

Levertransplantasjon ved autoimmun lever- og gallegangssykdom ved Rikshospitalet

Prosjektoppgave for medisinstudiet
Skrevet av stud. med. Ina Marie Andersen



Klinikk for spesialisert kirurgi og medisin
Rikshospitalet
&
Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo

2011

Innhold

Abstract	s. 2
Innledning.....	s. 3
Primær skleroserende cholangitt	s. 4
Primær biliær cirrhose.....	s. 5
Autoimmun hepatitt.....	s. 6
Levertransplantasjon; demografi, ventetid og overlevelse.....	s. 7
Metode.....	s. 9
Resultater.....	s. 11
Transplantasjonsindikasjon.....	s. 11
Demografi.....	s. 13
Klinisk status ved påmelding til transplantasjon.....	s. 14
Biokjemiske parametre ved påmelding til transplantasjon.....	s. 16
Overlevelse.....	s. 18
Diskusjon.....	s. 19
Primær skleroserende cholangitt.....	s. 20
Primær biliær cirrhose.....	s. 22
Autoimmun hepatitt.....	s. 23
Transplantasjonsvurdering av PSC-pasienter.....	s. 23
Konklusjon.....	s. 24
Referanser.....	s. 25

Abstract

The relative proportion of patients with primary sclerosing cholangitis (PSC) transplanted among patients with autoimmune liver disease is increasing, that of primary biliary cirrhosis (PBC) has had a decrease and subsequent increase, whereas the relative proportion of autoimmune hepatitis (AIH) patients is stable. The reason for this increase among PSC-patients has previously not been investigated. We did a retrospective investigation of 222 patient charts to identify the cause for

transplantation, and found that 50 (36,0%) PSC-patients were transplanted because of symptoms of liver failure, 61 (43,8%) because of subjective symptoms (pruritus, icterus and multiple episodes of cholangitis) and 25 (18%) because of suspicion of malignancy. Among PBC-patients 36 (62,1%) were transplanted because of liver failure and 21 (36,2%) because of subjective symptoms. Among AIH-patients, 25 (100%) were transplanted because of liver failure. The number of PSC-patients that had previously suffered from encephalopathy, variceal bleeding or ascites decreased over the course of the study. Their biochemical profile improved, with increasing hemoglobin, thrombocytes and albumin and decreasing towards normalization of INR, AST, ALT and bilirubin. We found no corresponding improvement in clinical and biochemical parameters in PBC- and AIH-patients except for a slight improvement of biochemical profile in PBC-patients. These findings suggest that PSC-patients are now listed for liver transplantation at an earlier stage in the disease progression. Survival analysis shows that PSC- and PBC-patients transplanted because of liver failure has a 10% lower 5 year survival rate than the patients with the same diagnosis transplanted because of subjective symptoms. PSC-patients transplanted because of suspicion of malignancy has 90,5% 5 year survival.

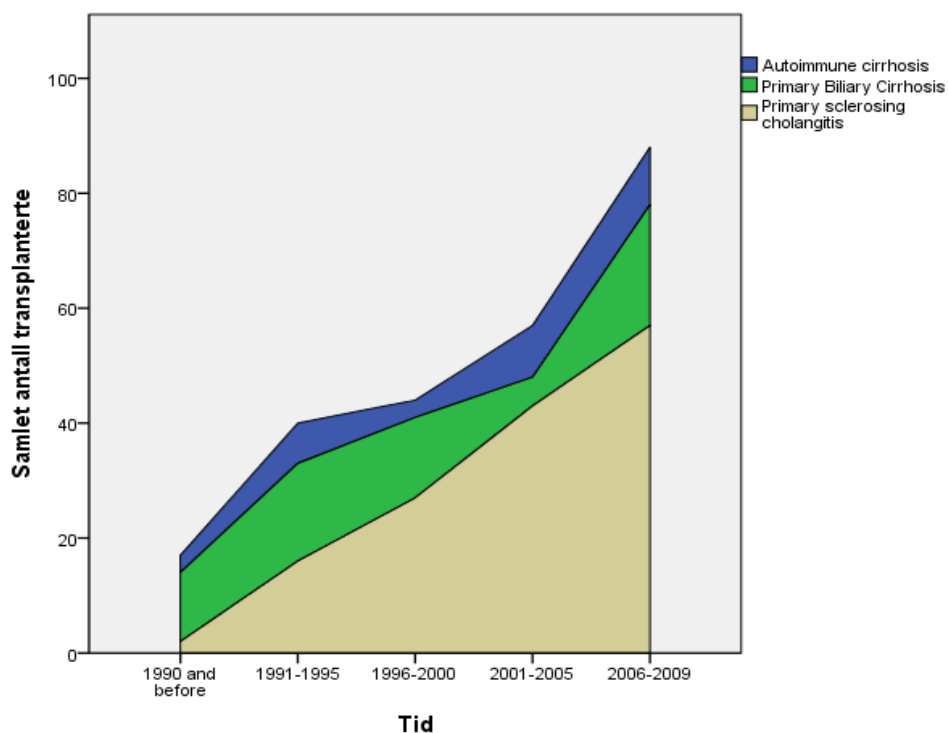
Innledning

Levertransplantasjon har vært et internasjonalt etablert behandlingstilbud siden 1980-tallet for akutt og kronisk leversvikt. Levertransplantasjon innebærer å fjerne den patologiske leveren fra pasienten og erstatte den med et friskt allograft. I Norge utføres kun (med ett unntak) transplantasjon med graft fra død donor, i andre land utføres også dellevertransplantasjon fra levende donor.

Autoimmune leversykdommer, herunder primær skleroserende cholangitt (PSC), primær biliær cirrhose (PBC) og autoimmun hepatitt (AIH) utgjør de viktigste årsakene til levertransplantasjon i Norge og Norden, til sammen sto disse 3 diagnosene for 26,9% av alle transplantasjoner i 2009. Felles for disse sykdommene er at de er progressive, men i individuelt varierende grad. Pasienter med AIH kan hjelpes med immunsuppressiv behandling, men for PBC og PSC finnes ingen kurativ behandling. For disse pasientene er levertransplantasjon eneste mulige behandlingsform for leversykdom i endestadiet. Overlevelsen etter levertransplantasjon har blitt progressivt bedre med årene, ettersom blant annet bedre operasjonsteknikker og medikamentell behandling har blitt forbedret.

PSC er den hyppigste enkeltårsak til levertransplantasjon i Norge og Norden. Det er observert en betydelig økning i antall pasienter som transplanteres på grunn av PSC i løpet av de siste årene, samme økning ikke er sett innenfor de to andre autoimmune leversykdommene¹ (Figur 1). Det er ikke avklart hva denne økningen skyldes, men flere teorier er fremsatt. Det er mulig at insidens av PSC øker, en nylig publiserte studie har vist signifikant økning av insidens og den høyeste punktprevalens for PSC observert til nå². En annen mulighet er at alvorlighetsgrad av PSC øker, slik at

denne pasientgruppen har et relativt større behov for transplantasjon sammenlignet med AIH- og PBC-pasientene. Et tredje alternativ er at pasienter nå transplanteres på et tidligere tidspunkt enn tidligere, og det dette forklarer økning i antall transplanterte. Det har vært forsket lite på insidens og prevalens av PSC på verdensbasis. En kvalitativ gjennomgang av transplantasjonsårsak har aldri tidligere vært utført i en tilsvarende pasientpopulasjon. Denne oppgaven skal bidra til å avklare årsaken til levertransplantasjon for PSC, og om mulig dermed kaste lys over den observerte økningen. Dette vil bli gjort ved å gjennomgå journalene til alle pasientene transplantert på grunn av PSC, PBC og AIH i Norge, og anvende pasientene med PBC og AIH som referansegruppe. Å avklare årsak til økningen av antall pasienter med sykdommen som representerer den største enkeltårsaken til levertransplantasjon i Norden er essensielt for å kunne forutse det videre behov for levertransplantasjon i årene fremover.



Figur 1 viser utvikling i antall transplanterte på grunn av PSC, PBC og AIH i Norge fra 1985-2009.

Primær skleroserende cholangitt

Primær skleroserende cholangitt er en kronisk inflammatorisk sykdom som gir fibrøs obliterasjon av galletreet som fører til cholestase, portal fibrose, portal hypertensjon og leversvikt³. Alle deler av gallesystemet kan rammes, inkludert galleblæren⁴. Sykdomsforløpet er individuelt varierende, og å forutse forløp på individnivå er ikke mulig³. Ca. 2/3 av PSC-pasientene er menn, ofte under 40 år når diagnosen stilles⁵. Ca. 80% har samtidig inflammatorisk tarmsykdom⁶, vanligvis ulcerøs kolitt med

pankolitt⁷, sjeldnere Crohns sykdom⁸. Det er også økt frekvens av andre autoimmune sykdommer, vanligst diabetes mellitus og autoimmun thyreoideasykdom⁹. PSC-pasienter har økt forekomst av coloncancer, spesielt proksimalt i colon¹⁰, cholangiocarcinom (insidens varierende mellom 10-15%^{11 12-14}), pancreascancer¹⁵ og adenocarcinom i galleblæren¹⁶. Årsak til den økte forekomst av cancersykdom er ikke kjent. Sykdomsetiologien er foreløpig ikke klarlagt, men genetiske faktorer spiller sannsynligvis en rolle da søsken av PSC-pasienter har 9-39 ganger høyere risiko for å utvikle sykdommen enn den generelle befolkningen¹⁷. Det er geografiske forskjeller i insidens, og data fra Norge, Storbritannia og USA indikerer en sammenlignbar insidens på 0,9-1,3/100.000 per år og prevalens 8,5-14,2 per 100.000^{18 19 20}. Sykdommen er sjelden i Asia^{21 22 23}. Det er nylig observert signifikant økt insidens over tid i en svensk studie, som også rapporterte den høyeste punktprevalensen funnet til nå på 16,2 per 100.000².

Median transplantasjonsfri overlevelse er 12-18 år^{24 11,12}. Det finnes ingen effektiv medisinsk behandling²⁵. PSC er den viktigste enkeltårsak til levertransplantasjon i Norge og Norden og den 5. viktigste i USA^{1,26}. Pasienter med PSC presenterer en utfordring for evaluering til transplantasjon på grunn av uforutsigbarheten i sykdomsforløpet og faren for utvikling av malignitet. I tidlig fase av malignitetsutviklingen kan dette være en spesifikk indikasjon for levertransplantasjon, mens det på et senere stadium med ekstrahepatisk spredning vil være en absolutt kontraindikasjon²⁶. Etter transplantasjon er det fare for residiv av PSC i graftet, rapportert insidens 10-38,7%²⁷. Residiv kan føre til graftsvikt, som igjen kan nødvendiggjøre retransplantasjon. Det finnes ingen effektiv medisinsk behandling for residiv av PSC i graft²⁷. Mulige risikofaktorer for residiv av PSC inkluderer aktiv IBD med behov for kortikosteroidterapi, intakt colon, mannlig kjønn og historie med cholangiocarcinom eller akutt cellulær reaksjon²⁸. Etter transplantasjon ses også relativt hyppig eksaserbasjon av IBD eller de-novo IBD til tross for at disse pasientene mottar høye doser immunsuppresjon^{29 30 31}. PSC-pasientene har den beste 1-årsoverlevelsen blant de autoimmune leversykdommene, men den laveste 5-årsoverlevelse, henholdsvis 94,0 og 83,5% (www.scandiatransplant.org). De har en høyere komplikasjonsrate etter transplantasjon målt i antall retransplantasjoner, hyppigste årsak til dette er trombose av arteria hepatica^{32 33}.

