

**ÅRSAKER TIL OG OVERLEVELSE VED VARICER I ØVRE
GASTROINTESTINAL-TRAKTUS – EN RETROSPEKTIV STUDIE
VED OUS**

Pia P. Pålsdatter & Moonisah Ismail

Veileder: John Willy Haukeland



Det medisinske fakultet

Universitetet i Oslo

16.01.2018

Innholdsfortegnelse

Abstract

1. Innledning

- 1.1 Portal hypertensjon
- 1.2 Child Pugh score
- 1.3 Risiko for variceutvikling og variceblødning
- 1.4 Hensikt med oppgaven

2. Metode og Materiale

- 2.1 Studiepopulasjonen
- 2.2 Dataregistrering
 - 2.2.1 Generelt
 - 2.2.2 *Data som ble registrert*
 - 2.2.2.1 Demografiske data
 - 2.2.2.2 Data om diagnose
 - 2.2.2.2.1 Cirrhosekriterier
 - 2.2.2.3 Varicestatus ved indeksskopi
 - 2.2.2.4 Andre variabler ved indekstidspunkt
 - 2.2.2.5 Oppfølgingsdata med hensyn på død
 - 2.2.2.6 Oppfølging med hensyn på død 1.variceblødning etter indekstidspunkt
- 2.3 Statistikk
- 2.4 Godkjenninger

3. Resultater

- 3.1 Etiologiske diagnoser som ligger bak cirrhose og NCPH
- 3.2 Forskjeller mellom cirrhose og NCPH
- 3.3 Forskjeller mellom de ulike cirrhosepasienter
 - 3.3.1 *ASAT/ALAT-ratio*
 - 3.3.2 *Child-Pugh*
 - 3.3.3 *MELD*
 - 3.3.4 *Alkoholisk versus ikke-alkoholisk cirrhose*
- 3.4 Tid til første variceblødning
- 3.5 Overlevelse
 - 3.5.1 *Overlevelse i relasjon til alkoholisk cirrhose versus ikke-alkoholisk cirrhose*
 - 3.5.2 *Overlevelse i relasjon til cirrhose versus NCPH*
 - 3.5.3 *Overlevelse i relasjon til demografiske variabler*
 - 3.5.3.1 Alder
 - 3.5.3.2 Kjønn

3.5.3.3 Etnisitet

3.5.4 *Overlevelse i relasjon til grad av leversvikt i cirrhosepopulasjonen*

3.5.4.1 Child Pugh-klasse

3.5.4.2 MELD-score

3.5.5 *Overlevelse i relasjon til varicestatus ved indeks*

4. Diskusjon

4.1 Etiologiske diagnoser som ligger bak cirrhose

4.2 Forskjeller mellom cirrhose og NCPH

4.3 Forskjeller mellom de ulike etiologiske diagnosene ved cirrhose

4.4 Tid til første variceblødning

4.5 Begrensninger ved metoden

5. Konklusjon

Referanser

Tabeller

Tabell 1: Forskjeller i demografiske og biokjemiske variabler mellom cirrhose og NCPH ved indekstidspunkt

Tabell 2: Forskjeller ved de ulike etiologiske gruppene med cirrhose

Tabell 3: Varicestatus

Apendix

1. Chirrosekriterier

Abstract

Background

Gastrointestinal varices develops as a result of portal hypertension (PH). Liver cirrhosis is the most common cause of PH. PH can also be caused by several other diseases, PH is then classified as non-cirrhotic portal hypertension (NCPH). In this retrospective study, we wanted to get an overview of patients with varices in an university hospital in Norway. Our aim was to investigate i) different etiologies in the variceal-population and the distribution of cirrhosis and NCPH-patients, ii) differences in base line variables like gender, age and ethnicity between cirrhosis and NCPH-patients, iii) survival and iv) time to first variceal bleeding after inclusion.

Patients and methods

Three hundred ninety-eight patients diagnosed with esophageal varices (185), gastric varices (186.6) or portal hypertension (K76.6) at the Gastromedical department, OUS Ullevål in the period 01.01.2006 -15.05.2016 were identified by search in the patient administrative system. A random selection of 257 of these journals have been reviewed. PH was verified in 226 cases, including one patient with NCPH without varices. Demographic data and information about etiology, clinical status and survival of the patients were registered.

Results

One hundred and eighty-six patients had cirrhosis, nineteen patients (8.4%) had NCPH and twelve patients were not classifiable (5.3%). The cause of cirrhosis was alcoholic liver disease (ALD) (39.8%), hepatitis C (HCV) + ALD (10.2%), HCV (13.8%), immunological liver disease (11.2%), NASH, (6%), hepatitis B (HBV) (7.1%) and other (11.2%). Among the 19 patients with NCPH, eight patients had portal vein thrombosis in adult age (42.1%), three patients presumably had portal vein thrombosis as children (15.8%), two patients had BuddChiari (10.5%), one patient had a web between liver venes and vena cava inferior (5.3%), one patient had right liver lobe agenesis (5.3%), one patient had idiopathic portal hypertension (5.3%), one patient had drug induced obliterative portal venopathy (5.3 %) and two patients had unknown cause (10.5%). We found that NCPH patients were about 10 years younger than cirrhosis patients at time of inclusion. 54.9% of patients had gastroscopy at inclusion due to suspected GI-bleeding, and 36.7% that had variceal bleeding at time of inclusion. We found that 98.4% of cirrhosis patients had esophageal varices and 16.3% had gastric varices, while in NCPH patients 94.4% had esophageal varices and 42.1% had gastric varices. ALD patients had more severe illness than cirrhotic patients due to other etiologies, with both higher bilirubin, INR, ASAT/ ALAT ratio, Child-Pugh score and MELD score. However, we found that there was no difference in survival between these two groups. We found that only about 20% had variceal bleeding during follow-up. Furthermore, we found that those who presented with variceal bleeding at time of inclusion had higher mortality than those who did not have variceal bleeding at time of inclusion.

1. Innledning

I denne oppgaven har vi sett på årsaker til og overlevelse ved varicer i øvre gastrointestinal-traktus hos varicepasienter behandlet ved OUS. Som en introduksjon til oppgaven har vi valgt å gi en kort sammenfatning av etablert kunnskap om portal hypertensjon, risiko for variceutvikling og variceblødning.

1.1 Portal hypertensjon

Variceutvikling i øvre GI-traktus skjer som følge av portal hypertensjon (PH). Levercirrhose vil i avanserte stadier føre til økt blodtrykk i vena porta og dennes tilførende vener, og er den vanligste årsaken til portal hypertensjon. Portal hypertensjon kan også forårsakes av en rekke andre tilstander, og benevnes her non-cirrhotisk portal hypertensjon (NCPH). Ved PH vil mye av den portale blodgjennomstrømningen gå gjennom shunter tilbake til hjertet, det høye trykket vil kunne føre til en remodelering av årene. Et av de vanligste stedene for slik remodelering er ved anastomosen mellom vena gastrica sinistra og vena azygos (systemisk) og vil da kunne resultere i varicer i ventrikkelen og øsofagus (1).

