

**PREDIKTORER PÅ MORTALITET VED
LEVERCIRRHOSE- EN RETROSPEKTIV STUDIE VED
AKER UNIVERSITETSSYKEHUS**

Prosjektoppgave i profesjonsstudiet i medisin

Forfattere:

**Inger Merete Lorgen
Linn Therese Schreiner**

Veileder:

John Willy Haukeland

**Universitetet i Oslo
Det medisinske fakultet**

INNHALDSFORTEGNELSE

Abstract	side 4
1. Innledning	side 5
1.1 Komplikasjoner ved levercirrhose	side 5
1.2 Mortalitet ved cirrhose	side 8
1.3 Årsaker til cirrhose	side 8
1.4 Hensikt med oppgaven	side 9
2. Materiale og metode	side 11
2.1 Studiepopulasjon	side 11
2.2 Definisjon av cirrhose	side 11
2.3 Registrering av data	side 13
2.4 Statistikk	side 15
2.5 Godkjenninger	side 16
3. Resultater	side 17
3.1 Karakteristika ved diagnosetidspunkt	side 17
3.2 Overlevelsesanalyser	side 19
4. Diskusjon	side 24
4.1 Positive funn	side 24
4.2 Negative funn	side 26
4.3 Begrensninger ved metoden	side 27
4.4 Konklusjon	side 29

Referanseliste **side 30**

Tabeller

Tabell 1: Diagnoser (ICD-10) **side 32**

Tabell 2: Ikke-histologiske kriterier **side 33**

Tabell 3: Risikofaktorer **side 34**

Tabell 4: Child-Pugh **side 34**

Tabell 5: Data fra diagnosetidspunkt **side 35**

Tabell 6: Sammenlikning døde og levende pasienter etter ett år **side 36**

Tabell 7: Sammenlikning døde og levende pasienter etter fem år **side 37**

Figurer

Figur 1: Flyt-diagram for identifisering av cirrhosepasienter **side 38**

Figur 2: Stolpediagram over komplikasjoner ved diagn.tidspkt. **side 39**

Figur 3-14: Kaplan Meyer plot: Overlevelse som funksjon av ulike variabler **side 40**

ABSTRACT

Background and aims: Liver cirrhosis is associated with a very bad prognosis. As knowledge of prognostic markers are clinical relevant, we have in this essay studied mortality of patients with cirrhosis and explored predictors of death.

Patients and methods: This essay is part of a retrospective study of patients with cirrhosis that was performed in 2006 at Aker University hospital in Oslo. 174 patients who suffered from cirrhosis according to our criteria were included in the study. These patients were identified by performing search in the hospital's computersystem for 1) diagnoses indicating fibrosis or cirrhosis, 2) diagnoses potentially indicating chronic liver disease or 3) complications potentially caused by cirrhosis. By univariate analyses, age, sex, ethiology, different biochemical variables, Child-Pugh score, Model of End-Stage Liver Disease (MELD)-score, complications of cirrhosis and some comorbid conditions were explored as possible predictors of death.

Results: Age, Child-Pugh and MELD-score were significant predictors of death. High ASAT/ALAT-ratio (>1.81) and high ALP (>3.13 U/L) were also identified as predictors of death. However, separate analyses of patients with or without alcoholic liver disease (ALD), revealed these biochemical variables to be predictive of poor survival only among patients without ALD. Sex, ethiology and presence of ascites or varices had no impact on survival in this study.

Conclusion: Classical risk factors of death among patients with cirrhosis were identified in this study. In addition ASAT/ALAT-ratio and ALP seem to be strong predictors of death among patients without ALD. Multivariate analyses is needed to investigate whether these markers offer independent prognostic information.

1. INNLEDNING

I denne oppgaven vil vi ta for oss mortalitet som følge av levercirrhose, og faktorer som kan predikere død. Som en introduksjon til oppgaven har vi valgt å gjengi etablert kunnskap om cirrhose fra lærebøker i indremedisin og patologi (1, 2). Cirrhose representerer et potensielt endestadium av kronisk leversykdom. Mengden av friskt levervev er ofte betydelig nedsatt. Endringer ved cirrhose affiserer hele leveren, men trenger ikke nødvendigvis affisere hver lobulus. En cirrhotisk lever vil i begynnelsen være forstørret. Senere blir den mindre, derav begrepet skrumplever. En cirrhotisk lever er karakteristisk knutet og omgitt av bindevev. Mikroskopisk sees fibrøse septa og regenerasjonsknuter dannet av hepatocytter.

1.1 Komplikasjoner ved levercirrhose

Komplikasjonene ved cirrhose kan forstås på bakgrunn av to hovedmekanismer. Disse to er tap av leverparenkym og portal hypertensjon.

1.1.1 Komplikasjoner som følge av sviktende parenkym

Som en konsekvens av redusert mengde funksjonelt levervev, vil leverens metabolske kapasitet bli redusert over tid. Sviktende parenkym vil kunne føre til økt infeksjonstendens, blødningsforstyrrelser, metabolske forstyrrelser, endret legemiddeltoleranse og icterus. Cirrhose resulterer etterhvert i en katabol tilstand hvor man går ned i vekt og mister muskelmasse.

Fordi leveren lagrer glykogen og i tillegg produserer glukose, vil hypoglykemi kunne være et problem hos pasienter med cirrhose. Blodets proteiner produseres hovedsakelig i leveren. Av disse er albumin det kvantitativt viktigste. Hypoalbuminemi kan derfor forekomme ved cirrhose. Hypoalbuminemi disponerer for ødem fordi Starling likevekten endres.

Cirrhose kan føre til feminisering av menn. Feminiseringen skyldes endret østrogenmetabolisme. Resultatet blir forhøyet østrogennivå i blodet. Dette kan komme til

syne ved blant annet brystutvikling hos menn, gynekomasti, og hypogonadisme. Ubalansen i østrogenmetabolismen vil også kunne føre til lokal vasodilatasjon, som gir palmar erytem og spider naevi.

Leveren spiller en nøkkelrolle i nedbrytning av xenobiotika og endogene metabolske avfallsstoffer. Endret legemiddeltoleranse vil dermed være en direkte konsekvens av redusert mengde leverparenkym. Dette er viktig å være klar over da mange cirrhose pasienter er hospitalisert og får medisiner. Videre vil økt bilirubinkonsentrasjon i blodet være en direkte konsekvens av redusert mengde leverparenkym. Dette vil føre til gulfarging av hud og sklera, klinisk erkjent som ikterus.

1.1.2 Komplikasjoner som følge av portal hypertensjon

Portal hypertensjon kan skyldes prehepatisk, intrahepatisk eller posthepatisk patologi. Ved cirrhose er det intrahepatisk årsak til portal hypertensjon på grunn av ødeleggelsen av leverstrukturen. Dette fører til utvikling av kollateraler slik at blodet shuntes utenom leveren og direkte inn i den systemiske sirkulasjonen. Den portale hypertensjonen er årsak til klinisk viktige komplikasjoner som blant annet varicer og ascites. Portal hypertensjon kan også føre til splenomegali.

Ascites er en opphopning av fri væske i peritonealhulen. Ascitesvæsken ved cirrhose er serøs, med relativt lavt proteininnhold. Vanligvis vil ascites bli klinisk synlig ved en væskemengde på mellom 500 ml og to liter. Dette er blant annet avhengig av kroppsstørrelse.

Når trykket i portvenen øker, vil blodet shuntes over til det systemiske kretsløpet på steder der det systemiske og det portale kretsløpet deler kapillærseng. Shunting resulterer i kollateralutvikling mange steder, og stundom også varicer. Aktuelle steder er rundt rektum, øsofagus, fundus ventriculi, retroperitonealt og rundt leveren. Hos pasienter med kollateralutvikling kan man av og til se markerte venetegninger på abdominalveggen, dette benevnes caput medusae. Det klinisk farligste stedet for varicedannelse er i slimhinnen distalt i øsofagus og i fundus ventriculi, da disse kan forårsake massiv

hematemese og død. Variceblødning har tradisjonelt vært en av de viktigste årsakene til cirrhoserelaterte dødsfall (se over). Det er derfor veldig viktig å følge opp cirrhosepasienter med endoskopi og sklerosering av eventuelle varicer.

Splenomegali defineres som stor milt, og er et resultat av portal hypertensjon. Hypersplenisme vil si en overfunksjonell milt, og er ofte relatert til splenomegali. Sekundært til hypersplenisme sees forskjellige hematologiske endringer, oftest trombocytopeni, men av og til leukopeni og anemi.

1.1.3 Komplikasjoner som følge av både parenchymtap og portal hypertensjon

Blødningstendensen ved cirrhose skyldes en kombinasjon av koagulopati og trombocytopeni. Koagulopatien skyldes at leveren produserer for få koagulasjonsfaktorer, og ved tap av levervev vil produksjonsbehovet ikke bli dekket. Dette kommer til syne som forhøyet INR. Trombocytopenien skyldes hypersplenisme som er en direkte konsekvens av den portale hypertensjonen, i tillegg til tap av trombopoietin, en hepatisk faktor som stimulerer trombocyttdannelsen i beinmarg. Kombinasjonen trombocytopeni og redusert produksjon av koagulasjonsfaktorer vil resultere i økt blødningstendens.

Hepatisk encefalopati betegner endret bevissthet, og kan variere i alvorlighetsgrad fra såvidt merkbare symptomer, til alvorlig koma og død. Ved encefalopati vil man som regel finne forøket ammoniakkverdi i blodet. På grunn av tap av leverparenkym og shunting av blod utenfor leveren, vil hjernen utsettes for et endret metabolsk miljø. Man mener ammoniakk er det viktigste stoffet som hopper opp ved hepatisk encefalopati. Dette svekker nevronenes funksjon, og fremmer generalisert hjerneødem.

Så lenge det er nok funksjonell leverparenchym igjen, kan leveren greie å utføre sine metabolske oppgaver til tross for at cirrhose er utviklet. Hvis man på samme tid har fravær av symptomgivende komplikasjoner kalles tilstanden kompensert cirrhose.

1.2 Mortalitet ved cirrhose

Cirrhose innebærer betydelig økt mortalitet. I en dansk studie fant man 12-doblet dødelighet blant pasienter med cirrhose. I studien fant man at 38% døde i løpet av det første året (3). Av disse døde 56% av en cirrhoserelatert sykdom, mens 44% døde av andre årsaker. I flere studier har man funnet at de viktigste cirrhoserelaterte årsaker til død er variceblødning og hepatisk koma (3, 4). Den danske studien viser at cirrhosepasienter har fem ganger så stor sjanse for å dø av ikke-cirrhoserelaterte årsaker, sammenliknet med bakgrunnspopulasjonen (3).

Det er ingen kurativ behandling for cirrhose. Derfor er det viktig å forhindre utviklingen av sykdommen. Dersom cirrhose allerede er utviklet, er det også viktig å forebygge og behandle komplikasjoner. Et av de globale tiltakene som er iverksatt for å forhindre utviklingen av blant annet cirrhose er etablering av nasjonale hepatitt B immuniseringsprogram. Hepatitt B vaksineringsprogram av nyfødte i høyprevalens områder har vist seg å være effektivt i å redusere bærerraten hos barn, så vel som insidens av kronisk leversykdom (5).

1.3 Årsaker til cirrhose

1.3.1 Overforbruk av alkohol

Cirrhose kan utvikles som følge av mange forskjellige typer leversykdom. Betydningen av de ulike etiologiske faktorer varierer i ulike deler av verden (5). I vestlige land er overforbruk av alkohol en vesentlig årsak til tilstanden. Her regner vi med at alkoholisk leversykdom (ALD) er årsak til 60-70% av tilfellene. Alkohol kan gi tre forskjellige, men tildels overlappende, typer skade på leveren; steatose (fettakkumulering i leverparenkymet), hepatitt og cirrhose. Steatose er som regel en benign og reversibel tilstand dersom pasienten avholder seg fra alkohol. Verre er prognosen ved alkoholisk hepatitt, idet en del dør i det akutte forløpet, spesielt pasienter som har en tilgrunnliggende cirrhose.

1.3.2 Virale infeksjoner

I Asia og Afrika er kronisk infeksjon med hepatitt B og C virus (HBV og HCV) viktigere etiologiske faktorer til cirrhose enn i Norge. På grunn av blant annet innvandring og stoffmisbruk har vi også i Norge en del tilfeller som skyldes virale hepatitter.

