

**FOREKOMSTEN AV KOMPLIKASJONER
VED LANGTIDSOPPFØLGING AV LEVERCIRRHOSE**

RETROSPEKTIV ANALYSE AV PASIENTMATERIALET I TIDEN 2007 - 2010
VED GASTROMEDISINSK AVDELING OUS

Prosjektoppgave i profesjonsstudiet i medisin

Av Ilona Bugajska

Veileder: Zbigniew Konopski



Universitetet i Oslo
Det medisinske fakultet

Oslo, september 2016

INNHALDSFORTEGNELSE

ABSTRACT	side 3
1 INNLEDNING	side 4
1.1 Etablert kunnskap om levercirrhose	side 4
1.1.1 Årsaker til levercirrhose	side 4
1.1.2 Komplikasjoner til levercirrhose	side 4
1.1.3 Behandling	side 6
2 MATERIALE OG METODE	side 8
2.1 Studiepopulasjon	side 8
2.2 Inkludering av pasienter	side 8
2.3 Registrering av data	side 8
2.4 Prediktorer for mortalitet: Child-Pugh og MELD-score	side 9
3 RESULTATER	side 10
3.1 Etiologi til levercirrhose i studiepopulasjonen	side 10
3.2 Demografiske data	side 10
3.3 Child-pugh og MELD-score ved inklusjon i studien	side 10
3.4 Overlevelse	side 11
3.5 Child-pugh og MELD-score ved inklusjon hos levende og døde	side 12
3.6 Komplikasjoner ved inklusjon	side 13
3.7 Komplikasjoner ved inklusjon og i oppfølgingstiden	side 14
3.8 Infeksjonstilfeller i pasientpopulasjonen	side 15
3.9 Antall innleggelser på sykehus	side 17
3.10 Dødsårsaker	side 18
3.11 Levertransplantasjon	side 19
3.12 Gruppen med alkoholisk leversykdom	side 20
4 DISKUSJON	side 23
5 KONKLUSJON	side 26
6 TABELLER	side 27
Tabell 2: Ikke-histologiske kriterier som støtter diagnosen levercirrhose.	side 27
Tabell 3: Child-Pugh score.	side 28
Tabell 4: Formelen for beregning av MELD-score.	side 28
Tabell 5: West Haven Criteria for å definere kliniske stadier av HE	side 29
Tabell 6: Infeksjonshyppighet blant pasienter med cirrhose i studiepopulasjonen	side 30
7 REFERANSELISTE	side 31

ABSTRACT

Background: Liver cirrhosis is a serious condition resulting in a significant mortality. The aim of this study is to identify the most common complications of cirrhosis in our study population.

Patients and methods: This study is a retrospective analysis of patient data collected at Department of Gastroenterology at Oslo University Hospital. Essay is based on data from SCAN-study, where patients diagnosed with cirrhosis were included between 2007 – 2010. Then the patients were followed up for five years. A total of 109 patients who suffered from cirrhosis were included in this study. Clinical and biochemical data were collected from the patients medical journal.

Results: A total of 109 patients were included, 35% women and 65% men. The most common cause of cirrhosis in this group is alcoholic liver disease (47%). Severity of cirrhosis at the time of inclusion ranged from compensated to highly decompensated cases with 70%, 21% and 5 % respectively in Child-Pugh class A, B and C. Many of the patients (64%) had already developed complications at the time of inclusion. The most common complications at this time were splenomegaly, oesophageal varices, hypersplenism, ascites and gastrointestinal bleeding. Bacterial infections are a very common and serious complication among patients with cirrhosis, occurring in 46% of patients. The most frequent causes of death in this group were liver failure (18%), sepsis (11%) and HCC (9%), and 5-year mortality was 40%. A striking number of those who died during the 1st year had high Child score at inclusion. Cirrhosis and its complications, which gradually affects the majority of patients, give rise to a great number of hospitalizations. A total of 266 admissions were registered in our group.

Conclusion: Cirrhosis is a serious condition with poor prognosis. Throughout the course of the disease, more and more patients develop complications, directly or indirectly related to cirrhosis. This contributes to the high mortality rates seen in patients with cirrhosis. Prevention, early treatment and proper follow-up are crucial elements in reducing the number of new complications as well as recurrence of previously experienced complications.

1. INNLEDNING

Denne oppgaven tar sikte på å kartlegge forekomsten av komplikasjoner hos cirrhosepasienter i studiepopulasjonen. I tillegg har jeg sett på etiologiske årsaker til levercirrhose og dødligheten i oppfølgingsperioden.

1.1 Etablert kunnskap om levercirrhose

Levercirrhose representerer et endestadium av hver kronisk leversykdom. Det er en diffus prosess som kjennetegnes av fibrose og omdannelsen av den normale leverens arkitektur til strukturelt unormale knuter [1]. Etterhvert som sykdommen progredierer vil stadig større deler av leveren bli erstattet av fibrøst vev, leveren vil skrumpe inn og bli uregelmessig, hard og knutete. Cirrhose er karakterisert av en «stille» og asymptomatisk fase kalt «kompensert» cirrhose, etterfulgt av en raskt progredierende fase preget av komplikasjoner, kalt «dekompensert» cirrhose [2].

1.1.1 Årsaker til levercirrhose

Det er mange tilstander som kan føre til levercirrhose. I den vestlige verden er overforbruk av alkohol som fører til alkoholisk leversykdom (ALD) en vesentlig årsak til tilstanden. Andre årsaker inkluderer kroniske infeksjoner som hepatitt B (HBV) og hepatitt C (HCV), nonalkoholisk steatohepatitt (NASH) og autoimmune sykdommer i form av autoimmun hepatitt (AIH), primær billiær cirrhose (PBC) og primær skleroserende cholangitt (PSC). Sjeldnere årsaker er hemokromatose, alfa-1-antitrypsin mangel og schistosomiasis.

1.1.2 Komplikasjoner til levercirrhose

Levercirrhose er en progredierende sykdom som fører til en rekke komplikasjoner. Mange av cirrhosekomplikasjoner er et resultat av portal hypertensjon (PHT), det vil si økt trykk i portvenesystemet. Portal hypertensjon kan være forårsaket av prehepatiske, intrahepatiske eller posthepatiske årsaker. Levercirrhose representerer en intrahepatisk årsak. Komplikasjonene portal hypertensjon bringer med seg er blant annet ascites, varicedannelse, variceblødning, hepatisk encefalopati, splenomegali og hepatorenalt syndrom. I tillegg kan pasienter med ascites utvikle spontan bakteriell peritonitt (SBP). Det finnes også en del komplikasjoner som ikke direkte skyldes portal hypertensjon, men sviktende leverparenchymfunksjon. Leveren har en nøkkelrolle knyttet til syntese, lagring, fordøyelse og nedbryting av skadelige stoffer. Leveren er ansvarlig for å syntetisere bl.a. aminosyrer, hormoner, lipider, albumin og koagulasjonsfaktorer. Dårlig

leverfunksjon kan føre til endret legemiddeltoleranse, metabolske forstyrrelser, blødningsforstyrrelser og svekket immunforsvar som videre fører til økt infeksjonstendens. Leveren spiller også stor rolle for alle andre organer i kroppen. Ved sviktende leverfunksjon vil andre organer påvirkes i ulik grad og føre bl.a. til cirrhotisk kardiomyopati. Under følger en kort omtale av de viktigste komplikasjonene til levercirrhose.

Ascites er den vanligste komplikasjonen til levercirrhose og består av patologisk akkumulering av væske inne i bukhulen. De to viktigste faktorene som er involvert i patogenesen av ascites ved leversykdom er portal hypertensjon og natrium- og vannretensjon sekundært til aktivering av renin-angiotensin systemet.

Tilstedeværelsen av ascites øker risikoen for spontan bakteriell peritonit. SBP er en infeksjon av allerede eksisterende ascitesvæske, uten bevis for en intraabdominal sekundær kilde. Patogenesen til SBP er igjen portal hypertensjon. PHT fører til ødem og økt permeabilitet i tarmveggen, noe som i sin tur fører til translokasjon av bakteriene fra tarmen til ascitesvæsken.

Øsofagusvaricer er en annen viktig komplikasjon til portal hypertensjon. Rundt øsofagus finner man anastomoser mellom den portale og systemiske sirkulasjonen og det er på slike steder PHT kan føre til at venene dilaterer og kollateraler utvikler seg. Andre steder enn øsofagus hvor slike varicer kan dannes er rectum, retroperitonealt og paraumbilicalt. Klinisk farligste er likevel øsofagusvaricene, på grunn av risiko for ruptur og massiv blødning, noe som er assosiert med høy dødelighet. Øsofagusvaricer er som regel asymptomatiske til man får blødning.

Hepatisk encefalopati (HE) beskriver et spekter av potensielt reversible nevropsykiatriske forandringer som ses hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. HE er en eksklusjonsdiagnose, derfor må alle andre etiologier for endret mental status bli ekskludert [3]. HE deles inn i fire kliniske stadier etter alvorlighetsgraden, se West Haven Criteria (tabell 6). Forstyrrelse i søvnmønsteret med søvnløshet eller hypersomni er et vanlig tidlig funn. Mer avanserte nevrologiske funn inkluderer tilstedeværelsen av asterixis, hyperaktive dype senereflekser, aggressivitet, desorientering og videre dypere somnolens og koma. HE kan således variere i alvorlighetsgraden fra lette symptomer til alvorlig koma og død. Dermed bør pasienter med cirrhose evalueres jevnlig for HE.

Splenomegali defineres som stor milt og er også et resultat av portal hypertensjon. En tilstand som relateres til splenomegali er hypersplenisme, som betyr overfunksjonell milt. Hypersplenisme vil

etterhvert føre til nedsatt antall blodplater.