Primær biliær cirrhose

Primær biliær cirrhose er en kronisk, progressiv cholestatisk leversykdom av ukjent etiologi³⁴, men teorien om en autoimmun patogenese er generelt akseptert. Den angriper hovedsakelig cholangiocyttene i de interlobulære gallegangene i lever. Sykdommen affiserer kvinner 10 ganger hyppigere enn menn og debuterer oftest hos middelaldrende pasienter^{35 36}. Det er høyere prevalens innad i familier, 1-6 % av PBC pasienter har en førstegradsslektning med samme sykdom^{35 37}.

Tilnærmet 100% av pasientene er positive for AMA (anti-mitokondrielt antistoff) i serum. For å stille diagnosen PBC må 2 av 3 kriterier oppfylles: Positiv serum AMA, forhøyet ALP og histologiske forandringer forenelig med diagnosen. Insidens er estimert i en systematisk oversikt til å variere mellom 0,07-4,9 per 100.000 per år. Punktprevalensen estimeres til 6,7-402 per million³⁸. De fleste epidemiologiske studier har rapportert en økning av både insidens og prevalens de siste 30 år³⁹.

Sykdommen progredierer til cirrhose og leversvikt over en periode på 10-20 år hvis pasienten ikke får behandling^{36 35}. Ursodeoxycholsyre er vist å øke overlevelse, bedre biokjemiske markører, senke LDL-nivået og minke risiko for utvikling av øsofagusvaricer og histologisk progresjon av sykdommen⁴⁰. For leversykdom i endestadiet er transplantasjon det eneste tilbudet. Det var et fall frem til 2005 i antall pasienter transplantert på grunn av PBC, og deretter en økning.

PBC kan residivere i graft etter transplantasjon, og residivrater er rapportert mellom 10,9-35%²⁷. Det er raskere residiv av PBC hos pasienter som immunsupprimeres med takrolimus kontra cyclosporin, og hos disse pasientene bør takrolimus seponeres. Foreløpig har man ingen klare retningslinjer for behandling av residiv av PBC eller ursodeoxycholsyre rolle i dette²⁷. PBC-pasientene har overlevelse 1 og 5 år etter transplantasjon på henholdsvis 93,7 og 88,7%, som ligger mellom AIH og PSC i begge parameterklasser.

Autoimmun hepatitt

Autoimmun hepatitt er en kronisk hepatitt av ukjent etiologi som forekommer hos barn og voksne i alle aldre, men det er overvekt av sykdommen blant kvinner og kaukasiere⁴¹. 23% av pasientene er over 60 år når diagnosen stilles⁴². AIH karakteriseres av spontant fluktuerende sykdomsaktivitet, tilstedeværelse av autoantistoffer og høye serumglobulinkonsentrasjoner (IgG)⁴³. Av autoantistoffer ses vanligvis positiv antinukleært antistoff (ANA), glatt muskel-antistoff (SMA) og antistoff mot levernyre-mikrosom type 1 (anti-LKM1). Positivitet for ANA og SMA kalles type 1 autoimmun hepatitt, som i dag er den vanligste formen. Samtidig positivitet for anti-LKM1 er uvanlig, pasientene med positivitet for dette antistoffet klassifiseres som type 2 autoimmun hepatitt^{44 45 46}. Det histologiske bildet ligner kronisk hepatitt av annen etiologi, uten funn som er spesifikke for AIH, med piecemeal nekrose eller interface hepatitt som progredierer til lobulær hepatitt⁴⁷.

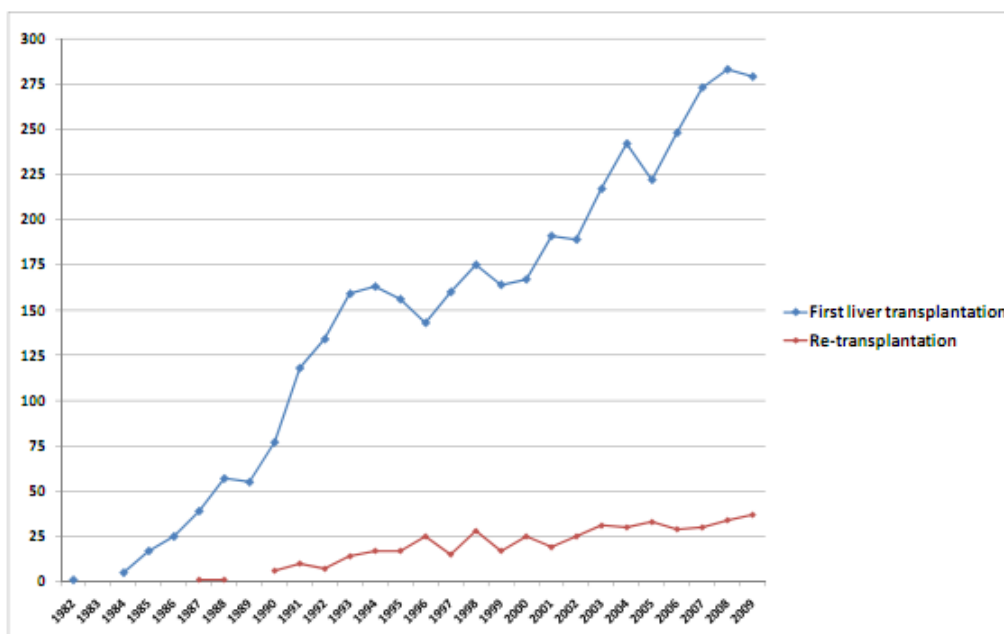
Behandling for autoimmun hepatitt er immunsuppresjon, det mest brukte regimet er kombinasjon av prednisolon og azathioprin. Med denne behandlingen kan de fleste pasienter gå i remisjon, men de trenger lavdose vedlikeholdsbehandling. Medisinsk behandling bør gis til pasienter som har bioptisk verifisert cirrhose. Tross optimal medikamentell behandling vil noen pasienter progrediere til dekompensert cirrhose og få behov for levertransplantasjon. Enkelt pasienter debuterer med

fulminant hepatitt, og hvis denne ikke responderer på immunsuppresjon er levertransplantasjon det beste alternativet for disse⁴⁸.

Insidens varierer fra 0,1-1,9 per 100.000⁴⁹. Langtidsoverlevelsen er god, med gjennomsnittlig livsløpstad på høyde med normalpopulasjonen. Autoimmun hepatitt er den minst vanlige årsak til levertransplantasjon blant de autoimmune sykdommene, og representerer i Norge 4,9% av tilfellene¹. 1- og 5-årsoverlevelse var i 2009 identisk på 89,6%. Dette er den dårligste 1-årsoverlevelsen av de 3 autoimmune leversykdommene, men den beste 5-årsoverlevelsen. Residiv av sykdommen i graft forekommer i 1,6-24% av tilfellene. Det er ikke identifisert sikre risikofaktorer for utvikling av residiv²⁷. Behandlingen er økt dose kortikosteroider⁵⁰.

Levertransplantasjon

Levertransplantasjon har vært utført i Norden siden 1982, i Norge siden 1984. Den første transplantasjonen på grunn av autoimmun leversykdom i Norge var i 1985. Fra oppstarten av transplantasjonsvirksomheten i Norden i 1982 er 3960 pasienter transplantert, av disse 381 (9,6%) mer enn én gang. Antall transplantasjoner har vært stadig økende frem til 2009, mens antall retransplantasjoner har vært relativt stabilt og representerte i 2009 totalt 11,7% av den totale transplantasjonsaktiviteten (Figur 2) (www.scandiaintransplant.org).

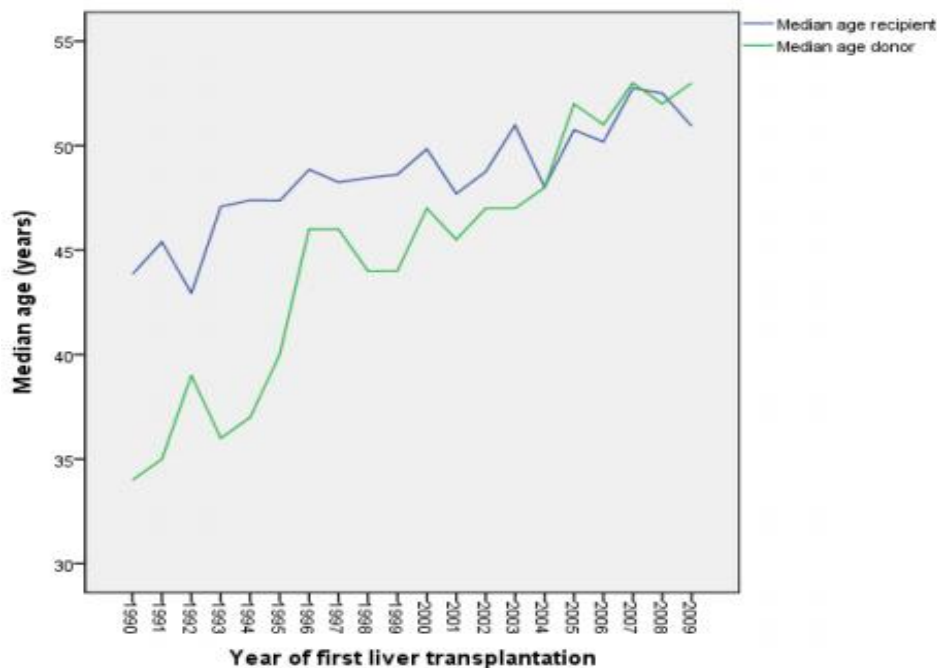


Figur 2 viser utvikling av antall transplantasjoner og retransplantasjoner fra 1982-2009 i Norden.

PSC er nå den største enkeltårsak til levertransplantasjon i Norge og Norden forøvrig, hvor den representerer 23,4% av transplantasjonene¹. PSC er årsak til ca. 10% av transplantasjonene utført i

USA³. PBC er nest hyppigste årsak til transplantasjon og utgjør 11,2% av alle mens AIH står for 4,9% av transplantasjonene¹. Antall pasienter som transplanteres på grunn av PBC har falt og deretter økt, mens antall transplanterte på grunn av AIH er stabil. Andre viktige årsaker til levertransplantasjon i Norden er alkoholisk levercirrhose, post-hepatitt C cirrhose og metabolsk leversykdom.

Siden oppstart av transplantasjonsvirksomheten i 1982 har både resipient- og donoralder økt frem til 2009. Median alder av leverresipient regnet for pasienter over 16 år var i 2009 53 år. Den eldste pasienten som gjennomgikk levertransplantasjon var 73,2 år (Figur 3) (www.scandiatransplant.org).

