

Akut-på-kronisk leversvikt är en egen klinisk entitet

LEDER TILL SVIKT I ETT ELLER FLERA ORGAN – UNDERSTÖDJANDE IVA-VÅRD KAN VARA LIVRÄDDANDE

Per Stål, docent, överläkare
 ● per.stal@ki.se

Antti Oksanen, överläkare; båda hepatologiska enheten, Gastrocentrum, Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge

På en akutmottagning får man ofta handlägga patienter med kronisk leversjukdom som söker för komplikationer i form av ascites, hepatisk encefalopati, gastrointestinal blödning eller bakteriell infektion. Debut av något av dessa symtom under de senaste 2 veckorna definierar akut dekompenstation av kronisk leversjukdom. Majoriteten av patienter som söker akut med något av dessa symtom uppvisar inga andra tecken på organsvikt, och de har relativt god prognos om de får adekvat behandling enligt de riktlinjer som presenteras i detta tema.

Problemet är relativt vanligt, eftersom 3-7 procent av patienter med levercirros varje år debuterar i sin leversjukdom med en första episod av akut dekompenstation. Hos ca 30 procent av patienterna med akut dekompenstation ses ett allvarligare tillstånd med progressiv svikt i ett eller flera organsystem. Sådan organsvikt kan ibland ses redan på akutmottagningen då patienten söker för akut dekompenstation eller så kan den utvecklas gradvis under vårdtiden.

De organsystem som kan drabbas är (förutom lever) njurar, lungor, hjärna och cirkulations- eller koagulationssystem. Patienter med akut dekompenstation och organsvikt har betydligt högre mortalitet än

HUVUDBUDSKAP

- Akut-på-kronisk leversvikt (acute-on-chronic liver failure, ACLF) kan ses hos 30 procent av de patienter med kronisk leversjukdom som insjuknar i akut dekompenstation (dvs ascites, gastrointestinal blödning, hepatisk encefalopati eller bakteriell infektion).
- Akut-på-kronisk leversvikt innebär akut dekompenstation av cirrosen i kombination med organsvikt i njurar, hjärna, lever, lungor, cirkulations- eller koagulationssystem.
- Ju fler organ som sviktar, desto sämre är prognosen. Även njursvikt, hög ålder och förhöjt LPK-värde indikerar dålig prognos.
- Akut-på-kronisk leversvikt beror på systemisk inflammation. Odlingar från blod, ascitesvätska, urin, nasofarynx och samtliga dränage och infarter ska göras tidigt; antibiotikabehandling sätts in på misstanke om infektion. Njurfunktionen ska övervakas och njursvikt behandlas tidigt.
- Alkoholhepatit är ett specialfall av akut-på-kronisk leversvikt. Svår alkoholhepatit behandlas med prednisolon efter det att infektion uteslutits eller är under kontroll.

TABELL 1. Definition av organsvikt vid akut-på-kronisk leversvikt (anpassat efter data från CANONIC-studien, n = 1343) [3].

Typ av organsvikt	Definition
● Leversvikt	S-bilirubin >200 µmol/l
● Cerebral svikt	Hepatisk encefalopati grad 3-4
● Njursvikt	S-kreatinin >178 mmol/l eller dialys
● Sviktande koagulation	PK(INR) >2,5 eller TPK ≤20 × 10 ⁹ /l
● Cirkulationssvikt	Behandling med dopamin, dobutamin, adrenalin, noradrenalin eller terlipressin
● Respirationssvikt	SpO ₂ / FiO ₂ ≤214 (pulsoximetrisk saturation i procent/fraktion av O ₂ i inandningsluft ¹)

¹Värde mellan 0,0 och 1,0.

de patienter som utvecklar enbart dekompenstation av sin cirros [1]. Man har därför börjat betrakta tillståndet med akut dekompenstation plus organsvikt som en egen entitet, i internationell litteratur kallad »acute-on-chronic liver failure« (ACLF) [2]; på svenska »akut-på-kronisk leversvikt«.

Definition och prognos

Akut-på-kronisk leversvikt har varit svårt att definiera, eftersom det inte har funnits konsensus om diagnostiska kriterier. Patienterna har alltid en underliggande kronisk leversjukdom, vanligtvis cirros, antingen helt asymtomatisk (kompenserad cirros) eller med tidigare dekompenstation i anamnesen (t ex episod med ascites eller blödning).

Utlösande faktorer till såväl akut dekompenstation som akut-på-kronisk leversvikt kan vara infektion, blödning eller högt alkoholintag, vilket utlöser en snabb dekompenstation som får patienten att söka akut. I många fall kan man inte påvisa någon bakomliggande utlösande orsak.