Hepatorenalt syndrom refererer til utvikling av nyresvikt hos en pasient som har avansert leversykdom, i fravær av annen åpenbar årsak til akutt nyreskade som sjokk, behandling med nefrotoksiske legemidler, karobstruksjon og parenkymatøs nyresykdom. Hepatorenalt syndrom er altså en eksklusjonsdiagnose. Tilstanden er karakterisert ved en progressiv økning i plasmakreatinin, oliguri og en meget lav hastighet på natriumutskillelse. Det skilles mellom to typer hepatorenalt syndrom: type 1, hvor glomerulær filtrasjonshastighet forverres raskt og type 2, hvor nyrefunksjonsnedsettelsen skjer langsommere og er mindre alvorlig.

Hepatocellulært karsinom (HCC) er også en kjent komplikasjon til levercirrhose. Det er en primær levercancer, som kan forekomme som solitær tumor eller som multiple tumores. Tilstanden kan mistenkes ved markert stigning av tumormarkør serum alfaføtoprotein (AFP) eller ved karakteristiske radiografiske funn.

Bakterielle infeksjoner er vanlige hos pasienter med cirrhose og representerer en av de viktigste årsakene til progresjon av leversvikt. Disse kan være triggefaktorer for flere av leverrelaterte komplikasjoner, som gastrointestinal blødning, leverecefalopati, nyresvikt og akutt-på-kronisk leversvikt [4]. Pasienter med levercirrhose har økt risiko for utvikling av bakterielle infeksjoner grunnet flere mekanismer. Noen av disse er: cirrhose assosiert immunologisk dysfunksjon, neutrofil dysfunksjon, økt antall tarmbakterier, økt tarmpermeabilitet med påfølgende bakterietranslokasjon og portosystemisk shunting som senker leverens evne til å fjerne toksiner og patogener [4].

Cirrotisk kardiomyopati er et syndrom hos pasienter med levercirrhose, preget av unormal og svekket systolisk og diastolisk respons på fysiologisk, farmakologisk eller patologisk stress, men normal til økt blodsirkulasjon og kontraktilitet i ro.

1.1.3 Behandling

Levercirrhosen er generelt ansett for å være en irreversibel tilstand i de avanserte stadiene, noe som medfører at det eneste definitive behandlingsalternativet er levertransplantasjon. I tidligere stadier derimot, kan spesifikke behandlinger som tar sikte på den underliggende årsaken til leversykdommen forbedre eller reversere skrumplever. Total avhold fra alkohol for pasienter med alkoholisk leversykdom vil her være en av de viktigste tiltakene.

Det er viktig å forebygge og identifisere komplikasjoner tidligst mulig. Alle pasientene med levercirrhose bør regelmessig screenes for øsofagusvaricer med endoskopi, og for HCC med ultralyd. Videre er det viktig å se etter tegn til infeksjoner, da dette er hyppig hos denne pasientgruppen. I tillegg mangler denne pasientgruppen ofte organspesifikke symptomer, har redusert CRP respons og har økt forekomst av sepsis. Dermed er tidlig diagnose av infeksjoner og rask oppstart av adekvat antibakteriell terapi helt avgjørende i behandlingen av cirrhose pasientene.

Behandlingen av allerede oppståtte komplikasjoner er veldig viktig. Ascites behandles typisk med en kombinasjon av diuretika og saltrestriksjon, i tillegg til totalavhold fra alkohol. Noen pasienter krever likevel gjentatte terapeutiske tappinger. Hvis ascites kompliseres med SBP, setter man i gang behandling med cefotaxim og albumin. Standardbehandling for øsofagusvaricer består av endoskopisk ligering, men skleroterapi med vasokonstriktorer kan også bli brukt. Profylakse med betablokkere er anbefalt når varicene først har blitt påvist. I behandlingen av hepatisk encefalopati er det viktig å fjerne såkalte triggere for HE, som beroligende midler, alkohol, økt ammonia produksjon/absorpsjon (GI-blødning, infeksjon, hypokalemi, forstoppelse) og dehydrering (oppkast, diare, blødning, diuretika). Disse triggere bør korrigeres / unngås når dette er mulig. I selve behandlingen av HE brukes laktulose, som kan gis både på sonde og som klyster. TIPS (transjugular intrahepatic portosystemic shunt) har vist seg å være effektiv for å redusere portal hypertensjon, forbedre symptomer ved hepatorenalt syndrom, i tillegg til å redusere GI-blødning hos pasienter med refraktær variceblødning [3]. TIPS er en metalstent som settes inn mellom hepatiske og portale vener, for å redusere vaskulær motstand i leveren og dermed redusere portalt venetrykk. Ved hepatorenalt syndrom er det også viktig å unngå nefrotoksiske midler (eks.aminoglykosider) og kraftige diuretiske midler. For pasienter som har utviklet HCC er behandlingalternativene tumorreseksjon eller levertransplantasjon. For de som har metastatisk eller inoperabel sykdom, er det aktuelt med palliativ onkologisk behandling. Kjemoembolisering eller transarteriell-kjemo-embolisering (TACE) kan også bli utført.

Kunnskapen om levercirrhose gjengitt over, er basert på læreboken i patologi [5], hepatologi [6] og UpToDate [7, 8].

2. MATERIALE OG METODE

2.1 Studiepopulasjon

Denne prosjektoppgaven er en retrospektiv gjennomgang av pasientdata samlet ved gastromedisinsk avdeling OUS. Oppgaven baserer seg på materialet fra SCAN-studien, hvor pasientene diagnostisert med levercirrhose ble inkludert i studien i tidsperioden 2007 – 2010. Etter inklusjonstidspunktet ble pasientene fulgt opp i fem år, med årlige kontroller og screening for HCC to ganger i året. Totalt ble 109 pasienter diagnostisert med levercirrhose inkludert i SCAN-studien. Disse pasientene utgjør studiepopulasjonen min.

2.2 Inkludering av pasienter

Pasientene som ble inkludert i SCAN-studien måtte oppfylle kriteriene for diagnosen levercirrhose. Levercirrhose er en histologisk diagnose og gullstandarden for denne er fortsatt leverbiopsi. Ved cirrhose viser biopsien uttalt fibrose og noder i leverparenchymet. Men fordi flere av cirrhosepasientene aldri har fått utført leverbiopsi, måtte man ta i bruk kriterier som ikke var basert på det histologiske bildet, for å kunne inkludere disse pasientene. Haukeland J.W. m.fl har derfor i en annen studie av cirrhosepasienter [9] utviklet ikke-histologiske kriterier som støtter diagnosen levercirrhose. Disse er listet opp i tabell 2. Kort fortalt består de ikke-histologiske kriteriene av biokjemiske avvik (lav trombocytall, økt billirubin eller forhøyet INR), billeddiagnostikk (ultralyd eller CT) som tyder på cirrhose og typiske kliniske funn ved cirrhose (ascites, encefalopati, spider nevi, palmart erytem, caput medusa og øsofagusvaricer). I populasjonen min var det heller ikke alle som fikk utført leverbiopsi. Deres cirrhosediagnosen var sterkt evident basert på klinikk, blodprøver og radiologiske undersøkelser.

2.3 Registrering av data

All pasientdata ble hentet ut fra elektronisk journalsystem. Demografiske, kliniske og biokjemiske data ble samlet og plottet i en tabell, som ble brukt som en fast mal for innsamling av dataene. Dataene ble anonymisert ved at hver pasient har fått tildelt eget pasientnummer. Komplikasjoner som oppstod som følge av cirrhose ble registrert fra inklusjonstidspunktet og til fem år etter inklusjon i studien.

2.4 Prediktorer for mortalitet: Child-Pugh og MELD-score

For å få et mål på hvor syke pasientene var ved inklusjon i studien, ble kjente prediktorer for mortalitet ved levercirrhose, Child-Pugh score og MELD-score, registrert.

Child- Pugh klassifikasjon angir tre kategorier av alvorlighetsgrader av levercirrhose. Scoret regnes ut ifra verdier av billirubin, albumin, INR, ascitesmengde og grad av encefalopati (tabell 3). Skala strekker seg fra 5 til 15 poeng. Etter poengsummen klassifiseres Child-Pugh score i 3 klasser: klasse A (CP-score 5-6, godt kompensert cirrhose), klasse B (CP-score 7-9, betydelig funksjonell kompromiss) og klasse C (CP-score 10-15, dekompensert cirrhose). Klasseinndelingen har sammenheng med 1-2 års overlevelse, hvor klasse A har 100-85% overlevelse, klasse B 80-60% og klasse C 45-35% [10]. For å vurdere graden av hepatisk encefalopati blir West Haven Criteria mye brukt (tabell 5) [11].

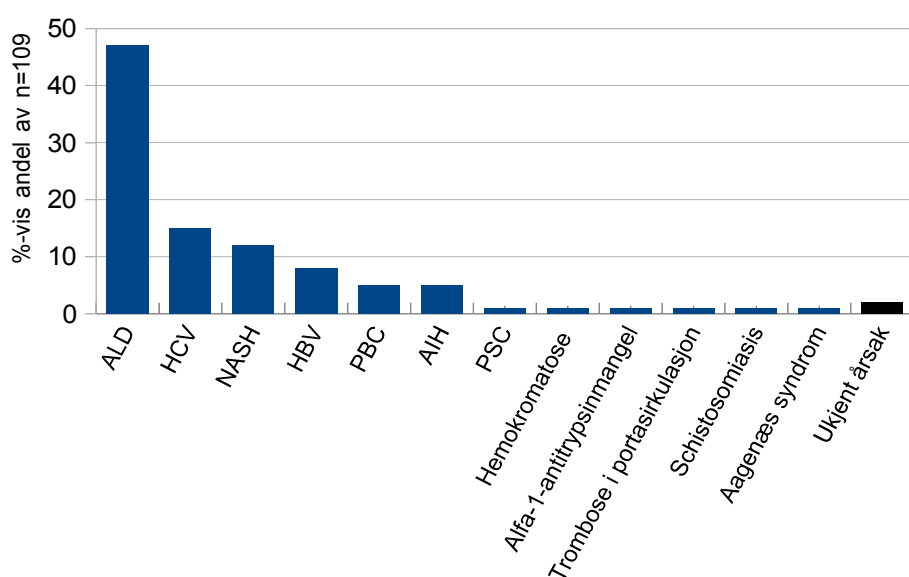
MELD-score beregnes ut ifra verdier av billirubin, kreatinin og INR (tabell 4). MELD-score er mye brukt som en prediktor for dødelighet innen 3 måneder, særlig hos pasienter som venter på levertransplantasjon. MELD-score har blitt sett på som mer reproduserbar enn Child-Pugh, fordi den ikke inneholder subjektive variabler, som ascites og encefalopati [12,13].