1.3.3 Andre årsaker til cirrhose

Andre årsaker til cirrhose er autoimmune tilstander som autoimmun hepatitt (AH), primær skleroserende cholangitt (PSC) og primær biliær cirrhose (PBC), toksiske tilstander og hemokromatose. De senere år har det vært særskilt fokus på nonalkoholisk steatohepatitt (NASH), en tilstand som er sterkt assosiert til overvekt, metabolsk syndrom og diabetes mellitus type II (6). Man regner med at et mindretall av pasienter med NASH utvikler cirrhose.

1.3.4 Kryptogen cirrhose

Av og til finner man ingen årsak til cirrhose tross grundig utredning. Tilstanden kalles da kryptogen cirrhose. Kryptogen cirrhose er en eksklusjonsdiagnose, og kan bare brukes dersom andre årsaker til cirrhose er utelukket. Man har i den senere tid funnet belegg for å tro at noen tilfeller med kryptogen cirrhose kan være forårsaket av NASH. Dette underbygges av studiet til Caldwell hvor det ble funnet en signifikant høyere prevalens av overvekt og diabetes hos pasienter med kryptogen cirrhose sammenliknet med pasienter med annen kronisk leversykdom (7).

1.4 Hensikt med oppgaven

Det er generelt skrevet lite om cirrhose i Norge. Derfor har det vært ønskelig å gjennomføre en studie for å undersøke forhold omkring cirrhose i Norge. Det ble i løpet av 2006 gjennomført en større retrospektiv studie av pasienter med cirrhose ved Aker Universitetssykehus. Denne tok sikte på å kartlegge insidensraten av cirrhose, hvilke årsaker som ligger til grunn, samt beskrive forløpet med hensyn på komplikasjoner og død. Innholdet i denne studentoppgaven er en del av denne studien. Vårt hovedfokus i studentoppgaven har vært mortalitet og prediktorer for død. Sammenhengen mellom forskjellige etiologier og mortalitet har blitt undersøkt. Vi har også sett på kjente

prediktorer for mortalitet som Child-Pugh (8) og MELD-score (9). Vi har i tillegg undersøkt andre variabler. Spesielt har vi undersøkt aspartat aminotransferase/alanin aminotransferase (ASAT/ALAT)-ratio på diagnosetidspunktet, da denne markøren er kjent assosiert til alvorlighetsgraden av fibrose (6, 10-12), men kun i beskjeden grad er utforsket som prediktor på død hos cirrhosepasienter (13, 14).

2. MATERIALE OG METODE

2.1 Studiepopulasjon

Vår studentoppgave er en del av en større retrospektiv studie utført i samarbeid med leger på gastroenterologisk avdeling ved Aker universitetssykehus. I studien er pasienter fra Aker universitetssykehus med diagnosen levercirrhose inkludert. For å fange opp så mange pasienter med cirrhose som mulig, ble det gjennomført et bredt søk på i) diagnoser som indikerer fibrose eller cirrhose, ii) ulike kroniske leversykdommer som kan resultere i cirrhose og iii) symptomdiagnoser som kan være forårsaket av cirrhose (Tabell 1). Diagnosesystem i den aktuelle perioden var International Classification of Diseases (ICD)-10. Det ble både søkt på utskrivningsdiagnoser (hoved- og bi- diagnoser) og på diagnoser satt i forbindelse med poliklinisk pasientbehandling. Det ble gjort søk på diagnoser i perioden 1. januar 1999 til 30. mars 2004. Aker universitetssykehus hadde samme opptaksområde gjennom hele søkeperioden. 1264 pasienter ble på denne måten identifisert. Journaler fra disse pasientene ble vurdert, og 183 pasienter tilfredsstilte kriteriene for cirrhose brukt i denne studien (se under). I tillegg ble 11 pasienter med cirrhose identifisert via søk i et register over histologiske diagnoser (biopsi og autopsimateriale) ved patologisk-anatomisk avdeling. Tilsammen ble det således identifisert 194 pasienter med cirrhose. Av disse ble tre pasienter som manglet oppfølgingsdata, og 17 pasienter diagnostisert post mortem, ekskludert. Endelig antall pasienter som derved ble inkludert i denne studien på mortalitet og komplikasjoner ved cirrhose er 174 (Figur 1).

2.2 Definisjon av cirrhose

Cirrhose er egentlig en diagnose som forutsetter histologisk undersøkelse av levervev. Det er imidlertid et faktum at en stor andel pasienter med cirrhose aldri har fått utført leverbiopsi. For å kunne inkludere pasienter med cirrhose som ikke har fått utført biopsi, og dermed gi et fullgodt bilde av cirrhosepopulasjonen, må en derfor ta i bruk en definisjon av cirrhose basert på ikke-histologiske kriterier.

2.2.1 Histologiske kriterier

Alt histologisk materiale av levervev hos de pasientene man trodde man kunne inkludere på grunnlag av histologibeskrivelser (n=207), ble farget med eosin/hematoxylin og Gomori for å evaluere fibrose, og deretter reevaluert av to patologer som var blindet for kliniske data. Biopsimaterialet ble klassifisert som sikker cirrhose, sannsynlig cirrhose eller ikke cirrhose. Autopsimaterialet ble klassifisert som sikker cirrhose eller ikke cirrhose. Reevaluering av materialet medførte at 13 pasienter måtte tas ut av studien.

2.2.2 Ikke- histologiske kriterier

Det ble definert tre sett med kriterier som hver for seg antas å øke sannsynligheten for at det forelå cirrhose (Tabell 2).

I det første settet (A) inngikk biokjemiske funn. For at kriteriet skulle være oppfylt måtte pasienten ha INR verdi $> 1,2$, bilirubin > 30 mikromol/L eller trombocytter $< 140 \times 10^9/L$.

Det andre settet med kriterier (B) var basert på funn ved ultralyd, CT eller kirurgi. For at dette kriteriet skulle gjelde måtte pasienten ha minst to av følgende funn; i) morfologisk forandring (uregelmessig overflate, atrofi, hypertrofi av lobus caudatus eller hypertrofi av venstre lobus), ii) heterogent parenchym, iii) tegn på portal hypertensjon (dilatasjon eller patologisk flow i portvenen, miltvenedilatasjon, intraabdominale varicer eller splenomegali) eller iiiii) ascites.

Det siste settet med kriterier (C) var basert på kliniske tegn på cirrhose. Pasienten måtte for å få oppfylt kriteriet ha enten ascites, øsofagusvaricer, encefalopati eller minst to av spider nevi, palmart erytem eller caput medusae.

Hos flere pasienter ble kriteriene ikke brukt til tross for at de var oppfylt. Dette fordi andre forhold enn cirrhose kunne forklare funnene. Spesielt ved samtidig alkoholbruk var det ikke alltid mulig å benytte kriteriene. Ved pågående alkoholbruk ble resultater av biokjemiske prøver i utgangspunktet ikke godtatt som positivt kriterium. Prøveresultatene

ble derfor sjekket eksplisitt for å se om det tilkom normalisering under innleggelsen, spesielt ble stigning av trombocytall til normalverdi i løpet av innleggelsestiden tolket som forenlig med alkoholoverforbruk før innleggelsen. Tilsvarende ble det også vurdert om de biokjemiske avvik kunne forklares av alkoholisk hepatitt, og hvis det var tilfelle, ble kriteriet ikke bedømt som positivt. Det samme gjaldt encefalopati (C-kriteriet) og ascites (B- eller C-kriteriet), dog ble ascites oppfattet som positivt kriterium tross mistanke om alkoholisk hepatitt dersom bilirubinverdien var < 85 mikromol/ L. INR verdier hos marevanpasienter ble ikke benyttet.

2.2.3 Grunnlag for diagnosen

Pasienter inkludert i denne studien kan inndeles i tre grupper avhengig av hvordan cirrhose er blitt diagnostisert. Første gruppen (n=29) består av pasienter hvor histologisk undersøkelse av levervev (fra biopsi eller obduksjon) har vist sikker cirrhose. Gruppe to er pasienter med histologisk sannsynlig cirrhose kombinert med minst et kriterium A, B eller C (Tabell 2) (n=32). Tredje gruppe består av pasienter hvor cirrhose diagnosen utelukkende er basert på ikke-histologiske kriterier (n=113). (Biopsi har vært utført hos et mindretall i denne gruppen, men har ikke kunnet støtte diagnosen, enten fordi det har foreligget sparsomt materiale, eller så er biopsien tatt på et tidligere tidspunkt, før utvikling av cirrhose.) I denne gruppen, basert på ikke-histologiske kriterier, ble cirrhose ansett som bekreftet hvis en kjent etiologisk faktor (Tabell 3) var tilstede i kombinasjon med minst to av kriteriene A, B eller C. Hvis ingen etiologisk faktor kunne påvises, ble diagnosen likevel ansett som bekreftet dersom alle tre kriterier var positive.

2.3 Registrering av data

Alle data ble registrert i en egen database. Antatt etiologisk hovedårsak, eventuelt sammen med etiologiske kofaktorer, ble registrert i tråd med behandlende leges vurdering. Hoveddelen av pasientene var blitt nøye utspurt om alkoholvaner, og blodprøver og billeddiagnostikk ble brukt for å finne ut mulige årsaker som ALD, HBV, HCV, AH, PBC, PSC og hemokromatose.

2.3.1 Karakteristika ved diagnosetidspunkt

Diagnosetidspunktet for cirrhose ble satt til den datoen nok kriterier var oppfylt til å gi diagnosen levercirrhose. Dersom kriteriene var oppfylt på et tidligere tidspunkt ved et annet sykehus, ble diagnosetidspunkt satt første gang pasienten ble behandlet ved Aker universitetssykehus.

Ved diagnosetidspunkt ble fødselsdato, kjønn og etnisitet registrert. Biokjemiske variabler som også ble registrert på diagnosetidspunktet var trombocytall, INR og serum/plasmaverdier av bilirubin, ASAT, ALAT, alkalisk fosfatase (ALP), gamma-glutaryl transaminase (GT) og albumin. Tilstedeværelse av varicer, med og uten blødning, grad av encefalopati, ascites (mild eller moderat/alvorlig), spider nevi, palmart erytem og caput medusae ble også registrert, dels for bruk i kriteriene (kriterium C), dels for bruk i beregning av alvorlighetsgrad av sykdommen.

Tegn på alvorlighetsgrad av sykdommen ved diagnosetidspunkt ble beregnet utfra Child-Pugh klassifikasjon (8) (Tabell 4), som angir tre kategorier av alvorlighetsgrader. Disse blir beregnet utfra ascitesmengde, grad av encefalopati, og verdier av albumin, bilirubin og INR.

I tillegg ble MELD-score beregnet (9). Dette ga også et mål på alvorlighetsgrad av sykdommen. MELD-score ble beregnet etter formelen ” $3,8 \times \ln(\text{bilirubin}[\text{mg/dL}]) + 9,6 \times \ln(\text{creatinin} [\text{mg/dL}]) + 11,2 \times \ln(\text{INR})$ ” (9). Ved marevanbruk ble MELD-score ikke kalkulert, og INR ble betraktet som kategori 1 mhp på Child-Pugh klassifiseringen, ettersom pasientene overveiende sannsynlig ville hatt $\text{INR} < 1,7$ uten marevanbruk.

BMI ble forsøkt registrert, men i de fleste tilfeller var dette vanskelig å oppnå da det manglet data. Vedrørende alkoholforbruk ble det forsøkt så langt det lot seg gjøre å kvantitere mengden alkohol pasientene hadde drukket. Dette ble tatt utfra angivelser i journalene, og ble registrert som under 30gram daglig/ over 60gram daglig i minst ti år. For mange av pasientene var det vanskelig å finne pålitelige data i forhold til hvor stort alkoholkonsum de hadde.

2.3.2 Komorbiditet

For alle pasientene med i studien, ble kroniske sykdommer registrert. Sykdommer ble registrert uavhengig av om de ble diagnostisert før eller etter utvikling av cirrhose. Sykdommene ble gruppert tilsvarende en europeisk konvensjon brukt i dødsårsaksstatistikken, og deretter fordelt på 30-40 grupper noe modifisert for bedre å fange opp leverspesifikk morbiditet og mortalitet (ICD 10).

