

# Studentoppgave

*Kriterier for diagnose og behandling av autoimmune leversykdommer. Gjennomgang av pasientmateriale i tiden 2000-2006 ved Gastromedisinsk avdeling, Ullevål Universitetssykehus*

**Ingvild Marie Grøndalen**

**Veileder: Paul Linnestad, Overlege Gastromedisin UUS**



Profesjonsstudiet i Medisin

Kull H-02

UNIVERSITETET I OSLO

01.10.07

## Forkortelser

AIH:	Autoimmun hepatitt
ALAT:	Alanin Aminotransferase
AMA:	Anti-mitokondrie antistoff. Finnes i serum hos over 95 % av pasientene med Primær biliær cirrose. Det finnes flere subtyper AMA, og noen av de subtypene kan finnes hos pasienter med autoimmun hepatitt og andre autoimmune sykdommer.
Alb:	Albumin
ALP:	Alkaline Phosphatase
ANA:	Antinuclear antibody
Anti-LKM1:	antistoffer mot lever-nyre-mikrosomer.
ASAT:	Aspartat Aminotransferase
Bili:	Bilirubin
CT:	Computer tomography.
GT:	Glutamyl transpeptidase. Er et mikrosomalt enzym som er til stede i mange vev i kroppen. Dens aktivitet kan øke ved bruk av ulike medikament og alkohol. (Dersom ALP er normal, kan en forhøyet serum-GT være en god markør på alkoholbruk.
IgM:	Immunglobulin M
IgG:	Immunglobulin G
INR:	International ratio
NAFLD:	ikke-alkoholisk-fettlever-sykdom
NASH:	ikke-alkoholisk-steato-hepatitt
PBC:	Primær biliær cirrose
PSC:	Primær skleroserende kolangitt
SMA:	Glatt muskel antistoff. Finnes i serum i høye titre hos pasienter med autoimmune hepatitt. Disse antistoffene kan også finnes i serum ved andre autoimmune sykdommer og leversykdommer.
UDCA:	Ursodeoksykolsyre, Ursofalk.
UL:	Ultralyd
UUS:	Ullevål universitetssykehus

## Abstract

### **Objectives/background/method**

Autoimmune liver disorders include autoimmune hepatitis (AIH), primary biliary cirrhosis (PBC) and primary sclerosing cholangitis (PSC). The purpose of this study was to assess the diagnostic criteria of these liver diseases in patients seen in the Department of Gastroenterology, Ullevål Hospital during a seven years period, 2000-2006. Clinical and biochemical data were retrospectively registered from the patient's medical journal.

### **Results**

Strong correlation exists between recommended diagnostic criteria and those actually applied in all three groups of diseases. Treatment of AIH with prednisolone and or azathioprine has good effect on 56 % of the patients. Utilization of UCDA in the treatment of PBC was very effective, in lowering liver enzymes. With PSC patients, UCDA monotherapy was not adequate. Functional liver tests are also here used as efficiency measurement. Immunoglobulines was only used in the diagnostic process and not later in follow up. History of alcohol and drug abuse was poorly documented. Documentation was not available for 50 % of the AIH patients and in 67 % of the PBC patients.

### **Conclusion**

Diagnostic criteria are met in the diagnostic process of patients with autoimmune liver diseases. In the out-patient follow up the examinations and tests vary, and protocols stating guidelines would represent an improvement. History of alcohol and drug abuse was surprisingly poorly documented and the potential for improvement in this matter is overt.

1.	Innledning .....	5
2.	Metode (presentasjon og drøfting) .....	6
3.	Hoveddel AIH .....	7
a.	Litteraturgjennomgang AIH .....	7
b.	Presentasjon av data for AIH .....	11
c.	Diskusjon, AIH .....	14
4.	Hoveddel - PBC .....	17
a.	Litteraturgjennomgang PBC .....	17
b.	Presentasjon av data for PBC .....	19
c.	Diskusjon, PBC .....	22
5.	Hoveddel - PSC .....	24
a.	Litteraturgjennomgang PSC .....	24
b.	Presentasjon av data for PSC .....	26
c.	Diskusjon PSC .....	28
6.	Konklusjon .....	29
	Referanseliste .....	31

## 1. Innledning

Etter at jeg var ferdig med 6. semester på medisinstudiet var jeg svært fascinert av faget gastromedisin. Jeg hospiterte en del på avdelingen på fritiden og bestemte meg ganske tidlig for at oppgave min skulle bli innenfor det feltet. Jeg kom i kontakt med Paul Linnestad, overlege gastromedisin, via en medstudent. På det tidspunktet hadde jeg ikke noe klart tema for oppgaven, og jeg syntes det var vanskelig å tenke ut noen problemstilling alene. Paul hadde overlegepermisjon på det tidspunktet og vi brukte flere ettermiddager på å diskutere. Sammen klarte vi å finne et tema for oppgaven, type oppgave og til slutt en problemstilling som vi var fornøyd med.

*Kriterier for diagnose og behandling av autoimmune leversykdommer.  
Gjennomgang av pasientmateriale i tiden 2000-2006 ved Gastromedisinsk  
avdeling, Ullevål universitetssykehus*

I begrepet ”autoimmune leversykdommer” er sykdommene autoimmun hepatitt, primær skleroserende kolangitt og primær biliær cirrose inkludert.

Målet mitt var å si noe om avdelingens rutiner for diagnosesetting og behandling, sammenlignet med internasjonale og nasjonale anbefalinger.

Videre vil de tre sykdomsgruppene bli presentert med bakgrunn i litteraturen. Mine data vil deretter bli beskrevet og drøftet.

Jeg vil takke min veileder Paul Linnestad for gode råd og masse tålmodighet. Det har vært en fin og lærerik prosess.

## 2. Metode (presentasjon og drøfting)

For min oppgave valgte jeg en kvantitativ retrospektiv metode.

Pasientpopulasjon: ICD-10 danner grunnlaget for pasientutvalget, som tilhører Ullevål universitetssykehus (UUS). Med hjelp fra IT-avdelingen på UUS, ble alle pasienter med diagnosene K-75.4 (Autoimmun hepatitt), K-74.3 ( Primær biliær cirrose), K-83.0 ( Primær scleroserende colangitt) sporet opp. Begrensningen i tid for utvalget var 01.01.2000-31.12.2006. Dette da Pas-Doc, den elektroniske pasientjournal, ble innført på UUS i 2000. Pasientene fikk et nytt id-nummer fra IT-avdelingen for å sikre at pasientinformasjonen ikke var tilgjengelig uten brukernavn og passord til Pas-Doc.

Inklusjonskriterier: pasienten måtte være utredet på UUS, dette da det var rutinen ved UUS jeg var interessert i å undersøke.

Eksklusjonskriterier: Pasienter utredet på andre sykehus enn UUS ble ekskludert. Pasienten måtte også ha tilgjengelig informasjon rundt utredning og diagnosesetting. I de tilfeller hvor både papirjournal og elektronisk journal ikke ga tilstrekkelig informasjon ble pasienten ekskludert fra populasjonen.

De medisinske journalene til inkluderte pasienter ble gjennomgått, og data ble samlet i et strukturert datainnsamlingsskjema. Dette skjema ble utarbeidet i samråd med veileder.

Vurdering av metode: en kvantitativ metode krever at de aktuelle data er å finne i alle pasientenes journaler, dette viste seg å ikke være tilfelle. Hadde pasientene fulgt en protokoll for diagnostikk ville det vært lettere å få de samme data på alle pasientene. Ellers fungerte datainnsamlingen og metoden godt med tanke på det jeg skulle diskutere.

### 3. Hoveddel AIH

#### a. Litteraturgjennomgang AIH

Autoimmune hepatitt (AIH) er en irreversibel inflammasjon i lever med ukjent etiologi. Karakteristisk for diagnosen er interfasehepatitt ved histologisk undersøkelse, hypergammaglobulinemi, forhøyet ASAT og ALAT og tilstedeværelse av autoantistoffer. Ingen av de nevnte funn er absolutte for diagnosen. AIH er ofte en eksklusjonsdiagnose.

