

# Avancerad kronisk leversvikt

Jacob Holmqvist

Antti Oksanen

# Olika typer av leversvikt

## Akut leversvikt

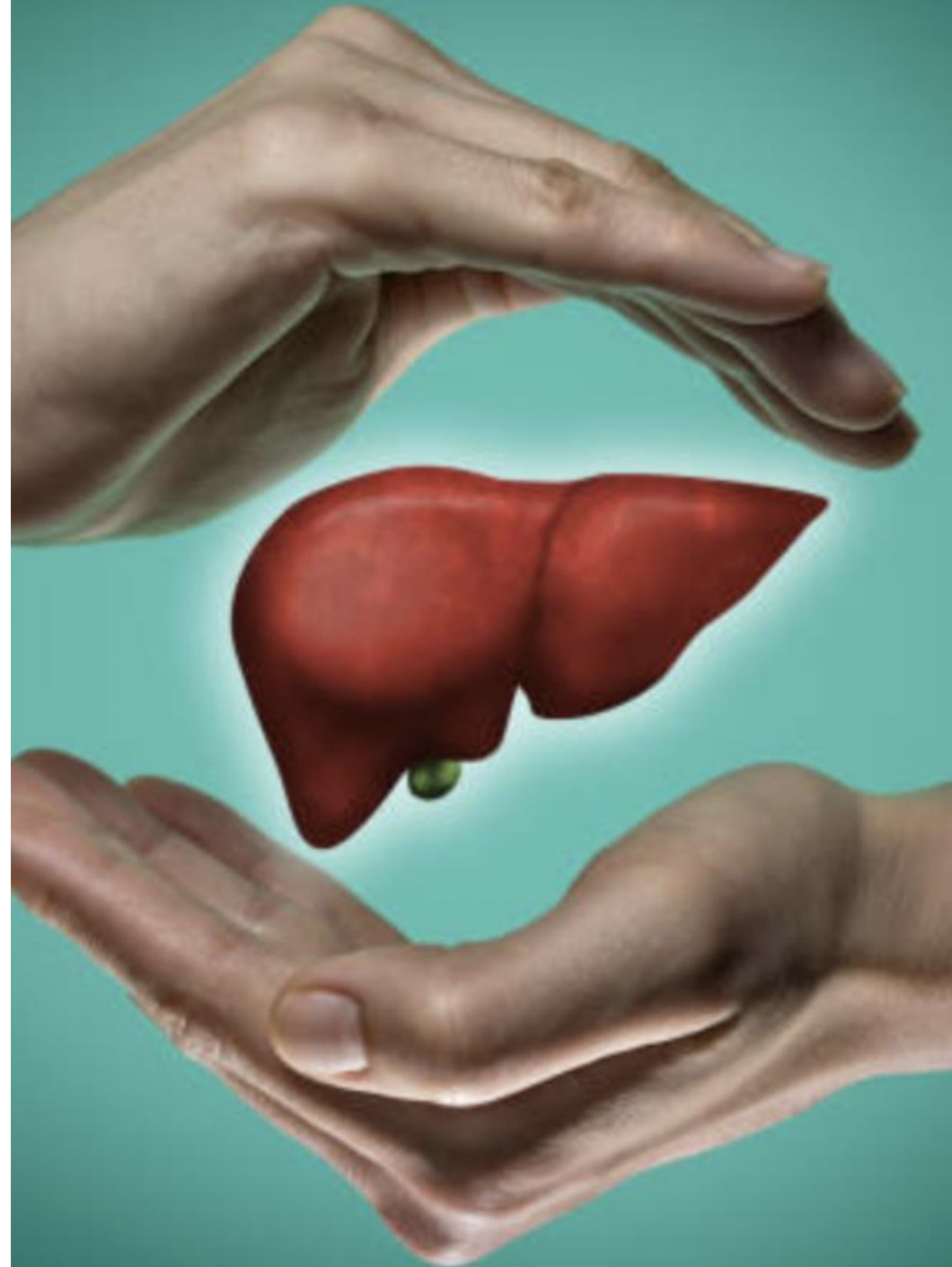
- Tidigare leverfrisk person
- Leverencefalopati och INR >1.5

## Kronisk leversvikt

- Dekompenserad (?) cirros
- Mortalitet 2-5 % vid varje dekomensation

## Acute on chronic liver failure

- Cirros, akut dekomensation, organsvikt, hög mortalitet (>15 %/4 v)

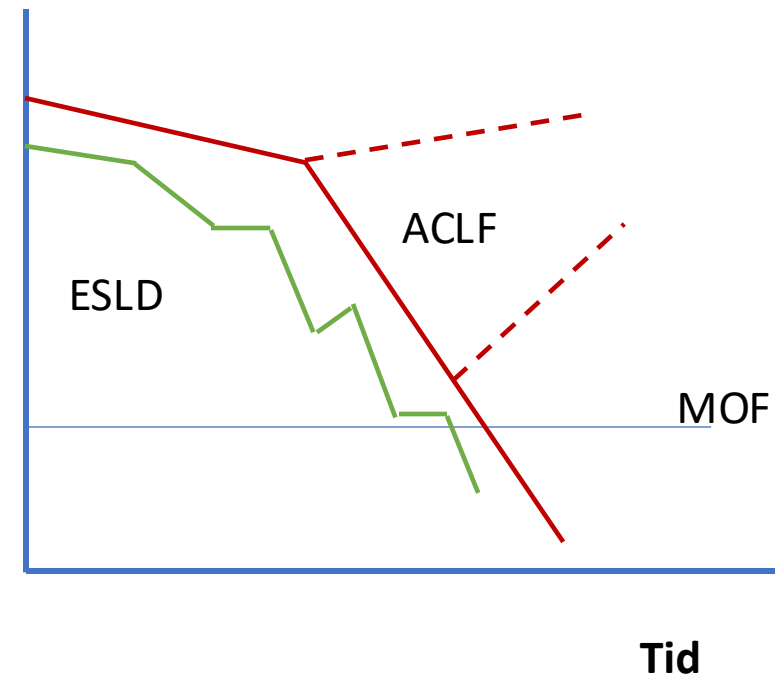


# Acute on chronic liver failure - Bakgrund

Under 90-talet började överlevnaden bli bättre vid dekomensationer

- **Varixblödning:** Antibiotikaprofylax, terlipressin, ligaturbehandling. Primär och sekundär profylax. TIPS.
- **Hepatorenal syndrom:** Terlipressin, albumin
- **Betydelse av bakteriella infektioner**
- **IVA-vård**
- **Levertransplantation**
- **En viktig observation**
  - Många patienter förbättrades snabbt på insatt behandling men några försämrades dramatiskt, utvecklade multiorgansvikt och dog.

Leverfunktion



ESLD End stage liver disease

MOF Multi organ failure

ACLF Acute on chronic liver failure

# Naturalförlopp vid leversjukdom

Akut leversjukdom

6 mån

Kronisk leversjukdom  
Progressiv fibros

Kompenserad cirros

Decennier

Dekompenserad cirros

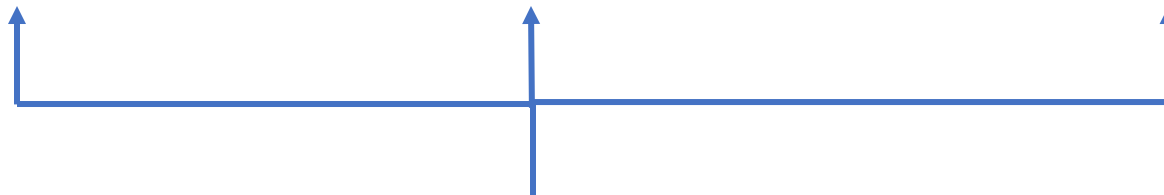
- Varixblödning
- Ascites
- Leverencefalopati



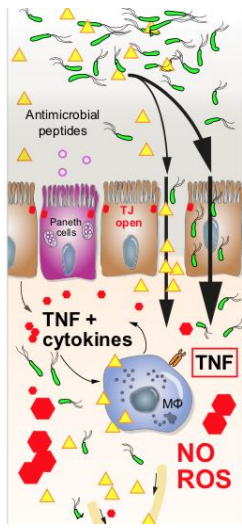
10 års överlevnad ca 80%

Medelöverlevnad 1-4 år

Akut leversvikt



Acute on chronic liver failure



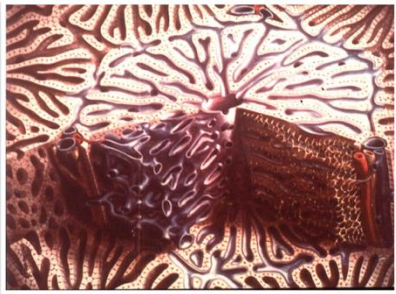
Tarm  
Bakteriell translokation

Immunologisk och  
metabol dysfunktion  
Organskada/-dysfunktion

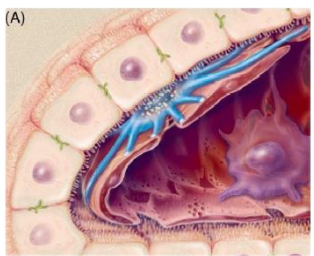
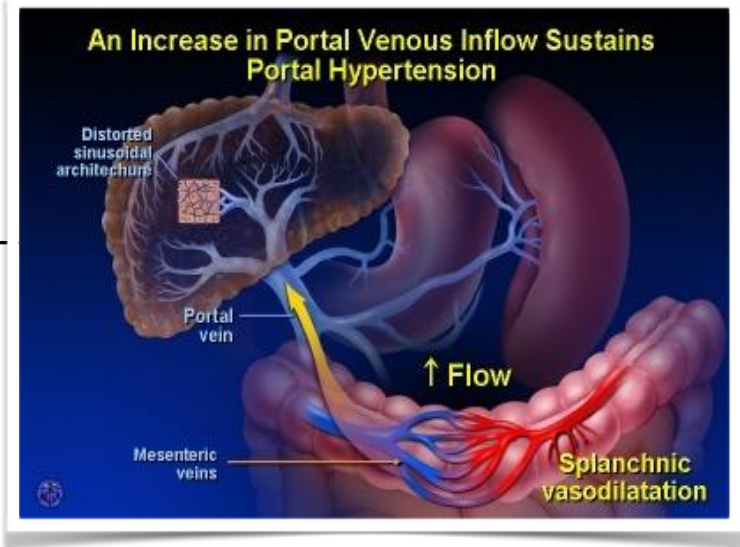
Leverskada  
Ökad intrahepatisk resistens

Systemisk inflammation

Arteriell  
splanknicusdilatation

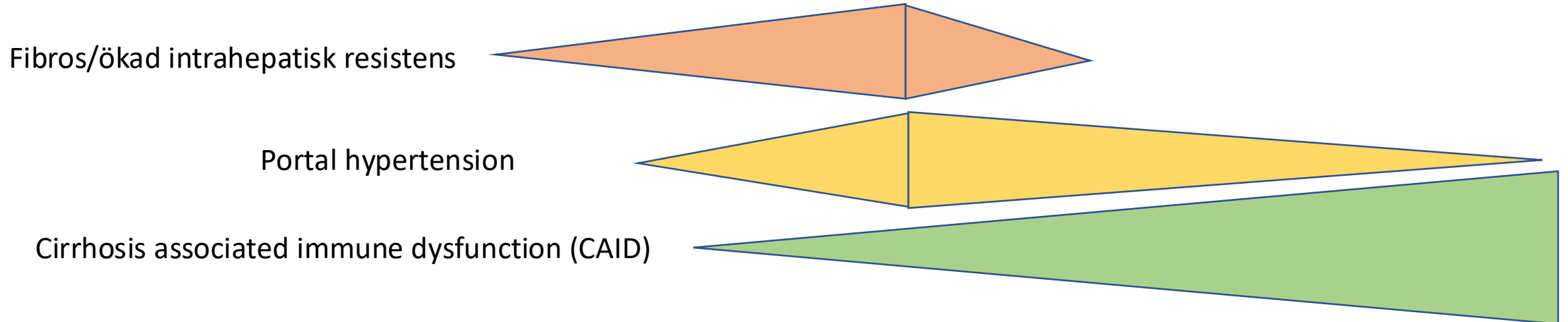
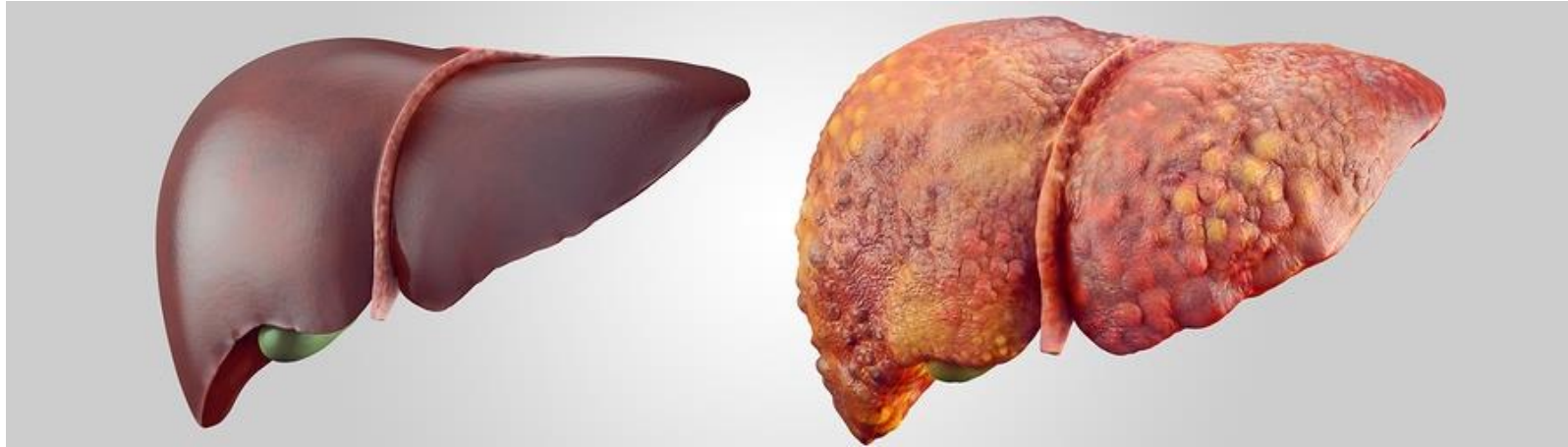


