

# Intensivbehandling av voksne med leversvikt

## Sammendrag

**Bakgrunn.** Akutt leversvikt og akutt dekompensert kronisk leversvikt er to sykdommer som krever inngående kunnskaper om etiologi og utløsende faktorer, patofysiologi, diagnose samt anbefalte retningslinjer for behandling og prognose. I denne artikkelen defineres tilstandene, og de etiologiske faktorer, behandlingsstrategier, indikasjoner for henvisning til transplantasjonsenheten på Rikshospitalet samt prognostiske faktorer av betydning blir diskutert.

**Materiale og metode.** Grunnlaget for artikkelen er et ikke-systematisk litteratursøk i PubMed med et skjønnsmessig utvalg av artikler basert på forfatterens kliniske erfaring og eksperimentell forskning innenfor feltet.

**Resultater.** I den vestlige verden er paracetamolforgiftning og toksiske reaksjoner på andre medikamenter de vanligste utløsende årsakene til akutt leversvikt hos voksne. Pasientene kan raskt utvikle multiorgansvikt med behov for avansert intensivbehandling. De vanligste komplikasjonene er hepatisk encefalopati, akutt nyreskade og koagulasjonsforstyrrelser. Akutt dekompensert kronisk leversvikt rammer pasienter med kjent leversykdom og er oftest utløst av inflammasjon, infeksjon, gastrointestinale blødninger, medikamenter, forstyrrelser i syre/base/elektrolyttbalansen eller traumer. Tidlig diagnostisering av utløsende faktor(-er) og intensivmedisinsk understøttende behandling er særdeles viktig. Akutt nyreskade indikerer meget dårlig prognose.

**Fortolkning.** Akutt svikt i leverens normale funksjoner eller akutt dekompensasjon av leverfunksjonen hos pasienter med kjent kronisk leversykdom, utløser ofte et dramatisk klinisk bilde. Inngående kjennskap til patofysiologiske mekanismer og behandlingsstrategier er avgjørende for å sikre optimal behandling.

Lars Marius Ytrebø\*

*lars.m.ytrebo@uit.no*

Critical Care Unit

University College London Hospitals NHS

Foundation Trust

og

Institutt for klinisk medisin

Universitetet i Tromsø

Pål Klepstad

Intensivavdelingen

St. Olavs hospital

og

Institutt for sirkulasjon og bildediagnostikk

Det medisinske fakultet

Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet

\* Nåværende adresse:

Intensiv- og oppvåkingsavdelingen

Operasjons- og intensivklinikken

Universitetssykehuset Nord-Norge

9038 Tromsø

Behandling av voksne pasienter med alvorlig svikt i leverfunksjonen er vanskelig og krever et multidisiplinært intensivmedisinsk samarbeid. Uavhengig av hvilken definisjon man bruker, er det viktig å skille skarpt mellom pasienter uten kjent leversykdom (akutt leversvikt) og de med akutt dekompensert kronisk leversvikt. Dette er to helt forskjellige sykdommer med ulik etiologi og utløsende faktorer, patofysiologi, behandling og prognose. I denne artikkelen defineres de to sykdommene, og deres etiologi og utløsende faktorer, patofysiologi, diagnose, behandling og prognose presenteres. Videre presenteres kort rasjoalet for nye behandlingsmetoder som for tiden er under utprøving.

## Metode

Grunnlaget for artikkelen er et ikke-systematisk litteratursøk i PubMed. Utvalget av artikler er skjønnsmessig og basert på forfatterens kliniske erfaringer og eksperimentell forskning innenfor feltet.

## Akutt leversvikt

Akutt leversvikt er en sjelden sykdom som definisjonsmessig er knyttet til utviklingen av encefalopati innen åtte uker etter debut av symptomer hos pasienter uten tidligere kjent leversykdom (1). En noe mer operasjonell tilnærming er at akutt leversvikt defineres som et plutselig tap av leverfunksjon hos en tidligere leverfrisk person. Siden denne definisjonen heller ikke sier noe om forskjeller i klinisk presentasjon og forventet prognose, publiserte O'Grady og medarbeidere et nytt

forslag til terminologi: *Hyperakutt leversvikt* er karakterisert ved utvikling av encefalopati innen sju dager etter debut av icterus (god prognose uten levertransplantasjon). *Akutt leversvikt* er karakterisert ved utvikling av encefalopati 8–28 dager etter debut av icterus (dårlig prognose uten levertransplantasjon). *Subakutt leversvikt* er karakterisert ved utvikling av encefalopati 5–12 uker etter debut av icterus (dårlig prognose) (2).

