

Pipsariina Matero

PRIMAARI SKLEROSOIVA KOLANGIITTI VARSINAIS-SUOMEN SAIRAANHOITOPUIRISSÄ

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Syyslukukausi 2022

Pipsariina Matero

PRIMAARI SKLEROSOIVA KOLANGIITTI VARSINAIS-SUOMEN SAIRAANHOITOPUIRISSÄ

Gastroenterologian vastuualue

Vastuuhenkilö: Kimmo Salminen

Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

TURUN YLIOPISTO

Lääketieteellinen tiedekunta

MATERO, PIPSARIINA: Primaari sklerosoiva kolangiitti Varsinais-Suomen Sairaanhoidopiirissä

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 29 s, 0 liites.

Sisätautioppi

Syyskuu 2022

---

Tutkimuksessa selvitettiin Varsinais-Suomen sairaanhoidopiirin primaaria sklerosoivaa kolangiittia sairastavien potilaiden lukumäärää, ikä- ja sukupuolijakaumaa, sekä tulehduksellisten suolistosairauksien esiintyvyyttä vuosina 2010–2020. Lisäksi selvitettiin taudinkulkua sekä taudin komplikaatioiden kuten maksansiirtojen ja maligniteettien esiintyvyyttä potilasaineistossa.

Tutkimuksen potilasaineisto kerättiin Uranus-potilastietojärjestelmästä hakutermeillä PSC, sklerosoiva kolangiitti, sklerosoiva sappitulehdus ja cholangitis sclerosans ja ICD-10-koodilla K83.0 (muut sappitiesairaudet). Tutkimukseen rajautui haetun potilasaineiston läpikäynnin jälkeen 89 potilaan joukko, joilta kerättiin perustiedot, tiedot primaarista sklerosoivasta kolangiitista sekä mahdollisesta tulehduksellisesta suolistosairaudesta. Tilastolliset analyysit suoritettiin SAS-järjestelmän Windows-versiota 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)

Tutkimuksessa primaarin sklerosoivan kolangiitin esiintyvyys Varsinais-Suomen sairaanhoidopiirissä oli yhtenevä muun Suomen esiintyvyyden kanssa, joskin muun suomen esiintyvyyden alarajoilla. Naispotilaiden osuus sukupuolijakaumassa oli hieman suurempi muuhun aineistoon verrattuna. Miehillä tauti diagnosoitiin keskimäärin nuorempana, ja diagnoosivaiheessa tauti esiintyi sappitiepuustossa laajalaisemmin kuin naisilla. Aineiston potilailla 76 %:lla oli jokin tulehduksellinen suolistosairaus. Enemmistöllä potilaista esiintyvän haavaisen paksusuolitulehduksen osuus potilasaineistossa oli keskimääräistä pienempi, kun taas välimuotoisen koliitin osuus oli verrokkiaineistoa suurempi. Tutkimuksen päätapahtumista yleisin oli maksansiirto, johon joutui 12 potilasta. Perussairauteen liittyvä kuolleisuus oli tutkimuksessa 2,2 % ja kuolinsyy kuolemissa oli kolangiokarsinoma.

Avainsanat: primaari sklerosoiva kolangiitti, tulehdukselliset suolistosairaudet, autoimmuunisairaus

## SISÄLLYS

<b>1. JOHDANTO</b>	3
<b>2. KIRJALLISUUSKATSAUS</b>	4
2.1 Patogeneesi	4
2.2 Tulehdukselliset suolistosairaudet	6
2.3 Diagnostiikka	7
2.4 Potilaiden seuranta	10
2.5 Hoito ja ennuste	12
<b>3. TUTKIMUKSEN TARKOITUS</b>	15
<b>4. AINEISTO JA MENETELMÄT</b>	15
<b>5. TULOKSET</b>	17
5.1 Potilasaineisto	17
5.2 IBD:n esiintyvyys	18
5.3 Laboratoritutkimukset	20
5.4 Kuvantamistutkimukset	21
5.5 Päätetapahtumat	23
<b>6. Johtopäätökset</b>	26
<b>7. LÄHTEET</b>	29

## Käytetyt termit

PSC, primary sclerosing cholangitis, primaari sklerosoiva kolangiitti

IBD, inflammatory bowel disease, tulehduksellinen suolistosairaus

HLA, Human leucocyte antigen,

AIH, autoimmune hepatitis, autoimmuunihepatiitti

LPS, lipopolysakkaridi

IAC, Immunoglobulin IgG4 associated autoimmune cholangitis, immunoglobuliini IgG4-assosioituva autoimmuunikolangiitti

MRCP, magnetic resonance cholangiopancreatography

ERCP, endoscopic retrographic colangiopancretiography, endoskooppinen retrografinen kolangiopankretikografia

UDCA, ursodeoxycholic acid, ursodeoksikoolihappo

## 1. Johdanto

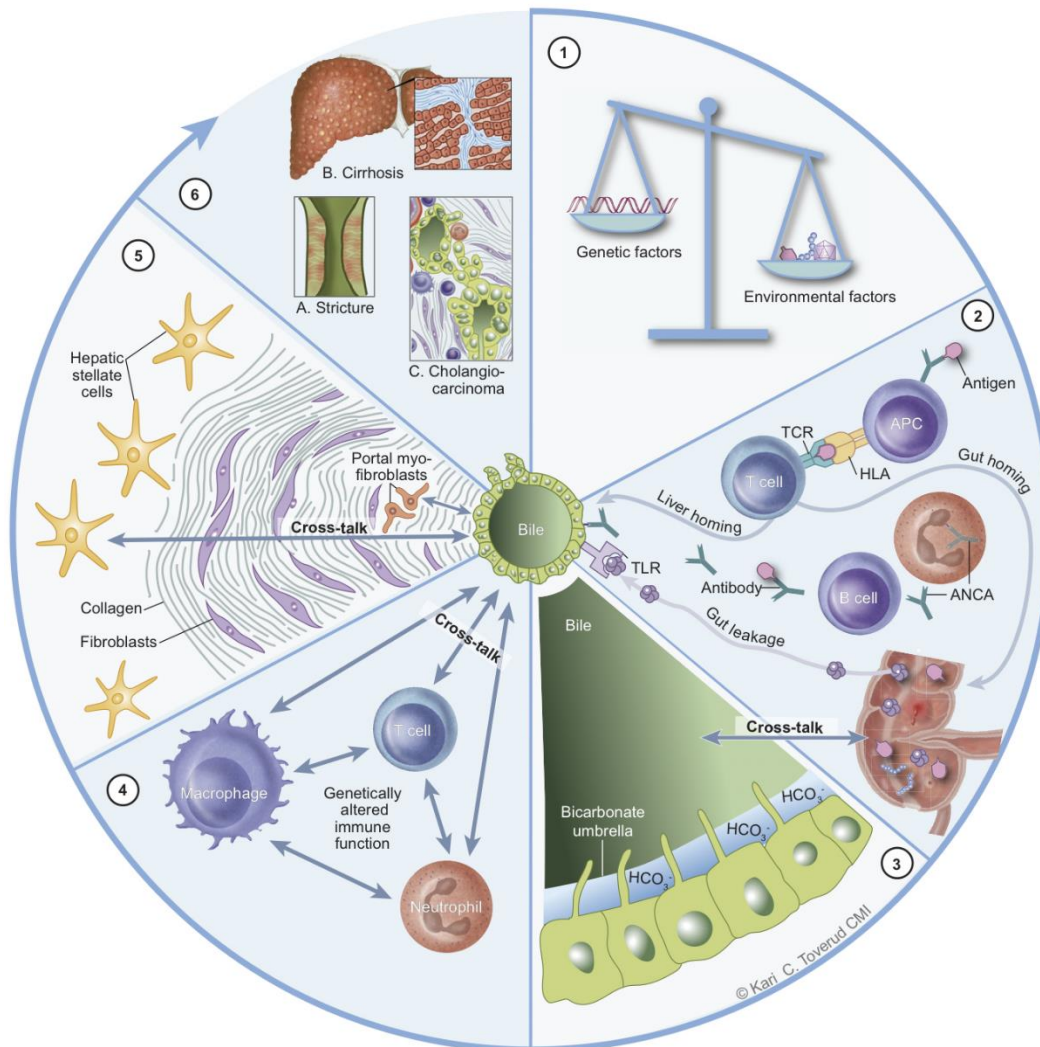
Primaari sklerosoiva kolangiitti (PSC) on krooninen, etiologialtaan tuntematon sappiteitä vaurioittava ja ahtauttava sairaus. PSC vaurioittaa sekä maksan sisäisiä, että ulkoisia sappiteitä, ja johtaa vähitellen maksasolujen vaurioon ja maksakirroosiin (1). Jopa 80%:lla tautia sairastavista potilaista on taustalla tulehduksellinen suolistosairaus (IBD) (2). Lisäksi PSC:hen liittyy merkittävästi lisääntynyt maligniteettien kuten kolangiokarsinooman sekä paksusuolisyövän riski, minkä vuoksi potilaita täytyy seurata jatkuvasti.

