

Akut leversvikt – viktigt med snabb multidisciplinär handläggning



EINAR BJÖRNSSON, överläkare, medicinkliniken, gastrosektionen, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg
einar.bjornsson@medic.gu.se

GU WEI, ST-läkare, medicinkliniken, gastrosektionen, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

ANNIKA BERGQUIST, specialistläkare, Gastrocentrum medicin, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge

ULRIKA BROOMÉ (avliden)

SVEN WALLERSTEDT, överläkare, medicinkliniken, gastrosektionen, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

SVEN ALMER, överläkare, endokrin- och mag-tarmmedicinska kliniken, Universitetssjukhuset i Linköping

PER SANGFELT, överläkare, gastrosektionen, Medicinskt centrum, Akademiska sjukhuset, Uppsala

ÅKE DANIELSSON, överläkare, medicinkliniken, Norrlands universitetssjukhus, Umeå

HANNA SANDBERG-GERTZÉN, överläkare, medicinkliniken, gastrosektionen, Universitetssjukhuset, Örebro

LARS LÖÖF, professor, Centrum för klinisk forskning, Centralasarettet, Västerås

HANNE PRYTZ, överläkare, medicinkliniken, gastrosektionen, Universitetssjukhuset i Lund

STEFAN LINDGREN, överläkare, medicinkliniken, gastrosektionen, Universitetssjukhuset MAS, Malmö

Akut leversvikt är ett allvarligt tillstånd som i vissa fall kräver akut levertransplantation. Tillståndet karakteriseras av en snabb försämring av leverns syntesförmåga (utan tidigare känd leversjukdom), som i praktiken utvärderas med mätning av koagulationsfaktorer (international normalized ratio, INR), associerad med utveckling av hepatisk encefalopati inom åtta veckor från sjukdomsdebuten [1-4].

Akut leversvikt är inte en sjukdom utan ett syndrom där svårighetsgraden beror på hur svår levercellsskadan är (Fakta 1). Patienter med akut leversvikt kan vara svårt sjuka – med encefalopati, cirkulationsrubbnings, njursvikt och koma – eller ha asymtomatisk, svår koagulopati. Trots det kan leverskadan i många fall läka spontant.

Dödsorsaker hos patienter med akut leversvikt är bl a utveckling av hjärnödemed, med ischemi och inklämning som följd vid mycket snabbt förlopp, samt utveckling av sepsis och multiorgasvikt vid ett något mer utdraget förlopp [4]. Prognosen vid akut leversvikt varierar mycket och är beroende av bl a orsak, ålder och komagrad [2, 5].

Etiologin bakom akut leversvikt varierar i olika delar av världen. I USA och England är paracetamolintoxikation och idiosynkratiska läkemedelsreaktioner de vanligaste orsakerna. Enligt en nyligen publicerad prospektiv studie från USA hade 17 procent av patienterna akut leversvikt av oklar genes [2]. Informationen om etiologin till akut leversvikt i Skandinavien har hittills varit begränsad till patienter som blivit uppsatta på »urgent-lista« för levertransplantation, vilket innebär att de har absolut prioritet för ABO-kompatibel donator inom 72 timmar [6]. I denna studie fanns det mindre än 100 vuxna patienter från Sverige [6]. Den visade bl a att 43 procent av de patienter som i Skandinavien blev uppsatta på urgent-listan på grund av fulminant leversvikt hade leversvikt av oklar genes [6]. Det är en utmaning för en kliniker att redan i ett tidigt skede kunna identi-

fiera de patienter med akut leversvikt som troligen inte kan klara sig utan levertransplantation.

Ny svensk studie

I en nyligen genomförd retrospektiv studie inom SILK (Svensk intermedicinsk leverklubb) gjordes en sökning i diagnosregister efter patienter med akut leversvikt 1994–2003 vid universitetssjukhusen i Sverige [7]. Patienter med akut debut av leversjukdom, med INR $\geq 1,5$ och utan tidigare känd leversjukdom analyserades. Patienter med akut försämring av en kronisk leversjukdom (»acute-on-chronic«) och patienter med alkoholhepatit exkluderades.

Etiologi

Totalt 279 patienter med medianålder 47 år (interkvartilavstånd, IQR, 30–59 år) uppfyllde inklusionskriterierna under tioårsperioden 1994 till 2003. Majoriteten av patienterna var kvinnor (61 procent).

Figur 1 visar etiologin. Hos 118 av 279 patienter (42 procent) orsakades den akuta leversvikten av paracetamolintoxikation, vilket därmed utgjorde den vanligaste orsaken. Bland 58 av dessa 118 patienter togs överdosen i suicidsyfte, medan 29 patienter enligt egen uppgift oavsiktligt intoxikerat sig.

