kolmen vuoden seuranta-aikana UDCA:n ja budesonidin (annos 6 mg) yhdistelmä paransi maksan histologiaa. Sairauden vaihe parani 22 %:lla, fibroosi 25 %:lla ja tulehdus 34 %:lla (Rautiainen ym. 2005). Pelkällä UDCA:lla sairauden vaihe huononi 20 %:lla, fibroosi lisääntyi 70 %:lla ja tulehdus väheni 10 %:lla. Tulokset olivat tilastollisesti merkitseviä tulehdusta lukuun ottamatta.

Kummassakin tutkimuksessa osa potilaista oli aiemmin käyttänyt pelkkää UDCA:ta, saksalaisessa tutkimuksessa 38 % ja kotimaisessa 80 %. Tämä selittää osaltaan suomalaisessa tutkimuksessa saadun vähäisemmän hyödyn tulehduksen osalta. Molemmista tutkimuksista luuntiheys väheni sekä yhdistelmähoitoa että UDCA:ta saaneiden ryhmässä eikä merkitsevää eroa ryhmien välillä ollut. Liiallista

YDINASIAIAT

- ▶▶ Primaarinen biliarikirroosi on autoimmuunipohjainen tulehduksellinen sappiteitä tuhoava sairaus.
- ▶▶ Geneettisen alttiuden lisäksi tarvitaan ulkoinen altistus taudin käynnistymiseksi.
- ▶▶ Taudin varhaisvaiheessa ursodeoksikoolihappo on erinomainen hoito noin puolelle potilaista.
- ▶▶ Pitkälle edenneessä taudissa eli kirroosivaiheessa maksansiirto on erinomainen hoito.

vaikutusta kortisolipitoisuuteen havaittiin yksittäisillä potilailla, ja näiden budesonidinnosta jouduttiin vähentämään. Vaikutusta veren glukoosipitoisuuteen ei todettu.

Yksittäisillä potilailla kolmen vuoden UDCA-budesonidiyhdistelmä rauhoitti PBC:n maksatulehduksen. Heillä taudin etenemistä ei ollut nähtävissä budesonidin käytön lopettamisen jälkeen noin viiden vuoden kuluttua tehdyssä seurantabiopsiassa. Suurimmalla osalla potilaista yhdistelmähoidon lopettamisen jälkeen pelkkä UDCA ei pitänyt tulehdusta poissa (Rautiainen ym. 2011).

Budesonidi ei sovellu kirroositasoista maksasairautta poteville, koska budesonidin metabolia maksassa jää heikommaksi. Tällöin tapahtuu oikovirtausta kollateraaleja pitkin, veren budesonidipitoisuudet suurentuvat ja systeemivaikutukset lisääntyvät. Hoidettaessa kirroositasoista maksasairautta budesonidilla on havaittu, että kuolleisuus lisääntyy (Angulo ym. 2000).

Prednisolonia on tutkittu jo ennen budesonidia. Lääke vähentää kyllä tulehdusta, mutta haitat luuntiheyden suhteen ovat estäneet sen käytön. Muista immunosuppressiivisista lääkkeistä atsatiopriinista, siklosporiinista, mykofenolaatista tai metotreksaatista ei ole todettu olevan hyötyä, kun otetaan huomioon pitkäaikaiskäytön aiheuttama toksisuus. Antifibroottisista lääkkeistä penisillamiinista, kolkisiinista ja silymariinista ei ole ollut merkitsevää hyö-

tyä (EASL 2009). AIH-PBC-yhdistelmässä näiden lääkkeiden käyttö määräytyy AIH-aktiivisuuden mukaisesti.

PBC:n virusetiologiaa ajatellen annetulla vuoden jatkuneella lamivudiinilla ja tsidovudiinilla yhdistelmähoidolla plasman AFOS-pitoisuus normalistui ja sappitievauriot vähenivät pilottitutkimuksessa, jonka Mason ym. julkaisivat jo vuonna 2004. Löydöstä ei kuitenkaan ole vielä varmistettu satunnaistetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa.

