

ALKOHOLKONSUMTION SOM RISKFAKTOR VID ESOFAGUSVARICER

Del II

Prospektiv studie rörande betydelsen av aktiv alkoholprevention hos patienter med levercirrhos och endoskopiverifierade esofagusvaricer

Forskningshuvudman:

Medicinkliniken, Capio S:t Görans sjukhus AB

Huvudansvarig forskare:

Charlotte Söderman, med dr, överläkare gastroenterolog/hepatolog, medicinkliniken, Capio S:t Görans sjukhus AB.

Frågeställning och syfte:

Att undersöka vilken betydelse alkoholkonsumtion har för mortaliteten hos patienter med esofagusvaricer vid alkoholorsakad levercirrhos respektive vid icke alkoholorsakad levercirrhos.

Att undersöka hur kort alkoholpreventiv intervention kan påverka överlevnad för dessa patienter.

1) Primär hypotes:

Fortsatt alkoholkonsumtion efter endoskopiverifierade esofagusvaricer ökar mortaliteten.

2) Sekundär hypotes:

Kort alkoholpreventiv intervention förbättrar överlevnaden och minskar risken för kliniska dekompenatoriska tillstånd; ascites, encefalopati, blödning från esofagusvaricer.

Studiedesign:

Prospektiv öppen randomiserad kohortstudie.

Studieperiod:

2 år.

Antal studiepersoner:

Uppskattningsvis 100 personer.

Patientpopulation:

Patienter med endoskopiverifierade esofagusvaricer, som antingen åtgärdas eller inte åtgärdas endoskopiskt (ligering eller sklerosering) och som undersökts på Endoskopicentrum, Capio S:t Görans sjukhus, inkluderas.

Inklusionskriterium:

Alla vuxna (>18) som diagnostiseras med esofagusvaricer på Endoskopicentrum på Capio S:t Görans sjukhus.

En skriftlig och muntlig information ges till patienten som inkluderas. Signering till att delta i studien krävs för inklusion. Se bilagd patientinformation.

Exklusionskriterium:

Patienter med psykiatrisk sjukdom exkluderas. Patienter med leverencefalopati av sådan grad att intervjudelen inte går att genomföra exkluderas också men stabila patienter med behandling mot encefalopati kan inkluderas.

Studiesynopsis:

- 1) Primär endpoint –
 - a) Mortalitet.
- 2) Sekundära endpoints –
 - a) Frekvens av ascites.
 - b) Frekvens av leverencefalopati.
 - c) Frekvens av blödningskomplikation från esofagusvaricer.
 - d) Hepatocellulär cancer.
 - e) Laboratorieparametrar; ASAT/ALAT, PK-INR, albumin, B-PETH, GT.

Metod:

Vid inklusion, registrerat som vecka 0, blir patienterna intervjuade enligt två olika formulär som kartlägger dels tidigare alkoholkonsumtion (Lifetime Drinking History) (1, 2) dels aktuellt beroende (Addiction Severity Index) (3). Lifetime Drinking History (LDH) ger detaljerad information om hur mycket man har druckit genom livet. Man börjar intervjun med information om vad ett standardglas är (de mängder av öl, vin och sprit som utgör 12 gram ren alkohol). Därefter får patienten ange den ålder hon eller han var i när man för första gången drack alkohol. Sedan delar man in den delen av livet då patienterna har druckit alkohol i olika åldersperioder och ställer samma frågor i respektive åldersperiod. Det är frågor där man ber patienten uppskatta den genomsnittliga frekvensen, kvantiteten och fördelningen av de olika alkoholtyperna man drack i åldersperioden. Dessutom vill vi att man skattar hur mycket man intensivkonsumerade ("binge"-drickande) under den aktuella perioden. Vi har definierat intensivkonsumtion som 5 glas per dag eller mer för både kvinnor och män. För det senaste året och den senaste månaden ställs mer detaljerade frågor om konsumtionen. Vi har utvecklat detta frågeformulär till ett datoriserat självskattningsformulär, som skall fyllas i av patienterna direkt vid en dator, som de får tillgång till med stöd av forskaren eller forskningsassistent, som i det här fallet är en sjuksköterska. Svaren skickas till en server på ett säkert och krypterat sätt.