**Epidemiologi:** Insidensen av AIH hos hvite nordeuropeere er 1.9 tilfeller pr.100,000 personer pr år, og prevalensen er 16,9 per 100,000 personer pr år1.(1)

Studier fra blant annet Norge angir en prevalens av AIH på rundt 1 av 10,000.(2)

78 % av pasientene er kvinner, og kvinne: mann ratioen er 3,5. Gjennomsnittsalder ved sykdomsdebut er 45 år, men AIH affiserer alle aldersgrupper. Man ser at kvinnene med AIH har høyere frekvens av andre autoimmune sykdommer, mer alvorlig cirrose ved sykdomsdebut og responderer dårligere på kortikosteroidbehandling..

**Diagnostikk:** Diagnosen AIH kan være utfordrende da det ikke er en patognomonisk test for sykdommen. Ulike karakteristiske parametere samt å utelukke andre leversykdommen er veien til diagnosen. Svært ofte er pasientene asymptomatiske ved sykdomsdebut, og forhøyede leverprøver oppdages ved en rutinesjekk hos lege. Hos de med symptomer er slapphet og artralgi/myalgi de vanligste, men 34% av pasientene er asymptomatiske ved sykdomsdebut. Oftest er menn mindre symptomplaget enn kvinnene, men man ser ingen forskjell i cirroseutviklingen hos dem med symptomer og dem uten. 70% av de asymptomatiske pasientene får symptomer etter hvert som sykdommen utvikler seg. (1)

I 1993 ble det utarbeidet diagnostiske kriterier for AIH av en internasjonal gruppe for autoimmun hepatitt. Disse retningslinjene viste seg å være for omfattende til å brukes i en klinisk hverdag. Det er derfor foreslått en forenkling av disse kriteriene, som er under validering i dag.(2)

AIH deles gjerne inn i to subtyper, AIH type-1 og AIH type-2. På verdensbasis er type-1 den vanligste formen, og karakteriseres av tilstedeværelse av SMA og/ eller ANA. 80% av pasientene har AIH type-1. Type-2 er positiv på den serologiske markøren anti-LKM1, 80% er barn og er noe hyppigere i Europa enn ellers i verden. Det er ikke vist ulike respons på behandling eller prognose avhengig av hvilke subtype man har.(1)

Et helhetlig bilde av karakteristiske parametere og eksklusjon av andre leversykdommer er veien til diagnosen AIH. De diagnostiske kriteriene er:

- IgG: hypergammaglobulinemi er det vanligste funn hos pasienter som debuterer med AIH. Selektivt forhøyet IgG er en hyppig tilstede hos pasienten og en pålitelig parameter i utredningen. Testen er billig og tilgjengelig.
- Autoantistoffer er et viktig parameter ved AIH diagnosen. Signifikante titer av ANA finner man hos 13% av pasientene. ANA er ikke spesifikk for diagnosen AIH, men kan være forhøyet også ved kronisk viral hepatitt, alkoholisk- og ikke-alkoholisk statohepatitt, PBC, PSC og medikamentindusert leverskade. Kombinasjonen av forhøyet titer av ANA og SMA er allikevel en god indikasjon

på AIH diagnosen, og sees hos 54% av pasientene. SMA har forhøyet titer hos 87% av alle AIH pasienter, dermed er 23% av pasientene positive på SMA alene. Anti-LKM1 viser forhøyet titer hos 4% av AIH pasientene. Anti-LKM1 sees som oftest hos de som har negativt titer for ANA og SMA.

Pasientgruppen AIH deles gjerne i subtypene: type1 og type 2. Type1: ANA og /eller SMA positive, Type2: anti-LKM1 positive. Denne inndelingen har ikke vist å ha noen klinisk relevans

- Leverbiopsi er essensielt for å stille AIH diagnosen. I tillegg gir det viktig informasjon som sykdommens alvorlighetsgrad, om det er indikasjon for behandling, samt i hvilke fase sykdommen befinner seg. Typiske histologiske funn ved AIH er: portal/periportal lymfocytinfiltrasjon, signifikant interfasehepatitt. Varierende grad av fibrose, med endring av arkitektur (brodannende fibrose) hos dem med langtkommen sykdom. Diagnosen AIH bør ikke settes før histologisk verifisering foreligger. Undersøkelse kan også gi viktig informasjon om andre leversykdommer som PBC og PSC.
- Ultralyd bør gjøres for å se på morfologien i lever, utelukke neoplasme, samt se etter portal hypertensjon.
- Utelukke medikament-/ alkoholindusert leverskade.
- Utelukke annen form for kronisk leversykdom/ differensialdiagnoser: Hepatitt A, B og C, NASH, PBC og PSC, hemokromatose, Wilson's sykdom,  $\alpha$ 1-antitrypsin mangel. Det kan være utfordrende å skille AIH fra PBC og PSC.
- Forhøyet ASAT og ALAT. (2)

De diagnostiske kriteriene er forenelig med hva som brukes på UUS.(3)



Det finnes et internasjonalt scoringssystem for diagnostisering av AIH.(1)

<b>Sex</b>	Female	+2	<b>HLA</b>	DR3 or DR4	+1
<b>AP:AST (or ALT) ratio</b>	> 3 < 1.5	-2 +2	<b>Immune disease</b>	Thyroiditis, colitis, others	+2
<b>gamma-globulin or IgG level above normal</b>	> 2.0 1.5-2.0 1.0-1.5 < 1.0	+3 +2 +1 0	<b>Other markers</b>	Anti-SLA/LP, actin, LC1, pANCA	+2
<b>ANA, SMA, or anti-LKM1 titers</b>	> 1:80 1:80 1:40 < 1:40	+3 +2 +1 0	<b>Histologic features</b>	Interface hepatitis Plasmacytic Rosettes None of above Biliary changes Other features	+3 +1 +1 -5 -3 -3
<b>AMA</b>	Positive	-4	<b>Treatment response</b>	Complete Relapse	+2 +3
<b>Viral markers</b>	Positive Negative	-3 +3			
<b>Drugs</b>	Yes No	-4 +1	<b>Pretreatment score</b>	Definite diagnosis: > 15 Probable diagnosis: 10-15	
<b>Alcohol</b>	< 25 g/day > 60 g/day	+2 -2	<b>Posttreatment score</b>	Definite diagnosis: > 17 Probable diagnosis: 12-17	

*AP:AST (or ALT) ratio = ratio of alkaline phosphatase level to aspartate or alanine aminotransferase level; anti-SLA/LP = antibodies to soluble liver antigen/liver pancreas; anti-LC1 = antibodies to liver cytosol type 1; pANCA = perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies; IgG = immunoglobulin G; ANA = antinuclear antibodies; SMA = smooth muscle antibodies; anti-LKM1 = antibodies to liver/kidney type 1; AMA = antimitochondrial antibodies; and HLA = human leukocyte antigen.*

**Anamnese:** Det er viktig å spørre pasienten om medikamentbruk/ misbruk, da vi vet at dette kan gi leverskade. Det samme gjelder alkoholinntak. Viktig er også om pasienten kan ha vært utsatt for viral hepatitt smitte (4), som ved utenlandsreise, blodtransfusjon, tatovering, og intravenøs bruk av narkotika.

**Klinisk undersøkelse:** Som oftest vil man ikke finne noe patologisk ved klinisk undersøkelse av AIH pasienter. Med mindre sykdommen har gått over i en kronisk fase av leversykdommen. Man kan da finne ikterus, spider naevi, palmart erytem, caput medusa, gynekomasti, acites.