Portal hypertension



Portatryck =  
Intrahepatisk resistens x Portalt inflöde

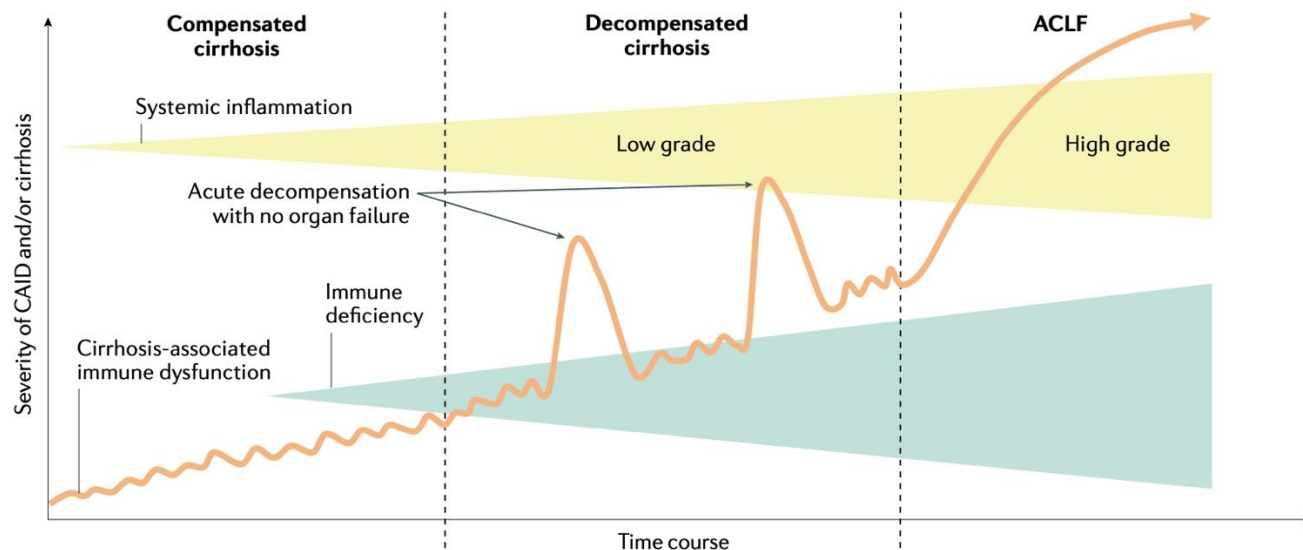
# Samspelet mellan fibros, portal hypertension och immunologisk dysfunktion



# Cirros-associerad immunologisk dysfunktion

Inflammation

Immunbrist



- Vävnadsskada
- Cirkulatorik dysfunktion
- Förändrad metabolism

- Nedsatt immunosurveillance
- Dysfunktionella cirkulerande immunologiskt aktiva celler

	Compensated cirrhosis	Decompensated cirrhosis (Low grade)	ACLF (High grade)
<b>Pro-inflammatory cytokines</b>	↑ TNF, ↑ IL-6	↑↑ TNF, ↑↑↑ IL-6, ↑ IL-8 (CXCL8), ↑ MCP1, ↑ MIP1b, ↑ G-CSF, IP-10 (CXCL10)	↑↑↑ TNF, ↑↑↑ IL-6, ↑↑↑ IL-8 (CXCL8), ↑↑ MCP1, ↑↑ MIP1b, ↑↑ G-CSF
<b>Anti-inflammatory cytokines</b>			↑ IP-10 (CXCL10), ↑ IL-1Ra
<b>Other cytokines and biomarkers</b>	↑ suPAR	↑ IFN $\gamma$ , ↑ VEGF, ↑ VCAM1, ↑↑ suPAR	↑ IFN $\gamma$ , ↑ VEGF
<b>Monocytes</b>		↑ HLA-DR, ↑ CD14 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> , ↑ phagocytosis	↓ HLA-DR, ↑ MERK1 <sup>+</sup> , ↓ phagocytosis
<b>Neutrophils</b>		↓ Chemotaxis, ↑ respiratory burst, ↑ CD11b, ↓ phagocytosis	↓ Phagocytosis

- Progressiv vävnadsskada
- Oförmåga att eliminera bakterier etc

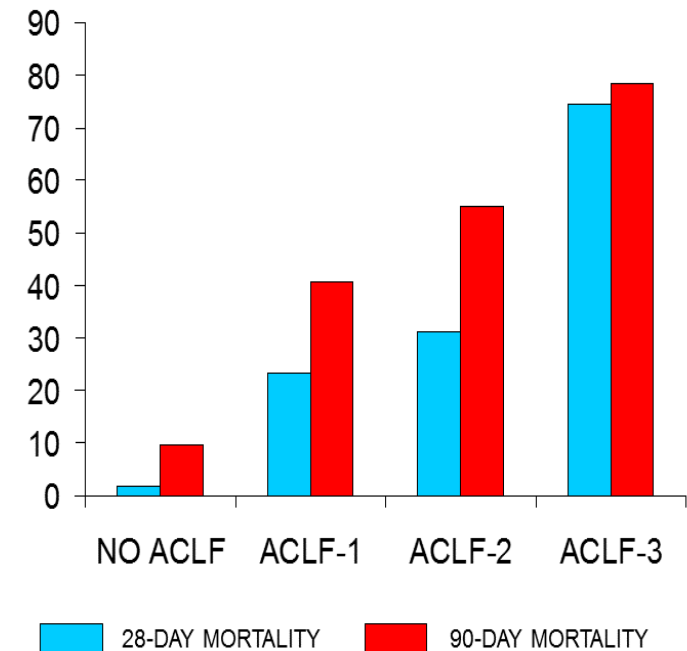
# CANONIC-studie: Europeisk definition av ACLF

- Prospektiv multicenterstudie (29 universitetskliniker i 9 länder)
- **Syfte:**
  - Definiera ACLF för att identifiera patienter med dekompenserad cirros med organsvikt (-er) med hög korttids mortalitet (>15%/4 veckor)
  - Kartlägga prevalens, utlösande faktorer och patofysiologiska mekanismer
- **Akut dekomensation**
- **Resultat**
  - 1343 patienter inkluderades
  - 415 (30.9%) hade ACLF vid inläggning eller utvecklade det under vårdtiden

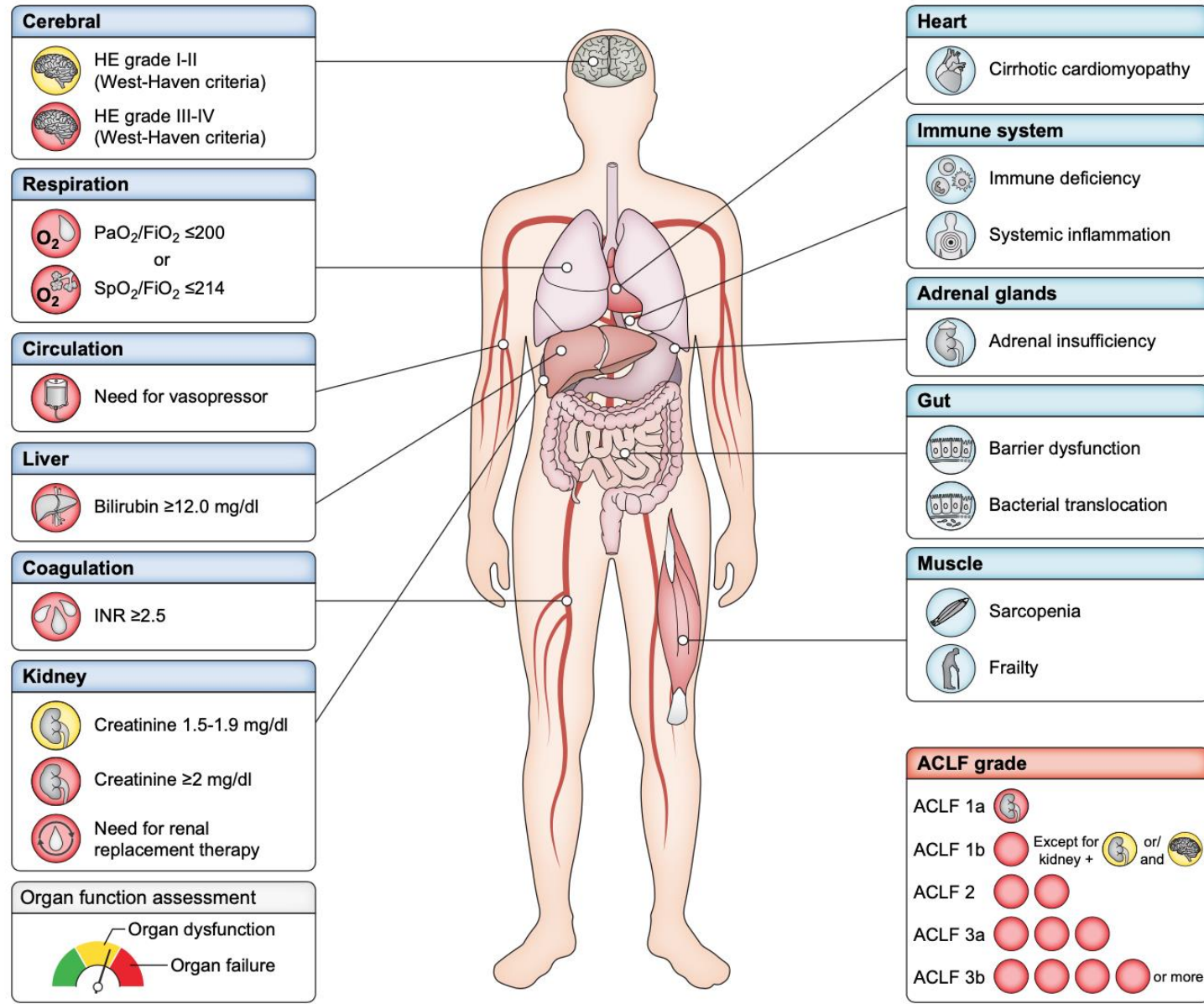
# ACLF definition enligt EASL/CLIF från 2013

- Patient med känd eller okänd cirros
- Akut dekomensation som kräver sjukvård
- Ofta utlösande faktor, intra- eller extrahepatisk (kan ej identifieras hos 35%)
- En eller flera organsvikter
  - CNS
  - Lungor
  - Cirkulation
  - Njurar
  - Lever
  - Koagulation
- ACLF grad 1-3
- Hög mortalitet > 15 %/4 v

28-DAY AND 90-DAY MORTALITY RATES ASSOCIATED TO ACLF (Canonic Study)



# Organsystem involverade vid ACLF



205 μmol/l

133 μmol/l

177 μmol/l

Transplantationsbedömning

# ACLF – Initial handläggning



Identifiera tillståndet som ACLF

Identifiera och behandla utlösande faktor, aktuella dekomensationer och organsviker