Hos 25 procent av patienterna kunde man vid journalgenomgången inte klarlägga anledningen till paracetamolförgiftningen. Av alla patienter med paracetamolförgiftning fick 95 procent behandling med acetylcystein.

Den näst vanligaste orsaken (hos totalt 42 patienter, 15 procent) var icke-dosberoende, idiosynkratiska läkemedelsreaktioner. I nio fall var det vanligaste enskilda läkemedlet disulfiram (Antabus). Ett stort antal andra läkemedel misstänktes vara orsaken till den akuta leversvikten (Figur 1).

Den tredje vanligaste kända etiologin var ischemisk hepatit (23 fall, 8 procent). Det fanns totalt elva fall av hepatit B, åtta fall av hepatit A och dessutom ett flertal sällsynta orsaker såsom autoimmun hepatit, Budd–Chiari syndrom, malignitet, svamp-

SAMMANFATTAT

En sammanställning av etiologin till akut leversvikt hos patienter i Sverige 1994–2003 visade att paracetamolförgiftningar (42 procent) och idiosynkratisk, läkemedelsinducerad leverskada (15 procent) var de vanligaste orsakerna. Prognosen varierade stort beroende på etiologin.

Sammanlagt 13 procent av patienterna med paracetamolförgiftning avled, och 5 procent transplanterades. Av patienterna med akut leversvikt orsakad av idiosynkratisk, lä-

kemedelsinducerad leverskada transplanterades 49 procent.

Det är viktigt med snabb utredning av patienter med akut leversvikt, eftersom prognosen avgörs av etiologin. Det är även av betydelse att ta kontakt med ett transplantationscentrum tidigt.

Patienter med svår leversvikt kräver ett multidisciplinärt omhändertagande med samarbete mellan hepatologer, intensivvårdsläkare och transplantationskirurger.

FAKTA 1. Definitioner

Akut leversvikt är ett syndrom som definieras som snabbt progredierande leversjukdom med koagulopati hos en individ utan tidigare känd leversjukdom. Begreppet akut fulminant leversvikt används när hepatisk encefalopati utvecklas.

Hyperakut leversvikt är snabbt sviktande leverfunktion och encefalopati (inom en vecka). Dessa patienter har i relativt stor utsträckning hjärnödem. Dålig prognos utan levertransplantation.

Akut fulminant leversvikt definieras av:

- akut debut av leversjukdom med koagulopati
- uppkomst av encefalopati inom 8–28 dagar efter ikterusdebut
- ingen tidigare känd leversjukdom.

Akut subfulminant leversvikt definieras av att encefalopati utvecklas 5–8 (–12) veckor efter debut av ikterus. Dessa patienter har låg förekomst av hjärnödem men ändå dålig prognos.

förgiftning och Wilsons sjukdom m fl. I sammanlagt 11 procent av fallen kunde orsaken till leversvikten inte klarläggas.

Prognos

De flesta patienter, dvs 173 (63 procent), överlevde utan levertransplantation. Sammanlagt 52 patienter blev uppsatta på urgent-lista, och av dessa genomgick 39 (75 procent) levertransplantation. Medianväntetid från det att patienterna blev uppsatta på väntelistan tills levertransplantation utfördes var två dagar (IQR 1–4 dagar).

Sammanlagt 13 patienter togs bort från urgent-listan; av dessa förbättrades sex patienter och behövde inte transplanteras, medan sju på väntelistan avled. Av dem på väntelistan som avled blev tre för sjuka för levertransplantation, och i fyra fall blev inget organ tillgängligt i tid.

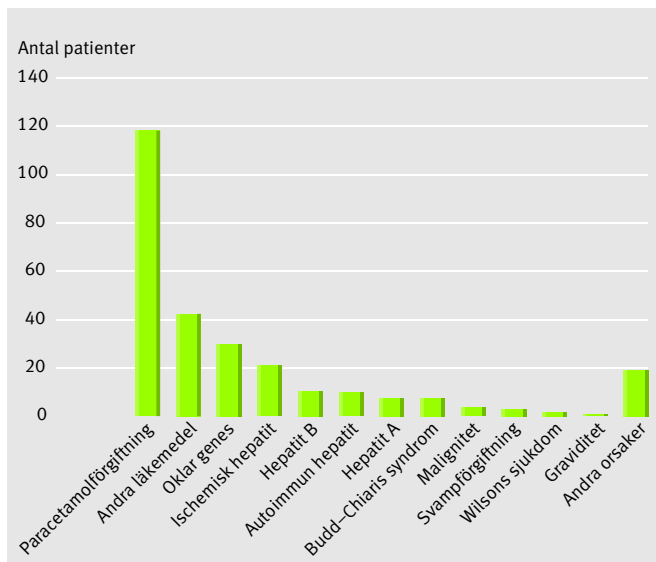
Figur 2 visar prognosen relaterad till etiologin. Hos patienter med paracetamolintoxikation var överlevnaden utan levertransplantation 82 procent, medan endast sex (5 procent) genomgick transplantation och 15 (13 procent) avled utan transplantation. Ingen patient med ischemisk hepatit transplanterades, beroende på bl a hög ålder och dåligt allmäntillstånd.

