

## Statusartikel

Ugeskr Læger 2021;183:V11200893

# Epidemiologi for alkoholrelateret leversygdom

Gro Asgaard<sup>1, 2, 3</sup>, Frederik Kraglund<sup>1</sup>, Anna Emilie Kann<sup>1, 2, 3</sup>, Hendrik Vilstrup<sup>1</sup> & Peter Jepsen<sup>1, 2, 4</sup>

1) Lever-, Mave- og Tarmsygdomme, Aarhus Universitetshospital, 2) Medicinsk Afdeling, Sjællands Universitetshospital, Køge, 3) Center for Klinisk Forskning og Forebyggelse, Bispebjerg og Frederiksberg Hospital, 4) Klinisk Epidemiologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital

Ugeskr Læger 2021;183:V11200893

### HOVEDBUDSKABER

- Alkohol er en medvirkende årsag til 70-80% af alle tilfælde af leversygdom i Danmark.
- Dødeligheden af alkoholrelateret levercirrose er højere end dødeligheden af de fleste kræftsygdomme.
- Ophører alkoholindtagelsen, inden symptomer på leversygdom opstår, vil de fleste undgå klinisk betydende leversygdom.

Alkoholrelateret leversygdom er ofte en alvorlig lidelse, der diagnosticeres hos omkring 1.000 personer om året i Danmark. Sygdommen udvikles efter stor alkoholindtagelse, der typisk har stået på gennem flere år. Histologisk spænder alkoholrelateret leversygdom fra steatose, over varierende grader af leverfibrose og inflammation til cirrose. Alkoholrelateret steatose og milde grader af leverfibrose er asymptomatiske og derfor underdiagnosticerede. De regnes for reversible tilstande ved alkoholabstinens. Ved alkoholrelateret cirrose er der fibrose i en sådan grad, at leverens normale arkitektur er ophævet og ikke bliver gendannet ved alkoholabstinens. Alkoholrelateret leversygdom har en høj dødelighed, bl.a. fordi omkring 70% først diagnosticeres, når der er udviklet cirrose [1]. De resterende 30% får diagnosen alkoholrelateret leversteatose (16%), alkoholrelateret hepatitis (7%) eller uspecifik alkoholrelateret leversygdom (8%)[1].

Der er gode forebyggelsesmuligheder, når det gælder alkoholrelateret leversygdom: Ophører alkoholindtagelsen, inden der opstår symptomer på leversygdom, vil de fleste undgå klinisk betydende leversygdom [2, 3]. Men selv når der er udviklet cirrose, er alkoholabstinens af afgørende positiv betydning for forløbet og prognosen [4].

### ALKOHOL ER DEN VÆSENTLIGSTE ÅRSAG TIL LEVERSYGDOM I DANMARK

I vestlige lande er antallet af dødsfald pga. cirrose lineært relateret til den gennemsnitlige alkoholindtagelse [5]. Dødeligheden af cirrose i Danmark er omtrent dobbelt så høj som i Norge, Sverige og Holland, på niveau med i England og centraleuropæiske lande og lavere end i østeuropæiske lande [6].

Høj alkoholindtagelse er en medvirkende årsag til cirrose i 70-80% af alle tilfældene i Danmark [7]. Det er svært at fastlægge præcis, hvor stor en andel af cirrose i Danmark der kan henføres til henholdsvis alkoholrelateret og nonalkoholrelateret cirrose, da sygdommene kan være svære at skelne fra hinanden [8]. Det er dog sikkert, at alkohol spiller en rolle i de fleste tilfælde af svær leversygdom i Danmark. Eksempelvis havde 69% af 15.000

danske patienter med cirrose fået en hospitalsdiagnose med et alkoholproblem inden eller samtidig med diagnosen levercirrose [9].

### HVILKEN ALKOHOLMÆNGDE OG HVILKET DRIKKEMØNSTER ER SKADELIGT?

De fleste patienter med alkoholrelateret cirrose har drukket ti eller flere genstande i gennemsnit pr. dag i mindst ti år [10]. I befolkningsundersøgelser stiger risikoen for cirrose med stigende alkoholindtagelse. En metaanalyse viser en let øget risiko for cirrose ved helt ned til 2-3 genstande pr. dag, når man sammenligner med alkoholafholdende personer [11]. Befolkningsstudier tyder på, at risikoen er større, hvis man drikker alkohol hver dag, end hvis den samme mængde alkohol fordeles på færre dage [2, 12]. I nogle studier er det rapporteret, at binge drinking (fem eller flere genstande ved samme lejlighed) øger risikoen for alkoholrelateret cirrose [13], men begrebet er næppe meningsfuldt ift. cirrose, da de fleste patienter, som anført, har drukket væsentligt mere [10].