PSC on selkeästi yleisempi Suomessa, muissa Pohjoismaissa sekä Pohjois-Amerikassa. Suomessa taudin insidenssiksi on arvioitu 1,29/100000–1,36/100 000 ja prevalenssiksi 16-32/100 000 (1). Insidenssi on muualla maailmalla 0/100 000-1,3/100 000 henkilöä kohti vuodessa, ja prevalenssi 0/100 000-16,2/100 000 henkilöä kohti (3). Tauti on kuitenkin alidiagnosoitu ja esiintyvyyden uskotaan olevan todellisuudessa suurempi. Vaikka PSC luokitellaankin harvinaiseksi taudiksi, sen ilmaantuvuus on nousussa tuntemattomien ympäristötekijöiden vuoksi.

Tutkimuksen tarkoituksena on selvittää Varsinais-Suomen sairaanhoitopiirin PSC potilaiden kokonaismäärää, taudinkuvaa, riskitekijöitä ja hoidon sekä seurantojen vaikuttavuutta taudin ennusteeseen. Tutkimuksessa kerätystä aineistosta sekä aineiston pohjalta tehdyistä analyyseistä voi olla apua kliinisessä työssä ja alueen PSC potilaiden hoidon ennakkoinnissa sekä suunnittelussa.

## 2.KIRJALLISUUSKATSAUS

### 2.1 Patogeneesi



Kuva 1: Primaarin sklerosoivan kolangiitin patogeneesi ja siihen vaikuttavat tekijät. Karlsten TH, Folseraas T, Thorburn D, Vesterhus M. Primary sclerosing cholangitis - a comprehensive review. JHepatol. 2017;67(6):1298–323.

PSC:n patogeneesi vielä toistaiseksi epäselvä, mutta taudin ajatellaan olevan monitekijäinen autoimmuunipohjainen sairaus, jossa immuunipuolustus aktivoituu virheellisesti tuottamaan autovasta-aineita potilaan omia soluja ja kudoksia vastaan. PSC:ssä immuunijärjestelmän kohteena ovat maksan sisäiset sappitiet sekä ulkoiset suuret sappitiet (ductus choledochus ja ductus hepaticus communis). Taudin patogeneesiin on osoitettu voimakas HLA (human leucocyte antigen) -geeniyhteys. Useat HLA-alleelit, kuten MICA\*008, DRB1\* 0301, DRB1\*1301 tai DRB1\*1501, ovat osoittautuneet altistaviksi tekijöiksi. Vahvimaksi taudille altistavaksi yhteydeksi todettiin HLA-B-kromosomi 6p21 (rs3099844 ja rs2844559) (14). Lisäksi tutkimuksissa on löydetty yli 23 muuta geeniä, joiden osuus taudin synnyssä on kuitenkin heikompi kuin HLA-alleelien. (2)

Ei-HLA-assosioituvat geenit ovat usein yhteydessä muihin autoimmuunisairauksiin, ja PSC-potilailla esiintyykin tervettä väestöä enemmän autoimmuunisairauksia. Esimerkiksi autoimmuunihepatiittia (AIH) esiintyy 10–30 %:lla PSC potilaista (1). Tutkimuksissa on arvioitu geneettisten tekijöiden vaikutuksen PSC:n patogeneesiin olevan noin 10 %. Sisarusten riski sairastua tautiin on suurimmassa osassa tutkimuksista 9–39 kertainen, mutta jotkut tutkimukset kuvaavat riskin jopa 100-kertaiseksi. (3,14)

Geneettisiä tekijöitä merkittävämmät PSC:n patogeneesissä ovat kuitenkin ympäristötekijät, joiden arvellaan selittävän jopa 50 % taudin patogeneesistä. Niin kutsuttu suoli-maksa-akseli eli suoliston ja maksan yhteys portaalikierron välityksellä uskotaan olevan taudin syntyyn voimakkaasti vaikuttava tekijä. Hypoteesiin liittyy vahvasti immuunipuolustuksen toiminnan häiriö sekä normaalista poikkeava T-lymfosyyttien kotouttaminen, jossa tulehtuneessa suolessa aktivoituneet T-lymfosyytit reagoivat samankaltaisiin adheesiomolekyyleihin sappiteissä synnyttäen näissä kroonisen tulehduksen (1,2).

Geneettisesti alttiilla henkilöillä suolessa lähtöisin oleva endotoksiinivuoto johtaa Kupfferin solujen aktivaatioon ja tulehdusreaktioon sappiteissä. Hypoteesin mukaan tulehtuneen suolen

mikrobit sekä niiden aineenvaihduntatuotteet kuten lipopolysakkaridit (LPS) päätyvät porttilaskimoverenkierron kautta maksaan aiheuttaen sappiteiden tulehduksen, fibroosin kehittymisen ja ahtautumisen (2,4). Tutkimuksissa onkin osoitettu, että PSC:hen liittyvät korkeat lipopolysakkariditasot lisäävät suoraan maksansiirron todennäköisyyttä ja huonontavat taudin ennustetta. Myös IBD:n synty voi selittyä maksa-suoli-akselin toiminnalla. Teorian mukaan sappihapot ja sekundaariset sappihapot muokkaavat myös suoliston mikrobistoa toimien näin linkkinä PSC:n ja IBD:n välillä. (4) Myös muitten ympäristötekijöiden kuten hygieniatason, ruokavalion, lääkitysten ja potilaan mielentilan on nähty vaikuttavan taudin syntyyn (5).

## 2.2 Tulehdukselliset suolistosairaudet

PSC potilaista jopa 70–80 %:lla on lisäksi myös tulehduksellinen suolistosairaus (IBD), joko haavainen paksusuolitulehdus (colitis ulcerosa, UC), Crohnin tauti tai välimuotoinen koliitti. Välimuotoisen koliitin taudinkuva sisältää piirteitä kummastakin edellä mainitusta, eikä voida tarkalleen määrittää onko kyse UC:stä vai Crohnin taudista. Haavainen paksusuolentulehdus on selkeästi yleisin tulehduksellinen suolistosairaus PSC-potilailla (87 %).

Tutkimuksissa on saatu näyttöä myös PSC:n esiintyvyydestä IBD:tä sairastavassa väestössä. Satunnaisesti IBD potilaille tehdyissä sappiteiden magneettitutkimuksissa ekstrahepaattinen PSC diagnosoitiin 8 %:lla IBD- potilaista (6). Tutkimuksissa on myös osoitettu, että potilaiden, joilla on tulehduksellisen suolistosairauden lisäksi PSC, genotyyppi eroaa niistä, joilla on todettu pelkästään tulehduksellinen suolistosairaus (2,4). Tätä havaintoa tukee myös geenitutkimus, jonka mukaan 150

geenistä, joiden on katsottu lisäävän IBD:n riskiä, ainoastaan 10 näyttäisi liittyvän lisääntyneeseen riskiin sairastua PSC:hen.

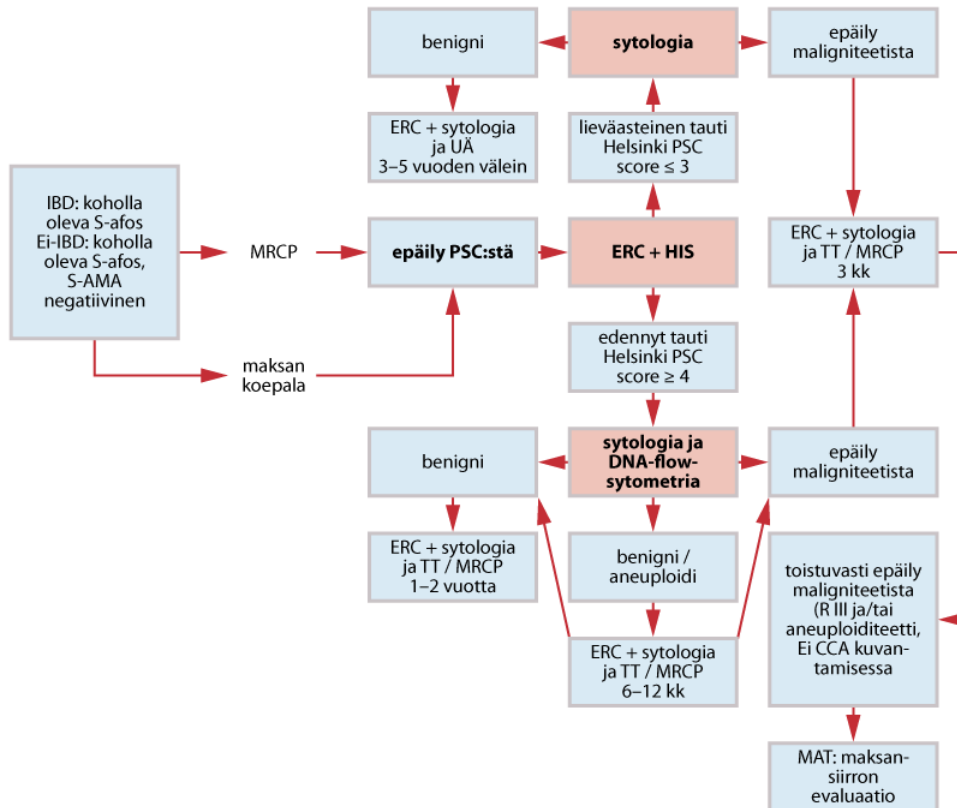
PSC-potilaiden haavainen paksusuolentulehdus on tyypillisesti taudinkuvaltaan lievä, jopa oireeton limakalvotulehdus, joka vaurioittaa tavallisesti koko suolta (pankoliitti). Tavanomaisesta kroonisesta colitis ulcerosasta eroten tauti on tyypillisesti vaikeampi oikeanpuoleisessa paksusuolella eikä laskevassa paksusuolella tai peräsuolella. Lisäksi PSC:hen liittyvän ulseratiiviseen koliitin taudinkuvaan kuuluu myös tavanomaiselle haavaiselle paksusuolentulehdukselle epätyypillinen ileumin tulehdus eli backwash- ileiitti. (1, 2, 6). PSC-IBD potilaalla voidaan vaikeassa taudinkuvassa päätyä proktokolektomiaan (paksu- ja peräsuolen poistoleikkaus) tai pankolektomiaan (paksu- ja peräsuolen poistoleikkaus ja avanteen teko hyödyntäen ohutsuolen loppuosaa), joilla ei kuitenkaan tutkimuksissa ole osoitettu merkitystä PSC:n etemisen kannalta.