Dödligheten var högst hos patienter med ischemisk hepatit – 65 procent. Det är något oklart varför patienter med ischemisk hepatit hade så dålig prognos, förutom att de var gamla och ofta hade generell kärlsjukdom. Totalt transplanterades 52 procent av patienterna med oklar genes och 21 procent av dem med idiosynkratisk läkemedelsreaktion.

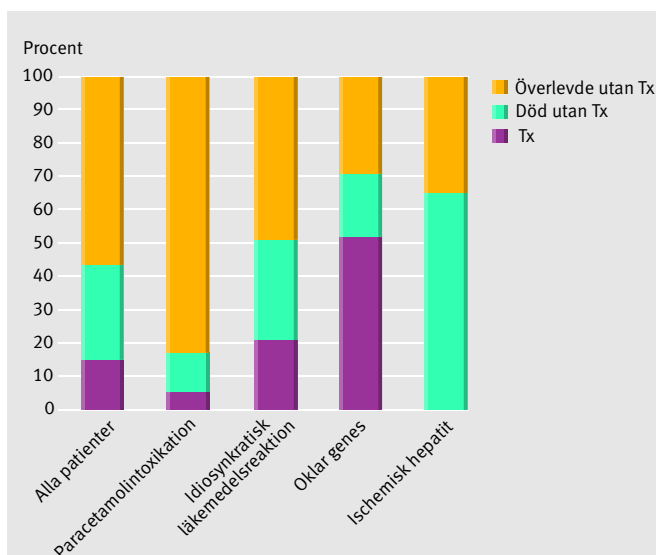
Handläggning: tre specialiteter involverade

Handläggningen av patienter med akut leversvikt bör vara individuell och utgå från patientens kliniska tillstånd. Omhändertagandet av dessa patienter ska ske i samråd med en erfaren kliniker. Akutjourer i internmedicin, kirurgjourer och specialister i infektionsmedicin, som alla kan komma i kontakt med patienter med akut leversvikt, bör ta kontakt med i första hand medicinska gastroenterologer/hepatologer, som i sin tur tar kontakt med intensivvårdsläkare och transplantationskirurger. På Sahlgrenska Universitetssjukhuset och på Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge finns det leverjour som är tillgänglig dygnet runt, bl a för att kunna vara till stöd för läkare i hela landet.

Om en patienten har betydande leverencefalopati och/eller sviktande njurfunktion bör man ta ställning till intensivvård, och intensivvårdsläkare bör informeras om patienten och i möjligaste mån träffa patienten tillsammans med hepatolog och transplantationskirurg. Med dessa tre specialiteter invol-



Figur 1. Etiologin till akut leversvikt hos 279 patienter i Sverige under en 10-årsperiod (1994–2003). De läkemedel och droger som misstänktes ge idiosynkratisk läkemedelsreaktion var: disulfiram, flukloxacillin, nitrofurantoin, fenoximetylpenicillin, enalapril, hydroklorotiazid, simvastatin, ibuprofen, paroxetin, moklobemid, nefazodon, ecstasy, fluoxetin, omeprazol, amiodaron, diklofenak, dextropropoxifen, hydralazin, cefadroxil, ciprofloxacin, amfetamin och kokain.



Figur 2. Prognos relaterad till etiologi bland huvudgrupperna med akut leversvikt. Tx = levertransplantation.

verade bör man inte tappa tempo i utredningen, och eventuella andra konsulter kan sedan kontaktas vid behov.

Undersökning, provtagning, prognostiska kriterier

De prov som i de flesta fallen bör tas vid ankomst (om det inte finns en uppenbar orsak, som paracetamolförgiftning) räknas upp i Fakta 2. Vid misstanke om levervenstromboser (Budd-Chiaris syndrom) bör undersökning med ultraljud och doppler av levervenerna göras och i vissa fall datortomografiundersökning av buken för att utesluta malignitet [4].