3. RESULTATER

3.1 Etiologi til levercirrhose i studiepopulasjonen

Årsaken til cirrhose blant 109 pasienter inkludert i denne studien var: ALD 47%, kronisk HCV 15 %, NASH 12%, kronisk HBV 8%, PBC 5%, AIH 5%, PSC 1%, hemokromatose 1%, alfa-1-antitrypsinmangel 1%, trombose i portasirkulasjon 1%, schistosomiasis 1% og Aagenæs syndrom 1%. Hos 2% av populasjonen var årsaken til levercirrhosen ukjent.

Figur 1: Inndeling etter etiologi



3.2 Demografiske data

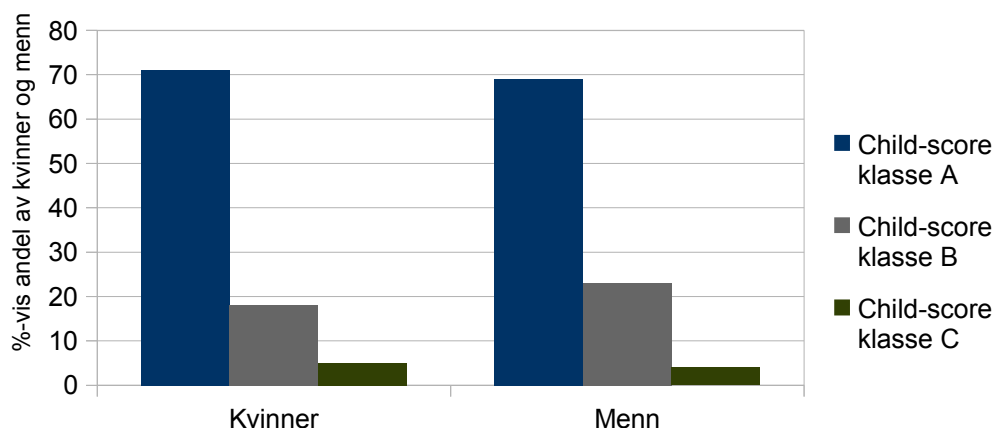
Populasjonen (n=109) består av 35% kvinner og 65% menn. Gjennomsnittlig alder i populasjonen ved inklusjonstidspunktet var 58 år. Lavest alder 18 år og høyest alder 81 år.

3.3 Child-pugh og MELD-socre ved inklusjon i studien

Totalt var 70% av pasientene i Child-Pugh klasse A ved inklusjon, 21% i Child-Pugh klasse B og 5% i Child-Pugh klasse C. Hos 5% av pasientene var det ved inklusjon ikke nok data for å kunne beregne Child-score. Median for MELD-score var ved inklusjon lik 10, med høyeste MELD-score 26 og laveste MELD-score 6.

Figuren under viser en sammenstilling av Child- og MELD-scores ved inklusjon i studien for menn og kvinner.

Figur 2: Sammenstilling av Child-score ved inklusjon i studien for kvinner og menn



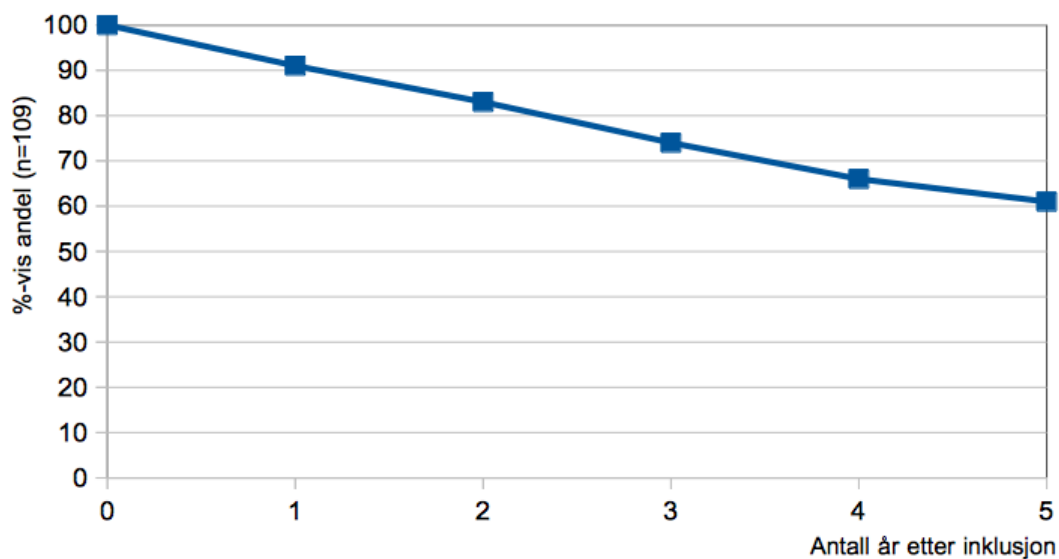
Ved inklusjon i studien, var 71% av kvinnene i Child-score klasse A, 18% i klasse B og 5% i klasse C. Median MELD-score for kvinner var 9. Av menn var 69% i Child-score klasse A, 23% i Child-score klasse B og 4% i klasse C. Median MELD-score for menn var 10. Figur 2 viser at mens det er like mange kvinner og menn i Child-score klasse A, er det flere menn enn kvinner i Child-score klasse B.

3.4 Overlevelse

Overlevelsen ble fremstilt etter hvor stor andel pasientene som levde etter 1., 2., 3., 4. og 5. året etter inklusjon i studien (figur 3). Overlevelsen ved inklusjon (0 på x-aksen) er satt til 100%. Etter ett år levde fortsatt 91% av pasientene, etter 2 år levde 83%, etter 3 år levde 74%, etter 4 år levde 66% og etter 5 år etter inklusjon levde 61% av pasientene. I løpet av den 5 år lange oppfølgingsperioden døde altså 39 % av pasientene.

I dag lever 60% av pasientgruppen (n=65). Dette indikerer at 2 av pasientene døde etter oppfølgingsperioden. 55% av kvinnene lever fortsatt (n=21) og 62% menn (n=44) lever fortsatt. Selv om kvinner hadde i utgangspunktet mindre alvorlig sykdom, var det flere av dem som døde sammenlignet med menn.

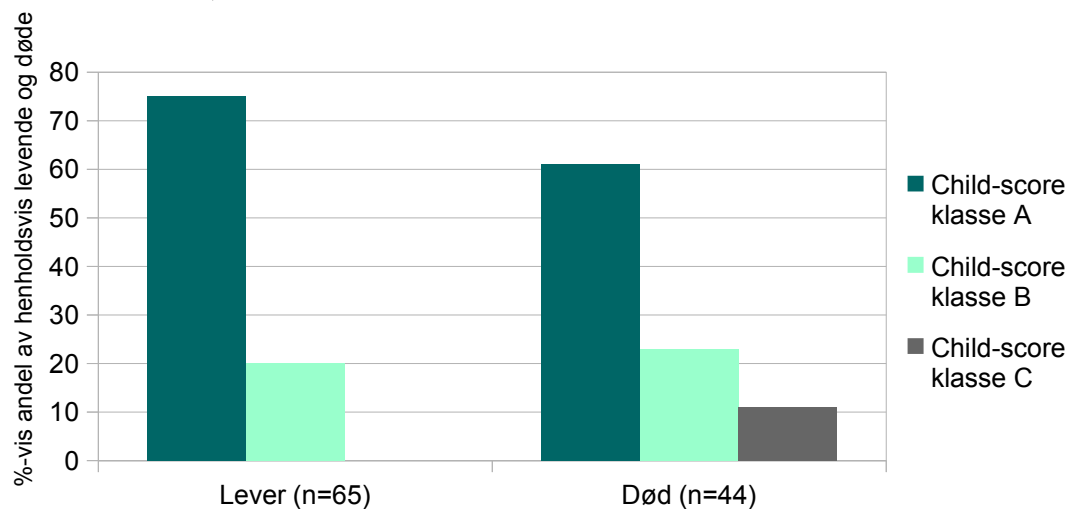
Figur 3: Overlevelse etter inklusjon i studien



3.5 Child-pugh og MELD-score ved inklusjon hos levende og døde

Figur 4 viser en sammenstilling av Child-scores ved inklusjon, for de som fortsatt lever og de som er døde. Av de som fortsatt lever, var 75% i Child-score klasse A ved inklusjon og 20% i Child-score klasse B. Det var ingen i Child-score klasse C av de som fortsatt lever. Median MELD-score for denne gruppen var 9. De som er døde hadde følgende Child-scores ved inklusjon: 61% i klasse A, 23% i klasse B og 11% i klasse C. Median MELD-score i denne gruppen var 11.

Figur 4: Sammenligning av Child-score ved inklusjon i studien for de som fortsatt lever og de som døde.

