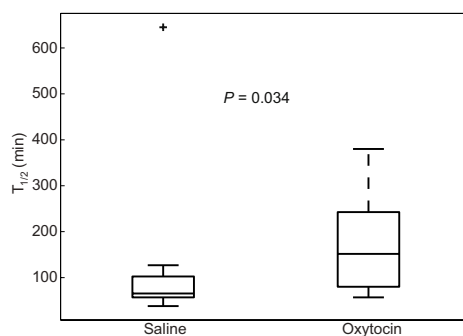


Patienter med funktionell dyspepsi upplever ofta för tidig mättnadskänsla, förutom andra mycket besvärande symtom. Den tidiga mättnadskänslan tros bero på en nedsatt fundusackommodation i magsäcken. Då vi sett att oxytocin gav mindre mättnadskänsla funderade vi på huruvida oxytocin påverkar fundusackommodationen. Därför bestämde vi oss för att i den fjärde studien ge patienter med funktionell dyspepsi oxytocininfusioner för att se om detta kunde ha effekt på denna patientgrupp. Resultaten visade dock att oxytocin inte hade någon effekt på mättnadskänslan hos patienter med funktionell dyspepsi.

I den andra studien hade vi sett att diabetiker med gastropares inte fick en utsöndring av oxytocin postprandiellt, till skillnad från de med normal magsäckstömning. Vi ville därför även ge patienter med gastropares oxytocininfusioner för att se om detta kunde normalisera den förlångsammade magsäckstömningen. Dock visade resultaten att oxytocininfusioner ytterligare förlångsammade magsäckstömningen hos patienterna med diabetes mellitus och gastropares (Figur 2), istället för att den normaliserades.



**Figur 2.** Oxytocininfusion förlångsammade magsäckstömningen jämfört med koksaltlösning (Wilcoxon's test;  $p=0.034$ ).

Avhandlingens resultat sammantagna med andra studiers resultat om oxytocins effekt i GI-kanalen tyder på att oxytocin är viktigare för den sensoriska funktionen än för den motoriska funktionen. Oxytocin ger mindre mättnadskänsla hos friska försökspersoner vid mättnadstest, och mindre buksmärta och nedstämdhet hos patienter med IBS. Däremot påverkar oxytocin inte förstoppning, magsäckstömningshastighet eller symtom hos patienter med funktionell dyspepsi.

### Framtida användningsområden för oxytocin

Idag används oxytocin som läkemedel inom gynekologin samt obstetrik. Framtida möjliga användningsområden för oxytocin är autism, ångest, depression, kroniska smärtor och IBS. För närvarande finns det många patent och det görs försök att få fram en syntetisk oxytocinanalogue. Syftet är att lyckas framställa en långtidsverkande tablett med förhoppning om att minska symtom hos dessa breda patientgrupper.

Med denna avhandling i åtanke är det viktigt att identifiera patienter med rätt GI-sjukdom för eventuell behandling med oxytocin. Därför behövs mer och större studier om dessa stora och komplexa sjukdomsgrupper innan oxytocin kan börja användas inom detta fält. Viktigast av allt är att man innan eventuella behandlingsförsök hos patienter med IBS bara väljer de som har normal GI-motilitet. Patienter med gastropares bör inte ges oxytocin då detta förlångsamar deras magsäckstömning.

## Hepatic and Portal Vein Thrombosis – studies on epidemiology and risk factors



**Respondent: Rupesh Rajani**, Gastrocentrum Medicin, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm  
**Huvudhandledare:** Docent Sven Almer, Institutionen för klinisk och experimentell medicin, Linköpings universitet samt EM-kliniken, Universitetssjukhuset, Linköping.  
**Opponent:** Professor Dominique-Charles Valla, Service d'Hépatologie, Université Denis Diderot-Paris 7, Inserm U773, Hôpital Beaujon (AP-HP), Clichy, Frankrike.