## Etiologi

Etiologien for utvikling av akutt leversvikt har vært grundig dokumentert i både europeiske og amerikanske studier de senere årene (3, 4), men det kan ofte være vanskelig å diagnostisere tilstanden på et tidlig tidspunkt. Anamnesticke opplysninger er ofte mangelfulle og de kliniske symptomene diffuse. Dette kan i verste fall forsinke diagnostisering og behandling. Man bør derfor i den initiale fasen forsøke å fremskaffe komplementopplysninger der dette er aktuelt og ellers innhente informasjon om mulig etiologiske faktorer inklusive inntak av medikamenter og eventuelle illegale rusmidler.

I en nyere studie fra Sverige fant man at den mest vanlige årsaken til akutt leversvikt var paracetamolforgiftning (42 % av tilfellene), mens 15 % skyldtes toksiske reaksjoner på andre medikamenter (3). Data fra 1 147 pasienter som ble inkludert i den amerikanske U.S. ALF Study Group-databasen i perioden 1998–2007, viste liknende resultater (5). Paracetamol er således den klart hyppigste utløsende årsak til akutt leversvikt, og medikamenter forårsaker samlet nærmere 60 % av tilfellene av akutt leversvikt i den vestlige verden. Klinikere bør spesielt være oppmerksom på at selv terapeutiske doser paracetamol inntatt over tid kan utløse akutt leversvikt, men da gjerne i forbindelse med interkurrent sykdom og/eller samtidig inntak av alkohol eller illegale stoffer. I Asia og Afrika derimot er forekomsten av virale hepatitter langt den vanligste årsaken til akutt

## Hovedbudskap

- Behandling av pasienter med alvorlig svikt i leverfunksjonen krever en multidisiplinær tilnærming
- Moderne intensivmedisinsk behandling og levertransplantasjon har bedret prognosen

**Tabell 1** Gradering av hepatisk encefalopati (16)

Grad	Kliniske karakteristika
I	Nedsatt oppmerksomhet, eufori, redusert kognitiv funksjon
II	Slapphet, apati, desorientering for tid og sted, åpenbare personlighetsendringer og upassende oppførsel
III	Variierende fra somnolens til semistuporøs tilstand. Forvirring og uttalt desorientering
IV	Koma

leversvikt, og fulminante forløp er oftest fremkalt av hepatitt B eller hepatitt E (4). I en tid da pasienter er mobile over kontinenter, forblir derfor anamnese og komparentopplysninger meget viktig for å stille riktig diagnose og igangsette adekvat målrettet terapi.

*Diagnose*

Koagulopati (INR > 1,5), forhøyet ammoniakknivå og hepatisk encefalopati er de mest pålitelige parakliniske og kliniske tegnene på akutt leversvikt. Patofysiologisk er det svikt i leverens syntese av koagulasjonsfaktorer og redusert ureasykluskapasitet som forårsaker forstyrrelser i henholdsvis koagulasjonssystemet og nitrogenmetabolismen (6). Eksperimentelt er det vist god korrelasjon mellom de arterielle nivåene av ammoniak og forekomsten av hjerneødem (7, 8). Repeterte arterielle ammoniakverdier er derfor nyttige for å følge pasientens kliniske progresjon. Verdier > 150 µmol/l er assosiert med forekomst av intrakranial hypertensjon (9) og vil kreve ekstra årvåkenhet i monitoring og valg av behandlingsstrategi. Serum-bilirubin er inkludert i ulike prognostiske skåringssystemer for akutt leversvikt og bør av den grunn monitoreres daglig.

En annen metode som kan diagnostisere redusert leverfunksjon er måling av indocyaningrønt (ICG)-clearance. Tidligere krevde dette repeterte målinger i serum eller invasive prober, men det er nå utviklet prober som kan måle indocyaningrønt transkutant. ICG-clearance er vist å være assosiert med overlevelse for pasienter med sepsis, men metodens plass i rutinemålinger gjort på intensivavdelinger er ennå ikke klarlagt (10, 11). Diagnosen akutt leversvikt stilles derfor på bakgrunn av en grundig anamnese samt kliniske og parakliniske funn hos en tidligere leverfrisk pasient.

*Behandling*

Behandlingen må være rettet mot å kartlegge etiologi og iverksette spesifikk terapi i de tilfellene det er mulig. Moderne intensivmedisinsk behandling har økt overlevelsen ved akutt leversvikt til ca. 45 % (5). Kombinert med muligheten for levertransplantasjon er derfor utsiktene til helbredelse gode (12). Det er likevel grunn til å understreke at det er avgjørende for pasientens prognose at man tar tidlig kontakt med levertransplanta-

sjonsenheten på Rikshospitalet for diskusjon av behandlingsopplegg og planlegging av eventuell overflytting. Selv om det er ulik praksis for overflytting til de aktuelle transplantasjonssentrene i Europa (13), viser erfaringene fra Rikshospitalet i Oslo at henvendelsene ofte gjøres sent i forløpet. Vi oppfordrer derfor behandlingsansvarlige leger til å bruke ekspertisen ved Rikshospitalet aktivt som konsulenter i den tidlige fasen. Det er videre grunn til å presisere at det er aktuelt å flytte selv sirkulatorisk ustabile pasienter med hepatisk encefalopati og multiorgansvikt fra lokalsykehus til transplantasjonsenheten, men dette må vurderes i hvert enkelt tilfelle.

