

Lifrarígræðslur á Íslandi: afturskyggn rannsókn á ábendingum og árangri

Lára Ósk Eggertsdóttir Claessen¹ læknanemi, Einar Stefán Björnsson^{1,2} læknir, Óttar Már Bergmann² læknir, Sigurður Ólafsson² læknir

ÁGRIP

Inngangur: Lifrarígræðsla er mikilvægt meðferðarúrræði fyrir sjúklinga með lifrabílu á lokastigi. Lifrarígræðslur eru ekki framkvæmdar hérlendis og sjúklingar því sendir utan. Markmið þessarar rannsóknar var að kanna helstu ábendingar og árangur lifrarígræðslu hjá íslenskum sjúklingum.

Efniviður og aðferðir: Rannsóknin var afturskyggn og náði til allra íslenskra sjúklinga sem höfðu gengist undir lifrarígræðslu frá fyrstu ígræðslu árið 1984 til loka 2012. Upplýsingum var safnað úr sjúkraskýrslum. Rannsóknartímabilinu var skipt í þrjú undirtímabil til að meta breytingar á tíðni lifrarígræðslna og horfum.

Niðurstöður: Á rannsóknartímabilinu voru framkvæmdar 45 lifrarígræðslur, þar af 5 endurígræðslur. Alls gengust 40 sjúklingar undir lifrarígræðslu, 16 karlar og 18 konur, meðalaldur 40 ár, og þar af voru 6 börn, 2 stúlkur og 4 drengir á aldursbilinu 0,4-12 ára. Marktæk aukning var á fjölda ígræðslna á hverja milljón íbúa milli tímabila (2,40 1984-1996; 5,18

1997-2006 og 8,90 2007-2013; $p < 0,01$). Helstu ábendingar fyrir ígræðslu voru skorpulifur með fylgikvillum hjá 26 sjúklingum (65%), bráð lifrabílu 6 (15%), skorpulifur og lifrarfrumkrabbamein hjá þremur (8%), og önnur æxli en lifrarfrumkrabbamein hjá tveimur (5%). Algengustu undirliggjandi sjúkdómar voru frumkomin gallskorpulifur (*primary biliary cirrhosis*) í 8 tilfellum (20%), sjálfsofnæmislifrabólga í fjórum (10%), áfengistengd skorpulifur í þremur (7,5%) og frumkomin trefjunargallgangabólga (*primary sclerosing cholangitis*) í þremur tilfellum (7,5%). Meðalbiðtími var 5,9 mánuðir (miðgildi 3,2). Lifun var 84% eftir 1 ár og 63% eftir 5 ár og batnaði þegar leið á tímabilið.

Ályktanir: Lifrarígræðslum hefur fjölgað á undanföllum áratugum. Árangur þeirra er góður og fer batnandi. Lifun sjúklinga er sambærileg við það sem þekktist í löndum þar sem lifrarígræðslur eru framkvæmdar.

Inngangur

¹Læknadeild Háskóla Íslands, ²metlingarlækn-ingaeiningu Landspítala.

Lifrarígræðsla er mikilvægt meðferðarúrræði fyrir sjúklinga með lifrabílu á lokastigi af völdum bráðra eða langvinnra lifrarsjúkdóma. Í fyrstu voru lifrarígræðslur aðeins framkvæmdar í tilraunaskyni en árið 1983 lýsti heilbrigðismálastofnun Bandaríkjanna því yfir að lifrarígræðsla væri viðurkennd meðferð við lifrarsjúkdómum á lokastigi. Á Norðurlöndunum var farið að framkvæma lifrarígræðslur í byrjun 9. áratugarins og var fyrsta lifrarígræðslan framkvæmd í Helsinki 1984.¹⁻⁴ Með tilkomu öflugra ónæmisbælandi lyfja og framfara í skurðlækningum hefur árangur af lifrarígræðslu og lifun farið mjög svo batnandi á undanföllum áratugum. Í Evrópu var 5 ára lifun eftir lifrarígræðslu 71% á tímabilinu 1988-2013.⁵ Í Evrópu hafa yfir 100 þúsund ígræðslur verið framkvæmdar frá upphafi⁶ og í Bandaríkjunum yfir 500 þúsund ígræðslur á tímabilinu 1988-2013.⁷

Vísbendingar eru um verulega aukningu á nýgengi skorpulifrar hér á landi á undanföllum árum.⁸ Því má búast við aukinni þörf fyrir lifrarígræðslu fyrir íslenska sjúklinga. Lifrarígræðslur hafa ekki verið gerðar hér á landi þar sem fjöldinn er ekki nægilega mikill til að unnt sé að viðhalda þjálfun skurðlækna og annars fagfólks sem að aðgerðinni koma. Undirbúningur fyrir ígræðslu svo og eftirlit og meðferð sjúklinga eftir ígræðslu hefur hins vegar verið í höndum íslenskra lækna.

Mikilvægt er að fylgjast með árangri og fylgikvillum þeirra sem gangast undir líffæraígræðslu. Að auki er mikilsvert að fylgjast með þróun og tíðni þessarar

aðgerða svo hægt sé með nokkurri vissu að spá fyrir um þörfina fyrir þetta meðferðarúrræði. Ekki hefur áður verið gerð rannsókn á lifrarígræðslu á Íslandi en markmið þessarar rannsóknar var að kanna ýmsa þætti sem snúa að lifrarígræðslu í íslenska sjúklinga, svo sem fjölda ígræðslna, ábendingar, biðtíma, lifun og ónæmisbælandi lyfjameðferð.