Der lader til at findes omstændigheder, der ændrer risikoen for leversygdom ved alkoholindtagelse. Kvinder udvikler alkoholrelateret leversygdom ved en lavere indtagelse end mænd [11]. Det skyldes muligvis, at den lavere vandprocent hos kvinder medfører en højere koncentration af alkohol i blodet ved en given indtagelse. Drikker man alkohol til måltiderne, har man en lavere risiko for alkoholrelateret leversygdom, end hvis man drikker den samme mængde alkohol uden for måltiderne [12]. Mekanismen er måske, at måltidet forsinket optagelsen af alkohol. Om man drikker vin, øl eller spiritus er ikke afgørende [12].

En vigtig besked, som man kan give en person, der drikker meget alkohol og ikke har tegn på leversygdom, er: »Hvis du holder op med at drikke alkohol, er der en stor sandsynlighed for, at du *ikke* udvikler alvorlig alkoholrelateret leversygdom, selv om du har drukket meget i fortiden« [2, 3].

### MEDVIRKENDE ÅRSAGER TIL ALKOHOLRELATERET LEVERSYGDOM

Risikoen for cirrose stiger med alderen muligvis pga. aldersrelateret fibroseudvikling i leveren. Rygning, overvægt, hæmokromatose og kronisk aktiv hepatitis B og C øger også risikoen for og dødeligheden ved alkoholrelateret leversygdom [13]. Hepatitis C og alkohol har en synergetisk skadelig virkning på leveren, hvor alkohol bl.a. øger replikationen af hepatitis C [14]. Nonalkoholisk fedtleversygdom kan ses som led i det metaboliske syndrom, og den ligner alkoholrelateret leversygdom histologisk. Både det metaboliske syndrom og skadeligt alkoholforbrug forekommer hyppigt, og betydningen af »dobbelteksponering« og betegnelsen for den diskuteres for tiden [8, 15]. Spørgsmålet er fortsat uafklaret, og forskningen peger i forskellige retninger [8, 15]. I nogle studier har man fundet tegn på en additivrisiko af højt BMI og stor alkoholindtagelse på udviklingen af cirrose. F.eks. fandt *Liu et al* blandt en million engelske kvinder en let øget risiko for cirrose hos dem med et BMI over 30 kg/m<sup>2</sup> i forhold til dem med et BMI på 22,5-25 kg/m<sup>2</sup>, når der blev justeret for alkoholindtagelse [16]. I en metaanalyse med 43.000 personer har man modsat fundet, at en alkoholindtagelse på op til 21 genstande om ugen beskyttede bedre mod udviklingen af nonalkoholisk fedtleversygdom end afholdenhed [17]. Dette ætiologiske samspil er altså fortsat uafklaret, men kan få tiltagende betydning pga. den stigende overvægt i befolkningen [18].

Der er identificeret enkelte genetiske polymorfismer, der er associeret til en forhøjet risiko for alkoholrelateret cirrose, men der er ikke grundlag for at screene for genetiske markører hos f.eks. slægtninge til leversyge [19]. Forskning i ernæringens betydning for udvikling af alkoholrelateret cirrose er mangelfuld og har primært fundet sted i dyremodeller [20]. Hos patienter, der har udviklet alkoholrelateret cirrose, er evidensen til gengæld god for, at en protein- og energirig kost bedrer prognosen [13].