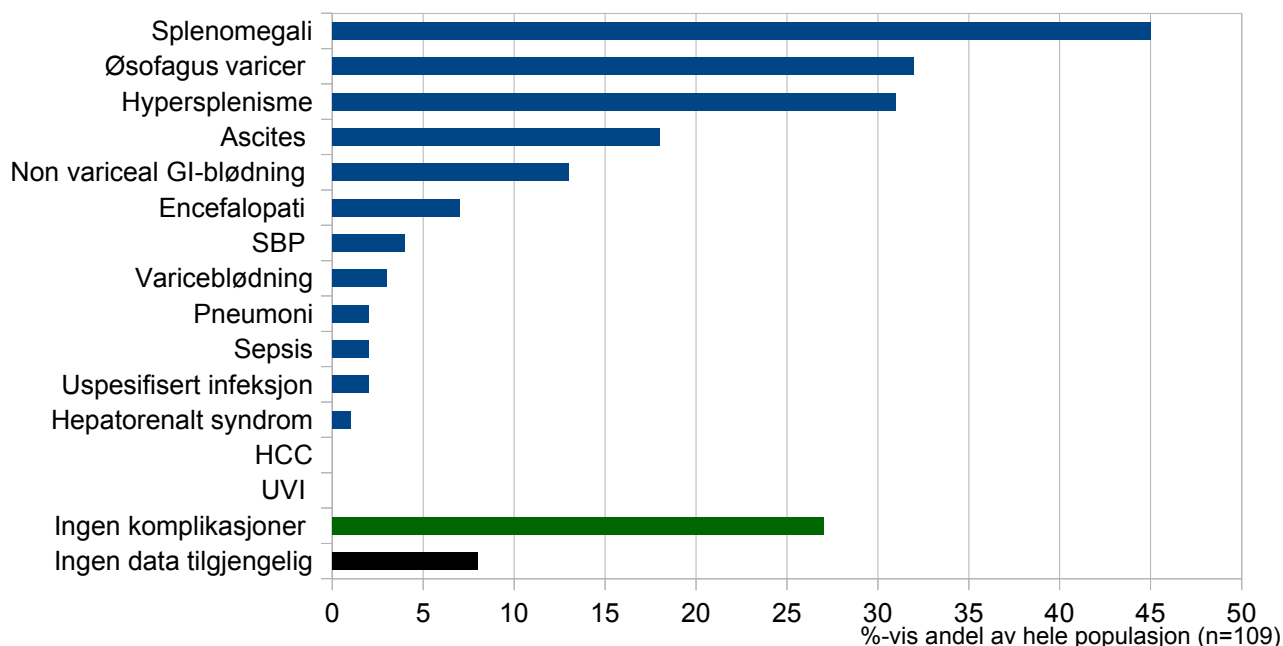


Når vi kun ser på de som døde, og sammenligner dem som døde ila 1.året med dem som døde ila 5.året, ser vi at de som døde ila 1.året var betydelig sykere ved inklusjonstidspunktet enn de som døde ila 5.året. 40% av de som døde 1.året var i Child-score klasse A ved inklusjon, 20% i klasse B og 30% i klasse C. Av de som døde ila 5.året derimot, var 80% i Child-score klasse A, 20% i klasse B og ingen i klasse C.

3.6 Komplikasjoner ved inklusjonstidspunktet

64% av pasientene hadde ved inklusjon i studien utviklet komplikasjoner. Den vanligste komplikasjonen var splenomegali, registrert hos 45% av pasientene. Den nest hyppigste komplikasjonen var øsofagus varicer, registrert hos 32% av pasientene. Av disse har 9% fått variceblødning. 31% av pasientene hadde ved inklusjon hypersplenisme, 18% ascites, 13% GI-blødning som ikke skyldtes variceblødning, 7% encefalopati og 4% SBP. Pneumoni, sepsis og uspesifisert infeksjon hører til de mindre hyppige komplikasjonene med prevalens ved inklusjon på 2% hver. Den minst hyppige komplikasjonen var hepatorenalt syndrom, som ble funnet hos 1% av populasjonen. Ingen av pasientene hadde HCC eller UVI ved inklusjon. 27% (n=29) av pasientene hadde ingen komplikasjoner ved inklusjon og hos 8% var det ingen data tilgjengelig fra dette tidspunktet.

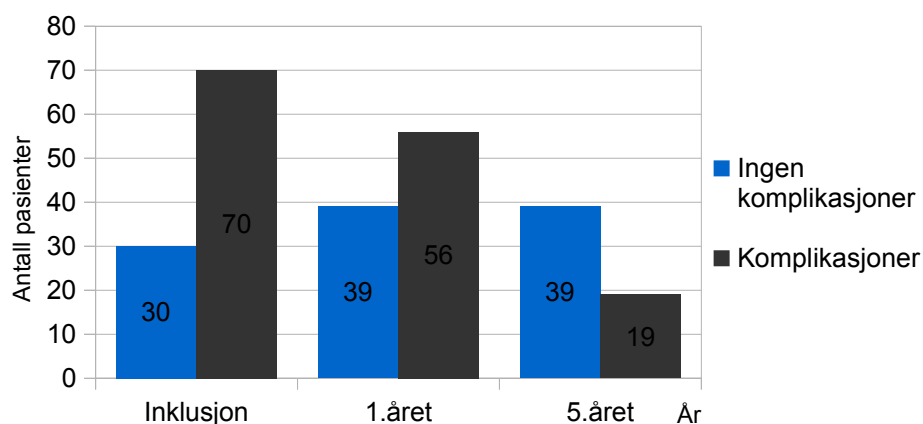
Figur 5: Komplikasjoner ved inklusjonstidspunktet.



3.7 Komplikasjoner ved inklusjon og i oppfølgingstiden

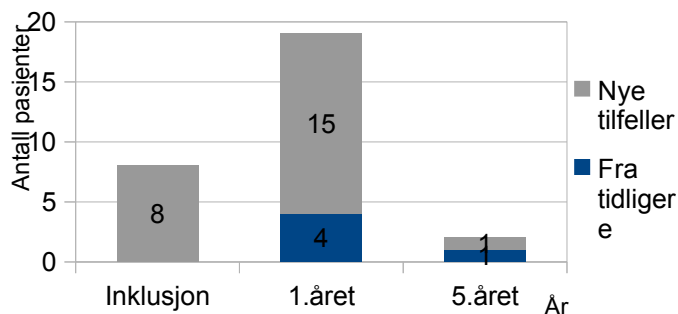
Som tidligere nevnt, har 64% av studiepopulasjonen utviklet komplikasjoner ved inklusjonstidspunktet (figur 6), mens 28% var komplikasjonsfrie. Gjennom det første året etter inklusjon, har totalt 51% av pasientene fått komplikasjoner, mens 36% var komplikasjonsfrie. I løpet av det 5.året har 26% av pasientene, som på dette tidspunktet fortsatt levde (n=72) utviklet komplikasjoner, mens 54% var komplikasjonsfrie. Hos 13% av pasientene hadde man ingen data om komplikasjoner på disse tidspunktene.

Figur 6: Andel pasienter med og uten komplikasjoner ved inklusjon, 1. og 5. året.

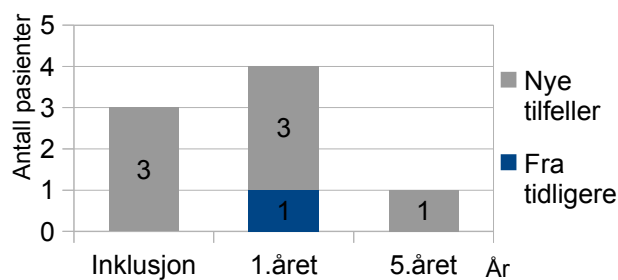


Av de komplikasjonene som oppsto ved inklusjon og i løpet av 1. og 5.året har jeg særlig konsentrert meg om encefalopati, ascites, variceblødning og infeksjoner. Figur 7 – 10 viser antallet pasienter som har fått hver av disse fire komplikasjonene. For 1. og 5.året ble det videre spesifisert hvor mange av pasientene har hatt samme komplikasjon tidligere - markert med blå farge i figurene, og hvor mange av dem er nye tilfeller – markert med grå farge.