Betsafibraatti on peroksisomiproliferaattorilla aktivoituvan reseptori alfan agonisti (PPAR α). Se lisää fosfolipidien siirtymistä sappinesteeseen ja vähentää hydrofobisten sappihappojen sytotoksisuutta. Satunnaistetussa tutkimuksessa tämä lääke paransi maksa-arvoja PBC-potilailla, jotka eivät saaneet riittävää vastetta UDCA:han. Histologista näyttöä tehosta ei kuitenkaan vielä ole (Iwasaki ym. 2008).

Tulevaisuuden tutkimusaiheita ovat hepatosyyttien ja kolangiosyyttien kuljettajaproteiinien stimulaatio erityskapasiteetin parantamiseksi. Tutkimukset FXR:n agonistilla 6-etyylikenodeoksikoolihapolla (6-ECDCA) ovat käynnissä.

PBC:n erityispiirteitä

Väsymystä todetaan noin 20 %:lla potilaista taudin toteamisvaiheessa, ja noin 80 % potee taudin kuluessa pitkäaikaista elämänlaatua häiritsevää väsymystä. Brittiläisessä tutkimuksessa väsymys näytti huonontavan potilaan ennustetta (Jones ym. 2010). Väsymys johtuu autonomisen hermoston häiriöistä, joita ovat ortostaattinen hypotensio, inihäiriöt ja päiväaikainen uneliaisuus. PBC-potilailla todettiin lisäksi lievää masennusta. Hoitona on kokeiltu antioksidantteja, serotoniinireseptorin antagonistia (5-HT3) ondansetronia, selektiivisiä serotoniinin takaisinoton estäjiä fluoksetiinia ja fluvoksamiinia – huonoin tuloksin. Keskushermostoa stimuloivalla modafiniinilla saatiin väsymystä vähennettyä, mutta suuri osa tutkimuksessa olleista potilaista keskeytti lääkityksen haittavaikutusten vuoksi. Kaikilla potilailla edes maksansiirto ei korjaa väsymystä.

Kutina liittyy kolestaattisiin maksasairauksiin mutta erityisen selvästi PBC:hen. Sitä sairastavista 20–70 % kärsii kutinasta. Kutinaa esiintyy taudin ja kolestaasin vaikeusasteesta riippumatta. Kolestaattisissa sairauksissa hepatosellulaarinen ja kolangiosellulaarinen erityys ja sapen virtaus ovat häiriytyneet. Kutinan mekanismeja ei tunneta hyvin, mutta hermojen sytosolin vapaa kalsium ja sen agonisti lysofosfatidihappo (LPA) ovat lisääntyneet kutisevilla PBC-potilailla. Tutkimusasetelmassa sapen poistaminen (nasobiliaaridreeni) vähensi sekä veren LPA-pitoisuutta että kutinaa. Lisäksi autotaksiini eli lysofosfatidyylikoliinia LPA:ksi muuntavan entsyymin pitoisuus seerumissa on lisääntynyt kutisevilla PBC-potilailla (Kremer ym. 2010). Varhaisvaiheessa UDCA saattaa korjata kutinan. Muita lääkehoitoja ovat sappihappoja sitovat resiinit kolestyramiini ja kolestipoli. Resiinit sitovat myös lääkaineita, minkä vuoksi valmiste tulee ottaa 20 minuuttia ennen ateriaa. Sen jälkeen pidetään 2–3 tunnin tauko ennen muiden lääkkeiden ottamista. Mikäli resiineistä ei saada toivottua tehoa, kokeilun arvoinen on rifampisiini (300 mg), joka aktivoi maksan mikrosomaalisia entsyymejä ja mahdollisesti tehostaa kutinaa aiheuttavien aineiden metaboliaa maksassa. Naltreksoni opioidiantagonistina voi sekin vähentää kutinaa. Sertraliini on selektiivinen serotoniin takaisinoton estäjä, ja siitä on saatu positiivisia tutkimustuloksia (Mayo ym. 2007). Antihistamiineista ei ole merkittävää hyötyä itse kutinaan, mutta väsyttävät antihistamiinit voivat helpottaa nukahtamista. Kutina voi pahimmillaan olla maksansiirron aihe, vaikka maksan toiminta ei olisikaan heikentynyt merkittävästi.

