

Ny forskning gir håp om bedre behandlingsmuligheter ved hepatisk encefalopati

Når hjernen svikter ved leversvikt

Symptomene ved leversvikt gjenspeiler dysfunksjon i en eller flere av leverens mange funksjoner. Typisk observeres redusert produksjon av plasmaproteiner med ledsagende koagulopati, derangert metabolisme med risiko for hypoglykemi og økt infeksjonstendens. Den sviktende detoksifiseringen og utskillingen av eksogene og endogene metabolitter resulterer i økt konsentrasjon av bilirubin og andre avfallsstoffer i systemisk sirkulasjon. Dette bidrar til utvikling av hepatisk encefalopati. Med dette forstås endret bevissthetstilstand – fra lett reduserte kognitive funksjoner via mer markant forvirring og somnolens til dyp koma. I alvorligere former kan tilstanden ledsages av kramper og tegn til pyramidebaneaffeksjon (1).

For å forstå de komplekse sykdomsmekanismene ved hepatisk encefalopati kan det være hensiktsmessig å betrakte leveren som et filter. Normalt passerer alt portvenenblodet langsomt forbi hepatocytter og en anelig mengde immunkompetente celler. Forenklet kan man si at hepatisk encefalopati dels skyldes sviktende leverfunksjon, dels shunting av portvenens blodstrøm utenom leveren. Ved cirrhose vil begge disse forholdene spille en rolle. Ved fulminant leversvikt, dvs. akutt innsettende leversvikt og encefalopati hos en pasient uten tidligere kjent leversykdom, foreligger det vanligvis ingen shunting, og symptombildet vil primært utvikles på bakgrunn av sviktende leverfunksjon alene.

Leger i klinisk virksomhet vil først og fremst få erfaring med hepatisk encefalopati når de møter cirrhosepasienter, ettersom encefalopati er en vanlig komplikasjon til cirrhose. Klinisk ser man da tilstanden i form av persisterende, ofte lavgradig, encefalopati eller episoder som følge av akutt dekompenisering av leverfunksjonen. En rekke ulike forhold kan resultere i dekompenert leverfunksjon hos pasienter med cirrhose, slik som infeksjon, gastrointestinal blødning, toksisk effekt av alkohol, medikamenter etc. En slik dekompenisering benevnes «acute-on-chronic liver disease» i engelskspråklig litteratur. Hepatisk encefalopati kan i denne sammenhengen utvikles meget raskt, tilsvarende det man kan se ved akutt leversvikt.

I dette nummer av Tidsskriftet skriver Lars Marius Ytrebø om forstyrrelser i ammoniakmetabolismen ved leversvikt, med særlig omtale av ulike organers rolle i omsetningen av ammoniakk (2). Kunnskap om dette er viktig, fordi opphopning av ammoniakk er en sentral faktor i utviklingen av hepatisk encefalopati. Det er vanlig klinisk praksis å bruke laktulose for å hemme ammoniakkproduksjonen i colon. Imidlertid mangler det vitenskapelig dokumentasjon for effekten av laktulose ved hepatisk encefalopati (3). Flere randomiserte kliniske forsøk med laktulose er ønskelig, og det er behov for å utforske alternative behandlingsstrategier. Det er positivt at miljøet i Tromsø har utviklet en modell på fulminant leversvikt, devaskularisering av griselever *in vivo*, som muliggjør eksperimentelle studier av ammoniakmetabolismen ved denne tilstanden (4).

Ved fulminant leversvikt er alvorlig hepatisk encefalopati som regel ledsaget av økt intrakranielt trykk, med utvikling av hjerneødem og risiko for herniering. Dyp koma kan utvikle seg raskt. På tross av intensivbehandling kan levertransplantasjon være eneste livreddende tiltak. Heldigvis er dette en sjelden tilstand. I Norge transplanteres årlig 2–5 pasienter på denne bakgrunn. Utvikling av for-

høyet intrakranielt trykk og hjerneødem er mye sjeldnere hos pasienter som får hepatisk encefalopati på bakgrunn av cirrhose. Like fullt kan også disse pasientene være meget syke, og dødeligheten er høy. Det må rettes mer oppmerksomhet mot ev. utløsende faktorer. For å minimalisere ammoniakbelastningen anbefalte man tidligere proteinrestriksjon ved hepatisk encefalopati. Nyere forskning har vist at dette er uheldig, da pasienter med cirrhose ofte er katabole og lider av alvorlig underernæring. Dagens retningslinjer understreker at pasienter med cirrhose ikke bør utsettes for proteinrestriksjon (5).

Pasienter med dekompenert cirrhose har ofte fortynningshyponatremi sekundært til høye nivåer av vasopressin (ADH), og dette kan bidra til encefalopati. Det pågår nå spennende studier med vasopressinantagonister ved cirrhose (6). Annen utprøvet behandling omfatter bruk av ekstrakorporale systemer for å avlaste en sviktende leverfunksjon. Det mest utbredte systemet benevnes MARS (Molecular Adsorbent Recirculating System) og har vært i bruk siden 2004 ved Rikshospitalet-Radiumhospitalet. Selv om enkelte pilotstudier har vist lovende resultater, er effekten i svært liten grad evaluert i randomiserte kliniske forsøk (7).

Leversvikt og hepatisk encefalopati er komplekse sykdomsprosesser som krever forskjellige terapeutiske tilnærminger. Det er svært positivt at miljøet i Tromsø studerer betydningen av ammoniakmetabolismen ved fulminant leversvikt. Hvis denne forskningen resulterer i nye terapeutiske prinsipper, er det helt avgjørende at disse blir evaluert i randomiserte kliniske forsøk.

John Willy Haukeland

j.w.haukeland@medisin.uio.no

Kristian Bjørø

kristian.bjoro@rikshospitalet.no

John Willy Haukeland (f. 1964) er spesialist i indremedisin og klinisk stipendiat ved Universitetet i Oslo. Kristian Bjørø (f. 1956) er dr.med og spesialist i både indremedisin, fordøyelsessykdommer og medisinsk biokjemi. Han er klinikkssjef ved Medisinsk klinikk, Rikshospitalet-Radiumhospitalet.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K AT. Hepatic encephalopathy – definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* 2002; 35: 716–21.
2. Ytrebø LM. Forstyrrelser i ammoniakmetabolismen ved leversvikt. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2007; 127: 1514–7.
3. Als-Nielsen B, Gluud LL, Gluud C. Non-absorbable disaccharides for hepatic encephalopathy: systematic review of randomised trials. *BMJ* 2004; 328: 1046.
4. Ytrebo LM, Sen S, Rose C et al. Interorgan ammonia, glutamate, and glutamine trafficking in pigs with acute liver failure. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 291: G373–81.
5. Plauth M, Cabre E, Riggio O et al. ESPEN Guidelines on enteral nutrition: liver disease. *Clin Nutr* 2006; 25: 285–94.
6. Gines P, Wong F, Watson H. Long-term improvement of serum sodium by the V-2-receptor antagonist satavaptan in patients with cirrhosis and hyponatremia. *J Hepatol* 2007; 46 (suppl 1): Abstract 90.
7. Khuroo MS, Khuroo MS, Farahat KL. Molecular adsorbent recirculating system for acute and acute-on-chronic liver failure: a meta-analysis. *Liver Transpl* 2004; 10: 1099–106.