

# Akut internmedicin – Behandlingsprogram 2010

## LEVERSJUKDOMAR

Alkoholhepatit.....	2
Ascites.....	3
Esofagusvaricer med blödning.....	3
Hepatorenalt syndrom (HRS).....	4
Ikterus.....	5
Leverencefalopati.....	6
Leversvikt – akut.....	7
Leversvikt – kronisk.....	9

Redaktion:  
Johan Hulting  
Inger Gretzer Qvick  
Ulf Ludwigs  
Stefan Sjöberg

Stockholms läns landsting

## LEVERSJUKDOMAR

### Alkoholhepatit

ICD-kod: Alkoholhepatit K70.1

#### **Definition**

Alkoholinducerad inflammation i levern med infiltration av neutrofila granulocyter och fokala levercellsnekroser. Svår alkoholhepatit är förenad med 40-50 % mortalitet.

#### **Orsaker**

Hög alkoholkonsumtion under mycket lång tid. Ökad risk vid samtidig hepatit B eller C, samtidigt intag av hepatotoxiska läkemedel eller tidigare känd annan leverskada.

#### **Klinisk bild**

Från asymtomatisk till symtom med anorexi, buksmärtor och lågradig feber. Andra orsaker som spontan bakteriell peritonit, pneumoni, UVI, pankreatit mm måste uteslutas. I status ser man ikterus och ofta ömmande leverförstoring. Förekomst av spiders, palmarerytem och gynekomasti talar för underliggande cirrhos. I labstatus typisk bild med ökning av transferaser (ASAT>ALAT) samt ofta förhöjda ALP, gamma-GT och bilirubin. Nedsatt leverfunktion med ökning av PK och bilirubin tillsammans med lågt albumin markerar sämre prognos. Stigande kreatinin indikerar risk för utveckling av hepatorenalt syndrom.

#### **Utredning**

- Blodprover: Blod-, elektrolyt- och leverstatus. CRP, glukos och albumin. Blodgas med laktatbestämning. Hepatitserologi (hepatit A, B och C) - om inte känt sedan tidigare.
- Odlingar: Blod och urin.
- Lungröntgen vid misstanke på samtidig infektion.
- Diagnostisk laparocentes vid ascites (spontan bakteriell peritonit?).
- Ultraljud lever och gallvägar med frågeställning koledokushinder, tecken till cirrhos/portal hypertension och trombos i v porta eller levervenor.
- Leverbiopsi rekommenderas om diagnosen är osäker för att differentiera mellan cirrhos och alkoholhepatit samt i vissa fall inför ställningstagande till steroidbehandling.

#### **Behandling**

Lindrig alkoholhepatit (bilirubin <100 µmol/l, utan svåra symtom) har god prognos och behandlas endast symtomatiskt.

Vid biospisverifierad eller svår alkoholhepatit (förekomst av encefalopati eller måttlig-svår koagulopati och/eller hyperbilirubinemi) rekommenderas tabl Prednisolon 10 mg 4 x 1 po under 1 månad, därefter nedtrappning med 5-10 mg per vecka.

Vid njurpåverkan kan man överväga en TNF-alfa-synteshämmare, tabl pentoxyfyllin (Trental) 400 mg x 3 po i 4 veckor (licenspreparat).

Studier avseende nyttan av steroidbehandling har exkluderat patienter med pågående gastrointestinal blödning eller infektion, njursvikt och pankreatit.

Övrig behandling, se akut leversvikt.

## Ascites

ICD-kod: R18.9

### **Klinisk bild**

Växande bukomfång, ofta med perifera ödem. Minst 1,5-2 l ascites krävs för säker klinisk diagnos.

### **Utredning**

Ultraljud buk vid tveksamhet (obesitas). Alternativt diagnostisk paracentes (im nål motsvarande McBurneys punkt på *vänster* sida). Paracentes skall alltid göras vid ascitesdebut.

Blodprover: Blod-, elektrolyt-, leverstatus, albumin, CRP, PK. Prov på ascites för albumin och protein (rör utan tillsats), LPK (inkl poly/mono) samt odling. Överväg cytologi.