Generelle intensivmedisinske prinsipper om standard pleie og understøttende behandling mot svikt i vitale organer gjelder. Pasientene utvikler ofte hypoglykemi forårsaket av forstyrrelser i glukosehomøostasen. Tett monitorering av blodglukosenivåene og kontinuerlig infusjon av glukose er viktig for å unngå alvorlig hypoglykemi. Hypovolemi må korrigeres. Hypotensjon etter adekvat væskeerstatning korrigeres med vasoaktive medikamenter, oftest i form av en noradrenalininfusjon. Pasienten skal ha normal tilførsel av ernæring (25–30 kcal/kg/dag). Enteral ernæring foretrekkes, men hvis pasienten viser tegn til ventrikkelretensjon, bør pasienten ernæres parenteralt. Det er ikke holdepunkter for å gi proteinfattig ernæring, og det er heller ikke dokumentert at disse pasientene skal ha spesialtilpassede ernæringsblandinger. Glutamin kan i teorien forårsake hyperammonemi gjennom danningen av glutamat via enzymet fosfataktivert glutaminase (14). Nyttens av å tilføre glutamin i ernæringsløsninger må derfor vurderes opp mot risikoen for å forverre graden av hjerneødem (15).

Respiratoriske problemer oppstår når pasientene utvikler hepatisk encefalopati. Hepatisk encefalopati graderes fra I–IV og beskriver klinisk utvikling fra lette symptomer til hepatisk koma (tab 1) (16). Terskelen for intubasjon bør generelt være lav og man må være oppmerksom på at graden fort kan endre seg. Det er allment akseptert at alle pasienter med hepatisk encefalopati grad III bør intuberes, og dette vil for alle praktiske formål tilsvare en Glasgow Coma Scale (GCS)-skår ≤ 8.

Under forløpet kan pasientens respira-

sjonssvikt dessuten forverre seg som et resultat av flere faktorer, som for eksempel akutt lungesvikt (ARDS), utvikling av pleuravæske, atelektaser og nedsatt ekstrapulmonal elastisitet på grunn av økt intraabdominalt trykk.

Akutt nyreskade i forløpet av akutt leversvikt er ikke uvanlig. Prognosen blir da dårlig (tab 2) (17). Akutt nyresvikt behandles etter generelle retningslinjer og syre/base/elektrolyttforstyrrelsene korrigeres etter behov. Ved kontinuerlig hemodiafiltrasjon bør man unngå bruk av laktatbaserte dialyse- og erstatningsløsninger, siden disse vil kunne forverre den metabolske acidosen. Både hypo- og hyperfosfatemi kan forekomme og er assosiert med dårligere prognose hos pasienter med paracetamolforgiftning (18, 19).

N-acetylcystein (NAC) er et godt dokumentert motmiddel ved paracetamolforgiftning (20, 21). N-acetylcystein kan også tenkes å ha positive effekter utover motmiddel-effekten (22) og bør derfor vurderes gitt til alle pasienter med mistenkt akutt leversvikt (5). Ved medikamentutløst akutt leversvikt skal medikamentet/medikamentene selvsagt straks seponeres og man bør i tillegg forsikre seg om at det er gjort en grundig medikamentanamnese. Denne må også omfatte spørsmål om bruk av homøopatiske preparater. Komparentopplysninger kan her være meget verdifulle.

Pasienter med akutt leversvikt utvikler cerebralt ødem med varierende grad av intrakranial hypertensjon. Hvorvidt det bør igangsettes monitorering av det intrakraniale trykket med invasive teknikker, er en vanskelig overveiing siden pasientene har koagulasjonsforstyrrelser. Det vil derfor være en viss fare for iatrogen skade under og etter prosedyren (23, 24). På den annen side er det meget vanskelig å behandle pasientene uten et kontinuerlig og pålitelig monitoreringsverktøy. Nåværende anbefaling går derfor ut på å bruke trykkmåler bare til pasienter som har alvorlig hepatisk encefalopati og som venter på levertransplantasjon (25).

Alle pasienter skal ha generell nevroprotektiv behandling og pleie i form av elevasjon av hodet (20 °), unngåelse av arteriell hypotensjon, hypoksi og feber samt tilstrebing av normovolemi, normokapni og normoglykemi. Det er spesielt viktig å korrigere hyponatremi (15). I behandlingen av forhøyet intrakranialt trykk forutsettes en intakt blod-hjerne-barriere. Dersom serum-natriumnivået er korrigert, er mannitol fortsatt førstevalget – selv om det i små observasjonsstudier er vist at både hypertont saltvann, hypotermi, indometacin (motvirker cerebral vasokonstriksjon) og barbiturater (reduserer cerebralt forbruk av oksygen) er effektive alternativer (13). Foreskrivning av indometacin og barbiturater til denne pasientgruppen krever spesiell årvåkenhet med hensyn til alvorlige bivirkninger (henholdsvis akutt nyreskade og sirkulatorisk instabilitet).