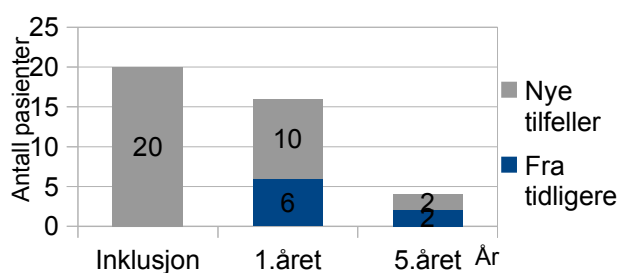
Figur 7: Encefalopati



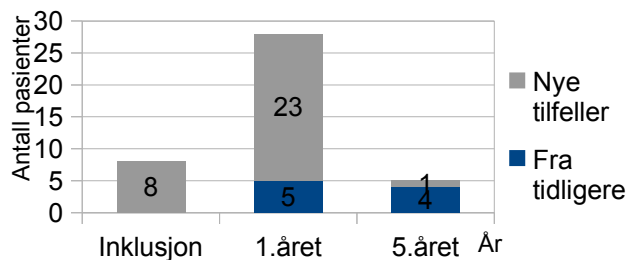
Figur 8: Blødning fra øsofagusvaricer



Figur 9: Ascites



Figur 10: Infeksjoner

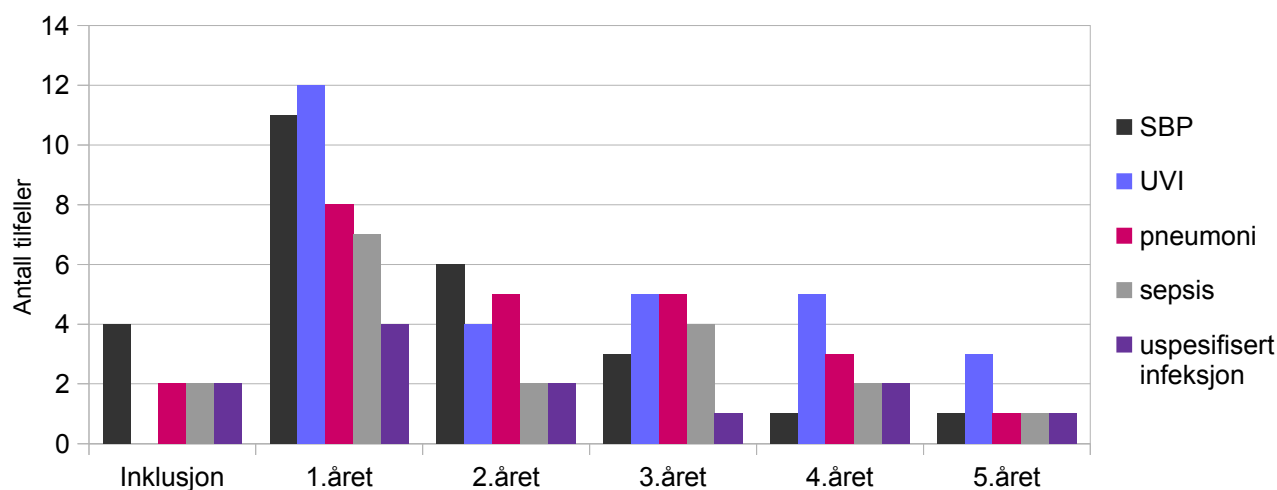


3.8 Infeksjonstilfeller i pasientpopulasjonen

Totalt fikk 46% av pasientpopulasjonen infeksjon, en eller flere ganger i løpet av den 5-år lange oppfølgingsperioden. Det totale antallet infeksjonstilfeller var 99. Den hyppigste infeksjonen i oppfølgingsperioden var UVI, med totalt 29 tilfeller. Videre kommer SBP og pneumoni, med 22 tilfeller hver. Sepsis er den fjerde hyppigste infeksjon i pasientpopulasjonen, med 16 tilfeller i løpet av oppfølgingstiden. I tillegg var det 10 tilfeller av uspesifisert infeksjon. Figur 11 viser en

fremstilling av alle infeksjonstilfellene ved inklusjon og i oppfølgingstiden, delt på enkeltårene.

Figur 11: Infeksjonstilfeller i studiepopulasjonen.



Allerede ved inklusjon hadde 7% (n=8) av pasientene infeksjon. Det var 4 tilfeller av SBP, 2 av sepsis, 2 av pneumoni og 2 av uspesifisert infeksjon. Det var ingen med UVI ved inklusjon.

I løpet av det første oppfølgingsåret fikk totalt 26% (n=28) av pasientene infeksjon. Det var 12 tilfeller av UVI, 11 av SBP, 8 av pneumoni, 7 av sepsis og 4 av uspesifisert infeksjon.

I løpet av det andre oppfølgingsåret fikk 14 pasienter infeksjon. Dette utgjør 14% av de pasientene som fortsatt levde på dette tidspunktet (n=99). Det var 6 tilfeller av SBP, 5 av pneumoni, 4 av UVI, 2 av sepsis og 2 av uspesifisert infeksjons.

I løpet av 3.året fikk 16 pasienter infeksjon. Dette utgjør 18% av de pasientene som fortsatt levde på dette tidspunktet (n=91). Det var 5 tilfeller av UVI, 5 av pneumoni, 4 av sepsis, 3 av SBP og 1 av uspesifisert infeksjon.

I løpet av 4.året fikk 10 pasienter infeksjon, noe som utgjør 12% av pasientgruppen som fortsatt levde på dette tidspunktet (n=81). Det var 5 tilfeller av UVI, 3 av pneumoni, 2 av sepsis, 2 av uspesifisert infeksjon og en tilfelle av SBP dette året.

I løpet av 5.året fikk 5 pasienter infeksjon. Dette tilsvarer 7% av pasientpopulasjonen som fortsatt levde (n=72). Dette året var det 3 tilfeller av UVI, 1 av SBP, 1 av sepsis, 1 av pneumoni og 1 av uspesifisert infeksjon.

Totalt fikk 50 pasienter infeksjon i løpet av hele oppfølgingsperioden. Når man summerer antallet pasienter som har fått infeksjon hvert av årene, får man tallet 73. Dette betyr at noen av pasientene fikk infeksjon i flere av oppfølgingsårene. 65% av alle de som har fått infeksjon, fikk infeksjon kun i ett av de fem oppfølgingsårene, 23% hadde infeksjon i to av årene, 8% fikk infeksjon i tre av oppfølgingsårene og 4% hadde infeksjon i fire av fem oppfølgingsår.

Flere av pasientene har også fått flere ulike infeksjoner i løpet av samme oppfølgingsåret (se tabell 6). Tallene varierer fra en til fire ulike infeksjoner. Av de som fikk infeksjon ila det første året (n=28), var det 68% som fikk kun en infeksjonstilfelle, mens 32% fikk mellom to og fire ulike infeksjoner. Av de som fikk infeksjon det andre oppfølgingsåret (n=14) var det 71% som fikk kun en infeksjonstilfelle, mens 26% fikk to eller tre ulike infeksjoner. Av de som fikk infeksjon i løpet av tredje oppfølgingsåret (n=16), var det 75% med ett infeksjonstilfelle og 25% med 2 ulike infeksjoner samme året. Av de som fikk infeksjon det fjerde året(n=10), var det 70% med ett infeksjonstilfelle og 30% med to ulike infeksjoner. Blant dem som fikk infeksjon i løpet av det femte året (n=5), var det 80% med ett infeksjonstilfelle og 20% med tre ulike infeksjoner.

3.9 Antall innleggelser på sykehus

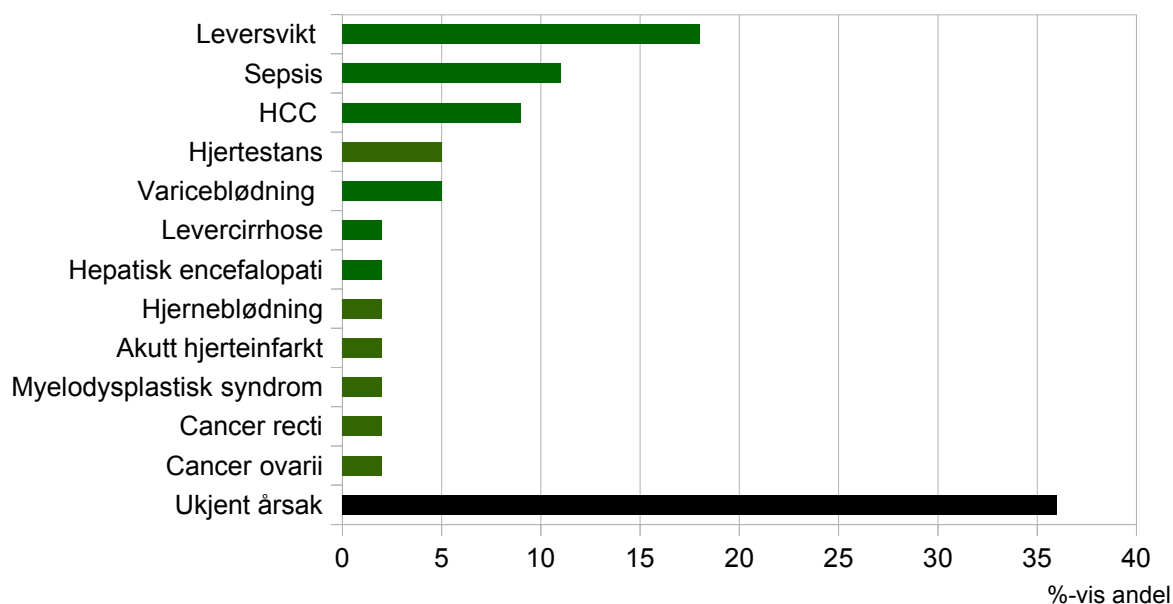
62% av alle pasientene ble innlagt i løpet av den 5 år lange oppfølgingsperioden. Det totale antallet innleggelser for hele perioden er 266. I løpet av det første året etter inklusjon, ble 37% av pasientpopulasjonen innlagt. Det totale antallet innleggelser dette året var 94. I løpet av det andre året, ble 27% av de som fortsatt levde (n=99) innlagt, med 65 innleggelser totalt dette året. I løpet av tredje året, ble også 27% innlagt av de som fortsatt levde på dette tidspunktet (n=91), med totalt 49 innleggelser. Det fjerde året ble 30% av de som fortsatt levde (n=81) innlagt på sykehus, med totalt 38 innleggelser. I løpet av femte året ble 18% av de som levde (n=72) innlagt, og antallet innleggelser var 20.

En stor del av pasientene ble innlagt på sykehus flere ganger i løpet av samme året. Det høyeste antallet innleggelser samme året for samme pasient var 13.

3.10 Dødsårsaker

Av de som døde i løpet av oppfølgingsperioden, døde 18% (n=8) av leversvikt, 11% (n=5) av sepsis, 9% (n=4) av HCC (hepatocellulært carcinom), 5% (n=2) av hjertestans, 5% (n=2) av variceblødning, 2% (n=1) av levercirrhose, 2% (n=1) av hepatisk encefalopati, 2% (n=1) av hjerneblødning, 2% (n=1) av akutt hjerteinfarkt, 2% (n=1) av myelodysplastisk syndrom, 2% (n=1) av cancer recti og 2% (n=1) av cancer ovarii. Hos 36% av pasientene (n=16) var dødsårsaken ukjent.

Figur 12: Dødsårsaker



Tabellen på neste side (tabell 1) viser en fremstilling av dødsårsakene i oppfølgingsperioden. I kolonnen lengst til høyre, er det totale antallet pasienter som døde av en gitt årsak summert opp. Øverst i tabellen er også antallet pasienter som døde hvert oppfølgingsår summert.