Proteinhalten är <30 g/l vid transudat,  $\geq 30$  g/l vid exudat. Om differensen mellan plasma- och ascites-albumin är mer än 11 g/l talar detta för transudat/portal hypertension och sannolik cirrhos, vid lägre skillnad bör man överväga malignitet eller infektion/inflammation som orsak till ascites (exudat). Polymorfonukleära granulocyter  $>0,25 \times 10^9$  är i frånvaro av kirurgisk peritonit diagnostiskt för spontan bakteriell peritonit. Ascitescytologi har låg sensitivitet förutom möjligen vid peritoneal carcinos.

### **Behandling vid cirrhosrelaterad ascites**

**Terapeutisk laparocentes.** Börja med terapeutisk paracentes varvid hela ascitesvolymen kan avlägsnas. För att undvika cirkulatoriska biverkningar och njursvikt skall man samtidigt ge inf albumin 200 mg/ml, 100 ml per tre liter tappad ascites.

**Natriumrestriktion.** För att bromsa bildningen av ascites rekommenderas natriumrestriktion till 5 g NaCl (88 mmol) per dygn. Patienter med ascites har ofta lågt P-Natrium vilket betingas av samtidig relativt sett kraftigare vattenretention. Denna hyponatremi är betingad av utspädning och skall *ej* behandlas med Na-tillförsel. Vid P-Natrium <120 mmol/l kan vätskerestriktion 1500 ml/dygn tillgripas.

**Diuretika.** Tabl Spironolakton 100 mg x 1 po och tabl furosemid 40 mg x 1 po. Målsättningen är viktminskning 0,5 kg/dygn (vid perifera ödem kan viktminskningen vara betydligt högre). Om målet *ej* uppnås inom 4-5 dygn skall diuretikadoserna dubblas. Maximala dygnsdoser är spironolakton 400 mg och furosemid 160 mg. Noggrann kontroll av elektrolyter och kreatinin pga risk för hyperkalemi och njursvikt.

**Spontan bakteriell peritonit.** Vid encefalopati, subfebrilitet eller lättare buksmärtor hos patient med rikligt acites skall man misstänka bakteriell peritonit. Laparocentes är nödvändig för diagnos, se särskilt program. Behandlas med cefotaxim eller ciprofloxacin under en vecka. En episod av spontan bakteriell peritonit har stor prognostisk betydelse och diagnosen måste ställas efter adekvat provtagning.

## Esofagusvaricer med blödning

ICD-kod: I85.0

### **Bakgrund**

De flesta patienter med levercirrhos utvecklar esofagusvaricer. Blödningsrisken på två års sikt är ca 35 %. Om en patient med konstaterad *eller misstänkt* cirrhos söker pga gastrointestinal blödning med melena och/eller hematemes skall denna behandlas som varicerblödning tills motsatsen är bevisad. Mortaliteten vid varicerblödning är ca 20 %. Syftet med behandlingen

är utöver att stoppa blödning/hindra reblödning, att motverka infektioner och komplikationer till leversvikt.

## **Behandling**

### **Initiala åtgärder för hemodynamisk stabilisering mm**

- Infusion NaCl 9 mg/l och erytrocytkoncentrat. Överkompensera inte, det anses öka blödningsrisken. Hb 80-100 g/l samt systoliskt tryck runt 100 mmHg är lämpliga mål.
- Plasma ges vid högt PK.
- Vasoaktivt läkemedel för att minska trycket i varicerna. Inj terlipressin (Glypressin) 2 mg x 6 iv (1 mg x 6 iv om vikt <60 kg) alternativt inj somatostatin (Sandostatin) enligt FASS.
- Antibiotikaprofylax, tabl Ciprofloxacin 500 mg x 2 po alternativt inj Ciproxin 400 mg x 2 iv under en vecka (dosjustering vid nedsatt njurfunktion).
- Grov ventrikelslang för evakuering av blod från ventrikeln för att minska encefalopatrisk och för att underlätta diagnostisk/terapeutisk gastroskopi.
- Vid svårkontrollerad blödning kan Sengstakensond nedföras.