1.2 Risiko for variceutvikling og variceblødning

Ved levercirrhose uten varicer er den årlige risikoen for utvikling av varicer ca. 8% (2). Varicer i øvre GI-traktus er asymptomatiske hvis de ikke fører til blødning, men dersom blødning inntreffer kan situasjonen bli alvorlig med betydelig morbiditet og mortalitet. Årlig risiko for blødning er 5% ved små varicer og 15% ved store varicer. Den viktigste prediktoren for variceblødning er størrelsen på varicene. Andre viktige prediktorer er dekompensert cirrhose (Child Pugh klasse B og C) og funn av varicer med "røde flekker" ved endoskopi (3).

Child Pugh score brukes hovedsakelig til å vurdere alvorlighetsgrad og prognose ved leversykdom. Poengskalaen strekker seg fra 5 til 15 poeng, der 15 er høyeste score. Utifra poengsummen klassifiseres pasientene så i 3 klasser: 5-6 poeng gir klasse A (kompensert cirrhose), 7-9 poeng gir klasse B (delvis dekompensert cirrhose) og 10-15 gir klasse C (dekompensert cirrhose).

	1	2	3
S-bilirubin mol/L	<34	34-51	>51
S-albumin g/L	>35	30-35	<30
INR	<1,7	1,7-2,3	>2,3
Acites	Ingen	Mild-moderat	Alvorlig
Hepatisk encephalopati	Ingen	Grad 1-2	Grad 3-4

Det er gjort få studier på det naturlige forløp av varicekomplikasjoner ved NCPH. Pasienter med kronisk portal trombose utgjør en viktig undergruppe av NCPH, og for denne gruppen er det nylig publisert data som viser at risikoen for variceblødning er sammenlignbar med det man ser hos pasienter med cirrhose, mortaliteten er dog betydelig lavere i denne gruppen (4).

1.4 Hensikt med oppgaven

Vi ønsket å få en bedre oversikt over varicepopulasjonen ved et stort sykehus i Norge, siden det er gjort få studier som undersøker varicepopulasjonen i Norden. Ikke alle varice-pasienter har cirrhose, og det var spesielt interessant å se på ikke-cirrhose pasientene. Vi ønsket å analysere fordelingen av etiologi blant varicepasientene, hvordan pasientene følges opp ved OUS som en kvalitetssikringsstudie, og hvordan det går med denne store gruppen pasienter. I denne oppgaven har vi konsentrert oss om noen aspekter ved studien: 1) etiologiske diagnoser som ligger bak cirrhose og hvilken andel av varicepasientene som skyldes NCPH, 2) forskjeller i demografiske variabler som kjønn, alder, etnisitet ved inklusjon mellom cirrhose og NCPH, 3) overlevelse i relasjon til cirrhose og NCPH, 4) overlevelse i relasjon til etiologisk diagnose, kjønn, stadium av cirrhose og alder ved inklusjon, 5) tid til første variceblødning etter inklusjon.

2. Metode og materiale

2.1 Studiepopulasjonen

I studien er kun pasienter behandlet ved Gastromedisinsk avdeling, OUS Ullevål inkludert. Aktuelle pasienter ble identifisert via søk i sykehusets pasientadministrative system (DIPS). Det ble søkt på både polikliniske kontakter og på innleggelser for følgende diagnoser:

- I85.0 øsofagusvaricer uten blødning.
- I85.9 øsofagusvaricer med blødning.
- I86.6 Varicer i magesekk.
- K76.6 portal hypertensjon.

Trehundrenittiåtte pasienter med diagnosene øsofagusvaricer (I85), varicer i magesekk (I86.6) og portal hypertensjon (K76.6) ble identifisert i perioden 01.01.2006 -15.05.2016. Et tilfeldig utvalg av 257 av disse journalene er nå gjennomgått. Portal hypertensjon og varicer ble verifisert hos 226 pasienter og en pasient hadde NCPH uten varicer. Tilsammen ble 227 pasienter inkludert i studien, 30 pasienter ble fjernet fra studien etter gjennomgang av journalen hvor vi konkluderte med at de hadde fått feil diagnose oppført i DIPS.

2.2 Dataregistrering

2.2.1 Generelt

Data som har blitt brukt til studien har blitt registrert i en egen database (filemaker). Det er samlet inn mer data enn det som brukes i denne oppgaven, primært data som er relatert til oppfølging av pasientene ved OUS (kontrollskopier) og noen flere biokjemiske variabler. Før oppstart av studien var det gjort en rekke vurderinger av hva som skulle analyseres i studien, og vi lagde en protokoll/analyseplan over hvordan vi skulle samle inn data. Underveis i datainnsamlingen ble det i tillegg avdekket problemstillinger rundt manglende og usikre data. Hvordan dette skulle tolkes ble diskutert med veileder og loggført i protokollen. Hver gang det ble gjort en prinsipiell avgjørelse, gikk vi tilbake til allerede registrerte pasienter og korrigererte for endringen. For eksempel ble vi enige om å klassifisere pasienter som cirrhose dersom de etter inklusjon fikk bekreftet diagnosen, og vi gikk tilbake i datamaterialet og endret på det.

2.2.2 Data som ble registrert

2.2.2.1 Demografiske data

Indekstidspunktet har vi definert som datoen for førstegangs påvisning av varicer ved OUS. Informasjon om kjønn, fødselsdato og alder ved indekstidspunkt ble registrert. Etnisitet ble også registrert, og dersom pasienten var 50% kaukasisk satte vi kaukasisk som etnisitet. Vi registrerte også hvilket lokalsykehus pasientene tilhørte.

2.2.2.2 Data om diagnose

Etiologisk hovedårsak ble registrert i tråd med behandlendeleges vurdering. Dersom pasienten hadde flere diagnoser av betydning, som for eksempel hepatitt C infeksjon og alkoholmisbruk, registrerte vi begge diagnosene.

2.2.2.2.1 Cirrhosekriterier

Ved påviste varicer ble cirrhose definert ut fra en eller flere av følgende kriterier (1,2 eller3):

- 1) Histologisk sikker eller sannsynlig cirrhose (ved biopsi eller ved obduksjon)
- 2) Elastografi (Fibroscan ®) > 15 kPa
- 3) Pasienter uten tilstrekkelig histologisk materiale og uten fibroscanresultat (< 10 kPa) som utelukker cirrhose hvis punkt a) eller b) er oppfylt:
 - a. Kjent etiologisk faktor (se apendix 1, punkt 1.) i kombinasjon med minst 1 av kriteriene A, B eller C. (Se apendix 1, punkt 2.)
 - b. Ikke kjent etiologisk faktor i kombinasjon med minst 2 av kriteriene A, B eller C *. (Se apendix 1, punkt 2.)

2.2.2.3 Varicestatus ved indeksskopi

Vi registrerte varicegraden i øsofagus ved indekstidspunktet i gruppene ingen, små eller store varicer. Dersom varicene klappet sammen ved luftinsufflasjon registrerte vi dem som små, varicer som ikke klappet sammen ble registrert som store. Tilstedeværelse av fundusvaricer ble også registrert. Vi registrerte årsakene til at indeksskopien ble utført og om man fant variceblødning eller annen blødning.