Fyrstu lifrarígræðslurnar í íslenska sjúklinga voru gerðar í Bretlandi en árin 1993-1996 voru þær gerðar á Sahlgrenska-sjúkrahúsinu í Gautaborg. Síðan var gerður samningur við Ríkisspítalann í Kaupmannahöfn og fyrsta lifrarígræðslan í íslenskan sjúkling þar í borg var gerð árið 1999. Frá árinu 2009 hafa ígræðslurnar verið gerðar á Sahlgrenska-sjúkrahúsinu fyrir utan eina sem gerð var á Ríkisspítalanum í Ósló. Lifrarígræðslur í börn hafa verið gerðar í Bandaríkjunum nema í eitt skipti þar sem ígræðslan var gerð á Ríkisspítalanum í Ósló.

Efniviður og aðferðir

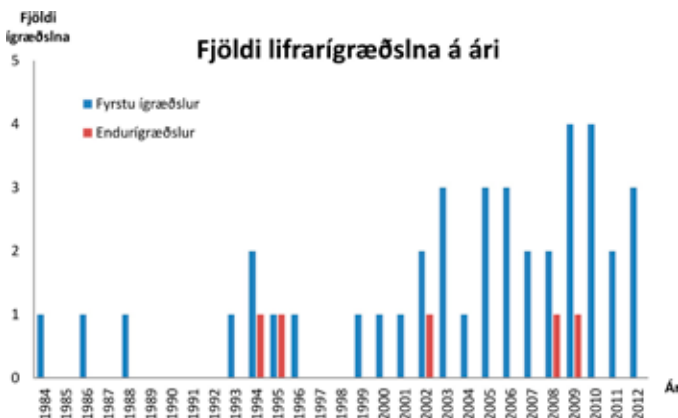
Rannsóknin er lýsandi afturskyggn rannsókn sem náði til allra íslenskra sjúklinga sem gengust undir lifrarígræðslu til loka ársins 2012. Einn höfundanna (SÓ) fékk árið 1996 upplýsingar um sjúklinga sem fengið höfðu ígrædda lifur og hefur verið til nafnalisti síðan þó svo að skortur hafi verið á miðlægum gagnagrunni. Með þessum hætti tókst að hafa uppi á öllum íslenskum sjúklingum sem fóru í lifrarígræðslu fyrir lok ársins 2012 og mynduðu þeir þýði rannsóknar-

Fyrirspurnir:
Sigurður Ólafsson

sigurdol@landspitali.is

Greinin barst
3. júlí 2015,
samþykkt til birtingar
10. desember 2015.

Höfundar hafa
útfyllt eyðublað um
hagsmunatengsl.



Mynd 1. Árlegur fjöldi fyrstu lifrarígræðslna og endurígræðslna.

innar. Upplýsinga var aflað úr sjúkraskrá. Skráður var undirliggjandi lifrarsjúkdómur og ábending fyrir lifrarígræðslu. Þá var skráð ástand sjúklings við ígræðslu. Þar sem gögn voru nægjanleg voru reiknuð MELD-stig (*Model for End-Stage Liver Disease*) (6-40 stig) sem eru notuð til að meta horfur sjúklings og þörf fyrir lifrarígræðslu. Ef sjúklingur fær fleiri en 15 stig eru eins árs horfur að jafnaði betri með en án lifrarígræðslu.^{9,10} Einnig var skráð Child-Pugh-flokkun á alvarleika lifrarsjúkdóms en sú flokkun var meira notuð áður en MELD-stigun varð ríkjandi.¹⁰ Biðtími eftir ígræðslu var jafnframt kannaður en hann er sá tími sem líður frá því að einstaklingur er skráður á biðlista eftir lifur þangað til að lifrarígræðsla er framkvæmd. Biðtími vegna bráðrar lifrabilunar er yfirleitt örfáir dagar og sá sjúklingahópur er almennt ekki talinn með þegar birtar eru tölur um biðtíma. Upplýsinga um biðtíma í Danmörku og Svíþjóð var aflað og samanburður gerður.^{11,12} Þá var aflað upplýsinga um aðgerðina sjálfa og fylgikvilla hennar, ónæmisbælandi meðferð og langtímafylgikvilla líffæraígræðslu. Einnig var skráð lifun og hversu margir þurftu endurígræðslu.

Rannsóknartímabilinu var skipt í þrjú undirtímabil til samanburðar. Við skiptinguna var höfð til hliðsjónar skipting í norski rannsókn sem gerð var á lifrarígræðslum þar í landi.⁶ Einnig var reynt að hafa fjölda sjúklings fyrir hvert tímabil þannig að unnt væri að gera tölfræðilega útreikninga.

Þær upplýsingar sem fengust við gagnasöfnun úr sjúkraskýrslum voru færðar inn í Microsoft Excel sem var notað við tölfræðiúrvinnslu gagnanna. Forritið R var notað við gerð Kaplan-Meier lifunargrafs og við útreikninga á marktækni á mun nýgengis á milli undirtímabila var notast við kí-kvaðratpróf. Þá var að auki leitað til starfandi tölfræðings við Háskóla Íslands eftir aðstoð við úrvinnslu. Tölfræðin í þessari rannsókn er að mestu lýsandi þar sem markmiðið var að gera samantekt á ýmsum þáttum tengdum

Tafla I. Fjöldi ígræðslna á milljón íbúa eftir tímabilum.

Tímabil	1984-1996	1997-2006	2007-2012
Fjöldi ígræðslna	8	15	17
Ígræðslur á milljón íbúa	2,4	5,2	8,9

p<0,01

lifrarígræðslu. Mannfjöldatölur fyrir hvert ár rannsóknartímabilsins voru fengnar af vefsíðu Hagstofu Íslands.¹³

Öll tilskilin leyfi fyrir rannsókninni voru fengin hjá Vísindasíðanefnd (VSNb 2010100009/03.15), Persónuvernd (2010/887) og framkvæmdastjóra lækninga á Landspítala.

Niðurstöður

Rannsóknarþýði

Alls fóru 40 sjúklingar í lifrarígræðslu frá árinu 1984, þegar fyrsta lifrarígræðslan á íslenskum sjúklingi var framkvæmd, til ársloka 2012. Af þessum 40 voru 6 börn ≤18 ára (15%), tvær stúlkur og fjórir drengir á aldursbilinu 0,4-12 ára, og 34 fullorðnir, 18 konur og 16 karlar. Í þýðinu voru 5 fullorðnir einstaklingar af erlendum uppruna.