Den mest använda definitionen av akut-på-kronisk leversvikt föreslogs vid en workshop med deltagande av de amerikanska och europeiska leverorganisationerna (AASLD och EASL) i Atlanta, USA, 2011. Definitionen lyder »akut försämring av en kronisk leversjukdom, ofta i anslutning till en utlösande faktor, och associerad med hög 3-månadersmortalitet till följd av multiorgansvikt« [1]. Vad som definieras som organsvikt framgår av Tabell 1 [3].

Prognosen vid akut-på-kronisk leversvikt varierar

beroende på hur många och vilka organsystem som sviktar. Patienter med akut dekomensation av levercirros kan delas in i fyra huvudgrupper:

- akut dekomensation utan akut-på-kronisk leversvikt
- akut-på-kronisk leversvikt grad 1, 2 eller 3 beroende på organsviktens omfattning.

Denna indelning, som baseras på kriterier i en europeisk multicenterstudie (CANONIC-studien) [3] redovisas i Tabell 2. Som synes i Tabell 2 spelar njurfunktionen en central roll: stigande kreatininvärde eller sviktande njurfunktion ger kraftigt försämrad prognos.

Vid akut-på-kronisk leversvikt grad 3, då 3 eller fler organsystem sviktar, är prognosen mycket dålig med 1- och 3-månadersmortalitet på >75 procent. Observera att definitionen av njursvikt som används i CANONIC-studien från 2011 skiljer sig från det nya förslag som presenterats under 2015 av International Ascites Club och som redovisas i artikeln om akut njursvikt vid levercirros i detta tema [4].

Om man vill beräkna prognosen för en enskild patient, har en algoritm nyligen presenterats av European Association for the Study of the Liver/Chronic Liver Failure Consortium (EASL-CLIF-C) [5]. CLIF-C-skalan bygger på data från CANONIC-studien och beräknas med en kalkylator som hittas på <http://www.clifconsortium.com/aclf-calculator/>. Observera att kalkylatorn använder sig av mg/dl i stället för $\mu\text{mol/l}$ (1 mg/dl bilirubin motsvarar 17 $\mu\text{mol/l}$; 1 mg/dl kreatinin motsvarar 89 $\mu\text{mol/l}$). Denna kalkylator är ännu inte tillräckligt validerad för att användas i klinisk rutin, där man i stället bedömer prognos efter indelningen i Tabell 2.

Utlösande faktorer

Akut-på-kronisk leversvikt är alltså inte ett tillstånd endast vid terminal leversvikt, utan kan inträffa tidigt i förloppet, t ex hos patienter med kronisk leversjukdom utan cirros eller hos patienter med kompenserad cirros [2]. I CANONIC-studien var förloppet vid akut-på-kronisk leversvikt till och med svårare hos patienter som insjuknade med dekomensation för första gången än hos dem som tidigare hade haft någon episod av akut dekomensation [3]. Utlösande faktorer sågs hos 56 procent av patienterna med akut-på-kronisk leversvikt, medan man inte kunde påvisa någon bakomliggande orsak hos 44 procent. De vanligaste utlösande faktorerna enligt CANONIC-studien redovisas i Tabell 3.

Bakteriella infektioner och pågående hög alkoholkonsumtion är de vanligaste utlösande orsakerna till akut-på-kronisk leversvikt. Bakteriella infektioner, främst spontan bakteriell peritonit, urinvägsinfektion eller pneumoni, medför hög risk för njurpåverkan, sepsis och multiorgansvikt. Alkoholmissbruk kan leda till utveckling av akut alkoholhepatit med multiorgansvikt och hög mortalitet. Även gastrointestinal blödning kan leda till multiorgansvikt, och vid massiv akut varixblödning dör fler patienter i efterförloppet av akut-på-kronisk leversvikt än i blödningschock.

Trombotisering i portasystemet är däremot inte en vanlig orsak till akut-på-kronisk leversvikt, såvida pa-

TABELL 2. Grad av akut-på-kronisk leversvikt, definition och prognos hos patienter som söker för akut dekomensation av levercirros [2] (dvs ascites, gastrointestinal blödning, hepatisk encefalopati eller bakteriell infektion med debut under de senaste 2 veckorna). (För gradering av hepatisk encefalopati hänvisas till annan artikel i detta tema.)