I slutet av 1980-talet rapporterade hepatologer från King's College Hospital i London prognostiska kriterier avseende indikationer för levertransplantation [8] (Fakta 3). Dessa kriterier var tänkta att förutsäga prognosen vid akut leversvikt och an-

FAKTA 2. Provtagning vid akut leversvikt

- Hb, LPK, TPK, differentialräkning, EPK
- Leverstatus 2 gånger dagligen
- Elektrolytstatus, kreatinin 2 gånger dagligen
- Blodsocker 2 gånger dagligen
- INR 2 gånger dagligen
- S-paracetamol
- Elfores: immunglobuliner, albumin, ceruloplasmin
- Toxikologisk screening av urinprov för centralstimulantia (amfetamin och ecstasy)
- Arteriell blodgasmätning
- Blododling (areob och anaerob)
- Urinodling och mikroskopisk analys av urin
- Hepatitprov: anti-HAV-IgM, HbsAg, anti-HBc-IgM, HBV-DNA, anti-HCV, HCV-RNA, anti-HEV (vid särskild misstanke)
- anti-EB-IgM (Epstein-Barr)
- anti-HSV (herpes simplex)
- anti-VZV (varicella-zoster-virus)
- Autoantikroppar: antinukleära antikroppar (ANA)
- antikroppar mot glattmuskelceller (SMA)
- antikroppar mot mitokondrier (AMA)

FAKTA 3. King's College-kriterier för levertransplantation

Vid paracetamolinducerad leverskada

- pH <7,25 eller
- samtidigt INR >6,5 och S-kreatinin >300 µmol/l hos patienter med encefalopati grad 3-4

Vid annan etiologi

- INR >6,5 eller minst tre av följande:

Ålder <10 år eller >40 år
 Etiologi: non-A, non-B, non-C (leversvikt av oklar genes) eller läkemedel utöver paracetamol
 Debut av leverencefalopati >7 dygn efter ikterusdebut
 INR >3,5
 Bilirubin >300 µmol/l

FAKTA 4. Handläggning vid akut leversvikt

- Tidig misstanke vid ikterus och förhöjda leverprov.
- Alltid akut INR(PK)-analys.
- Tidig prognostisk bedömning och ställningstagande till om levertransplantation är tänkbar/möjlig.
- Provtagning enligt Fakta 2.
- Överväg om patienten uppfyller King's College-kriterierna (Fakta 3).
- Generösa indikationer för behandling med acetylcystein.
- Fortlöpande uppföljning och reevaluering.
- Tidig kontakt med transplantationsenhet vid ogynnsam utveckling eller osäkerhet.

vänds fortfarande [3-5, 8, 9]. Kriterierna har blivit validerade [9] och har visat sig ha ganska bra träffsäkerhet. Kriterierna kan dock inte tillräckligt säkert förutsäga vilka som kommer att dö utan transplantation (positivt prediktivt värde) och inte heller vilka som kommer att klara sig utan transplantation (negativt prediktivt värde) [1, 3, 5, 8, 9]. I bästa fall kan de fungera som en vägledning för en erfaren kliniker.

Progredierande koagulopati – ett observandum

I den genomförda studien kartlades etiologi och prognos hos patienter med akut leversvikt i vårt land. I studien inkluderades alla patienter med akut leversvikt på de olika universitetssjukhusen under tio år i Sverige. Totalt saknade 39 procent av patienterna tecken på encefalopati vid ankomst till sjukhus. Utveckling av hepatisk encefalopati är ett sent tecken i förloppet

av akut leversvikt. Det är därför viktigt för en kliniker att känna igen den allvarliga sjukdomsbild som progredierande koagulopati representerar redan i ett tidigt skede.

Om svår koagulopati föreligger är det således av stor betydelse att inte vänta på encefalopati innan man kontaktar ett transplantationscentrum. Detta är särskilt viktigt vid ogynnsam utveckling, dvs progredierande koagulopati, samtidigt ikterus och stigande kreatinin (Fakta 4).

Eftersom INR är en av de viktigaste prognostiska markörerna vid akut leversvikt är det av största vikt att inte ge plasma (som påverkar INR-värdet) annat än vid tecken på blödning eller då beslutet om levertransplantation har fattats. Det bör dock påpekas att tillförsel av plasma kan vara nödvändig inför olika ingrepp på IVA. Vid blödningar kan man ge färskfrusen plasma, och följande INR-värde kan bedömas utgående från detta faktum.