Luuntiheys saattaa vähentyä PBC-potilailla, mutta tästä on ristiriitaisia tuloksia. Pitkälle edenneessä PBC:ssä osteoporoosi voi olla ensimmäinen oire. Osteoporoosin kehittymisen liittyy vähentyneeseen osteoblastien ja lisääntyneeseen osteoklastien toimintaan. D-vitamiiniaineenvaihdunta on normaali, mutta pitkälle edenneessä PBC:ssä D-vitamiinin, kuten muidenkin rasvaliukoisten vitamiinien, imeytyminen saattaa heikentyä. Osteomalasia ei nykyaikana juuri tavata. Luuntiheyden seuranta PBC-potilailla on tarpeen, erityises-

ti jos käytössä on budesonidi tai tauti etenee varhaisvaiheista. Kalsiumia (1 000–1 200 mg/vrk) ja D-vitamiinia (400–800 U/vrk) suositellaan käytettäväksi yleisen hoitosuosituksen mukaisesti. Mikäli todetaan osteoporoosi (T-score < -2,5) tai esiintyy osteoporoottisia murtumia, suositeltavin hoito on alendronaatti. Kalsitoniinin hyödyistä ei ole näyttöä PBC-potilailla. Hormonikorvaushoito estrogeenillä on tehokas, mutta riskit huomioiden se ei ole ensisijainen luuntiheyttä parantava hoito (EASL 2009).

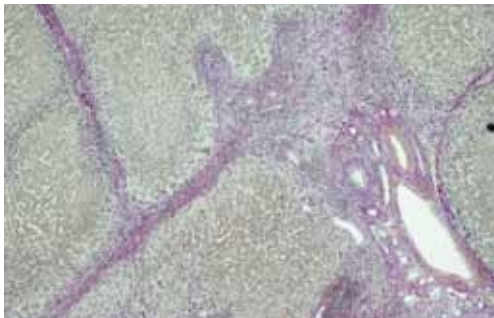
Hyperkolesterolemia ei ennusta kolestaasi-potilailla sydän- ja verisuonitapahtumia kuten normaaliväestössä. Kolestaasissa sapen lipideistä vapautuu suoraan verenkiertoon lipoproteiini X:ää (LpX). Se havaitaan kolesterolimäärityksissä LDL-fraktiossa, mutta se on erilainen. LpX koostuu fosfolipidien liposomeista ja vapaasta kolesterolista. LpX ei ole aterogeeninen. Pelkkää suurentunutta LDL-kolesterolipitoisuutta ei tarvitse hoitaa, mutta jos potilaalla on runsaasti muita sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijöitä, simvastatiini on ensisijainen vaihtoehto. Pitkälle edenneessä maksasairaudessa simvastatiinin kumuloitumista voi tapahtua. PBC-potilailla voi esiintyä ksantelasmoja.

Oikean kylkikaaren tuntemuksia esiintyy 10 %:lla potilaista. Virtsatietulehduksia todetaan jopa 19 %:lla potilaista, mutta ne ovat usein oireettomia. Rintasyöpäriski saattaa olla suurentunut, joskin tutkimustulokset ovat ristiriitaisia. Hepatosellulaarisen karsinoman (HCC) esiintyvyyden on 5,9 % eli samaa luokkaa kuin muissa kirrooseissa. Miehillä esiintyvyyden on kuitenkin suurempi kuin naisilla (20 % vs 4,1 %) (Jones ym. 1997).

Maksansiirto

Kirroosiasteiseen PBC:hen (KUVA 5) liittyvä hoitoresistentti askites, spontaani bakteeriperitoniitti, toistuvat variksvuodot, sietämättömät kutina, enkefalopatia tai maksasyöpä ovat maksansiirron aiheita (KUVA 6).

Maksansiirto on erinomainen hoito PBC-potilaille. Suomessa siirron jälkeinen vuoden lossaolo-osuus on 93,6 %; viiden vuoden jäl-



KUVA 5. Kirroosiin edennyt PBC. Tyypillinen palapelimäinen rakenne, Herovicin värjäys.