2.2.2.4 Andre variabler ved indekstidspunkt

Vi registrerte en rekke biokjemiske variabler. I oppgaven har vi fokusert på: ASAT, ALAT, ASAT/ALAT-ratio, bilirubin, albumin, plater, kreatinin og INR. Ved bruk av Marevan ble ikke INR notert. Blodprøvene måtte være fra tiden rundt indekstidspunktet (+/- 6 uker). I tillegg registrerte vi grad av encefalopati og ascites. Alvorlighetsgraden av sykdommen ved indekstidspunkt ved cirrhose ble beregnet ut i fra Child-Pugh-score. MELD score ble også brukt som et mål på alvorlighetsgraden av sykdommen, som ble beregnet med denne formelen: $3,8 \times \ln(\text{bilirubin(mg/dl)}) + 9,6 \times \ln(\text{kreatinin(mg/dl)}) + 6,4$. (5)

2.2.2.5 Oppfølgingsdata med hensyn på død

Pasientene ble fulgt opp frem til død (registrert direkte fra DIPS) eller 31.12.2016.

2.2.2.6 Oppfølging med hensyn på død 1.variceblødning etter indekstidspunkt

Variceblødning etter indeksskopi ble definert som variceblødning minst 4 uker etter at eventuell variceblødning ved indeksskopien var stabilisert. Pasienter tilhørende OUS ble fulgt opp frem til død eller 31.12.2016. Variceblødning ble også registrert for pasienter som ikke tilhørte OUS, men oppfølgingstiden ble sensurert ved det tidspunktet vi ikke lenger hadde oversikt over det videre sykdomsforløp.

2.3 Statistikk

Ved sammenligning av kontinuerlige variabler brukes T-test når variablene er normalfordelt. Kontinuerlige variabler er presentert som gjennomsnittsverdier med standardavvik hvis normalfordelt. Hvis variablene ikke er normalfordelt brukes Mann-Whitney og variablene presenteres da som medianverdier med interkvartil range. Ved sammenligning av kategoriske variabler brukes Khi-kvadrat-test, og kategoriske variabler er presentert som proporsjoner. For overlevelsesanalyser brukte vi Kaplan-Meier-plots og log-rank test

For p-verdier er to-sidig signifikansnivå satt til $< 0,05$.

For sammenligning mellom alkoholisk leversykdom (ALD) og ikke-ALD har vi slått sammen gruppene med hepatitt C + alkoholisk leversykdom (HCV + ALD), HCV, ikke-alkoholisk leversykdom (NASH), immunologisk leversykdom, hepatitt B (HBV) og annet.

2.4 Godkjenning

Tillatelse til å innhente journalopplysninger i DIPS for bruk i denne studien er gitt av avdeling for Personvern ved OUS.

3. Resultater

3.1 Etiologiske diagnoser som ligger bak cirrhose og NCPH

Etthundreogtittiseks pasienter (86,3%) hadde cirrhose, 19 pasienter (8,4%) hadde NCPH og 12 pasienter var ikke klassifiserbare (5,3%). Årsaken til cirrhose var alkoholisk leversykdom (ALD) (39,8%), hepatitt C (HCV) + ALD (10,2%), HCV (13,8%), immunologisk leversykdom (11,2%), NASH (6,6%), hepatitt B (HBV) (7,1%) og annet (11,2%).

Blant 19 pasientene med NCPH hadde åtte pasienter portvenetrombose i voksen alder (42,1%), tre pasienter hadde antatt portvenetrombose som barn (15,8%), to pasienter hadde BuddChiari (10,5%), en pasient hadde web mellom levertener og vena cava inferior (5,3%), en pasient hadde agenesi av høyre leverlapp (5,3%), en pasient hadde idiopatisk portal hypertensjon (5,3%), en pasient hadde medikamentelt induisert obliterativ portal venopati (5,3%) og to pasienter hadde ukjent årsak (10,5%).

3.2 Forskjeller mellom cirrhose og NCPH

Gjennomsnittsalder ved indekstidspunkt for cirrhose var 57,9 år, og gjennomsnittsalder ved indekstidspunkt for NCPH var 46,3 år. Det var signifikant forskjell i alder ved indekstidspunkt ved cirrhose og NCPH (p -verdi $<0,001$). Det var derimot ikke noen signifikant forskjell i kjønn eller andel kaukasiere mellom de to gruppene. Blant alle inkluderte i studien var det 65,2% menn og 81,5% kaukasiere (Tab. 1).

Hos cirrhose pasientene var ASAT/ALAT-ratioen på 1,81, mens den var på 1,03 hos NCPH-pasientene ($p <0,001$). Vi så videre at det var signifikant forskjell på bilirubin og albumin mellom cirrhose og NCPH-pasientene med bilirubinverdier på henholdsvis 26 og 15 ($p=0,006$) og albumin 30,6 og 37,0 ($p=0,005$). Det ble ikke funnet noen signifikant forskjell i INR, kreatinin eller trombocytter mellom de to gruppene, med INR-verdier på henholdsvis 1,4 og 1,3, kreatinin på 67 og 66 og plater på 103,5 og 187 (Tab. 1).

54,9% av pasientene fikk utført indeksskopi grunnet mistenkt GI-blødning. Hos cirrhosepopulasjonen var det 57,1%, og av NCPH-populasjonen var det 31,6% som ble skopert på bakgrunn av mistanke om GI-blødning ($p=0,033$) (Tab. 3)

Det var 36,7% som fikk påvist variceblødning ved indeksskopi. 38,3% av cirrhosepasientene og 21,1% av NCPH-pasientene hadde variceblødning ved indeks (Tab. 3).

Vi fant at 98,4% av cirrhosepasientene hadde øsofagusvaricer og 16,3% hadde fundusvaricer, mens hos NCPH pasientene hadde 94,4% øsofagusvaricer og 42,1% fundusvaricer. Vi fant en signifikant forskjell i fundusvaricer hos cirrhosepasientene og NCPH-pasientene, der NCPH-pasientene hadde betydelig høyere prevalens av fundusvaricer ($p=0,018$) (Tab. 3).

3.3 Forskjeller mellom de ulike cirrhosepasienter

3.3.1 ASAT/ALAT-ratio

ASAT/ALAT-ratioen var høyest hos pasientene med ALD med en median på 2,28, etterfulgt av pasientene med HCV +ALD med en median på 1,98. NASH kom her på en tredje plass med en ratio på 1,80, etterfulgt av andre årsaker (varia) med en ratio på 1,46. HCV og HBV hadde ratio på henholdsvis 1,4 og 1,35. Immunologisk etiologi lå nederst med en ratio på 1,20 (Tab. 2).

3.3.2 Child-Pugh

Child-Pugh poengscore var høyest hos pasientene med ALD med en medianpoengsum på 9,0. De andre poengsummene var som følgende: HCV+ ALD 7,5 HCV 6,0, NASH 8,0, immunologisk 7,0, HBV 6,0 og annet 6,0 (Tab 2).