### **Efter hemodynamisk stabilisering**

Diagnostisk/terapeutisk endoskopi. Om patienten är cerebralt påverkad eller om det finns stor risk för kräkning/hematemes skall ingreppet göras i intubationsnarkos. Ungefär hälften av alla varicerblödningar har redan upphört vid den endoskopiska undersökningen. Vid förekomst av varicer och i frånvararo av andra säkra blödningskällor skall varicerna behandlas som om de hade blött, på grund av risken för reblödning. Varicer i nedre esofagus skall i första hand ligeras eller skleroseras, fundusvaricer behandlas med histoacryl.

Om patienten fortsätter att blöda efter första terapeutiska gastroskopin är det lämpligt att göra ytterligare ett försök. Om detta inte leder till bestående hemostas är inoperation av TIPS (transjugulär intrahepatisk portosystemisk shunt) eller kirurgisk shunt nästa lämpliga åtgärd.

### **Övrig behandling**

Laktulos 670 mg/ml, 50-100 ml per dygn för att minska risken för encefalopati. Om patienten inte kan svälja kan detta administreras via ventrikelslangen eller som lavemang. Vid betydande ascites bör terapeutisk buktappning utföras.

### **Sekundärprofylax**

Fortsatta endoskopiska behandlingar. Icke-kardioselektiv betablockare. Minska vilopulsen med 25 %, dock ej <50 slag/min eller systoliskt blodtryck <90 mmHg. Tabl propranolol (Inderal), 10 eller 40 mg po, vanlig dygnsdos 60-120 mg. Vid intolerans/kontraindikationer eller om adekvat pulsreduktion ej uppnås, bör patienten genomgå ligering av esofagusvaricer.

## **Hepatorenalt syndrom (HRS)**

ICD-kod: K76.7

### **Definition**

Stigande P-Kreatinin, >133 µmol/l, hos patient med cirrhos utan parenkymatös njursjukdom, hypotension eller påverkan av nefrotoxiska läkemedel. Ingen förbättring efter utsättning av diuretika i två dygn och tillförsel av albumin (1 g/kg). HRS är en uteslutningsdiagnos. Njurbiopsi med PAD visar normalt parenkym.

### **Patofysiologi**

HRS är en funktionell prerenal njursvikt hos patient med svår levercirrhos. Orsaken är

arteriell vasodilatation eventuellt triggad av translokalisering av bakterier i tarmen. Detta leder till aktivering av RAAS, sympatikus och ADH, vilket i sin tur leder till vasokonstriktion av njurartärerna och minskad GFR samt retention av natrium och vatten (ascites). Blodtrycket upprätthålles då på bekostnad av njurfunktionen.

### **Orsaker till njursvikt vid levercirrhos**

**HRS typ 1 - snabb**, utlöses vanligen av kirurgi, blödningar eller infektioner (ofta spontan bakteriell peritonit). P-Kreatinin stiger inom 2 veckor till  $>220 \mu\text{mol/l}$ . Multiorgansvikt är vanlig. Mortaliteten är hög, hälften av patienterna dör inom två veckor.

**HRS typ 2 - långsam**, föregås oftast av svår ascitesproblematik. Kreatinin stiger långsamt (månader) till värden  $>140 \mu\text{mol/l}$ . Hälften av patienterna dör inom 6 månader.

**Hypovolemi**, vanliga orsaker är GI-blödning, diarré (pga laktulosbehandling) eller excessiv diuretikaanvändning.

**Parenkymsjukdom**. Proteinuri, hematuri eller tubulusceller i sediment talar för detta. Tubulär insufficiens orsakad av långvarigt blodtrycksfall.

**Läkemedelsinducerad**. Särskilt NSAID och aminoglykosider.

### **Utredning**

Blodprover: Blod-, elektrolyt- och leverstatus, urea. U-Status och U-Sediment. Elektrolytutsöndring i urin. Njur- och leverfunktionen följes med P-Kreatinin respektive PK. Följ vikt och diures dagligen.

Ultraljud njurar för att utesluta postrenalt hinder.

Överväg gastroskopi. Esofagusvaricer är vanligt i denna grupp.

### **Behandling**

Ofta är dessa patienter övervätskade och restriktivitet med vätskor bör iakttas. Om tecken på hypovolemi ge Inf Ringer-Acet, 1500 ml på 1-2 timmar. Sätt ut diuretika och nefrotoxiska läkemedel. Behandla eventuella infektioner. Större ascitesmängder behandlas med laparocentes + tillförsel av albumin (20 g/ 3 l ascites).