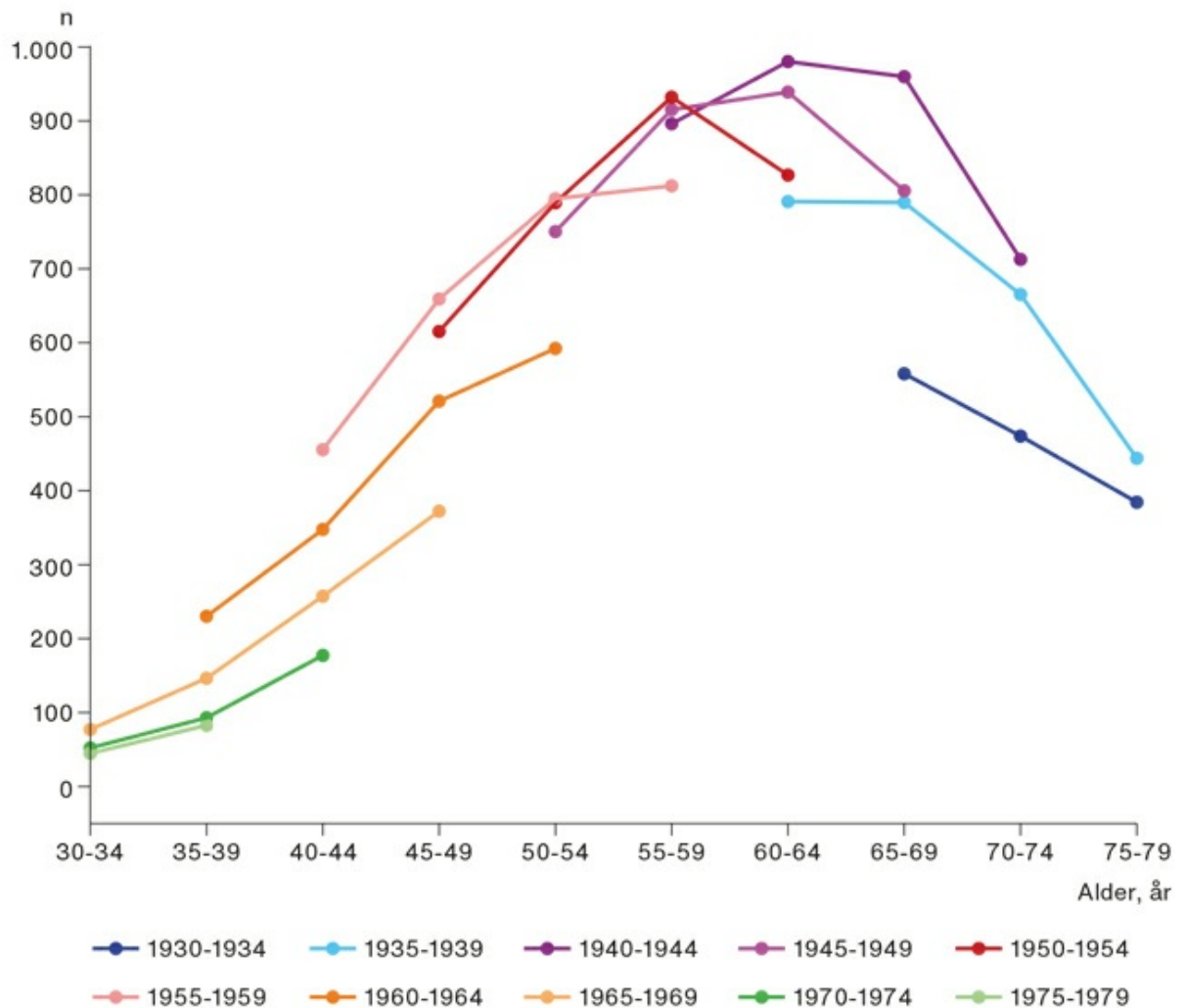
## HVEM FÅR ALKOHOLRELATERET LEVERSYGDOM?

To tredjedele af patienterne med alkoholrelateret leversygdom er mænd, og det har været stabilt i mange år [1]. Medianalderen for nydiagnosticerede er 59 år, og langt de fleste er 45-70 år [1]. Det hyppigste debutsymptom er almen dårlighed, eller at maven er blevet stor – der er ascites [13]. Over halvdelen af de nydiagnosticerede patienter har alkoholafhængighed [21]. Hyppige komorbiditeter i forbindelse med nydiagnosticeret alkoholrelateret leversygdom er cancer, ulcus, atrieflimren, kronisk obstruktiv lungesygdom og diabetes, der forekommer hos 5-10% [9].

## FALDENDE INCIDENS, MEN UÆNDRET PRÆVALENS AF ALKOHOLRELATERET LEVERSYGDOM I DANMARK

Hvert år diagnosticeres der omkring 1.000 nye patienter med alkoholrelateret leversygdom, hvilket svarer til en incidens på 240 pr. million [1]. Det gennemsnitlige nationale alkoholforbrug er faldet siden slutningen af 1990'erne, og incidensen af alkoholrelateret leversygdom i befolkningen er tilsvarende faldet lidt siden 2010. Det samlede antal patienter, dvs. prævalensen, var 12.947 i 2018, altså 0,22%, og der har den ligget i de seneste ti år. Den uændrede prævalens trods faldende incidens skyldes en bedret overlevelse af cirrose. Der er stor spredning i forekomsten af alkoholrelateret leversygdom i forskellige fødselskohorter (**Figur 1**). Folk, der er født i 1950'erne, har den højeste forekomst, og siden 1960'erne har hver efterfølgende fødselskohorte haft en lavere forekomst end den foregående. Derfor kan det forudses, at incidensen af alkoholrelateret leversygdom vil fortsætte med at falde i de kommende år.

**FIGUR 1** Nydiagnosticerede med alkoholrelateret leversygdom pr. million indbyggere i forhold til fødselsårgang (1930-1979) og aldersgruppe (30-79 år). Det fremgår, at personer født i 1950'erne har den højeste forekomst af alkoholrelateret leversygdom, mens personer født i 1960'erne og fremefter har en lavere forekomst.