3.3.3 MELD

MELD-scoren var høyest i hos pasientene med NASH med en median på 17,5, etterfulgt av ALD-gruppen med en median på 15,5, tett etterfulgt av ALD + HCV med en median på 14,3. De andre gruppene var som følger HBV 11,3, HCV 1,2, annet 10,2 og immunologisk 9,0.

3.3.4 Alkoholisk versus ikke-alkoholisk cirrhose

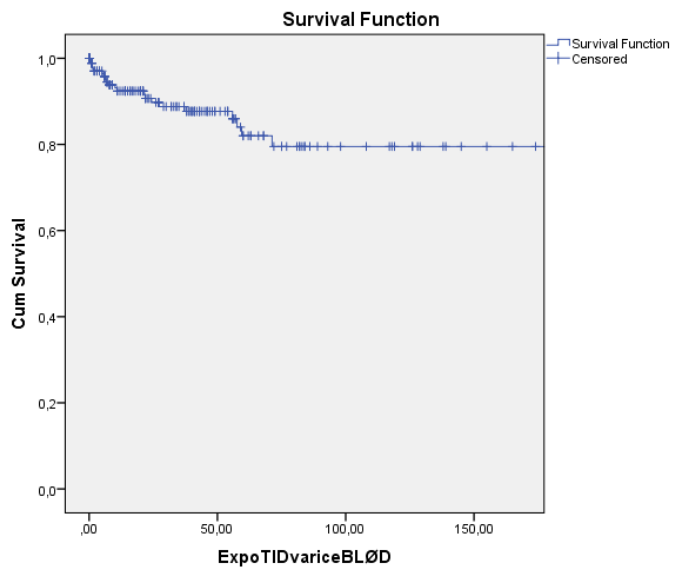
Det ble ikke funnet noen signifikant forskjell i alder mellom ALD og ikke-ALD gruppen ($p=0,243$). Det ble derimot funnet signifikant forskjell mellom kjønn ($p<0,001$), med 79,5% menn i ALD-gruppen og 53,4% menn i ikke-ALD gruppen.

Videre så vi at det var høyere bilirubin ($p<0,001$), INR ($p<0,001$), ASAT/ALAT-ratio ($p<0,001$), Child-Pugh poengscore ($p=0,001$) og MELD-score ($p<0,001$) i ALD-gruppen sammenlignet med ikke-ALD gruppen.

Pasienter med cirrhose pga ALD hadde oftere variceblødning ved indexskopi (48,7%) enn pasienter med ikke-ALD (31,4%), $p=0,014$.

3.4 Tid til første variceblødning

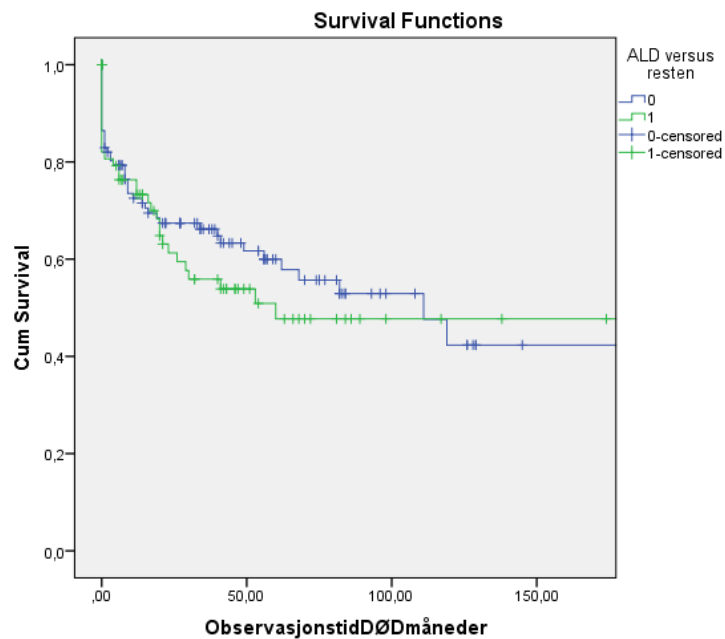
5 år etter indekstidspunktet har ca. 20% av varice-populasjonen hatt minst en variceblødning



3.5 Overlevelse

3.5.1 Overlevelse i relasjon til alkoholisk cirrhose versus ikke-alkoholisk cirrhose

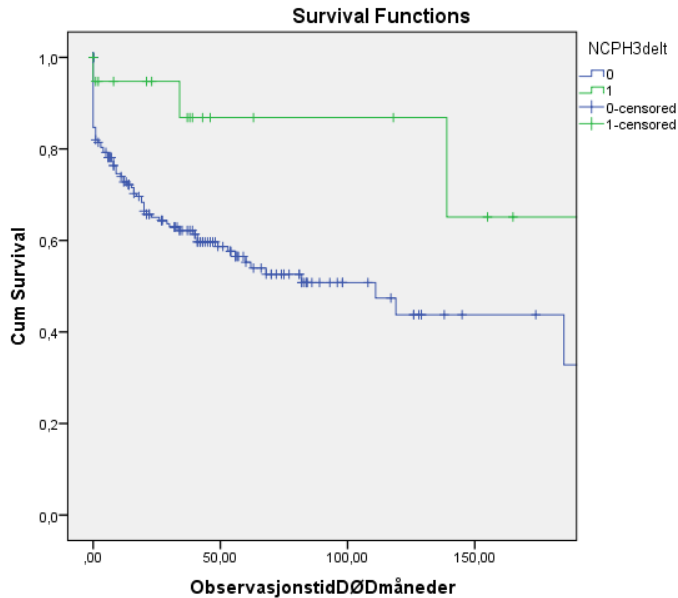
Vi fant ingen forskjell i mortalitet for de med alkoholrelatert cirrhose versus resten av cirrhosepasientene ($p=0,57$).



Blå = ALD, grønn = ikke ALD

3.5.2 Overlevelse i relasjon til cirrhose versus NCPH

Vi fant ikke noen statistisk signifikant forskjell i overlevelse for cirrhose og NCPH-pasientene, men en trend der vi ser at NCPH-pasientene har noe bedre overlevelse ($p=0,057$). Men vi ser ut fra plottet at NCPH-pasientene har noe bedre overlevelse.