Tabell 1: Dødsårsaker i oppfølgingsperioden

Dødsårsaker antall død av	Antall pasienter som døde						Totalt døde n=44
	1.året død n=10	2.året død n=8	3.året død n=10	4.året død n=9	5.året død n=5	Død etter oppfølgin gstiden n=2	
Leversvikt	1	3	3	0	1	0	8
Sepsis	1	0	0	3	0	1	5
HCC	0	1	1	0	1	1	4
Hjertestans	0	0	1	1	0	0	2
Variceblødning	2	0	0	0	0	0	2
Levercirrhose	1	0	0	0	0	0	1
Hepatisk encefalopati	0	0	0	0	1	0	1
Hjerneblødning	0	0	1	0	0	0	1
Akutt hjerteinfarkt	0	1	0	0	0	0	1
Myelodysplastisk syndrom	0	0	1	0	0	0	1
Cancer recti	0	0	0	1	0	0	1
Cancer ovarii	1	0	0	0	0	0	1
Ukjent årsak	4	3	3	4	2	0	16

3.11 Levertransplantasjon

Totalt ble 11 av 109 pasienter levertransplantert. Av disse var det 4 pasienter som hadde ALD som årsak til levercirrhosen, 3 hadde kronisk HCV, 1 hadde NASH, 1 kronisk HBV og 1 PBC. Hos en pasient var etiologien til cirrhosen ukjent. Tre av de transplanterte, fikk ny lever 1.året etter inklusjon, 4 i løpet av 2.året, 1 ila 3.året, 2 ila 4.året og 1 ila 5.året. Fem av de transplanterte pasientene ble transplantert grunnet HCC, tre grunnet encefalopati og en grunnet residiverende varicedannelse med blødning. Hos en pasient var det manglende data mtp årsak til transplantasjonen. Av de 11 pasientene som ble levertransplantert, lever 10 av dem fortsatt i dag. Den ene pasienten døde ett år etter transplantasjonen grunnet HCC residiv med metastaser.

3.12 Pasienter med alkoholisk leversykdom som etiologi

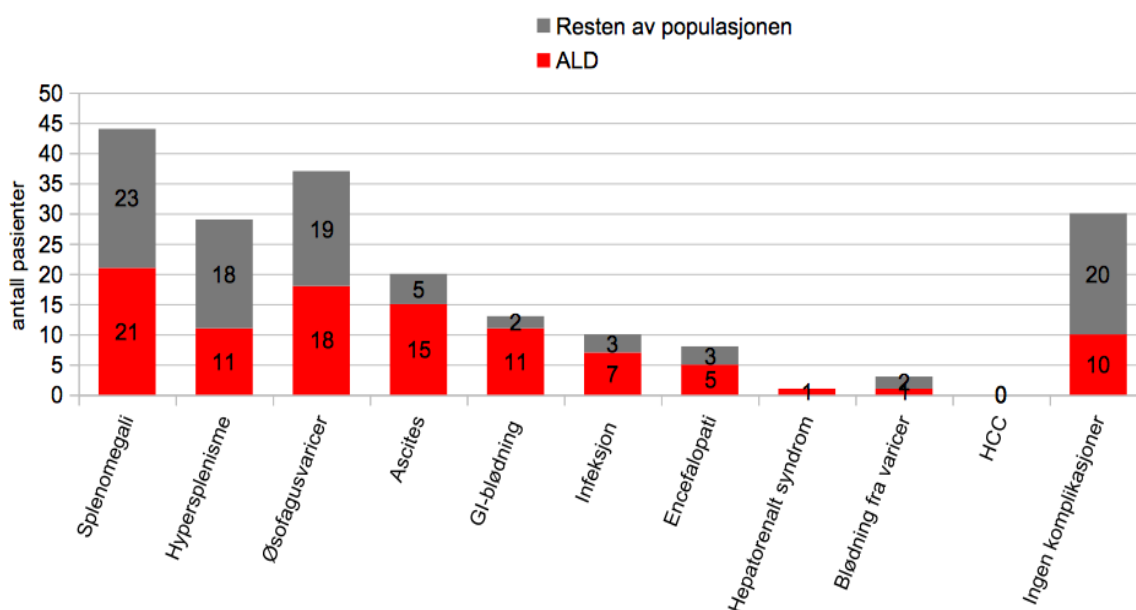
Alkoholisk leversykdom er den dominerende etiologiske årsaken til levercirrhosen i populasjonen min, med hele 47%. Derfor ble denne pasientgruppen studert nærmere. 69% av pasientene med ALD var menn og 31% var kvinner. Gjennomsnittsalderen ved inklusjon var 59 år, til sammenligning med resten av pasientpopulasjon hvor gjennomsnittsalderen var 56 år.

61% av pasientene med ALD var i Child-Pugh klasse A ved inklusjon, 27% i Child-Pugh klasse B og 6% i Child-Pugh klasse C. Median for MELD-score var 11. Av alle pasienter med Child-score klasse A ved inklusjon (n=76), utgjorde de med alkoholisk leversykdom 41%. Blant pasienter med Child-score klasse B (n=23), var det 61% med ALD. Av de med Child-score klasse C (n=5) utgjorde de med alkoholisk leversykdom 60%. Dette viser at det i gruppen med Child-score klasse B og C er det flere pasienter med ALD, enn pasienter med andre etiologiske årsaker til levercirrhose. Omvendt er det i gruppen med Child-score klasse A, som domineres av pasienter med andre etiologiske årsaker enn ALD.

Komplikasjoner

Ved inklusjon har 69% av pasientene med ALD utviklet komplikasjoner, mens det i resten av studiepopulasjonen var 60%. Figuren under viser en sammenligning av gruppen med ALD og resten av populasjonen, med tanke på hvor mange som har fått en gitt komplikasjon i hver av disse to gruppene.

Figur 13: Komplikasjoner ved inklusjon hos pasienter med ALD og resten av populasjonen.



Splenomegali og øsofagusvaricer er de to komplikasjonene som fordeler seg nokså likt mellom de to gruppene, når det gjelder antallet pasienter. Hypersplenisme var hyppigere blant resten av populasjonen med 18 pasienter vs 11 i ALD-gruppen. Ascites og GI-blødning var hyppigst i ALD-gruppen med 15 og 11 vs 5 og 2 pasienter i resten av populasjonen. Det samme gjelder infeksjon og encefalopati, med henholdsvis 7 og 5 i ALD-gruppen, sammenlignet med 3 og 3 i resten av populasjonen. Kun en pasient fikk hepatorenalt syndrom og denne pasienten tilhørte ALD-gruppen. En pasient fra ALD-gruppen og to fra resten av populasjonen fikk blødning fra øsofagusvaricer. Ingen hadde HCC ved inklusjon. 20% av pasientene i ALD-gruppen og 34% av pasientene i resten av populasjonen hadde ingen komplikasjoner ved diagnosetidspunktet.

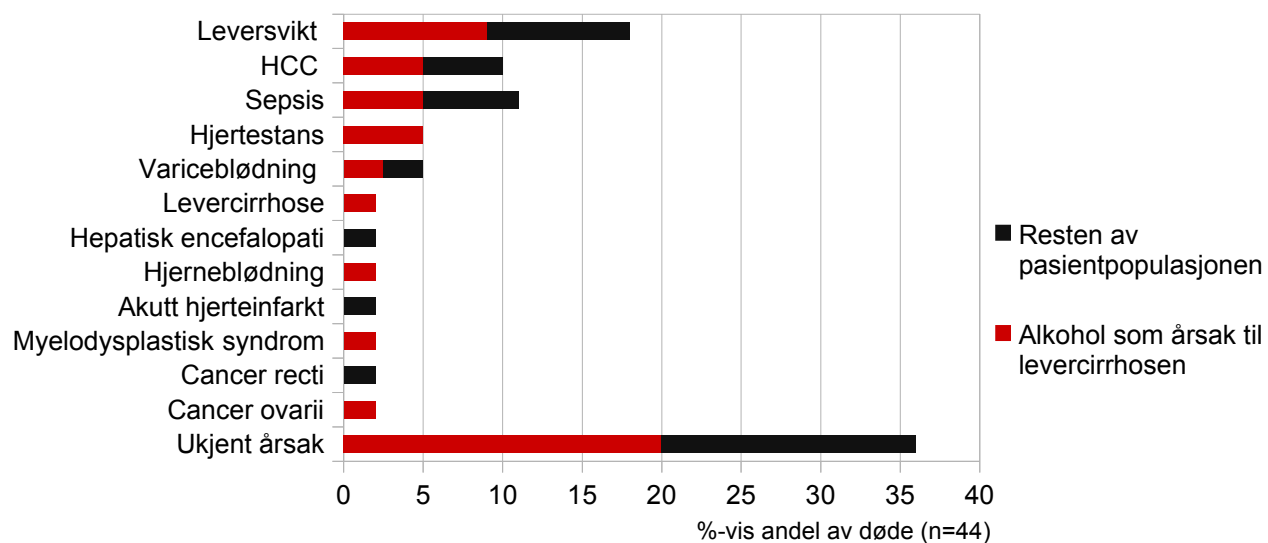
I løpet av det 1. og 5.året fikk like mange pasienter splenomegali og hypersplenisme i begge de to gruppene. Ascites var overrepresentert i ALD-gruppen, med 11 og 2 pasienter versus 5 og 2 pasienter i resten av populasjonen. Det samme gjelder encefalopati: 11 og 1 pasient i ALD-gruppen og 8 og 1 i resten av populasjonen. Det var også flere med GI-blødning blant ALD-pasientene: 9 og 1 vs 3 og 2 i den andre gruppen. Det samme gjelder øsofagusvaricer og blødning fra dem: 10 + 2 med varicer og 2 +1 med blødning i ALD-gruppen, sammenlignet med 3+1 med varicer og 2+0 med blødning i den andre gruppen. Infeksjoner oppsto hyppigere blant ALD-gruppen, med 24 pasienter det første året, mens det i den andre gruppen var 19 pasienter som fikk infeksjon. I løpet av 5.året var det omvendt, med 1 pasient med infeksjon i ALD-gruppen og 4 pasienter med infeksjon i den andre gruppen. Hepatorenalt syndrom var representert kun i ALD-gruppen, med 2 pasienter det første året.