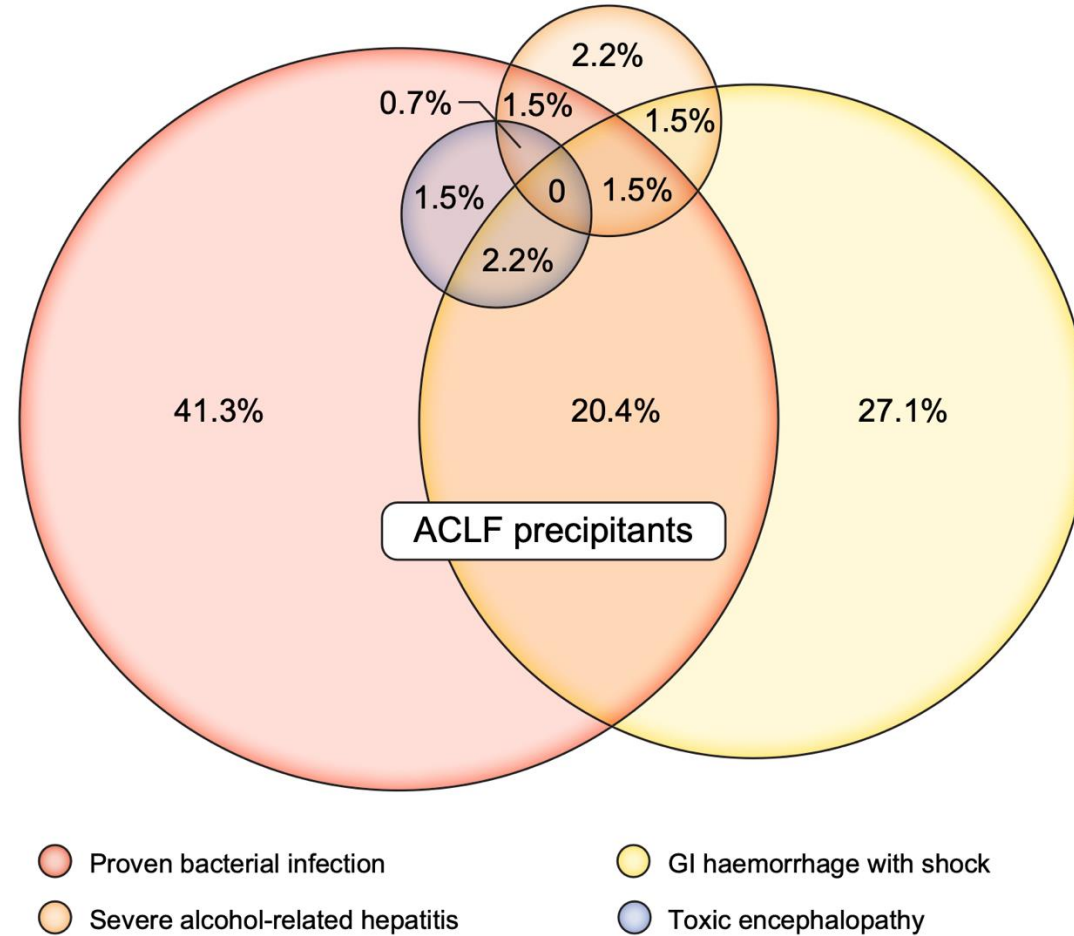
**Nationell  
högspecialiserad  
vård**

- Hög alkoholkonsumtion?
- Kliniska tecken till bakteriell infektion?
- GI-blödning?
- Läkemedel som kan orsaka HE/AKI?

Hållpunkter för vanligaste utlösande faktorer?

Leta efter ovanliga utlösande faktorer!

# ACLF- Vanligaste utlösande faktorer



**Table 4. Potential precipitants of ACLF at presentation and diagnosis.**

Precipitant	Diagnosis
<b>Common precipitants<sup>a,b</sup></b>	
Proven bacterial infection	
Spontaneous bacterial peritonitis	Neutrophils in ascites $\geq 250/\text{mm}^3$
Spontaneous bacterial empyema	Hydrothorax and no evidence of pneumonia on chest imaging and neutrophils in pleural fluid $> 500/\text{mm}^3$ plus negative pleural fluid culture or positive pleural fluid culture and neutrophils in pleural fluid $\geq 250$ cells/ $\text{mm}^3$
Spontaneous/secondary bacteraemia	Spontaneous bacteraemia: positive blood cultures and no cause of bacteraemia; secondary bacteraemia: (1) catheter-related infection (positive blood and catheter's tip cultures); (2) bacteraemia occurring within 24 hours after an invasive procedure
Urinary tract infection	Abnormal urinary sediment ( $> 10$ leukocytes/field) and positive urinary culture or uncountable leukocytes per field if negative cultures
Pneumonia	Clinical features of infection and new infiltrates on chest imaging
Bronchitis	Clinical features of infection, no infiltrate on chest imaging and positive sputum culture
Skin and soft tissue infection	Clinical features of infection associated with swelling, erythema, heat, and tenderness in the skin
Cholangitis	Cholestasis, right upper quadrant pain and/or jaundice and radiological data of biliary obstruction
Secondary peritonitis	Neutrophils in ascites $\geq 250/\text{mm}^3$ frequently $\geq 10,000/\text{mm}^3$ , and at least two of the following: low glucose levels ( $< 50$ mg/dl [2.8 mmol/L]), protein concentration $> 10$ g/L and LDH levels $>$ normal serum concentration (Runyon's criteria). High amylase and bilirubin levels in ascites and Gram's stain showing polymicrobial infection in the presence of gut perforation. Evidence of an intra-abdominal source of infection (abdominal computed tomography or surgery)
<i>Clostridioides difficile</i> infection	3 unformed stools or more, toxigenic <i>Clostridioides difficile</i> in stool
Fungal infection	
Invasive candidiasis	Isolation of <i>Candida</i> species in one blood culture or more (candidemia) or from normally sterile body fluids (e.g. ascites, pleural fluid)
Probable invasive aspergillosis	Detection of <i>Aspergillus</i> by direct examination and/or culture of respiratory samples in the presence of radiological imaging compatible with lung infection
Alcohol-related hepatitis	Active alcohol consumption and - If liver biopsy is unavailable, use NIAA criteria, i.e., presence of 3 of the following criteria: 1. Serum bilirubin $> 3$ mg/dl [ $> 50$ $\mu\text{mol/L}$ ] 2. AST $> 50$ IU/ml 3. AST/ALT ratio $> 1.5$ 4. AST and ALT $< 400$ IU/ml - Liver biopsy: Macrovesicular steatosis with $\geq 1$ of the following: neutrophil infiltration, hepatocyte injury (ballooning), and Mallory-Denk bodies. The presence of megamitochondria, satellitosis (neutrophils surrounding dying/dead hepatocytes), and cholestasis (bilirubinostasis) is common, and may relate to prognosis.
Gastrointestinal hemorrhage with shock	Hematemesis, melena, low haemoglobin levels, sudden decrease in haemoglobin levels ( $\geq 2$ g/dl), or any combination of these disorders, and hypovolemic shock; endoscopy
Drug-induced brain injury	Medical history of recent administration of sedative, mainly benzodiazepines, or opioids compounds
Drug-induced acute kidney injury	Medical history of administration of nephrotoxic drugs or compounds: NSAIDs, renin-angiotensin-aldosterone antagonists, $\alpha 1$ -adrenoceptor antagonists, IV contrast media or nephrotoxic antibiotics (i.e., vancomycin, aminoglycosides) (a comprehensive list of drugs is provided in <a href="#">Tables S1</a> )

Pågående alkohol-konsumtion, minst 40 g/d (kvinnor) och 60 g/d (män) under minst 6 månader

# ACLF- Behandling av utlösande faktor

- **Specifik behandling av utlösande faktor**
  - Antibiotika (ev inklusive svamptäckning)
    - Leta fokus – SBP?
  - Kortison kan övervägas vid alkoholhepatit
  - Alkoholabstinens oavsett genes
  - Nukleos(t)idaloger vid hep B
  - Utsättning av potentiellt toxiska läkemedel

# Intensivvård - gör som vanligt

- Till skillnad från ALF hanteras patienten intensivvårdsmässigt som vilken intensivvårdspatient som helst.
- Beakta särfall med risk för hjärnödem
  - Tydligt exempel: Skenande autoimmun hepatit med hyponatremi

# Intensivvård – respiration

- Många är respiratoriskt oanfrätta i början av intensivvårdsförloppet
- Aspiration dock vanligt
- Transport mellan intensivvårdsavdelningar bör oftast ske med intuberad patient
- Specifika data för respiratorvård saknas
- Hepatisk hydrothorax förekommer

# Lever – hjärt/lunginteraktion

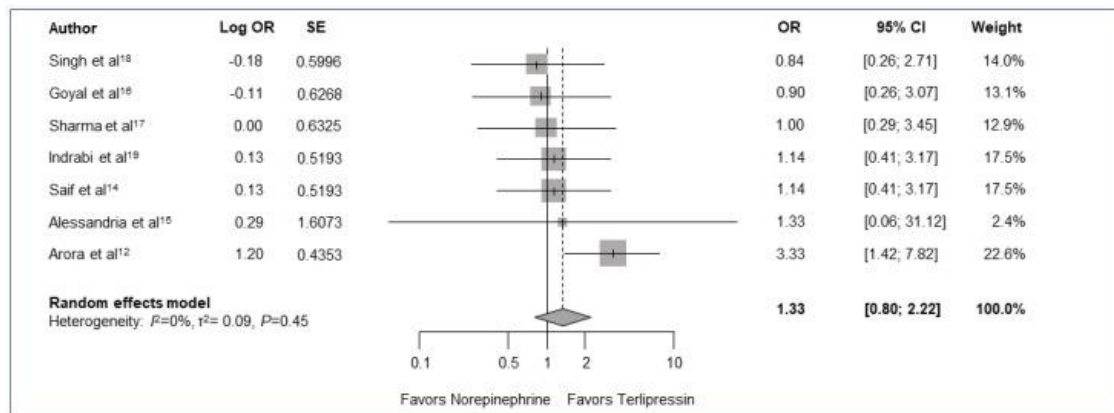
- 25% förekomst av hepatopulmonellt syndrom
  - Anatomisk shunt
  - Utredds med UCG
  - Ca 25% av cirrhotiker, oftast inte kliniskt relevant, indickation för TX hos ca 1%
  - Reversibelt med transplantation
- 10-16% portopulmonell hypertension
  - Vanligt med diskret ökning
  - Cirrhotisk kardiomyopati -> LAOP
  - Volymsbelastning
  - mPAP >45 mm Hg diskvalificerar från transplantation

# Intensivvård – sedering

- Kortverkande läkemedel
- Avstå bensodiazepiner
  - Beakta extremt lång effektduration och konsekvens av encefalopati

# Intensivvård - cirkulation

- Noradrenalin första linjens vasopressor
- Viss risk för perifer ischemi vid samtidig terlipressinbehandling
- Skilj på indikationer för terlipressin



Comparative efficacy of terlipressin and norepinephrine for treatment of hepatorenal syndrome-acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2024 Jan 29

- Is norepinephrine more effective and safer than vasopressin or its analogue
- terlipressin (continuous infusion) as the first vasopressor in patients with ACLF
- who require vasopressors for hypotension?
- Recommendations
  - Based on data coming from the general intensive care unit (ICU) population,
- norepinephrine is the first-line vasopressor for patients with ACLF and hypotension
- unresponsive to fluid therapy (LoE 4, strong recommendation, strong consensus).
- Dopamine is not recommended in patients with ACLF (LoE 4, strong recommendation, strong consensus).5
- Statement
  - Continuous infusion of terlipressin or vasopressin are potential second-line agents
- in patients with poor response to norepinephrine (LoE 4, consensus).

EASL Clinical Practice Guidelines on acute-on-chronic liver failure  
Journal of Hepatology, Volume 79, Issue 2, 461 - 491

# Intensivvård – MAP-mål och steroider

**Do steroids (hydrocortisone 200 mg/day) improve outcomes in patients with ACLF and refractory septic shock?**

## **Recommendation**

- Stress dose steroids may be used in patients with ACLF who require moderate or high doses of norepinephrine (>0.25 µg/kg/min) for hypotension (**LoE 3/4, weak recommendation, consensus**).