Hypotermibehandling er effektivt og anbefales hos pasienter hvor man klinisk eller objektivt ved trykkmålinger påviser intrakranial hypertensjon (26, 27).

I ekstreme tilfeller har endog total hepatektomi blitt utført i påvente av levertransplantasjon (28, 29). Cerebral CT kan brukes til å diagnostisere langtkommet hjerneødem hos pasienter som ikke er monitorert med trykkmåler, men er på grunn av lav sensitivitet en dårlig metode for overvåking. Transkraniell doppler kan i øvede hender gi supplerende informasjon om hastighetsendringer av blodstrømmen i utvalgte intrakranielle blodkar. Undersøkelsen har imidlertid begrenset nytteverdi i vurderingen av de intrakranielle trykkforholdene og graden av hjerneødem.

Akutt leversvikt kan være assosiert med binyredysfunksjon. Dette må spesielt mistenkes ved vedvarende hypotensjon og samtidig behov for høye doser av vasoaktive medikamenter. For å verifisere diagnosen kan en synachtentest utføres. Pasienter med subnormal kortisolrespons til adrenokortikotropisk hormon (ACTH) bør gis hydrokortison 200–300 mg intravenøst daglig i 7–10 dager (15).

Effektiv terapi mot forstyrrelser i nitrogenmetabolismen (hyperammonemi) er dessverre ikke tilgjengelig. Laktulose er vel etablert som et prokinetisk medikament som reduserer transittiden i gastrointestinalkanalen, men har vist seg å ha meget begrenset effekt (30, 31). Hovedproduktene av ammoniak til sirkulasjonen er gastrointestinalkanalen og nyrer. Kvantitativt er tyntarmen like viktig som tykktarmen (8), og dette er trolig en av årsakene til at laktulose har en relativt beskjeden effekt på ammoniaknivåene hos disse pasientene (30). Tradisjonelt har man vært tilbakeholden med å tilføre eksogene proteiner i den akutte fasen, men noen gode kliniske studier eller generelle retningslinjer innenfor dette feltet finnes ikke (professor Rajiv Jalan, University College London, personlig meddelelse).

Det synes derimot å være eksperimentelt og klinisk belegg for å starte bredspektret antibiotisk terapi til pasienter som utvikler raskt økende encefalopati ledsaget av systemisk inflammatorisk responsyndrom (SIRS) (25, 32).

En meget sjelden komplikasjon i svangerskapet er utvikling av fettlever og HELLP-

syndromet (hemolyse, økte leverenzymmer og lave platetall). Denne komplikasjonen vil oftest være reversibel, forutsatt rask forløsning av barnet (33). Et slikt kasus er nylig publisert i Tidsskriftet (34).

Flere ekstrakorporale leverdialysesystemer er blitt markedsført de siste årene. MARS (Molecular Adsorbents Recirculating System), som er et ekstrakorporalt albumindialysesystem, har vist seg å ha positive effekter i eksperimentelle modeller og utvalgte pasientgrupper (35–38). Systemet er basert på en ekstrakorporal albumindialysesirkel der man dialyserer albuminbundne toksiner. MARS har spesielt vist seg å bedre hepatisk encefalopati hos pasienter med både akutt og kronisk leversikt, men man har hittil ikke kunnet påvise noen økt overlevelse hos pasienter med akutt leversvikt (37).

Til tross for stor interesse for systemet finnes det i dag derfor ikke tilstrekkelig dokumentasjon for å kunne anbefale MARS generelt til pasienter med akutt leversvikt, men i mangelen av bedre alternativer tilbys behandlingen likevel ved mange sentre i Europa (39). Inntil det foreligger bedre dokumentasjon for effekten av albumindialyse, må denne behandlingen derfor anses som eksperimentell (40).

*Prognose*

Pasienter med akutt leversvikt dør av sepsis og multiorgansvikt med eller uten intrakranial hypertensjon. Prognosen er avhengig av antall sviktende organer og pasientens alder (41, 42). Det mest brukte prognosesystemet er King's College Hospital (KCH)-kriteriene (43). Nylig har det vist seg at måling av arterielt laktatnivå øker sensitiviteten til disse kriteriene og identifiserer tidligere de pasientene som vil få behov for levertransplantasjon (tab 2) (17). Allikevel er spesifisiteten fortsatt lav, og introduksjonen av nye skåringssystemer har heller ikke endret vesentlig på dette faktum (44). Data fra den norske levertransplantasjonsvirksomheten de siste 25 årene viser derimot at både tilgangen på organer og resultatene er generelt gode (12).