I gruppen med ALD (n=51) fikk totalt 51% av pasientene infeksjon i løpet av oppfølgingstiden, mens det i resten av populasjonen var 41%. ALD gruppen står for 45% av alle UVI tilfellene i oppfølgingstiden, 64% av alle SBP tilfellene, 59% av pneumoni tilfellene, 56% av sepsis tilfellene og 40% av tilfellene med uspesifisert infeksjon.

Dødsårsaker

Pasienter med ALD utgjorde 55% av alle de som døde i løpet av oppfølgingstiden (n=44). Under ser vi en sammenstilling av dødsårsakene hos disse to gruppene. De hyppigste dødsårsakene fordeler seg ganske likt mellom de to gruppene. Når det gjelder dødeligheten i oppfølgingstiden har vi sett at det i gruppen med alkoholisk leversykdom var 47% som døde, mens det i resten av pasientpopulasjonen var 34%.

Figur 14: Dødsårsaker: sammenligning av grupper.



Av de som døde blant pasientene med ALD, døde 25% i løpet av det første etter inklusjon, 21% andre året, 25% tredje året, 17% fjerde året og 4% femte året etter inklusjon. 8% (n=2) døde etter oppfølgingsperioden.

Antall innleggelser på sykehus

Det totale antallet innleggelser i ALD-gruppen (n=51) var 140, mens det i resten av studiepopulasjonen (n=58) var 126.

4. DISKUSJON

Etiologien til levercirrhose hos mine pasienter er dominert av alkoholisk leversykdom (47%) (figur 1). Lignende resultater har blitt vist i andre studier: Haukeland J.W m.fl. 53% [9] og Saunders J.B m.fl 52% [15]. I populasjonen min var det færre kvinner enn menn (35% kvinner), med sammenlignbare resultater som i andre studier: 39% og 37% kvinner [9, 14]. Andelen kvinner i ALD-gruppen ligger også veldig nært det som har blitt rapportert i tidligere studier: 29% Sørensen H.T m.fl [14] og 35% Bell m.fl. [16]. Jeg hadde nok forventet en økning i andelen kvinner i studien min, sammenlignet med tidligere publikasjoner, da en større andel kvinner drikker alkohol nå enn tidligere og de drikker gjennomsnittlig større mengder alkohol enn før [20].

Alvorligheten av levercirrhose ved inklusjonstidspunktet varierte fra kompenserte til svært dekompenerte tilfeller, med nokså like resultater for menn og kvinner (figur 2). Pasienter med ALD presenterte seg oftere med mer dekompenert sykdom enn resten av populasjonen, da 27% av dem var i Child score-klasse B (vs 16% i resten av populasjonen) og 6% i CP-klasse C (vs 3% i resten av populasjonen). Dette kan trolig tilskrives blant annet alkoholens mange skadelige helsevirkninger og dårlig ernæring hos de som overforbruker alkohol, noe som igjen fører til dårlig immunforsvar.

Resultatene mine viser at levercirrhose er en alvorlig diagnose, som resulterer i en betydelig dødelighet. 40% av pasientene mine døde i løpet av oppfølgingstiden (figur 3). Dette samsvarer med tidligere publikasjoner [17]. Pasienter med ALD utgjør flertallet av de som døde, og dødeligheten i ALD-gruppen er betydelig større enn i resten av pasientpopulasjonen (47% vs 34%). Dette stemmer godt med resultatene som jeg presenterte over, som viste at pasientene i ALD gruppen var gjennomsnittlig mer syke enn resten av studiepopulasjonen. Også Bell H. m.fl. viser i sin studie, at ALD er en sykdom med veldig ugunstig prognose [16].

De som døde i løpet av oppfølgingstiden presenterte seg med mer alvorlig sykdom ved inklusjon i studien, sammenlignet med de som fortsatt lever (figur 4). Påfallende mange av de som døde i løpet av det 1. året hadde høy Child score ved inklusjon i studien, mens de som døde 5. året hadde lavere CP-scores ved inklusjon. ALD gruppen står for en betydelig andel dødsfall tidlig i oppfølgingstiden. Dette kan skyldes de høye CP-scores denne gruppen presenterte seg med ved inklusjon, men også det faktum at dette er en pasientgruppe som er vanskelig å behandle og følge opp. Flere av dem fortsatte å konsumere betydelige mengder alkohol etter inklusjon, noe som i

tillegg til alkoholens skadelige virkninger, ofte førte til at de ikke møtte opp til avtalte kontroller og dermed fikk en uregelmessig oppfølging.

En stor del av pasientene har allerede ved inklusjon utviklet komplikasjoner til levercirrhose (figur 6). Bare noen få av pasientene har ikke fått noe komplikasjoner, verken ved inklusjon eller senere i oppfølgingstiden. Dette betyr videre at de fleste av pasientene har nok opplevd komplikasjoner, før eller siden i forløpet. De tre hyppigste komplikasjonene ved inklusjon var splenomegali (med påfølgende hypersplenisme), øsofagusvaricer og ascites (figur 5). Alle de er direkte forårsaket av portal hypertensjon. En stor andel (68%) av komplikasjonstilfellene som ble rapportert ved inklusjon, er direkte følger av portal hypertensjon, mens de resterende 32% er enten indirekte forårsaket av portal hypertensjon, sviktende leverparenchymfunksjon eller andre tilstander. Disse resultatene understreker viktigheten av portal hypertensjon og den enorme drivkraften den representerer i å forårsake andre komplikasjoner. Figurene 6 til 10 viser at det 1. året var fortsatt mange pasienter som fikk komplikasjoner (51% vs 64% ved inklusjon). Flesteparten av disse var nye tilfeller, det vil si at disse pasientene har ikke hatt komplikasjoner ved inklusjonstidspunktet. Det at de fleste faktisk representerer nye tilfeller, har bidratt til at det totale antallet pasienter som har opplevd komplikasjoner i oppfølgingsperioden blir større. En annen ting disse figurene viser, er at det var få som fikk komplikasjoner sent i oppfølgingstiden, sammenlignet med inklusjon og 1. året. En mulig forklaring for dette er at pasientene er blitt satt inn i systemet, de har fått behandling for sin sykdom og sine komplikasjoner, og de har blitt fulgt opp mtp å forhindre residiv av disse. Forebygging, behandling og oppfølging har altså vært effektive. Eksempel er oppfølging av pasienter som har hatt variceblødning. Disse blir årlig undersøkt med gastroskopi og behandlet med betablokkere og strikkligering, slik at man forhindrer residiv. Annen eksempel er oppfølging av encefalopati, hvor pasientene blir gjort oppmerksomme på at de skal aktivt forhindre obstipasjon med blant annet riktig kost og Lactulose om nødvendig. Ved hjelp av saltrestriksjon og diuretika kan man aktivt forhindre ascites, i tillegg til SBP som kan utvikles som en komplikasjon til ascites. I tillegg ble det utviklet tiltak som kan redusere portal hypertensjon (eks. TIPS), som er den underliggende årsaken til mange andre komplikasjoner. Pasientene i ALD-gruppen har gjennomsnittlig opplevd flere komplikasjoner enn resten av populasjonen (figur 13), noe som passer med at de gjennomsnittlig var mer syke enn resten av populasjonen, og at det er vanskeligere å få denne gruppen inn i et optimalt opplegg med effektiv behandling og oppfølging.

En komplikasjon som er av stor betydning og hyppig oppstår hos cirrhosepasientene er infeksjon, med hele 46% som har fått infeksjon i løpet av 5 år. Også andre studier har vist en nokså høy

prevalens av infeksjoner blant cirrhosepasienter, 34% [18] og 32-34% [19]. Begge de studiene viser også at de hyppigst registrerte infeksjoner er UVI, pneumoni og SBP, noe som stemmer med mine data. Det var flest infeksjonstilfeller i løpet av det første året etter inklusjon (figur 11). Flere av pasientene har fått infeksjon i flere av oppfølgingsårene og flere av pasientene fikk flere ulike infeksjoner samme året (se tabell 6). Hyppigheten av infeksjoner er høyere blant pasienter i ALD-gruppen, sammenlignet med resten av populasjonen. Dette kan være forårsaket av at de ofte har dårlig ernæring, som igjen fører til dårlig immunforsvar. Alt i alt, med den høye prevalensen av infeksjoner blant cirrhosepasienter og en tilleggsopplysning om at 11% av pasientene i studiepopulasjonen døde av sepsis, er det helt klart at dette er en av de komplikasjonene man bør være oppmerksom på. Tidlig diagnose av infeksjoner og rask oppstart av adekvat antibakteriell terapi er helt avgjørende i behandlingen av denne pasientgruppen. Figur 10 og 11 viser at selv om hyppigheten av infeksjoner var stor ved inklusjon og tidlig i oppfølgingsperioden, så falt den utover og ble nokså lav det 5. året. Dette tyder på at tidlig intervensjon og behandling i allmennpraksis i samarbeid med hepatologisk poliklinikk har ført til at færre ble lagt inn grunnet infeksjon. Færre tilfeller progredierte også videre til sepsis. Det er også stor fokus på ernæring, noe som forbedrer immunforvaret og dermed kroppens evne til å beskytte seg mot og bekjempe infeksjoner.

Levercirrhose med all dets komplikasjoner som etterhvert oppstår hos de fleste av pasientene, fører til mange sykehudsinnleggelser. Det totale antallet innleggelser i populasjonen var 266. ALD-gruppen står alene for over halvparten av disse innleggelsene, noe som korrelerer godt med at de gjennomsnittlig er mer syke og har flere komplikasjoner enn resten av populasjonen. En stor del av pasientene ble innlagt på sykehus flere ganger i løpet av samme året. Det høyeste antallet innleggelser i året for samme pasient var 13. Dette viser klart at cirrhose er en «kostbar» sykdom og samtidig en utfordring for helsevesenet.