### 2.3 Diagnostiikka

PSC potilaat ovat sairastuessaan keskimäärin 25–40-vuotiaita ja 60–70 % sairastuneista on miehiä (3,6). Lapsilla vastaava keskimääräinen diagnoosi-ikä on 12 (1). Vaikka valtaosa PSC potilaista on miehiä, uusimpien tutkimuksien mukaan 60 % viime vuosina diagnosoiduista on naisia, joten tauti näyttää lisääntyvän naisten keskuudessa (2).

PSC:n diagnostiikka perustuu yleensä satunnaislöydöksiä terveiltä tai seurannassa olevien IBD-potilaiden poikkeaviin maksan toimintaa kuvaaviin laboratorioarvoihin. Toistuvasti koholla oleva AFOS-arvo on syy epäillä PSC:tä tulehduksellista suolistosairautta sairastavalla potilailla. Kuitenkin

myös potilailla, joilla ei ole todettu IBD:tä, PSC:n mahdollisuus tulee ottaa huomioon. (1) AFOS-arvo, voi PSC:ssä nousta 3–5 kertaiseksi viitearvoon nähden. Kuitenkin noin 6% potilaista AFOS-arvo on normaalien viiterajojen rajoissa (7). AFOS-arvoa käytetään hyväksi diagnostiikan lisäksi myös potilaiden lääkehoidon seurannassa.



Kuva 2: Primaarin sklerosoivan kolangiitin diagnostiikka. [www.oppiporrtti.fi/xmedia/ghi/82\\_10.png](http://www.oppiporrtti.fi/xmedia/ghi/82_10.png)

PSC potilaista 30–80 % todetaan verikokeissa neutrofilisia sytoplasma-vasta-aineita eli ANCA-vasta-aineita, joita voidaan yhdessä kohonneen AFOS-arvon kanssa käyttää taudin seulontaan. Toisinkuin useiden muiden autoimmuunitautien diagnostiikassa, ANCA-vasta-ainetaso ei kuitenkaan korreloi PSC:n vaikeusasteen tai huonon ennusteen kanssa. (7)

Kuvantamistutkimuksista ensisijainen vaihtoehto PSC:n diagnostiikassa on sappiteiden magneettikolangiografia (MRCP). MRCP-tuloksen jäädessä epäselväksi tai riittämättömäksi voidaan harkita endoskooppista retrograafista kolangiografiaa (ERCP). MRCP:n on vähemmän invasiivinen, kustannustehokkaampi ja potilasystävällisempi kuvantamismenetelmä, mutta sen herkkyys on ERCP:tä heikompi (2). ERCP-tutkimuksessa otettavissa harjasolunäytteissä pystytään lisäksi poissulkemaan maligniteetteja sekä seuraamaan potilaan sappiteiden mahdollisen dysplasian etenemistä. Potilaalta voidaan tarvittaessa diagnoosin varmistamiseksi ottaa myös maksabiopsia.

Primaarista sklerosoivasta kolangiitista tunnetaan laajuudeltaan ja kliiniseltä kovaltaan erilaisia alatyyppejä, joista sekä intrahepaattisia että ekstrahepaattisia sappiteitä vaurioittava tyyppi on merkittävästi yleisin (90 %). Jos potilaalla on diagnosoitu IBD ja hänellä epäillään olevan PSC, mutta sekä ERCP että MRCP- tutkimukset ovat normaalit, kyseessä voi kuitenkin olla ainoastaan pieniä maksan sisäisiä sappiteitä vaurioittava tauti. Tässä tapauksessa histologisesti maksabiopsiassa voi kuitenkin olla nähtävissä muutoksia sappiteissä, ja maksabiopsiaa voidaan käyttää apuna diagnostiikassa. Pieniä intrahepaattisia sappiteitä affisioiva tauti on selvästi harvinaisempi ja todetaan noin 5 % kaikista PSC potilaista. On kuitenkin epäselvää, onko ainoastaan pieniä sappiteitä affisioiva tautimuoto vain varhaisessa vaiheessa todettu klassinen PSC vai kokonaan oma, etiologialtaan eroava alatyyppejä (1, 2).

Maksabiopsia voidaan ottaa potilaalta diagnoosin varmistamiseksi myös epäiltäessä niin sanottua overlap-varianttia PSC:tä, joka sisältää piirteitä sekä PSC:stä, että autoimmunihepatiitista (AIH). Overlap-variantti, jossa on piirteitä myös AIH:sta diagnosoidaan keskimäärin 35 % lapsipotilaista ja 5 % aikuisista. (3)

Nopeasti etenevän ja ennusteeltaan vaikeamman IgG4-välitteisen autoimmunihepatiitin (IAC) poissulkemiseksi potilaalta on joko diagnosivaiheessa tai ainakin kerran myöhemmin hyvä määrittää plasman IgG4-taso, joka on koholla keskimäärin 10 % potilaista (2, 9). IgG4- pitoisuus on tärkeää määrittää, koska IAC hoito ja seuranta eroavat oleellisesti PSC:n hoidosta (14).

Kliinisesti potilaat ovat usein taudin toteamis- ja alkuvaiheessa täysin oireettomia. Oireettomilla potilailla ennuste on tutkimusten mukaan parempi, mutta myös näillä potilailla ilmenee usein oireita taudin edetessä (2). Yleisimpiä oireita, joita potilailla voi esiintyä ovat maksan (44 % potilaista) ja pernan suureneminen (39 % potilaista), ylävatsakipu, (20 % potilaista) kutina (10 % potilaista), ikterus (6 % potilaista) sekä huimaus (6 % potilaista) (3). PSC:n aiheuttaman maksavaurion edetessä potilailla esiintyy usein myös kuumeisia sappitietulehduksia sekä hyytymistekijöiden ja albumiinin vajauksesta johtuvia oireita kuten turvotusta. Kliiniset oireet eivät kuitenkaan yksinään ole riittävä työkalu PSC:n diagnostiikassa vaan diagnoosi on aina varmistettava radiologisen menetelmin.

(4)

## 2.4 Potilaiden seuranta

PSC nostaa merkittävästi potilaan riskiä sairastua maligniteetteihin kuten sappiteiden syöpään eli kolangiokarsinomaan, hepatosellulaariseen karsinomaan, haimasyöpään sekä sappirakon karsinomaan, jonka vuoksi potilaiden säännöllinen ja laadukas seuranta on tärkeä osa hoitoprosessia. Suomalaisen kohorttitutkimuksen mukaan PSC potilaan riski maligniteetin kehittymiselle oli kolminkertainen verrattuna muuhun populaatioon (SIR 3.4, 95 % CI 2.6–4.3) (7). Säännöllisesti toteutetuilla sappiteiden kuvauksilla (MRCP) on onnistettu parantamaan yleisimmän PSC:n komplikaationa ilmaantuvan maligniteetin, kolangiokarsinoman, ennustetta. Potilaiden elinikäinen riski sairastua kolangiokarsinoman on jopa 20 %. Riski muuhun populaatioon verrattuna on PSC potilailla 200-kertainen (SIR 235; 95 % CI 143–362) (7).

Kolangiokarsinoma on alussa usein vähäoireinen ja myös myöhemmin oireet ovat usein hyvänlaatuisen etenevän PSC:n kaltaiset, joten potilaiden seuranta kuvantamistutkimuksilla on tarpeen

erotusdiagnostiikan kannalta. ERCP-tutkimuksessa ja maksabiopsiassa kerätyt histologiset näytteet ovat tärkeitä PSC potilaan dysplasiaseurassa. Yleensä 1–5 vuoden välein toteutettavan ERCP-tutkimuksen perusteella voidaan potilaalle muodostaa niin kutsuttu Helsinki-Score, joka on muodostettu maailmanlaajuisesti käytössä olevasta Amsterdam-PSC-Scoresta. Helsinki-Scoren maksimipistemäärä on 16 pistettä ja se muodostuvat sisäisten ja ulkoisten sappiteiden tilasta. Pistemäärä kasvaa sappiteiden kaventumien edetessä. ERCP-tutkimuksen yhteydessä strikturoituneita sappiteitä voidaan myös laajentaa, ja estää näin sappistaasin ja dysplasian kehittymistä sappiteihin. (1) Histologian lisäksi PSC-potilaiden seurantaan käytetään myös epäspesifiä kasvainmerkkiaineita (S-CA19-9, S-CEA), jotka kohoavat useiden eri maligniteettien kuten sappiteiden, maksan, haiman ja gastrointestinaalisten syöpien yhteydessä.