**Behandling:** Målet for behandlingen er at sykdommen skal gå i remisjon. Remisjon er definert som normalisering av transaminaser, IgG og histologisk aktivitet. AIH var den første leversykdom hvor medikamentbehandling viste seg å være livreddende. Tre randomiserte kontrollerte studier publisert mellom 1971 og 1974 viste at behandling med prednisolon alene eller i kombinasjon med azathioprin dempet symptomene, bedret labverdier og var livreddende for de med langtkommen sykdom.(5)

Det finnes ulike protokoller for behandling i dag. Noen starter med prednisolon alene, for så å legge til azathioprin når man trapper ned på prednisolondosen. Andre starter opp med kombinasjonen prednisolon og azathioprin. Dosene som brukes av de ulike blir til en viss grad individuelt tilpasset. Man ser hyppig tilbakefall av sykdommen der hvor man trapper ned den immunosuppressive behandlingen for tidlig. Azathioprin har vist seg å være effektivt som vedlikeholdsbehandling, der hvor sykdommen er i remisjon.. Dersom pasienten ikke responderer på behandling finnes alternativer som cyclophosphamide, methotrexate, cyklosporin A og tacrolimus. Disse medikamentene er imidlertid kun testet i små studier, og lite vitenskapelig dokumentert.(2)

### **b. Presentasjon av data for AIH.**

Det var totalt 39 pasienter som var registrert som K75.4, Autoimmun hepatitt i den aktuelle perioden. Det var til sammen 34 AIH pasienter som ble inkludert i mitt materiale.

De ekskluderte pasientene var fordelt som følger: tre pasienter manglet informasjon fra diagnosetidspunktet og to pasienter var utredet på annet sykehus.

Av de inkluderte pasientene var det 23 kvinner (68%) og 11 menn (32%). Fem av pasientene var døde når data ble innhentet.

Gjennomsnittsalder ved diagnosetidspunktet var 43,6 år.

Tabellen viser data ved diagnosetidspunktet, n=34:

<b>Autoantistoffer</b>	<b>Antall pasienter</b>	<b>Merknad</b>
SMA positiv:	26 (74%)	15 (44%) er positive på bare SMA
AMA positiv:	4 (11%)	2 (6%) er positive på bare AMA
ANA positiv:	12 (35%)	3 (9%) er positive på bare ANA
Anti-LKM1:	1 (3%)	1 (3%) er positiv på bare anti-LKM-1
SMA+ANA	9 (26%)	
SMA+anti-LKM-1	0	
ANA+AMA	0	
Ingen autoantistoffer	2 (6%)	
IgG forhøyet:	28 (82%)	IgG mean: 25, 8. IgG range: 11,1-58,6
IgG normal:	6 (18%)	
ASAT høy	31 (91%)	ASAT mean: 437. ASAT range: 25-1761
ASAT normal	2 (6%)	
ASAT ikke svar tilgjengelig	1 (3%)	
ALAT høy	30 (88%)	ALAT mean: 491. ALAT range: 25-2051
ALAT normal	3 (9%)	
ALAT ikke svar tilgjengelig	1 (3%)	
Biopsi forenelig med diagnosen	25 (74%)	
Biopsi ikke forenelig med diagnosen	2 (6%)	Biopsi viser cirrose. PSC mistenkes.
Biopsi ikke utført	7 (20%)	

I utredningsfasen skal alkohol, medikament og virusanamnese kartlegges. Data for dette var som følger:

- Alle pasientene hadde negativ virusserologi.
- Hos 17 (50%) pasienter var ikke alkohol-/ medikamentanamnese nevnt i journalen. 15 (44%) pasienter hadde negativ alkohol-/ medikamentanamnese. To (6%) pasienter hadde positiv alkohol-/ medikamentanamnese.

Data etter oppstart av behandling:

Hos 12 pasienter ble behandling ikke startet på grunn av følgende: under utredning (n=5), spontan bedring (n=4), avsluttet kontakt (n=1) og graviditet (n=1) og ingen effekt (n=1). Hos 22 pasienter ble behandling besluttet iverksatt.

Behandling som ble brukt hos AIH pasientene var prednisolon, azathioprin og en kombinasjon av prednisolon og azathioprin. Fordelingen var som følger:

- 22 pasienter ble satt på behandling
- 10 pasienter bruker Prednisolon som eneste behandling
- 12 pasienter bruker kombinasjonen Prednisolon og azathioprin som behandling
- Ingen bruker azathioprin som eneste behandling
- To pasienter prøvde ut kombinasjonen prednisolon og azathioprin med tålte det ikke

Tabellen viser data registrert etter oppstart av behandling, n=22. Data er hentet fra første kontroll etter behandlingsstart, og er derfor ikke på samme tidspunkt hos hver enkelt pasient.

<b>Data</b>	<b>Antall pasienter</b>	<b>Merknad</b>
SMA positiv:	1 (3%)	
AMA positiv:	0	Testen ikke utført
ANA positiv:	0	Testen ikke utført
Anti-LKM1:	0	Testen ikke utført
SMA+ANA	0	Testen ikke utført
SMA+anti-LKM-1	0	Testen ikke utført
ANA+AMA	0	Testen ikke utført
IgG forhøyet:	9 (35%)	IgG mean: 23,9. IgG range: 10,9-55,4
IgG normal:	2 (8%)	
IgG ikke utført	15 (57%)	
ASAT høy	15 (58%)	ASAT mean: 84. ASAT range: 16-211
ASAT normal	11 (42%)	
ASAT ikke utført	0	
ALAT høy	15 (44%)	ALAT mean: 128. ALAT range: 16-492
ALAT normal	11 (32%)	
ALAT ikke utført	0	
Biopsi forenelig med diagnosen	0	
Biopsi ikke forenelig med diagnosen	0	
Biopsi ikke utført	26 (100%)	

Data ved kontroll:

To pasienter oppfølges ikke, en overføres til Rikshospitalet for transplantasjonsutredning, og en pasient dør. 24 pasienter oppfølges poliklinisk.

Tidspunktet for kontroll etter oppstart av behandling viste seg å variere noe med sykdommens alvorlighetsgrad. Jeg fikk ikke inntrykk av at det var noe fast regime for når pasienten skulle til poliklinisk kontroll. Data ved kontroll er derfor ikke hentet på det samme tidspunkt hos hver pasient.

Tabellen viser data ved kontroll, n=24.

<b>Data</b>	<b>Antall pasienter</b>	<b>Merknad</b>
SMA positiv:	1 (3%)	Testen utført på 2 pasienter
AMA positiv:	1 (3%)	Testen utført på 2 pasienter
ANA positiv:	0	Testen utført på 2 pasienter
Anti-LKM1:	0	Testen utført på 2 pasienter
SMA+ANA	0	Testen utført på 2 pasienter
SMA+anti-LKM-1	0	Testen utført på 2 pasienter
ANA+AMA	0	Testen utført på 2 pasienter
Ingen autoantistoffer	1	Testen utført på 2 pasienter
IgG forhøyet:	4 (17%)	IgG mean:15,1. IgG range: 9,0-21,9
IgG normal:	3 (12%)	
IgG ikke utført	17 (71%)	
ASAT høy	9 (38%)	ASAT mean: 53. ASAT range 17-114
ASAT normal	15 (62%)	
ASAT ikke utført	0	
ALAT høy	10 (42%)	ALAT mean: 68. ALAT range: 15-189
ALAT normal	14 (58%)	
ALAT ikke utført	0	
Biopsi forenelig med diagnosen	1 (4%)	
Biopsi ikke forenelig med diagnosen	0	
Biopsi ikke utført	23 (96%)	

### c. Diskusjon, AIH

Av de inkluderte pasientene var det 23 kvinner (68%) og 11 menn (32%). Kvinne:menn ratio er 2,1. Fem av pasientene var døde når data ble innhentet. Gjennomsnittsalder ved diagnosetidspunktet var 43,6 år.

Dette stemmer godt overens med større studier hvor 78 % av pasientene er kvinner, og kvinne: menn ratioen er 3,5. Gjennomsnittsalder ved sykdomsdebut er 45 år.(1)

AIH type1 og type 2:

På verdensbasis er AIH type-1 den vanligste formen, og karakteriseres av tilstedeværelse av SMA og/ eller ANA. 80% av pasientene har AIH type-1. Type-2 er positiv på den serologiske markøren anti-LKM1.(1)

Jeg fant at 74% av pasientene var positive på SMA og/ eller ANA og har dermed AIH type1. Kun en pasient (3%) var positiv på anti-LKM1 og har AIH type2.