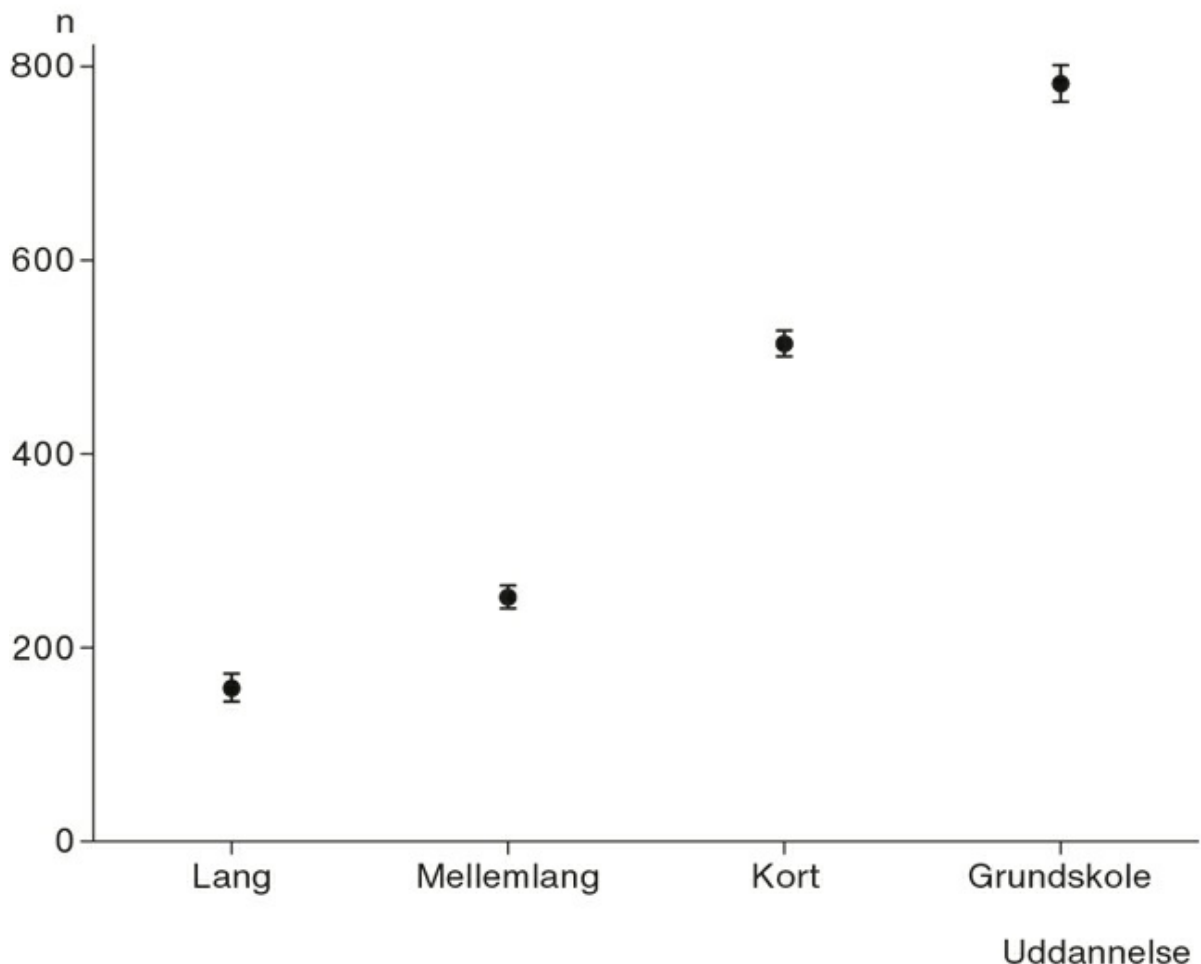


### SOCIOØKONOMISK OG GEOGRAFISK ULIGHED I INCIDENS

Alkoholrelateret leversygdom forekommer klart hyppigere blandt personer med lav socioøkonomisk baggrund end blandt personer med høj socioøkonomisk baggrund. Som et mål for denne ulighed er incidensen af alkoholrelateret leversygdom fire gange højere blandt personer, der har gennemført grundskolen, end blandt personer med en lang videregående uddannelse (Figur 2) [22], selv om der umiddelbart er mindst lige så stor en andel blandt højtuddannede som blandt lavtuddannede, der overskrider højrisikogrænsen for alkoholindtag (21 genstande pr. uge for mænd og 14 genstande pr. uge for kvinder) [18]. Der er dog en tydelig alderseffekt på alkoholindtagelse ift. Uddannelsesniveau [18]: Op til 65 år er andelen, der overskrider højrisikogrænsen for alkoholforbrug, højest blandt personer med grundskole, og andelen falder i takt med stigende uddannelsesniveau. Over 65 år er modsat den største andel af dem, der overskrider højrisikogrænsen, personer

med en lang uddannelse [18]. Det mønster er tydeligst for mænd. Denne forskel i stor alkoholindtagelse op til 65 år medvirker til den sociale ulighed i incidensen af alkoholrelateret cirrose, da de fleste patienter diagnosticeres, inden de er 65 år. Eksponering for alkohol kan dog antagelig kun forklare en lille del af den sociale ulighed i cirroseforekomst, og vi har ikke tilstrækkelig viden om, hvorfor den sociale ulighed opstår [23]. Meget store og detaljerede prospektive studier er nødvendige for at komme det nærmere, men de foreligger ikke. Dette ændrer imidlertid ikke på, at risikoen for at få en alkoholrelateret leversygdom faktisk er højest blandt de lavest uddannede, og den viden kan f.eks. udnyttes til at målrette indsatser for tidlig opsporing af sygdommen mhp. tidlig risikoreduktion f.eks. med livsstilsændringer.