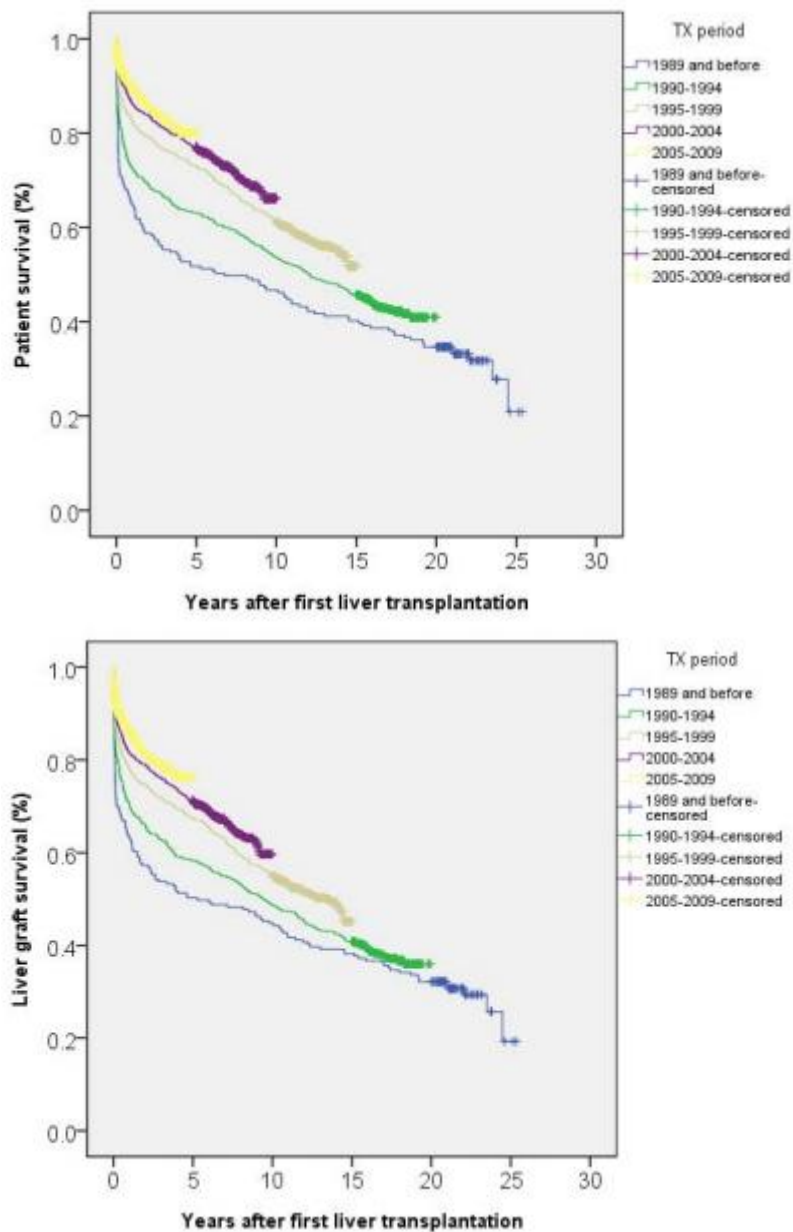


Figur 3 viser median alder for leverresipient og -donor fra 1990-2009 i Norden.

Median ventetid for pasienter som mottok sitt første levergraft var i 2009 44 dager, ekskludert pasienter som var listet som "urgent call". Ventetiden var lengst for pasienter med blodtype B og O og kortest for pasienter med blodtype A og AB. Over de siste 10 årene med økende transplantasjonsaktivitet har ventelistetiden forblitt stabil, men det er klare forskjeller i trender for tid på venteliste for de ulike transplantasjonssentrene i Norden, hvor det er kortest ventetid i Norge (www.scandiatransplant.org).

62% av alle levertransplanterte pasienter var i live av 31.12.09. Både pasientoverlevelse (tid fra første levertransplantasjon til død) og graftoverlevelse (tid fra første levertransplantasjon til død eller retransplantasjon) steg markant de første årene etter oppstart av transplantasjonsprogrammet. Denne trenden i retning av en kontinuerlig økning i overlevelse har de siste årene blitt mindre uttalt

(Figur 4). Pasientoverlevelse varierer avhengig av grunndiagnose, hvor pasienter med hepatitt C-infeksjon eller malign sykdom har dårligst langtidsoverlevelse.



Figur 4 viser pasient- og graftoverlevelse etter transplantasjon.

Metode

Ut fra Nordisk levertransplantasjonsregister (NLTR) ble det identifisert totalt 252 personer som var levertransplantert ved Rikshospitalet i Oslo mellom 1985-2009 på grunn av autoimmun leversykdom, altså PSC, PBC eller AIH. 25 pasienter hadde ikke gitt samtykke til deltakelse i forskningsprosjekt, og ble derfor ekskludert. Ytterligere 5 pasienter ble ekskludert da deres journaler ikke var tilgjengelig i journalarkivet. Det foreligger skriftlig samtykke fra samtlige inkluderte pasienter. Nordisk

levertransplantasjonsregister er godkjent av Datatilsynet/Personvernombudet på Rikshospitalet med saksreferanse 09/5548. Levertransplantasjonsprosjektene ved PSC er godkjent av regional komité for helseetikk med referansenummer S-08873b. Materialet ble aidentifisert og videre bearbeidet ved å bruke SPSS Statistics 19. Hovedfokus har vært deskriptiv statistikk med subgruppeanalyse for periodene 1984-1989, 1990-1994, 1995-1999, 2000-2004 og 2005-2009 separert etter diagnoser. Kontinuerlige data rapporteres som median da de ikke er normalfordelt. Kategoriske parametre er oppgitt som antall og prosent. Kurvene ble utarbeidet i Microsoft Office Excel 2007. Kaplan-Meier overlevelsesanalyse for pasienter transplantert i årene 2001-2009 ble utført i SPSS Statistics 19. Pasienter der årsak til transplantasjon ikke kunne defineres (n=4) ble ekskludert fra overlevelsesanalysen. 2001 ble valgt som første år, siden det da ble innført en ny kirurgisk teknikk med bevaring av vena cava med konstruksjon av en temporær portocaval shunt som i seg selv har påvirket overlevelsesresultatene¹.

Frem til 2007 ble det ikke registrert forskjell på encefalopati grad 0 og encefalopati grad 1 i NLTR. I materialet som er gjennomgått mangler hovedandelen av pasienten derfor nøyaktige opplysninger om dette. Av denne grunn er encefalopati grad 0 og 1 behandlet som samme parameter i denne oppgaven. Biokjemiske verdier på listetidspunkt er ikke tilgjengelig for pasienter transplantert før 1990, analyse for tidsperioden 1985-1989 kan derfor ikke utføres. Likeledes er INR-verdier ikke registrert før 2000, og kan derfor tolkes bare for de to siste 5-årsperiodene, 2000-2004 og 2005-2009.

Det ble gjort en gjennomgang av journalopplysningene til alle pasientene med formål å bringe på det rene den utløsende årsak til at den aktuelle pasient ble påmeldt for levertransplantasjon. For pasienter som er transplantert flere ganger er kun årsak til den første transplantasjonen vurdert. I prinsippet er det 3 ulike grunner til at pasientene transplanteres, leversvikt; herunder encefalopati, ascites, ødemer og øsofagusvaricer; subjektiv symptomatologi som asteni, kløe eller residiverende cholangitter eller mistanke om malignitet hvor utredning ikke har vist kontraindikasjoner for å tilby levertransplantasjon som behandling. I enkelte tilfeller hadde pasienten symptomer som passet i flere av kategoriene, her har hovedårsak for å tilby pasienten transplantasjon blitt identifisert. Totalt 4 tilfeller var ikke mulig å klassifisere, disse har derfor blitt regnet som en egen kategori (Tabell 1). Patologibeskrivelse for eksplantat ble sammenlignet med transplantasjonsindikasjon med formål å identifisere korrelasjon mellom mistenkt og faktisk eksistens av hepatobiliær malignitet. 20 patologibeskrivelser var ikke tilgjengelig for gjennomgang, hvorav ett kasus hvor malignitet var mistenkt klinisk.