Diagnosekriterier:

- Selektivt forhøyet IgG er en hyppig tilstede hos pasienten og en pålitelig parameter i utredningen.(2)  
82 % av mine pasientene hadde forhøyet IgG
- Kombinasjonen av forhøyet titer av ANA og SMA er en god indikasjon på AIH diagnosen, og sees hos 54% av pasientene. SMA har forhøyet titer hos 87% av alle AIH pasienter, dermed er 23% av pasientene positive på SMA alene. Anti-LKM1 viser forhøyet titer hos 4% av AIH pasientene. Anti-LKM1 sees som oftest hos de som har negativt titer for ANA og SMA.(2)  
SMA var forhøyet hos 74% av pasientene i utvalget. Forhøyet titer av kombinasjonen ANA og SMA var tilstede hos 26% av pasientene. 44% var positive på SMA alene. Anti-LKM1 var tilstede hos en av pasientene og denne var negativ for SMA og ANA. Fordelingen av pasientene innefor ulike autoantistoffer viser samme tendens som i internasjonal litteratur. (2)
- I følge litteraturen bør diagnosen AIH ikke settes før histologisk verifisering foreligger.(2)  
I min populasjon hadde 74% av pasientene biopsisvar som var forenelig med AIH diagnosen. Hos to pasienter (6%) var det mistanke om PSC på leverbiopsi. Biopsi var ikke utført hos 20% av pasientene.
- Forhøyet ASAT og ALAT. (2)  
ASAT var forhøyet hos 91% av pasientene og ALAT hos 88% av pasientene. I 5-10% av tilfellene var ASAT og ALAT normale. Dette er godt forenelig med internasjonale anbefalinger (2)
- Medikament-/ alkoholindusert leverskade skal utelukkes.(2)  
Hos 17 pasienter (50%) var ikke alkohol-/ medikamentanamnese nevnt i journalen. 15 pasienter (44%) hadde negativ alkohol-/ medikamentanamnese. To pasienter (6%) hadde positiv alkohol-/ medikamentanamnese. Alkohol og medikamentanamesen var svært dårlig dokumentert i journalen.
- Utelukke annen form for kronisk leversykdom/ differensialdiagnoser.(2)  
Hos alle 34 pasientene var virusserologien negativ.

I utredningen av pasientene viser populasjonen god overensstemmelse med internasjonale anbefalinger på IgG, autoantistoffer og ASAT/ALAT. Når det gjelder histologi så var ikke biopsi utført på 20% av pasientene. Dette er et forholdsvis høyt tall. Man må ta i betraktning at tallet rommer pasienter som er tidlig i utredningen, og pasienter hvor det er spontan bedring i leverfunksjonsprøver. Det er ikke slik at leverbiopsi er uteglemt i utredningen. Alkohol og medikamentanamnesen var overraskende dårlig dokumentert, og mangler hos halvparten av pasientene. Det er nok ikke utelatt i utredningen, men heller dårlig dokumentert. Her er det et forbedringspotensiale for avdelingens leger. Alt i alt viser avdelingen å følge de anbefalte retningslinjer for diagnostisering av AIH.

Det finnes et internasjonalt scoringssystem for diagnostisering av AIH. (1) Det var tydelig at dette ikke var i bruk på avdelingen, da det ikke var nevnt i noen av journalene. Det er mulig at den enkelte bruker det som et hjelpemiddel i diagnoseprosessen, men at det ikke er noen rutine å beregne poengsum og dokumentere dette i journalen..

#### Behandling:

Målet for behandlingen er at sykdommen skal gå i remisjon. Remisjon er definert som normalisering av transaminaser, IgG og histologisk aktivitet. Ellers forteller litteraturen om individuell tilpassing av prednisolon og azathioprin. (5)

I de tilfeller det ble startet behandling ble prednisolon alene brukt hos 45% av pasientene. I 55% av tilfellene var det kombinasjonen prednisolon og azathioprin. Det var stor individuell variasjon av dose og varighet av behandling. ASAT og ALAT verdiene var forhøyet hos 90% av pasientene før behandlingsstart. Etter oppstart av behandlingen var ASAT og ALAT forhøyet hos 44% av pasientene, altså en forbedring hos 56%. Mean ASAT (U/L): 437(ved diagnosetidspunktet), 84 (etter oppstart av behandling) og 53( ved siste polikliniske kontroll). Mean ALAT (U/l): 491 (ved diagnosetidspunktet), 128 (etter oppstart av behandling) og 68 ( ved siste polikliniske kontroll).

IgG ble ikke målt på 57% av pasientene etter oppstart av behandling, og 71% ved siste polikliniske kontroll. Mean IgG (U/l): 25,8 (ved diagnosetidspunktet), 23,9 (etter oppstart av behandling) og 15,1 (ved siste polikliniske kontroll). Det er absolutt en fallende tendens, men da IgG ble målt på så liten andel av populasjonen kan jeg ikke konkludere med noe.

Histologisk aktivitet ble ikke vurdert på ny hos noen av pasientene etter at behandlingen var i gang. Hvis jeg ser på litteraturen sin definisjon av remisjon: ” normalisering av transaminaser, IgG og histologisk aktivitet” (5), så mangler jeg data for å kunne si noe om dette. Det jeg kan si er at behandlingen har effekt på transaminasene hos en stor andel av pasientgruppen.

AIH-populasjonen er en gruppe pasienter hvor alle diagnosekriteriene var tilgjengelig i journalene. Med tanke på den retrospektive metoden måtte man forvente å ikke finne alle ønskede data hos alle pasientene. Det er tydelig at de klare retningslinjene gjør utredningen noe mer standardisert. Hadde det internasjonale scoringssystemet vært i bruk ville det være lettere å sammenligne pasientene i etterkant.

Etter oppstart av behandling var det tydelig at ASAT og ALAT ble brukt for å si noe om behandlingseffekten. Det var overraskende at ikke IgG ble målt hos flere (kun 43%) da

det er en enkel undersøkelse, og blodprøven tas jo allerede for å undersøke leverfunksjonsprøvene. Pasientengruppen er jo ikke stor så jeg forventer ikke at det er en stor utgiftspost heller. Det at ny leverbiopsi ikke ble utført etter oppstart av behandling er lettere å forstå. Dette er jo en mer invasiv prosedyre for pasienten og en mer kostbar undersøkelse for avdelingen.

Ved poliklinisk oppfølgingen av pasientene var det tydelig ikke noen rutine for hva som skulle undersøkes. Det var kun ASAT og ALAT som ble utført hos alle. Det virket som hver enkelt lege vurderte hva han selv syns var nødvendig av undersøkelser. Hvis det hadde vært en protokoll for oppfølging ville det være lettere å sammenligne pasientgruppen. På en annen side er noen av undersøkelsene kanskje bortkastet hos en del av pasientene. Rent økonomisk er det nok ikke noen fordel med en protokoll ved oppfølging. Man kan jo også stille seg spørsmålet om den enkelte leges vurdering blir ”overflødig” ved bruk av protokoll.



## 4. Hoveddel - PBC

### a. Litteraturgjennomgang PBC

Primær biliær cirrose (PBC) er en kronisk kolestase sykdom med ukjent etiologi. Sykdommen gir progressiv destruksjon av små intrahepatiske galleganger, og kan føre til levercirrose og leversvikt. PBC er overveiende en autoimmun sykdom på grunn av tilstedeværelsen av autoantistoff (serum autoantistoff mot mitokondrie antigen (AMA)).