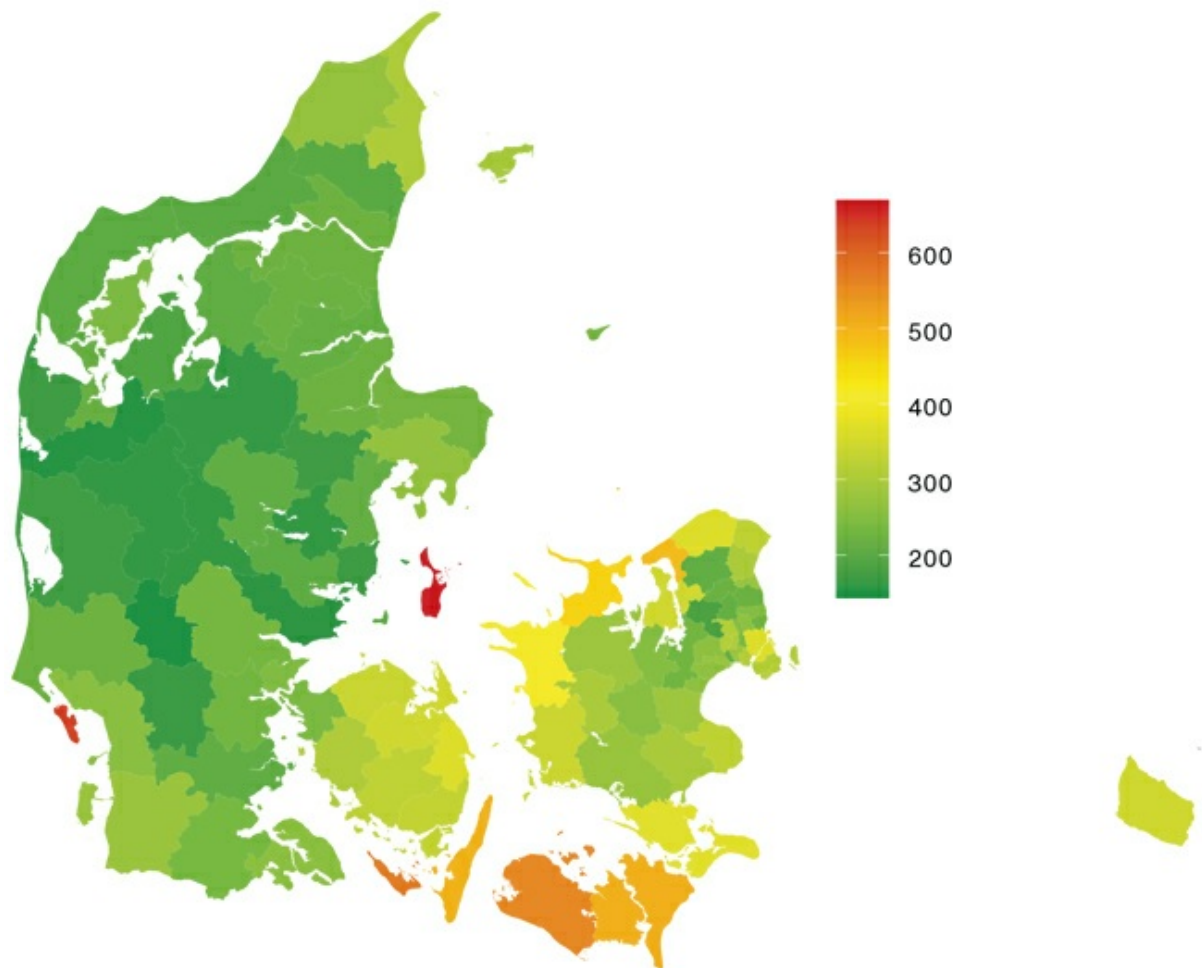
**FIGUR 2** Nydiagnosticerede med alkoholrelateret leversygdom pr. million indbyggere i forhold til uddannelsesniveau i Danmark i perioden 2009-2018.



Der er også stor geografisk ulighed i incidensen af alkoholrelateret leversygdom i Danmark (Figur 3) [1]. De højeste forekomster ses i økommuner som Samsø og Fanø (omregnet til over 600 diagnosticeret med alkoholrelateret leversygdom pr. million indbyggere), og de laveste forekomster ses i midtjyske kommuner som Billund og Holstebro (under 150 pr. million indbyggere). Der er en højere forekomst i Østdanmark end i Vestdanmark. Selv om der er en grad af tilsvarende forskel i alkoholindtagelsen blandt kommunerne, er der

antagelig også her uidentificerede risikofaktorer med forskellig geografisk udbredelse på spil [18].