Meðalaldur við ígræðslu fyrir þýðið í heild sinni var 40 ár og aldursbilið var 0,4-67 ár. Meðalaldur karla var 46 ár (+/-14,5), kvenna 47 ár (+/-12,5) og barna 4 ár (+/-5,4).

Fjöldi lifrarígræðslna

Alls voru framkvæmdar 45 lifrarígræðslur á 40 sjúklingum, 40 voru fyrstu lifrarígræðslur og 5 endurígræðslur (11%). Ígræðslum fjölgaði þegar leið á rannsóknartímabilið (mynd 1). Við samanburð milli þriggja tímabila kemur fram að árin 1984-1996 voru aðeins 8 ígræðslur gerðar, en árin 2007-2012 voru lifrarígræðslur alls 17 (tafla I).

Meðalfjöldi lifrarígræðslna á milljón íbúa fyrir allt rannsóknartímabilið var 4,7. Marktæk aukning var á fjölda lifrarígræðslna á milljón íbúa á tímabilinu (tafla I). Á árunum 2007-2012 voru 8,9 lifrarígræðslur í íslenska sjúklinga á hverja milljón íbúa á ári.

Flestar ígræðslur voru framkvæmdar í Svíþjóð, 16 talsins, í Danmörku 15, Bandaríkjunum 5, Noregi tvær og í Bretlandi tvær.

Í flestum tilvikum var notuð lifur úr látnum gjafa. Í 34 tilvikum var notuð heil lifur úr látnum gjafa en þrjár sjúklingar fengu lifrarhluta, þar af tvö börn (*split liver transplant*). Þrjár sjúklingar, allt börn, fengu lifrarhluta úr lifandi gjafa.

Tafla II. Ábendingar fyrir lifrarígræðslu.

Ábendingar fyrir lifrarígræðslu	Allir n=40	% af heild	Karlar n=16 (%)	Konur n=18 (%)	Börn n=6 (%)
Skorpulifur	26	65	10 (63)	12 (67)	4 (67)
Skorpulifur og lifrarfrumkrabbamein	3	8	3 (19)	0	0
Æxli önnur en lifrarfrumkrabbamein	2	5	0	2 (11)	0
Bráð lifrabilun	6	15	2 (13)	4 (22)	0
Aðrar ábendingar	3	8	1 (6)	0	2 (33)

Ábendingar fyrir lifrarígræðslu

Algengasta ábending fyrir lifrarígræðslu var skorpulífur, 26 sjúklingar af 40 (65%). Hjá þremur af þessum 26 fannst lifrarfrumkrabbamein í undirbúningsferli fyrir lifrarígræðslu og telst skorpulífur en ekki æxlið ábendingin fyrir ígræðslu í þeim tilvikum (tafla II). Hjá 6 sjúklingum (15%) var bráð lifrabílan ástæða lifrarígræðslu. Þar af voru þrjú tilfelli vegna lifrarskaða af völdum lyfja, tvö vegna parasetamól-eitrunar og eitt vegna berklalýfsins ísóníazíð. Eitt tilfelli var Wilson-sjúkdómur, eitt bráð lifrabólga B og í einu tilviki var orsök lifrabílanar óþekkt. Æxli í lífvar var ábending fyrir lifrarígræðslu hjá alls 5 sjúklingum (13%). Í þremur tilvikum (8%) var ábendingin lifrarfrumkrabbamein og í tveimur tilvikum (5%) var um *hemangioendothelioma* að ræða. Einn sjúklingur sem hafði lifrarfrumkrabbamein var við listun með tvö æxli af stærðinni 2,5 x 1,1 cm og 1,5 x 1,17 cm. Annar sjúklingur var með tvö æxli af stærðinni 2,7 cm í þvermál og 2,7 x 1,7 cm sem voru staðsett í lifrarhluta V og VIII. Heildarþvermál var því 6,6 cm. Þriðji sjúklingurinn hafði eitt 2 cm æxli í lifrarhluta VIII. Allir uppfylltu því svokölluð Milan-skilmerki fyrir lifrarígræðslu vegna lifrarfrumkrabbameins.¹⁴

Þannig voru alls 6 sjúklingar sem gengust undir lifrarígræðslu með lifrarfrumkrabbamein. Allir voru með undirliggjandi skorpulífur þannig að í heild var skorpulífur til staðar hjá 29 lifrarþegum (73%).

Ábendingar lifrarígræðslna fyrir hvert undirtímabil voru bornar saman. Ef tekin eru með þrjú tilfelli þar sem lifrarfrumkrabbamein var ábending lifrarígræðslu en skorpulífur jafnframt til staðar, sést sterk vísbending um aukningu á lifrarþegum með skorpulífur á milli tímabila. Á fyrsta undirtímabilinu, frá 1984 til 1996, var skorpulífur ábending fyrir ígræðslu hjá 7 einstaklingum. Á árunum 1997-2006 var skorpulífur ábending fyrir 10 lifrarígræðslum og 2007-2012 var það ábending fyrir 12 ígræðslum. Þessi aukning var á mörkum þess að vera marktæk ($p=0,056$).

Tafla III. Ábendingar fyrir lifrarígræðslu.