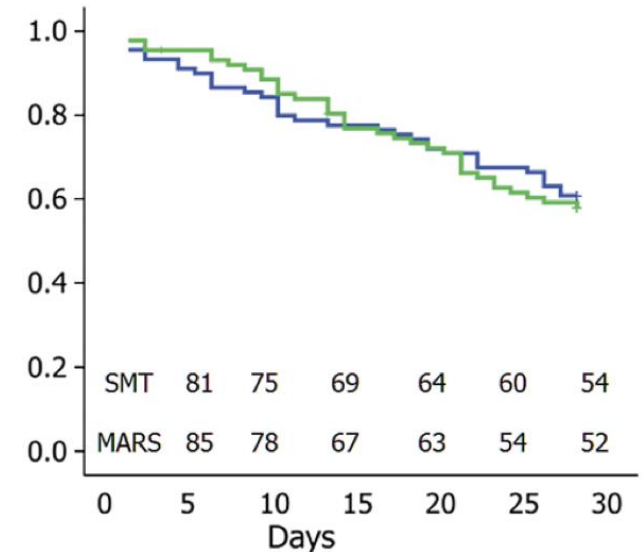
**Does a MAP target of 65 to 70 mmHg improve prognosis in patients with ACLF who require vasopressors for hypotension?**

## **Recommendation**

- In patients with ACLF who require vasopressors for hypotension, we recommend a strategy to achieve a MAP ≥65 mmHg (**LoE 5, strong recommendation, consensus**).

# CRRT och annan extrakorporeal behandling

- Leverspecifika metoder har inte visat överlevnadsfördel
- Ammonium inte lika centralt vid HE vid ACLF som vid ALF varför höga doser CRRT inte kan förväntas ha samma effekt
- Låg eller ingen risk för hjärnödem
- Gör som vanligt



Bañares R, ...the RELIEF trial.  
Hepatology. 2013

# Intensivvård vid ACLF

## Indikationer för intensivvård

- Behov av organstöd
  - Vasopressor, respirator, dialys
- Massiv blödning
- Encefalopati gr III-IV (skydda luftväg)
- Septisk shock
- Monitorering vid snabb sjukdomsprogress

## Kontraindikationer för intensivvård

- Komorbiditeter relaterade till mycket dålig prognos
- Fysiologiskt eller biologiskt åldrade personer
- Allvarlig hjärt-, lung- eller neurologisk sjukdom
- Avancerad malignitet (förväntad livstid < 6 mån)
- Svår "frailty" relaterad till avancerad sarkopeni

## Tid till IVA-vård

- < 6 timmar från diagnos

## Indikationer för intermediärvård

- Varixblödning
- Grad I-III HE
- Sepsis med AKI-HRS eller med lever- eller koagulationssvikt

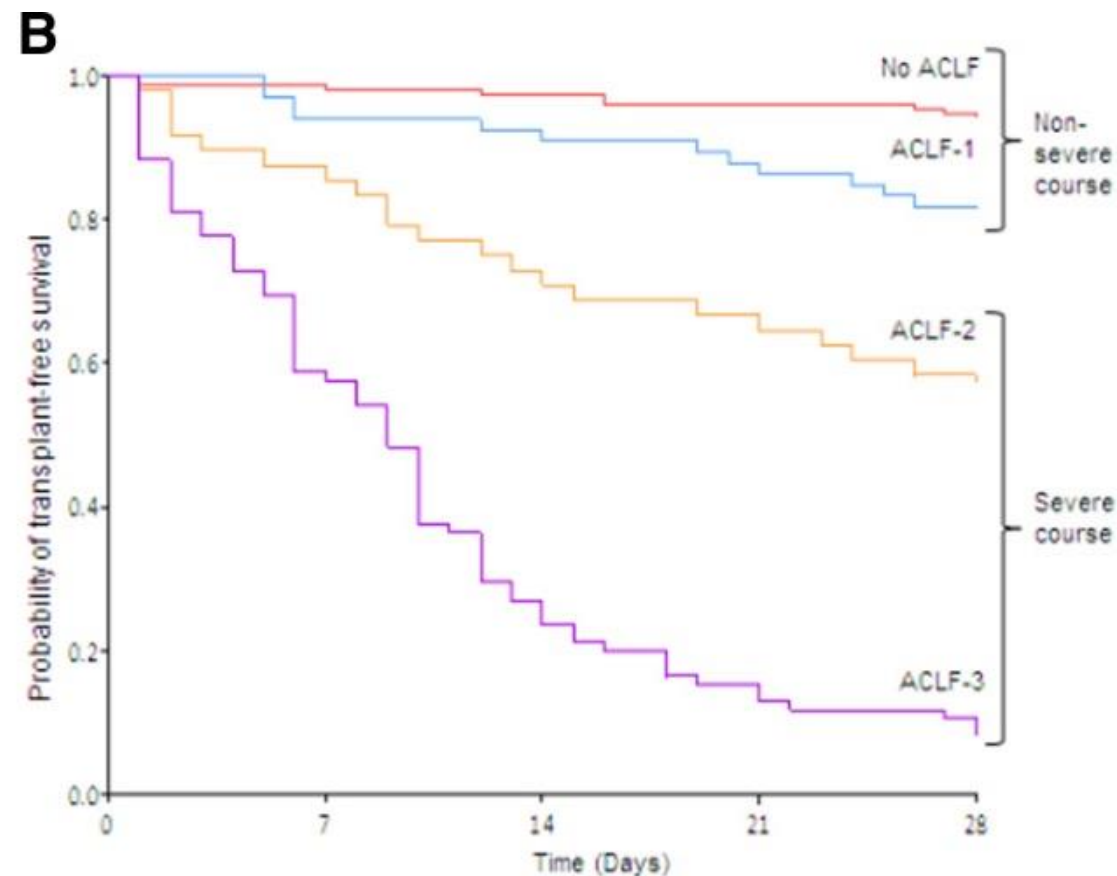
## Bedömning av 30-dagars mortalitet

- Efter 3-7 dagars intensivvård, inte vid IVA-inläggning

## Att avsluta organstödjande vård

- $\geq 4$  organsvikter/CLIF-C ACLF score >70 efter 3-7 dagars intensivvård när levertransplantation inte bedöms som möjligt

Fyra veckors mortalitet beräknad från ACLF grad dag 3-7



# Dekompensationer

Dekompensation enl Baveno 7, 2021

- Varixblödning
- Klinisk ascites (eller pleurit)
- Leverencefalopati grad  $\geq 2$

Hepatit,  
autoimmun/metabol  
leversjukdom etc

Kronisk  
leversjukdom

Kompenserad  
cirros

Dekompenserad  
cirros

Död/  
transplantation



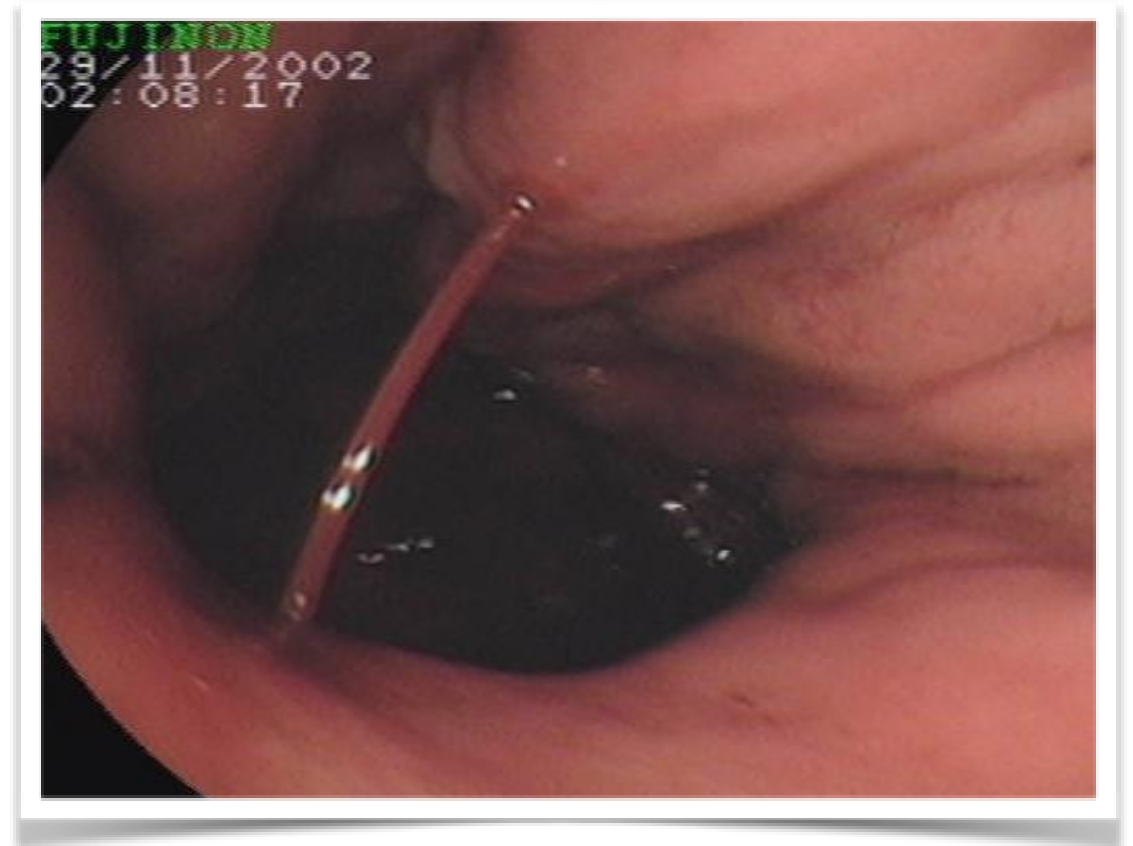
# Varicer och blödningsrisk

- 90 % av patienter med cirros utvecklar varicer
  - Årlig incidens ca 10 %
  - Blödningsrisk 25-35 %/2 år
  - Faktorer associerad till högre blödningsrisk
    - Stora varicer, cherry spots, Child-Pugh, aktiv leversjukdom
- Primärprofylax
  - Icke kardioselektiv betablockare (Carvedilol) alt ligaturbehandling.
  - Initieras vid tecken till portal hypertension (endoskopi, elastografi, radiologi)
  - Minskar risken för dekomensation och död



# Varixblödning

- Mortalitet 10-20 % (6 veckor).
  - Blödning
  - Progressiv leversvikt
  - Bakteriella infektioner
- Mortaliteten är relaterad till leversjukdomens svårighetsgrad (Child-Pugh)!
- Behandling av blödande varicer
  - Endoskopisk behandling
  - Antibiotikaproylax
  - Vasoaktiv behandling
- Sengstakensond/Danis srent
- Transjugulär portosystemisk shunt



# Behandling av akut varixblödning

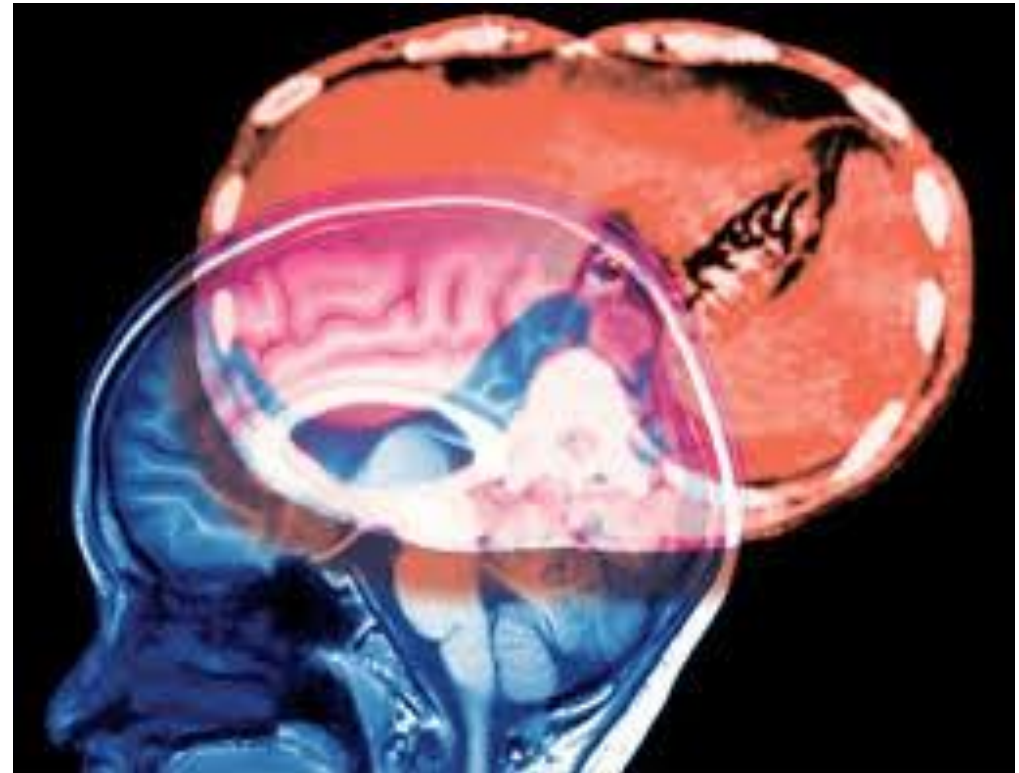
- **IVA-vård** rekommenderas i nationella och internationella riktlinjer
- **ABC-vård** (Airway, Breathing, Circulation)
  - Snabb **intubering**, spec vid encefalopati eller profusa kräkningar
  - Adekvat vätsketerapi.
    - MAP >65mmHg
    - Minskar risken för HRS/infektioner
  - Hb 70-90, **transfusionsgräns 70**
  - >TPK 50, INR <1.5 om **svårbehandlad** blödning
  - **Koagulationsfaktorer etc**
    - Evidens saknas