Resultater

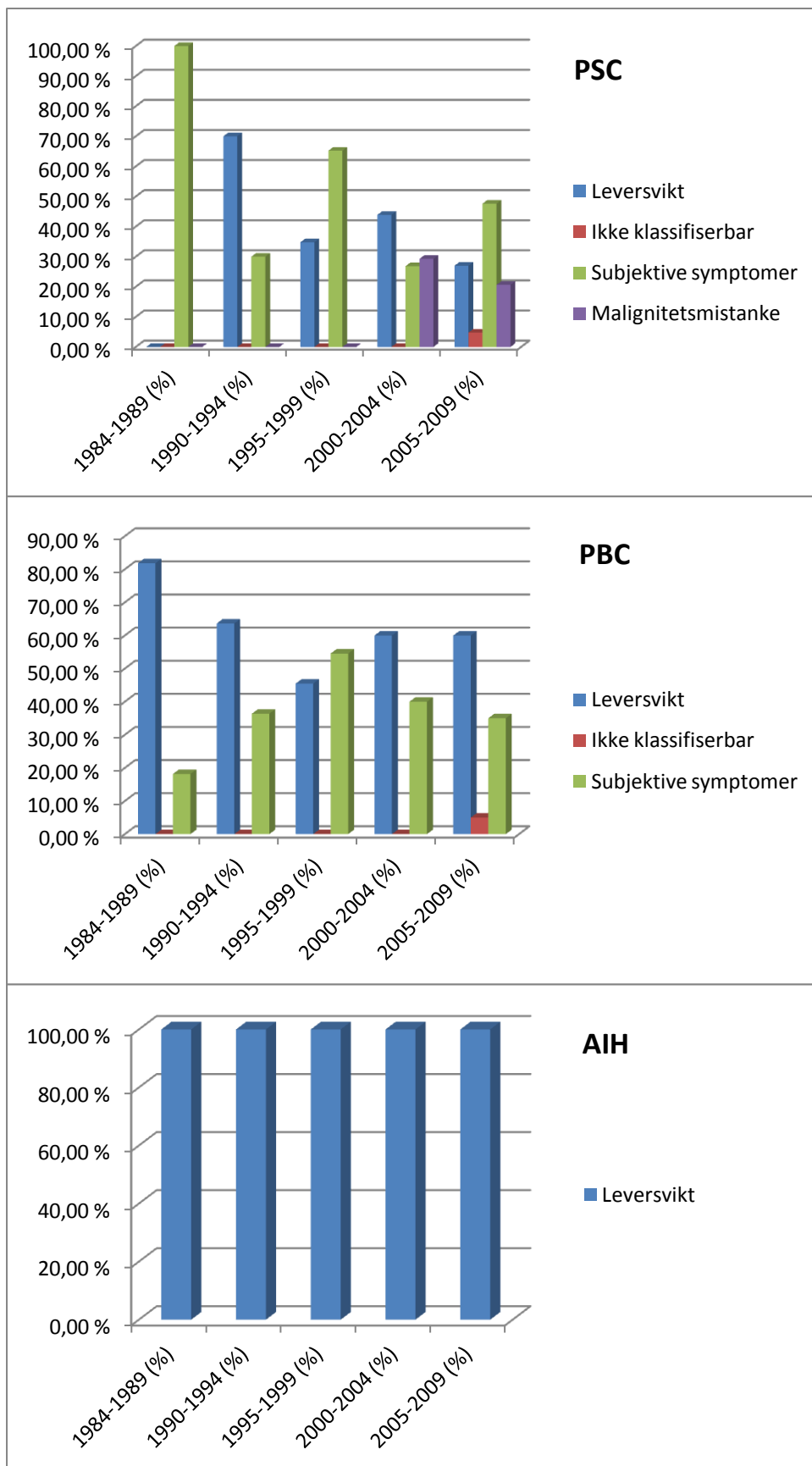
Transplantasjonsindikasjon

PSC	1984-1989 (%)	1990-1994 (%)	1995-1999 (%)	2000-2004 (%)	2005-2009 (%)	Totalt (%)
Leversvikt	0 (0)	7 (70,0)	8 (34,8)	18 (43,9)	17 (27,0)	50 (36,0)
Subjektive symptomer	2 (100)	3 (30,0)	15 (65,2)	11 (26,8)	30 (47,6)	61 (43,8)
Malignitetsmistanke	0 (0)	0 (0)	0 (0)	12 (29,3)	13 (20,6)	25 (18,0)
Ikke klassifiserbar	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (4,7)	3 (2,2)
PBC	1984-1989 (%)	1990-1994 (%)	1995-1999 (%)	2000-2004 (%)	2005-2009 (%)	Totalt (%)
Leversvikt	9 (81,8)	7 (63,6)	5 (45,4)	3 (60,0)	12 (60,0)	36 (62,1)
Subjektive symptomer	2 (18,2)	4 (36,4)	6 (54,5)	2 (40,0)	7 (35,0)	21 (36,2)
Ikke klassifiserbar	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5,0)	1 (1,7)
AIH	1984-1989 (%)	1990-1994 (%)	1995-1999 (%)	2000-2004 (%)	2005-2009 (%)	Totalt (%)
Leversvikt	1 (100)	4 (100)	1 (100)	9 (100)	10 (100)	25 (100)

Tabell 1 viser primærårsak for transplantasjon for pasienter med autoimmun leversykdom sortert etter diagnose. Hos PSC-pasientene er leversvikt hovedårsak hos 36 %, subjektiv symptomatologi hos 43 % og malignitetsmistanke hos 18 %. Antall transplantert på grunn av malignitetsmistanke har vært stabil. Antall pasienter som transplanteres på grunn av PSC er stigende, disse transplanteres både på grunn av leversvikt og symptomatologi. Hos PBC-pasientene er leversvikt hovedårsak hos 62 % av pasientene, mens 36 % er på grunn av subjektive symptomer. Alle pasientene med AIH ble transplantert på grunn av leversvikt.

Av pasienter med PSC er 36,0% transplantert på grunn av svikt og 43,8% på grunn av subjektiv symptomatologi. Dette er altså gruppen hvor svikt sjeldnest er årsak for transplantasjon. I løpet av de 10 siste årene har malignitet blitt introdusert som transplantasjonsårsak i denne gruppen, denne er ikke representert i de to andre diagnosegruppene. Antall transplantert på grunn av malignitet har vært stabilt med henholdsvis 12 og 13 pasienter i 2000-2004 og 2005-2009, henholdsvis 29,3 og 20,6%. Økningen i antall transplanterte på grunn av PSC avspeiles i begge de to andre årsakskategoriene (Tabell 1 og figur 5).

Av pasientene med PBC er totalt 62,1 % av pasientene transplantert på grunn av svikt og 36,2 % på grunn av subjektiv symptomatologi. I denne gruppen var det ingen som ble transplantert på grunn av malignitetsmistanke. Frem til 1999 var andelen som ble transplantert på grunn av sviktsymptomer synkende, til laveste nivå 45,4%, med en samtidig stigning av andel transplantert på grunn av subjektiv symptomatologi. De siste 10 årene har fordelingen vært stabil, hvor leversvikt er hovedårsak i ca. 60% av tilfellene og subjektiv symptomatologi i de resterende 40. Alle pasientene som ble transplantert på grunn av autoimmun hepatitt i dette materialet ble akseptert på grunn av leversvikt.



Figur 5 viser grafisk tallmaterialet i tabell 1, transplantasjonsindikasjoner fordelt på diagnose og deres utvikling fra 1985 til 2009.

Demografi

Av 222 pasienter som ble undersøkt var det 139 (62,6%) pasienter med PSC, 58 (26,1%) pasienter med PBC og 25 (11,3%) pasienter med AIH (Tabell 2a). Det var flest menn i gruppen med PSC (73,4%), og flest kvinner med PBC og AIH (henholdsvis 89,6 og 68,0%). Dette mønsteret har vært stabilt gjennom hele den undersøkte perioden og reflekterer kjønnsfordelingen som generelt ses i disse sykdomsgruppene (Tabell 2b). Antall transplanterte pasienter har økt i alle 3 sykdomsgruppene, men økningen er mest markert for PSC, hvor det har vært en seksdobling i antall fra perioden 1990-1994 til 2005-2009. PSC er den klart største enkeltårsak for levertransplantasjon i hele Norden, også i Norge, med primær biliær cirrhose på andre plass¹.

	1985-1989 (%)	1990-1994 (%)	1995-1999 (%)	2000-2004 (%)	2005-2009 (%)	Totalt (%)
PSC	2 (14,3)	10 (40,0)	23 (65,7)	41 (74,5)	63 (67,7)	139 (62,6)
PBC	11 (78,6)	11 (44,0)	11 (31,4)	5 (9,1)	20 (21,5)	58 (26,1)
AIH	1 (7,1)	4 (16)	1 (2,9)	9 (16,4)	10 (10,8)	25 (11,3)

Tabell 2a viser diagnosefordelingen av den undersøkte populasjonen fordelt på 5-årsperioder fra 1985 til 2009.

Antallet transplanterte øker i alle diagnosegruppene, men økningen er størst for PSC, hvor det er en seksdobling av antall transplanterte fra 1990-2009.

Kjønnsfordeling		Totalt (%)
PSC	Kvinner : Mann	37 (26,6) : 102 (73,4)
PBC	Kvinner : Mann	52 (89,6) : 6 (10,3)
AIH	Kvinner : Mann	17 (68) : 8 (32)

Tabell 2b viser kjønnsfordeling av pasienter som er transplantert fordelt på diagnosekategorier. Det er flest menn med PSC og flest kvinner med PBC og AIH. Kjønnsfordelingsmønsteret har vært stabilt hele undersøkelsesperioden.

Median alder for påmelding til transplantasjon har vært stabilt og relativt uendret gjennom hele den undersøkte perioden for PSC og AIH-pasienter. PBC-pasientene utmerker seg imidlertid på 2 måter. De har en medianalder ca. 10 år høyere enn begge de to andre diagnosegruppene, og denne har steget ca. 9 år i løpet av den undersøkte perioden (Tabell 2c).

Alder median (range)	1985-1989	1990-1994	1995-1999	2000-2004	2005-2009	Totalt
PSC	39,2 (38,5-39,9)	46,3 (21,6-68,5)	39,1 (21,6-68,5)	44,9 (20,7-63,3)	42 (16,8-71,0)	42,9 (16,8-71,0)
PBC	46,6 (35,6-63,6)	52 (39,9-59,8)	54,7 (35,3-64,2)	56,3 (44-64,4)	59,6 (35,6-39)	55,4 (35,3-69,0)
AIH	35,7 (35,7-35,7)	42,4 (36,7-46,4)	43,0 (43,0-43,0)	39,8 (19,1-58,5)	43 (32,1-62,8)	42,6 (19,1-62,8)

Tabell 2c viser median alder for påmelding til levertransplantasjon sortert etter diagnosegrupper. Medianalder for AIH- og PSC-pasientene er på et sammenlignbart nivå og har steget moderat over 25 år. PBC-pasientenes medianalder ligger 10 år over de 2 andre diagnosegruppene, og har steget ca. 9 år fra 1985-2009.

Klinisk status ved påmelding til transplantasjon

Pasientene med AIH har oftere encefalopati enn pasienter med PBC eller PSC. I løpet av hele perioden var det 74,5 % av PBC-pasientene og 93,2 av PSC-pasientene som ikke hadde encefalopati eller encefalopati grad 1, mens dette bare var tilfelle for 47,6 % av AIH-pasientene. Andelen med ingen eller grad 1 encefalopati er stadig økende for PBC og PSC-pasienter, for AIH er økningen i non-encefalopatiske pasienter mindre. Antall pasienter med grad 2-4 encefalopati er lav i alle pasientgruppene (Tabell 3a).

20,3% av PSC-pasientene har en sykehistorie på variceblødning, lavest i de tre gruppene. Andelen med variceblødning var sammenlignbar blant pasientene med PBC og AIH, henholdsvis 31,1 og 33,3%. I løpet av den observerte perioden har det hos PSC-pasientene vært et stadig fall i antall pasienter som tidligere har gjennomgått variceblødning, fra initialt 33,3 % fra 1985-1989 til 16,7 % i perioden 2005-2009. For AIH-pasientene har dette vært stabilt. For PBC har det variert fra 10-60% i de ulike periodene, med et snitt på altså 31,1 %, uten at man kan si at forekomsten verken har økt eller avtatt totalt sett.

PSC-pasientene har sjeldnest ascites, 32,8 % har anamnestiske holdepunkter på dette. I løpet av undersøkelsesperioden er dette jevnt synkende fra 66,7 % i 1985-1989 til 25,0% i 2005-2009. Ascites er vanligst hos pasienter med AIH, totalt har 66,7%. Dette har vært stabilt gjennom hele den undersøkte perioden. Av PBC-pasientene var det totalt 44,4 % som hadde hatt ascites, andelen har gått opp og ned med laveste andel 10% og høyeste 80%, og det er ingen tydelige tegn til verken oppgang eller nedgang i forekomst.

Pasientene med AIH var oftest i behov av sykehusinnleggelse på tidspunkt for listing for levertransplantasjon. Dette var tilfelle for 38,1 % av pasientene, og alle disse pasientene ble listet etter 2000. Andelen PBC- og PSC-pasienter som var innlagt på sykehus på tidspunkt for påmelding til transplantasjon var tilnærmet likt, henholdsvis 21,3 % og 22,9 %. For begge diagnosegruppene har dette vært stabilt gjennom den undersøkte perioden. Hemodialyse og respiratorbehov er uvanlig, over 25 år var det kun 2 pasienter i behov av hemodialyse, 1 med AIH og 1 med PSC. Ingen pasienter hadde behov for respiratorbehandling før transplantasjon.