Ábendingar lifrarígræðslu	Fjöldi n=40	% af heild
Frumkomin gallskorpulífur	8	20
Bráð lifrabílan	6	15
Sjálfsöfnæmislifrabólga	4	10
Áfengistengd skorpulífur	3	7,5
Frumkomin trefjunargallgangabólga	3	7,5
Skorpulífur og lifrarfrumkrabbamein	3	7,5
Gallgangalokun	2	5
Æxli önnur en lifrarfrumkrabbamein	2	5
Afleidd trefjunargallgangabólga	1	2,5
Blöðrunýrnasjúkdómur	1	2,5
Óþekkt orsök	1	2,5
Gallgangafæð af óþekktri orsök hjá fullorðnum	1	2,5
Járnhleðslukvilli	1	2,5
Lifrabólga C og áfengi	1	2,5
Fitulifrarkvilli*	1	2,5
Nýburalifrabólga	1	2,5
Ágeng ættgeng innanlifragallstífla	1	2,5

*Fitulifrarkvilli sem ekki tengist áfengisneyslu.

Frumkomin gallskorpulífur var ábending fyrir ígræðslu hjá 8 einstaklingum og bráð lifrabílan hjá 6 og því voru þetta algengustu ábendingar fyrir lifrarígræðslu (tafla III). Sjálfsöfnæmislifrabólga, áfengistengd skorpulífur og frumkomin trefjunargallgangabólga komu á eftir. Aðeins einn sjúklingur var með lifrabólgu C en misnotkun áfengis var jafnframt meðvirkandi þáttur í því tilfelli. Einungis einn einstaklingur hafði fitulifrarkvilla sem ekki tengdist áfengismisnotkun. Ábendingar fyrir lifrarígræðslu barna voru sjálfsöfnæmislifrabólga, ágeng ættgeng innanlifragallstífla, arfgengur blöðrunýrnasjúkdómur, nýburalifrabólga og gallgangalokun (*biliary atresia*) í tveimur tilvikum.

Meðal sjaldgæfari sjúkdóma voru afleidd trefjunargallgangabólga (*secondary sclerosing cholangitis*), lifrarsjúkdómur tengdur arfgengum blöðrunýrnasjúkdómi með víkjandi erfðamáta (*autosomal recessive polycystic kidney disease*) og ágeng ættgeng innanlifragallstífla (*progressive familial intrahepatic cholestasis*). Sjúklingur með arfgengan blöðrunýrnasjúkdóm fór bæði í lifrar- og nýrnaígræðslu og var nýrnaígræðslan gerð mánuði áður en lifrarígræðslan var gerð.

Endurígræðslur

Endurígræðslur voru 5 af 45 (11%). Ástæður endurígræðslu voru blæðingar og sýkingar í kjölfar aðgerðar ($n=1$) 11 mánuðum eftir fyrri ígræðslu, blóðsegi í lifrarslagæð ($n=1$) rúmum mánuði eftir fyrri ígræðslu, ígerð í lífvar tveimur mánuðum eftir fyrri ígræðslu ($n=1$), afleidd trefjunargallgangabólga rúmum þremur árum eftir frumígræðslu ($n=1$) og galleki og sýkingar í gallvegum ($n=1$) þremur mánuðum eftir frumígræðslu. Enginn fór oftari en einu sinni í endurígræðslu.

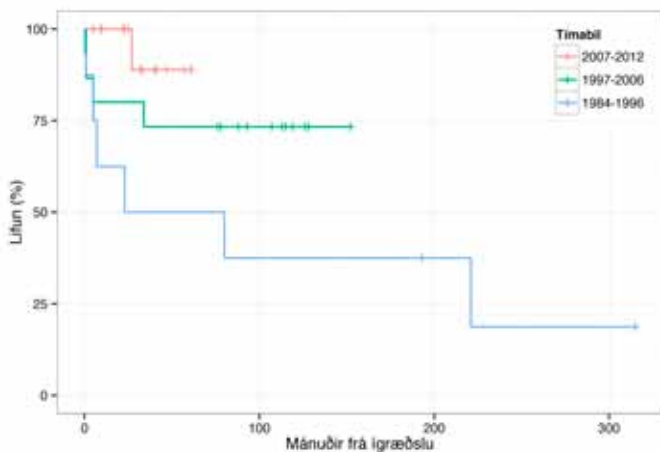
MELD, Child-Pugh-flokkun og fylgikvillar skorpulifrur

Unnt var að reikna MELD-stig fyrir 19 sjúklinga við listun og 14 sjúklinga við ígræðslu. Child-Pugh-flokkun var hægt að reikna fyrir 26 sjúklinga við listun og 25 við ígræðslu. Meðaltal MELD-stiga við ígræðslu var 22 með miðgildi 17. Frá árinu 2009 þegar lifrarígræðslur fluttust til Gautaborgar var MELD-skor við ígræðslu að meðaltali 17,6 og miðgildi 13. Við ígræðslu var einn í Child-Pugh-flokki A, 8 í flokki B og 16 í flokki C.

Vökvasöfnun í kvið (*ascites*) var algengasti fylgikvilli skorpulifrur og var til staðar hjá 17 af 29 (59%) sem höfðu skorpulífur. Sjálfsprottin sýking í kviðarholsvökva (*spontaneous bacterial peritonitis*) greindist hjá 5 af þeim sem fengu vökvasöfnun í kvið (17%). Lifrarheilakvilli og blæðing frá æðagúllum voru einnig áberandi fylgikvillar.

Biðtími eftir lifrarígræðslu

Meðalbiðtími fyrir allt rannsóknartímabilið var 5,9 mánuðir með miðgildi 3,2 mánuðir. Ekki reyndist marktæk lenging á biðtíma milli tímabila. Meðalbiðtími þeirra 10 íslensku sjúklinga sem fóru í lifrarígræðslu í Gautaborg á tímabilinu 2009-2012 var 4,4 mánuðir með miðgildi 3,65. Síðustu 5 ár rannsóknartímabilsins létust tveir sjúklingar á biðlista eftir lifrarígræðslu. Annar varð óskurdætur



Mynd 2. Kaplan-Meier lifunargraf sem sýnir lifun eftir tímabilum.

á biðlista vegna stækkandi lifrarfrumukrabbameins og hinn lést vegna blæðingar í heila.