# Leverencefalopati

Uppstår vid olika kliniska situationer

1. Typ A- Akut leversvikt
2. Typ B- Portosystemisk shuntning, ej cirros
3. Typ C- Levercirros
4. (Typ D- Acute on chronic liver failure)



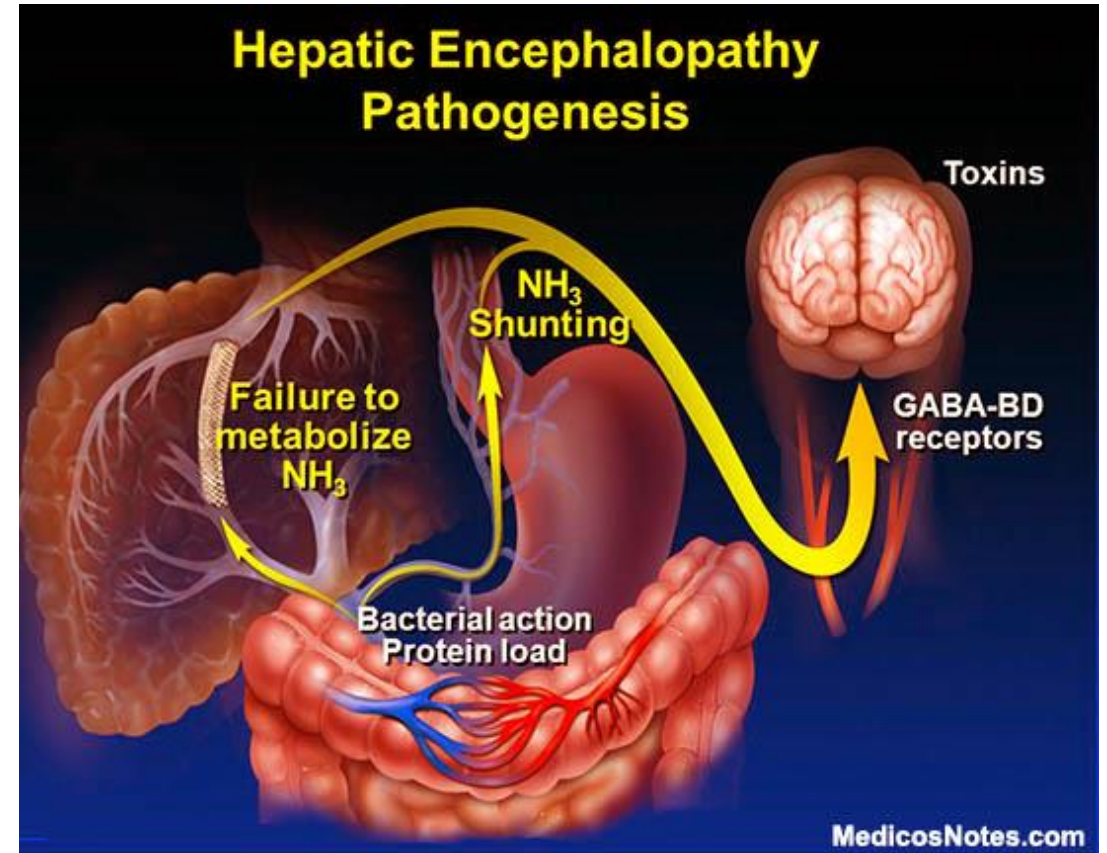
# Leverencefalopati

**Hepatic encephalopathy** is a brain dysfunction caused by liver insufficiency and/or PSS; it manifests as a wide spectrum of neurological or psychiatric abnormalities ranging from subclinical alterations to coma

Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease: 2014 Practice Guideline  
by the European Association for the Study of the Liver  
J Hepatol, 2014

# Leverencefalopati- Patogenes

- Bristfälligt kartlagt
- Kvävehaltiga produkter från tarmbakterier
  - Ammonium
    - Normalt s-ammonium utesluter HE
    - Högt s-ammonium förekommer utan HE
    - Följer inte det kliniska tillståndet
- Tarmderiverad inflammation.
  - Kan ej mätas idag
- Utlösande faktorer

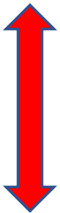


# West Haven criteria

Child-Pugh



Lätt



Svår

WHC including MHE	ISHEN	Description	Suggested operative criteria	Comment
<b>Unimpaired</b>		No encephalopathy at all, no history of HE	Tested and proved to be normal	
<b>Minimal</b>	<b>Covert</b>	Psychometric or neuropsychological alterations of tests exploring psychomotor speed/executive functions or neurophysiological alterations without clinical evidence of mental change.	Abnormal results of established psychometric or neuropsychological tests without clinical manifestations	No universal criteria for diagnosis. Local standards and expertise required
<b>Grade I</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trivial lack of awareness</li> <li>• Euphoria or anxiety</li> <li>• Shortened attention span</li> <li>• Impairment of addition or subtraction</li> <li>• Altered sleep rhythm</li> </ul>	Despite oriented in time and space (see below), the patient appears to have some cognitive/behavioural decay with respect to his/her standard on clinical examination, or to the caregivers	Clinical findings usually not reproducible
<b>Grade II</b>	<b>Overt</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lethargy or apathy</li> <li>• Disorientation for time</li> <li>• Obvious personality change</li> <li>• Inappropriate behavior</li> <li>• Dyspraxia</li> <li>• Asterixis</li> </ul>	Disoriented for time (at least three of the followings are wrong: day of the month, day of the week, month, season or year) ± the other mentioned symptoms	Clinical findings variable but reproducible to some extent
<b>Grade III</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Somnolence to semi-stupor</li> <li>• Responsive to stimuli</li> <li>• Confused</li> <li>• Gross disorientation</li> <li>• Bizarre behavior</li> </ul>	Disoriented also for space (at least three of the following wrongly reported: country, state [or region], city or place) ± the other mentioned symptoms	Clinical findings reproducible to some extent
<b>Grade IV</b>		Coma	Does not respond even to pain stimuli	Comatose state usually reproducible

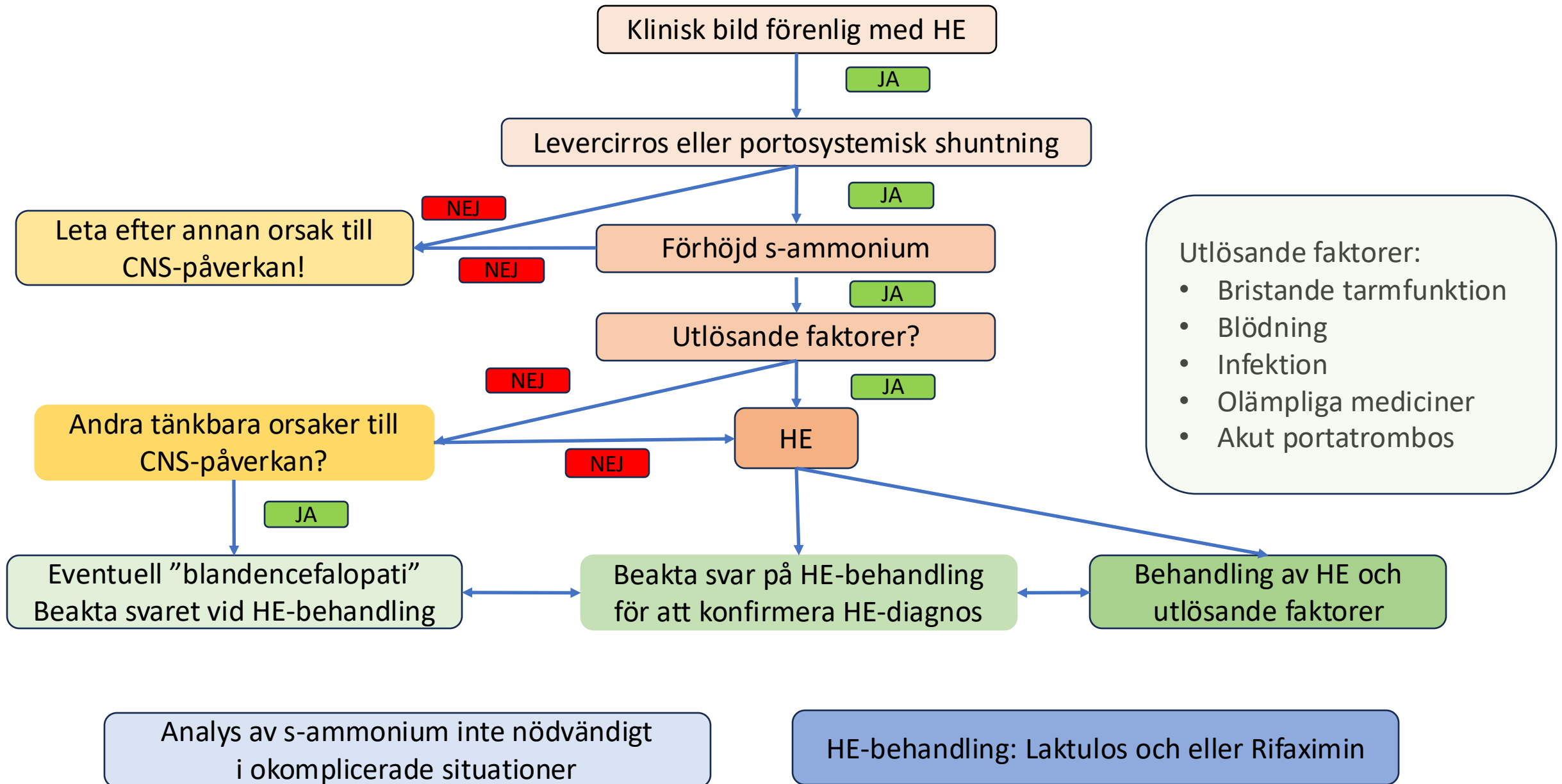
# Glasgow coma scale

**Table 1.** Level of Consciousness With the Glasgow Scale

Eyes Open		Best Motor Response		Best Verbal Response	
Spontaneously	4	Obeys verbal orders	6	Oriented, conversant	5
To command	3	Localizes painful stimuli	5	Disoriented, conversant	4
To pain	2	Painful stimulus, flexion	3	Inappropriate words	3
No response	1	Painful stimulus, extension	2	Inappropriate sounds	2
		No response	1	No response	1

To obtain the score, the best ocular, verbal, and motor responses are summed. The best score is 15 and the worst 3. Severe encephalopathy is defined as a score of <12.