Addiction severity index (ASI) är ett validerat frågeformulär, som skattar vilka problem patienternas beroende har lett till inom ett flertal områden i livet, som fysisk och psykisk hälsa, arbete och kriminalitet. Formuläret fylls i av forskaren eller assistenten som är utbildad i att genomföra intervjun. Man fyller i formuläret tillsammans med patienten, som får skatta sina problem. Sedan gör man som intervjuare en skattning av patientens problem inom de undersökta områdena.

Vi undersöker också patienterna enligt AUDIT för att kunna identifiera om patienten har ett riskfyllt alkoholintag eller beroende och därför ska erbjudas kontakt med beroende-mottagning, såvida sådan inte redan är etablerad.

Patientdata registreras vid vecka 0 och igen vid ytterligare två tillfällen. Laboratoriedata är sådana som enligt sedvanligt förvarande följs på patienter med levercirrhos men vi kommer att lägga till B-PETH till laboratorieanalyserna.

Patienterna kommer att följas i 2 år med regelbundna telefonintervjuer, som utförs av forskaren eller forskningsassistenten, var tredje månad. Uppföljningsintervjun är ett "time-line followback" formulär där patienterna anger sin alkoholkonsumtion per dag de senaste tre månaderna. Svaren fylls i ett formulär, som är som en almanacka över de tre senaste månaderna. Man fortsätter att fylla i "alkohol-almanackan" till dess att uppföljningstiden är över. Detta intervjuformulär fylls i elektronisk på samma sätt som LDH och ASI.

Vid inklusion kommer vi att datoriserat randomisera patienterna till två grupper, dels de som får alkoholinterventiv behandling dels de som inte får alkoholinterventiv behandling.

Randomiseringen sker externt med hjälp av APL (Apotek Produktion & Laboratorier AB), Karolinska sjukhuset. Kuvertet öppnas framför patienten efter avslutade alkoholintervjuer.

Baseline-värden:

- 1) Storlek av varicer – små, måttliga, stora.
- 2) Endoskopisk behandling – ja/nej.
- 3) Farmakologisk behandling mot esofagusvaricer.
- 4) Kliniska tecken på dekompenatorisk leversjukdom; ascites, encefalopati, blödningskomplikation från esofagusvaricer. Det sistnämnda endoskopiverifierat.
- 5) Child Pugh-score. (Se nedan i "bakgrund")
- 6) Laborativvärden; ASAT, ALAT, Pk-INR, albumin, B-PETH, GT.
- 7) Beroendevård – ja/nej.

Follow-up vid 6-8 veckor och avslut:

Samma som vid base-line.

Behandling:

I behandlingsgruppen kommer vi att ge en kort alkoholintervention. Den kommer att ges av forskaren som har genomgått en särskild utbildning. I övrigt kommer patienten att följas upp via Endoskopimottagningen och Medicinkliniken Capio S:t Göran i enlighet med god klinisk standard.

I kontrollgruppen kommer vi att följa upp patienten via Endoskopimottagningen och Medicinkliniken Capio S:t Göran i enlighet med god klinisk standard.

Bägge grupper fyller också i ett AUDIT – the alcohol using disorders identification test. AUDIT är ett frågeformulär som behandlar alkoholkonsumtion, alkoholbeteende och alkoholrelaterade problem. Det används som ett instrument för att bedöma riskbruk av alkohol respektive alkoholberoende. Patienter med AUDIT-poäng mer än 8 och som ännu inte är anslutna till en beroendemottagning kommer att erbjudas remiss till sådan.