Lifun og fylgikvillar

Af 40 sjúklingum sem gengust undir lifrarígræðslu á rannsóknartímabilinu höfðu 11 látist við lok árs 2012 (28%). Í sumum tilfellum voru dánarorsakir líklega fleiri en ein. Fjórir sjúklingar dóu úr illkynja sjúkdómum: flöguþekjukrabbameini í vélinda, smáfrumukrabbameini í lunga, ígræðslutengdu eitilfrumukrabbameini (*post transplant lymphoproliferative disorder*) og lifrarfrumukrabbameini. Þrír höfðu lungnabólgu og 5 höfðu aðrar sýkingar. Lifrabíln var dánarorsök hjá þremur sjúklingum. Einn sjúklingur dó í ígræðslu-aðgerðinni, hugsanlega vegna blóðsega í lungum.

Lifun eftir lifrarígræðslu var 84% eftir eitt ár og 63% eftir 5 ár (tafla IV). Lifun jókst eftir því sem leið á tímabilið (tafla IV, mynd 2). Lifun var slök í upphafi þar sem 5 einstaklingar af 8 sem fóru í ígræðslu á tímabilinu 1984-1996 dóu fyrir árið 1996.

Af þeim þremur börnum sem fengu lifrarhluta frá lifandi gjafa voru tvö enn á lífi við lok rannsóknartímabilsins. Eitt barnið lést úr lungnabólgu rúnum tveimur og hálfu ári eftir ígræðslu.

Af þeim þremur einstaklingum sem fóru í lifrarígræðslu vegna lifrarfrumukrabbameins lést einn á rannsóknartímabilinu en hann lifði í tvö ár og þrjá mánuði eftir lifrarígræðslu.

Fylgikvillar á aðgerðartímabili (*perioperative period*) komu upp hjá alls 21 sjúklingi (53%). Algengustu fylgikvillar aðgerðar tengdust gallvegum en alls fengu 6 sjúklingar gallvegatengd vandamál, svo sem galleka (fjórir sjúklingar) og gallstíflu (tveir sjúklingar).

Höfnun á lifrargræðlingi kom fram 15 sinnum hjá 13 sjúklingum (33%). Í öllum tilvikum var góð svörun við háskammta sykursterameðferð fyrir utan eitt tilvik þar sem beita þurfti meðferð með mótefnum gegn T-frumum (*anti thymocyte globulin*) auk háskammta sykursterameðferðar í æð. Tími frá lifrarígræðslu að höfnun var að meðaltali 6,9 mánuðir, miðgildi 2,9 mánuðir.

Fjórir sjúklingar fengu aftur frumsjúkdóminn í hina ígræddu lifur. Þeir sjúkdómar sem um var að ræða voru sjálfsöfnæmis-lifrabólga (tvö tilfelli), frumkomin gallskorpulifur og frumkomin trefjunargallgangabólga. Meðaltími frá lifrarígræðslu að endur-

Tafla IV. Eins árs og 5 ára lifun lifrarþega. Ekki var reiknuð 5 ára lifun fyrir 2007-2012 þar sem stuttur tími var frá aðgerð.

Tímabil	1984-2012	1984-1996	1997-2006	2007-2012
1 árs lifun	84%	63%	80%	100%
5 ára lifun	63%	50%	73%	---

Tafla V. Helstu ónæmisbælandi lyf íslenskra lifrarþega.

Lyf	Eftir ígræðslu n=32 (%)	Eftir ár n=21 (%)	Eftir 5 ár (%)
Ciklósporín	7 (22)	3 (14)	3 (21)
Azatióprín	6 (19)	5 (24)	6 (43)
Prednisólón	24 (75)	7 (33)	4 (29)
Takrólímus	25 (78)	18 (86)	11 (79)
Mýcófénólsýra	22 (69)	8 (38)	3 (21)
Sirólímus	0 (0)	1 (5)	0 (0)

komu sjúkdóms var 9,3 ár, miðgildi 10,1 ár. Endurkoma frumsjúkdóms leiddi þó ekki til endurígræðslu hjá neinum.

Ónæmisbælandi lyfjameðferð

Upplýsingar fengust um lyf 32 einstaklinga strax eftir ígræðslu, 21 einstaklings þremur árum eftir ígræðslu og 14 einstaklinga 5 árum eftir ígræðslu. Algengt var að sjúklingar væru á þriggja lyfja meðferð með takrólímus, mýcófénólsýru og prednisólón strax í kjölfar ígræðslu. Takrólímus var algengasta ónæmisbælandi lyfið en 25 einstaklingar voru á því strax eftir ígræðslu, 18 eftir þrjú ár og 11 eftir 5 ár (tafla V).

Illkynja sjúkdómar greindust hjá 8 sjúklingum: Eitilfrumumein í kjölfar ígræðslu (*post transplant lymphoproliferative disorder, PTLD*) greindist hjá þremur sjúklingum, flöguþekjukrabbamein í hálsi (einn sjúklingur) og í andliti (einn sjúklingur), smáfrumukrabbamein í lungum (einn sjúklingur), innanþekjuæxlismyndun í leg-hálsi af stigi II (*cervical intraepithelial neoplasia II*, einn sjúklingur) og eitilfrumukrabbamein (einn sjúklingur).

Umræður

Meginniðurstöður rannsóknarinnar voru að lifrarígræðslum hefur farið fjölgandi á rannsóknartímabilinu og lifun hefur batnað og er sambærileg við það sem þekkt er í löndum þar sem lifrarígræðslur eru framkvæmdar.^{3-5,11,12,15} Frumkomin gallskorpulifur var algengasta ábendingin fyrir ígræðslu.

Mjög fáir sjúklingar fóru í ígræðslu í kjölfar fyrstu ígræðslunnar árið 1984 en ígræðslum hefur fjölgað undanfarin ár og eru skýringar vafalítið nokkrar. Gera má ráð fyrir að þekking á lifrarígræðslu sem meðferðarúrræði og reynsla af mati og undirbúningi sjúklinga hafi verið minni meðal íslenskra lækna í upphafi tímabilsins og færri sjúklingar sendir utan af þeim ástæðum.