PSC		1990-1994 (%)	1995-1999 (%)	2000-2004 (%)	2005-2009 (%)	Totalt (%)
<i>Encefalopati</i>	Grad 1	8 (80,0)	20 (90,9)	38 (92,7)	58 (96,7)	124 (93,2)
	Grad 2	0 (0)	2 (9,1)	2 (4,8)	1 (1,7)	5 (3,8)
	Grad 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1,7)	1 (0,8)
	Grad 4	2 (20,0)	0 (0)	1 (2,4)	0 (0)	3 (2,3)
<i>Variceblødning</i>	Ja	3 (33,3)	5 (27,8)	8 (19,5)	10 (16,7)	26 (20,3)
	Nei	6 (66,7)	13 (72,2)	33 (80,5)	50 (83,3)	102 (79,7)
<i>Ascites</i>	Ja	6 (66,7)	6 (33,3)	15 (36,6)	15 (25,0)	42 (32,8)
	Nei	3 (33,3)	12 (66,7)	26 (63,4)	45 (75,0)	86 (67,2)
<i>Hemodialyse</i>	Ja	0 (0)	1 (4,6)	0 (0)	0 (0)	1 (0,8)
	Nei	10 (100)	21 (95,5)	41 (100)	60 (100)	132 (99,3)
<i>I sykehus</i>	Ja	1 (10,0)	6 (27,3)	12 (29,3)	11 (19,0)	30 (22,9)
	Nei	9 (90,0)	16 (72,7)	29 (70,7)	47 (81,0)	101 (77,1)
<i>På respirator</i>	Nei	10 (100)	22 (100)	41 (100)	57 (100)	130 (100)
PBC		1990-1994 (%)	1995-1999 (%)	2000-2004 (%)	2005-2009 (%)	Totalt (%)
<i>Encefalopati</i>	Grad 1	8 (72,7)	8 (72,7)	1 (20,0)	18 (90,0)	35 (74,5)
	Grad 2	3 (27,3)	2 (18,2)	1 (20,0)	1 (5,0)	7 (14,9)
	Grad 3	0 (0)	1 (9,1)	3 (60,0)	0 (0)	4 (8,51)
	Grad 4	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5,0)	1 (2,1)
<i>Variceblødning</i>	Ja	4 (40,0)	1 (10,0)	3 (60,0)	6 (30,0)	14 (31,1)
	Nei	6 (60,0)	9 (90,0)	2 (40,0)	14 (70,0)	31 (68,9)
<i>Ascites</i>	Ja	5 (50,0)	1 (10,0)	4 (80,0)	10 (50,0)	20 (44,4)
	Nei	5 (50,0)	9 (90,0)	1 (20,0)	10 (50,0)	25 (55,6)
<i>Hemodialyse</i>	Ja	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Nei	11 (100)	11 (100)	5 (100)	20 (100)	47 (100)
<i>I sykehus</i>	Ja	3 (27,3)	1 (9,1)	2 (40,0)	4 (20,0)	10 (21,3)
	Nei	8 (72,7)	10 (90,9)	3 (60,0)	16 (80,0)	37 (78,7)
<i>På respirator</i>	Nei	11 (100)	11 (100)	5 (100)	20 (100)	47 (100)
AIH		1990-1994 (%)	1995-1999 (%)	2000-2004 (%)	2005-2009 (%)	Totalt (%)
<i>Encefalopati</i>	Grad 1	1 (33,3)	1 (100)	3 (37,5)	5 (55,6)	10 (47,6)
	Grad 2	1 (33,3)	0 (0)	3 (37,5)	0 (0)	4 (19,1)
	Grad 3	0 (0)	0 (0)	2 (25,0)	3 (33,3)	5 (23,8)
	Grad 4	1 (33,3)	0 (0)	0 (0)	1 (11,1)	2 (9,5)
<i>Variceblødning</i>	Ja	1 (33,3)	1 (100)	2 (25,0)	3 (33,3)	7 (33,3)
	Nei	2 (66,7)	0 (0)	6 (75,0)	6 (66,7)	14 (66,7)
<i>Ascites</i>	Ja	2 (66,7)	1 (100)	6 (75,0)	5 (55,6)	14 (66,7)
	Nei	1 (33,3)	0 (0)	2 (25,0)	4 (44,4)	7 (33,3)
<i>Hemodialyse</i>	Ja	0 (0)	0 (0)	1 (12,5)	0 (0)	1 (4,8)
	Nei	3 (100)	1 (100)	7 (87,5)	9 (100)	20 (95,2)
<i>I sykehus</i>	Ja	0 (0)	0 (0)	4 (50,0)	4 (44,4)	8 (38,1)
	Nei	3 (100)	1 (100)	4 (50,0)	5 (55,6)	13 (61,9)
<i>På respirator</i>	Nei	3 (100)	1 (100)	8 (100)	9 (100)	21 (100)

Tabell 3a viser medianverdier for utvikling over tid av kliniske parametre sortert etter diagnose. Encefalopati er vanligst hos AIH-pasienter, andelen med ingen eller grad 1 encefalopati er økende i alle kategorier.

Sykehusinnleggelse på påmeldingstidspunkt er vanligst blant AIH-pasientene. Blant PSC-pasientene er det en

synkende andel som har hatt encefalopati, variceblødning og ascites. Hemodialyse og respiratorbehandling er uvanlig i alle diagnosegruppene.

Biokjemiske parametre ved påmelding til transplantasjon

Median hemoglobinverdi er høyest hos PSC-pasientene (11,8) og lavest hos PBC-pasientene (11,0). Blant PSC-pasientene har median hemoglobinverdi økt fra 10,8 g/100ml i 1990-1994 til 12,0 g/100 ml i 2000-2004. I de andre sykdomsgruppene ses en tilsvarende, men lavere økning (Tabell 3b).

AIH-pasientene har den laveste gjennomsnittlige trombocytterverdi på 99 mot 186 hos PBC-pasientene og 211 hos PSC-pasientene. I løpet av den observerte perioden ses det en økning i trombocytterverdi for alle de 3 sykdomsgruppene, mest markant i gruppen med PSC.

INR-verdier har dessverre blitt registrert bare fra 2000, men for både PSC og AIH ses en nedgang i INR-verdi fra 2000-2004-perioden til 2005-2009. Verdiene for PBC-pasientene er stabil. Høyeste gjennomsnittlige INR-verdi finnes hos AIH-pasientene (1,73), mens den laveste finnes hos PSC-pasientene (1,40).

Gjennomsnittlige ASAT og ALAT-verdier er høyest hos AIH-pasientene, med ALAT 162 U/l og ASAT 174 U/l. Det var en stigning frem til 2000-2004, med deretter et fall for begge parametrene. De laveste ASAT og ALAT-verdiene finnes hos PBC-pasientene, med en gjennomsnittlig ALAT-verdi 117 U/l og ASAT 142 U/l. Her ser man et fall i verdier over tid, med unntak av en ørliten økning i siste periode for ASAT. Median ASAT/ALAT-verdi for PSC pasientene viser et fall over tid, mest uttalt for ASAT som har sunket fra 309 i 1985-1989 til 123 i 2005-2009.

PSC-pasientene har høyeste gjennomsnittlige albuminverdier på 32 g/l. Over tid har den vært stigende. Samme stigende mønster gjenfinnes ikke i de to andre pasientgruppene, hvor AIH-pasientene hadde stabile albuminverdier frem til siste undersøkelsesperiode (2004-2009), hvoretter man fikk en plutselig kraftig økning. De har også de laveste gjennomsnittlige albuminverdiene, på 27 g/l. PBC-pasientgruppens albuminverdier har vært svingende, uten klare tegn til økning eller reduksjon. Verdier målt i siste undersøkte periode er i samme nivå som i første periode, rett etter oppstart av transplantasjonsvirksomheten i Norge.

Pasientene med PSC og PBC har gjennomsnittlig høyere bilirubinverdi på henholdsvis 146 og 153 µmol/liter enn pasienter med AIH på 129 µmol/liter. Utviklingen over tid har for AIH og PBC vært svingende, og det er derfor vanskelig å trekke frem trender i disse. For PSC ser det imidlertid ut til å ha vært en stigning frem til 1999, og deretter en reduksjon.

Pasientene i vårt materiale har generelt hatt god nyrefunksjon. Som nevnt over var det kun 2 pasienter i behov av hemodialyse på listetidspunkt. Dette reflekteres også i urea- og kreatininverdier. Median kreatininverdi var sammenlignbare i alle pasientgruppene, lavest 73,5 µmol/l i PSC-gruppen og høyest 78,3 µmol/l i AIH-gruppen. Det var allikevel en noe høyere gjennomsnittlig ureaverdi hos PBC-pasientene på 9,1 mmol/l, mens de var henholdsvis 6,4 mmol/l og 6,7 mmol/l i AIH- og PSC-gruppen. Hos PSC-pasientene har det vært et gradvis fall i både urea- og kreatinin fra 1999. Hos AIH-pasientene ser man en stigning frem til 2004, hvoretter det har vært et fall. Medianverdier for urea og kreatinin er svingende for PBC-pasientene, og det er ikke mulig å trekke endelige slutninger i forhold til utviklingstrender.

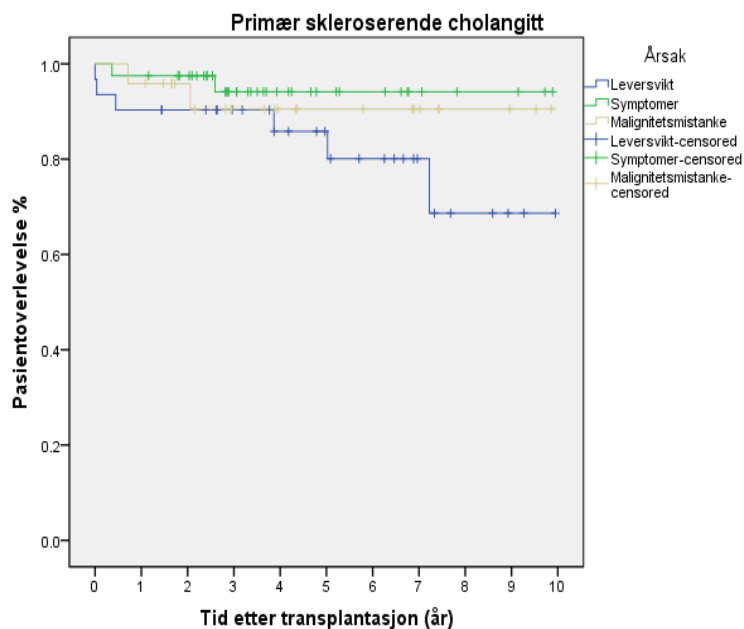
PSC			1990-1994	1995-1999	2000-2004	2005-2009	Totalt
	<i>Hemoglobin</i>	g/100ml	10,8	11,3	12,0	11,9	11,8
	<i>Trombocytter</i>	10 ⁹ /l	96	164	239	229	211
	<i>INR</i>		NA	NA	1,59	1,31	1,40
	<i>ALAT</i>	U/l	152	146	133	130	135
	<i>ASAT</i>	U/l	309	157	127	123	144
	<i>Albumin</i>	g/l	30	30	30	34	32
	<i>Bilirubin</i>	µmol/l	131	191	141	135	146
	<i>Kreatinin</i>	µmol/l	79,1	87,0	77,9	64,6	73,5
	<i>Urea</i>	mmol/l	5,0	8,6	7,3	5,9	6,7
PBC			1990-1994	1995-1999	2000-2004	2005-2009	Totalt
	<i>Hemoglobin</i>	g/100ml	10,7	11,1	11,2	11,1	11,0
	<i>Trombocytter</i>	10 ⁹ /l	140	195	173	209	186
	<i>INR</i>		NA	NA	1,43	1,47	1,46
	<i>ALAT</i>	U/l	166	126	94	91	117
	<i>ASAT</i>	U/l	167	141	126	133	142
	<i>Albumin</i>	g/l	32	35	26	30	31
	<i>Bilirubin</i>	µmol/l	159	113	175	167	153
	<i>Kreatinin</i>	µmol/l	86,4	69,1	97,4	69,5	76,3
	<i>Urea</i>	mmol/l	7,9	5,9	18,9	9,0	9,1
AIH			1990-1994	1995-1999	2000-2004	2005-2009	Totalt
	<i>Hemoglobin</i>	g/100ml	10,6	12,3	11,3	11,4	11,3
	<i>Trombocytter</i>	10 ⁹ /l	85	34	109	101	99
	<i>INR</i>		NA	NA	1,93	1,64	1,73
	<i>ALAT</i>	U/l	58	156	285	87	162
	<i>ASAT</i>	U/l	86	180	281	108	174
	<i>Albumin</i>	g/l	26	26	26	30	27
	<i>Bilirubin</i>	µmol/l	181	75	197	57	129
	<i>Kreatinin</i>	µmol/l	72,3	85,0	106,6	54,4	78,3
	<i>Urea</i>	mmol/l	4,5	6,4	10,1	3,8	6,4