KUVA 6. Viisikymmentähdeksänvuotiaan naisen pitkälle edenneen kirroosin syyksi todettiin primaarinen biliaarikirroosi. Taudin kulkuun ei voitu enää vaikuttaa, ja maksansiirto tehtiin neljä vuotta myöhemmin.

keen se on 83,1 %. PBC uusiutuu kymmenen vuoden seurannassa noin 30 %:lla siirteeseen, mutta uusintasiirtojen tarve on vähäinen. UDCA:n hyödyistä taudin uusimisen estossa ei ole tutkimuksia.

Vaikka PBC:n vuoksi siirrettyjen maksojen suhteellinen osuus Pohjoismaissa on vähentynyt vuosina 1982–1999 ja 2000–2009 sekä vuonna 2010 (15,3 %, 7,4 % ja 4,2 %), vuosittaisten siirtojen määrä ei ole pienentynyt (11,8, 17 ja 12). (www.scandiatransplant.org).

Lopuksi

Noin puolet varhaisvaiheen PBC:tä sairastavista saa biokemiallisen vasteen ursodeoksi-koolihappoon, ja lääke onkin heille erinomainen hoito. Näiden potilaiden ennuste vastaa

muun väestön ennustetta. Biokemiallista vastetta vaille jääneille ja pidemmälle edennyt tautia sairastaville on syytä tehdä maksan histologinen tutkimus maksavaurion asteen selvittämiseksi yhdistelmähoitojen suunnittelua varten. Tälle potilasryhmälle tarvitaan kohdennettuja lääketutkimuksia, joita on meilläkin ainakin budesonidista. Tulevaisuuden lääkkeitä toivotaan kolangiosyyttien ja hepatosyyttien kuljettajaproteiinien aktivoijista, tumareseptorien agonisteista. ■

HENNA RAUTIAINEN, LT, sisätautien ja gastroenterologian erikoislääkäri, osastonlääkäri
Jorvin sairaala

SIDONNAISUDET

Luentopalkkio (MSD, Tillotts Ab, Abbot, Roche), koulutus / kongressikuluja yrityksen tuella (MSD, Tillotts Ab)

Summary

Primary biliary cirrhosis (PBC)

Primary biliary cirrhosis (PBC) is an inflammatory autoimmune liver disease leading, if untreated, to cholestasis and cirrhosis. The diagnosis is made on the basis of elevated plasma levels of alkaline phosphatase and antimitochondrial antibodies at a stage where the patient usually still remains symptomless. The degree of severity and prognosis of the disease are defined by means of histological findings of the liver. Adequate response for approximately half of the patients is obtained with urodeoxycholic acid treatment. The treatment for advanced disease is hepatic transplantation, which yields excellent results.