Muita primaarin sklerosoivan kolangiitin seurannassa käytettäviä laboratoriotutkimuksia ovat maksan transaminaasiarvot (ASAT, ALAT), seerumin prealbumiini, INR-taso sekä AFOS-arvo. AFOS-arvon pienemisen lääkehoidon aikana on osoitettu olevan yhteydessä taudin parempaan ennusteeseen (1). Maksa-arvot eivät kuitenkaan suoraan korreloi taudin etenemisen kanssa, ja viiterajoissa olevista laboratoriotutkimuksista huolimatta sappitiemuutokset voivat edetä. PSC-IBD potilaitten suolen tulehdusaktiiviteettia seurataan lisäksi ulosteen kalprotektiinin (F-Calpro) avulla. PSC nostaa kolorektaalikarsinoman riskiä IBD potilailla viisinkertaiseksi verrattuna potilaisiin, joilla on pelkkä IBD. Kasvaneen syöpäriskin vuoksi varsinkin PSC-IBD potilaiden seuranta kolonoskopioiden avulla on tärkeää (2, 4).

PSC:n etenemiseen voidaan käyttää myös prognostista mallia, Mayo-risk-scorea ( $0,03 \times \text{ikä (v)} + 0,54 \times \log_e(\text{S-bilirubiini [mg/dl]}) - 0,84 \times \text{S-albumiini (g/dl)} + 0,54 \times \log_e(\text{ALAT U/l}) + 1,24 \times \text{suonikohjuvuoto (kyllä = 1, ei = 0)}$ ), joka ottaa huomioon potilaan iän, bilirubiini ja albumiinitasot ja mahdolliset suonikohjut. Mayo-risk-score ei ota huomioon dysplasian tai kolangiokarsinoman kehittymistä, jotka vaikuttavat oleellisesti taudin ennusteeseen.

PSC altistaa potilaita myös metabolisille sairauksille kuten osteoporoosille, jossa luun tiheys on pienentynyt varsinkin potilailla, joilla on IBD:n vuoksi käytössä suun kautta otettava säännöllinen glukokortikoidilääkitys. Tämän vuoksi PSC-potilaille suositellaan säännöllisiä luuntiheysmittauksia ja D-vitamiini- ja kalsiumlisää. (2)

## 2.5 Hoito ja ennuste

PSC:hen ei toistaiseksi ole olemassa parantavaa hoitoa, mutta taudin etenemistä voidaan hidastaa, ja maligniteettien syntyä ehkäistä lääkkeellisellä hoidolla. Pitkälle edenneeseen PSC:hen ainoa tehokas hoito on kuitenkin maksansiirto. Potilaiden hoitovaste ja ennuste eroavat toisistaan huomattavasti, jonka vuoksi taudinkulkua on vaikea ennustaa. Tutkimusten mukaan sairaus etenee nopeammin miehillä, iäkkäillä sekä potilailla, joilla on todettu PSC:n lisäksi haavainen paksusuolentulehdus (1). Naisilla ja potilailla, jolla on todettu Crohnin tauti, PSC etenee yleensä hitaammin ja on keskimäärin lievöoireisimpi. (8,9).

Monet tutkimukset osoittavat immunomodulaattori- ja immunosuppressorilääkityksistä olevan apua PSC:n oireiden lievittämisessä ja komplikaatioiden estossa. Lääkityksen avulla potilaiden AFOS-arvoa on saatu laskettua pitkäaikaisesti, mikä on vähentänyt potilaiden kuolleisuutta ja tarvetta maksansiirtoihin. (9)

Suomessa PSC:n standardihoito on keskisuuriannoksinen hydrofiilinen sekundaarinen sappihappo ursodeoksikoolihappo (UDCA), jonka annostus on yleensä 15–20 mg/kg/vrk (1). UDCA:n vaikutusmekanismi ei ole täysin tiedossa, mutta sen uskotaan suojaavan kolangiosyyttejä vähentämällä

sappinesteen toksisuutta ja lisäämällä sen erityistä maksasta sekä vaikuttavan suoraan hankitun immuunipuolustuksen toimintaan (13).

UDCA-lääkitys paransi merkittävästi potilaiden AFOS-, ASAT-, bilirubiini- ja GT-pitoisuuksia sekä vähensi kolorektaalineoplasioiden muodostumista potilailla, joilla oli PSC:n lisäksi myös IBD (1, 4). UDCA-lääkitys ei kuitenkaan hidasta taudin etenemistä tai ehkäise kolangiokarsinooman kehittymistä (15,16). Tutkimuksissa on kokeiltu myös eri päiväannoksia (10–30 mg/kg/vrk), mutta annoksen kasvattamisen ei ole havaittu lisäävän hoitovastetta, päinvastoin suuren päiväannoksen (28-30mg/kg/vrk) on katsottu kasvattavan riskejä moniin epäsuotuisiin lopputuloksiin kuten maligniteetin ilmaantumiseen (10).

Keskimääräinen aika potilaan PSC diagnoosista maksansiirtoon tai kuolemaan vaihtelee tutkimuksesta riippuen 20–25 vuoden välillä (4). Vaikka maksansiirtojen määrä on vähäisempi kuin muualla maailmassa säännöllisen seurannan ja lieväoireisen taudinkuvan vuoksi, PSC on yleisin maksansiirtojen syy Suomessa (7). Arviolta 40 % potilaista tarvitsee elinaikanaan maksansiirron ja nuoret PSC potilaat joutuvat vanhempia todennäköisimmin turvautumaan siirteeseen taudin edetessä (3, 7). Maksansiirtojen ongelmina ovat hylkimisreaktiot sekä taudin uusiminen siirtomaksassa. Arviolta 20–25%:lla potilaista PSC uusiutui 5-10 vuoden kuluttua maksansiirrosta ja tämän vuoksi monille potilaille joudutaankin elämän aikana tekemään useampia maksansiirtoja (11). Taudin uusiutuminen siirteessä oli tutkimuksissa todennäköisempää potilaalla, jolla oli PSC:n lisäksi todettu IBD. (4)

Maksansiirron indikaationa on pitkälle edennyt sairaus ja siihen viittaavat kuvantamislöydökset (ERCP), toistuvasti harjasolunäytteissä esiintyvä papa-luokka 3, laboratoriolöydökset (CA 19-9- pitoisuuden nousu) tai PSC:hen liittyvien kliinisten oireiden vaikeutuminen sekä niiden vaikutus potilaan elämänlaatuun. Jo kehittynyt kolangiokarsinooma on kuitenkin huonon ennusteensa vuoksi Suomessa kontraindikaatio maksansiirrolle. (1)

PSC:n hoitomuotona voidaan käyttää myös ulosteen siirtoa, joka normalisoi suoliston bakteeriflooraa. Viime aikoina on tehty myös tutkimuksia koskien PSC-IBD potilaiden suoliston limakalvon ja ulosteen bakteerikantaa. Tutkimuksissa selvisi, että PSC potilaiden bakteerikanta erosi selkeästi terveestä verrokkiryhmästä sekä pelkkää IBD:tä sairastavista. PSC ja PSC-IBD potilailla bakteerikanta oli terveisiin ja IBD potilaisiin verrattuna yksipuolisempi, ja sisälsi yliedustettuina enemmän tiettyjä suolistobakteerilajikkeita (*veillonella*, *enterococcu*, *sterptococcus* ja *e.coli*) (6)

Overlap-PSC:n lääkehoitoon käytetään maailmalla autoimmuunihepatiitin hoitosuosituksen mukaista säännöllistä glukokortikoidilääkitystä, jonka toimivuudesta ei kuitenkaan ole tutkimustuloksiin perustuvaa näyttöä. Yleisesti glukokortikoidihoidosta näyttää olevan vähemmän hyötyä kuin klassisen AIH:n hoidossa, ja tämän sekä systeemisen glukokortikoidihoidon aiheuttamien haittojen kuten osteoporoosin vuoksi lääkityksen vaikuttavuutta ja hyödyllisyyttä tulee seurata hoidon aikana ja tarvittaessa lopettaa hyödyttömänä. (13) Suomessa overlap-PSC:n hoidossa UDCA:aan yhdistetään atsatiopriini, ja glukokortikoidihoitoa käytetään hoidossa lähinnä induktiona (1).

Taudin etenemisen lisäksi myös potilaiden oireita voidaan yrittää helpottaa lääkehoidolla, vaikka lopulta oireiden pahentuessa päädytäänkin yleensä lopulta maksansiirtoon. Erityisesti kutina, joka johtuu sappihappojen kertymisestä elimistöön, on hankala oire ja vaivaa potilasta erityisesti öisin. PSC:ssä myös potilaan histamiinitasot ovat merkittävästi normaalia korkeammat. Potilaiden kutinaoireiden hoitoon on kokeiltu useampia eri lääkkeitä kuten kolestyramiinia, ursodeoksikoolihappoa ja rifampisiinia sekä melatoniinia. (4)

PSC on hoidoista huolimatta etenevä sairaus ja pitkälle edenneeseen tautiin liittyy maksan vajaatoiminta, joka näkyy potilaan oireilun lisääntymisenä ja maksan transaminaasi- (ALAT, ASAT) ja glutamyyli-transpeptidaasiarvojen nousuna. PSC:tä sairastavan potilaan kuoleman riski on nelinkertainen verrattuna muuhun populaatioon ja yleisempiä kuolemaan johtavia tekijöitä PSC potilailla ovat maksan

vajaatoiminta sekä maligniteetit kuten kolangiokarsinooma (12,13). Seurannasta huolimatta kolangiokarsinooman ennuste on yhä huono tehottomien hoitomenetelmien ja aggressiivisen etenemisen vuoksi. Sytologian avulla potilaat, joilla havaitaan premaligneja dysplastisia muutoksia sappiteissä, voidaan kuitenkin ohjata ajoissa maksansiirtoon.