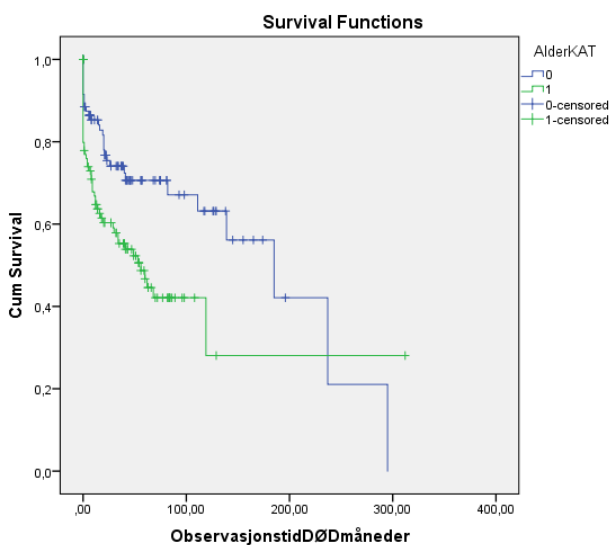


Blå = cirrhose, Grønn = NCPH

3.5.3 Overlevelse i relasjon til demografiske variabler

3.5.3.1 Alder

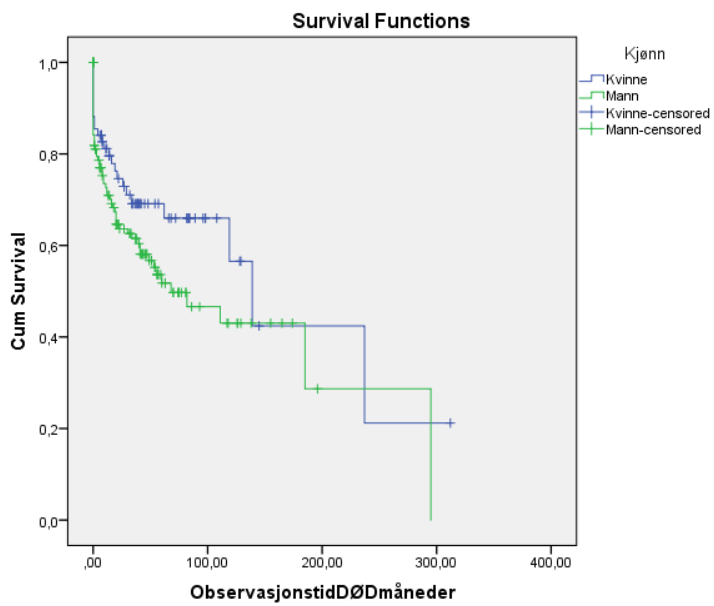
Gjennomsnittsalderen for alle pasientene var 57 år. Vi fant at de som var under 57 år ved indekstidspunktet hadde bedre overlevelse enn de over 57 år ($p=0,003$).



Blå = < 57 år, grønn = > 57 år

3.5.3.2 Kjønn

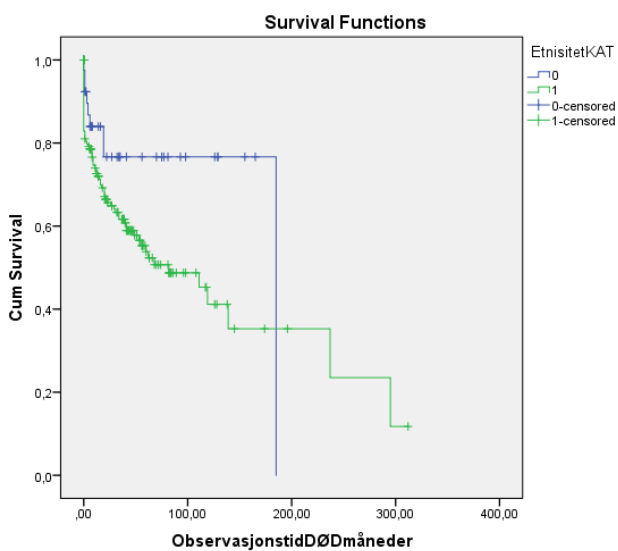
Vi fant at menn og kvinner hadde lik overlevelse ($p=0,088$).



Blå = kvinner, grønn = menn

3.5.3.3 Etnisitet

Vi fant at kaukasierne hadde høyere mortalitet enn ikke-kaukasierne ($p=0,034$).

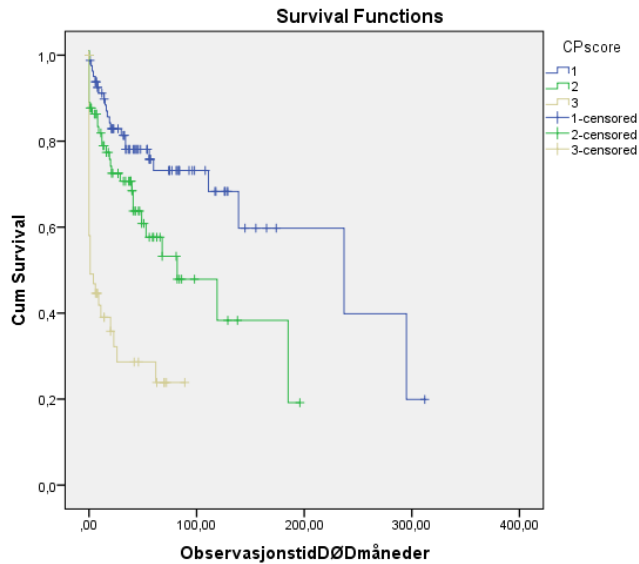


Blå = ikke- kaukasiere, grønn = kaukasiere

3.5.4 overlevelse i relasjon til grad av leversvikt i cirrhosepopulasjonen

3.5.4.1 Child Pugh-klasse

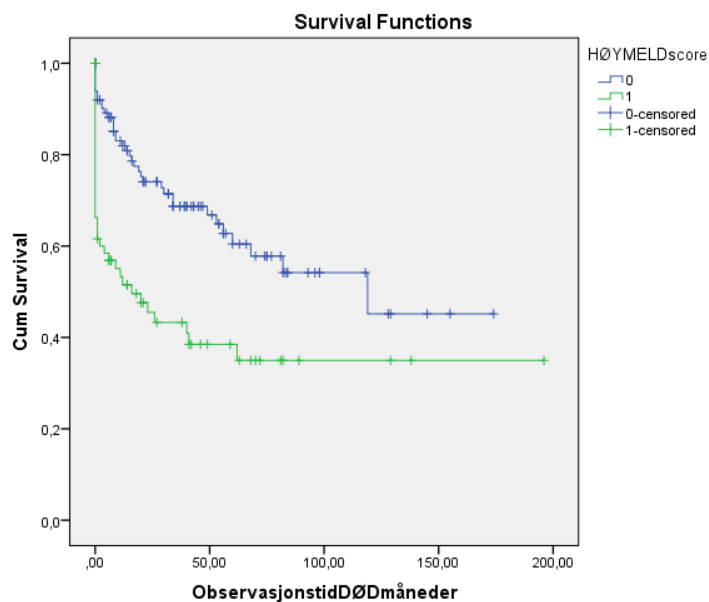
Ved å se på Child Pugh klassifiseringen så vi at det var signifikant sammenheng mellom Child Pugh klassifisering og overlevelse, de med Child Pugh klasse A hadde lavest mortalitet ($p < 0,001$).