2.3.3 Komplikasjoner

Komplikasjoner som oppstod som følge av cirrhose ble registrert fra diagnosetidspunktet, og frem til 10.05.2006. Dette gjaldt encefalopati, spontan bakteriell peritonitt (SBP) og hepatorenalt syndrom (HRS) (diagnostisert av ansvarlig lege), ascites, klinisk ikterus, varicer med eventuelt blødning, hepatocellulært carcinom og transplantasjon. Tiden fra diagnosetidspunkt og til komplikasjonen oppstod hos de som ikke hadde den ved diagnosetidspunktet, ble registrert. Komplikasjoner ble ikke registrert dersom det ble funnet andre årsaker enn cirrhose som kunne forklare dem.

2.3.4 Kobling mot Dødsårsaksregisteret.

Opplysning om eventuell død ble hentet fra journalene, og deretter krysskoblet mot Dødsårsaksregisteret per 01.08. 2006. Det ble beregnet hvor lang tid det gikk fra pasientene fikk diagnosen cirrhose og til de døde.

2.4 Statistikk

Kontinuerlige variabler er presentert som gjennomsnittsverdier og standardavvik (hvis normalfordelt), eller medianverdier og range (hvis ikke normalfordelt). Forskjeller mellom grupper ble undersøkt med T-test eller Mann-Whitney. Kategoriske variabler er presentert som proporsjoner, og forskjeller mellom grupper er undersøkt med khi-kvadrat-test.

For å finne prediktorer på død, ble ulike variabler ved diagnosetidspunktet systematisk undersøkt (alder, kjønn, biokjemiske data, Child-Pugh score, Meld-score, komorbide tilstander og komplikasjoner av cirrhose). I første omgang undersøkte vi om det var

forskjeller i disse variablene ved diagnosetidspunktet når vi sammenliknet de som var døde med de som fortsatt levde ved henholdsvis ett og fem år. Etthundreogsyttito pasienter kunne evalueres med tanke på ettårs-mortalitet. Kun 138 pasienter kunne vurderes med tanke på femårs-mortalitet pga manglende oppfølgingstid hos 34 pasienter. I løpet av oppfølgingstiden døde 102 av 172 pasienter (ytterligere to pasienter døde etter transplantasjon, men disse er ikke tatt med i overlevelsesanalysene). Dersom det var signifikant ($p < 0,05$) eller tendens til forskjell ($p < 0,10$) i en variabel ved diagnosetidspunktet med hensyn på ett eller fem års mortalitet, ble det laget Kaplan Meyer plot. Kontinuerlige variabler ble i den sammenheng dikotomert etter medianverdi i hele materialet. Signifikante forskjeller ved Kaplan Meyer plot ble vurdert ved log-rank test.

For ASAT/ALAT-ratio og ALP ble det utført separate analyser blant pasienter med ALD og blant alle andre pasienter (ikke ALD).

2.5 Godkjenninger

Studiet ble tilrådd av Regional Etisk Komitè. Tillatelse til å innhente journalopplysninger og opplysninger fra dødsårsaksregisteret ble gitt av Sosial og helse direktoratet.

Datatilsynet ga konsesjon til behandling av dataene.

3. RESULTATER

3.1 Karakteristika ved diagnosetidspunkt

Årsaken til cirrhose blant 174 pasienter inkludert i denne studien var ALD (52,3%), HCV (13,8%), HBV (5,2%), AH (6,3%), PSC (4,6%), PBC (4,0%), NASH (2,9%), hemokromatose (2,3%), cardial cirrhose (0,6%), Budd Chiari (0,6%), Ågenes syndrom (0,6%) og toksisk hepatitt (0,6%). Etiologi kunne ikke fastslås hos 6,9%, og disse benevnes kryptogen cirrhose.

For oversiktens skyld har vi valgt å presentere data ved diagnosetidspunkt for de 174 pasientene med cirrhose i en egen tabell fordelt på fire etiologiske grupper (Tabell 5).

3.1.1 Demografiske data

Av de 174 pasientene inkludert i studien var 107 (62%) menn. Hos både menn og kvinner var den viktigste etiologiske faktoren alkohol. Likevel var 71% av pasientene med ALD menn og kun 29% var kvinner. Gjennomsnittlig alder ved diagnosetidspunkt var 56 år. Pasientene med viral årsak til cirrhose fikk diagnosen tidligere. Hos denne pasientgruppen var gjennomsnittet 49 år, mens det hos pasientene med ALD var 57 år. Totalt i studien var det 12% ikke-vestlige innvandrere. Hos disse var viral hepatitt den viktigste etiologiske årsaken.

3.1.2 Biokjemiske data

Median verdi for serum ALAT var 42 U/L. Median verdien var høyest hos pasientgruppen med viral hepatitt (76 U/L), mens den var lavest hos pasientene med ALD (35 U/L). Også ASAT var høyest hos pasienter med viral hepatitt (114U/L), og lavest hos pasientene med ALD (78 U/L) (Tabell 5)

I vår studie var ASAT gjennomgående høyere enn ALAT. Median ASAT/ALAT-ratio var 1,81. ASAT/ALAT-ratio var høyest hos pasientene med ALD (median 2,43), og lavest hos gruppen med viral hepatitt (median 1,36).

Median trombocytthall for alle pasientene var $127 \times 10^9/L$. Trombocytthallet var høyest hos pasientene med autoimmun etiologi, og lavest hos pasientene med viral årsak til cirrhosen.

Gjennomsnittlig INR verdi for alle pasientene var 1,39 (+/- 0,36). De med autoimmun etiologi hadde lavest gjennomsnittlig INR, og pasientene med viral etiologi hadde høyest gjennomsnittlig INR. Høyest median bilirubinverdi fantes hos pasientene med ALD, mens laveste verdi var hos de med autoimmun etiologi (Tabell 5).

3.1.3 Alvorlighetsgrad av cirrhose

For å få et mål på hvor syke pasientene var ved diagnosetidspunktet ble Child-Pugh score og MELD-score registrert. Totalt var 40% i Child-Pugh klasse A, 31% i klasse B og 29% i klasse C. Pasienter med ALD presenterte seg oftere med mer dekompensert sykdom idet 40% av pasientene var i klasse C. Hos de med virale hepatitter og autoimmune årsaker derimot var de fleste i gruppe A, hhv 49% og 62% (Tabell 5).

Median verdi for MELD-score var 3,7. Pasientene med ALD scoret høyere enn de andre gruppene (median 4,8).

3.1.4 Forekomst av utvalgte komorbide tilstander

48/174 (28%) av alle pasientene hadde diabetes. Fire av fem (80%) av pasientene med cirrhose på bakgrunn av NASH hadde diabetes. Andelen var også spesielt høy ved kryptogen cirrhose (50%). Ved cirrhose som følge av autoimmun hepatitt hadde kun åtte prosent diabetes.

19 av 174 (11%) av alle pasientene hadde psoriasis. Pasientene med ALD hadde en svært høy andel med psoriasis (19%), mens i de resterende gruppene hadde kun en liten andel pasienter psoriasis (Tabell 5).

3.1.5 Komplikasjoner ved diagnosetidspunkt

Mange av pasientene i studiet hadde allerede ved diagnosetidspunktet utviklet

komplikasjoner (Figur 2). Den vanligste komplikasjonen var ascites 91/174 (52%). Alvorlighetsgraden av ascites ble klassifisert etter Child-Pugh. Det ble lagt vekt på om pasienten responderte på diuretikabehandling, om det forelå residiverende ascites og om ascitesmengden ble beskrevet som stor (mer enn tre til fire liter). 50 av 91 pasienter ble oppfattet å ha mild grad av ascites, mens de resterende 41 hadde moderat eller sterk grad av ascites.

Den nest hyppigste komplikasjonen var varicer, som ble registrert hos 80 av 174 pasienter (46%). Av disse 80 hadde 20 (25%) hatt variceblødning enten før eller samtidig med at cirrhosed diagnosen kunne stilles.

Ved diagnosetidspunkt hadde 12 pasienter (7%) gjennomgått encefalopati. Alvorlighetsgraden ble gradert i henhold til Child-Pugh klassifikasjonen, der grad en til to primært refererer til mindre kognitive forstyrrelser, evt med endret døgnrytme og økt søvnighet, mens grad tre til fire innebærer klar forvirring, med redusert bevissthet i form av somnolens eller koma. Av de totalt 12 pasientene med encefalopati hadde syv grad en til to encefalopati, mens de resterende fem pasientene hadde grad tre til fire.

SBP, HRS og hepatom hørte i vår studie til de mindre hyppige komplikasjonene. Fem av de 174 (3%) pasientene hadde ved diagnosetidspunkt hatt HRS, 10 av 174 (6%) hadde hatt SBP, mens kun fire av 174 (2%) hadde utviklet hepatom.

3.2 Overlevelsesanalyser

Under følger en systematisk presentasjon av hvordan ulike karakteristika ved diagnosetidspunktet påvirker dødelighet ved cirrhose.

3.2.1 Overlevelse som funksjon av demografiske forhold

Etter ett år var 45 av 172 (26%) pasienter døde. Etter fem år var 74 av 138 (54%) pasienter døde. Gjennomsnittlig alder ved diagnosetidspunkt for de som var døde etter ett år var 62 år. Dette var signifikant høyere enn for de som fortsatt levde ($p=0,002$). De som levde etter ett år hadde en gjennomsnittlig alder ved diagnosetidspunktet på 54 år. Alder

var også en signifikant prediktor på fem års mortalitet ($p=0,003$). Gjennomsnittlig alder ved diagnosetidspunktet hos de som fortsatt levde var 53 år, mot 61 år hos de som døde. Alderseffekten med hensyn på overlevelse kommer tydelig frem i Kaplan Meyer plot (Figur 3).

Verken kjønn eller etiologisk årsak til cirrhose var signifikante prediktorer på død. Dette kommer klart frem av Kaplan Meyer plot (Figur 4 og 5).

3.2.2 Overlevelse som funksjon av biokjemiske variabler

Medianverdi for ASAT/ALAT-ratio var høyere hos de som døde (2,25) enn hos de som fortsatt levde (1,71) etter ett år ($p=0,007$) (Tabell 6). Tilsvarende var verdier for de som døde etter fem år høyere (2,25) enn verdi blant de som overlevde (1,64) fem år ($p=0,003$) (Tabell 7).

Separat analyse av ASAT/ALAT-ratio hos pasienter uten ALD viste at medianverdien ved diagnosetidspunkt var signifikant lavere blant dem som overlevde ett år ($p=0,007$) og fem år ($p=0,007$) sammenliknet med dem som ikke overlevde. Pasienter uten ALD som var døde etter ett år hadde en median ASAT/ALAT-ratio på 1,67, mens de som fortsatt levde hadde 1,28. Etter fem år hadde pasientene uten ALD som var døde en median ASAT/ALAT-ratio på 1,69, mens de som fortsatt var i live hadde 1,38.

Blant pasienter med ALD var ASAT/ALAT-ratio derimot ikke signifikant forskjellig ved diagnosetidspunktet når vi sammenlignet de som overlever med de som var døde etter henholdsvis ett og fem år (data ikke vist).

Kaplan Meyer plot med ASAT/ALAT-ratio som prediktor på død (høy ASAT/ALAT-ratio er definert som $>1,81$) for hele materialet er vist i figur 6, for pasienter uten ALD i figur 7, og for pasienter med ALD i figur 8. Høy ratio var signifikant prediktor på død blant pasienter uten ALD ($p=0,009$), men ikke blant pasienter med ALD.

ALP ved diagnosetidspunktet var ikke signifikant høyere hos de som var døde etter ett år sammenliknet med de som overlevde ($p=0,059$) (Tabell 6). Den var knapt signifikant hos

de som var døde etter fem år sammenliknet med de levende ($p=0,047$) (Tabell 7). Høy ALP (definert som >313 U/L) var likevel klart en signifikant prediktor på død bedømt ved overlevelsesanalyse ($0,013$) (Figur 9).

Tilsvarende som for ASAT/ALAT-ratio var høy ALP en klar prediktor på økt dødelighet blant pasienter uten ALD, men ikke blant pasienter med ALD (Figur 10 og 11).