Fjölgun sjúklinga með lifrarsjúkdóm á lokastigi er þó líklega meginskýringin á fjölgun lifrarígræðslna á tímabilinu. Flestir lifrarþegar hafa sögu um skorpulifur en nýgengi og dánartíðni skorpulifrar hér á landi hefur lengst af verið með því lægsta sem þekktist.¹⁶ Hins vegar benda fyrstu niðurstöður framskyggnar

rannsóknar til verulegrar aukningar á nýjum tilfellum skorpulifrar.⁸

Þó sjúklingum með ígrædda lifur fari fjölgandi hafa tiltölulega færri íslenskir sjúklingar farið í lifrarígræðslu en þekkist í mörgum öðrum vestrænum löndum. Nærtækastur er samanburður við Norðurlöndin. Á tímabilinu 2007-2012 voru 8,9 lifrarígræðslur í íslenska sjúklinga á hverja milljón íbúa á ári. Á sama tímabili voru framkvæmdar 17,5 ígræðslur á hverja milljón íbúa í Noregi, 15,4 í Svíþjóð, 9,5 í Finnlandi og 8,2 í Danmörku.¹¹

Margir aðrir þættir hafa áhrif á fjölda lifrarígræðslna, svo sem algengi lifrarsjúkdóma, framboð gjafalíffæra og fleira. Þótt nýgengi skorpulifrar á Íslandi hafi aukist, hefur það lengst af verið mun lægra en í samanburðarlöndunum. Rannsókn sem kannaði nýgengi skorpulifrar á Íslandi og Svíþjóð leiddi í ljós að nýgengi skorpulifrar á Íslandi var aðeins 3,3 á 100.000 íbúa en 15,3 á 100.000 íbúa í Gautaborg í Svíþjóð.¹⁷ Norsk rannsókn sýndi fram á að nýgengi skorpulifrar þar í landi var 13,4 á 100.000 íbúa sem einnig er töluvert hærra en á Íslandi.¹⁸ Mun á nýgengi á Íslandi annars vegar og í Svíþjóð og Noregi hins vegar má líklega skýra með því að ýmsar undirliggjandi orsakir skorpulifrar eru misalengar á milli landanna. Áfengistengd skorpulifur var mun algengari í Svíþjóð (50%) en á Íslandi (29%) auk þess sem skorpulifur vegna lifrabólgu C var algengari í Svíþjóð (21%) en á Íslandi (8%). Helstu undirliggjandi orsakir skorpulifrar í Noregi voru svipaðar þeim sem sáust í Svíþjóð en áfengistengd skorpulifur var til staðar hjá 53% norskra skorpulifrarsjúklinga og lifrabólga C hjá 10%.¹⁸

Í Noregi er fjöldi líffæragjafa mestur á Norðurlöndunum og biðtími eftir lifur mjög stuttur í alþjóðlegum samanburði, en meðalbiðtími fyrir tímabilið 2007-2012 var rúmlega mánuður.¹¹ Athyglisvert er að þrátt fyrir að nýgengi skorpulifrar í Danmörku sé 33 á 100.000 íbúa, sem er það hæsta sem þekkist á Norðurlöndum, er fjöldi lifrarígræðslna á milljón íbúa svipaður og hér á landi.¹⁸⁻²⁰ Möguleg skýring á þessu gæti verið að Danir beiti ekki lifrarígræðslu í sama mæli og hin Norðurlöndin sem meðferðarúrræði gegn skorpulifur. Einnig gæti sú staðreynd að hátt hlutfall skorpulifrar í Danmörku er áfengistengd (79%) valdið því að fjöldi lifrarígræðslna er minni en búast mætti við þar sem lifrarígræðsla vegna áfengistengdrar skorpulifrar er háð ströngum skilyrðum.¹⁸⁻²⁰ Þá gæti minna framboð gjafalifra í Danmörku miðað við hin Norðurlöndin haft áhrif, en biðtími eftir lifur er lengri í Danmörku en á hinum Norðurlöndunum.¹²

Ein möguleg skýring á tiltölulega fáum lifrarígræðslum í íslenska sjúklinga gæti verið að þeir séu ekki sendir í ígræðslu í sama mæli og annars staðar þó ábending sé fyrir hendi vegna ólíkrar nálgunar við meðferð lifrarsjúklinga og vegna þess að lifrarígræðslur eru ekki framkvæmdar hér á landi. Það verður að teljast ólíklegt þar sem sérfræðingar í meltingarlækningum hafa séð um þessa sjúklinga frá upphafi og undanfarin ár hafa starfað hér lækna með sérþekkingu í lifrarlækningum. Þá hafa sömu viðmið verið notuð hér á landi við mat og undirbúning fyrir lifrarígræðslu og þekkist við ígræðslusjúkrahús bæði í Evrópu og í Bandaríkjunum. Samningar sem gerðir hafa verið við ígræðslusjúkrahús á Norðurlöndum um líffæraígræðslur fyrir íslenska sjúklinga veita þeim einnig sama rétt og íbúum viðkomandi landa.

Frumkomin gallsorpulifur var algengasta ábending fyrir lifrarígræðslu hér á landi en einnig voru bráð lifrabilun, sjálfsof-

næmislifrabólga og frumkomin trefjunargallgangabólga ofarlega á lista. Hlutfall þessara sjúkdóma hefur þó minnkað, sérstaklega á síðasta tímabili rannsóknarinnar.