### 3. Tutkimuksen tarkoitus

Tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää Turun yliopistollisen keskussairaalan gastroenterologian poliklinikalla seurannassa olevien primaaria sklerosoivaa kolangiittia sairastavien potilaiden kokonaismäärää, sukupuoli- ja ikäjakaumaa sekä taudinkulkua. Tarkemmin haluttiin selvittää ja kerätä tietoa potilaiden sairauden ennusteesta, riskitekijöistä kuten tulehduksellisista suolistosairauksista, taudin jälkeen todetuista sairauksista ja maligniteeteista. Myös eri hoitomuotojen yleisyys ja toimivuus sekä taudin etenemisprosessin tutkiminen olivat keskeisessä osassa opinnäytetyötä.

### 4. Aineisto ja menetelmät

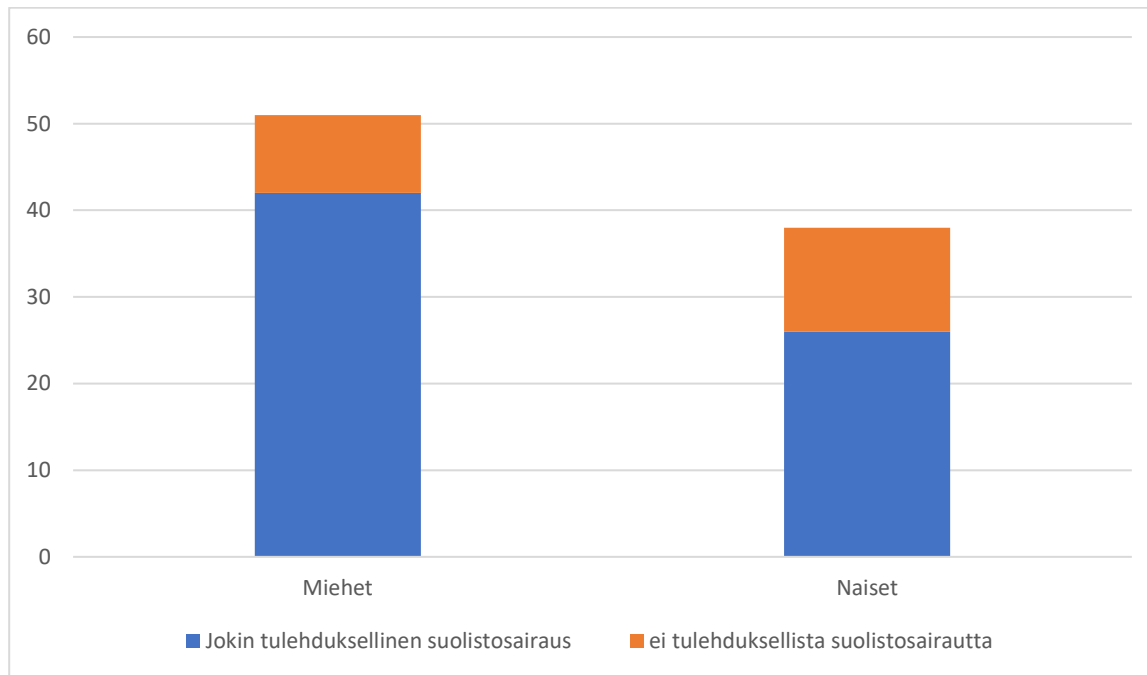
Tämän retrospektiivisen tutkimuksen aineistona käytettiin TYKS:issä tarkastelujaksona 2010–2020 hoidossa olleita PSC potilaita. Potilashaku suoritettiin TYKS:in Uranus-potilastietojärjestelmästä seuraavilla hakutermeillä: PSC, sklerosoiva kolangiitti, sklerosoiva sappitulehdus ja cholangitis sclerosans. Lisäksi aineistohakuun käytettiin ICD-10 koodia K83.0 (muut sappitiesairaudet). Potilasaineiston läpikäynnissä tutkimuksesta rajautui pois vielä potilaita, joilla diagnoosikoodi oli virheellinen tai diagnoosi vielä varmistamatta.

Tutkimukseen kerättiin REDCap-ohjelmaan luodulle aineistopohjalle Uranus-tietojärjestelmästä TYKS:in PSC potilaiden perustiedot, ikä PSC:n diagnosointivaiheessa, tieto mahdollisesta tulehduksellisesta suolistosairaudesta ja ikä tämän diagnosointivaiheessa sekä PSC:hen ja IBD:hen käytössä oleva lääkitys. Myös potilaiden muut perussairaudet ja elintavat kuten potilaskertomuksissa mainitut tupakointi ja alkoholin kulutus raportoitiin. Potilaiden taudin seuranta varten kerättiin Webradu-ohjelmasta ja potilaskertomuksista tiedot potilaille tehdyistä maksabiopsioista sekä MRCP- ja ERCP-tutkimuksista kahdessa eri aikapisteessä (diagnoosi ja viimeisin tutkimus). Tutkimukseen kerättiin myös taudin etenemisen, hoitojen vaikuttavuuden ja maligniteettien esiintymisen arvioimiseksi kerättiin Weblab-palvelusta laboratoriotutkimusten arvoja (P-ALAT, P-AFOS, P-Bil, P-INR, B-Hb, F-Calpro, ANCA-vasta-aineet, IgG4-taso ja tuumorimerkkiaineet CEA ja Ca19-9) kahdessa eri aikapisteessä. Lisäksi tutkimukseen haettiin tieto potilaille tehdyistä maksansiirroista, maksansiirtoästä, maksansiirron syystä sekä maligniteeteistä, kuten kolangiokarsinoomasta, tai mahdollisesta kuolemasta. Tutkimuksen muuttujia tarkasteltiin tunnusluvuin. Luokallisia muuttujia tutkittiin frekvenssitaulukoilla ja jatkuvia muuttujia niiden jakaumien avulla. Jatkuvien muuttujien normaalijakautuneisuutta tarkasteltiin visuaalisesti ja testattiin Shapiro-Wilkin testillä. Muuttujien epänormaalisuuden takia käytettiin epäparametrisiä menetelmiä. Luokalliset muuttujat analysoitiin Fisherin testillä ja Kruskal-Walliksen testillä tutkittiin onko muuttujilla (ikä, sukupuoli, IBD, INR, BIL, CEA, Ca19-9) vaikutusta ERC-löydöksiin tai lääkitykseen. Laboratoriotuloksien (AFOS, INR, Hb, BIL, Calpro, IgG4, CEA ja Ca19-9) kehitystä alkuarvosta loppuarvoon tutkittiin Wilcoxonin testillä.

Kaikissa testeissä tilastollisena merkitsevyytasona käytettiin 0.05. Analyysit tehtiin käyttämällä SAS-järjestelmän Windows-versiota 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)