**Akutt dekompensert kronisk leversvikt**

*Etiologi*

Insidensen av kronisk leversvikt i befolkningen er økende både i Norge (45) og på ver-

densbasis (46, 47). Globalt er virale hepatitter (spesielt hepatitt B og C) og senfølger etter kronisk alkoholisme de vanligste årsakene til utvikling av levercirrhose. I Norge er alkohol den viktigste enkeltårsaken (45).

*Diagnose*

Klinisk er akutt dekompensert kronisk leversvikt karakterisert ved hyperdynamisk sirkulasjon, nyresvikt (hepatorenalt syndrom), portal hypertensjon med ascites og/eller gastrointestinal blødning samt utvikling av hepatisk encefalopati. Diagnosen stilles på grunnlag av anamnese, klinisk undersøkelse, laboratoriefunn samt histopatologisk verifisering av diagnosen (leverbiopsi). I engelskspråklig litteratur er «acute-on-chronic liver failure» patofysiologisk definert som en akutt forverring av kronisk leversvikt utløst av en eller flere faktorer. Viktige utløsende faktorer er inflammasjon og infeksjon som kan lede til progressiv dysfunksjon i multiple organer (48, 49). Andre utløsende faktorer som kan forverre en kronisk lavgradig hepatisk encefalopati, er gastrointestinal blødninger, syre-base-forstyrrelser, elektrolyttforstyrrelser, medikamentbivirkninger og traumer.

*Behandling*

Behandlingen tar sikte på å støtte vitale funksjoner og behandle årsaken til den akutte dekompensasjonen. Akutte blødninger fra varicer og andre fokuser i øvre og nedre gastrointestinalkanal krever rask behandling med endoskopisk tilgang. Disse pasientene vil profittere på intensivmedisinsk behandling (48).

Pasienter med akutt, dekompensert kronisk leversvikt er funksjonelt immunosupprimerte og derfor spesielt utsatt for infeksjoner (50). Systemisk inflammatorisk responsyndrom og sepsis er vanlig blant hospitaliserte pasienter og forårsaker ofte svikt i multiple organer og død (51). Typisk for denne gruppen pasienter er at det er vanskelig å lokalisere infeksjonsfokus. Vanligst forekommende er pneumoni, spontan bakteriell peritonitt og hudinfeksjoner.

Ascites er den vanligste komplikasjonen til cirrhose og er assosiert med nedsatt livskvalitet, økt risiko for infeksjoner (spontan bakteriell peritonitt), nyresvikt og dårlig prognose (52). Tilstanden oppstår på grunn av økt motstand mot portal blodstrøm. Dette ut-

**Tabell 2** King's College Hospitals kriterier for behov for levertransplantasjon hos pasienter med akutt leversvikt

Paracetamolindusert akutt leversvikt	Annen etiologi
<ul style="list-style-type: none"> <li>- pH &lt; 7,3 etter adekvat volumresuscitering (uavhengig av encefalopati grad) <i>eller</i> grad III-IV-encefalopati, kreatinin &gt; 300 µmol/l og INR &gt; 6,5.</li> <li>- Serum-laktat<sup>1</sup> &gt; 3,5 mmol/l etter 4 timer eller &gt; 3 mmol/l etter 12 timer</li> </ul>	INR > 6,5 <i>eller</i> minst tre av følgende kriterier: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Seronegativ virushepatitt eller medikamentindusert akutt leversvikt</li> <li>- Alder &lt; 10 år eller &gt; 40 år</li> <li>- Forløp &gt; 7 dager fra icterus til utvikling av encefalopati</li> <li>- Bilirubin &gt; 300 µmol/l</li> <li>- INR &gt; 3,5</li> </ul>

<sup>1</sup> Måling av arteriell laktat hos pasienter med paracetamolintoksikasjon gir bedre sensitivitet av kriteriene og gir raskere identifisering av de pasientene som vil trenge levertransplantasjon (17)

## Ramme 1

### Diagnostiske kriterier for hepatorenalt syndrom (53)

- Cirrhose med ascites
- Serum-kreatinin > 133 µmol/l
- Fravær av bedring i serum-kreatinin etter minst to dager uten diuretika og med plasmavolumekspansjon med albumin (1 g/kg/dag)
- Fravær av sirkulatorisk sjokk
- Ingen medisiner, eller nylig avsluttet behandling med nefrotoksiske medikamenter
- Fravær av parenkymskade (proteinuri < 500 mg/dag, < 50 røde blodceller per synsfelt ved mikroskopi med høy oppløsning samt normal ultralydsundersøkelse av nyrene)