Nýleg rannsókn sýnir að algengi frumkominnar gallsorpulifrar á Íslandi var 38,3 tilfelli á 100.000 íbúa, sem er með því hæsta sem þekkist.²¹ Algengasti undirliggjandi sjúkdómur skorpulifrar hjá lifrarþegum á Norðurlöndum undanfarin ár hefur hins vegar verið frumkomin trefjunargallgangabólga^{11,12} en athyglisvert er að í þessari rannsókn var frumkomin trefjunargallgangabólga undirliggjandi orsök skorpulifrar hjá einungis þremur sjúklingum (8%). Ekki hafa verið birtar niðurstöður rannsókna á algengi frumkominnar trefjunargallgangabólgu hér á landi.

Þótt frumkomin gallsorpulifur sé algengasta ábendingin fyrir lifrarígræðslu greinast mun fleiri sjúklingar hér á landi með skorpulifur af völdum áfengis.^{8,21} Ástæða þess að fáir sjúklingar með skorpulifur af völdum áfengis fara í lifrarígræðslu er meðal annars sú að slíkir sjúklingar hafa yfirleitt þurft að uppfylla skilyrði, svo sem að hafa ekki neytt áfengis í að minnsta kosti hálf ár auk þess sem oftast er gerð krafa um að sjúklingur hafi gengist undir áfengismeðferð.

Víða í Evrópu og í Bandaríkjunum er lifrarsjúkdómur af völdum lifrabólgu C algengasta ábendingin fyrir lifrarígræðslu^{2,11,22} en aðeins einn íslenskur sjúklingur sem gekkst undir lifrarígræðslu var smitaður af lifrabólgu C. Þetta gæti skýrst af því að lifrabólga C fór ekki að breiðast út á meðal sprautufikla hérlendis fyrr en tiltölulega seint og þróun skorpulifrar tekur langan tíma.²³ Sífellt fleiri lifrarþegar á Norðurlöndum eru með lifrabólgu C, eða 14% á árinu 2011.¹¹

Lifrarfrumkrabbamein greindist hjá 6 sjúklingum í þessari rannsókn og höfðu þeir allir undirliggjandi skorpulifur. Lifrarígræðsla er að jafnaði ekki gerð hjá sjúklingum með lifrarfrumkrabbamein nema ákveðin skilmerki sem snúa að stærð og útbreiðslu æxlis séu uppfyllt. Sé slíkum viðmiðum framfylgt er árangur mjög góður. Lifrarfrumkrabbamein hefur á síðustu árum verið ein algengasta ábending fyrir lifrarígræðslu á Norðurlöndunum.¹¹

Í norskri rannsókn var lifun 90% eftir eitt ár og 83% eftir 5 ár fyrir tímabilið 1984-2008⁴ og er það svipað og á Norðurlöndum í heild sinni.¹¹ Hér á landi var lifun fyrir allt rannsóknartímabilið 84% eftir eitt ár og 63% eftir 5 ár sem telst frekar gott. Í upphafi var lifun slök og 5 einstaklingar af þeim 8 sem fóru í ígræðslu á tímabilinu 1984-1996 létust fyrir árið 1996. Lifun fór þó batnandi eftir því sem leið á rannsóknartímabilið og er nú sambærileg við það sem þekkist á ígræðslusjúkrahúsum í vestrænum löndum. Þessi árangur verður að teljast athyglisverður þar sem ekki eru framkvæmdar lifrarígræðslur hér á landi.

Niðurstöður rannsóknarinnar verður að skoða í ljósi þeirra sérstöku aðstæðna að ígræðsluáðgerðin fer fram erlendis en undirbúningur og eftir meðferð hér á landi. Slíkar kringumstæður gætu leitt til lakara aðgengis að gjafalífum og verri árangurs. Meðalbiðtími þeirra 10 íslensku sjúklinga sem fóru í lifrarígræðslu í Gautaborg á tímabilinu 2009-2012 var 4,4 mánuðir með miðgildi 3,65. Til samanburðar var meðalbiðtími eftir lifrarígræðslu í Gautaborg fyrir sama tímabil 3,4 mánuðir, miðgildi 1,54 mánuðir.^{11,12} Lifun eftir ígræðslu er þó sambærileg við það sem þekkist annars staðar á Norðurlöndum.²⁴

Helstu veikleikar þessarar rannsóknar eru meðal annars að hún er afturskyggn og þýði rannsóknarinnar smátt, sem gerði tölfræðilega útreikinga og samanburð við önnur lönd erfiðari. Rannsóknartímabilið er að auki nokkuð langt og ýmsar framfarir á sviði lifrarígræðslna hafa orðið á tímabilinu og stuðlað að bættum árangri og lifun. Þá má einnig nefna að skráningu upplýsinga um lifrarþega var nokkuð ábótavant, þá aðallega á fyrri hluta rannsóknartímabils. Þar að auki var í vissum tilvikum skortur á upplýsingum frá ígræðslusjúkrahúsum erlendis varðandi aðgerðirnar og sjúkdómsgang í legu.

Athugun okkar sýnir að lifrarígræðslu er í vaxandi mæli beitt hér á landi við meðferð lifrarsjúkdóma á lokastigi. Aukninguna

má líklega rekja til vaxandi nýgengis skorpulifrar en aðrir þættir kunna einnig að hafa áhrif. Árangur lifrarígræðslu hjá íslenskum sjúklingum er góður. Líklegt er að vegna vaxandi nýgengi lifrarsjúkdóma muni þörfin fyrir lifrarígræðslu halda áfram að aukast hér á landi.

Þakkir

Höfundar þakka Sigrúnu Helgu Lund fyrir veitta aðstoð við tölfræðilega úrvinnslu.