## 5. Tulokset

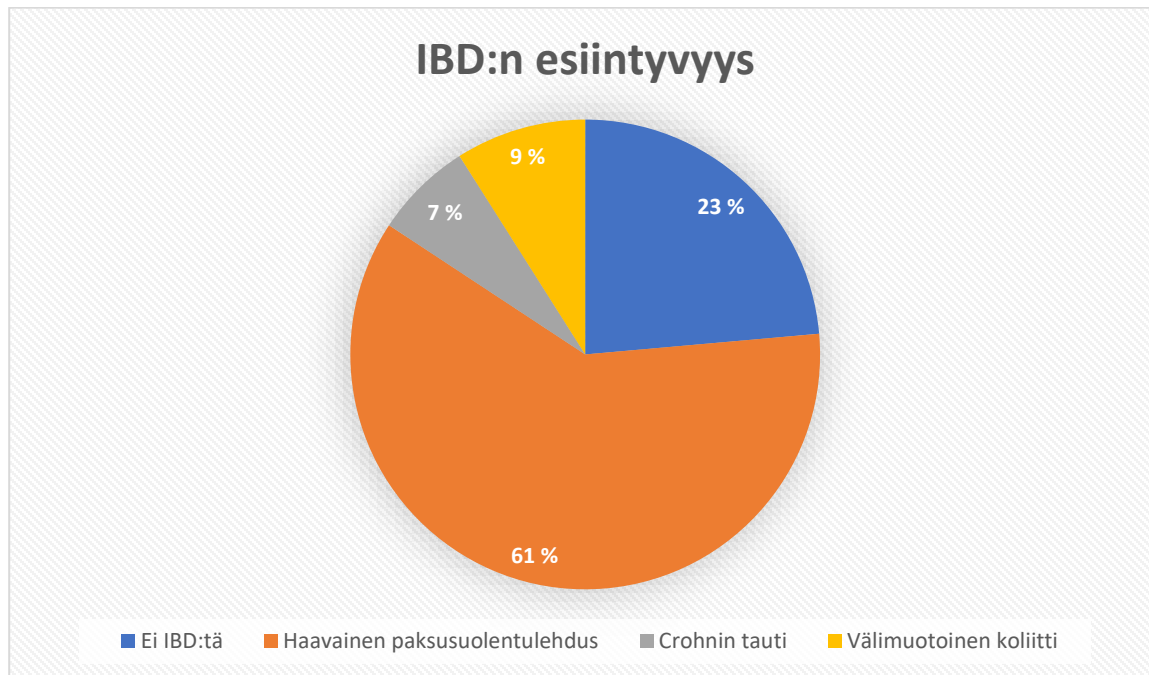
### 5.1 Potilasaineisto



Kuva 1. Miesten ja naisten osuus potilasaineistosta

Tutkimukseen rajautui luvussa 4 määriteltyjen hakuehtojen perusteella 89 potilasta. Varsinais-Suomen alueen PSC:n prevalenssiksi saatiin 18,6/100 000, kun otettiin huomioon Varsinais-Suomen kokonaisasukasmäärä vuonna 2019 (478 582). Aineiston potilaista 57,3 % oli miehiä (n=51) ja 42,7 % naisia (n=38). Potilaat olivat 13–90-vuotiaita ja aineiston keski-ikä oli 48 vuotta. Lapsipotilaita oli aineistossa 5. PSC diagnoosin saadessaan potilaat olivat keskimäärin 34-vuotiaita. Aineiston perusteella miesten ja naisten diagnoosi-ikä erosi jonkin verran, miehillä keskimääräinen taudin toteamisikä oli 30 vuotta ja naisilla 45 vuotta.

## 5.2 IBD esiintyvyys



Kuva 2. IBD:n esiintyvyys PSC:tä sairastavilla

Aineiston potilaista 76,4 %:lla (n= 68) oli PSC:n lisäksi todettu jokin tulehduksellinen suolistosairaus. IBD diagnosoitiin aineistossa keskimäärin 21-vuotiaana, noin 13 vuotta ennen PSC-diagnoosia. Miehillä IBD:n esiintyminen oli yleisempää kuin naisilla (82:68 %). Ero ei kuitenkaan ollut tilastollisesti merkitsevä (p=0,139, Fisherin tarkka testi). Valtaosalla aineiston PSC-IBD-potilaista oli haavainen paksusuolentulehdus (61 % n=54) ja lopuilla joko crohnin tauti (7 % n=6) tai välimuotoinen koliitti (9 % n=8).

Crohnin taudin diagnoosivaiheessa 33 % tulehdus oli pääosin ileumin alueella, 17 % ilekoolonissa ja 50 % pelkästään koolonissa (n=6). Haavainen paksusuolentulehdus oli diagnoosivaiheessa 73 % pankoliitti ja lopuilla 26 % tauti ulottui ainoastaan vasemmanpuoleiseen kooloniin (n=30). IBD-potilaista 24 % (n=16) oli tehty suolen jonkin osan resektio. Potilaat olivat toimenpiteen aikana 17–60-vuotiaita. Yhdelle potilaalle oli tehty ileokekaaliresektio, 13:sta panproktokolektomia ja kahdelle proktokolektomia. Potilailta raportoitiin kolonoskopialöydöksiä kahdessa eri aikapisteessä, diagnoosivaiheessa ja nykyhetkessä. Diagnoosivaiheessa 84 %:lla potilaista tauti löydös oli aktiivinen inflammaatio. Diagnoosivaiheen löydökset saatiin potilastiedoista vain 32:lta potilaalta kun taas tuoreet

laakitys_ibd	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
5-ASA	18	36.00	18	36.00
immunomodulaattori	6	12.00	24	48.00
biolaakehoito	3	6.00	27	54.00
kortikosteroidi	5	10.00	32	64.00
5-ASA+immunomodul	3	6.00	35	70.00
5-ASA+kortik	6	12.00	41	82.00
immunomodul+biol	2	4.00	43	86.00
immunomodul+kortik	2	4.00	45	90.00
5-ASA+biol+kortik	1	2.00	46	92.00
5-ASA+immunomodul+kortik	3	6.00	49	98.00
5-ASA+immunomodul+biol+kortik	1	2.00	50	100.00
Frequency Missing = 39				

kolonoskopialöydökset raportoitiin 62:lta potilaalta. Tuoreimman löydöksen 56 % potilaista mukaan remissiassa, 14 %:lla löydös oli heikko inflammaatio ja 23 %:lla patologinen löydös oli selkeä inflammaatio. Tuoreissa kolonoskopiaissa dysplasiaa löytyi 6 %:lta potilaista.

#### Taulukko 1. IBD potilaiden nykylläkäyttö

IBD potilaista 36 %:lla (n=18) oli nykylläkäityksenä käytössä ainoastaan 5-ASA (mesalatsiini), 12 %:lla (n=6) ainoastaan immunomodulaattorilääkitys (merkaptopuriini, atsatiopriini, metotreksaatti), 6 %:lla

(n=3) ainoastaan biologinen lääkehoito ja 10 %:lla (n=5) ainoastaan kortikosteroidilääkitys. Potilaista 36 %:lla oli käytössä IBD:n hoitoon useampi kuin yksi lääke. Monilääkehoidoista yleisin oli 5-ASA:n ja kortikosteroidin yhdistelmä (12%, n=6).

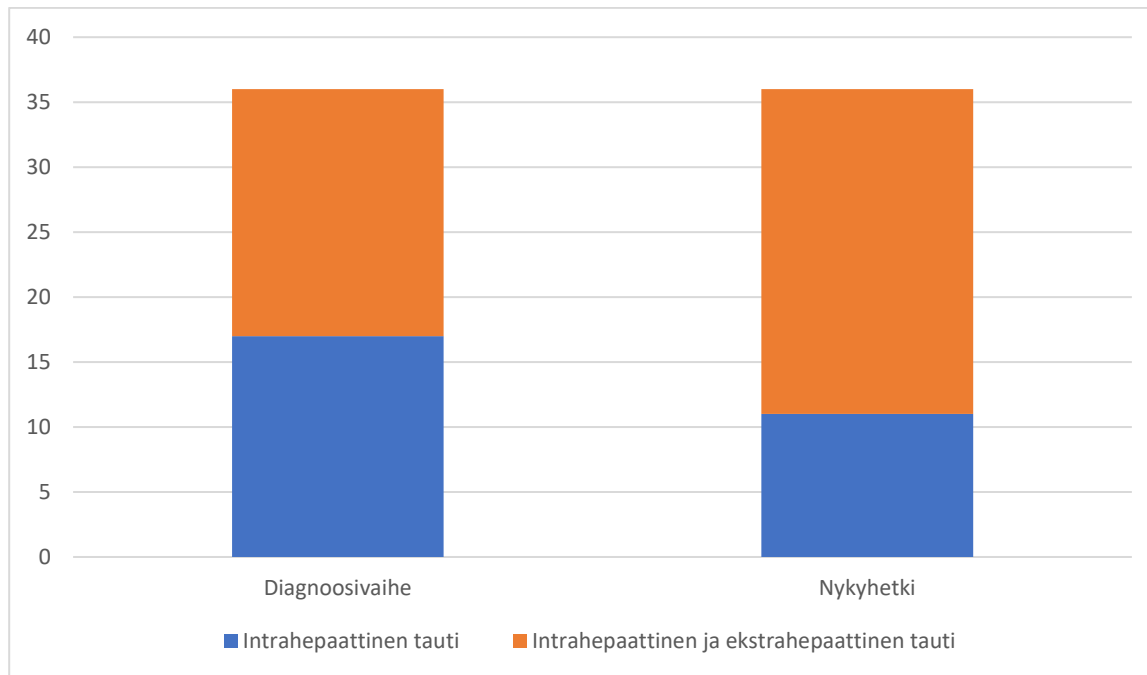
## 5.2. Laboratoriotutkimukset

Potilasaineistosta raportoitiin PSC:n diagnostiikassa yleisesti käytettyjä, sekä taudinkulun ja lääkityksen vaikuttavuuden kannalta tärkeitä laboratoriomuuttujia. Diagnoosivaiheessa AFOS oli koholla (>105 U/l) 73 %:lla (n=65) potilaista. Potilaiden AFOS-arvo oli merkittävästi laskusuuntainen diagnoosivaiheen ja nykyhetken välillä, ja muutos oli myös tilastollisesti merkitsevä ( $p < 0,001$  Signed Rank- testi). Lisäksi suoliston tulehdusaktiiviteettiä kuvaava ulosteen kalprotektiini-arvo (F-Calpro) laski IBD-PSC potilailla tilastollisesti merkitsevästi IBD diagnoosin ja nykyhetken välillä ( $p = 0,0006$  Signed Rank- testi). IgG4-vasta-ainetaso oli koholla joko toisessa tai molemmissa testipisteissä 7,9 %:lla (n=7) potilaista.