vikler seg gradvis til portal hypertensjon med dannning av kollateral venøs sirkulasjon og produksjon av lokale vasodilatorer (nitrogenoksid og andre). I avansert stadium av sykdommen forårsaker arteriell dilatasjon i splanknikusgebetet en reduksjon av det effektivt sirkulerende volumet i systemkretsløpet. Fall i systemisk blodtrykk aktiverer endogene vasokonstriktorer og antinatriuretiske faktorer, som igjen fører til natrium- og væskeretensjon. Pasienter med uttalt ascites lider som oftest av alvorlig natriumretensjon (urin  $\text{Na}^+$  < 10 mmol/l). Hos disse kan serumnatriumkonsentrasjonen være enten normal eller lav, avhengig av om ekskresjonen av fritt vann er normal eller nedsatt (dilu-sjonshyponatremi). Større mengder ascites med abdominal distensjon bør vurderes tappet både av diagnostiske og mekaniske hensyn, men det eksisterer ingen konsensus om når og hvordan man skal gjennomføre ascitestappingen. Tapping av større mengder ascites kan både gi alvorlig hemodynamiske effekter og indusere eller forverre nyresvikt (hepatorenalt syndrom). Det er viktig både å kunne stille diagnosen hepatorenalt syndrom og å kunne forebygge og iverksette målrettet behandling. Definisjonen og de diagnostiske kriteriene for hepatorenalt syndrom ble etablert i 1994 og har nylig blitt oppdatert (53). De nye diagnostiske kriteriene for hepatorenalt syndrom er vist i ramme 1.

Før ascitestapping bør pasienten være hemodynamisk optimalisert, siden fjerning av ascites uten adekvat volumkompensasjon kan gi sirkulatorisk instabilitet, som igjen er assosiert med høyere grad av residiv, hepatorenalt syndrom og økt mortalitet (52). Mange pasienter med hepatorenalt syndrom responderer godt på medikamentell behandling med vasopressinanalogen terlipressin. Dette bør prøves ut sammen med optimalisering av det effektivt sirkulerende volum og initiering av diuretisk terapi (54). Det er holdepunkter for at det hos denne gruppen

av pasienter kan være gunstig å gi albumin, fordi albumin kan tenkes å ha en farmakologisk effekt ved å binde blant annet vasodilatorerende stoffer (55). Det er også indisert å gi albumin til alle pasienter som utvikler spontan bakteriell peritonitt, og også som profylakse rettet mot sirkulasjonsforstyrrelser og nyresvikt som kan opptre i tilknytning til parasitese.

Indikasjonen for nyreerstattende behandling følger vanlige prinsipper. Man skal imidlertid være oppmerksom på at prognosen er spesielt dårlig for de med alkoholisk hepatitt, og hemodialyse øker generelt ikke overlevelsen hos pasienter med hepatorenalt syndrom (52).

En MARS-studie har vist en signifikant reduksjon i graden av hepatisk encefalopati og lengre overlevelse hos pasienter med avansert cirrhose (56). Flere oppfølgingsstudier er underveis, men dokumentasjonen er fortsatt ikke tilstrekkelig til å kunne anbefale MARS-behandling på generelt grunnlag til pasienter med akutt, dekompenisert lever-sykdom.

### Prognose

Overlevelse er direkte assosiert med antall sviktende organer, og prognosen er spesielt dårlig for pasienter med indikasjon på nyreerstattende behandling (57). Det er derfor viktig å identifisere de pasientene som vil kunne profitere på intensivmedisinsk behandling. Pasienter med svikt i ett organ har relativ god prognose (58), mens sepsis og multiorgansvikt resulterer i > 90 % sykehusmortalitet (48). Erfaringene fra King's College indikerer at man bør tilby intensivbehandling til pasienter som enten har akutt blødning fra varicer eller svikt i ett organ med ledsagende hepatisk encefalopati (48).

MELD (Model for End-Stage Liver Disease) er et relativt nytt prognostisk verktøy (59) som baserer seg på pasientens laboratorieprøver. I MELD inngår internasjonalt normalisert ratio (INR), serum-kreatinin og serum-bilirubin. MELD-skår kan enkelt beregnes via United Network for Organ Sharings hjemmeside (60). Denne skåringsmetoden er særlig mye brukt i USA. MELD brukes både til å predikere overlevelse og til å rangere hastegraden for levertransplantasjon hos pasienter med kronisk leversvikt (61).

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

### Litteratur

1. Ritt DJ, Whelan G, Werner DJ et al. Acute hepatic necrosis with stupor or coma. An analysis of thirty-one patients. *Medicine (Baltimore)* 1969; 48: 151–72.
2. O'Grady JG, Schalm SW, Williams R. Acute liver failure: redefining the syndromes. *Lancet* 1993; 342: 273–5.
3. Wei G, Bergquist A, Broome U et al. Acute liver failure in Sweden: etiology and outcome. *J Intern Med* 2007; 262: 393–401.
4. Lee WM. Etiologies of acute liver failure. *Semin Liver Dis* 2008; 28: 142–52.
5. Lee WM, Squires RH jr., Nyberg SL et al. Acute

liver failure: Summary of a workshop. *Hepatology* 2008; 47: 1401–15.