### Bakgrund

Leverenstrombos, även kallat Budd-Chiaris syndrom (BCS) och portavenstrombos (PVT) har på senare år kommit att uppmärksammas i ökande utsträckning tack vare förbättrad bilddiagnostik och tilltagande kunskap om olika ärftliga och förvärvade koagulationsrubbnings. Myeloproliferativa sjukdomar (MPD) har förknip-

pats med tromboser nära levern men inte i andra organ. Såväl nationellt som internationellt har det funnits begränsad information om dessa ovanliga, men potentiellt livshotande tillstånd.

Våra studier syftade till att kartlägga förekomst, klinisk bild, bakomliggande riskfaktorer och långtidsprognos vid BCS och PVT i Sverige.

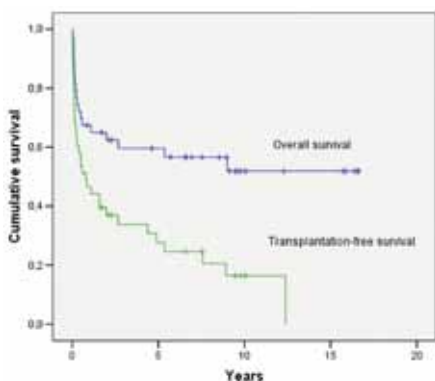
Patienterna identifierades genom sökning i sluten- och öppenvårdsregister på elva sjukhus, däribland alla universitetssjukhus inom ramen för Svensk Internmedicinsk Leverklubb (SILK).

### Delstudie I

I delstudie ett beskriver vi detaljerat 43 BCS patienter (medianålder 40 år) identifierade under åren 1986–2003. En femtedel av patienterna hade samtidig PVT. Den åldersstandardiserade incidensen och prevalensen beräknades till 0,8 per million per år respektive 1,4 per million invånare. MPD (38%), koagulopati (31%) och P-piller (30%) var de vanligaste riskfaktorerna (Tabell 1). Två eller fler riskfaktorer påträffades hos 44%. Hos 23% av patienterna kunde en bakomliggande riskfaktor inte hittas. En majoritet av patienterna (72%) hade behandlats med antikoagu-

lantia någon gång under uppföljningstiden. Transjugulär intrahepatisk portosystemisk shunt (TIPS), kirurgisk shunt operation och levertransplantation utfördes på 4, 6 respektive 18 patienter. Nitton patienter dog under studietiden. Den kumulativa överlevnaden vid 1, 5 och 10-år var 47%, 28% respektive 17% (Figur 1). Överlevnaden var sämre än den som rapporterats i en jämförbar undersökning genomförd på högspecialiserade utländska sjukhus.

**Figur 1.** Överlevnadsgrafer för 43 svenska patienter med Budd-Chiaris syndrom diagnostiserade år 1986-2003.



**Delstudie II**

I delstudie två fann vi 173 PVT patienter (medianålder 57 år) under åren 1995–2004. Incidensen och prevalensen var högre än vid BCS; cirka 0,7 per 100 000 invånare och år respektive 3,7 per 100 000 invånare och år. Två eller fler bakomliggande faktorer identifierades i nästan hälften av fallen. Den vanligaste bakomliggande riskfaktorn var levercirros, följt av trombofili och bukmalignitet (Tabell 1). Två tredjedelar av patienterna hade behandlats med antikoagulantia under studietiden. Trombolys, TIPS, kirurgisk shuntning och levertransplantation utfördes på 6, 3, 2 respektive 8 patienter. Endast en av 74 avled på grund av tarminfarkt till följd av PVT. Den totala 1- och 5-årsöverlevnaden var 69% respektive 54% (Figur 2). Utan underliggande cirros eller cancer var överlevnaden 92% respektive 76% (Figur 2).

**Delstudie III**

I de efterföljande studierna belyste vi faktorer av betydelse för uppkomsten av blodproppar. Sammanlagt togs blodprover på 110 patienter med BCS eller PVT utan samtidig malignitet diagnostiserade under åren 1988–2009. Resultaten jämfördes med kontrollgrupper.

Koagulationsfaktor VIII är ett prokoagulant protein som syntetiseras i lever och

**Tabell 1.** Riskfaktorer hos 43 svenska patienter med Budd-Chiaris syndrom (BCS) och 173 patienter med portavenstrombos (PVT).