**Epidemiologi:** Estimert prevalens av PBC varierer. Det er relativt vanlig i Nord Europa og Nord Amerika, men sjelden i Afrika og det Indiske subkontinentet. I England er prevalensen opp mot 240/ 1 million innbyggere, og insidensen er 3-40/million/år. Insidensen har vist økning i England fra 1976 og fram til midt på 1990-tallet.(6)  
Den typiske pasient er en kvinne i 40 årene.(3)

**Patogenese:** Patogenesen for PBC er foreløpig ukjent, men det er en klar autoimmun komponent. En infeksjons trigger (retrovirus, E-coli, mykobakterier) har vært foreslått men man mangler sikre data. (6)

**Diagnostikk:** karakteristisk for PBC er asteni og kløe. Kløen kan være noe verre på ekstremitetene. Gulsott er tilstede senere i sykdomsforløpet og mange har hudpigmenteringer. Xantomknote og xantelasmer kan sees. 60% av pasientene har hepatosplenomegali ved diagnosetidspunktet. Clubbing kan sees, men spider naevi er sjelden tilstede. PBC synes å oppstå hos middelaldrende kvinner. Pasientene deles gjerne inn i grupper avhengig av hvilke sykdomsstadie de er i ved diagnosetidspunktet. Dette sier også noe om prognosen for sykdommen. Prognosen synes å være lik både for kvinner og menn

- Presymptomatisk pasienter: AMA er mulig å detektere i serum, men pasienten har ingen symptomer og leverfunksjonsprøvene er normale. Hos mange av disse pasientene viser leverbiopsi normale funn. De fleste pasientene får symptomer inne de neste 10-15 årene.
- Asymptomatiske pasienter: Pasienten har sirkulerende AMA og unormale leverfunksjonsprøver, men ingen symptomer. Opp mot 50% av pasientene har utviklet cirrose ved diagnosetidspunktet. I løpet av de første 5 årene etter diagnosen får 75% av pasientene symptomer. Median tid fra diagnosen er satt til pasienten dør er 8-12 år, uten transplantasjon.
- Symptomatisk: pasienten som har symptomer (kløe, asteni og icterus) ved diagnosetidspunktet har en median levetid på 7-10 år.
- Dekompensert: pasienten presenterer med symptomer på lever dekompenasjon (acites, blødende varicer, icterus). Median tid til død er 3-5 år. (6)

Noen pasienter viser kliniske, biokjemiske og histologiske tegn på PBC, men har ikke detekterbar AMA. Sykdommen kalles da AMA-negativ PBC (autoimmun kolangitt). Det finnes pasienter som har det såkalte PBC/AIH overlapp-syndromet. I tillegg til typiske

funn for PBC har de også forhøyet IgG, positiv på ANA og histologi med interfase hepatitt.

Et fåtall av pasienter kan også ha trekk av både PBC og PSC.

Undersøkelser: Leverfunksjonsprøver viser et kolestatisk mønster med forhøyet ALP og  $\gamma$ -GT. ASAT og ALAT er ofte moderat forhøyet. Når det gjelder immunglobuliner er det IgM som hovedsakelig er forhøyet, men også IgG kan ligge noe over normalområdet. Autoantistoff mot mitokondrieantigen (AMA) er spesifikk for PBC. AMA er positiv på over 95% av pasientene og er i realiteten diagnostisk for PBC. Leverbiopsi kan være til hjelp ved diagnostisering og stadieinndeling (stadie 1-4) av sykdommen, men behøver ikke være tilstede for å stille diagnosen. De histologiske funnene korrelerer dårlig med de kliniske funnene. Man kan se tegn og symptomer på portal hypertensjon før man ser cirroseutvikling på leverbiopsien.

Hos pasienter med klassiske symptomer, kolestatiske leverprøver og forhøyet IgM og AMA er det ingen tvil om diagnosen. Hos AMA-negative pasienter bør følgende differensialdiagnoser vurderes: Autoimmun hepatitt, PSC, medikamentindusert hepatitt og sarcoidose.

**Behandling:** mange behandlinger er forsøkt uten dokumentert effekt. UDCA (ursodeoksykolsyre) viser bedring i leverfunksjonsprøvene, og gir god symptomlindring på kløe. Noen studier viser forlenget overlevelse ved bruk av UDCA. Immunsupprimerende behandling (kortikosteroider, ciclosporin, tacrolimus, azathioprin, thalidomide og metotrexate) har vært prøvd i kombinasjon med UDCA. Så langt har ingen gitt tilfredsstillende resultater, og bruken er liten på grunn av bivirkningene.(6) Steroider har gitt skuffende resultater og anbefales ikke.(7)

Levertransplantasjon er den eneste effektive behandling av pasienter som er i sluttstadiet av sykdommen. Resultatene av levertransplantasjon er gode, med 5 års overlevelse på 80%. Allikevel ser man tilbakefall av PBC etter transplantasjon, opp mot 40% etter 10 år.(6)

### **b. Presentasjon av data for PBC**

Totalt 20 pasienter er registrert med diagnosen K74.3, Primær biliær cirrose, i den aktuelle perioden. 18 av disse pasientene ble inkludert i materialet. To pasienter ble ekskludert da det ikke forelå tilstrekkelig med data fra diagnosetidspunktet.

Av de inkluderte pasientene var det 17 kvinner og en mann. Gjennomsnittsalder ved diagnosetidspunktet var 61 år.

Tabellen viser data ved diagnosetidspunktet, n=18

<b>Data</b>	<b>Antall pasienter</b>	<b>Merknad</b>
SMA positiv:	0	
AMA positiv:	16 (89%)	9 pasienter er positive bare på AMA
ANA positiv:	8 (44%)	1 pasient er positive bare på ANA
Anti-LKM1:	0	
ANA+AMA	7 (39%)	
Ingen autoantistoffer	0	
Autoantistoffer ikke oppgitt	1	Data ikke tilgjengelig
IgM forhøyet:	16 (89%)	IgM mean: 5,8. IgM range: 0,9-31,5
IgM normal:	1	
IgM ikke utført	1	
ALP forhøyet	15 (83%)	ALP mean: 766. ALP range: 62-2808
ALP normal	3 (17%)	
GT forhøyet	16 (89%)	GT mean: 372. GT range: 19-1130
GT normal	2 (11%)	
ASAT forhøyet	17 (94%)	ASAT mean: 74. ASAT range: 35-160
ASAT normal	1 (6%)	
ALAT forhøyet	17 (94%)	ALAT mean: 86. ALAT range: 19-276.
ALAT normal	1 (6%)	
Bilirubin normal	16 (89%)	
Bilirubin ikke utført	2 (11%)	
Biopsi forenelig med diagnosen	10 (55%)	
Biopsi ikke forenelig med diagnosen	1 (6%)	Diagnosen PBC opprettholdes til tross for negativ biopsi.
Biopsi ikke utført	7 (39%)	

Alkohol og medikamentanamnese:

6 pasienter er angitt å ha negativ alkohol og medikamentanamnese, hos de resterende 12 pasientene er spørsmålet ikke omtalt

Virusserologi:

14 pasienter har negativ virusserologi. Hos fire av pasientene er virusserologi ikke utført.

Behandling omfatter henholdsvis UDCA (ursofalk), diuretika eller ingen behandling. Fordelingen var som følger:

- 12 pasienter bruker ursofalk, hvor to er plaget med bivirkninger av medikamentet.
- En pasient bruker diuretika mot ødem og asites
- Fem pasienter bruker ingen medikamentell behandling, av årsaker som ”normalisering av leverprøver”, ”ønsker ikke behandling” og ”ikke symptomplaget”.

Tabellen viser effekten av ursofalk for de pasientene som fikk denne behandlingen, n=12. Data ved diagnosetidspunktet og siste polikliniske kontroll er sammenlignet.

<b>Data</b>	<b>Antall pasienter</b>	<b>Merknad</b>
ALAT redusert	10	
ALAT ikke redusert	2	
ASAT redusert	10	
ASAT ikke redusert	2	
GT redusert	10	
GT ikke redusert	2	Ikke de samme pasientene som mangler ASAT/ALAT reduksjon.
ALP redusert	12	

Tabellen viser biokjemiske analyser målt ved to ulike tidspunkt. De analysene merket "1" er målt ved diagnosetidspunktet, mens de merket "2" er målt ved siste polikliniske kontroll.