Lopuissa raportoiduissa laboratoriotutkimuksissa tilastollista merkittävyyttä ei saatu osoitettua ( $p > 0,01$  Signed Rank -testi), mutta muuttujista voidaan kuitenkin päätellä tiettyjä trendejä. Kasvainmerkkiaine S-Ca19-9-arvo oli laskusuuntainen diagnoosihetkestä nykyhetkeen useimmilla potilailla, mutta yksittäisten potilaiden arvot kasvoivat maligniteettien ilmaantumisen vuoksi (n=48). Toisen raportoidun kasvainmerkkiaineen S-CEA-arvot taas olivat heikosti noususuuntaiset.

Maksan toimintakokeista potilaiden bilirubiini (P-Bil) oli noususuuntainen seurantajaksolla (mediaanit aikapisteissä 9,5 ja 10). Potilaiden INR-arvojen mediaani pysyi samana diagnoosin ja nykyhetken välisenä aikana. Potilaiden hemoglobiiniarvoissa nähtiin aikapisteiden välillä positiivinen muutos ja arvot olivat noususuuntaiset. Potilailta

### 5.3 Kuvantamistutkimukset



Kuva 3. ERCP-kuvantamisessa maksan sisäisiä ja sisäisiä sekä ulkoisia sappiteitä vaurioittavan taudinkuvan esiintyminen

Tutkimusaineiston 36 potilaalle (40,4 % kerätystä potilasaineistosta) oli tehty vähintään kaksi ERCP-tutkimusta. Diagnoosivaiheessa 52,8 %:lla potilaista oli sekä maksan sisäisiä että ulkoisia sappiteitä vaurioittava tauti, kun taas viimeisimmässä ERCP-tutkimuksissa kyseinen luku oli 69,4 %. Ero kahden tarkastelupisteen välillä oli tilastollisesti merkitsevä ( $p=0,0008$ , Fisherin tarkka testi  $n=36$ ). Tauti eteni selkeästi ainoastaan maksan sisäisiä sappiteitä vaurioittavasta myös maksan ulkoisiin sappiteihin 17,1 %:lla potilaista.

Tutkimuksessa selvitettiin myös, onko potilaan sukupuolella merkitystä PSC:n taudinkuvassa. Diagnoosivaiheessa miehistä 57,9 %:lla tauti ulottui sekä intrahepaattisiin että ekstrahepaattisiin sappiteitä ja naisilla vastaava osuus oli 48,2 %. Vaikka aineistossa nähtiin selkeä ero MRCP-tutkimusten

tuloksissa sukupuolien välillä, ero ei kuitenkaan ollut tilastollisesti merkitsevä ( $p=0,4610$  Fisherin tarkka testi).

Table of erc_papa_ens by erc_papa_viim				
erc_papa_ens (ERC-tutkimus papaluokka: (ensimmäinen))	erc_papa_viim (ERC-tutkimus papaluokka: viimeisin)			
Frequency Percent Row Pct Col Pct	1	2	3	Total
1	1 4.76 12.50 16.67	5 23.81 62.50 55.56	2 9.52 25.00 33.33	8 38.10
2	4 19.05 50.00 66.67	3 14.29 37.50 33.33	1 4.76 12.50 16.67	8 38.10
3	1 4.76 33.33 16.67	0 0.00 0.00 0.00	2 9.52 66.67 33.33	3 14.29
4	0 0.00 0.00 0.00	1 4.76 50.00 11.11	1 4.76 50.00 16.67	2 9.52
Total	6 28.57	9 42.86	6 28.57	21 100.00
Frequency Missing = 68				

Taulukko 2.

ERCP-tutkimusten yhteydessä potilailta määritettiin sytologisten näytteiden papa-luokitus, jotka kerättiin yhteensä 21:ltä potilaalta. Ensimmäisessä ERCP-tutkimuksessa potilaiden luokitus jakaantui seuraavasti: 1 (8 potilasta), 2 (8 potilasta) 3 (3 potilasta) 4 (2 potilasta). Viimeisimmässä tutkimuksessa ei ollut yhtään papa-4 luokituksen näytettä ja jakaantuminen oli seuraavanlainen: 1 (6 potilasta) 2 (9 potilasta) 3 (6 potilasta).

Aineistosta kerättiin lisäksi potilaiden maksabiopsia-tutkimuksen tuloksia. Histologisen lausunnon perusteella potilaista 35 %:lla (n=15) todettiin PSC:hen sopivia muutoksia, 12 %:lla (n=5) autoimmuunihepatiittiin sopivia muutoksia, 12 % (n=5) overlap-tyyppisiä muutoksia ja lopuilla 41 % (n=18) ei diagnostisia muutoksia tai muutoksia, jotka eivät joko sopineet mihinkään edellä mainituista tautimuodoista tai olivat liian vähäiset täyttämään edellä mainittujen tautien histologiset kriteerit.



Kuva 4. Potilaiden maksabiopsioiden histologiset tulokset

## 5.4 Päätetapahtumat

Päätetapahtumaksi tutkimuksessa määriteltiin maksansiirtoon joutuminen, maligniteetti tai potilaan kuolema. Erityisesti aineistossa kiinnostivat PSC:n etenemisestä johtuvat maksansiirrot sekä maligniteettien kuten kolangiokarsinooman tai hepatosellulaarisen karsinooman ilmaantuminen ja näistä johtuvat kuolemat. Tutkimuksessa jonkin edellä mainitun päätetapahtuman sai 21,3 % potilaista.

Maksansiirto oli tutkimuksessa yleisin päätetapahtuma, ja yhden tai useamman maksansiirron sai potilasta 14 % (n=12). Maksansiirron syitä olivat potilasaineistossa primaarin sklerosoivan kolangiitin (83 %), tai primaarin sklerosoivan kolangiitin ja autoimmunihepatiitin (overlap-tyyppinen tauti) (8,3 %) eteneminen ja oireiden vaikeutuminen, tai epäily dysplasiasta ERC-seurannassa kerättyjen harjasolunäytteiden perusteella (8,3 %).

Maksansiirron syy				
maks_siirt_syy	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
Primaari sklerosoiva kolangiitti	10	83.33	10	83.33
Primaari sklerosoiva kolangiitti, autoimmunihepatiitti	1	8.33	11	91.67
epäily kolangiokarsinoomasta	1	8.33	12	100.00
Frequency Missing = 77				

Taulukko 3. Maksansiirron syyt potilasaineistossa.

Kuolinsyy:				
kuolinsyy	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
Aspiraatiosta aiheutunut keuhkokuume, verenvuoto ainvokammioihin	1	25.00	1	25.00
Keuhkon adenokarsinooma	1	25.00	2	50.00
kolangiokarsinooma	2	50.00	4	100.00
Frequency Missing = 85				

Taulukko 4. Kuolinsyyt tutkimusaineistossa

Tutkimuksessa kuolleisuus oli 10 vuoden seurantajakson aikana oli 5,8 %. Potilaiden kuolinsyistä käy kuitenkin ilmi, että vain kaksi potilasta kuoli kolangiokarsinomaan, yhden potilaan kuolinsyytä ei pystytty selvittämään ja kaksi kuoli muihin kuin suoraan PSC:hen yhdistettyihin syihin. Jos otetaan huomioon vain PSC:hen liittyvät kuolemat eli kolangiokarsinoomasta johtuvat kuolemat kuolleisuus seurantajakson aikana oli 2,2 %. Näillä kahdella potilaalla kolangiokarsinoma johti potilaskertomusten mukaan kuolemaan alle seitsemän (7) kuukauden kuluttua diagnoosista.

Tutkimuksessa kartoitettiin myös potilaiden lääkitystä. Diagnoosivaiheessa UDCA (Adursal tai Urschol) oli käytössä 62:lla ja Atsatiopriini (Azamun) ja prednisoloni kummatkin vain yhdellä potilaalla. lisäksi Nykylääkityksenä potilaista UDCA oli käytössä 63:lla. Tiedonkeruuvaiheessa raportoitiin myös lääkkeen annostukset, mutta potilaiden painoa ei kuitenkaan kerätty. Lääkeannoksia ei näin ollen saatu suhteutettua painoon ja saadut tulokset eivät olleet käyttökelpoiset tutkimuksessa.

Aineistosta kerättiin tietoa myös potilaiden elintavoista kuten tupakoinnista ja alkoholin kulutuksesta. Sairauksetomusten puutteellisuuden takia kyseiset muuttujat jäivät kuitenkin hyvin suppeiksi, eikä niiden perusteella voida tehdä tieteellisiä johtopäätöksiä.

## 6. Johtopäätökset

Vaikka PSC luokitellaankin edelleen harvinaiseksi sairaudeksi, myös se muiden autoimmuunipohjaisten sairauksien tavoin yleistyy nykyään voimakkaasti. PSC:n patogeneesiä ei tunneta varmasti, eikä tautiin ei ole toistaiseksi parantavaa tai etenemistä pysäyttävää lääkehoitoa. PSC on toistaiseksi huonoennusteinen ja parantumaton sairaus ja tavallisin maksansiirron aihe pohjoismaissa. Tämän vuoksi PSC:n taudinkulun tutkiminen ja päätetapahtumien kuten maksansiirron ja kolangiokarsinooman ilmaantumisen ehkäisy ovat tärkeitä potilaiden ennusteen kannalta.