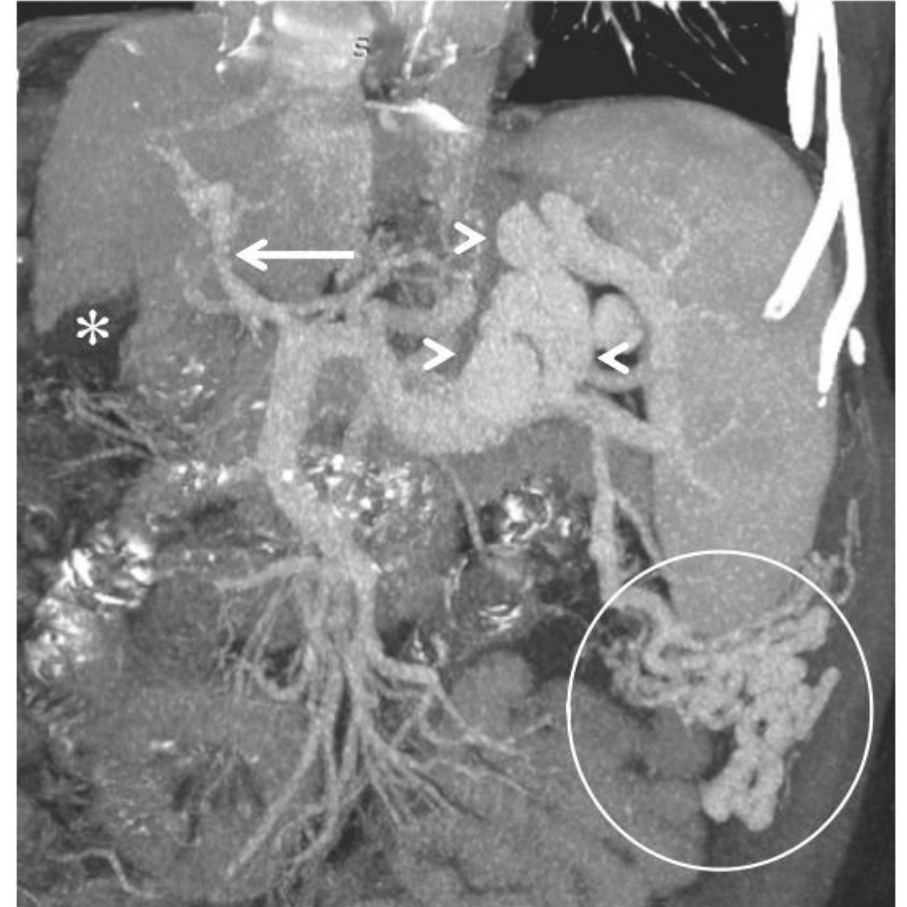
# Algoritm för diagnos och behandling av hepatisk encefalopati



# Dåligt behandlingssvar vid "säkerställd" HE

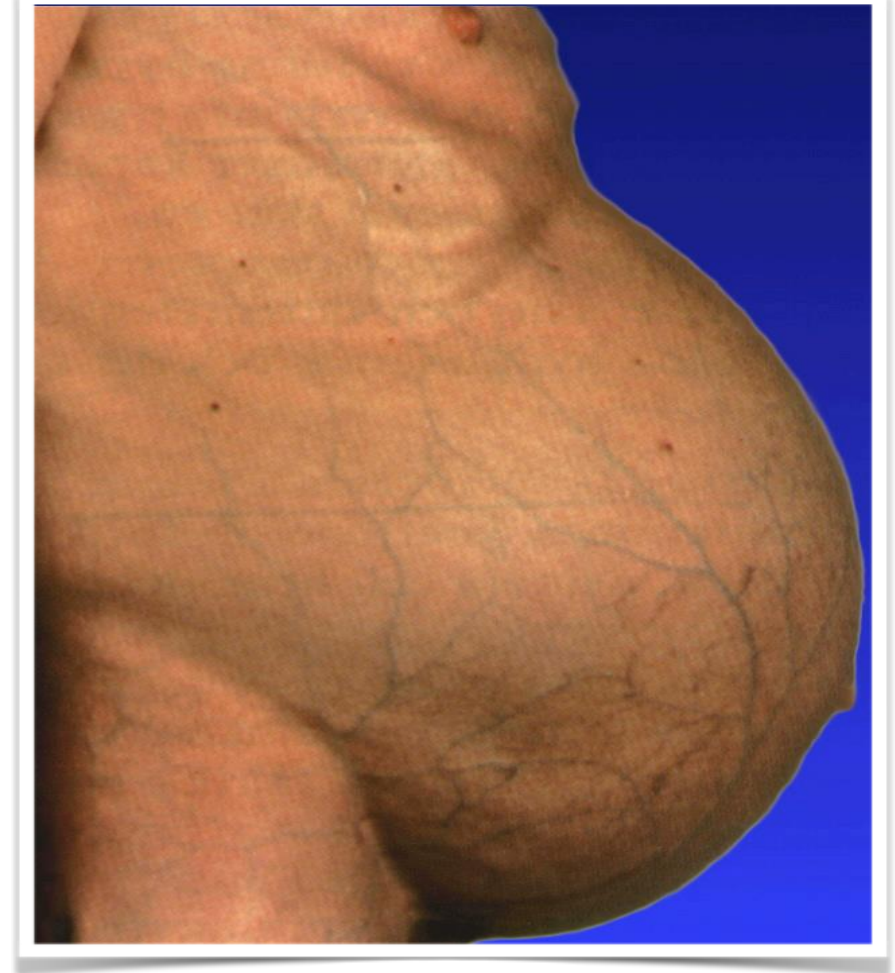
- **Kontroll av utlösande faktorer?**

- Tarmfunktion?- Adekvat terapivard på laktulos, tillägg rifaximin? Grenade aminoisyror?
- Infektioner?
  - Strukturerad infektionsscreening
    - Odling från blod, urin och ascites. Rtg pulm. Hudinspektion
- Blödning?
- Elektrolytrubbningar (Na, Ca)
- Dehydrering (ofta minst en bidragande orsak)
  - Varma sommardagar, överdosering av laktulos etc
- Olämpliga mediciner- inte bara bensodiazepiner/opiater
  - PPI, spironolakton, ciprofloxacin, (andra läkemedel som kan orsaka obstipation?)
- Portatrombos
- Portosystemiska shuntar

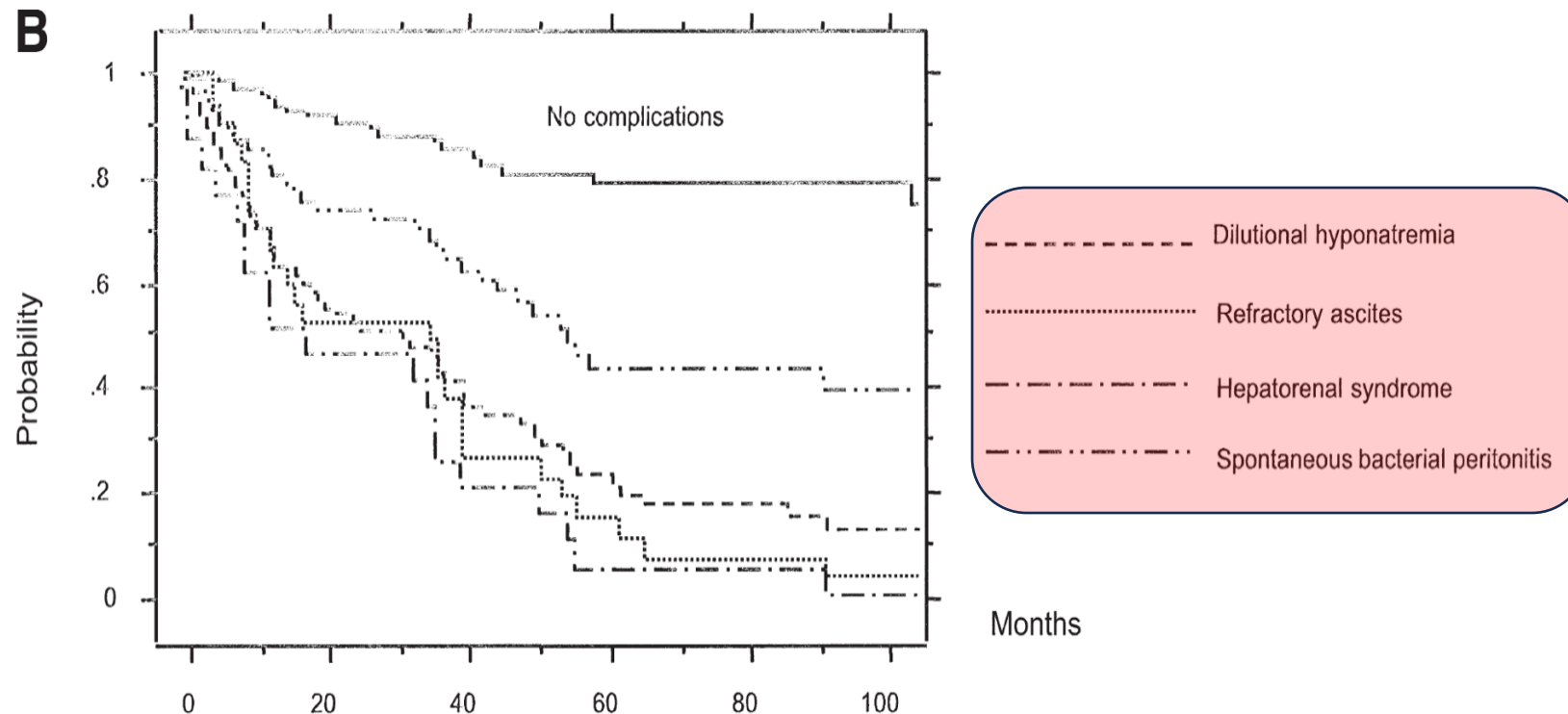


# Ascites

- Den vanligaste dekompositionen vid cirros
- Allvarligt- 50 % av patienter som debuterat med ascites dör inom 2-3 år
- Okomplicerad ascites
  - Svarar på standardbehandling med
    - Diuretika
    - Måttlig saltrestriktion
  - Relativt bra prognos



# Prognos vid okomplicerad/komplicerad ascites



Indikation för snar levertransplantation

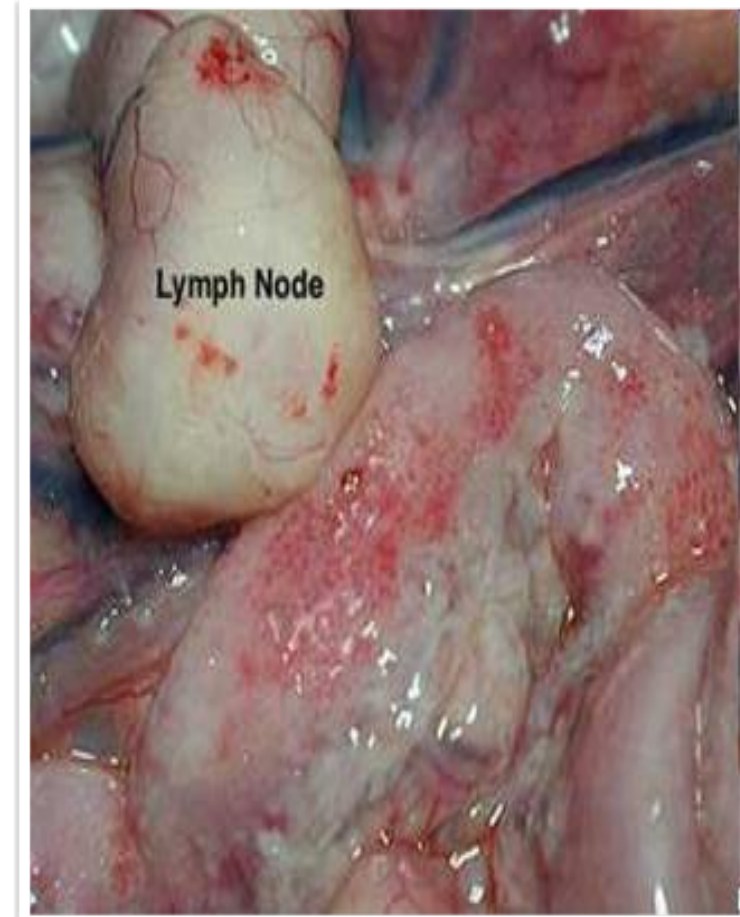
**Figure 2.** Actuarial probability of survival of (A) cirrhotic patients with ascites and (B) patients who did and did not develop complications during the follow-up.