Blå = klasse A, Grønn = klasse B, Gul = klasse C

3.5.4.2 MELD-score

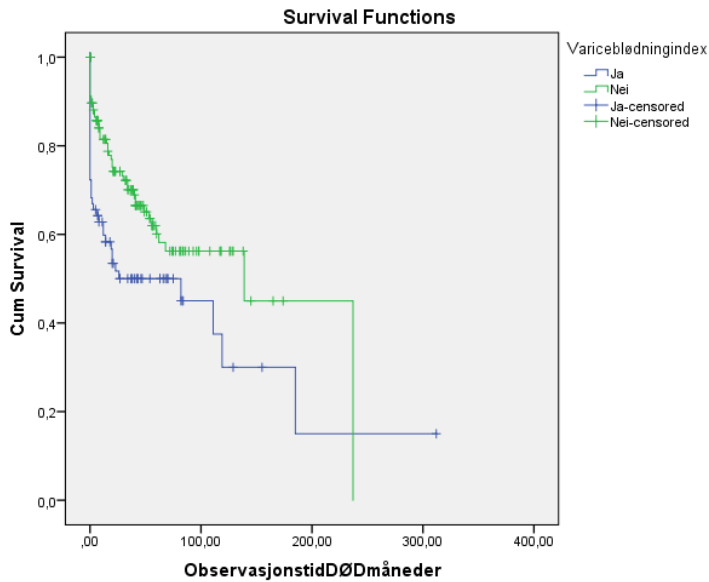
Ved å dele pasientene inn i grupper med MELD-score under 15 og MELD-score over 15 så vi at de med høy MELD-score hadde høyere mortalitet ($p < 0,001$).



Blå = MELD-score under 15, Grønn = MELD-score over 15

3.5.5 Overlevelse i relasjon til variceblødning ved indekstidspunkt

Ved å se på overlevelse i forhold til om pasienter hadde variceblødning ved indeksskopi eller ikke, ser vi at det er dårligere overlevelse for dem som presenterer seg med blødning ($p = 0.006$).



Blå = variceblødning ved indeks, grønn = ikke variceblødning ved indeks

4. Diskusjon

4.1 Etiologiske diagnoser som ligger bak cirrhose

Vi finner at årsaken til cirrhose skyldes alkoholisk leversykdom i 39,8% av tilfellene, alkoholisk leversykdom + hepatitt C i 10,2%, viral leversykdom 20,9%, immunologisk leversykdom 11,2%, NASH 6% og diverse (11,2%). I en større studie gjort av Haukeland m.fl. finner de at 53% av cirrhosepasientene hadde alkoholisk leversykdom, 12% hadde viral leversykdom, 4% hadde hemokromatose, 12% hadde immunologisk leversykdom, 3% hadde NASH og 16% hadde usikker etiologi (6). Vi finner altså at hvis vi ser på gruppen med pasienter med alkoholisk leversykdom og gruppen med pasienter med hepatitt C + alkohol, at det er nesten helt samme insidens i vår studie som i den utført av Haukeland m.fl. Men hvis vi kun sammenligner gruppene med ren alkoholrelatert cirrhose var det lavere prevalens i vår studie. Vi ser videre at insidensen av både viral leversykdom og NASH var dobbelt så stor i vår studie. Økningen i NASH kan blant annet skyldes økende overvekt og diabetes type 2 i befolkningen. Den økende insidensen av viral leversykdom kan blant annet skyldes økt innvandring. Dette stemmer jo også med at vi ser at det er lav andel kaukasiere i gruppen med viral cirrhose, særlig i hepatitt B gruppen.

4.2 Forskjeller mellom cirrhose og NCPH

Vi har funnet at NCPH pasientene er omlag 10 år yngre enn cirrhose pasientene ved indekstidspunkt ($p < 0,001$). Det er jo naturlig å tenke seg at dette skyldes at cirrhose pasientene har en mer langsom utvikling av portal hypertensjon, med enten viral eller alkoholindusert leversykdom i omlag 2/3 av tilfellene.

Vi fant en signifikant forskjell i ASAT/ALAT-rasjon på de cirrhotiske og non-cirrhotiske pasientene. En mulig forklaring kan være at hos cirrhosepasientene skyldes forhøyet ASAT i forhold til ALAT forstyrret sinusoidal funksjon, som en konsekvens av fibrose og knutedannelse i leveren (7). Det ble ikke funnet noen signifikant forskjell i INR mellom de to gruppene. Man ville jo kanskje forvente at INR-verdien var noe høyere hos cirrhose pasientene, da leversvikt gir proteinsyntesesvikt manifestert ved høyere INR-verdi.

I en artikkel publisert av Sarin m.fl. fant de at forekomsten av fundusvaricer hos de med NCPH var 22,3% (8), mens i en artikkel publisert av Pande m.fl., fant de at forekomsten var 31% ved NCPH (9). Så i likhet med vår studie finner vi at det er en høyere forekomst av fundusvaricer hos NCPH-pasientene enn sammenlignet med cirrhose, men vi finner at forekomsten av fundusvaricer er hele 42,1% i vår studie. Vi har ikke greid å finne noen studie som peker på årsaken til at pasienter med NCPH har mer fundusvaricer, men vi kan tenke oss at dette må ha med den varierende patogenesen bak portal hypertensjon ved de ulike etiologiske diagnosene.

Vi fant ikke noen statistisk signifikant forskjell i overlevelse for cirrhose og NCPH-pasientene ($p = 0,057$, men vi ser likevel at NCPH-pasientene har tendens til lavere mortalitet).

4.3 Forskjeller mellom de ulike etiologiske diagnosene ved cirrhose

Vi fant ingen forskjell i alder ved indekstidspunkt hos ALD og ikke-ALD gruppen. Men vi fant en mye høyere andel menn i ALD-gruppen, 79,5%, versus 53,4% i ikke-ALD-gruppen.

Vi fant at gruppen med ALD hadde et mer alvorlig sykdomsbilde enn de i ikke-ALD gruppen, med både høyere bilirubin, INR, ASAT/ALAT-ratio, Child-Pugh poengscore og MELD-score. Vi fant likevel at det ikke er noen forskjell i overlevelse blant de to gruppene. I en nylig publisert studie utført av McPhail m.fl. tok de for seg 39936 pasienter med cirrhose innlagt på intensivsen, hvor 35% av dem hadde alkoholrelatert leversykdom. De fant at alkoholrelatert leversykdom var forbundet med økt risiko for død (odds ratio, 1.51 [95% CI, 1.42–1.62; $p < 0.001$]) (10). I vår studie fant vi at alkoholrelatert cirrhose ikke var forbundet med høyere mortalitet. Vi finner altså ikke de samme resultatene som McPhail m.fl, en mulig årsak kan være at vår pasientpopulasjon ikke bare tar for seg intensivpasienter, men også polikliniske-og sengepostpasienter.

I en retrospektiv studie utført av Haukeland et.al fra 1999-2004 med 183 cirrhosepasienter fant de at ASAT/ALAT-rasjon var 2,42 for pasienter med alkoholindusert cirrhose (11). I vår studie har vi funnet at ASAT-ALAT-rasjon er 2,28 altså betydelig høyere enn hos gjennomsnittet av cirrhose pasientene. I studien til Haukeland et.al. skriver de at årsakene til at alkoholgruppen presenterer seg med høyere ASAT/ALAT-ratio ikke er fullstendig forstått, men at alkoholrelatert mangel av pyridoxal 5-phosfat, som er viktig for ALAT-syntesen, er en mulig forklaring (12).