6. Ytrebø LM. Forstyrrelser i ammoniakmetabolismen ved leversvikt. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2007; 127: 1514–7.
7. Rose C, Ytrebø LM, Davies NA et al. Association of reduced extracellular brain ammonia, lactate, and intracranial pressure in pigs with acute liver failure. *Hepatology* 2007; 46: 1883–92.
8. Ytrebø 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.
9. Clemmesen JO, Larsen FS, Kondrup J et al. Cerebral herniation in patients with acute liver failure is correlated with arterial ammonia concentration. *Hepatology* 1999; 29: 648–53.
10. Faybik P, Hetz H. Plasma disappearance rate of indocyanine green in liver dysfunction. *Transplant Proc* 2006; 38: 801–2.
11. Kimura S, Yoshioka T, Shibuya M et al. Indocyanine green elimination rate detects hepatocellular dysfunction early in septic shock and correlates with survival. *Crit Care Med* 2001; 29: 1159–63.
12. Scholz T, Karlsen TH, Sanengen T et al. Levertransplantasjon i Norge gjennom 25 år. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2009; 129: 2587–92.
13. Bernal W, Auzinger G, Sizer E et al. Intensive care management of acute liver failure. *Semin Liver Dis* 2008; 28: 188–200.
14. Jalan R, Wright G, Davies NA. L-Ornithine phenylacetate (OP): A novel treatment for hyperammonemia and hepatic encephalopathy. *Med Hypotheses* 2007; 69: 1064–9.
15. Auzinger G, Wendon J. Intensive care management of acute liver failure. *Curr Opin Crit Care* 2008; 14: 179–88.
16. Sherlock S, Summerskill WH, White LP et al. Portal-systemic encephalopathy; neurological complications of liver disease. *Lancet* 1954; 267: 454–7.
17. Bernal W, Donaldson N, Wyncoll D et al. Blood lactate as an early predictor of outcome in paracetamol-induced acute liver failure: a cohort study. *Lancet* 2002; 359: 558–63.
18. Schmidt LE, Dalhoff K. Serum phosphate is an early predictor of outcome in severe acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Hepatology* 2002; 36: 659–65.
19. Bernal W, Wendon J. More on serum phosphate and prognosis of acute liver failure. *Hepatology* 2003; 38: 533–4.
20. Keays R, Harrison PM, Wendon JA et al. Intravenous acetylcysteine in paracetamol induced fulminant hepatic failure: a prospective controlled trial. *BMJ* 1991; 303: 1026–9.
21. Harrison PM, Keays R, Bray GP et al. Improved outcome of paracetamol-induced fulminant hepatic failure by late administration of acetylcysteine. *Lancet* 1990; 335: 1572–3.
22. Ytrebø LM, Korvald C, Nedredal GI et al. N-acetylcysteine increases cerebral perfusion pressure in pigs with fulminant hepatic failure. *Crit Care Med* 2001; 29: 1989–95.
23. Vaquero J, Fontana RJ, Larson AM et al. Complications and use of intracranial pressure monitoring in patients with acute liver failure and severe encephalopathy. *Liver Transpl* 2005; 11: 1581–9.
24. Munoz SJ, Rajender Reddy K, Lee W. The coagulopathy of acute liver failure and implications for intracranial pressure monitoring. *Neurocrit Care* 2008; 9: 103–7.
25. Stravitz RT, Kramer AH, Davern T et al. Intensive care of patients with acute liver failure: recommendations of the U.S. Acute Liver Failure Study Group. *Crit Care Med* 2007; 35: 2498–508.
26. Jalan R, Olde Damink SW, Deutz NE et al. Moderate hypothermia in patients with acute liver failure and uncontrolled intracranial hypertension. *Gastroenterology* 2004; 127: 1338–46.
27. Wendon J, Lee W. Encephalopathy and cerebral edema in the setting of acute liver failure: pathogenesis and management. *Neurocrit Care* 2008; 9: 97–102.
28. Ringe B, Lubbe N, Kuse E et al. Total hepatectomy and liver transplantation as two-stage procedure. *Ann Surg* 1993; 218: 3–9.

&gt;&gt;&gt;