Grad av akut-på-kronisk leversvikt	Definition	1-månadersmortalitet, procent	3-månadersmortalitet, procent
● Endast akut dekomensation utan akut-på-kronisk leversvikt	<ul style="list-style-type: none"> ● Ingen organsvikt eller ● Organsvikt i ett organsystem (lever, lunga, cirkulation eller koagulation) + kreatinin <134 mmol/l + frånvaro av hepatisk encefalopati eller ● Hepatisk encefalopati grad 1-2, men ingen annan organsvikt + kreatinin <134 mmol/l 	5	14
● Grad 1	<ul style="list-style-type: none"> ● Njursvikt (kreatinin >178 mmol/l) eller ● Organsvikt i ett organsystem (lever, lunga, cirkulation eller koagulation) + kreatinin 134-178 mmol/l eller hepatisk encefalopati grad 1-2 eller ● Hepatisk encefalopati grad 3-4 och kreatinin 134-178 mmol/l 	22	41
● Grad 2	● Organsvikt i två organsystem	32	52
● Grad 3	● Organsvikt i tre organsystem eller mer	77	79

»Akut-på-kronisk leversvikt är alltså inte ett tillstånd endast vid terminal leversvikt, utan kan inträffa tidigt i förloppet ...«

TABELL 3. Utlösande orsaker vid akut dekomensation av levercirros och akut-på-kronisk leversvikt. Samma patient kan ha flera utlösande orsaker (överlappande data) [3].

Utlösande orsak	Akut dekomensation utan akut-på-kronisk leversvikt, procent	Akut-på-kronisk leversvikt, procent
● Bakteriell infektion	22	33
● Gastrointestinal blödning	17	13
● Alkoholkonsumtion	15	25
● Annan orsak	4	9
● Flera orsaker	6	13
● Ingen påvisbar orsak	59	44

tienten inte har kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C).

Diagnostik

Akut-på-kronisk leversvikt är en klinisk diagnos som innefattar något av symtomen vid akut dekomensation (ascites, gastrointestinal blödning, hepatisk encefalopati eller bakteriell infektion) hos en patient med kronisk leversjukdom, vanligen cirros, och dessutom tecken till ett eller flera sviktande organ (Tabell 2) [2].

Det är viktigt att kartlägga utlösande faktorer och att diagnostisera eventuell organsvikt i tid. Alkohol-, blödnings- och infektionsanamnes, kroppstemperatur, infektions- och njurfunktionsprov, elektrolyter, bilirubin och blodstatus samt koagulationsprov kontrolleras snarast. Om patienten har ascites ska diagnostisk laparocentes med beräkning av polymorf-nukleära granulocyter alltid utföras. Klinisk bedömning av eventuella tecken på hepatisk encefalopati bör göras.

Odlingar från blod, urin, luftvägar, ascitesvätska, dränage och infarter bör tas frikostigt, även vid måttligt stegrat CRP-värde och avsaknad av feber. Vid förhöjt kreatininvärde görs ultraljudsundersökning av njurar, U-sediment/-sticka tas och dehydrering och medicinering med njurtoxiska läkemedel utesluts. Vid stegrat bilirubinvärde eller misstänkt ascites görs ultraljudsundersökning av levern. Laboratorieparametrar (blodstatus, elektrolyter, kreatinin, albumin, bilirubin, PK[INR] och leverstatus) följs fortlöpande under vårdtiden.

Det är viktigt att patienter med akut dekomensation monitoreras dag för dag avseende uppseglande infektioner, försämrad njurfunktion eller andra tecken på begynnande akut-på-kronisk leversvikt.

Alkoholhepatit kan betraktas som ett specialfall av akut-på-kronisk leversvikt. Vid misstanke om akut alkoholhepatit (Fakta 1) görs diagnostisk bedömning med poängsystemen GAHS (Glasgow alcoholic hepatitis scale) [6], MELD (Model of end-stage liver disease) eller ABIC (Age, bilirubin, INR and creatinine) [7] för beslut om eventuell behandling med kortikosteroider. Dessa poängsystem hittas på kalkylatorer på internet (t ex <http://potts-uk.com/livercalculator.html>). GAHS kan även räknas ut manuellt (Tabell 4), där ett värde ≥ 9 indikerar att behandling med kortikosteroider kan inledas.

Behandling

Förutom specifik behandling av symtom på akut dekomensation är det viktigt att behandla utlösande orsaker och ge understödande behandling för att minimera njur-, andnings- och cirkulationssvikt. Patienter med akut dekomensation vårdas i samråd med internmedicinare, kirurg, intensivvårdsläkare och endoskopist. Patienten vårdas i allmänhet på den klinik som bäst handhar det symtom patienten söker för (blödning, ascites, encefalopati etc). Behov av IVA-vård kan uppstå redan i detta skede.