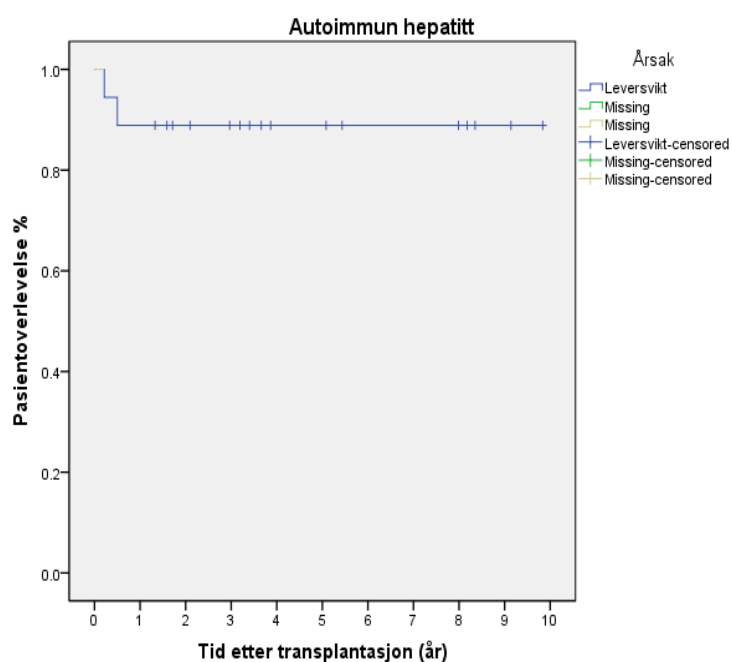
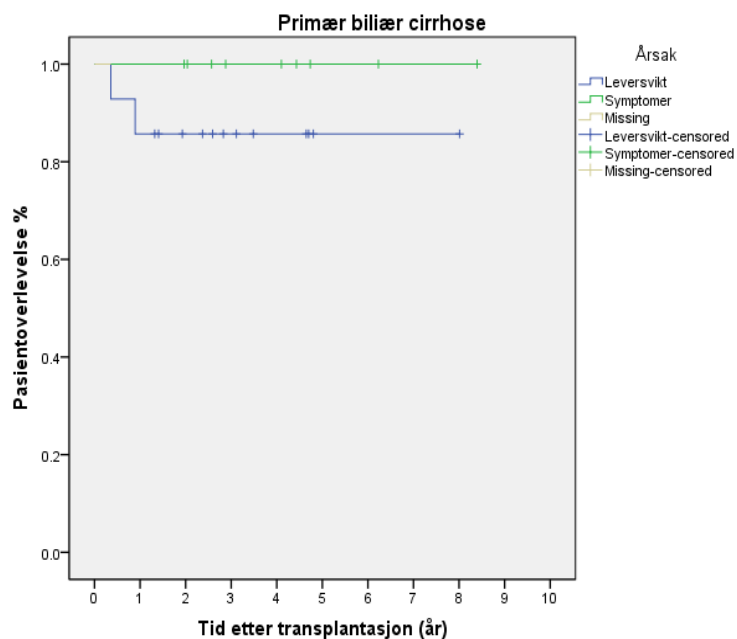
Tabell 3b viser median laboratorieverdi for sentrale biokjemiske parametre kategorisert etter diagnose. Det ses en økning i hemoglobin, trombocytter og albumin samt en nedgang i INR, ALAT og ASAT hos PSC-pasientene.

AIH-pasientene har lavest median trombocyt-, bilirubin- og albuminverdi, samt høyest INR, ALAT og ASAT. Det er generelt lave kreatinin og urea i alle gruppene indikerende god nyrefunksjon.

Overlevelse

Kaplan-Meier analyse viser forskjell i overlevelse avhengig av transplantasjonsindikasjon for PSC- og PBC-pasientene. Pasienter som er transplantert på grunn av malignitetsmistanke har 5-års overlevelse på 90,5 %. PSC-pasientene som er transplantert på grunn av leversvikt har 85,8% estimert 5-års overlevelse, mens pasientene som er transplantert på grunn av symptomer har 94,1% estimert 5-årsoverlevelse. Dette mønsteret gjenfinnes hos PBC-pasientene, hvor estimert 5-års overlevelse hos pasienter transplantert på grunn av svikt er 85,7% kontra 100% hos de transplantert på grunn av symptomer. 5-års overlevelse for pasienter transplantert på grunn av leversvikt er sammenlignbar i alle de 3 sykdomsgruppene. Både hos PBC- og AIH-pasientene ses et fall i overlevelse det første året, men deretter stabil overlevelseskurve. Hos PSC-pasientene er det et suksessivt fall i overlevelse over tid. Årsaken til disse forskjellene i overlevelse avhengig av transplantasjonsindikasjon er ikke kjent.





Tabell 4 viser Kaplan-Meier plot for overlevelse i de 3 diagnosegruppene etter transplantasjonsårsak. De ikke-klassifiserbare pasientene (n=4) er utelatt fra denne overlevelsesanalysen. Analysen er gjort på pasienter transplantert etter 2001, da en ny transplantasjonsteknikk som bedret overlevelse ble innført¹.

Diskusjon

Denne studien omfatter 222 av totalt 255 identifiserte pasienter som er transplantert på grunn av autoimmun leversykdom ved Rikshospitalet frem til 2009, altså 87%. Denne høye andelen gir et godt utgangspunkt for analyser som avspeiler virkeligheten. Data for kliniske parametre og biokjemiske verdier er hentet fra NLTR, en database som er under kontinuerlig oppdatering og kvalitetskontroll

og inneholder data av generelt god kvalitet. En svakhet ved vår undersøkelse av årsak til transplantasjon er at den er gjort ved manuell journalgjennomgang, og derfor er utsatt for en grad av subjektiv analyse. Journalnotatene som er undersøkt ble heller ikke skrevet med denne undersøkelsen som formål, og man kan ikke utelukke at elementer som kunne vært relevante i så måte er utelatt. Som diskutert under metode ble pasienter uten encefalopati og med encefalopati grad 1 frem til 2007 registrert i én gruppe. Siden det totale antall hvor dette var spesifisert var lite og bare i et 2-års vindu, har encefalopati grad 0 og 1 blitt regnet sammen for hele den undersøkte perioden. Dette må overveies ved tolkning av resultatene. Det er ikke registrert blodprøveverdier før 1990, og INR er registrert bare fra 2000, noe som gir en forringing av tolkningen av de biokjemiske parametrene. Så vidt oss bekjent har en lignende undersøkelse ikke blitt utført på en tilsvarende pasientgruppe tidligere, vi har derfor ikke grunnlag for å gjøre en sammenlignende analyse.

Primær skleroserende cholangitt

Det har vært en økning av pasienter som transplanteres på grunn av PSC, denne reflekteres både i antall pasienter som transplanteres på grunn av leversvikt og på grunn av subjektive symptomer. Økningen må ses i relasjon til at transplantasjonsvirksomheten totalt sett har økt, men det er usikkert om dette kan forklare hele bildet. Andre mulige årsaker til økt antall transplanterte PSC-pasienter er bedre diagnostiske muligheter etter introduksjon av MRCP som non-invasivt alternativ i billediagnostikken. Det kan også skyldes økende bevissthet hos pasienter og klinikere om sykdommen. En fersk studie fra Sverige fant økning i insidens og den høyeste punktprevalensen observert til nå², og man kan ikke utelukke at den observerte økning i antall transplanterte på grunn av PSC avspeiler en reell insidensøkning av sykdommen. En mulig økt insidens kan ses i lys av hygienehypotesen, som postulerer at mangel på tidlig kontakt med infeksiose agens og parasittsykdommer gir manglende utvikling av immunsystemet og dermed øker sårbarheten for å utvikle allergiske og autoimmune sykdommer⁵¹. Dette er imidlertid ikke spesifikt adressert i denne undersøkelsen, for å kartlegge dette nærmere kreves dedikerte studier.

Vår datagjennomgang viser at PSC-pasientene stadig sjeldnere har eller har hatt encefalopati, variceblødning eller ascites på påmeldingstidspunkt for transplantasjon. De har også bedre biokjemisk status med økning i hemoglobin, trombocyt- og albuminverdi, og en nedgang i INR, bilirubin, ASAT og ALAT. Trombocytverdi reflekterer blant annet grad av hypersplenisme, og stigende trombocytverdi på tidspunkt for påmelding til levertransplantasjon tyder på at pasientene i mindre grad enn før har hypersplenisme sekundært til portal hypertensjon. Man ser også et fall i INR-verdi, en indikator på at syntesefunksjonen er bedre bevart. Begge disse parametrene peker i retning av at pasientene nå transplanteres på et tidligere tidspunkt enn de gjorde tidligere, med en relativt

bedre bevart leverfunksjon. Dette er en trend som ble observert allerede i 2003 i en nordisk multisenterstudie³². INR-verdier er imidlertid bare registrert fra 2000, slik at en videre observering av disse må fortsettes for et mer riktig og nyansert bilde av situasjonen.

Andelen PSC-pasienter som transplanteres på grunn av leversvikt er totalt 36%, den laveste blant alle diagnosegruppene. Denne kan imidlertid være falsk lav, siden PSC som eneste diagnosegruppe har pasienter med malignitet og malignitetsmistanke som hovedindikasjon. I rene tall har antall transplanterte på grunn av leversvikt vært stabilt gjennom de siste 10 år hvor transplantasjonsvirksomheten har vært høy. Imidlertid har det vært en kraftig økning i antall transplanterte på grunn av subjektiv symptomatologi, som er årsak i totalt 43,8% av tilfellene. Den bedrede kliniske profil PSC-pasientene har tyder på at flere pasienter transplanteres før de rekker å nå en dekompenst leversviktsituasjon. Det kan tenkes at enkelte av pasientene som ble transplantert på grunn av subjektive symptomer ville gått over i en svikttilstand hvis ikke transplantasjon hadde blitt tilbudt på et tidligere tidspunkt.