Bakgrund:

Esofagusvaricer är ett tillstånd som uppkommer fysiologiskt vid portal hypertension och gradienttryck på mer än 10 mmHg. Vid tryck mer än 12 mmHg ser man blödning från varicer. Med gradient menas här hepatisk portal vengradient (HPVG) vilken är skillnaden mellan wedgetryck och fritt levervenstryck (4). Wedgetryck är trycket i leverns mikrocirkulation, sinusoiderna. Historiskt fick man fram trycket genom att lägga in en kateter via femoralisvenen och gå upp så långt som möjligt i leverven tills stopp och sedan sätta mot en vattenpelare. Genom att mäta på olika punkter fick man fram en gradient. Numera använder man sig av en ballong-kateter som expanderas i en leverven och på så vis får man fram sinusoidalt (wedge) tryck och vidare hepatisk portal vengradient(4).

Portal hypertension uppkommer vid ett antal olika tillstånd men levercirrhos dominerar som orsak. Levern tar normalt emot en stor blodvolym - 1500ml/min - och det mesta av volymen, ca 2/3, transporteras via v. portae från bukorganen, exklusive njurar och genitalia. Resterande blodvolym transporteras via a. Hepatica. Den initiala mekanismen till portal hypertension vid levercirrhos är att resistensen i levern ökar. Detta sker intrahepatiskt i leverns mikrocirkulation, sinusoiderna. Blodkärlslumen kollapsar då diametern minskar och det portal vaskulära trycket stiger dramatiskt. En rad händelser samverkar vilka leder till att endotelväggen i sinusoiderna blir stelare och fenestreringen försvinner. Stellatcellerna spelar här en central roll liksom i fibrosutvecklingen. Dessa celler är normalt vitamin A-innehållande och finns i utrymmet mellan hepatocyten och sinusoidens endotelvägg, i det så kallade Disse's rum. När stellatcellen aktiveras ändras den fenotyp och börjar bl.a. proliferera, producera överskott av matrixprotein och likna en kontraktil myofibroblast (5). Ökad kontraktilitet har stor betydelse för resistensökning och därmed för uppkomst av portal hypertension. Utöver dessa mekanismer påverkar också olika endogena vasokonstriktorer, versus vasodilatorer.

Den andra delen i portal hypertension förklaras av att den cirrhotiska levern har konstant ökat blodtillflöde. Detta beror på vasodilatation i splanchnikusarterioli vilket medieras genom extensiv frisättning av endogena vasodilaterare.

Då portatrycket ökar kommer kollaterala blodkärl till den venösa cirkulationen att öppna sig och dränera blodet till vena cava sup och inf och vidare tillbaka till hjärtat. På så vis poolas blodet till mindre blodkärl som därmed får ta emot en ökad blodvolym. De viktigaste portosystemiska förbindelserna, anastomoserna, är de som bildas längs esofagus och ventrikelns curvatura major. Ca 90% av patienterna med levercirrhos utvecklar varicer. Blödning från esofagusvaricer är den vanligaste komplikationen till portal hypertension och drabbar ca 30% av patienterna med varicer. Det finns flera kända faktorer som bidrar till att öka risken för blödning. Fortsatt alkoholmissbruk är av negativ prognostisk betydelse. Child Pugh-score är ett instrument som används för att värdera prognosen men också ett sätt att objektivt följa kliniken och eventuell förbättring eller försämring. Historiskt sett var det dr C.G. Child som tillsammans med dr J.G. Turcotte, båda verksamma på University of Michigan, som först presenterade "scoringsystemet" 1964. Senare kom det att modifieras av Pugh et al 1974. Systemet beräknas utifrån förekomst av ascites, encephalopati, samt kreatinin-, albumin-, och Pk-INR-värde.

Områdesöversikt:

Vi har tidigare erfarenheter av registerstudier (Stokkeland et al, Morbidity and mortality in liver diseases in Sweden 1969-2001 in relation to alcohol consumption, Scand J Gast 2006 (6). Stokkeland et al. Hepatology, 2006 (7), Stokkeland K et al. AlcAlc 2008(8). Stokkeland et al ACER 2010 (9), Ramstedt M, Stokkeland K, Hultcrantz R Läkartidningen 2010 (10), Stokkeland K et al, Alcohol and Alcoholism 2012(11).