IVA-vård. Patienter med diagnostiserad akut-på-kronisk leversvikt ska i allmänhet vårdas på intensivvårdsavdelning för att man snabbt ska upptäcka och behandla tecken på sepsis och sviktande organfunktioner samt för att monitorera och behandla

FAKTA 1. Alkoholhepatit

KRITERIER

- Anamnes på aktuell, hög alkoholkonsumtion under längre tid (vanligen flera år)
- Stegrat bilirubinvärde
- Lätt till måttlig ASAT-stegring; omvänd kvot ASAT > ALAT
- Tecken på inflammation (lätt till måttligt stegrade CRP- och LPK-värden)
- Negativa odlingar från urin, blod, ascitesvätska; LPK-poly i eventuell ascitesvätska $< 0,25 \times 10^9/l$
- Normala fynd vid lungröntgen

- Nedsatt allmäntillstånd, subfebrilitet, stor ömmande lever, illamående, matleda.

DIAGNOS

- Kliniska parametrar
- Leverbiopsi (eventuellt transjugulär) visar steatohepatit (ballooning, fibros, steatos, lobulär inflammation)
- I klinisk praxis görs sällan leverbiopsi i det akuta skedet.

BEHANDLING

- Behandling med kortikosteroider sätts in på stark klinisk misstanke om alkoholhepatit enligt kriterierna ovan

och om patienten dessutom får tillräckligt hög summa i något av poängsystemen GAHS, MELD eller ABIC.

- Kortikosteroider ska inte sättas in akut, utan först efter det att infektion uteslutits eller är under kontroll.

TABELL 4. En summa < 9 poäng enligt poängsystemet GAHS (Glasgow alcohol hepatitis score) innebär att man ska avstå från steroidbehandling, eftersom det inte förlänger överlevnaden. Vid ≥ 9 poäng är steroidbehandling indicerad.

Variabel	1 poäng	2 poäng	3 poäng
• Ålder, år	< 50	≥ 50	-
• LPK, $\times 10^9/l$	< 15	≥ 15	-
• Urea, mmol/l	< 5	≥ 5	-
• PK(INR)	$< 1,5$	1,5–2,0	$> 2,0$
• Bilirubin, $\mu\text{mol/l}$	< 125	125–250	> 250

störningar i hemodynamiken. Försenad infektionsbehandling vid sepsis kan snabbt leda till multiorgansvikt hos dessa sköra patienter.

Infektionsbehandling. I motsats till vad som gäller vid många andra tillstånd nödgas man vara frikostig med antibiotika vid dekompenenserad levercirros. Vid minsta misstanke om infektion ska antibiotika sättas in efter det att odlingar säkrats. En bakteriell infektion som inte behandlas i tid kan vid akut dekomensation snabbt leda till akut-på-kronisk leversvikt, sepsis, multiorgansvikt och död. Antibiotika ges profylaktiskt både i samband med varixblödning och efter genomgången spontan bakteriell peritonit (se artiklar i detta tema).

Understödjande av njurfunktion. Stegrat kreatininvärde i den akuta situationen kan innebära akut-på-kronisk leversvikt (Tabell 2). Rehydrera patienten med albumin, sätt ut njurtoxiska läkemedel och diuretika och uteslut postrenalt hinder. Om detta inte har effekt, och det föreligger ascites, överväg hepatorenalt syndrom (se artikel i detta tema). Efter att man har ute-

slutit hepatorenalt syndrom kan dialys (kontinuerlig njurersättningsterapi; CRRT) vara indicerad i ett tidigt skede vid akut-på-kronisk leversvikt med njursvikt, eftersom leversvikten är ett potentiellt reversibelt tillstånd och grav njursvikt försämrar prognosen.

Övrig understödjande behandling. Andnings- och cirkulationssvikt behandlas med understödjande IVA-vård på sedvanligt sätt. Leversvikt (stegrat bilirubinvärde) kan inte behandlas farmakologiskt. Vid encefalopati ges laktulos. Vid grav hepatisk encefalopati och/eller progredierande ikterus kan MARS-behandling (molecular adsorbent recycling system) vara indicerad i enstaka fall. Koagulationsfaktorer och/eller trombocyter ges endast vid blödning eller inför ingrepp.