Pasienter med PSC er vanskelige å vurdere for levertransplantasjon på grunn av graden av uforutsigbarhet i den videre progresjon av sykdommen og på grunn av risikoen for utvikling av malignitet. I en tidlig fase av malignitet i lever/galleganger vil dette være en spesifikk indikasjon for levertransplantasjon, mens det i tilfeller av ekstrahepatisk spredning vil være en absolutt kontraindikasjon²⁶. I vår studie ble patologibeskrivelsen av eksplantatet sammenlignet med transplantasjonsindikasjon. Hos 26 pasienter som ble transplantert på grunn av malignitetsmistanke ble dette bekreftet ved histologisk analyse av eksplantat. Hos 12 pasienter ble malignitet mistenkt ved påmelding til transplantasjon, men avkreftet etter histologisk analyse. Hos 5 pasienter ble malignitet påvist uten at det var mistenkt klinisk. Dette illustrerer hvor vanskelig malignitet kan være å oppdage hos PSC-pasienter, som allerede har reaktive forandringer i galleveiseepitel og hvor "normal" sykdomsprogresjon kan være vanskelig å skille fra intraduktal malignitet radiologisk. Malignitet som indikasjon for levertransplantasjon er omstridt og tilbys ikke ved alle transplantasjonssentre. I 2006 rapporterte Mayo-klinikken tilfredsstillende resultater i en høygradig selektert gruppe pasienter med cholangiocarcinom som fikk neoadjuvant kjemoradioterapi før levertransplantasjon med 3-årsoverlevelse rapportert mellom 32-82%⁵²⁻⁵⁵. Enkelte av pasientene som aksepteres på grunn av malignitet ved Rikshospitalet har gjennomgått tilsvarende forbehandling før transplantasjon gjennomføres. Kaplan-Meier analyse fra denne studien viser at disse pasientene har svært tilfredsstillende 5-års overlevelse på 90,5%, bedre enn pasientene transplantert på grunn av leversvikt. Dette betyr at leting etter malignitet i tidlig fase og transplantasjon av pasienter der dette påvises, slik dette praktiseres i Oslo, er særdeles viktig innenfor denne pasientgruppen. Antall

pasienter som aksepteres til levertransplantasjon med malignitet som hovedindikasjon har vært stabilt fra 2000-2009.

Primær biliær cirrhose

Andel pasienter som transplanteres på grunn av PBC var dominerende transplantasjonsårsak de første ti år etter at transplantasjonsprogrammet ble startet, andelen falt så frem til 2005 for deretter å stige igjen. Det observerte fallet kan være på grunn av lav insidens og relativt sett høy prevalens, slik at det over tid har blitt transplantert flere enn det har kommet til nye pasienter¹. Dette understøttes av at median alder har økt med ca. 9 år fra 1985-2009 for PBC-pasientene, mer enn i de to andre gruppene. PBC-pasientene er i tillegg ca. 10 år eldre enn pasientene med AIH og PSC. Dette kan ha sammenheng med at PBC debuterer senere i livet og at pasientene således er eldre før deres symptomer blir så uttalt at transplantasjon er nødvendig. Man har ikke holdepunkter for å konkludere at PBC-pasientene er friskere ved påmelding til transplantasjon enn tidligere, andel pasienter med tidligere gjennomgått encefalopati, variceblødning og ascites varierer gjennom den undersøkte perioden uten klare trender til verken reduksjon eller stigning. Imidlertid har pasientenes biokjemiske profil bedret seg med økning av trombocytter og reduksjon av ALAT og ASAT. Det var ingen endring av hemoglobin eller albumin. Behandling med ursodeoxycholsyre gir bedre overlevelse for denne pasientgruppen, bedrer biokjemiske markører og senker risikoen for utvikling av bl.a. øsofagusvaricer⁴⁰. Den biokjemiske bedring uten tilsvarende effekt på kliniske symptomer kan altså muligens forklares av behandling med ursodeoxycholsyre. Kaplan-Meier analyse viser dårligste overlevelse for pasienter transplantert på grunn av leversvikt, som har 85,7% 5-årsoverlevelse, 10% lavere enn pasientene transplantert på grunn av symptomer.

Av PBC-pasientene er 62,1% transplantert på grunn av leversvikt og 36,2% på grunn av subjektive symptomer. Denne indikasjonsfordelingen har holdt seg stabil i løpet av den undersøkte perioden. Behandling med ursodeoxycholsyre gir bedre overlevelse, men har ingen effekt på de kliniske symptomene assosiert med sykdommen, for eksempel pruritus⁴⁰. Man ville derfor forvente at i en eldre sykdomspopulasjon vil symptomatologi utgjøre en høyere, eventuelt økende andel av transplantasjonene. En mulig årsak til at dette ikke ses kan være at de transplanterte pasientene i denne undersøkelsen er eldre og har levd med sin leversykdom i flere år uten behandling og derfor har rukket å komme til et mer avansert stadium i cirrhoseutvikling, som igjen avspeiles i en samlet sett høy andel leversvikt i denne pasientgruppen.

Autoimmun hepatitt

AIH representerer sjeldnest årsak til levertransplantasjon blant de autoimmune sykdommene, med 4,9% av transplantasjonene i Norge. Andelen har vært konstant i løpet av den undersøkte perioden. Alle AIH-pasientene i vårt materiale er transplantert på grunn av leversvikt. AIH-gruppen har stabilt hatt den høyeste andelen av pasienter som har eller har hatt encefalopati, variceblødning eller ascites ved påmeldingstidspunkt for transplantasjon. De har laveste trombocytall, albumin og bilirubin, samt høyeste INR, ALAT og ASAT. Ut fra våre undersøkelser, bedømt etter biokjemi og kliniske parametre, er AIH-pasientene sykest på påmeldingstidspunkt. Det er svært interessant å observere at alle pasientene er transplantert på grunn av leversvikt, noe som er overraskende gitt at symptomer som ikterus og asteni er en del av symptombildet ved denne sykdommen. Vårt funn tyder på at de subjektive symptomene er svakere i det kliniske bildet hos en AIH-pasient, og overskygges av et mer prominente bilde av leversvikt. 1- og 5-års overlevelse er identisk for disse pasientene, og sammenlignbar med de to andre diagnosegruppene.

Transplantasjonsvurdering av PSC-pasienter

Pasienter med PSC presenterer en utfordring for evaluering til transplantasjon på grunn av uforutsigbarheten i sykdomsforløpet og faren for utvikling av malignitet. Flere statistiske prognostiske modeller har blitt utviklet for å optimalisere transplantasjonstidspunkt i forhold til graft- og pasientoverlevelse for PSC-pasienter⁵⁶⁻⁵⁸. Det er uenighet om Mayo- eller Child-Pugh scoring gir best estimat for overlevelse, men det er postulert at Mayo-klassifiseringen er best hos pasienter med tidlig sykdom og Child-Pugh for leversykdom i endestadiet⁵⁸. Det er imidlertid ingen enighet om optimal modell for å vurdere PSC-pasienter til levertransplantasjon⁵⁹, og avgjørelsen må tas på bakgrunn av kliniske tegn og symptomer, biokjemiske parametre, risiko for hepatobiliær malignitet og hos noen pasienter status av IBD²⁶. Selv om statistiske prognoser kan gi en viss informasjon om overlevelse for den enkelte pasient, er det vist at pasienter som transplanteres i en tidligere fase, altså med lav MELD-score eller Child-Pugh A og B kontra C, har bedre overlevelse etter transplantasjon^{3,58 60}. En retrospektiv analyse av PSC-pasienter har vist at levertransplantasjon øker pasientoverlevelse signifikant sammenlignet med estimert overlevelse uten levertransplantasjon etter Mayo-modellen. Det er derfor grunn til å konkludere med at levertransplantasjon er et godt behandlingsalternativ for disse alvorlig syke pasientene^{61 62}. Vårt materiale viser at PSC-pasientene som meldes til levertransplantasjon i dag er i bedre klinisk form enn de var for 25 år siden bedømt etter kliniske parametre og biokjemiske verdier. Resultatene er altså sammenfallende med gjeldende anbefalinger ut fra epidemiologiske og empiriske forskningsdata.

Kaplan-Meier analyse viser at det er forskjell i overlevelse innenfor de individuelle diagnosegrupper avhengig av indikasjon for transplantasjon. Både for PSC- og PBC-pasienter er det ca. 10% lavere 5-års overlevelse for pasientene transplantert på grunn av leversvikt sammenlignet med pasientene som er transplantert på grunn av symptomer. Det foreligger imidlertid ikke full observasjonstid på alle pasienter, slik at denne fordelingen kan jevnes ut med tiden. Det er ikke kjent hva årsak til den observerte ulikhet i overlevelse er. En mulig årsak er at pasientene med leversvikt har høyere risiko for per- og postoperative komplikasjoner, som støttes av det observerte markante fall i overlevelse det første året etter transplantasjon for denne diagnosegruppen. For PSC-pasientene er det et suksessivt fall i overlevelse over tid. Det er i tidligere studier vist at pasienter med PSC har større risiko for komplikasjoner, residiv av sykdom i graft og retransplantasjoner enn pasienter med PBC og AIH^{32,33}. Så vidt oss bekjent er det aldri tidligere utført en lignende kvalitativ analyse av transplantasjonsårsak hos pasienter med autoimmun leversykdom. Det er usikkert hvor mye av den observerte bedring i graft- og pasientoverlevelse som skyldes fremskritt innen operasjonsteknikk, immunsuppresjon og annen medisinsk oppfølging etter transplantasjon og hvor mye som skyldes at pasienten er friskere enn før på operasjonstidspunktet. Videre forskning med dedikerte studier er nødvendig for å kartlegge dette videre.

Konklusjon

Den største enkeltårsak til levertransplantasjon i Norge er PSC, og antallet er økende. Av PSC-pasientene transplanteres 36,0% på grunn av leversvikt og 43,8% på grunn av subjektiv symptomatologi. Siden 2000 er en subgruppe PSC-pasienter akseptert på grunn av mistanke om malignitet. Antall som transplanteres av denne grunn er stabil. PSC-pasientene har i løpet av den undersøkte perioden hatt stigende hemoglobin-, trombocyt- og albuminverdi, reduksjon i INR, ASAT og ALAT og siden 2000 også reduksjon av bilirubin. Det er en nedgang i antall som har hatt encefalopati, variceblødning eller ascites. Til sammen tyder dette på at PSC-pasienter meldes til transplantasjon på et tidligere tidspunkt i sykdomsforløpet enn før. Vi har ingen holdepunkter for at økning i antall transplanterte på grunn av PSC skyldes økende alvorlighetsgrad av sykdommen eller økende forekomst. Andel transplanterte på grunn av PBC har sunket for igjen å stige, andel transplanterte på grunn av AIH er stabil. Den kliniske og biokjemiske bedring sett blant PSC-pasientene gjenfinnes ikke hos PBC- og AIH-pasientene, selv om biokjemiske verdier hos PBC-pasientene har blitt noe bedre i løpet av den undersøkte perioden. Vi har ingen holdepunkter for å konkludere med at verken PBC- eller AIH-pasientene er friskere på tidspunkt for påmelding til transplantasjon, slik trenden er ved PSC. Kaplan-Meier analyse viser at PSC- og PBC-pasienter transplantert på grunn av leversvikt har 10% dårligere 5-års overlevelse sammenlignet med pasienter

av samme diagnose transplantert på grunn av symptomatologi. Årsaken til dette er foreløpig ukjent, og videre studier er nødvendig for å kartlegge dette videre.