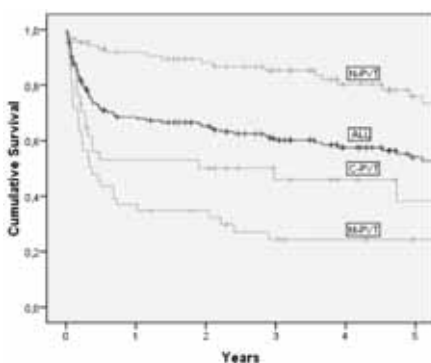
	BCS	PVT
▪ Liver disease	9%	40%
▪ Thrombophilic factor	31%	22%
▪ Intra-abdominal malignancy	7%	21%
▪ Previous thrombosis	14%	19%
▪ GI-inflammation	-	14%
▪ Hormone replacement therapy	14%	12%
▪ Septicaemia	7%	8%
▪ Myeloproliferative disorders	38%	11%
▪ Other blood disorders	8%	13%
▪ Abdominal surgery	2%	5%
▪ Oral contraceptives	30%	4%
▪ Pregnancy	-	4%
▪ Rheumatoid disorder	10%	5%

**Tabell 2.** Faktor VIII-nivåer i plasma vid portavenstrombos (PVT), Budd-Chiaris syndrom (BCS), Cirros utan trombos (Cirrhosis), djup ventrombos (DVT) och friska kontroller (Controls). Medelvärde (standard deviation).

	Factor VIII, kIE/L	P vs. controls	P vs. DVT	P vs. cirrhosis
PVT (all, n=83)	1.90 (0.67)	< 0.001	< 0.001	NS
PVT (without cirrhosis, n=62)	1.87 (0.67)	< 0.001	< 0.001	NS
PVT (with cirrhosis, n=21)	1.97 (0.68)	< 0.001	< 0.001	NS
BCS (n=19)	1.63 (0.63)	< 0.001	NS	<0.01
Cirrhosis (n=26)	2.22 (0.66)	< 0.001	< 0.001	-
DVT (n=95)	1.41 (0.44)	< 0.001	-	-
Controls (n=17)	1.04 (0.07)	-	-	-

P; P-values as per ANOVA. NS; not significant.

**Figur 2.** Överlevnadsgrafer för 173 svenska patienter med portavenstrombos diagnostiserade år 1995–2004.



ALL (n=173), varav:  
 N-PVT, portavenstrombos utan bakomliggande malignitet och cirros (n=89)  
 C-PVT, portavenstrombos och samtidig cirros (n=36)  
 M-PVT, portavenstrombos och samtidig malignitet med eller utan cirros (n=48)

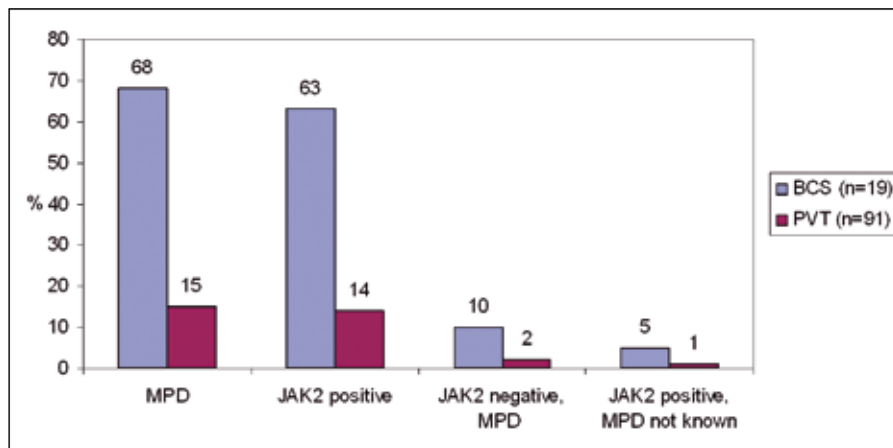
kärlendotel. Förhöjda nivåer anses vara en oberoende riskfaktor för djup ventrombos (DVT). I delstudie tre kunde vi rapportera

förhöjd faktor VIII aktivitet i plasma hos 21% av BCS och 54% av PVT-patienterna. Faktor VIII-nivåerna var tydligt förhöjda jämfört med hos friska individer samt med en grupp patienter med djup ventrombos (Tabell 2). De högsta värdena uppmättes hos patienter med cirros (Tabell 2). Av de patienter med BCS eller PVT där man tidigare inte kunnat identifiera en bakomliggande riskfaktor förelåg förhöjd faktor VIII hos 50% respektive 85%.