Vi fant videre at også Child-pugh poengsummen var høyest i gruppen med alkoholindusert cirrhose med en medianpoengsum på 9,0.

Vi fant likhet med metanalysen utført av D'Amico G m.fl. at Child-Pugh og MELD-score er viktig for å predikere død (13), da vi fant at de med Child Pugh klasse A hadde lavest mortalitet og at de med MELD-score over 15 hadde høyere mortalitet i vår studie.

4.4 Variceblødning

Vi fant at bare ca. 20% hadde variceblødning ved oppfølging mer enn 10 år etter indekstidspunktet. Denne lave forekomsten kan skyldes at OUS har utviklet en god rutine på håndtering av varicepasienter.

Videre fant vi at de som presenterte seg med variceblødning ved indekstidspunktet, hadde høyere mortalitet enn de som ikke hadde variceblødning ved indekstidspunktet.

4.5 Begrensninger ved metoden

Da dette er en retrospektiv studie vil det medføre at vi mangler noe data, siden vi har måttet forholde oss til det som har blitt skrevet i pasientjournalene. Og også hva behandlende lege har vurdert i forhold til vurdering av for eksempel grad av ascites og encefalopati, dette har kunnet ført til at det muligens ikke er helt presisføring av disse parameterne.

Vi har sett på et tilfeldig utvalg pasienter behandlet for varicer (I85.0 øsofagusvaricer uten blødning, I85.9 øsofagusvaricer med blødning, I86.6 Varicer i magesekk, K76.6 portal hypertensjon) ved OUS i en tiårsperiode Ved å bruke disse diagnosekodene i søket har vi muligens mistet noen pasienter da de kan ha vært feilregistrert på diagnose i DIPS. Samtidig har vi også måttet ekskludert en del pasienter da det har vist seg at disse feilaktig har blitt registrert med en av disse diagnosekodene.

Vi har fått med en del pasienter som ikke hører til OUS sektor, men er behandlet ved OUS, og kan dermed mangle en del kliniske data og oppfølgingsdata på disse pasientene. Vi har ikke registrert alle pasientene i 10-årsperioden ennå, og denne oppgaven er derfor skrevet ut fra data fra et tilfeldig utvalg av pasientpopulasjonen. Dette kan føre til at de endelige tallene vil bli noe annerledes.

Ved sammenligning av ALD og ikke-ALD-gruppen, plasserte vi HCV+ALD-gruppen inn under ikke-ALD-gruppen. Dette har kunnet påvirket resultatet, da det er mulig at alkohol spilte en viktig rolle for sykdomsutvikling hos disse pasienten.

Dataene er ikke ferdig datavasket, men i analysearbeidet er det bare avdekket mindre feil.

5.Konklusjon

Med denne retrospektive studien ønsket vi å få en bedre oversikt over varicepopulasjonen i Norge, vi undersøkt derfor en rekke data hos 227 varicepasienter behandlet ved OUS i løpet av en tiårsperiode. Av viktige funn fant vi at 8,4% (n=19) av varicepasientene hadde NCPH. Vi fant videre at NCPHpasientene var omlag 10 år yngre ved påvisning av varicer, og at de hadde flere fundusvaricer enn cirrhosepasienten. Vi fant ingen statistisk signifikant forskjelli overlevelse mellom NCPH og cirrhosepasientene. Videre så vi at 39,8% (n= 78) av cirrhosepasientene hadde alkoholrelatert leversykdom. Denne gruppen hadde et mer alvorlig sykdomsbilde, med både høyre Child Pugh og MELD-score, de hadde også høyere ASAT/ALAT-ratio enn de uten alkoholrelatert leversykdom, men vi fant likevel ikke noe forskjell i overlevelse mellom de to gruppene. Det var kun 20% av varicepopulasjonen som hadde variceblødning etter indekstidspunktet.

Referanser

- 1, Sanyal AJ, Bosch J, Blei A, Arroyo V, Portal Hypertension and Its Complications, *Gastroenterology* 2008;134:1715–1728
- 2, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace ND, Burroughs AK, Planas R, Escorsell A, et al. Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 2005;353:2254-2261.
- 3, Oesophageal varices, *BMJ Best Practice*, hentet 04.01.2018 fra <http://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/815/pdf/815.pdf>
- 4, Noronha Ferreira C, Seijo S, Plessier A, Silva-Junior G, Turon F, Rautou PE, Baiges A, et al. Natural history and management of esophagogastric varices in chronic non-cirrhotic non-tumoral portal vein thrombosis. *Hepatology* 2016.
- 5, MELD, GIHEP- Resources for Gastroenterology & Hepatology hentet 04.01.2018 fra <http://gihep.com/calculators/hepatology/meld/>
- 6, Haukeland JW, Lorgen I, Schreiner LT, Frigstad SO, Brandsaeter B, Bjørø K, Bang C, Raknerud N, Konopski Z, Incidence rates and causes of cirrhosis in a Norwegian population, *Scand J Gastroenterol.* 2007 Dec;42(12):1501-8.
- 7, Kamimoto Y, Horiuchi S, Tanase S, Morino Y. Plasma clearance of intravenously injected aspartate aminotransferase isozymes: evidence for preferential uptake by sinusoidal liver cells. *Hepatology* 1985;/5:/367-75.
- 8, Sarin SK, Agarwal SR. Idiopathic portal hypertension. *Digestion* 1998;59:420–423
- 9, Sarin SK, Kumar A, Chawla YK, Baijal SS, Dhiman RK m.fl. Noncirrhotic portal fibrosis/idiopathic portal hypertension: APASL recommendations for diagnosis and treatment. *Hepatol Int.* 2007 Sep; 1(3): 398–413.
- 10, McPhail MJW, Parott F, Wendon JA, Harrison DA, Rowan KA, Bernal W, *Critical Care Medicine*. Publisert før trykk., JAN 2018, DOI: 10.1097/CCM.0000000000002961, Issn Print: 0090-3493
- 11, John W. Haukeland, Linn T. Schreiner, Inger Lorgen, Svein-Oskar Frigstad, Christina Bang, Nils Raknerud & Zbigniew Konopski (2008) ASAT/ALAT ratio provides prognostic information independently of Child-Pugh class, gender and age in non-alcoholic cirrhosis, *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 43:10, 1241-1248, DOI: 10.1080/00365520802158614
- 12, Diehl AM, Potter J, Boitnott J, Van Duyn MA, Herlong HF, Mezey E. Relationship between pyridoxal 5'-phosphate deficiency and aminotransferase levels in alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 1984;/86:/6326.
- 13, 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

Tabeller

Tabell 1: Forskjeller i demografiske og biokjemiske variabler mellom cirrhose og NCPH ved indekstidspunkt