Tusen takk til dr. med. Tom Hemming Karlsen for all hjelp, veiledning, støtte og oppmuntring. Jeg kunne ikke bedt om en bedre veileder! Takk også til dr. Bjarne Fosby for hjelp med datainnsamling. Takk til Kent Andersen for hjelp med figurer og Egil Veland for kyndig datasupport og debriefingsterapi ved behov.

1. Scholz, T., *et al.* [Liver transplantation in Norway through 25 years]. *Tidsskrift for den Norske laegeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny række* **129**, 2587-2592 (2009).
2. Lindkvist, B., Benito de Valle, M., Gullberg, B. & Bjornsson, E. Incidence and prevalence of primary sclerosing cholangitis in a defined adult population in Sweden. *Hepatology* **52**, 571-577 (2010).
3. Wiesner, R.H. Liver transplantation for primary sclerosing cholangitis: timing, outcome, impact of inflammatory bowel disease and recurrence of disease. *Best practice & research. Clinical gastroenterology* **15**, 667-680 (2001).
4. Karlsen, T.H., Schrupf, E. & Boberg, K.M. Update on primary sclerosing cholangitis. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver* **42**, 390-400 (2010).
5. Karlsen, T.H., Schrupf, E. & Boberg, K.M. Genetic epidemiology of primary sclerosing cholangitis. *World journal of gastroenterology : WJG* **13**, 5421-5431 (2007).
6. Talwalkar, J.A. & Lindor, K.D. Primary sclerosing cholangitis. *Inflammatory bowel diseases* **11**, 62-72 (2005).
7. Wiesner, R.H., *et al.* Primary sclerosing cholangitis: natural history, prognostic factors and survival analysis. *Hepatology* **10**, 430-436 (1989).
8. Schrupf, E. & Boberg, K.M. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis. *Best practice & research. Clinical gastroenterology* **15**, 553-562 (2001).
9. Saarinen, S., Olerup, O. & Broome, U. Increased frequency of autoimmune diseases in patients with primary sclerosing cholangitis. *The American journal of gastroenterology* **95**, 3195-3199 (2000).
10. Marchesa, P., *et al.* The risk of cancer and dysplasia among ulcerative colitis patients with primary sclerosing cholangitis. *The American journal of gastroenterology* **92**, 1285-1288 (1997).
11. Ponsioen, C.Y., *et al.* Natural history of primary sclerosing cholangitis and prognostic value of cholangiography in a Dutch population. *Gut* **51**, 562-566 (2002).
12. Broome, U., *et al.* Natural history and prognostic factors in 305 Swedish patients with primary sclerosing cholangitis. *Gut* **38**, 610-615 (1996).
13. Ataseven, H., *et al.* Primary sclerosing cholangitis in Turkish patients: characteristic features and prognosis. *Hepatobiliary & pancreatic diseases international : HBPD INT* **8**, 312-315 (2009).
14. Miros, M., *et al.* Predicting cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis before transplantation. *Gut* **32**, 1369-1373 (1991).
15. Bergquist, A., *et al.* Hepatic and extrahepatic malignancies in primary sclerosing cholangitis. *Journal of hepatology* **36**, 321-327 (2002).
16. Karlsen, T.H., Schrupf, E. & Boberg, K.M. Gallbladder polyps in primary sclerosing cholangitis: not so benign. *Current opinion in gastroenterology* **24**, 395-399 (2008).
17. Bergquist, A., *et al.* Increased risk of primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis in first-degree relatives of patients with primary sclerosing cholangitis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* **6**, 939-943 (2008).
18. Boberg, K.M., *et al.* Incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, and autoimmune hepatitis in a Norwegian population. *Scandinavian journal of gastroenterology* **33**, 99-103 (1998).
19. Kingham, J.G., Kochar, N. & Gravenor, M.B. Incidence, clinical patterns, and outcomes of primary sclerosing cholangitis in South Wales, United Kingdom. *Gastroenterology* **126**, 1929-1930 (2004).
20. Bambha, K., *et al.* Incidence, clinical spectrum, and outcomes of primary sclerosing cholangitis in a United States community. *Gastroenterology* **125**, 1364-1369 (2003).
21. Ang, T.L., *et al.* Clinical profile of primary sclerosing cholangitis in Singapore. *Journal of gastroenterology and hepatology* **17**, 908-913 (2002).

22. Kochhar, R., *et al.* Primary sclerosing cholangitis: an experience from India. *Journal of gastroenterology and hepatology* **11**, 429-433 (1996).
23. Takikawa, H. & Manabe, T. Primary sclerosing cholangitis in Japan--analysis of 192 cases. *Journal of gastroenterology* **32**, 134-137 (1997).
24. Farrant, J.M., *et al.* Natural history and prognostic variables in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* **100**, 1710-1717 (1991).
25. Cullen, S.N. & Chapman, R.W. Review article: current management of primary sclerosing cholangitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics* **21**, 933-948 (2005).
26. Bjoro, K., Brandsaeter, B., Foss, A. & Schrumpf, E. Liver transplantation in primary sclerosing cholangitis. *Seminars in liver disease* **26**, 69-79 (2006).
27. El-Masry, M., Puig, C.A. & Saab, S. Recurrence of non-viral liver disease after orthotopic liver transplantation. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver* **31**, 291-302 (2011).
28. Carbone, M. & Neuberger, J. Liver transplantation in PBC and PSC: indications and disease recurrence. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology* **35**, 446-454 (2011).
29. Papatheodoridis, G.V., *et al.* Ulcerative colitis has an aggressive course after orthotopic liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Gut* **43**, 639-644 (1998).
30. Dvorchik, I., *et al.* Effect of liver transplantation on inflammatory bowel disease in patients with primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* **35**, 380-384 (2002).
31. Haagsma, E.B., Van Den Berg, A.P., Kleibeuker, J.H., Slooff, M.J. & Dijkstra, G. Inflammatory bowel disease after liver transplantation: the effect of different immunosuppressive regimens. *Alimentary pharmacology & therapeutics* **18**, 33-44 (2003).
32. Brandsaeter, B., *et al.* Outcome following liver transplantation for primary sclerosing cholangitis in the Nordic countries. *Scandinavian journal of gastroenterology* **38**, 1176-1183 (2003).
33. Graziadei, I.W., *et al.* Long-term results of patients undergoing liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* **30**, 1121-1127 (1999).
34. Talwalkar, J.A. & Lindor, K.D. Primary biliary cirrhosis. *Lancet* **362**, 53-61 (2003).
35. Selmi, C. & Gershwin, M.E. The etiology mystery in primary biliary cirrhosis. *Dig Dis* **28**, 105-115 (2010).
36. Poupon, R. Primary biliary cirrhosis: a 2010 update. *Journal of hepatology* **52**, 745-758 (2010).
37. Gershwin, M.E., *et al.* Risk factors and comorbidities in primary biliary cirrhosis: a controlled interview-based study of 1032 patients. *Hepatology* **42**, 1194-1202 (2005).
38. Kim, W.R., *et al.* Epidemiology and natural history of primary biliary cirrhosis in a US community. *Gastroenterology* **119**, 1631-1636 (2000).
39. Prince, M.I. & James, O.F. The epidemiology of primary biliary cirrhosis. *Clinics in liver disease* **7**, 795-819 (2003).
40. Abbas, G. & Lindor, K.D. Pharmacological treatment of biliary cirrhosis with ursodeoxycholic acid. *Expert opinion on pharmacotherapy* **11**, 387-392 (2010).
41. Ngu, J.H., *et al.* Population-based epidemiology study of autoimmune hepatitis: a disease of older women? *Journal of gastroenterology and hepatology* **25**, 1681-1686 (2010).
42. Czaja, A.J. & Carpenter, H.A. Distinctive clinical phenotype and treatment outcome of type 1 autoimmune hepatitis in the elderly. *Hepatology* **43**, 532-538 (2006).
43. Krawitt, E.L. Autoimmune hepatitis. *The New England journal of medicine* **354**, 54-66 (2006).
44. Bittencourt, P.L., *et al.* Genetic heterogeneity in susceptibility to autoimmune hepatitis types 1 and 2. *The American journal of gastroenterology* **94**, 1906-1913 (1999).
45. Czaja, A.J., Kruger, M., Santrach, P.J., Moore, S.B. & Manns, M.P. Genetic distinctions between types 1 and 2 autoimmune hepatitis. *The American journal of gastroenterology* **92**, 2197-2200 (1997).
46. Muratori, P., *et al.* Genetic distinctions between autoimmune hepatitis in Italy and North America. *World journal of gastroenterology : WJG* **11**, 1862-1866 (2005).
47. Teufel, A., Galle, P.R. & Kanzler, S. Update on autoimmune hepatitis. *World journal of gastroenterology : WJG* **15**, 1035-1041 (2009).
48. Luxon, B.A. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Gastroenterology clinics of North America* **37**, 461-478, vii-viii (2008).
49. Boberg, K.M. Prevalence and epidemiology of autoimmune hepatitis. *Clinics in liver disease* **6**, 635-647 (2002).
50. Schreuder, T.C., Hubscher, S.G. & Neuberger, J. Autoimmune liver diseases and recurrence after orthotopic liver transplantation: what have we learned so far? *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation* **22**, 144-152 (2009).

51. Bach, J.F. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *The New England journal of medicine* **347**, 911-920 (2002).
52. De Vreede, I., *et al.* Prolonged disease-free survival after orthotopic liver transplantation plus adjuvant chemoradiation for cholangiocarcinoma. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* **6**, 309-316 (2000).
53. Sudan, D., *et al.* Radiochemotherapy and transplantation allow long-term survival for nonresectable hilar cholangiocarcinoma. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* **2**, 774-779 (2002).
54. Shimoda, M., *et al.* Liver transplantation for cholangiocellular carcinoma: analysis of a single-center experience and review of the literature. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* **7**, 1023-1033 (2001).
55. Rea, D.J., *et al.* Liver transplantation with neoadjuvant chemoradiation is more effective than resection for hilar cholangiocarcinoma. *Annals of surgery* **242**, 451-458; discussion 458-461 (2005).
56. Boberg, K.M., *et al.* Time-dependent Cox regression model is superior in prediction of prognosis in primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* **35**, 652-657 (2002).
57. Ricci, P., *et al.* A prognostic model for the outcome of liver transplantation in patients with cholestatic liver disease. *Hepatology* **25**, 672-677 (1997).
58. Kim, W.R., *et al.* The relative role of the Child-Pugh classification and the Mayo natural history model in the assessment of survival in patients with primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* **29**, 1643-1648 (1999).
59. Chapman, R., *et al.* Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* **51**, 660-678 (2010).
60. Kim, W.R. & Dickson, E.R. Timing of liver transplantation. *Seminars in liver disease* **20**, 451-464 (2000).
61. Wiesner, R.H. Liver transplantation for primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis: predicting outcomes with natural history models. *Mayo Clinic proceedings. Mayo Clinic* **73**, 575-588 (1998).
62. Abu-Elmagd, K.M., *et al.* Efficacy of hepatic transplantation in patients with primary sclerosing cholangitis. *Surgery, gynecology & obstetrics* **177**, 335-344 (1993).