**Delstudie IV**

I delstudie fyra undersökte vi nya markörer för MPD och kunde visa att JAK2V617F-mutationen förekom i hög omfattning hos svenska BCS- (63%) och PVT-patienter (14%) (Figur 3). Vidare undersökte vi andelen med så kallad JAK2 46/1 haplotyp, en nedärvd genvariant som nyligen rapporterats vara associerad med att man förvärvat JAK2V617F-mutationen och dels till fall med JAK2V617F negative MPD. Vi fann att

**Figur 3.** Andel patienter med myeloproliferativ sjukdom (MPD) och JAK2V617F-mutation (JAK2) vid Budd-Chiaris syndrom (BCS) och portavenstrombos (PVT).



53% av BCS- och 36% av PVT-patienterna bar på JAK2 46/1 haplotypen jämfört med 27% i bakgrundspopulationen (p=0.02).

**Konklusion**

Sammanfattningsvis har vi för första gången kunnat ta fram tillförlitliga incidens och prevalens data för dessa ovanliga tillstånd i en västerländsk population. Nyinsjuknandet för BCS var cirka 1 per miljon invånare och år och för PVT 1 per 100 000 invånare och år. Långtidsprognosen för BCS var dålig, framförallt utan levertransplantation. Möjligen kan avsaknaden av ett nationellt center för utredning och behandling av BCS

ha påverkat utfallet. För PVT var prognosen god om man inte samtidigt hade levercirros eller malignitet.

Två eller flera samtidiga riskfaktorer är inte ovanligt. Faktor VIII-nivåerna var bestående förhöjda vid BCS och PVT. Prospektiva studier behövs för att undersöka om denna analys kan vara av värde för att förutspå trombosuppkomst hos leversjuka patienter som inte haft trombos och för att följa behandlingseffekter. Förekomsten av JAK2V617F-mutation i en svensk kohort var så hög som 63% vid BCS och 14% vid PVT utan bakomliggande cancer. Analysen kan vara till hjälp att hitta atypiska

och tidiga fall av MPD samt vara ett stöd för beslut om utökad utredning och tidig behandling. Den bör rutinmässigt ingå i utredningen av dessa ovanliga patienter.

**Rupesh Rajani**  
 Gastrocentrum Medicin  
 Karolinska Universitetssjukhuset  
 171 76 Stockholm  
 rupesh.rajani@karolinska.se

**Delarbeten:**

- I. Rajani R, Melin T, Björnsson E, Broomé U, Sangfelt P, Danielsson A, Gustavsson A, Grip O, Svensson H, Löf L, Wallerstedt S, Almer SH. Budd-Chiari syndrome in Sweden: epidemiology, clinical characteristics and survival - an 18-year experience. *Liver Int.* 2009 Feb;29(2):253-9.
- II. Rajani R, Björnsson E, Bergquist A, Danielsson A, Gustavsson A, Grip O, Melin T, Sangfelt P, Wallerstedt S, Almer S. The epidemiology and clinical features of portal vein thrombosis: a multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010 Nov;32(9):1154-62.
- III. Rajani R, Jennersjö C, Bergquist A, Melin T, Friis-Liby I, Kapraali M, Lindahl TL, Kechagias S, Almer S. Increased Factor VIII Activity in Portal Vein Thrombosis and Budd-Chiari Syndrome. Submitted for publication.
- IV. Rajani R, Haglund S, Bergquist A, Melin T, Friis-Liby I, Verbaan H, Kapraali M, Lindahl TL, Almer S. High prevalence of the germline JAK2 46/1 haplotype and V617F-mutation in Swedish patients with Budd-Chiari syndrome and Portal Vein Thrombosis. Submitted for publication.