	Alle (n=227)	Cirrhose (n=196)	NCPH(n=19)	Usikker (n= 12)	p-verdi*
Alder, antall år, mean (SD)	57,2(13,3)	57,9(12,3)	46,3 (16,6)	62,3 (17,3)	<0,001
Kjønn, andel menn (%)	65,2	63,8	73,7	75,0	0,39
Etnisitet, kaukasisk (%)	81,5	81,6	78,9	83,3	0,41
Bilirubin, median (IQR)	24(30)	26 (33)	15(11)	19(100)	0,006
INR, median (IQR)	1,4(0,5)	1,4(0,5)	1,3(0,2)	1,5(0,6)	0,130
Albumin, mean (SD)	31,5(8,3)	30,6(8,0)	37,0(8,3)	28,6(9,7)	0,005
ASAT, median (IQR)	70(71)	74(80)	30(7)	73,5(81)	<0,001
ALAT, median (IQR)	39(52)	39(54)	30(41)	46,5(36)	0,118
ASAT/ALAT-ratio, median (IQR)	1,8(1,08)	1,8(1,03)	1,0(0,56)	1,9(0,73)	<0,001
Kreatinin, median (IQR)	67(38)	67(37)	66(29,00)	99(47)	0,922
Plater, median (IQR)	105,5(91,5)	103,5 (83,5)	187(153)	127,5(85,8)	0,059

NCPH = non-cirrhose

*p-verdier for sammenligning mellom cirrhose og NCPH

Tabell 2: Forskjeller ved de ulike etiologiske gruppene med cirrhose

VI har slått sammen HCV + ALD, HCV, NASH, immunologisk, HBV og annet i gruppen ikke ALD, og videre da sammenlignet ALD og ikke-ALD gruppene

	ALD (n=78)	Ikke- ALD (n=118)	HCV+ALD (n=20)	HCV (n=27)	NASH (n=13)	Immunologisk (n=22)	HBV (n=14)	Annet (n=22)	p-verdi*
Alder, antall år, mean (SD)	59,2 (9,0)	57,1 (14,0)	55,0 (6,2)	55,6 (10,2)	59,7 (13,7)	62,8 (13,7)	45,3 (13,7)	56,4 (17,5)	0,243
Kjønn, andel menn (%)	79,5	53,4	80,0	51,9	61,5	13,6	78,6%	50,0%	<0,001
Etnisitet, kaukasisk (%)	94,9	72,9	90,0	51,9	92,3	90,9	28,6	81,8	<0,001
Bilirubin, median (IQR)	36,0 (62,0)	22,5 (23,0)	37,0 (39,0)	22,0 (15,0)	23,0 (30,0)	68,6 (50,0)	20,0 (25,0)	18,0 (15,0)	<0,001
INR, median (IQR)	1,6 (0,6)	1,3 (0,4)	1,6 (0,7)	1,3 (0,2)	1,5 (0,4)	1,2 (0,2)	1,3 (0,5)	1,4 (0,4)	<0,001
Albumin, mean (SD)	29,8 (8,4)	32,0 (7,8)	30,7 (5,5)	33,0 (6,1)	32,3 (5,6)	30,8 (8,6)	33,5 (7,6)	31,9 (12,2)	0,082
ASAT, median (IQR)	76,0 (86,0)	69,0 (78,0)	107,0 (213,0)	89,0 (76,0)	52,0 (33,0)	67,5 (77,0)	63,5 (93,0)	46,0 (27,0)	0,325
ALAT, median (IQR)	33,0 (28,0)	45 (60)	71,5 (191,0)	62,0 (62,0)	24,0 (22,0)	67 (103)	47 (63)	31 (28)	0,002
ASAT/ALAT-ratio, median (IQR)	2,28 (0,94)	1,44 (0,85)	1,98 (1,52)	1,35 (0,65)	1,80 (0,95)	1,20 (0,63)	1,26 (0,89)	1,46 (0,40)	<0,001
Kreatinin, median (IQR)	71 (42)	65,5 (32)	68 (37)	64 (16)	113 (152)	62,5 (23)	69,5 (27)	65,5 (32)	0,139
Plater, median (IQR)	118 (70)	92 (94)	65 (120)	88 (70,5)	117 (73)	167,5 (87)	81(51)	97 (118,5)	0,076

Child-pugh poeng, median (IQR)	9,0 (4,0)	7 (3)	7,50 (6,0)	6,0 (2,0)	8,0 (3,0)	7,0 (3,0)	6,0 (4,0)	6,0 (3,0)	0,001
MELD, median (IQR)	15,5 (9,4)	11,7 (7,8)	14,3 (10,2)	11,2 (3,0)	17,5 (10,4)	9,0 (6,2)	11,3 (11,5)	10,2 (5,5)	<0,001

ALD = alkoholrelatert sykdom, HCV = hepatitt C, HBV = hepatitt B, NASH = ikke-alkoholrelatert hepatitt

**p*-verdi for sammenligning av alkoholisk versus non-alkoholisk cirrhose

Tabell 3: Årsaker til indeksskopi, tilstedeværelse av variceblødning ved inekstidspunkt og varicestatus

	Alle (n=215)	Cirrhose	NCPH	<i>p</i>-verdi*
Indeksskopi pga mistenkt GI-blødning (%)	54,9	57,1	31,6	0,033
Varicieblødning ved indexskopi (%)	36,7	38,3	21,1	0,137
Øsofagusvaricer(%)	98,1	98,4	94,4	0,070
Fundusvaricer(%)	18,6	16,3	42,1	0,018

NCPH = non-cirrhose

**p*-verdi for sammenligning mellom Cirrhose og NCPH

Appendix 1: Chirrosekriterier

1. Liste over etiologiske faktorer:

- Høyt alkoholforbruk (> 5 enh pr dag i flere år)
- Kronisk viral hepatitt (HBV, HCV)
- Mistenkt NASH (lever steatose, historie med forhøyede transaminaser, DM II i minst 5 år, BMI > 40 kg/m² i.l.a. livet)
- Autoimmun hepatitt
- Primær biliær cirrhose
- Primær scleroserende cholangitt
- Alvorlig høyresidig hjertesvikt med pulmonal hypertensjon

2.

- A. Biokjemisk tegn (minst 1 positivt kriterium).
 - a. *INR > 1,2 (uten marevanbruk eller vit-k-mangel)*
 - b. *bilirubin > 30 (uten mistanke om Gilbert syndrom eller hemolyse)*
- B. Billeddiagnostisk (UL, CT eller kirurgi) suspekt cirrhose (minst 1 positivt kriterium).
 - a. Formforandringer (buklete overflate, atrofi, hypertrofi av lobus caudatus eller ve. lapp)
 - b. Heterogen parenchym (ekkoenisitet eller tetthet)
 - c. *Ascites*
- C. Kliniske tegn (minst 1 positivt kriterium).
 - a. *Ascites (annen årsak ikke mistenkt)*
 - b. *Encefalopati (annen årsak ikke mistenkt)*
 - c. Minimum 2 av: spider nevi, palmar erytem eller caput medusae.

* Kriteriene i kursiv forutsetter at de er registrert uavhengig av akutt leversykdom (inklusive alkoholisk hepatitt).