Oklar genes och olagliga droger

Andelen patienter med akut leversvikt av oklar genes i vår studie motsvarar observationerna i både prospektiva (17 procent) och retrospektiva (15 procent) studier från USA [2, 10]. Bland patienterna med oklar genes kan olagliga droger, såsom amfetamin, kokain eller ecstasy, vara en underliggande förklaring; alla dessa droger kan nämligen ge akut leversvikt [1]. Dessa orsaker fanns i sällsynta fall bland våra patienter, men i många fall hade ingen narkotikascreening av urinen genomförts.

Hos 42 procent orsakades den akuta leversvikten av paracetamolintoxikation, medan denna etiologi fanns hos endast 17 procent av de patienter som var uppsatta på urgent-listan i de skandinaviska länderna [6]. Dessa patienter hade generellt god prognos utan levertransplantation, och endast 5 procent genomgick sådan. Paracetamol är den vanligaste etiologin till akut leversvikt, inte bara i Sverige utan också i Danmark, England och USA [1-3, 7-9].

Bland patienterna med oklar genes överlevde endast 29 procent utan levertransplantation, och 52 procent blev transplanterade. Andelen som genomgick transplantation var stor även bland patienter med idiosynkratisk läkemedelsreaktion (21 procent).

Konklusion

Sammanfattningsvis är paracetamolförgiftning den vanligaste etiologin bland oselektade patienter med akut leversvikt i Sverige, men dessa patienter har samtidigt den bästa prognosen utan levertransplantation jämfört med andra orsaker.

Den primära utredningen är viktig. Behandling med acetylcystein vid paracetamolförgiftning har visat sig vara av stort värde, och även om acetylcysteinet betydelse inte har bevisats vid andra orsaker till akut leversvikt används det vid de flesta transplantationscentra även vid andra etiologier. En pågående placebokontrollerad, randomiserad studie i USA kommer förhoppningsvis inom kort att klargöra dess betydelse vid icke-paracetamolinducerad akut leversvikt.

Eftersom prognosen varierar avsevärt beroende på etiologin har den basala utredningen betydelse för den initiala handläggningen, då det i vissa fall finns specifik behandling. Leversvikt orsakad av autoimmun hepatit kan svara på kortisonbehandling, och Budd-Chiaris syndrom kan i vissa fall behandlas framgångsrikt med transjugulär intrahepatisk portosystemisk shunt (TIPS).

Dock får diagnosen [11] aldrig försena insättandet av potentiellt livräddande åtgärder eller kontakt med levertransplantationscentrum. Patienter med akut leversvikt och svår encefalopati bör vårdas inom intensivvården, och erfarna intensivvårdsläkare har en mycket viktig roll vid behandling av dessa

patienter. Samarbete mellan hepatologer, intensivvårdsläkare och transplantationskirurger är av stort värde för att handläggningen ska bli optimal.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

1. O'Grady JG. Acute liver failure. In: O'Grady JG, Lake JR, Howdle PD, editors. *Comprehensive clinical hepatology*. London: Mosby; 2000. Chapter 30. p. 1-20.
2. Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiødt FV, Larson A, Davern TJ, Han SH, et al. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med*. 2002;137:947-55.
3. Lee WM. Acute liver failure in the United States. *Semin Liver Dis*. 2003;23:217-26.
4. Björnsson E. Leversvikt, akut – vuxna. www.internetmedicin.se
5. Williams R. Classification, etiology, and considerations of outcome in acute liver failure. *Semin Liver Dis*. 1996;16:343-8.
6. Brandsaeter B, Höckerstedt K, Friman S, Ericzon BG, Kirkegaard P, Isoniemi H, et al. Fulminant hepatic failure: outcome after listing for highly urgent liver transplantation – 12 years experience in the Nordic countries. *Liver Transpl*. 2002;8:1055-62.
7. Wei G, Bergquist A, Broomé U, Lindgren S, Wallerstedt S, Almer S, et al. Acute liver failure in Sweden: etiology and outcome. Submitted, *Journal of Internal Medicine*. 2006.
8. O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology*. 1989;97:439-45.
9. Anand AC, Neuberger JM, Nightingale P. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure: an assessment of the King's criteria. *J Hepatol*. 1997;26:62-8.
10. Schiødt FV, Atillasoy E, Shakil AO, Schiff ER, Caldwell C, Kowdley KV, et al. Etiology and outcome for 295 patients with acute liver failure in the United States. *Liver Transpl Surg*. 1999;5:29-34.
11. Björnsson E. Tolkning av leverprov avgör val av undersökningar vid hepatocellulär ikterus. *Läkartidningen*. 2005;102:2154-7.

halv stående annons

kvarts stående annons