De hyppigste dødsårsakene blant pasientene mine var leversvikt (18%), sepsis (11%) og HCC (9%) (figur 12 og tabell 1). Dette gjelder også for ALD-gruppen. Dette samsvarer med studien til Saunders JB m.fl. hvor de hyppigste dødsårsakene var leversvikt (36,7%), HCC (20,1%) og GI-blødning (15,5%). 47% av pasientene mine hadde direkte levercirrhoserelaterte årsaker til døden. To av dødsårsakene kunne være på grensen mellom leverrelatert og ikke-leverrelatert. Dette gjelder hjertestans og hjerneblødning. Pasienten kunne for eksempel ha fått hjerneblødning forårsaket av blødningforstyrrelse som igjen kunne skyldes dårlig leverparenchymfunksjon med dårlig produksjon av koagulasjonsfaktorer. Men pasienten kunne også ha fått hjerneslag, uavhengig av hans leversykdom. Når det gjelder hjertestans så kan den bli forårsaket av cirrhotisk kardiomyopati,

men like godt kunne den være forårsaket av det høye alkoholkonsumet, da begge de pasientene som døde av hjertestans, var pasienter med ALD.

Totalt 11 pasienter ble levertransplantert og 10 av dem lever fortsatt i dag. Dette viser at levertransplantasjon er en god og effektiv behandlingsform og faktisk det eneste definitive behandlingsalternativet.

5. KONKLUSJON

Levercirrhose er en alvorlig progredierende sykdom. Mange av cirrhosepasientene utvikler komplikasjoner, direkte eller indirekte relatert til deres sykdom, noe som bidrar til den høye mortaliteten ved levercirrhose. Forebygging, rask behandling og god oppfølging av denne pasientgruppen er essensiell og fører til at færre pasienter får nye komplikasjoner og residiv av tidligere opplevde komplikasjoner.

Tabell 2: Ikke-histologiske kriterier som støtter diagnosen levercirrhose. [9]

Kriterie A¹: Biokjemiske tegn. Minst ett positivt kriterie
<ul style="list-style-type: none">• INR > 1,2• bilirubin > 30 µmol/L• trombocytter < 140 x 10⁹/L
Kriterie B: Billeddiagnostikk (ultralyd eller CT) som tyder på cirrhose. Minst to positive kriterier. Alternativt mistanke om cirrhose ved kirurgi.
<ul style="list-style-type: none">• endret morfologi (uregelmessig overflate, generell atrofi, hypertrofi av lobus caudatus eller hypertrofi av venstre leverlapp)• heterogent parenkym• tegn på portal hypertensjon (dilatasjon eller patologisk blodstrøm i portvenen, dilatasjon av miltvenen, intraabdominale varicer eller splenomegali)• ascites
Kriterie C: Kliniske tegn. Minst ett positivt tegn.
<ul style="list-style-type: none">• ascites¹• øsofagus- eller fundusvaricer påvist ved endoskopi• encefalopati¹• spider nevi, palmart erytem eller caput medusae (minst to)

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

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

Tabell 3: Child-Pugh score. [10]

Klasse	A	B	C
Billirubin ($\mu\text{mol/L}$)	< 35	35 – 50	> 50
Albumin (g/L)	> 35	28 – 35	< 28
INR	< 1,7	1,7 – 2,2	> 2,2
Ascites	Ingen	Mild eller lett kontrollert med diuretika	Refraktær til terapi
Encefalopati	Ingen	Grad 1-2	Grad 3-4
Poeng	1 poeng	2 poeng	3 poeng
Score	5 – 6 poeng	7 – 9 poeng	10 – 15 poeng

- **klasse A:** velkompensert sykdom
- **klasse B:** betydelig funksjonell kompromiss
- **klasse C:** dekompensert sykdom

Tabell 4: Formelen for beregning av MELD-score. [10]

MELD-score
$3,8 \times [\text{Ln serum bilirubin (mg/dL)}] + 11,2 \times [\text{Ln INR}] + 9,6 \times [\text{Ln serum creatinine (mg/dL)}] + 6,4$

Tabell 5: West Haven Criteria for å definere kliniske stadier av hepatisk encefalopati (HE). [11]

Grad 0	Klinisk normal mental status. Mindre endringer i hukommelse, konsentrasjon, intellektuelle funksjoner og koordinasjon.
Grad 1	Personlighetsforandringer med mental reduksjon. Mild forvirring, eufori eller depresjon, nedsatt oppmerksomhet, redusert evne til å utføre mentale oppgaver, irritabilitet, forstyrret søvnmønster.
Grad 2	Asterix ("flapping" tremor), agitasjon, trøtthet, slapphet, store mangler i evnen til å utføre mentale oppgaver, åpenbare personlighetsforandringer, unormal atferd, intermitterende desorientering - vanligvis om tiden.
Grad 3	Dypere somnolens (vekkbar, aggressivitet). Ute av stand til å utføre mentale oppgaver, desorientert om tid og sted, markert forvirring, amnesi.
Grad 4	Koma med eller uten respons på smertestimuli.

Tabell 6: Infeksjonhyppighet blant pasienter med cirrhose i studiepopulasjonen (n=109).

	Diagnoseti dspunktet n=8 m/infeksjon	Ila 1.året n=28 m/infeksjon	Ila 2.året n=14 m/infeksjon	Ila 3.året n=16 m/infeksjon	Ila 4.året n=10 m/infeksjon	Ila 5.året n=5 m/infeksjon
UVI	0	7	2	3	4	3
SBP	3	5	4	1	-	-
Pneumoni	1	4	1	5	1	-
Uspes. Inf.	2	1	2	1	2	1
Sepsis	1	2	1	3	-	-
Flere inf. samme år	1 sepsis +pneumoni + SBP	1 UVI+SBP 1 uspes.inf+SBP 1 sepsis+SBP 1 pneumoni+UVI 1 pneumoni + SBP 1 pneumoni+UVI +sepsis 1 sepsis+UVI + uspes.inf 1 sepsis+SBP+ uspes.inf 1 sepsis+SBP+UVI +pneumoni	1 pneumoni +SBP 1 pneumoni + sepsis 1 pneumoni +UVI 1 pneumoni +SBP+UVI	1 sepsis+UVI 2 SBP+UVI	1 UVI+SBP 2 pneumoni +sepsis	1 sepsis +pneumoni +SBP

Referanser:

- [1] Anthony PP, Ishak KG, Nayak NC, Poulsen HE, Scheuer PJ, Sobin LH. The morphology of cirrhosis: recommendations on definition, nomenclature, and classification by a working group sponsored by the World Health Organisation. *Journal of Clinical Pathology*, 1978;31:395-414
- [2] Heidelbaugh JJ, Bruderly M. Cirrhosis and chronic liver failure: Part I. Diagnosis and evaluation. *Am Fam Physician* 2006; 74: 756-62. PubMed
- [3] Heidelbaugh JJ, Bruderly M. Cirrhosis and chronic liver failure: Part II. Complications and treatment. *Am Fam Physician* 2006; 74: 767-76. PubMed.
- [4] Jalan R. et al. Bacterial infections in cirrhosis: A position statement based on the EASL Special Conference 2013. *Journal of Hepatology* 2014;Volume 60: 1310 – 1324.
- [5] Kumar V, Abbas A, Fausto N, Mitchell R. *Robbins Basic Pathology*. 8th edition. W.B. Saunders Company, Philadelphia Pennsylvania, 2007.
- [6] Joshi D, Keane G, Brind A. *Hepatology at a Glance*. Wiley-Blackwell, British society of Gastroenterology. 2015.
- [7] Goldberg E, Chopra S. Diagnostic approach to the patient with cirrhosis. UpToDate, June 16, 2005.
- [8] Goldberg E, Chopra S. Overview of the complications, prognosis, and management of cirrhosis. UpToDate, February 3, 2006.
- [9] Haukeland J.W, Lorgen I., Schreiner L.T, Frigstad S.O, Brandsæter B., Bjøro K., Bang C., Raknerud N. & Konopski Z. (2007) Incidence rates and causes of cirrhosis in a Norwegian population, *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 42:12, 1501-1508
- [10] Nguyen-Tang T., Negro F. (2007): Scores in Hepatology. FbCommunication.
- [11] NEL (Norsk elektronisk legehåndbok). www.legehandboka.no/kliniske-kapitler/magetarm/tilstander-og-sykdommer/lever/leverencefalopati
- [12] Cholongitas E., Papatheodoridis G.V, Vangeli M, Terreni N, Patch D & Burroughs K. (2005) Systematic review: the model for end-stage liver disease – should it replace Child-Pugh’s classification for assessing prognosis in cirrhosis? *Blackwell Publishing Ltd, Aliment Pharmacol Ther* 22, 1079–1089.
- [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;44:217–31.
- [14] Sørensen HT, Thulstrup AM, Møller M, Jepsen P, Christensen E, Olsen JH, et al. Long-term survival and cause-specific mortality in patients with cirrhosis of the liver: a

- nationwide cohort study in Denmark. *J Clin Epidemiol* 2003;56: 88-93.
- [15] Saunders JB, Walters JR, Davies AP, Paton A. A 20-year prospective study of cirrhosis. *Br Med.J* 1981;24: 263-6.
- [16] Bell H, Jahnsen J, Kittang E, Raknerud N, Sandvik L. Long-term prognosis of patients with alcoholic liver cirrhosis: a 15-year follow-up study of 100 Norwegian patients admitted to one unit. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 39:9, 858.863.
- [17] 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;44:217–31.
- [18] Borzio M.et al. Bacterial infection in patients with advanced cirrhosis: a multicentre prospective study. *Digest Liver Dis* 2001;33:41-8.
- [19] Ghassemi S, Garcia-Tsao G. Prevention and treatment of infections in patients with cirrhosis. *Best Practice & Research, Clinical Gastroenterology*. 2007 Vol 21, No.I, pp77-93.
- [20] Vedøy T.F, Astrid S. SIRUS-rapport nr. 4/2009: Bruk av alkohol blant kvinner. Statens institutt for rusmiddelforskning. Oslo.