Tutkimuksessa onnistuttiin selvittämään kattavasti PSC:n esiintyvyyttä ja VSSHP:n potilasaineiston kokoa sekä ikä- ja sukupuolijakaumaa ja potilaiden tulehduksellisia suolistosairauksia. PSC:n prevalenssiksi saatiin aineiston pohjalta 18,6/100 000, joka on luvussa 1. esitetyn koko Suomen kattavan aineiston prevalenssin alarajalla. Kerätyssä aineistossa keskimääräinen PSC:n diagnoosikäikä oli 34 vuotta, joka asettuu luvussa 2.3 mainitun sekä pohjoismaalaisissa, että suomalaisissa tutkimuksissa esitetyn ikäjakauman keskivaiheille. Myös potilaiden sukupuolijakauma vastasi lähdekirjallisuuden vastaavia lukuja. Naispotilaiden osuus oli hieman keskimääräistä lähdekirjallisuutta suurempi, mutta kuten luvussa 2.3. mainitaan, nykyään diagnoosin saavat potilaat ovat enenevässä määrin naisia, mikä voi osiltaan selittää eroa.

Vaikka tutkimuksessa ei saatu osoitettua tilastollisesti merkitsevää eroa miesten ja naisten taudin etenemisen ja taudinkuvan vaikeusasteen välillä, miehillä PSC ulottui diagnosointivaiheessa naisia laajemmin sekä intrahepaattiseen, että ekstrahepaattiseen sappitiepuustoon. Eroa voi selittää se, että miehillä PSC etenee nopeammin ja näin diagnosointivaiheessa tauti on pidemmällä tai sitten voi olla mahdollista, että naiset sairastavat miehiä enemmän intrahepaattista tautityyppiä. Lisäksi miehillä tauti diagnosoitiin keskimäärin 14 vuotta naispotilaita nuorempana, mikä lisää taudin komplikaatioiden kuten maligniteettien ja maksansiirtoon joutumisen mahdollisuutta.

Tutkimuksen PSC-potilaiden tulehduksellisen suolistosairauden esiintyvyys (76 % potilaista) vastasi lähdekirjallisuutta, mutta haavainen paksusuolentulehdus oli tutkimuksen aineistossa aliedustettuna verrattuna luvussa 2.2 mainittuihin tutkimuksiin. Haavainen paksusuolentulehdus oli 73 %:lla potilaista pankoliitti, joka yhdessä lievemmän taudinkuvan kanssa on tyypillistä PSC-IBD-potilaille. Välimuotoisen koliitin esiintyvyys oli suurempaa kuin kirjallisuudessa, mikä voi kertoa joko diagnostiikan puutteellisuudesta tai potilaitten keskimääräistä monimuotoisemmasta IBD:n taudinkuvasta.

Tutkimuksessa ei saatu tarkkaa tietoa potilaiden lääkityksistä, mutta potilaiden seurannassa käytettyjen laboratorio-, kuvantamis sekä tähystystutkimusten arvojen muutoksien perusteella voidaan tehdä karkeita päätelmiä hoidon vaikuttavuudesta. Potilaiden P-AFOS, jota käytetään usein lääkehoidon tehon seurantaan, oli tilastollisesti merkittävästi laskusuuntainen aikapisteiksi valittujen diagnoositilan ja nykytilan välillä. Laskun voidaan olettaa johtuvan suurimmalla osalla (n=63) potilaista käytössä olleesta UDCA-hoidosta. Potilaiden kalprotektiini-arvojen merkittävä lasku, sekä inflammaation osuuden väheneminen kolonoskopiaissa tukevat tulehduksellisten suolistosairauksien nykyisten lääke- ja kirurgisen hoidon vaikuttavuutta.

Päätetapahtumista yleisin oli PSC:n kirurginen hoitomuoto, maksansiirto, joka tehtiin 14 %:lle aineiston potilaista. Maksansiirtojen osuus oli 26 prosenttiyksikkö pienempi kuin lähdekirjallisuudessa. Kokonaiskuolleisuus potilasaineistossa oli 5,8 %. Kolangiokarsinoomasta johtuvien kuolemien osuus aineistossa oli 2,2 %.

Haasteita tutkimuksessa aiheutti erityisesti se, että monet PSC:n hoitoprosessiin kuuluvat operaatiot kuten potilaiden ERCP-tutkimukset ja maksansiirrot suoritettiin Helsingissä ja tiedot näistä olivat TYKS:sin potilasjärjestelmissä vaihtelevasti saatavilla. Koska tutkimuksen aineisto kerättiin pitkälti suoraan potilaskertomuksista, myös anamnestisten tietojen vaihteleva raportointi potilaiden vaikeutti tiedonkeruuta. Esimerkiksi potilaiden tupakointia tai alkoholinkäyttöä ei raportoitu riittävän monella potilaalla tarvittavalla tarkkuudella, joten kyseisistä muuttujista ei voitu tehdä tieteellisiä analyysejä.

PSC:n diagnostiikka on myös kehittynyt paljon viimeisten vuosikymmenien aikana ja monien pidempään hoidossa olleiden PSC potilaiden seuranta ja tietojen raportointiaste erosi myöhemmin diagnosoiduista. Myös verrattain pieni potilasaineisto (n=89) vaikutti tutkimuksen tilastollisten analyysien voimaan ja saattaa vaikuttaa tuloksiin vääristävästi. Jatkotutkimusaiheita mietittäessä, voisi olla merkittävien tulosten kannalta edullista rajata tutkimus tämän tutkimuksen sisällä tiettyyn spesifiin aihealueeseen. Nyt tutkittavia muuttujia oli kohtalaisen paljon, joka vaikeutti tutkimuksen systemaattista toteutusta. Kyseisiä mahdollisia jatkotutkimusaiheita voisivat olla esimerkiksi PSC potilaiden lääkehoito tai mahdollinen kokeellinen lääkehoito, PSC potilaiden IBD tai päätetapahtumien kuten kolangiokarsinooman ja maksansiirtojen esiintyvyys.

## 7. Lähteet

1. Färkkilä M, Isoniemi H, Heikkinen M, Puolakkainen P, (toim.). Gastroenterologia ja hepatologia [online]. luettu 02.02.2021. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim; 2013.
2. Karlsen TH, Folseraas T, Thorburn D, Vesterhus M. Primary sclerosing cholangitis - a comprehensive review. *JHepatol.* 2017;67(6):1298–323.
3. Lazaridis KN, LaRusso NF. Primary Sclerosing Cholangitis. *NEnglJMed.* 2016;375(25):2501–2.
4. Little R, Wine E, Kamath BM, Griffiths AM, Ricciuto A. Gut microbiome in primary sclerosing cholangitis: A review. *World JGastroenterol.* 2020;26(21):2768–80.
5. Zuo T, Kamm MA, Colombel JF, Ng SC. Urbanization and the gut microbiota in health and inflammatory bowel disease. *NatRevGastroenterolHepatol.* 2018;15(7):440–52.
6. Barner-Rasmussen N, Pukkala E, Jussila A, Färkkilä M. Epidemiology, risk of malignancy and patient survival in primary sclerosing cholangitis: a population-based study in Finland. *ScandJGastroenterol.* 2020;55(1):74–81.
7. Vlăduț C, Cioacărlan M, Bilous D, Șandru V, Stan-Ilie M, Panic N, ym. An Overview on Primary Sclerosing Cholangitis. *JClinMed.* 2020;9(3):754. doi: 10.3390/jcm9030754.
8. Lunder AK, Hov JR, Borthne A, Gleditsch J, Johannesen G, Tveit K, ym. Prevalence of Sclerosing Cholangitis Detected by Magnetic Resonance Cholangiography in Patients With Long-term Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology.* 2016;151(4):660-669.e4.
9. Hilscher M, Enders FB, Carey EJ, Lindor KD, Tabibian JH. Alkaline phosphatase normalization is a biomarker of improved survival in primary sclerosing cholangitis. *AnnHepatol.* 2016;15(2):246–53.
10. Allegretti JR, Kassam Z, Carrellas M, Mullish BH, Marchesi JR, Pechlivanis A, ym. Fecal Microbiota Transplantation in Patients With Primary Sclerosing Cholangitis: A Pilot Clinical Trial. *AmJGastroenterol.* 2019;114(7):1071–9.
11. Khoshpouri P, Habibabadi RR, Hazhirkarzar B, Ameli S, Ghadimi M, Ghasabeh MA, ym. Imaging Features of Primary Sclerosing Cholangitis: From Diagnosis to Liver Transplant Follow-up. *Radiographics.* 2019;39(7):1938–64.
12. Boonstra K, Weersma RK, van Erpecum KJ, Rauws EA, Spanier BW, Poen AC, ym. Population-based epidemiology, malignancy risk, and outcome of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology.* 2013;58(6):2045–55.
13. Vesterhus M, Karlsen TH. Emerging therapies in primary sclerosing cholangitis: pathophysiological basis and clinical opportunities. *JGastroenterol.* 2020;55(6):588–614.
14. Färkkilä M. Immunoglobuliini G4:ään liittyvä autoimmuunikolangiitti. *LÄÄKETIETEELLINEN AIKAKAUSKIRJA DUODECIM.* 2011(1):49–55.

Kuva:

1. Karlsen TH, Folseraas T, Thorburn D, Vesterhus M. Primary sclerosing cholangitis - a comprehensive review. *JHepatol.* 2017;67(6):1298–323.
2. [www.oppiporrtti.fi/xmedia/ghi/82\\_10.png](http://www.oppiporrtti.fi/xmedia/ghi/82_10.png)