ALAT var en signifikant prediktor for ett års mortalitet ($p=0,034$), men ikke signifikant for fem års mortalitet (Tabell 6 og 7). Overlevelsesanalysen viste heller ingen signifikant forskjell på de med høy ALAT (>42 U/L) sammenliknet med de med lav ALAT (<42 U/L) ($0,146$). Dette er vist i figur 12.

Det var ingen signifikant forskjell i trombocytterverdi ved diagnosetidspunktet hos de som døde sammenliknet med de som levde etter ett og fem år (Tabell 6 og 7).

3.2.3 Overlevelse som funksjon av alvorlighetsgrad av cirrhose

Child-Pugh var en signifikant prediktor for mortalitet. Det var stor forskjell i prognose for pasientene i de tre gruppene. I gruppe A var fire av 66 (6%) pasienter døde etter ett år. Gruppe B derimot hadde en dødelighet som var fem ganger høyere enn gruppe A. Her var 16 av 53 (30%) pasienter døde etter ett år. I gruppe C var 25 av 49 (51%) døde etter ett år. Disse forskjellene var klart signifikante ($p < 0,001$). Også langtidsoverlevelse påvirkes av Child-Pugh status. I gruppe A var 12/47 (26%) døde etter fem år. I gruppe B derimot var 26/42 (62%) døde, mens det i gruppe C var så mange som 34/45 (76%) som var døde etter fem år ($p < 0,001$). Forskjellene i overlevelse på bakgrunn av Child-Pugh illustreres tydelig i Kaplan Meyer plot (Figur 13)

De som var døde etter ett år hadde en median MELD-score ved diagnosetidspunkt på 9,2 mens de som fortsatt levde hadde en verdi på 2,8 ($p < 0,001$). MELD-score ved diagnosetidspunkt var også signifikant høyere hos de som var døde etter fem år sammenliknet med de som levde ($p=0,007$). Høy MELD-score var dermed en prediktor på død (Tabell 6 og 7). Også overlevelsesanalysen viser dette tydelig (Figur 14).

3.2.4. Overlevelse som funksjon av komorbiditet

Vi observerte en trend i retning økt dødelighet blant dem med psoriasis etter ett år ($p=0,094$) og fem år ($p=0,090$). Ved Kaplan Meyer plot fremkommer denne effekten klart mer statistisk signifikant ($p=0,005$) (Figur 15).

Tilstedeværelse av diabetes var ikke en signifikant prediktor verken på ett eller fem års mortalitet.

3.2.5. Overlevelse som funksjon av utvalgte komplikasjoner ved diagnosetidspunkt

Tilstedeværelse av varicer ved diagnosetidspunktet var verken prediktor på ett års eller fem års mortalitet. Etter ett år var 20/79 (25%) av de med varicer døde, blant dem uten varicer var 25/93 (27%) døde. Etter fem år var 35/63 (56%) av de med varicer døde, mens av de uten var 39/75 (52%) døde.

Heller ikke historie på variceblødning ved diagnosetidspunktet påvirket overlevelsen.

Etter ett år var 6/20 (30%) av de med variceblødning døde. Av de uten variceblødning var 39/152 (26%) døde. Etter fem år var 10/17 (59%) av de med variceblødning døde. Av de som ikke hadde hatt variceblødning var 64/121 (53%) døde.

Av de med hepatom var 4/4 (100%) døde ett år etter diagnosetidspunkt. Av de uten var 41 av 168 (24%) døde etter ett år ($p < 0,001$). Etter fem år var 4/4 (100%) med hepatom døde. Av de uten var 70 av 134 (52%) døde etter fem år ($p < 0,059$). Selv om kun fire pasienter hadde hepatom ved diagnosetidspunkt var dette helt klart forbundet med reduserte leveutsikter, slik det visualiseres i Kaplan Meyer plot ($p < 0,001$) (Figur 16).

Også SBP indikerer dårlig prognose. Etter ett år var 6/10 (60%) av de med SBP døde, mens kun 39 av 162 (24%) var døde blant dem uten SBP på diagnosetidspunktet ($p=0,012$). Etter fem år var 6/7 (86%) døde av de med SBP mot bare 68 av 131 (52%) blant dem uten SBP ($p=0,081$). Kaplan-Meier plot vist i figur 17 viser at SBP på diagnosetidspunktet har betydning for overlevelsen ($p=0,003$).

Etter ett år var 3/5 (60%) døde av de som hadde HRS. Av de som ikke hadde HRS var 42 av 167 (25%) døde ($p=0,081$). Denne trenden var ikke tilstede med hensyn på fem års mortalitet, idet tre av fire (75%) av de med HRS da var døde, mot 71 av 134(53%) blant dem uten HRS på diagnosetidspunktet ($p=0,384$). Overlevelsesanalyse basert på tilstedeværelse av HRS ved diagnosetidspunkt er vist i figur 18.

4. DISKUSJON

4.1 Positive funn

4.1.1 Signifikante prediktorer på død

Som forventet var alder og Child-Pugh signifikante prediktorer på død. Dette var ikke overraskende, og er kjent fra mange tidligere studier (15). Child-Pugh score deler pasientene inn i tre grupper etter hvor alvorlig deres cirrhose er. I oversiktsartikkelen "A systematic review of 118 studies", ble Child-Pugh beskrevet som den vanligste uavhengige prediktoren på død. Denne påstanden baseres på at Child-Pugh score i 42 av 67 (63%) studier med multivariable analyser var blant de fem mest signifikante prediktorene på død. Etter Child-Pugh var enkeltkomponentene i Child-Pugh score de mest signifikante prediktorene for død ved cirrhose (15).

MELD-score har hovedsakelig blitt brukt som prediktor i forhold til korttidsoverlevelse hos pasienter med "end stage liver disease". Ifølge studiet til Kamath er den svært god på å predikere død innen tre mnd (9). MELD-score har også vist seg å være et nyttig hjelpemiddel når man skal velge hvem som skal prioriteres ved levertransplantasjon (9). I USA har MELD-score erstattet Child-Pugh score når man skal prioritere hvem som skal levertransplanteres. MELD-score har blitt sett på som mer reproducerbar enn Child-Pugh fordi den ikke inneholder subjektive variabler som ascites og encefalopati. I vår studie er MELD-score en signifikant prediktor både med tanke på ett og fem års overlevelse. Det er særlig interessant at det også er en signifikant prediktor på fem års mortalitet. Dette fordi det tidligere hovedsakelig er brukt i forhold til korttidsoverlevelse (9).

Høy ASAT/ALAT-ratio ble undersøkt fordi man lenge har visst at dette var en prediktor for avansert fibrose (6, 10-12). Fordi det har vært ønskelig å finne en noninvasiv metode for å identifisere cirrhosepasienter, har ulike variabler blitt utforsket som mulige indikatorer på cirrhose. I studien til Nyblom var høy ASAT/ALAT-ratio en signifikant indikator på cirrhose (11). Det er imidlertid få studier som har undersøkt om høy ASAT/ALAT-ratio også kan være en prediktor for mortalitet ved cirrhose. Vi har i vår

studie observert at ASAT/ALAT-ratio er en signifikant prediktor på både ett og fem års mortalitet. Dette er i tråd med Gianninis studie (12). I denne studien fulgte Giannini en gruppe pasienter med HCV relatert kronisk leversykdom. I løpet av ett år døde 16 av pasientene som følge av leversykdom. Disse hadde signifikant høyere ASAT/ALAT-ratio enn de som overlevde. Høy ASAT/ALAT-ratio hos pasienter med leversykdom av annen etiologi har også vært korrelert med øket mortalitet (14). Hino gjorde en studie med pasienter med autoimmun hepatitt. I denne studien hadde pasientene som døde en signifikant høyere ASAT/ALAT-ratio enn de som overlevde.

Høy ASAT/ALAT-ratio kan også være et uttrykk for høyt alkoholkonsum hos pasienter med avansert leversykdom. I studien til Nyblom ble det imidlertid konkludert med at høy ratio indikerer avansert fibrose, mer enn alkoholforbruk (10). For å undersøke betydningen av høy ASAT/ALAT-ratio nærmere, splittet vi materialet i to grupper, pasienter med, eller pasienter uten ALD. Dette fordi høy ASAT/ALAT-ratio kan tenkes å være ”en renere markør” på avansert leversykdom hos pasientene uten ALD, mens høy ratio hos pasienter med ALD kan være uttrykk for både høyt alkoholkonsum, og avansert leversykdom. I vår studie var høy ASAT/ALAT-ratio en sterk prediktor på mortalitet blant pasienter uten ALD (Figur 7), men ikke blant pasienter med ALD (Figur 8).

ALP var i vår studie ikke en signifikant prediktor på ett års mortalitet. Derimot var ALP en prediktor på fem års mortalitet ($p=0,047$). Ved overlevelsesanalyse kom det tydelig frem at høy ALP (>313 U/L), sammenliknet med lav ALP ved diagnostidspunktet, var en signifikant prediktor på død ($p=0,013$) (Figur 9). ALP har i flere andre studier vist seg å være en signifikant prediktor på død blant pasienter med cirrhose, noe også Bell har vist i en tidligere studie av pasienter med avansert ALD ved Aker universitetssykehus (4).

Vi valgte å gjøre separate analyser av ALP som prediktor på død for pasienter med og uten ALD. Vi fant at høy ALP er en prediktor på økt dødelighet blant pasienter uten ALD, men ikke blant pasienter med ALD. Vi har ingen god forklaring på dette.

Ikke helt overraskende fant vi en overhyppighet av psoriasis hos pasientene med ALD. Dette har vært beskrevet i litteraturen tidligere (16). 19% av pasientene med ALD i vår studie hadde psoriasis. Blant pasientene med autoimmun eller viral etiologi var forekomsten av psoriasis henholdsvis 3% og 0%. Psoriasis var i vår studie ikke en signifikant prediktor på død ved ett eller fem år, men overlevelsesanalyser viser likevel en klar signifikant forskjell i prognose hos pasienter med psoriasis sammenliknet med de uten psoriasis (figur 15). I studien til Poikolainen ble det funnet at mortalitetsratioen for psoriasispasienter var høyest hos pasienter som i tillegg til psoriasis hadde leversykdom, blant annet cirrhose (16). Det ble her konkludert med at den økte mortaliteten i stor grad skyldtes alkoholinntak.

Hepatom og SBP var signifikante prediktorer på død (Tabell 6), men vi har valgt å ikke kommentere dette nærmere, da det var for få pasienter med disse komplikasjonene ved diagnosetidspunktet (Figur 2).

Faktorer som identifiserer økt dødelighet i denne studien ble funnet ved univariate analyser. Betydningen av de forskjellige faktorer bør undersøkes med multivariat analyse. Det vil f.eks være av interesse å se om biokjemiske variabler som høy ASAT/ALAT-ratio, eller høy ALP, indikerer økt dødelighet uavhengig av etablerte risikofaktorer som blant annet Child-Pugh score og alder. Slike analyser ligger imidlertid utenfor rammen for denne oppgaven.

4.2 Negative funn

Verken varicer eller variceblødning var signifikante prediktorer på død. Dette var veldig overraskende blant annet fordi variceblødning i følge flere studier er en av de viktigste årsakene til cirrhoserelaterte dødsfall (3, 4). Cirrhosepasienter følges i dag veldig godt opp med tilbud om gastroskopi, evt sklerosering og medikamentell behandling (17).

Ifølge konsensus for oppfølging av pasienter med portal hypertensjon skal alle cirrhosepasienter endoskoperes allerede ved diagnosetidspunktet (18). Pasienter som ved endoskopi ikke har varicer, skal følges opp med ny endoskopi etter 2-3 år. De som derimot har små varicer bør endoskoperes på nytt ett til to år senere. Den gode

oppfølgingen av cirrhosepasienter med endoskopi kan være årsak til at verken varicer eller variceblødning er signifikante prediktorer på død.

40% av pasientene med ALD var ved diagnosetidspunktet i Child-Pugh klasse C. Pasientene med virale hepatitter og autoimmune årsaker var derimot oftere i gruppe A, hhv 49% og 62%. Dette indikerer at pasientene med ALD har alvorligere cirrhose ved diagnosetidspunktet. Selv om pasientene med ALD har alvorligere cirrhose ved diagnosetidspunkt, dør de likevel ikke raskere (Figur 5). Årsaken til det kan være at de i større grad kan fjerne den utløsende årsaken, simpelthen ved å være avholdende fra alkohol. En annen mulighet kan være at man ved ALD kan ha alkoholisk hepatitt som i seg selv kan gi en feilaktig høy MELD-score eller Child-Pugh klassifisering. En tredje mulighet kan være at alkoholisk cirrhose progredierer langsommere enn andre former for cirrhose.