Pasient	ASAT-1	ALAT-1	GT-1	ALP-1	AMA-1	IgM-1	ASAT-2	ALAT-2	GT-2	ALP-2	AMA-2	IgM-2	Tid	Kommentar
1	88	175	379	769	>2048	Ikke utført	56	86	173	236	Ikke utført	Ikke utført	1 år 8mnd	Ursofalk-behandling
							-32	-89	-206	-533				
2	105	53	331	799	>1024	3,9	95	51	289	750	Ikke utført	Ikke utført	6 år	Pasienten dør av sin PBC. Diuretika behandling.
							-10	-2	-42	-49				
3	70	61	1130	1010	pos	forhøyet	37	42	22	332	Ikke utført	Ikke utført	10 år	Ursofalk-behandling
							-33	-19	-1108	-678				
4	112	64	393	1188	>2048	9,1								Pasienten ønsker ikke behandling.
5	100	128	749	1100	>2048	5,3	204	217	543	413	>2048	6,6	1 år	Ursofalk-behandling
							104	89	-206	-687				
6	76	106	442	832	>4096	2,7	43	52	239	211	Ikke utført	Ikke utført	2 år 6mnd	Ursofalk-behandling
							-33	-54	-203	-621				
7	44	41	134	153	>2048	0,9								Spontan bedring.
8	41	64	69	184	pos	4,1	33	30	50	70	Ikke utført	Ikke utført	3 år	Ursofalk-behandling
							-8	-34	-19	-114				
9	66	41	294	518	>2048	31,5	26	15	12	211	Ikke utført	Ikke utført	7 år	Ursofalk-behandling
							-40	-26	-282	-307				
10	62	49	838	811	>1024	2,2	61	66	889	762	Ikke utført	Ikke utført	4 mnd	Ursofalk-behandling
							-1	17	51	-49				
11	39	19	19	62	>2048	3								Spontan bedring
12	54	45	371	919	>2048	2,2	33	19	29	231	Ikke utført	Ikke utført	10 mnd	Ursofalk-behandling
							-21	-26	-342	-688				
13	160	276	448	2808	>2048	6,7	156	141	179	761	Ikke utført	Ikke utført	1 år	Ursofalk-behandling
							-4	-135	-269	-2047				
14	83	92	230	942	>2048	2,5	80	89	251	367	Ikke utført	Ikke utført	3 år 5mnd	Ursofalk-behandling
							-3	-3	21	-575				
15	35	51	111	288	>2048	?	42	45	31	82	Ikke utført	Ikke utført	3 år 5mnd	Ursofalk-behandling
							7	-6	-80	-206				
16	91	108	374	439	>512	4,3								Under utredning, ingen behandling.
17	49	78	91	398	>2048	2,1	30	48	Ikke utført	Ikke utført	Ikke utført	Ikke utført	4 mnd	Ursofalk-behandling
							-19	-30						
18	56	90	301	576	>2048	forhøyet	91	119	436	344	Ikke utført	Ikke utført	9 år	Pasienten ønsker ikke behandling.
							35	29	135	-232				

**Forklaring til tabellen:** Skravert område viser differansen mellom første og siste måling. Negativt tall betyr en reduksjon, mens positivt tall betyr en økning.

Tid: tidsdifferansen fra diagnosetidspunktet (første prøvesett) til siste polikliniske kontroll (siste prøvesett)

Referanseområde ASAT: 15-35U/l ASAT er redusert hos 11 pasienter, mens en økning sees hos 3 pasienter. 4 pasienter har ikke dobbelt sett prøver.

Referanseområde ALAT: 10-45 U/l ALAT er redusert hos 11 pasienter, mens en økning sees hos 3 pasienter. 4 pasienter har ikke dobbelt sett prøver.

Referanseområde ALP: 80-275 U/l ALP er redusert hos 13 pasienter. 5 pasienter har ikke dobbelt sett prøver.

Referanseområde GT: 10-75 U/l GT er redusert hos 10 pasienter, mens en økning sees hos 3 pasienter. 5 pasienter har ikke dobbelt sett prøver.

### c. Diskusjon, PBC

Av de inkluderte pasientene var det 17 kvinner og en mann. Gjennomsnittsalder ved diagnosetidspunktet var 61 år. I følge nasjonale litteratur er den typiske pasient en kvinne i 40 årene.(3). Populasjonen har en snittalder ved diagnosetidspunktet som er en del høyere enn det som står i litteraturen. Jeg kan ikke konkludere med at diagnosen stilles senere ved UUS, da materialet er såpass lite. Dette skyldes mest sannsynlig en tilfeldighet.

Diagnosekriterier:

Litteraturen: Leverfunksjonsprøver viser et kolestatisk mønster med forhøyet ALP og  $\gamma$ -GT. ASAT og ALAT er ofte moderat forhøyet. Når det gjelder immunglobuliner, er det IgM som hovedsakelig er forhøyet, men også IgG kan ligge noe over normalområdet. Autoantistoff mot mitokondrieantigen (AMA) er spesifikk for PBC. I store studier er AMA positiv på over 95% av pasientene og er i realiteten diagnostisk for PBC. Leverbiopsi kan være til hjelp ved diagnostisering og stadielinndeling (stadie 1-4) av sykdommen, men behøver ikke være tilstede for å stille diagnosen. (6)

I pasientpopulasjonen er leverfunksjonsprøvene ved diagnosetidspunktet som følger: ALP er forhøyet hos 83%,  $\gamma$ -GT er forhøyet hos 89% og ASAT, ALAT er forhøyet hos 94%. IgM er forhøyet hos 89% av pasientene, hos 1 pasient var analyse av IgM ikke utført. Når det gjelder autoantistoff, var 89% av pasientene positive på AMA. 39% var positive på både AMA og ANA. Leverbiopsi ble utført på 11 av 18 pasienter. Hos ti pasienter var biopsien forenlig med diagnosen PBC, hos en pasient var leverbiopsien negativ, men diagnosen ble allikevel opprettholdt. Biopsi ble ikke utført på 7 av 18 pasienter.

Dette viser at diagnosekriteriene for denne pasientgruppen er oppfylt. Leverbiopsi er ikke utført på alle pasientene, men det er heller ikke nødvendig for å stille diagnosen. Diagnosekriteriene er klare for denne gruppen, og det er tydelig når man leser journalene. Det er enkelt å finne fram til relevante data, og de er godt dokumentert.

Alkohol- og medikamentskade av leveren er differensialdiagnoser til PBC og må utelukkes.(6)

Seks pasienter er angitt å ha negativ alkohol- og medikamentanamnese, men hos de resterende 12 pasientene er ikke dette spørsmålet nevnt i journalen, et forhold som var overraskende. Jeg vil tro at alkohol- og medikamentmisbruk er utelukket anamnestisk, men at det er for dårlig dokumentert i journalen.

Virale hepatitter er differensialdiagnoser og må utelukkes.(6)

14 pasienter har negativ virusserologi. Hos 4 av pasientene er virusserologi ikke utført.

Behandling av PBC er ifølge litteraturen UCDA (Ursofalk). 12 av pasientene i populasjonen fikk behandling med Ursofalk, mens fem pasienter ikke ønsket/ hadde behov for behandling. ALP, GT, ASAT og ALAT ble målt hos alle etter oppstart av behandling, og man ser en tendens til reduksjon i alle parametere. ASAT og ALAT viser en reduksjon på 79% etter oppstart av behandling. ALP viser reduksjon hos alle

pasientene, mens GT er redusert hos 77%. Dette viser at Ursosalk har effekt på leverfunksjonsprøvene, og det samsvarer godt med litteraturen. (6)

IgM ble målt i liten grad (10-15%) etter oppstart av behandling eller ved poliklinisk kontroll. Dette er overraskende, da det er en enkel analyse å utføre. Antagelig vurderer man det tilstrekkelig å analysere leverfunksjonsprøvene for å si noe om behandlingseffekt og sykdomsprogredning.