**FIGUR 3** Nydiagnosticerede med alkoholrelateret leversygdom pr. million indbyggere i de 98 danske kommuner i perioden 2009-2018. Incidensen er standardiseret til køn og alderssammensætningen for hele Danmark.

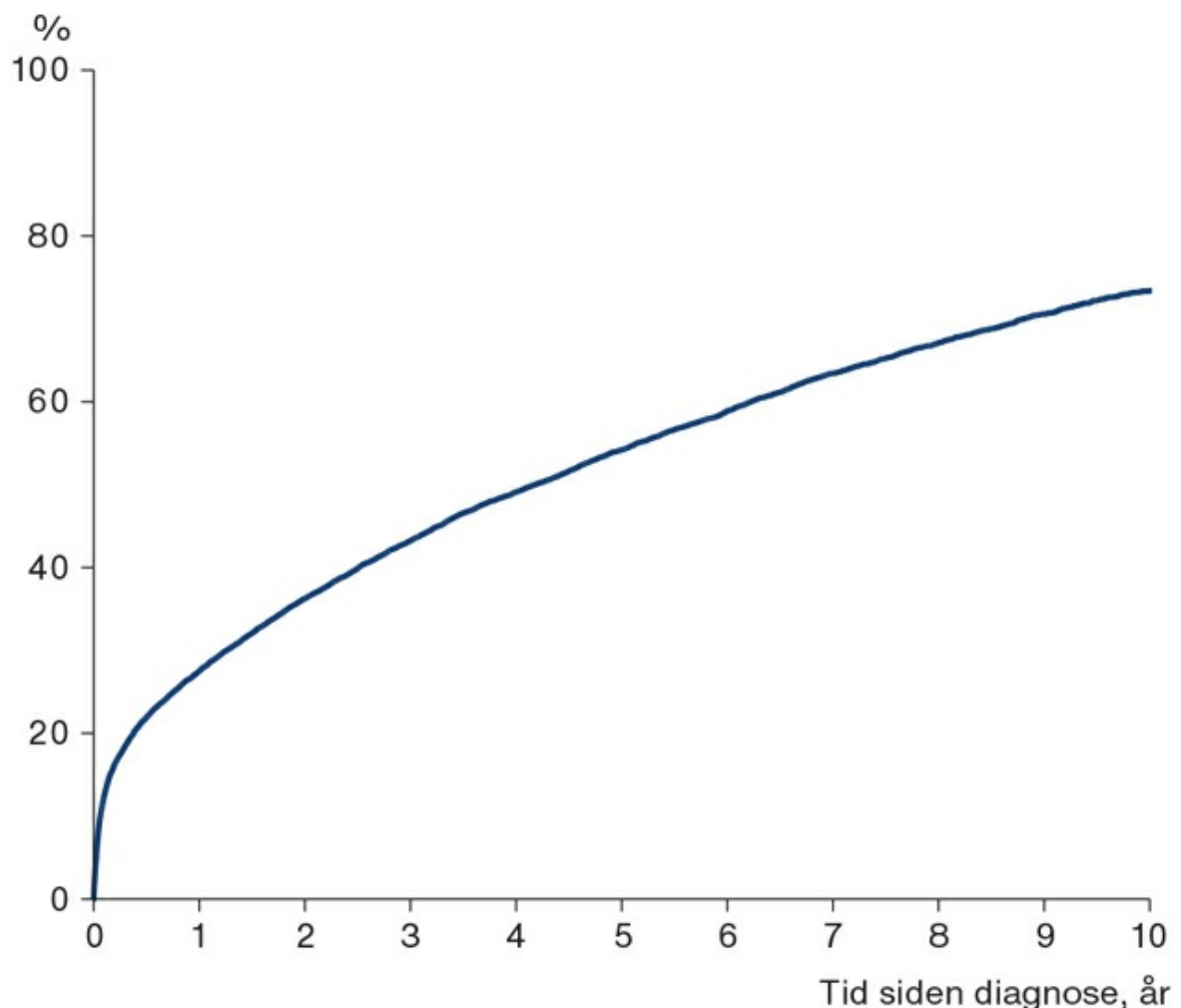


#### DØDELIGHEDEN ER HØJERE END FOR KRÆFT

I alt 54% af patienterne i Danmark dør i løbet af de første fem år med alkoholrelateret leversygdom (Figur 4) [1]. Til sammenligning dør 33% af patienterne med kræft i løbet af samme tid [24]. Leversygdommens stadie har stor betydning. I en svensk opgørelse over den udvalgte andel, der fik foretaget en leverbiopsi, var femårsdødeligheden for alkoholrelateret leversteatose på 27% og for cirrose på 47%, sammenlignet med en dødelighed på 5% blandt kontrolpersonerne [25]. Dødeligheden for patienter med alkoholrelateret leversygdom er faldet noget i de seneste år i Danmark (relativ risiko: 0,83 (95% konfidens-interval: 0,78-0,87) for død i perioden 2014-2018 sammenlignet med perioden 1994-1998) [1]. Denne bedring skyldes ikke, at færre havde cirrose på diagnostetidspunktet, idet denne andel uændret har været på 70% siden 1977. Flere diagnosticeres nu ambulantly frem for under en indlæggelse, hvilket lader til at være forbundet med en lavere risiko for død, som det er fundet i både Danmark og England [1, 26]. Hvis denne lavere mortalitet er udtryk for en tidligere indsats mod

sygdomsforløbet, støtter det nytten af tidlig opsporing. I det engelske studie var en akutindlæggelse både i forbindelse med diagnosticeringen af cirrose og i tiden efter forbundet med en betydelig højere dødelighed [26]. I Danmark bidrager en bedret forebyggelse og behandling af variceblødning og spontan bakteriel peritonitis nok også til den bedre overlevelse, som vi ser. Data tyder nemlig ikke på, at patienterne i højere grad end tidligere skærer ned på alkoholforbruget: Der var i perioden 1996-2013 uændret 21-25% af patienterne med alkoholrelateret leversygdom, der blev indlagt med en alkoholdiagnose i løbet af det første år med sygdommen [27]. Det er en solid klinisk erfaring, at afholdenhed fra alkohol har særdeles stor betydning for prognosen ved alkoholrelateret cirrose. Studier har vist, at alkoholindtagelse over højrisikogrænsen øger risikoen for død [4]. Om et mindre alkoholforbrug reducerer risikoen for død, foreligger der ikke regelrette prospektive studier om, bl.a. fordi det er svært at opnå pålidelige data om alkoholforbrug, og forbruget varierer over tid [4]. Færre end 0,5% af patienterne med alkoholrelateret leversygdom levertransplanteres i Danmark, så transplantation har ikke nævneværdig betydning for patientgruppens samlede prognose.