Farmakologisk behandling med vasokonstriktorer fungerar hos ca hälften av patienterna. Inj terlipressin (Glypressin) 0,5-1(-2) mg x 4-6 iv i 5-15 dagar. Inf noradrenalin 0,1-0,5  $\mu\text{g/kg/min}$  är ett alternativ. Konventionell dialys botar ej HRS, men kan hålla patienten vid liv inför en levertransplantation. Denna botar patienten men hinner oftast inte utföras, i synnerhet vid HRS typ 1.

Stora varicer ( $>5 \text{ mm}$  i diameter) motiverar profylaktisk liggering.

## **Ikterus**

ICD-kod: Ikterus R17.9

### **Definition**

Gultonad hud, sklera och andra vävnader orsakad av förhöjd bilirubinkoncentration. Mild ikterus kan lättast inspekteras i sklera i dagsljus och kan uppträda vid bilirubinkoncentrationer mellan 30-40  $\mu\text{mol/l}$ . Ikterus kan uppkomma genom:

1. Ökad produktion av bilirubin.
2. Nedsatt konjugeringsförmåga i levern.
3. Försämrade utsöndring av galla (ökning av konjugerat bilirubin).

Icke-konjugerat bilirubin är inte vattenlösligt och transporteras i plasma bundet till albumin och utsöndras ej glomerulärt. Ofta föreligger ökad halt av både konjugerat och icke-

konjugerat bilirubin vid ikterus.

### **Klinisk bild**

- Mild ikterus (P-Bilirubin ca 50 µmol/l) utan mörkfärgad urin antyder icke-konjugerad hyperbilirubinemi orsakad av hemolys eller Gilberts syndrom.
- Uttalad ikterus eller mörkfärgad urin indikerar leveraffektion och gallstas.
- Tecken på portahypertension som ascites indikerar ett kroniskt förlopp. Patienten noterar vanligen mörk urin innan huden gulfärgas. Kronisk hepatit och alkoholhepatit är ofta associerade med anorexi och sjukdomskänsla.
- Akut insjuknande med illamående och kräkningar före ikterus indikerar akut hepatit eller koledokusobstruktion pga sten. Det senare är oftast förenad med smärta.
- Hepatomegali, ascites samt halsvenstas indikerar högersvikt, konstriktiv perikardit eller vena porta trombos.
- Diffus lymfadenopati i kombination med ikterus vid akut insjuknande talar för mononukleos eller vid långsamt insjuknande för lymfom eller leukemi.
- Palpabel resistens i levern indikerar malignitet.

### **Utredning**

- Blodprover: Blod-, elektrolyt-, lever- och koagulationsstatus.
- Måttligt förhöjda nivåer av bilirubin utan förhöjt ALAT, gamma-GT, eller alkaliskt fosfatas indikerar hemolys med anemi och retikulocytstegring.
- Kraftigt förhöjda bilirubin och transaminaser utan påtaglig stegring av ALP indikerar akut hepatit.
- Förhöjda nivåer av alkaliskt fosfatas, gamma-GT och måttligt förhöjda bilrubinnivåer talar för kolestas eller infiltrativ sjukdom.
- Lågt albumin och höga globuliner indikerar kronisk leveraffektion.
- Akut ultraljudsundersökning av lever, galla och pankreas avslöjar vanligen tumörer, kolestas, portaventrombos och eventuell gallsten. DT buk kan övervägas.

### **Behandling**

Beroende av diagnos. Hemolys, se anemiprogrammet. Alkoholrelaterad leversjukdom handlägges av medicinare. Akut hepatit handlägges av infektionsläkare. Kolestas behandlas med gallstasavlastande kirurgi.

## **Leverencefalopati**

ICD-koder: Leversvikt utlöst av alkohol K70.4; Leversvikt ospecificerad K72.9

### **Bakgrund**

Leverencefalopati är ett reversibelt neuropsykiatriskt tillstånd med störningar i beteende, vakenhet och motoriska funktioner. Patofysiologin är sannolikt multifaktoriell. Störd astrocytfunktion och nedsatt clearance av blodburna toxiner (ammonium) med ursprung från kolon tycks ha betydelse.