Heimildir

- Starzl TE. The long reach of liver transplantation. Experimental and clinical transplantation: official journal of the Middle East Society for Organ Transplantation. 2013;11(3):87-92.
- Adam R, Karam V, Delvart V, O'Grady J, Mirza D, Klempnauer J, et al. Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). *J Hepatol* 2012; 57: 675-88.
- Björro K, Friman S, Höckerstedt K, Kirkegaard P, Keiding S, Schrupf E, et al. Liver transplantation in the Nordic countries, 1982-1998: changes of indications and improving results. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 714-22.
- Scholz T, Karlsen TH, Sanengen T, Schrupf E, Line PD, Boberg KM, et al. Levertransplantasjon i Norge gjennom 25 ar. *Tidssk Nor Laegeforen* 2009; 129: 2587-92.
- The European Liver Transplant Registry. Results: Patient and graft survival following liver transplantation 05/1968 - 12/2013. eltr.org - november 2015.
- R The European Liver Transplant Registry. Results: Evolution of 118,364 liver transplantations in Europe. eltr.org - november 2015.
- Organ Procurement and Transplantation Network. National data by state 1988-2014. optn.transplant.hrsa.gov/ - november 2015.
- Ólafsson S, Bergmann Ó, Jónasson JG, Björnsson E. Major increase in the incidence of cirrhosis in Iceland - results of a nationwide populationbased study. *Hepatology* 2011; 54: Suppl 4: A460.
- Florman S, Miller CM. Live donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2006; 12: 499-510.
- Kamath PS, Kim WR. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology* 2007; 45: 797-805.
- Karlsen TH. The Nordic Liver Transplant Registry (NLTR), annual report 2011. 2012.
- Scandiatransplant. Committees: Nordic Liver Transplantation Group, Annual reports 2000-2012. scandiatransplant.org/ - november 2015.
- Vefsíða Hagstofu Íslands, hagstofa.is/
- Guerrini GP, Pinelli D, Di Benedetto F, Marini E, Corno V, Guizzetti M, et al. Predictive value of nodule size and differentiation in HCC recurrence after liver transplantation. *Surg Oncol* 2015; S0960-7404 (15) 30025-6.
- Watt KD, Pedersen RA, Kremers WK, Heimbach JK, Charlton MR. Evolution of causes and risk factors for mortality post-liver transplant: results of the NIDDK long-term follow-up study. *Am J Transplant* 2010; 10: 1420-7.
- Lúðvíksdóttir D, Skúlason H, Jakobsson F, Þórisdóttir A, Cariglia N, Magnússon B, et al. Epidemiology of liver cirrhosis morbidity and mortality in Iceland. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997; 9: 61-6.
- Gunnarsdóttir SA, Olsson R, Ólafsson S, Cariglia N, Westin J, Thjodleifsson B, et al. Liver cirrhosis in Iceland and Sweden: incidence, aetiology and outcomes. *Scand J Gastroenterol* 2009; 44: 984-93.
- Haukeland JW, Lorgen I, Schreiner LT, Frigstad SO, Brandsaeter B, Björro K, et al. Incidence rates and causes of cirrhosis in a Norwegian population. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42: 1501-8.
- Ólafsson S, Björnsson ES. Differences and similarities in the etiology and the incidence of cirrhosis in the Nordic countries. *Scand J Gastroenterol* 2013; 48: 509-10.
- Dam Fialla A, Schaffalitzky de Muckadell OB, Touborg Lassen A. Incidence, etiology and mortality of cirrhosis: a population-based cohort study. *Scand J Gastroenterol* 2012; 47: 702-9.
- Baldursdóttir TR, Bergmann OM, Jónasson JG, Ludvíksson BR, Axelsson TA, Björnsson ES. The epidemiology and natural history of primary biliary cirrhosis: a nationwide population-based study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24: 824-30.
- Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, Perumpail RB, Harrison SA, Younossi ZM, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology* 2015; 148: 547-55.
- Ársrit SÁÁ. 2007-2010. Reykjavík 2012.
- Fosby B, Melum E, Björro K, Bennet W, Rasmussen A, Andersen IM, et al. Liver Transplantation in the Nordic Countries - An Intention to Treat and Post-Transplant Analysis from The Nordic Liver Transplant Registry 1982-2013. *Scand J Gastroenterol* 2015; 50: 797-808.

ENGLISH SUMMARY

Liver transplantation in Iceland: a retrospective study of indications and results

Eggertsdóttir Claessen LO¹, Björnsson ES^{1,2}, Bergmann OM², Ólafsson S²

Background/Aims: Liver transplantation is an important treatment option for end-stage liver disease. Since liver transplantation is not performed in Iceland, patients are sent abroad for this procedure. The aim of this study was to investigate indications and results of liver transplantations for Icelandic patients.

Materials and methods: The study was retrospective and included all patients in Iceland who had undergone liver transplantation from the first transplantation in 1984 to the end of 2012. Information was gathered from medical records. The study period was divided into three subperiods in order to evaluate changes in frequency of transplantation and survival.

Results: During the period, 45 liver transplantations, thereof five retransplantations, were performed. Of 40 patients 16 were males, 18 females, mean age 40 years. There were six children, 2 girls and 4 boys with an age range of 0.4 - 12 years. Number of transplantation per million

inhabitants increased significantly (2.40 during 1984-1996; 5.18 during 1997-2006 and 8.90 during 2007-2013; $p < 0.01$). The main indication for transplantation was cirrhosis with complications in 26 patients (65%), acute liver failure in 6 (15%), cirrhosis and hepatocellular carcinoma in three (8%), and hemangioendothelioma in two (5%). The most common underlying liver diseases were primary biliary cirrhosis in 8 (20%), autoimmune hepatitis in four (10%), alcoholic cirrhosis in three (7.5%) and primary sclerosing cholangitis in three (7.5%). The mean waiting time for transplantation was 5.9 months (median 3.2). Survival was 84% in one year and 63% in 5 years. Survival increased during the study period. **Conclusions:** The number of liver transplantations has increased significantly in recent years. Survival has improved and is comparable to survival in countries where liver transplantations are performed.

¹Faculty of Medicine, University of Iceland, ²Division of Gastroenterology and Hepatology, Landspítali-The National University Hospital of Iceland, Reykjavík.

Key words: cirrhosis, liver transplantation, primary biliary cirrhosis.

Correspondence: Sigurður Ólafsson, sigurdo@landspitali.is