# Hypervolem hyponatremi

- Kraftig ökning av ADH-utsöndring – uttryck för avancerad cirkulatorisk störning.
- "Hepatologisk definition"  $<130$  mmol/l.
- Oftast asymtomatisk
  - Utsättning av diuretika.
  - Vätskerestriktion 1500-1000-800 ml/d.
  - Albumin?. Vaptaner (nej), isoton NaCl ??, expektans !
- Symtomatisk hypervolem hyponatremi/inför levertransplantation
  - Hyperton NaCl på IVA/IMA

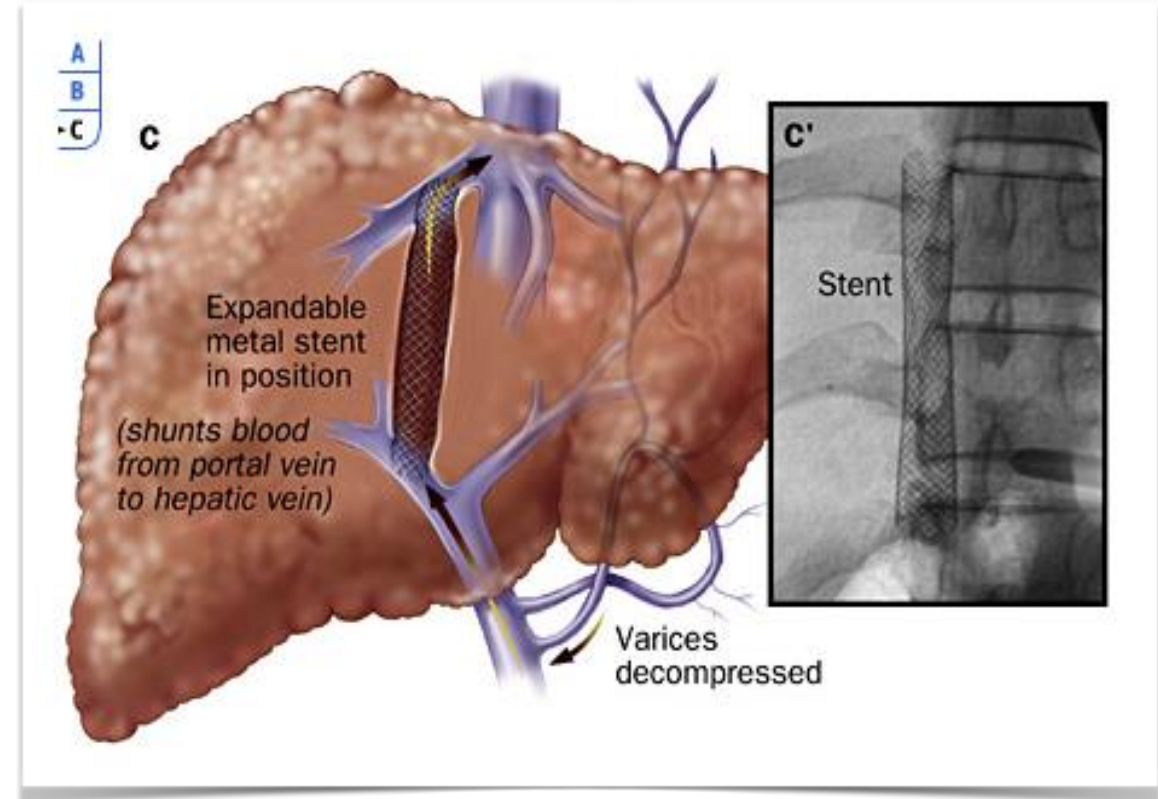
# Spontan bakteriell peritonit

- Translokation av bakterier genom tarmväggen
- Ofta lågsymtomatisk. Diffus bukömhet, subfebrilitet. Leukocytos. Njursvikt. Encefalopati
- Ascites! Oftast mycket/spänd
- Diagnostisk ascitespunktion **ska alltid göras vid** inläggning hos patienter med dekompenenserad cirros!
- Diagnos: ascites-neutrofila  $> 0,25 \cdot 10^9/l$ .
- Gramnegativ täckning. Cefotaxim som empirisk behandling, Pip/Tazo eller meropenem (ffa om nosokomial eller svårt sjuk)
- Albumininfusion dag 1 och 3.



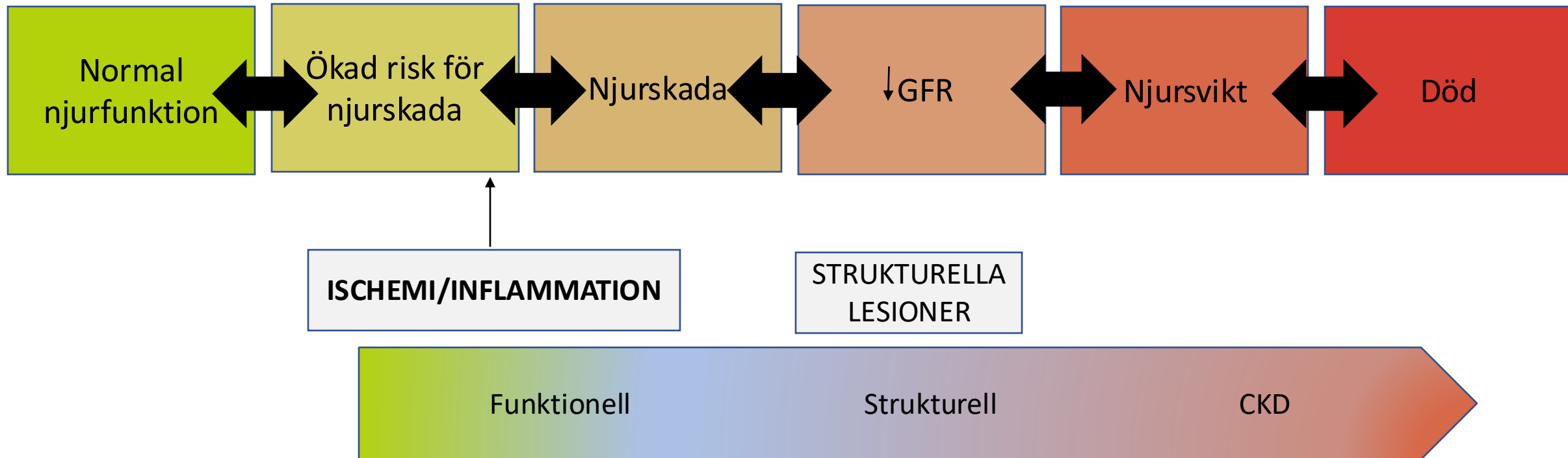
# Refraktär asites

- Ascites som
  - inte svarar på diuretika/saltrestriktion
  - Recidiverar snabbt efter en buktappning
  - Farmakologisk behandling leder till komplikationer
- Behandling
  - Upprepade buktappningar
  - TIPS
  - Pleur-x, alfapump
  - Överväg starkt att sätta ut diuretika
    - Förbättrar inte situationen
    - Kan leda till komplikationer



# Hepatorenalt syndrom/Njurskada vid cirros

- "Akut" njurskada vanligt (20-47%) hos sjukhusvårdade patienter med cirros.
  - Men upp till 1/3 av patienterna har en underliggande kronisk njursjukdom.
  - 2/3 har prerenal njurskada, 1/3 intrarenal, medan postrenala tillstånd är mycket ovanliga.
  - 2/3 av patienter med prerenal sjukdom har hypovolemi och 1/3 HRS.
- HRS är funktionell njurskada som inte svarar på volym, varken kristalloider eller kolloider.

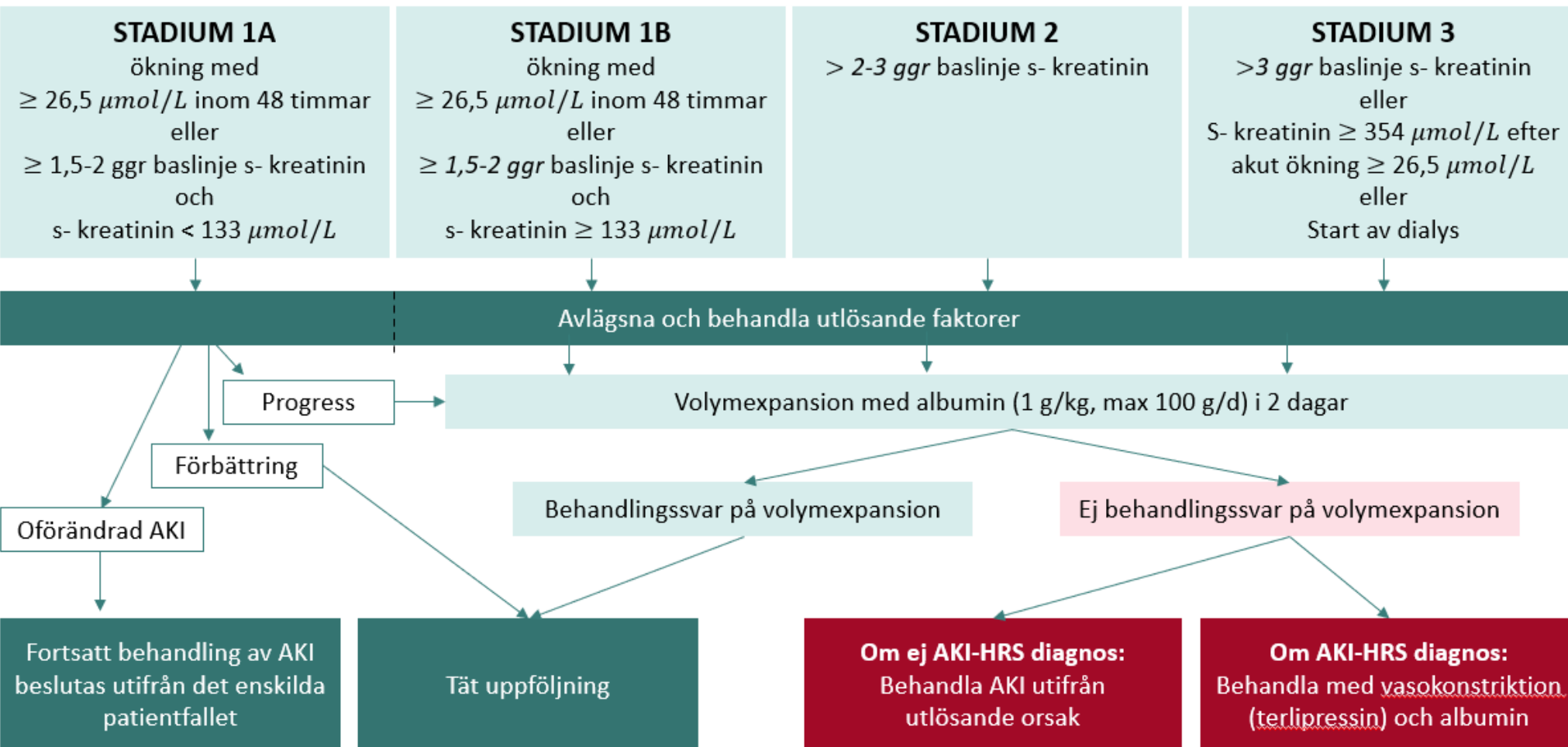


# Diagnostik av njurskada (AKI)

## AKI vid cirros

### BASLINJE S-KREATININ

- Stabilt s-kreatinin inom 3 mån  
*eller*
- Senaste/lägsta s-kreatinin innan eller vid inläggning



### HRS-AKI:

1. Cirros med ascites (eller akut leversvikt; ACLF)
2. Uppfyller kriterier för AKI
3. Ej bättre efter 2 dygn med volymexpansion med albumin.
4. Avsaknad av chock, inga nefrotoxiska läkemedel
5. Inga tecken till parenkymatös njursjukdom
  - a. proteinuri  $> 500 \text{ mg/dygn}$
  - b. mikroskopisk hematuri

# Hepatorenalt syndrom, HRS-AKI

- Patient med avancerad leversjukdom främst cirros med ascites (akut leversvikt/ ACLF med ascites)
- Uppfyller kriterier för AKI
- Avsaknad av förbättring efter seponering av diuretika och behandling med infusion albumin 1 gram/kilogram kroppsvikt, max 100 gram/dygn under två dygn.
- Uteslut tecken till chock, nyligen använda nefrotoxiska läkemedel och makroskopiska tecken på strukturell orsak till njursvikt inklusive ATN:
  - frånvaro av proteinuri (> 500 mg/dygn),
  - frånvaro av mikrohematuri,
  - ultraljud njurar normalt.

## NYTT:

- FENa, Fraktionerad utsöndring av natrium,  $(u\text{-Na} \times s\text{-kreatinin}) / (s\text{-Na} \times u\text{-kreatinin})$ 
  - < 0,2% talar för HRS-AKI (nivåer <0.1% bättre prediktion)
- u-NGAL > 220 µg/g på dag 3 efter AKI-diagnos talar för ATN

# Differentialdiagnostik!

- Finns riskfaktorer för akut tubulär nekros (ATN) t ex cirkulatorisk påverkan (hypovolemi, chock, blödning), infektion, nefrotoxisk läkemedel etc?
  - Vid misstanke om ATN ska primärt utlösande orsak behandlas:
  - Vid ATN kan förloppet vara mer utdraget (initialt oligurisk/anurisk fas, följt av polyurisk fas under 2-6 veckor). Dialys kan övervägas.
- Överväg diagnosen HRS-AKI

# HRS-AKI behandling

## Läkemedel

*Terlipressin* 0,5-2 mg/dos intravenöst var 4:e timme alternativt infusion 2-12 mg/dygn (Blandas då i 5% glukoslösning)

Dosökning sker stegvis var 24-48 timme beroende på om s-kreatinin minskar < 25%. Maximal dos 12 mg/dygn.