ALAT var i vår studie signifikant prediktor på død etter ett år, men ikke etter fem år (Tabell 6 og 7). Det var heller ingen signifikant forskjell mellom høy ALAT (>42 U/L) og lav ALAT ved overlevelsesanalyse (Figur 12). Dette stemmer overens med det som er funnet i andre studier. I oversiktsartikkelen "A systematic review of 118 studies" skriver forfatteren at ALAT ikke bør være med i overlevelsesanalyser, da det gjentatte ganger og konsekvent har vært en ikke-signifikant prediktor på død (15).

4.3 Begrensninger av metoden

Vi har sett på pasienter som har vært hospitalisert pga cirrhose, og har dermed kun fått med den sykeste pasientgruppen. Dette er også mest aktuelt, idet vi ønsket å utforske variabler som kunne predikere død.

Vi har forsøkt å fange opp alle pasientene med cirrhose-diagnose i løpet av en femårsperiode. Under diagnostiseringen ble det brukt strenge kriterier for å kunne sette diagnosen cirrhose. Dette kan ha ført til at vi har mistet noen pasienter som burde vært med i studien. Særlig var det problemer ved diagnostisering av pasienter som inkom

med alkoholisk hepatitt som påvirket blodprøveverdiene slik at kriteriene brukt i denne studien ikke kunne brukes.

En svakhet ved vår studie er at vi mangler en del data. Dette er en konsekvens av at vår studie er retrospektiv. Vi har derfor vært nødt til å forholde oss til det som har stått i journalene og har ikke kunnet gjøre ytterligere undersøkelser. Det ble allikevel forsøkt å samle mest mulig komplette data, for eksempel ved å bruke blodprøveverdier nærmest mulig diagnosetidspunktet.

En annen svakhet ved vår studie er at en del av blodprøvene og funnene ikke er spesifikke, og kan påvirkes av andre forhold enn cirrhose. Alkoholisk hepatitt har i denne sammenheng vært et stort problem.

En tredje svakhet ved vår metode var registreringen av komplikasjoner. Siden vår studie var retrospektiv, måtte vi forholde oss til det som var dokumentert i journalen.

Komplikasjoner ble registrert så godt det lot seg gjøre, men også her er det mulig det mangler data på noen pasienter. Dette kan dreie seg om at pasientene rett og slett ikke er undersøkt spesifikt for komplikasjonen, for eksempel hadde ikke alle pasientene fått utført gastroskopi for å se etter varicer. Encefalopati var også et problem, da diagnosen stort sett stilles subjektivt og vi ikke hadde annet å gå utfra enn det undersøkende lege antok.

Ved registrering av komorbiditet ble det ikke lagt vekt på om andre sykdommer ble diagnostisert før eller etter diagnosetidspunktet for cirrhose. Registreringen ble gjort etter en grov inndeling, og burde antakelig vært mer systematisert enn den ble gjennomført i dette studiet.

Aker sykehus har spesialisert seg på leversykdommer, og vil derfor få henvist pasienter fra andre steder i landet. Dette kan føre til "henvisningsbias" som kan påvirke resultatet. Dessuten har Aker sektor en relativt høy andel innvandrere. Likevel tror vi våre funn i

stor grad kan generaliseres til den generelle populasjonen. Dette fordi våre funn samsvarer med det andre forskere har konkludert med tidligere.

4.4 Konklusjon

I samsvar med tidligere studier har vi funnet at alder, Child-Pugh og MELD-score er signifikante prediktorer på død ved cirrhose. Tidligere har MELD-score vært mest brukt som prediktor på korttidsoverlevelse og ved pasientprioritering i forbindelse med levertransplantasjon, men i vår studie er den også en signifikant prediktor på langtidsoverlevelse.

Det er kjent fra tidligere at høy ASAT/ALAT-ratio er en prediktor for både avansert fibrose og tilstedeværelse av cirrhose (6, 10-12). Det er derimot få studier om høy ASAT/ALAT-ratio også kan være en prediktor for død ved cirrhose (13, 14). ASAT/ALAT-ratio ser ut til å være av klinisk interesse som en prognostisk faktor. I vår studie var høy ASAT/ALAT-ratio en signifikant prediktor på død blant pasienter uten, men ikke blant pasienter med ALD. Multivariat analyse bør gjennomføres for å se om ASAT/ALAT-ratio gir prognostisk informasjon utover etablerte risikofaktorer på død ved cirrhose.

Referanse 1: (eds): må legges inn etter navnene, og ISBN 0-443-07035-0, må legges inn før forlaget (1)

Referanse 2: (eds): må legges inn etter navnene, og ISBN 0-7216-9274-5, må legges inn før forlaget (2)

Reference List

1. Haslett C, Chilvers ER, Boon NA, Colledge NR. Davidson's Principles and Practice of Medicine. 19 ed. Churchill Livingstone, Edinburgh, London, New York, Oxford, Philadelphia, St Louis, Sydney, Toronto, 2002.
2. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. Robbins Basic Pathology. 7 ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia Pennsylvania, 2002.
3. Sorensen HT, Thulstrup AM, Mellekjar L, Jepsen P, Christensen E, Olsen JH, et al. Long-term survival and cause-specific mortality in patients with cirrhosis of the liver: a nationwide cohort study in Denmark. *J Clin Epidemiol* 2003 Jan;56(1):88-93.
4. Bell H, Jahnsen J, Kittang E, Raknerud N, Sandvik L. Long-term prognosis of patients with alcoholic liver cirrhosis: a 15-year follow-up study of 100 Norwegian patients admitted to one unit. *Scand J Gastroenterol* 2004 Sep;39(9):858-863.
5. Williams R. Global challenges in liver disease. *Hepatology* 2006 Sep;44(3):521-526.
6. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999 Dec;30(6):1356-1362.
7. Caldwell SH, Oelsner DH, Iezzoni JC, Hespenheide EE, Battle EH, Driscoll CJ. Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease. *Hepatology* 1999 Mar;29(3):664-669.
8. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973 Aug;60(8):646-649.
9. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001 Feb;33(2):464-470.

10. Nyblom H, Berggren U, Balldin J, Olsson R. High AST/ALT ratio may indicate advanced alcoholic liver disease rather than heavy drinking. *Alcohol Alcohol* 2004 Jul;39(4):336-339.
11. Nyblom H, Bjornsson E, Simren M, Aldenborg F, Almer S, Olsson R. The AST/ALT ratio as an indicator of cirrhosis in patients with PBC. *Liver Int* 2006 Sep;26(7):840-845.
12. Giannini E, Risso D, Botta F, Chiarbonello B, Fasoli A, Malfatti F, et al. Validity and clinical utility of the aspartate aminotransferase-alanine aminotransferase ratio in assessing disease severity and prognosis in patients with hepatitis C virus-related chronic liver disease. *Arch Intern Med* 2003 Jan 27;163(2):218-224.
13. Giannini E, Botta F, Testa E, Romagnoli P, Polegato S, Malfatti F, et al. The 1-year and 3-month prognostic utility of the AST/ALT ratio and model for end-stage liver disease score in patients with viral liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2002 Nov;97(11):2855-2860.
14. Hino T, Kumashiro R, Ide T, Koga Y, Ishii K, Tanaka E, et al. Predictive factors for remission and death in 73 patients with autoimmune hepatitis in Japan. *Int J Mol Med* 2003 Jun;11(6):749-755.
15. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006 Jan;44(1):217-231.
16. Poikolainen K, Karvonen J, Pukkala E. Excess mortality related to alcohol and smoking among hospital-treated patients with psoriasis. *Arch Dermatol* 1999 Dec;135(12):1490-1493.
17. Bosch J, Abraldes JG, Groszmann R. Current management of portal hypertension. *J Hepatol* 2003;38 Suppl 1:S54-S68.
18. de FR. Updating consensus in portal hypertension: report of the Baveno III Consensus Workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension. *J Hepatol* 2000 Nov;33(5):846-852.

Tabell 1. Diagnoser (ICD-10) benyttet for å identifisere pasienter med mulig levercirrhose

Diagnoser som indikerer cirrhose	
K70.2	Alkoholisk fibrose og sklerose av lever
K70.3	Alkoholisk levercirrhose
K71.7	Toksisk lever sykdom med fibrose og cirrhose av lever
K74	Fibrose og cirrhose av lever
Ulike kroniske leversykdommer som kan resultere i cirrhose.	
B18.1	Kronisk hepatitt B
B18.2	Kronisk hepatitt C
K70.4	Alkoholisk leversvikt
K72	Leversvikt ikke klassifisert annet sted
K75.4	Autoimmun hepatitt
K76.1	Kronisk passiv leverstuvning
K76.5/I82.0	Hepatisk veno-okklusiv sykdom
K77.8/D86.6	Lever sykdom ved sarkoidose
K83.0	Cholangitt
Symptomdiagnoser som kan være forårsaket av cirrhose.	
I85	Øsofagus varicer
K76.6	Portal hypertensjon
K76.7	Hepatorenalt syndrom
R18	Ascites

Tabell 2. Ikke-histologiske kriterier som støtter cirrhose diagnosen

Kriterium A¹: Biokjemiske tegn. Minst ett positivt kriterium.
<ul style="list-style-type: none">• INR > 1,2• bilirubin > 30 µmol/L• trombocytter < 140 x 10⁹/L²
Kriterium B: Billeddiagnostikk (Ultralyd eller CT) som tyder på cirrhose. Minst to positive kriterier. Alternativt mistanke om cirrhose ved kirurgi.
<ul style="list-style-type: none">• Endret morfologi (uregelmessig overflate, generell atrofi, hypertrofi av lobus caudatus eller hypertrofi av venstre leverlapp)• Heterogent parenkym• Tegn på portal hypertensjon (dilatasjon eller patologisk blodstrøm i portvenen, dilatasjon av miltvenen, intraabdominale varicer eller splenomegali)• Ascites
Kriterium C: Kliniske tegn. Minst ett positivt tegn.
<ul style="list-style-type: none">• Ascites¹• Øsofagus eller fundus varicer påvist ved endoskopi• Encefalopati¹• Spider nevi, palmart erytem eller caput medusae (minst to)

1. Ikke gyldig i tilfeller med midlertidig akutt hepatisk sykdom, spesielt ved akutt alkoholisk hepatitt. Andre forklaringer enn cirrhose skal ikke være til stede.

2. Ikke gyldig hvis signifikant alkohol inntak siste to uker før måling.

Tabell 3. Risikofaktorer for kronisk fibroserende lever sykdom benyttet sammen med non-histologiske kriterier for å støtte cirrhose diagnosen.

Risikofaktorer for å utvikle cirrhose
• Alkohol inntak > 30 g/dag i minst 10 år
• Kronisk hepatitt B infeksjon
• Kronisk hepatitt C infeksjon
• Primær skleroserende cholangitt
• Primær biliær cirrhose
• Autoimmun hepatitt
• α -1-antitrypsin mangel.
• Hemokromatose
• Histologisk verifisert nonalkoholisk steatohepatitt
• Diabetes mellitus type II diagnostisert minst 5 år før cirrhose
• Alvorlig hjertesvikt med uttalt pulmonal hypertensjon
• Kroppsmasse index > 40 kg/ m ² i løpet av livet

Tabell 4. Beregning av Child-Pugh score. Svarende til total score klassifiseres pasienten til klasse A (score: 5-6), klasse B (score 7-9) eller klasse C (score 10-15)(Ref 8).

Score	1	2	3
Encefalopati	Ingen	Grad 1-2	Grad 3-4
Ascites	Ingen	Lite eller lett kontrollert med diuretika	Moderat eller uttalt tross diuretika
Bilirubin (μ mmol/L) * ved cholestatiske sykdommer	< 35 * < 70	35 - 50 * 70 - 170	> 50 * > 170
INR	< 1,7	1,7 – 2,3	> 2,3
Albumin (g/L)	> 35	28 – 35	< 28

Tabell 5. Demografiske, biokjemiske og kliniske data fra diagnosetidspunktet. Dataene presenteres for alle samlet, og separat for fire etiologiske grupper.