**FIGUR 4** Risikoen for død af alle årsager i årene efter diagnose med alkoholrelateret leversygdom i Danmark i perioden 2009-2018.



## GODE FOREBYGGELSESMULIGHEDER

Alkoholrelateret leversygdom kan per definition forebygges. Hvis mængden af forbrugt alkohol aftager på befolkningsniveau, aftager sygdommens dødelighed hurtigt [5]. Forebyggelse af alkoholrelateret leversygdom sker mht. sygelighed mest hensigtsmæssigt ved målrettede tiltag mod den minoritet i befolkningen, der fast har et stort alkoholforbrug (f.eks. over fem genstande dagligt). På befolkningsniveau er der også evidens for stor effekt af indsatser, der sætter en mindstepris på en genstand alkohol, og indsatser, der mindsker udbuddet af alkohol og forbyder alkoholreklamer, mens evidensen er spinkel for effekten af oplysningskampagner [5]. På individniveau er der evidens for, at samtaler baseret på den motiverende metode kan nedsætte alkoholforbruget hos personer med alkoholproblemer. Samtalebehandlingen kan eventuelt suppleres med medicin, der understøtter afholdenhed (f.eks. acamprosat) eller nedsætter alkoholindtagelsen pr. drikkeepisode (naltrexon) [28]. Der er ikke randomiserede studier til støtte for brug af antabus. Vi henviser til en anden artikel om dette emne [21].

**Korrespondance** *Gro Askgaard*. E-mail: gask@dadlnet.dk

**Antaget** 26. januar 2021

**Publiceret på ugeskriftet.dk** 5. april 2021

**Interessekonflikter** Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

**Referencer** findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

**Artikelreference** Ugeskr Læger 2021;183:V11200893

## SUMMARY

### Epidemiology for alcohol-related liver disease

Gro Askgaard, Frederik Kraglund, Anna Emilie Kann, Hendrik Vilstrup & Peter Jepsen

Ugeskr Læger 2021;183:V11200893

Alcohol is the dominant cause of liver disease in Denmark. Around 1,000 persons, usually of 40 to 70 years of age, are diagnosed with alcohol-related liver disease (ALD) each year in Denmark. ALD is usually preceded by several years of heavy drinking, during which alcohol cessation could have prevented manifest ALD as argued in this review. There is a substantial inequality in ALD incidence by geography and socioeconomic status in Denmark. ALD is associated with a high mortality: The five-year mortality risk is 54%, although the prognosis for patients with ALD has improved in recent years.