KIRJALLISUUTTA

- Ala A, Stanca CM, Bu-Ghanim M, ym. Increased prevalence of primary biliary cirrhosis near Superfund toxic waste sites. *Hepatology* 2006;43:525–31.
- Angulo P, Jorgensen RA, Keach JC, ym. Oral budesonide in the treatment of patients with primary biliary cirrhosis with a suboptimal response to ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 2000;31:318–23.
- Bedossa P, Poinard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* 1996;24:289–93.
- Christensen E, Crow J, Doniah D, ym. Clinical pattern and course of disease in primary biliary cirrhosis based on an analysis of 236 patients. *Gastroenterology* 1980;78:236–46.
- Corpechot C, Chazouillères O, Poupon R. Early primary biliary cirrhosis: Biochemical response to treatment and prediction of long-term outcome. *J Hepatol* 2011;55:1361–7.
- Corpechot C, Chretien Y, Chazouillères O, Poupon R. Demographic, lifestyle, medical and familial factors associated with primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2010;53:162–9.
- EASL. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009;51:237–67.
- Gershwin ME, Selmi C, Worman HJ, ym. Risk factors and comorbidities in primary biliary cirrhosis: a controlled interview-based study of 1032 patients. *Hepatology* 2005;42:1194–202.
- Hohenester S, Oude-Elferink R, Beuers U. Primary biliary cirrhosis. *Semin Immunopathol* 2009;31:283–307.
- Iwasaki S, Ohira H, Nishiguchi S, ym. The efficacy of ursodeoxycholic acid and bezafibrate combination therapy for primary biliary cirrhosis: a prospective multicenter study. *Hepatol Res* 2008;38:557–64.
- Jones DE, Al-Rifai A, Fritih J, Patanwala I, Newton JL. The independent effects of fatigue and UDCA therapy on mortality in primary biliary cirrhosis: Results of a 9 year follow-up. *J Hepatol* 2010;53:911–7.
- Jones DE, Metcalf JV, Collier JD, Basendine MF, James OF. Hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis and its impact on outcomes. *Hepatology* 1997;1138–42.
- Kremer A, Martens J, Kulik W, Rueff F. Lysophosphatidic acid is a potential mediator of cholestatic pruritus. *Gastroenterology* 2010;139:1008–18.
- Kuiper E, Hansen B, de Vries R, ym. Dutch PBC Group. Improved prognosis of patients with primary biliary cirrhosis that have a biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology* 2009;136:1281–7.
- Kumagi T, Guindi M, Fischer S. Baseline ductopenia and treatment response predict long-term histological progression in primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2010;105:2186–94.
- Lazaridis KN, Juran BD, Boe GM, ym. Increased prevalence of antimitochondrial antibodies in first-degree relatives of patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2007;46:785–92.
- Leuschner M, Maier K-P, Schlichting J, ym. Oral budesonide and ursodeoxycholic acid for treatment of primary biliary cirrhosis: results of a prospective double-blind trial. *Gastroenterology* 1999;117:918–25.
- Long SA, Quan C, Van de Water J, ym. Immunoreactivity of organic mimeotypes of E2 component of pyruvate dehydrogenase: connecting xenobiotics with primary biliary cirrhosis. *J Immunol* 2001;167:2956–63.
- Ludwig J, Dicon E, McDonald G. Staging of chronic nonsuppurative destructive cholangitis (syndrome of biliary cirrhosis). *Virchows Arch A* 1978;379:103–12.
- Mason AL, Farr GH, Xu L, Hubscher SG, Neuberger JM. Pilot studies of single and combination antiretroviral therapy patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2004;12:2348–55.
- Mayo MJ, Handem I, Saldana S, Jacobs H, Getachew Y, Rush AJ. Sertraline as a first-line treatment for cholestatic pruritus. *Hepatology* 2007;45:666–74.
- Nakamura M, Kondo H, Tori T, ym. Anti-gp210 and anti-centromere antibodies are different risk factors for the progression of primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2007;45:118–27.
- 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.
- Parikh-Patel A, Gold EB, Worman H, Krivy KE, Gershwin ME. Risk factors for primary biliary cirrhosis in a cohort of patients from the United States. *Hepatology* 2001;33:16–21.
- Poupon R. Primary biliary cirrhosis: a 2010 update. *J Hepatol* 2010;52:745–58.
- Prince M, Ducker S, James O. Case-control studies of risk factors for primary biliary cirrhosis in two United Kingdom populations. *Gut* 2010;59:508–12.
- Rautiainen H, Kärkkäinen P, Karvonen A-L. Six year follow-up of liver histology after budesonide + UDCA combination therapy in PBC compared with UDCA monotherapy. *J Hepatol* 2011;54 Suppl 1:S17.
- Rautiainen H, Kärkkäinen P, Karvonen A-L, ym. Budesonide combined with UDCA to improve liver histology in primary biliary cirrhosis: A three-year randomized trial. *Hepatology* 2005;41:747–52.
- Rautiainen H, Salomaa V, Niemelä S, ym. Prevalence and incidence of primary biliary cirrhosis are increasing in Finland. *Scand J Gastroenterol* 2007;42:1347–53.
- Selmi C, Balkwill DL, Invernizzi P, ym. Patients with primary biliary cirrhosis reacts against a ubiquitous xenobiotic-metabolizing bacterium. *Hepatology* 2003;38:1250–7.
- Selmi C, Gershwin EM. Bacteria and human autoimmunity: the case of primary biliary cirrhosis. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16:406–10.
- Zeman MV, Hirschfield GM. Autoantibodies and liver disease: uses and abuses. *Can J Gastroenterol* 2010;24:225–31.