Kortikosteroider. Vid svår akut alkoholhepatit, där man utslutit infektion eller fått en infektion under kontroll med antibiotika, kan kortikosteroider minska dödligheten om patienten uppfyller kriterierna i något av poängsystemen GAHS, MELD eller ABIC [6, 7]. Behandling med 40 mg prednisolon dagligen ges under 1 vecka. Därefter utvärderas effekten med Lille-poängskalan [8] (www.lillemodel.com eller <http://potts-uk.com/livercalculator.html>). Om patienten svarar på behandlingen fortsätter man behandla med samma dos i ytterligare 3 veckor, varefter steroiddos trappas ner under loppet av 4 veckor.

Om patienten inte svarar på behandlingen sätts steroidbehandlingen ut efter den första veckan. Vid pågående infektion som inte är under kontroll ska steroidbehandling undvikas.

I akutskedet är nutrition och infektionsbehandling det viktigaste; steroidbehandlingen behöver inte sättas in akut.

Levertransplantation. Det vetenskapliga underlaget för att bedöma vilka patienter med akut-på-kronisk leversvikt som kan ha nytta av transplantation är ytterst bristfälligt. Hos enstaka patienter som i övrigt är lämpliga transplantationskandidater och som är transportabla kan skyndsamt levertransplantation vara livräddande. Kontakt kan tas med hepatologisk specialenhet för diskussion om eventuell överflyttning. Akut alkoholhepatit är generellt en kontraindikation för levertransplantation.

Snabb diagnostik och adekvat behandling

Vid svår akut-på-kronisk leversvikt grad 2-3 som inte stabiliseras med adekvat behandling och understödjande IVA-vård är prognosen tyvärr mycket dålig.

Akut-på-kronisk leversvikt är således en egen kli-

nisk entitet med hög mortalitet hos kroniskt leversjuka patienter med akut dekomensation i form av ascites, gastrointestinal blödning, hepatisk encefalopati eller bakteriell infektion. Cirka en tredjedel av patienter med akut dekomensation utvecklar detta livshotande tillstånd. Akut-på-kronisk leversvikt

»Cirka en tredjedel av patienter med akut dekomensation utvecklar detta livshotande tillstånd.«

innebär svikt i ett eller flera organ, och dessa patienter kräver vanligen understödjande IVA-vård, som kan vara livräddande.

Hörnstenarna i handläggningen för att förebygga och behandla akut-på-kronisk leversvikt vid akut dekomensation är dels tidig infektionsbehandling, dels snabb diagnostik och adekvat behandling av såväl sviktande njurfunktion som hemodynamisk instabilitet. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen. 2016;113:DLUL*

REFERENSER

1. Jalan R, Yurdaydin C, Bajaj JS, et al. Toward an improved definition of acute-on-chronic liver failure. *Gastroenterology*. 2014;147(1):4-10.
2. Moreau R, Arroyo V. Acute on chronic liver failure: a new clinical entity. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;13(5):836-41.
3. Moreau R, Jalan R, Ginès P, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology*. 2013;144:1426-37.
4. Angeli P, Ginès P, Wong F, et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *J Hepatol*. 2015;62:968-74.
5. Jalan R, Saliba F, Pavesi M, et al. Development and validation of a prognostic score to predict mortality in patients with acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol*. 2014;61:1038-47.
6. Forrest EH, Evans CD, Stewart S, et al. Analysis of factors predictive of mortality in alcoholic hepatitis and derivation and validation of the Glasgow alcoholic hepatitis score. *Gut*. 2005;54:1174-9.
7. Dominguez M, Rincón D, Abalde JG, et al. A new scoring system for prognostic stratification of patients with alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(11):2747-56.
8. Louvet A, Naveau S, Abdelnour M, et al. The Lille model: a new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids. *Hepatology*. 2007;45:1348-54.

SUMMARY

Acute-on-chronic liver failure (ACLF) is a condition that may develop in up to one third of patients with chronic liver disease who exhibit clinical signs of acute decompensation, i.e. ascites, gastrointestinal bleeding, hepatic encephalopathy or bacterial infection. ACLF implies the combination of acute hepatic decompensation with organ failure in kidney, brain, liver, lungs, circulation and/or coagulation. The prognosis worsens with the number of failing organs, renal involvement, advanced age and elevated leukocyte blood count. ACLF is caused by a systemic inflammation. Cultures from blood, urine and ascites should be drawn, and rapid antibiotic treatment is essential to prevent ACLF development. Renal function must be monitored and renal failure treated promptly. Acute alcoholic hepatitis may be considered a specific case of ACLF, which may be treated with corticosteroids in cases having high score in prognostic indices (GAHS, MELD or ABIC), and after bacterial infections have been ruled out or treated.