Kun en pasient ble vurdert for levertransplantasjon.

PBC gruppen hadde tilgjengelig data i journalene. De klare retningslinjene gjør diagnoseprosessen noe standardisert, og den retrospektive datainnsamlingen var lett.

## 5. Hoveddel - PSC

### a. Litteraturgjennomgang PSC

Primær skleroserende kolangitt er et kronisk kolestatisk syndrom. Karakteristisk for sykdommen er diffus inflammasjon og fibrose i både intra- og ekstrahepatiske galleganger. Etiologien er ukjent. Pasientene er i gjennomsnitt 40 år når diagnosen stilles, og sykdommen rammer menn dobbelt så hyppig som kvinner. Sykdomsforløpet er svært varierende og progresjon til leversvikt er langsom, men irreversibel. I sluttstadiet av sykdommen vil pasienten ha biliær cirrose, portal hypertensjon og økt risiko for cholangiocarcinom ( utvikles hos 8-30% av pasientene). (8)

PSC er assosiert med IBD (inflammatorisk tarmsykdom), samt en rekke andre autoimmune sykdommer.

**Epidemiologi:** PSC forekommer hyppigere hos menn, med ratio 2:1. Insidens og prevalens av PSC er lite kjent, men det er rapportert en årlig insidens på 0,9-1,31/100.000. Sykdommen presenterer seg oftest i 30-40 års alder. PSC er ofte assosiert med IBD og da spesielt med ulcerøs kolitt. Omlag 75% av kaukasiske pasienter med PSC har IBD.(8)

**Etiologi og patogenese** er fortsatt ukjent for PSC. Følgende hypoteser er aktuelle i utviklingen av PSC: 1) Immunologisk årsak, 2) Genetisk årsak, 3) Infeksjoner /toksiner.

**Diagnostikk:** diagnosen PSC stilles på bakgrunn av klinikk, leverfunksjonstester og histologi. Sekundær årsak til kolangitt og andre leversykdommer må ekskluderes.

Den kliniske bilde ved PSC er svært variabelt. Noen oppdages tilfeldig med unormale leverprøver, mens noen pasienter utvikler symptomer som slapphet, kløe, vekttap og abdominalplager. Til slutt vil noen utvikle leversvikt eller kolangiokarcinom.

Den kliniske undersøkelsen vil være normal tidlig i sykdomsfasen, men hepatomegali kan ses etter hvert. I sene stadier kan man finne splenomegali og icterus, som tegn på leversvikt.

Laborrietester: ALP er som oftest økt . I tillegg kan ASAT, ALAT og  $\gamma$ -GT være forhøyet. Pasienter med PSC har ofte fluktuerende leverfunksjonsprøver, og de benyttes derfor ikke til å predikere prognosen. Hypergammaglobulinemi sees hos 30% av pasientene, og Ig-M er økt hos 50% med avansert sykdom. (8)

Når man har funnet unormale laborrietester, vil man gå videre med bildeteknikker og leverbiopsi.

MRCP og ERCP er i dag de viktigste undersøkelsene i diagnostiseringen av PSC, og PSC vil gi typiske funn: diffuse strikturer av intra- og ekstrahepatiske galleganger med dilatasjon av områdene imellom. Mens MRCP bare gir bildefremstilling, vil ERCP i tillegg gi terapimuligheter (f.eks: avlastende stenting av gallegangene eller ytterligere diagnostisk utredning, f.eks cytologisk undersøkelse eller biopsi av gallegangene)

Histologiske funn er ikke spesifikke for PSC og falske negative svar forekommer (5-10%). (9)



Histologien viser fibrose rundt gallegangene. Andre abnormaliteter i gallegangene er nekrose av epitelial celler, inflammatorisk infiltrat og fibrose. I et tidlig sykdomsstadium kan forandringene i leveren være fokale og vil derfor ikke alltid fanges opp på en biopsi. I følge retningslinjer på UUS er følgende aktuelt ved diagnostikk av PSC: forhøyet ALP og MRCP. (3)

**Behandling:** Siden etiologien og patogenesen er ukjent, finnes det ikke noen kurerende medikamentell behandling for PSC. Levertransplantasjon er per i dag eneste definitive behandling. Ursodeoksykolsyre (UDCA) er en naturlig forekommende gallesyre som har vist seg å forbedre leverfunksjonen hos PSC pasienter. Høydose UDCA gir symptomlindring og forsinker progresjonen av sykdommen, og har vært i bruk siden 1985 . 70% av pasientene viser ikke tilfredsstillende resultat på UCDA monoterapi, og det er behov for ny type behandling eller kombinasjonsterapi.(7)

Mindre studier har vist lovende resultater med kombinasjonsbehandlingen UDCA, prednisolon og azathioprin. Disse resultatene må bekreftes i større kontrollerte studier. Basert på en hypotese om at PSC har en immunologisk årsak kan man jo tenke seg at kortikosteroider og immunsupprimerende medikamenter vil kunne ha en effekt. (9)

ERCP kan være effektivt terapeutisk hos pasienter med strikturer.

## **b. Presentasjon av data for PSC**

Det var totalt ti pasienter som var registrert med diagnosen K-83.0, Primær scleroserende colangitt i den aktuelle perioden.

Tre pasienter hadde ikke PSC nevnt i sine journaler. De var på Gastromedisinsk avdeling for følgende årsaker: ”smerteproblematikk (abdomen) og spørsmål om transplantasjon”, ”positiv alkoholanamnese og leverskade”, ”antibiotikabehandlet kolangitt”. De ekskluderes fra populasjonen.

Hos en pasient har diagnosen PSC vært vurdert, men man konkluderte med at funn var forenlig med NAFLD (ikke alkoholisk fettlever sykdom), og ikke PSC. Fire av pasientene hadde fått diagnosen på et annet sykehus, henholdsvis i Tromsø, Trondheim, Tønsberg og Aker sykehus.

Da gjenstår kun to pasienter, som har fått diagnosen PSC på Ullevål sykehus.

Med de pasientene som har fått diagnosen på andre sykehus, så har man seks pasienter på Ullevål med sikker PSC diagnose, i tidsrommet 2000-2006.

Jeg inkluderer de pasientene som ble utredet annet sted, da populasjonen blir svært liten ellers. Utvalget består av fire menn og to kvinner. Gjennomsnittsalder ved diagnosetidspunktet er 25 år.

Tabellen viser biokjemiske analyser målt ved to ulike tidspunkt. Analysene merket "1" er målt ved diagnosetidspunktet, mens de merket "2" er målt ved siste polikliniske kontroll.

Pasientnr.	ASAT-1	ALAT-1	GT-1	ALP-1	IgM-1	MRCP	Biopsi	ASAT-2	ALAT-2	GT-2	ALP-2	IgM-2	MRCP	Behandling	Kommentar
1	H	H	H	H	?	I	I	H	H	H	H	Ikke utført	I	Ursofalk	Utredet på Aker sykehus
2	H	H	H	H	H	I	I	H	H	H	H	H	Ikke utført	Ursofalk	Utredet på UUS
3	H	H	H	H	H	I	I							Ingen	Utredet på UUS
4	H	H	H	H	?	I	II	H	H	H	H	Ikke utført	Ikke utført	Ursofalk	Utredet i Trondheim
5	H	H	H	H	?	?	I	H	H	H	H	Nei	Ikke utført	Ursofalk	Utredet i Tønsberg
6	H	H	?	?	?	?	?							Ingen	Utredet i Trondheim

Forklaring til tabell:

H: forhøyet prøvesvar

N: prøvesvar innenfor referanseområdet

?: data ikke tilgjengelig

Biopsi/MRCP: I: forenelig med diagnosen, II: forenelig med annen diagnose

- ASAT og ALAT er forhøyet hos samtlige pasienter ved diagnosetidspunktet. GT og ALP er forhøyet hos fem av pasientene, hos den siste pasienten foreligger ikke ALP og GT svar.
- IgM er forhøyet hos de to pasientene som er utredet på UUS. IgM svar hos de andre pasientene foreligger ikke.
- MRCP er utført og forenelig med PSC-diagnosen hos fire av pasientene. MRCP var ikke tilgjengelig hos to av pasientene ved diagnosetidspunktet, henholdsvis i 1988 og 1991.
- Biopsi er utført og forenelig med diagnosen hos fire av pasientene
- Man iverksetter Ursofalk-behandling hos fire av pasientene. Samtlige har forhøyet ASAT, ALAT, ALP og GT selv etter oppstart av behandling. Da jeg ikke har eksakte data fra diagnosetidspunktet hos fire av pasientene, kan jeg ikke si om det har vært noen reduksjon i leverfunksjonsprøvene etter behandlingsstart. Hos de to pasientene utredet på UUS ser man fall i alle leverfunksjonsparametere, men ikke normalisering.
- Fire av pasientene har IBD.