	Alle samlet (n=174)	ALD (n=91)	HBV HCV (n=33)	AIH PSC PBC (n=26)	Diverse ¹ (n=24)
Demografiske data					
Andel menn (%)	62	71	64	19	67
Alder (år), gjennomsnitt	56	57	49	54	64
Andel ikke-vestlige innvandrere (%)	12	4	39	8	8
Biokjemiske data					
ALAT (U/L), median	42	35	76	66	36
ASAT (U/L), median	84	78	114	96	55
ASAT/ALAT-ratio, median	1,81	2,43	1,36	1,41	1,64
ALP (U/L), median	313	336	282	580	303
Thrombocytter, (x10 ⁹ /L) median	127	133	91	148	130
INR, gjennomsnitt	1,39	1,44	1,45	1,19	1,37
Bilirubin (µ/L), median	29	46	28	20	19
Albumin (g/L), gjennomsnitt	30,4	29,1	29,4	33,3	33,7
Kreatinin (mmol/L), median	77	77	73	70	87
Alvorlighetsgrad av cirrhose					
• CP-score A (%) ²	40	30	49	62	42
• CP-score B (%)	31	31	30	27	38
• CP-score C (%)	29	40	21	12	21
MELD-score, median (range) ³	3,67 (-7,9-24)	4,8 (-6,9-24)	4,0 (-4,5-13,2)	0,1 (-7,9-16,7)	2,2 (-6,7-20,4)
Utvalgte komorbide tilstander					
Andel med diabetes mellitus (%)	28	30	24	8	50
Andel med kardiovaskulær sykdom (%) ⁴	9	9	12	0	17
Andel med psoriasis (%)	11	19	3	0	4

¹ Kryptogen cirrhose (n=12), NASH (n=5), hemokromatose (n=4), kardial cirrhose (n=1), Ågenes syndrom (n=1), Budd-Chiari (n=1)

² CP; Child-Pugh

³ MELD; model for end-stage liver disease, data data var bare tilgjengelig for 151 pasienter.

⁴ Kardiovaskulær sykdom omfatter hypertensjon, ischemisk hjertesykdom eller cerebrovaskulær sykdom

Tabell 6. Sammenligning av de som var døde etter 1 år med de som var i live etter 1 år med hensyn på demografiske, biokjemiske og kliniske variabler fra diagnosetidspunktet. 2 transplanterte pasienter innen 1 år er utelatt fra tabellen.

	Døde etter 1 år (n=45)	I live etter 1 år (n=127)	P- verdi
Demografiske data			
Andel menn (%)	59	69	0,244
Alder (år), gjennomsnitt	62 (14,7)	54 (13,5)	0,002
Andel ikke-vestlige innvandrere (%)	2	16	0,017
Biokjemiske data			
ALAT (U/L), median	35 (8-1302)	47 (7-840)	0,034
ASAT (U/L), median	84 (30-1526)	83 (14-4156)	0,890
ASAT/ALAT-ratio, median	2,25 (0,74-7,73)	1,71 (0,49-5,86)	0,007
ALP (U/L), median	407 (87-1598)	299 (35-1995)	0,059
Thrombocytter, (x10 ⁹ /L) median	131 (23-399)	126 (31-477)	0,988
INR, gjennomsnitt	1,69 (0,45)	1,30 (0,26)	<0,001
Bilirubin (µ/L), median	55 (8-453)	25 (4-542)	0,004
Albumin (g/L), gjennomsnitt	25 (8-38)	32 (13-48)	<0,001
Kreatinin (mmol/L), median	86 (46-326)	75 (35-332)	0,018
Alvorlighetsgrad av cirrhose			
• CP-score A (%) ¹	9	51	<0,001
• CP-score B (%)	36	30	<0,001
• CP-score C (%)	56	19	<0,001
MELD-score, median (range) ²	9,15 (-3,22-21,31)	2,75 (-7,90-24,04)	<0,001
Utvalgte komorbide tilstander			
Andel med diabetes mellitus (%)	24	28	0,614
Andel med psoriasis (%)	18	9	0,094
Komplikasjoner av cirrhose			
Andel med varicer	44	47	0,816
Andel med variceblødning	13	11	0,678
Andel med hepatorenalt syndrom	7	2	0,081
Andel med spontan bakteriell peritonitt	13	3	0,012
Andel med hepatocellulært carcinom	9	0	0,001

1 CP; Child-Pugh

2 MELD; model for end-stage liver disease, data data var bare tilgjengelig for 149 pasienter.

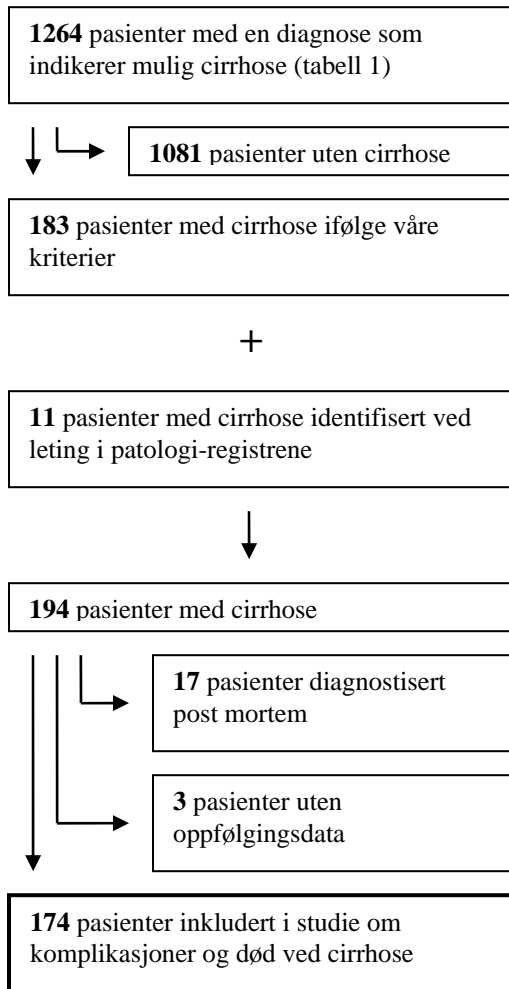
Tabell 7. Sammenligning av de som var døde etter 5 år med de som var i live etter 5 år med hensyn på demografiske, biokjemiske og kliniske variabler fra diagnostidspunktet. 2 transplanterte pasienter innen 1 år er utelatt fra tabellen.

	Døde etter 5 år (n=74)	I live etter 5 år (n=64)	P- verdi
Demografiske data			
Andel menn (%)	63,5	59,4	0,618
Alder (år), gjennomsnitt	61 (14,3)	53 (12,2)	0,003
Andel ikke-vestlige innvandrere (%)	2	13	0,044
Biokjemiske data			
ALAT (U/L), median	38(8-1302)	42(11-592)	0,539
ASAT (U/L), median	101(30-1526)	76(20-963)	0,157
ASAT/ALAT-ratio, median	2,25(0,71-7,73)	1,64(0,59-5,86)	0,003
ALP (U/L), median	342(87-1622)	287(102-1995)	0,047
Thrombocytter, (x10 ⁹ /L) median	119(23-399)	130(31-477)	0,334
INR, gjennomsnitt	1,6(0,4)	1,2(0,2)	<0,001
Bilirubin (µ/L), median	42(6-453)	23(4-542)	0,052
Albumin (g/L), gjennomsnitt	27(8-41)	33(20-48)	<0,001
Kreatinin (mmol/L), median	75(40-326)	81(52-167)	0,423
Alvorlighetsgrad av cirrhose			
• CP-score A (%) ¹	19	56	<0,001
• CP-score B (%)	35	27	<0,001
• CP-score C (%)	46	17	<0,001
MELD-score, median (range) ²	6,01 (-6,88-21-31)	3,08 (-7,90-22,73)	0,007
Utvalgte komorbide tilstander			
Andel med diabetes mellitus (%)	26	33	0,357
Andel med psoriasis (%)	18	8	0,090
Komplikasjoner av cirrhose			
Andel med varicer	47	44	0,677
Andel med variceblødning	14	11	0,646
Andel med hepatorenalt syndrom	4	2	0,384
Andel med spontan bakteriell peritonitt	8	2	0,081
Andel med hepatocellulært carcinom	5	0	0,059

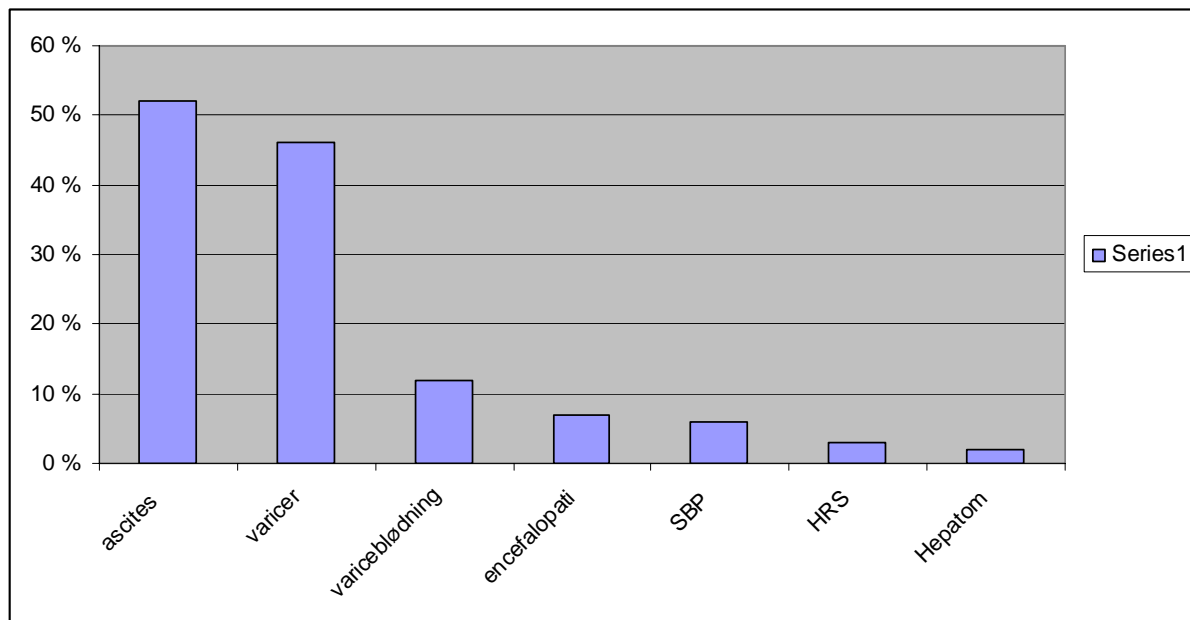
1 CP; Child- Pugh

2 MELD; model for end-stage liver disease, data data var bare tilgjengelig for 116 pasienter.

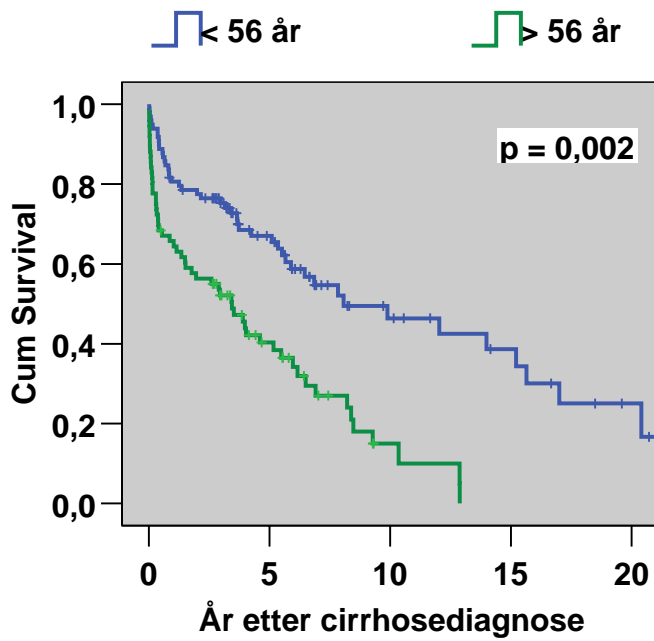
Figur 1: Flyt-diagram som forklarer identifiseringen av 174 pasienter med cirrhose diagnostisert ved Aker Universitetssykehus i perioden januar 1999 - mars 2004.