Betydelse:

I studien kan vi hitta ett enkelt och billigt sätt att förbättra överlevnaden för patienterna med esofagusvaricer, som fortsätter att dricka alkohol. Det ger en vetenskaplig grund för att ge råd om alkoholkonsumtion i denna grupp. Om vi inte får någon effekt av interventionen är det också av värde. Det kan vara så att en fortsatt låggradig konsumtion inte har någon effekt på överlevande hos dessa svårt sjuka patienter.

Referenser:

- 1) Paul H Hayashi MD, Stephen A Harrison MD, Sigurd Torgerson MD, Tammy A Perez RN, Thomas Nochajski PhD and Marcia Russell PhD, *Cognitive Lifetime Drinking History in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Some Cases May Be Alcohol Related*, The American Journal of Gastroenterology 2003; 99; 76–81
- 2) Laura B Koenig PhD, Theodore Jacob PhD, Jon Randolph Haber PhD, *Validity of the Lifetime Drinking History: A Comparison of Retrospective and Prospective Quantity-Frequency Measures*, Journal of Studies on Alcohol and drugs: 2009 (March); 70(2): 296–303.
- 3) A Thomas McLellan PhD, Lester Luborsky PhD, John Cacciola M.A, Jeffrey Griffith B.A., Fredrick Evans PhD, Harriet L. Barr PhD, Charles P. O'Brien M.D., PhD, *New Data from the Addiction Severity Index Reliability and Validity in Three Centers*, Journal of Nervous & Mental Disease; 1985 (July): 173(7); 412-423
- 4) S Timothy Chelliah, Shyamkunar N Keshava, Vinu Moses, Naravanam RS Surendrababu, Uday George Zachariah, CE Eapen: *Measurement of hepatic venous pressure gradient revisited: Catheter wedge vs balloon wedge techniques*, Indian Journl of Radiology and Imaging. 2011 (Oct-Dec): 21(4); 291–293.

- 5) Scott L Friedman, *Molecular regulation of hepatic fibrosis, an integrated cellular response to tissue injury*. The Journal of Biological Chemistry, 2000 (Jan): 275; 2247-2250
- 6) Knut Stokkeland , Lena Brandt, Anders Ekbom, Urban Ösby, Rolf Hultcrantz *Morbidity and mortality in liver diseases in Sweden 1969–2001 in relation to alcohol consumption*. Scandinavian Journal of Gastroenterology, 2006 (Apr): 41; 459–464
- 7) Knut Stokkeland , Lena Brandt, Anders Ekbom, Rolf Hultcrantz, *Improved prognosis for patients hospitalized with esophageal varices in Sweden 1969-2002*. Hepatology, 2006 (Mar): 43; 500-505.
- 8) Knut Stokkeland, F Ebrahim, Anders Ekbom, *Increased Risk of Esophageal Varices, Liver Cancer and Death in Patients with Alcoholic Liver Disease*, Alcoholism: Clinical & Experimental Research, 2010: 34; 1993-1999.
- 9) Knut Stokkeland, Gunnar Hilm, Fredrik Spak, Johan Franck, Rolf Hultcrantz, *Different drinking patterns for women and men with alcohol dependence with or without alcoholic cirrhosis*, Alcohol & Alcoholism, 2008 Januari: 43, 39–45
- 10) Mats Ramstedt, Knut Stokkeland, R Hultcrantz prof, *Nytt alkoholmönster och fler leverskador efter Sveriges EU-inträde*, Läkartidningen 2010 (Jun); 22
- 11) K Stokkeland, F Ebrahim, R Hultcrantz, A Ekbom, O Stephansson, *Mothers with Alcoholic Liver Disease and the Risk for Preterm and Small-for-gestational-age Birth*, Alcohol and Alcoholism; ags 122 publicerad online 2012 Nov.