### c. Diskusjon PSC

Populasjonen består av fire menn og to kvinner. Gjennomsnittsalder ved diagnosetidspunktet er 25 år.

PSC forekommer hyppigere hos menn, med ratio 2:1. Sykdommen presenterer seg oftest i 30-40 års alder.(7)

IBD sees som tilleggsdiagnose hos fire av pasientene (67%)

PSC er ofte assosiert med IBD og da spesielt med ulcerøs kolitt. Store studier viser at omlag 75% av kaukasiske pasienter med PSC har IBD. (7)

Diagnosekriterier:

Litteraturen: ALP er som oftest økt . I tillegg kan ASAT, ALAT og  $\gamma$ -GT være forhøyet. MRCP er i dag den viktigste undersøkelsen i diagnostiseringen av PSC, og PSC vil gi typiske funn. Histologiske funn er ikke spesifikke for PSC. I følge retningslinjer på UUS er følgende aktuelt ved diagnostikk av PSC: forhøyet ALP og MRCP. (3)

Samtlige pasienter i populasjonen hadde forhøyet ASAT og ALAT. GT og ALP er forhøyet hos fem av pasientene, hos den siste pasienten forligger ikke ALP og GT svar. MRCP er utført og forenlig med PSC hos fire av pasientene. Hos de resterende to pasientene var MRCP ikke tilgjengelig diagnosetidspunktet, henholdsvis i 1988 og 1991. I henhold til lokale retningslinjer for diagnosesetting er kriteriene oppfylt i populasjonen.

Behandling:

Høydose UDCA gir symptomlindring og forsinker progresjonen av sykdommen. 70% av pasientene viser ikke tilfredsstillende resultat på UCDA monoterapi, og det er behov for ny type behandling eller kombinasjonsterapi.(6)

Hos de fire pasientene hvor ursofalk behandling ble iverksatt, ser man ikke normalisering av leverfunksjonsprøvene. Det kan jo tyde på at ursofalk alene ikke er tilstrekkelig behandling, men populasjonen er så liten at dette kan også være en tilfeldighet.

## 6. Konklusjon

Da jeg startet arbeidet med oppgaven, ønsket jeg å se på rutinene for diagnosesetting og behandling av autoimmune leversykdommer. Disse ville jeg sammenligne med nasjonale og internasjonale anbefalinger. Jeg møtte noen utfordringer underveis knyttet til datainnsamlingen, men alt i alt har gjennomføringen gått etter planen.

Resultatene var jevnt over positive. På sykdommene AIH og PBC er det gode retningslinjer for diagnostikk, og det merket jeg godt når jeg jobbet med journalene. Data var godt dokumentert og tilgjengelig, og diagnosekriteriene var oppfylt hos begge sykdomsgruppene.

### **AIH:**

I utredningen av pasientene viser AIH-populasjonen god overensstemmelse med internasjonale diagnosekriterier på IgG, autoantistoffer og ASAT/ALAT. Ved oppfølging av pasientene poliklinisk var det stor variasjon på hvilke undersøkelser og analyser man benyttet seg av. Her kunne det kanskje være nyttig å standardisere noe mer. Behandlingen var jo individuelt tilpasset med prednisolon og/ eller azathioprin, slik som det anbefales i litteraturen. Gruppen er for liten til å konkludere med noe, men jeg kan si at behandlingen har effekt på transaminasene hos en stor andel av pasientgruppen (56%). Det var tydelig at ASAT og ALAT ble brukt for å si noe om behandlingseffekten, da dette var de eneste parametere som ble målt hos alle pasientene på kontroll. Litt overraskende at IgG ble så vidt lite brukt.

### **PBC:**

Diagnosekriteriene for pasientene i PBC-gruppen er oppfylt. ALP er forhøyet hos 83%,  $\gamma$ -GT er forhøyet hos 89% og ASAT, ALAT er forhøyet hos 94%. IgM er forhøyet hos 89% av pasientene. Når det gjelder autoantistoff var 89% av pasientene positive på AMA. I de tilfeller hvor ursofalk behandling ble iverksatt, hadde det god effekt på leverfunksjonsprøvene. IgM ble målt i liten grad etter oppstart av behandlingen. Også her ble leverfunksjonsprøvene brukt som mål på behandlingseffekt.

### **PSC:**

Diagnosekriteriene var innfridd hos samtlige seks pasienter. Behandlingen med ursofalk ga ikke normalisering hos de fire pasientene hvor behandling ble iverksatt. Leverfunksjonprøver ble brukt som effektmål på behandlingen. Heller ikke i PSC-populasjonen ble måling av immunglobuliner brukt utover den diagnostiske fasen. 67% av pasientene hadde IBD som tilleggsdiagnose, noe som stemmer godt med internasjonal litteratur.

Alkohol- og medikamentanamnesen var overraskende dårlig dokumentert både i AIH og PBC populasjonen. Dokumentasjon var fraværende hos 50% av pasientene med AIH og 67% av pasientene med PBC. Alkohol og medikament er en for åpenbar årsak til

leverskade at det er lite trolig at det er uteglemt i utredningen. Derimot er nok dokumentasjonen svært dårlig. Her er det forbedringspotensiale for avdelingens ansatte.

Totalt er det mye god diagnostikk hva gjelder autoimmune leversykdommer ved Gastromedisinsk avdelig, UUS.

Fremtiden vil nok bringe mer bruk av protokoll både i utredning, diagnostikk og behandling. Dette vil bidra til kvalitetssikring og like vilkår for den enkelte pasient uavhengig av sykehus.

Oppgaveprosessen har vært utfordrende, lærerik og interessant. Jeg har fortsatt stor interesse for faget gastromedisin etter dette arbeidet.

## Referanseliste

1. Albert, J. Et al. "Autoimmune hepatitis – Approach to Diagnosis", *Medscape General medicine, Gastroenterology*.2006;8(2):55)
2. Elke, M. Et al. "Autoimmune hepatitis", *Medicine volume 35, Issue 2, february 2007, page: 75-78 Liver disorder*
3. *Gastroenterologiske rutiner ved Ullevål Universitetssykehus. Utgave 7b januar 2004.*
4. Alvarez, F. *Journal of Hepatology* 1999;31:929-938
5. Murray-Lyon, I.M. Et al." *Controlled trial of prednisone and azathioprine in aktiv chronic hepatitis*", *Lancet* 1 (1973), pp. 735-737 )
6. Neuberger, J. Et al. "Primary biliary cirrosis", *Medicine Volum 35, Issue 2, February 2007, pages 79-82, Liver disorder.*
7. Holtmeier. Et al. "Medical Treatment of Primary Biliary Cirrosis and Primary Sclerosing Cholangitis", *Digestion* 2001;64:137-159.
8. Wortington. Et al. *Orphanete Journal of Rare Diseases* 2006, I:41.
9. "Primary Sclerosing Cholangitis: Utdates in diagnosis and therapy". *World Journal of Gastroenterology* 2005;11(1):7-16.)