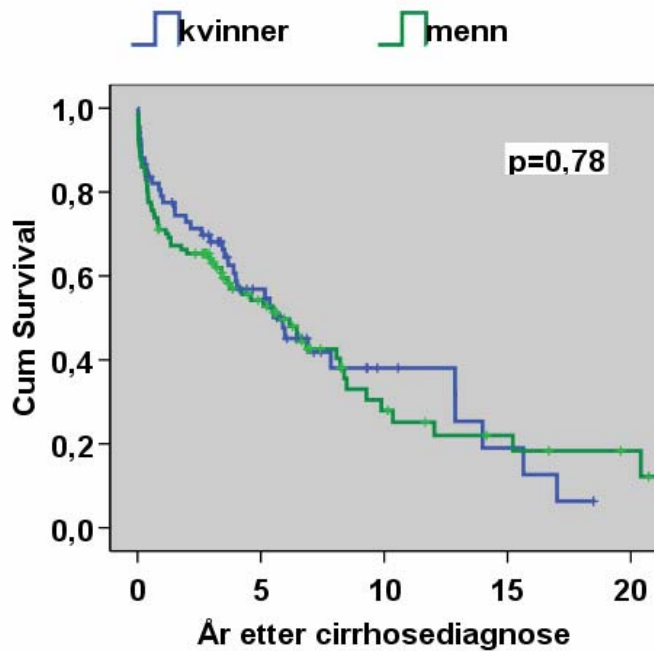
Figur 2: Stolpediagram som viser komplikasjoner på diagnosetidspunktet blant pasienter med levercirrhose diagnostisert i perioden januar 1999 – mars 2004.



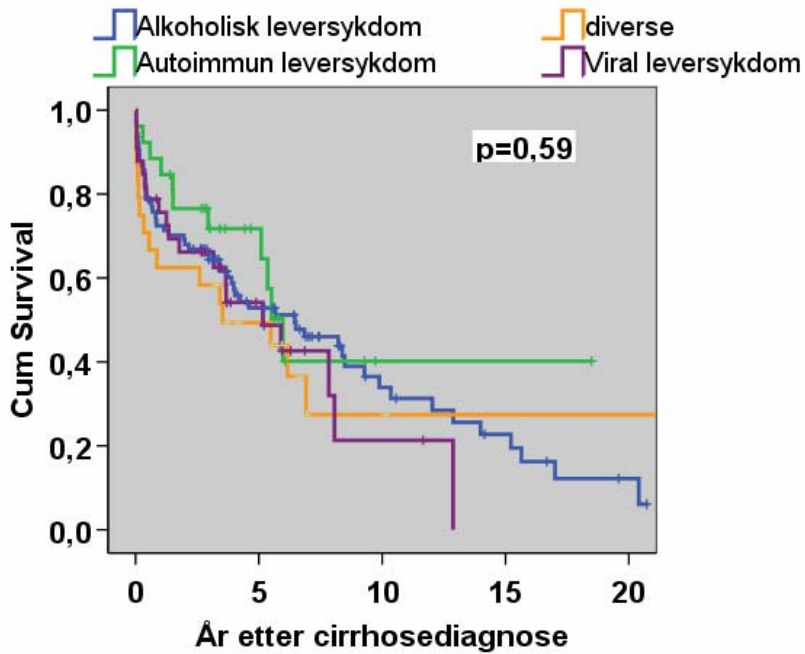
Figur 3. Overlevelse som funksjon av alder på diagnosetidspunktet.



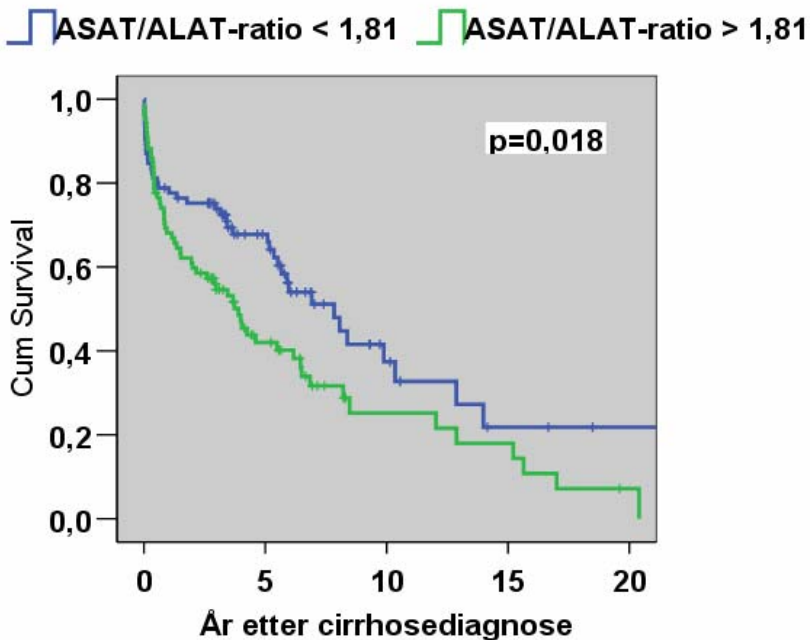
Figur 4. Overlevelse som funksjon av kjønn.



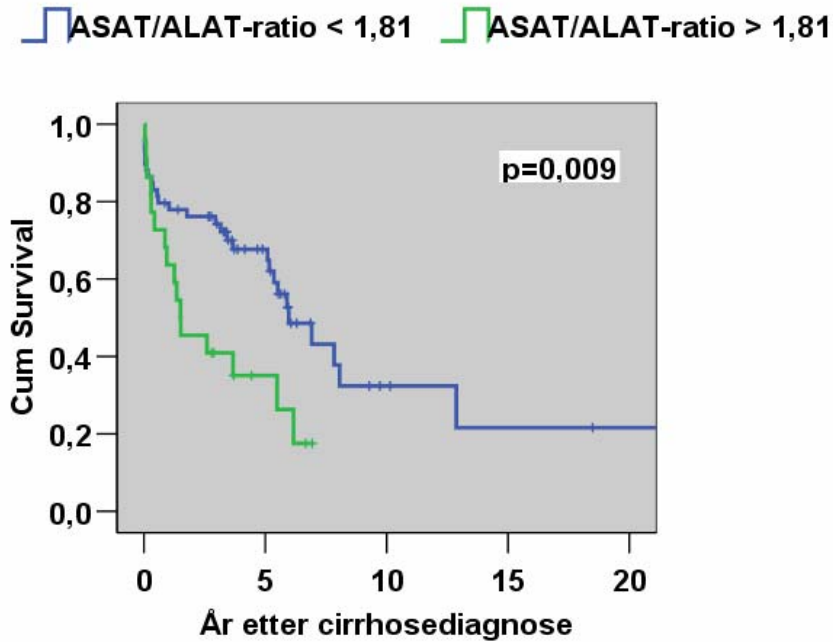
Figur 5. Overlevelse som funksjon av etiologi.



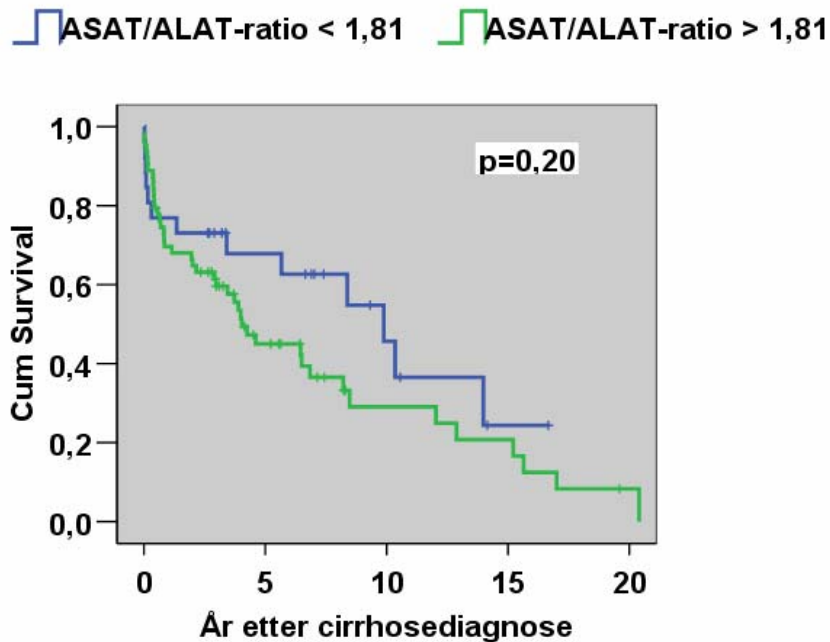
Figur 6. Overlevelse som funksjon av høy ASAT/ALAT-ratio (>1,81) ved diagnosetidspunktet.



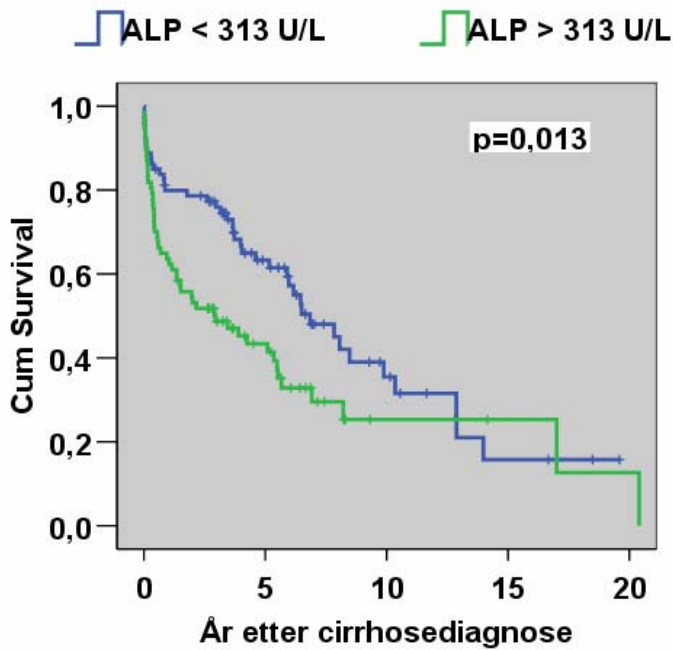
Figur 7. Overlevelse som funksjon av høy ASAT/ALAT-ratio ($>1,81$) ved diagnosetidspunktet blant pasienter *uten* alkoholisk leversykdom.



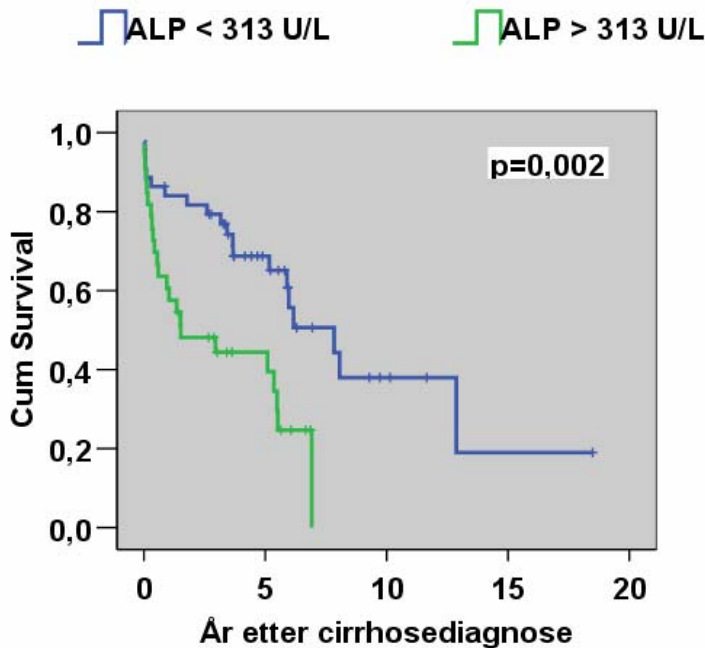
Figur 8. Overlevelse som funksjon av høy ASAT/ALAT-ratio ($>1,81$) ved diagnosetidspunktet blant pasienter *med* alkoholisk leversykdom.