29. Ferraz-Neto BH, Moraes-Junior JM, Hidalgo R et al. Total hepatectomy and liver transplantation as a two-stage procedure for toxic liver: case reports. *Transplant Proc* 2008; 40: 814–6.
30. Shawcross DL, Jalan R. Treatment of hepatic encephalopathy: it's not lactulose. *BMJ* 2004; 329: 112.
31. Als-Nielsen B, Gluud LL, Gluud C. Non-absorbable disaccharides for hepatic encephalopathy: systematic review of randomised trials. *BMJ* 2004; 328: 1046.
32. Wright G, Shawcross D, Olde Damink SW et al. Brain cytokine flux in acute liver failure and its relationship with intracranial hypertension. *Metab Brain Dis* 2007; 22: 375–88.
33. Castro MA, Fassett MJ, Reynolds TB et al. Reversible peripartum liver failure: a new perspective on the diagnosis, treatment, and cause of acute fatty liver of pregnancy, based on 28 consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 389–95.
34. Lorentzen B, Roland MC, Henriksen T. En 33 år gammel gravid kvinne med kvalme, kløe og slapphet. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2007; 127: 2096–7.
35. Rose C, Ytrebo LM, Davies NA et al. Association of reduced extracellular brain ammonia, lactate, and intracranial pressure in pigs with acute liver failure. *Hepatology* 2007; 46: 1883–92.
36. Sen S, Rose C, Ytrebo LM et al. Effect of albumin dialysis on intracranial pressure increase in pigs with acute liver failure: a randomized study. *Crit Care Med* 2006; 34: 158–64.
37. Kantola T, Koivusalo AM, Höckerstedt K et al. The effect of molecular adsorbent recirculating system treatment on survival, native liver recovery, and need for liver transplantation in acute liver failure patients. *Transpl Int* 2008; 21: 857–66.
38. Koivusalo AM, Teikari T, Höckerstedt K et al. Albumin dialysis has a favorable effect on amino acid profile in hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2008; 23: 387–98.
39. Stadlbauer V, Wright GA, Jalan R. Role of artificial liver support in hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2009; 24: 15–26.
40. Krisper P, Stauber RE. Technology insight: artificial extracorporeal liver support – how does Prometheus compare with MARS? *Nat Clin Pract Nephrol* 2007; 3: 267–76.
41. Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiødt FV et al. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med* 2002; 137: 947–54.
42. Higgins PD, Fontana RJ. Liver transplantation in acute liver failure. *Panminerva Med* 2003; 45: 85–94.
43. O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM et al. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1989; 97: 439–45.
44. Polson J. Assessment of prognosis in acute liver failure. *Semin Liver Dis* 2008; 28: 218–25.
45. Haukeland JW, Lorgen I, Schreiner LT et al. Incidence rates and causes of cirrhosis in a Norwegian population. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42: 1501–8.
46. Arias E, Anderson RN, Kung HC et al. Deaths: final data for 2001. *Natl Vital Stat Rep* 2003; 52: 1–115.
47. Leon DA, McCambridge J. Liver cirrhosis mortality rates in Britain from 1950 to 2002: an analysis of routine data. *Lancet* 2006; 367: 52–6.
48. Austin MJ, Shawcross DL. Outcome of patients with cirrhosis admitted to intensive care. *Curr Opin Crit Care* 2008; 14: 202–7.
49. Sen S, Williams R, Jalan R. The pathophysiological basis of acute-on-chronic liver failure. *Liver* 2002; 22 (suppl 2): 5–13.
50. Wasmuth HE, Kunz D, Yagmur E et al. Patients with acute on chronic liver failure display «sepsis-like» immune paralysis. *J Hepatol* 2005; 42: 195–201.
51. Wong F, Bernardi M, Balk R et al. Sepsis in cirrhosis: report on the 7th meeting of the International Ascites Club. *Gut* 2005; 54: 718–25.
52. Gines P, Cardenas A, Arroyo V et al. Management of cirrhosis and ascites. *N Engl J Med* 2004; 350: 1646–54.
53. Salerno F, Gerbes A, Gines P et al. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Postgrad Med J* 2008; 84: 662–70.
54. McCormick PA, Donnelly C. Management of hepatorenal syndrome. *Pharmacol Ther* 2008; 119: 1–6.
55. Fernandez J, Navasa M, Garcia-Pagan JC et al. Effect of intravenous albumin on systemic and hepatic hemodynamics and vasoactive neurohormonal systems in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *J Hepatol* 2004; 41: 384–90.
56. Hassanein TI, Tofteng F, Brown RS jr. et al. Randomized controlled study of extracorporeal albumin dialysis for hepatic encephalopathy in advanced cirrhosis. *Hepatology* 2007; 46: 1853–62.
57. du Cheyron D, Bouchet B, Parienti JJ et al. The attributable mortality of acute renal failure in critically ill patients with liver cirrhosis. *Intensive Care Med* 2005; 31: 1693–9.
58. Cholongitas E, Senzolo M, Patch D et al. Risk factors, sequential organ failure assessment and model for end-stage liver disease scores for predicting short term mortality in cirrhotic patients admitted to intensive care unit. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 883–93.
59. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001; 33: 464–70.
60. United Network for Organ Sharing. [www.unos.org/resources/meldpeldcalculator.asp](http://www.unos.org/resources/meldpeldcalculator.asp) [27.5.2010].
61. O'Leary JG, Lepe R, Davis GL. Indications for liver transplantation. *Gastroenterology* 2008; 134: 1764–76.

*Manuskriptet ble mottatt 7.10. 2008 og godkjent 27.5. 2010. Medisinsk redaktør Are Brean.*