Infusion noradrenalin kan övervägas istället för terlipressin, men kräver intensivvård

*Albumin* (20% lösning) 20-40 gram/dygn. Var observant på tecken till cirkulatorisk överbelastning

## Effekt av behandling för HRS-AKI

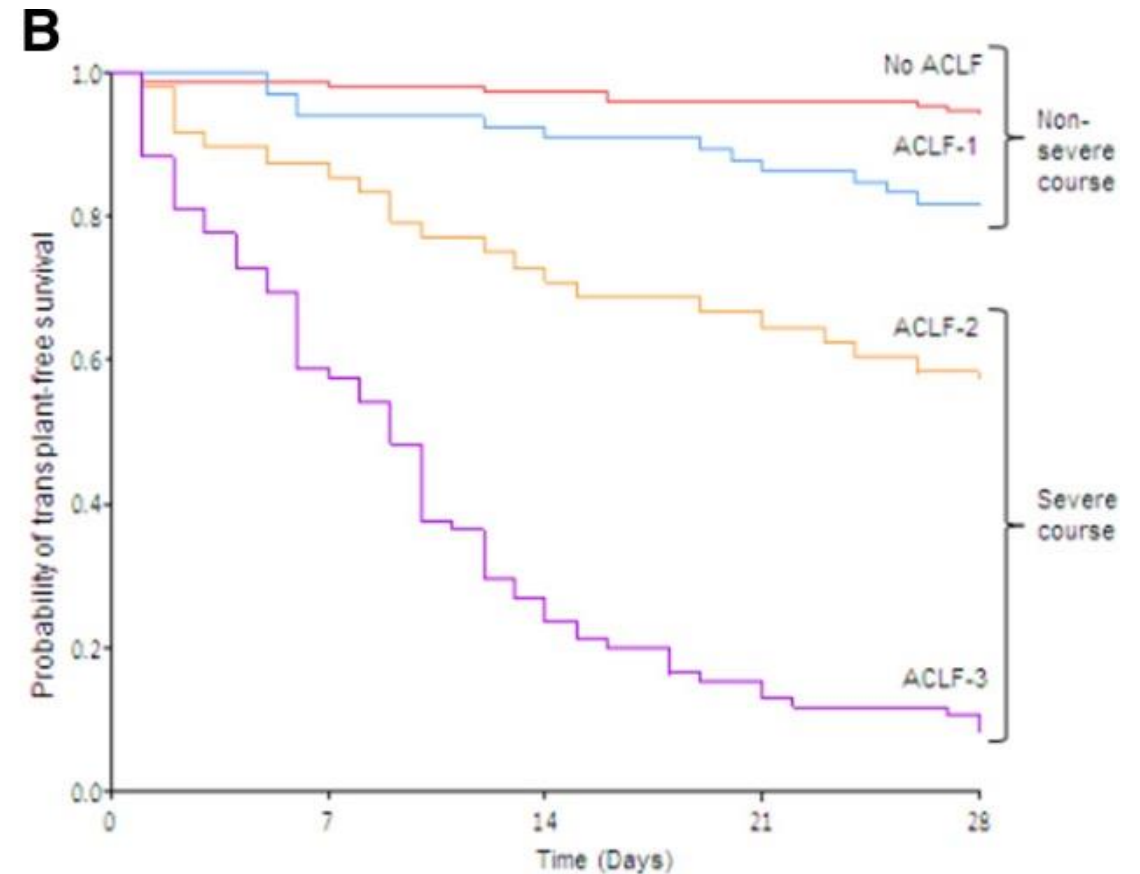
### ***Behandling ska fortgå tills:***

- **s-kreatinin går under ursprunglig nivå för diagnos av AKI**
- eller i alla fall  $< 133 \mu\text{mol/L}$
- eller i maximalt 14 dagar vid:
  - partiell respons med reduktion av serum-kreatinin  $\geq 50\%$  men fortsatt  $>133 \mu\text{mol/L}$
  - eller vid utebliven respons

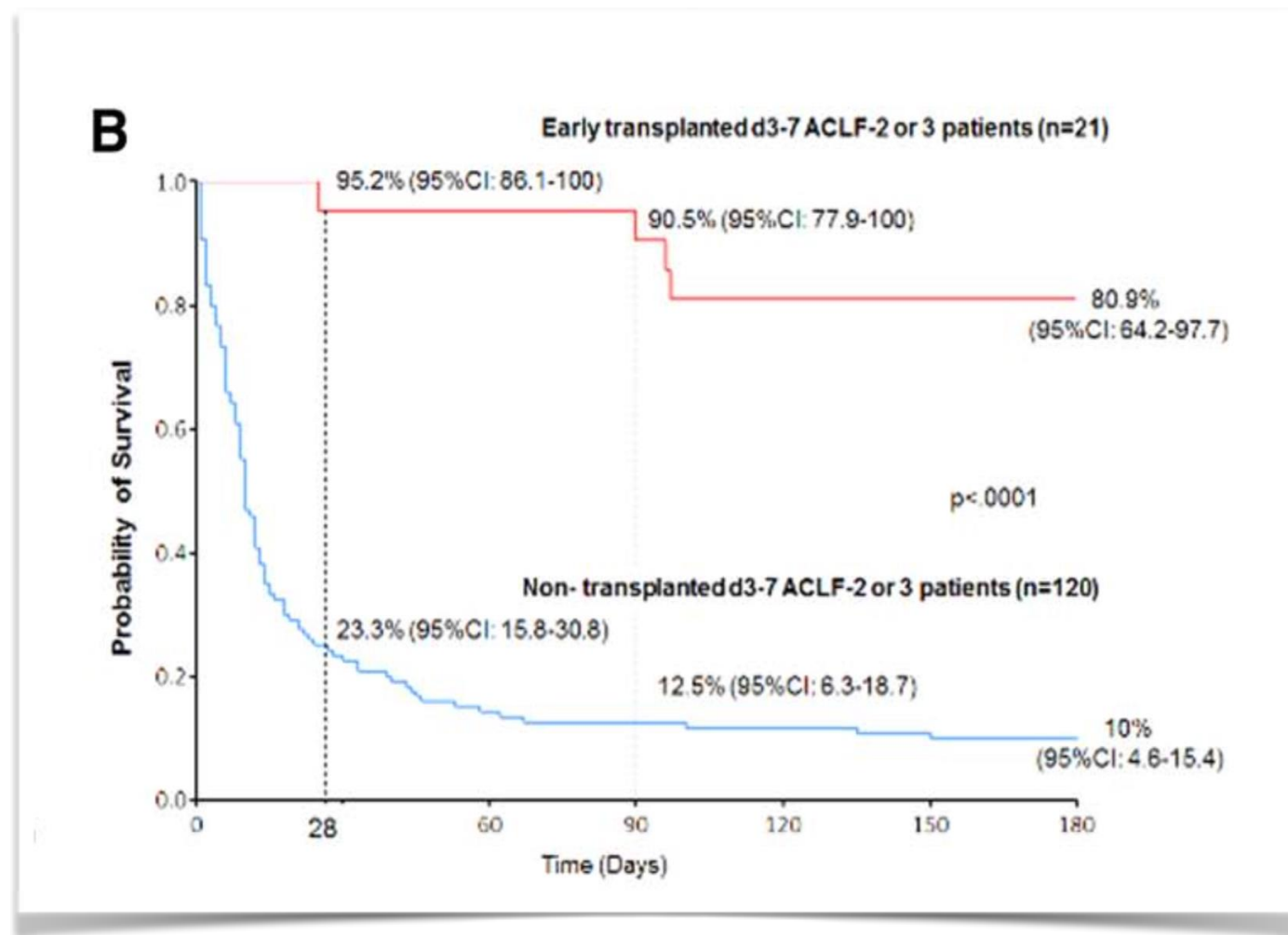
Om dygnsdosen överskrider 4 mg bör terlipressin trappas under ett par dagar.

# Behandling av ACLF

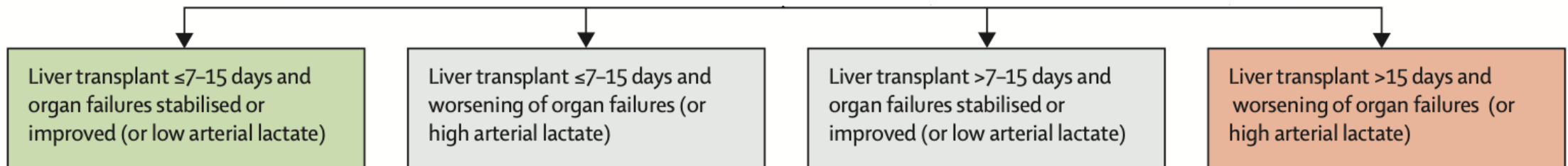
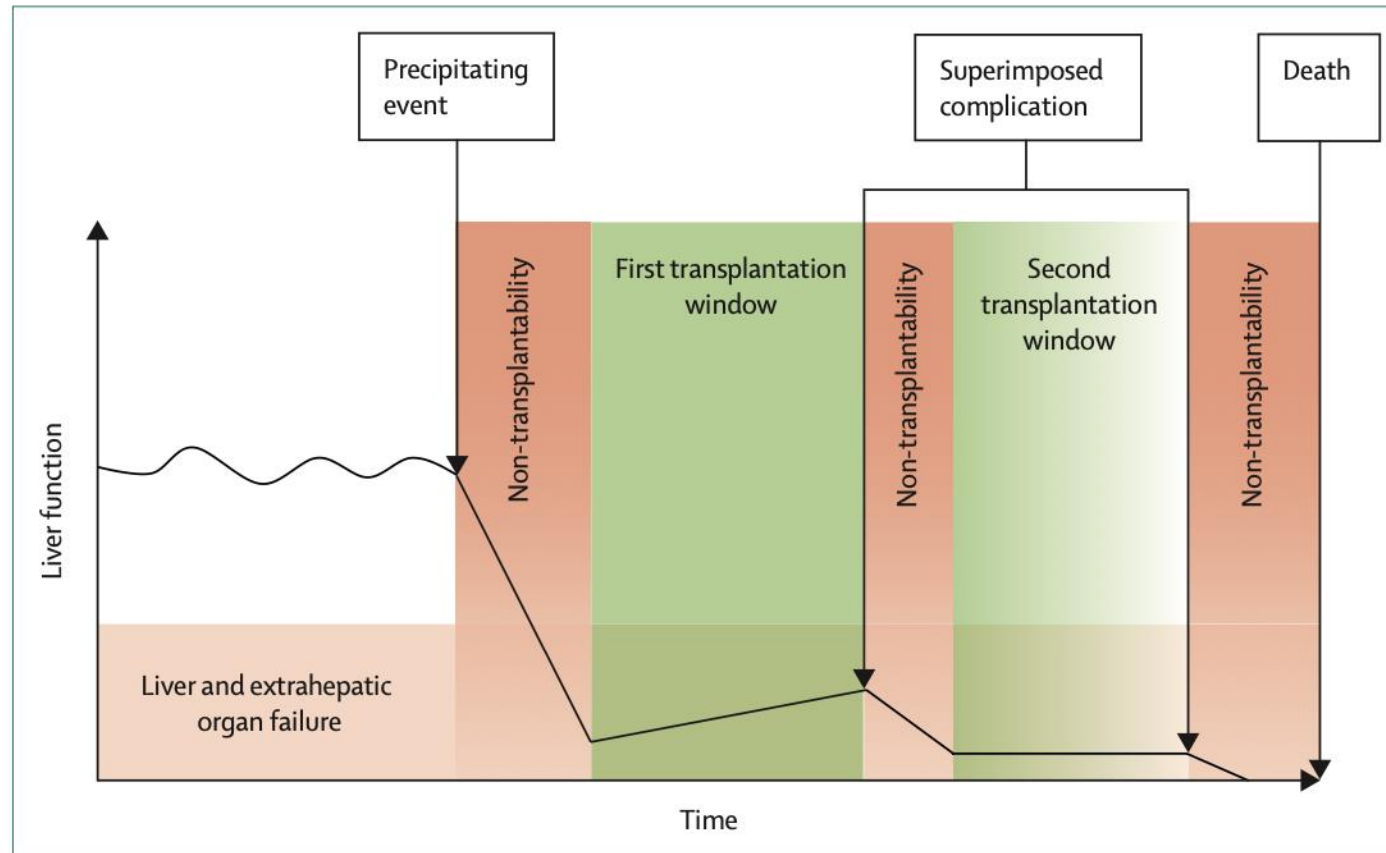
- Identifiera tillståndet som ACLF
- Intensivvård
- Identifiering och behandling av
  - Utlösande faktor
  - Dekompensationer
  - Organsvikter
- Är patienten kandidat för snabb levertransplantation
- Tidig kontakt med transplantationscenter



# ACLF- Överlevnad efter tidig transplantation



# På väntelistan-en kapplöpning med tiden



# När levertransplantation inte längre är rimligt

- **Individuell bedömning**
- Faktorer som innebär sämre prognos efter ltx
  - Aktiv blödning
  - Hemodynamisk instabilitet
  - Lungsvikt
  - Infektion med multiresistenta bakterier
  - Arteriell laktat > 4 mmol/l
  - Dialys
  - LPK < 10
  - Trombos i v porta
  - Okontrollerad infektion