## REFERENCER

1. Kraglund F, Deleuran T, Askgaard G et al. Decreasing incidence of alcohol-related liver disease in Denmark: a 25-year nationwide study. *Clin Epidemiol* 2021;13:1-11.
2. Askgaard G, Grønbaek M, Kjær MS et al. Alcohol drinking pattern and risk of alcoholic liver cirrhosis: a prospective cohort study. *J Hepatol* 2015;62:1061-7.
3. Marbet UA, Bianchi L, Meury U, Stalder GA. Long-term histological evaluation of the natural history and prognostic factors of alcoholic liver disease. *J Hepatol* 1987;4:364-72.
4. Lucey MR, Connor JT, Boyer TD et al. Alcohol consumption by cirrhotic subjects: patterns of use and effects on liver function. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1698-706.
5. Sheron N. Alcohol and liver disease in Europe – simple measures have the potential to prevent tens of thousands of



- premature deaths. *J Hepatol* 2016;64:957-67.
6. Hydes T, Gilmore W, Sheron N, Gilmore I. Treating alcohol-related liver disease from a public health perspective. *J Hepatol* 2019;70:223-36.
  7. Fiolla AD, de Muckadell OBS, Lassen AT. Incidence, etiology and mortality of cirrhosis: a population-based cohort study. *Scand J Gastroenterol* 2012;47:702-9.
  8. Eslam M, Sanyal AJ, George J et al. MAFLD: a consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. *Gastroenterology* 2020;158:1999-2014.
  9. Jepsen P, Vilstrup H, Andersen PK et al. Comorbidity and survival of Danish cirrhosis patients: a nationwide population-based cohort study. *Hepatology* 2008;48:214-20.
  10. Askgaard G, Kjær MS, Tolstrup JS. Opportunities to prevent alcoholic liver cirrhosis in high-risk populations: a systematic review with meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2019;114:221-232
  11. Roerecke M, Vafaei A, Hasan OSM et al. Alcohol consumption and risk of liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2019;114:1574-86.
  12. Simpson RF, Hermon C, Liu B et al. Alcohol drinking patterns and liver cirrhosis risk: analysis of the prospective UK Million Women Study. *Lancet Public Heal* 2019;4:e41-8.
  13. Thursz M, Gual A, Lackner C et al. EASL clinical practice guidelines: management of alcohol-related liver disease. *J Hepatol* 2018;69:154-81.
  14. Novo-Veleiro I, Alvela-Suárez L, Chamorro AJ et al. Alcoholic liver disease and hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol* 2016;22:1411-20.
  15. Boyle M, Masson S, Anstee QM. The bidirectional impacts of alcohol consumption and the metabolic syndrome: cofactors for progressive fatty liver disease. *J Hepatol* 2018;68:251-67.
  16. Liu B, Balkwill A, Reeves G, Beral V. Body mass index and risk of liver cirrhosis in middle aged UK women: prospective study. *BMJ* 2010;340:633.
  17. Sookoian S, Castañó GO, Pirola CJ. Modest alcohol consumption decreases the risk of nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis of 43 175 individuals. *Gut* 2014;63:530-2.
  18. Danskernes sundhed – den nationale sundhedsprofil 2017. Sundhedsstyrelsen, 2017.
  19. Stickel F, Moreno C, Hampe J, Morgan MY. The genetics of alcohol dependence and alcohol-related liver disease. *J Hepatol* 2017;66:195-211.
  20. Kharbanda KK, Ronis MJJ, Shearn CT et al. Role of nutrition in alcoholic liver disease: summary of the symposium at the ESBRA 2017 congress. *Biomolecules* 2018;8:16.
  21. Addolorato G, Mirijello A, Barrio P, Gual A. Treatment of alcohol use disorders in patients with alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2016;65:618-30.
  22. Askgaard G, Fleming KM, Kraglund F et al. Socioeconomic inequalities in the incidence of alcohol-related liver disease: a nationwide Danish study. *Hepatology* 2020;72:191A-192A.
  23. Jones L, Bates G, McCoy E, Bellis MA. Relationship between alcohol-attributable disease and socioeconomic status, and the role of alcohol consumption in this relationship: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2015;15:400.
  24. Kræftens Bekæmpelse. Danske nøgletal om kræft 2020:<https://www.cancer.dk/hjaelp-viden/fakta-om-kræft> (20. nov 2020).
  25. Hagström H, Thiele M, Roelstraete B et al. Mortality in biopsy-proven alcohol-related liver disease: a population-based nationwide cohort study of 3453 patients. *Gut* 2020;70:170-9.
  26. Ratib S, Fleming K, Crooks C et al. 1 and 5 year survival estimates for people with cirrhosis of the liver in England, 1998-2009: a large population study. *J Hepatol* 2014;60:282-9.
  27. Deleuran T, Vilstrup H, Jepsen P. Decreasing mortality among danish alcoholic cirrhosis patients: a nationwide cohort study. *Am J Gastroenterol* 2016;111:817-22.
  28. National klinisk retningslinje: Behandling af alkoholafhængighed. Sundhedsstyrelsen, 2015.