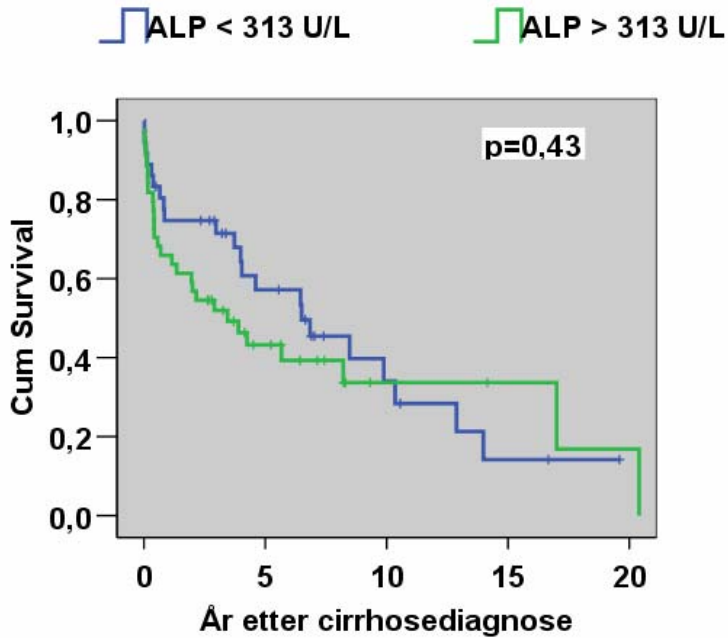
Figur 9. Overlevelse som funksjon av høy ALP (>313 U/L) ved diagnosetidspunktet.



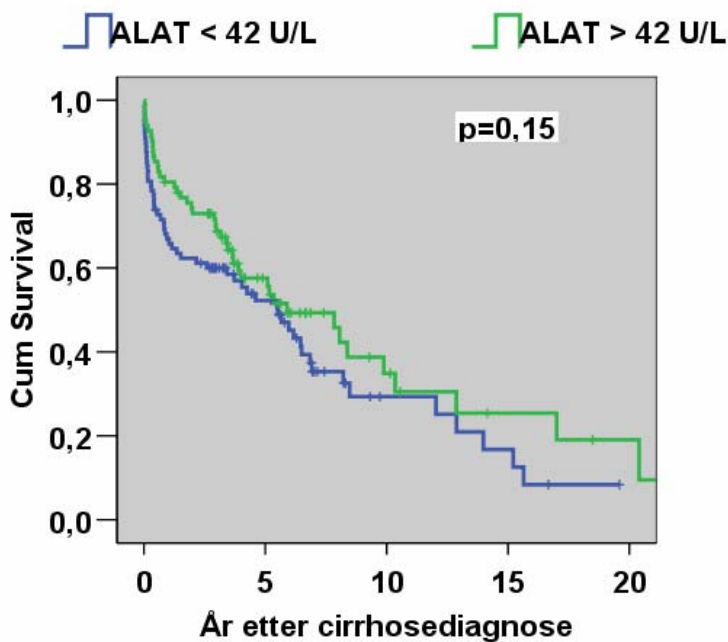
Figur 10. Overlevelse som funksjon av høy ALP (>313 U/L) ved diagnosetidspunktet blant pasienter *uten* alkoholisk leversykdom



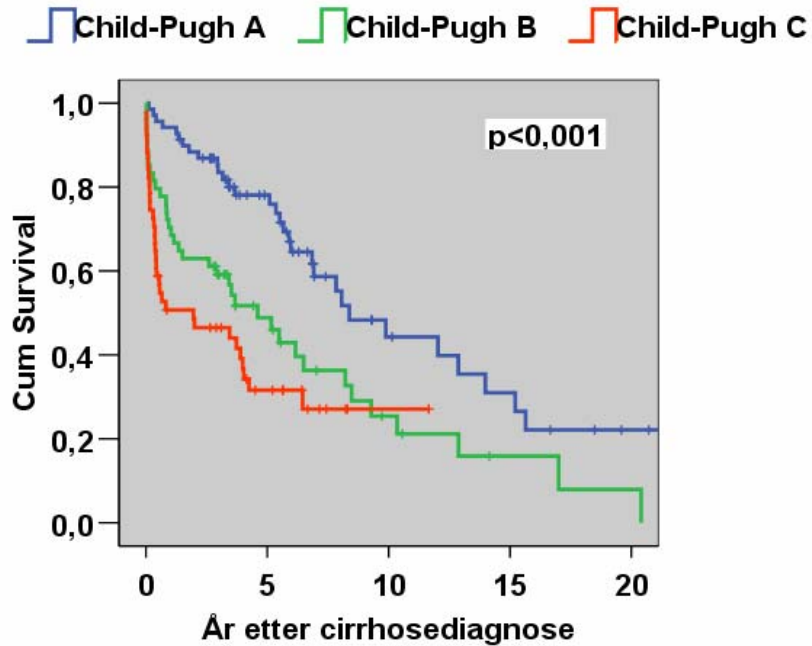
Figur 11. Overlevelse som funksjon av høy ALP (>313 U/L) ved diagnosetidspunktet blant pasienter *med* alkoholisk leversykdom.



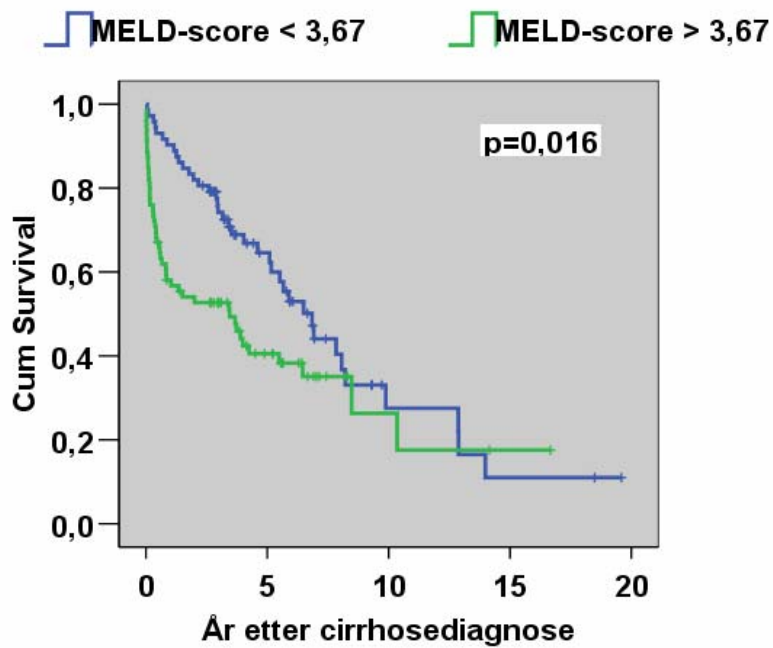
Figur 12. Overlevelse som funksjon av høy ALAT (>42 U/L) ved diagnosetidspunktet.



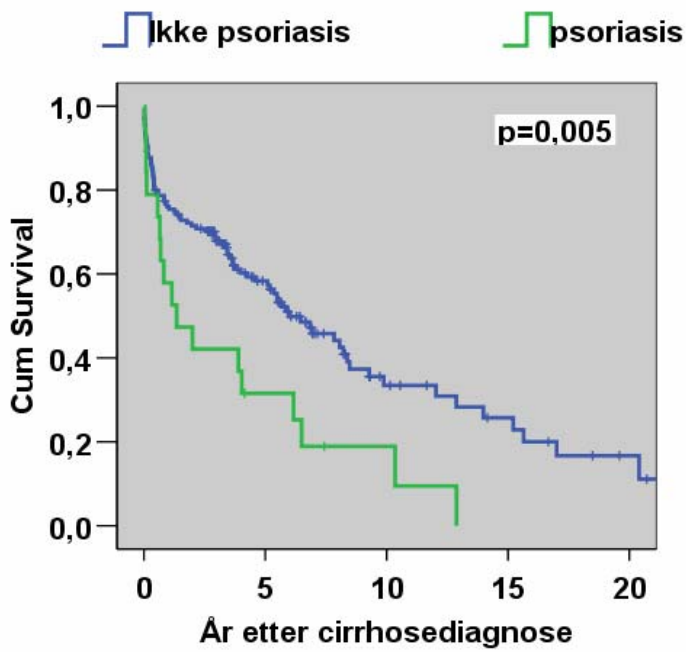
Figur 13. Overlevelse som funksjon av alvorlighetsgrad ved diagnosetidspunktet bedømt ved Child-Pugh-klassifikasjonen.



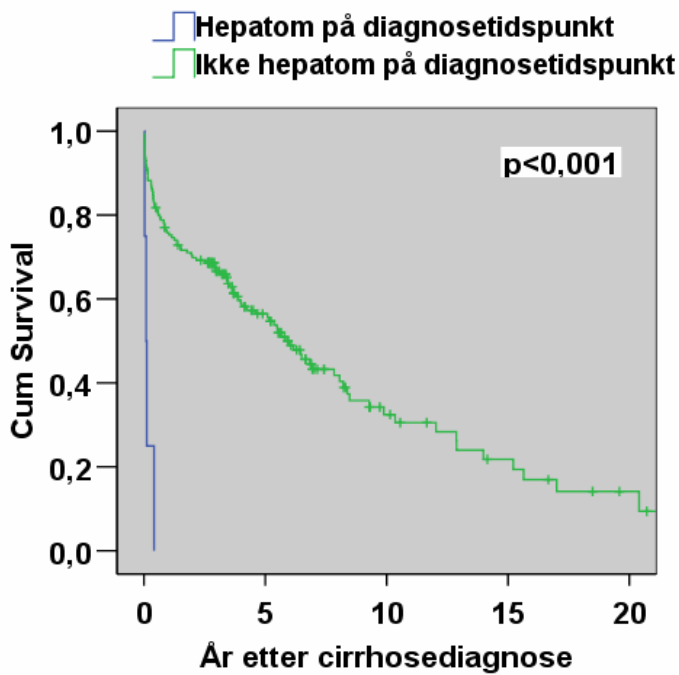
Figur 14. Overlevelse som funksjon av alvorlighetsgrad ved diagnosetidspunktet bedømt ved høy MELD-score ($> 3,67$).



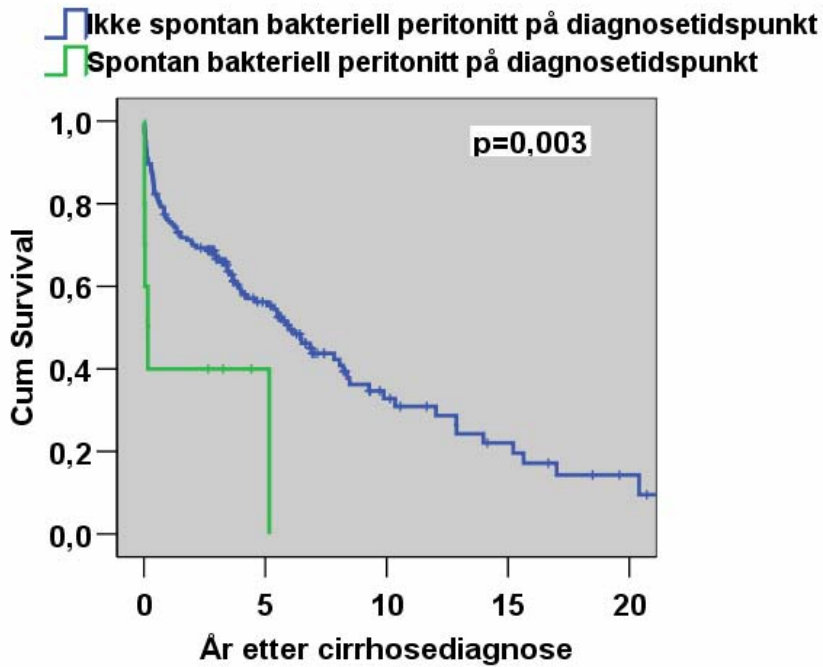
Figur 15. Overlevelse som funksjon av samtidig psoriasis.



Figur 16. Overlevelse som funksjon av diagnostisert hepatom ved diagnosetidspunktet.



Figur 17. Overlevelse som funksjon av diagnostisert hepatom ved diagnosetidspunktet.



Figur 18. Overlevelse som funksjon av diagnostisert hepatorenalt syndrom ved diagnosetidspunktet.