### **Klinisk bild**

Gradering av leverencefalopati enligt "New Haven" kriterier.

- Grad I. Obetydlig medvetandepåverkan, hypersomnia eller insomnia, eufori, depression, koncentrationssvårigheter.

- Grad II. Letargi, apati, desorientering, inadekvat beteende, otydligt tal.
- Grad III. Kraftig desorientering, bisartt beteende. Stupor.
- Grad IV. Koma.

## **Behandling**

Typiskt för leverencefalopati är att det nästan alltid finns en utlösande faktor och att korrigerande av denna leder till snabb förbättring.

**Förstoppning.** Mixt. Laktulos 670 mg/ml, initialt dosering 30 ml varannan timme tills tarmtömning. Därefter snabb dosreduktion för att undvika dehydrering. Underhållsdosen är individuell, vanligen 10-90 ml dygn. Vid nedsatt vakenhet kan laktulos ges via ventrikelslang, eller som lavemang (tre dl laktulos blandat i 7 dl vatten). Som tillägg kan man ge tabl eller mixtur metronidazol (Flagyl) 200-400 mg x 2.

**GI blödning,** vanligen från varicer. Vid tveksamhet inspekteras avföring och/eller ventrikelslang. Se övre gastrointestinal blödning.

**Infektioner.** Oftast pneumoni eller spontan bakteriell peritonit. Aktiv infektionsdiagnostik och behandling med inj Cefotaxim 1 g x 2 iv.

**Farmaka.** Generell försiktighet. Undvik sedativa, antidepressiva och centralt verkande analgetika. Kontrollera mot FASS.

**Proteinrika måltider.** Proteinrestriktion som encefalopatibehandling har oftast ingen positiv effekt. Under första 24-48 h kan patienten erhålla iv glukos men därefter bör proteintillförseln snabbt ökas till 1,0-1,5 g/kg/dygn.

Bedöm lämpligheten av fortsatt körkortsinnehav. Anmälan till länsstyrelsen.

## **Profylax**

Leverencefalopati är ett recidiverande tillstånd, och patienterna bör erhålla profylax mot detta. I första hand används laktulos, målsättningen är 2-3 halvlösa avföringar per dygn. Dygnsdoser 10-90 ml/dygn. Patienterna skall instrueras till dosjustering vid diarré eller uteblivna avföringar.

## **Leversvikt - akut**

ICD-koder: Akut och subakut leversvikt K72.0; Alkoholutlöst K70.4; Andra koder i vissa fall.

## **Definition**

Svår levercellsdysfunktion hos tidigare leverfrisk person. Patienten oftast ikterisk med transaminasstegring av varierande grad. Koagulopati (PK >1,5) krävs för diagnos. Vid försämring finns hög risk för encefalopati, hjärnödem, sepsis och multiorgansvikt.

## **Etiologi**

- Anamnes: Läkemedel och naturläkemedel under de senaste tre månaderna. Missbruksanamnes, blodsmittorisk, utlandsresor. I ca 25 % kan specifik etiologi ej påvisas.
- Hepatit A och B, i praktiken knappast C, Ebstein-Barr virus och cytomegali virus hos yngre personer.
- Alkoholhepatit
- Läkemedel och toxiner: Paracetamol (vanligast), svampar innehållande amatoxin, läkemedelsreaktioner (antabus, NSAID, antidepressiva m fl), vissa naturläkemedel samt ecstasy

- Graviditeskomplikationer
- Autoimmun hepatit
- Levervenstrombos (Budd-Chiaris syndrom)
- Ischemisk hepatit, sepsis och malignitet. Mb Wilson.

### **Akut leversvikt delas in i tre undergrupper**

**Hyperakut leversvikt** tid från ikterus till encefalopati <1 vecka (ofta paracetamol).

**Akut leversvikt** tid ikterus-encefalopati 1-4 veckor (ofta virushepatit).

**Subakut leversvikt** tid från ikterus till encefalopati 4-8 veckor. Ju kortare tid mellan ikterus och encefalopati desto bättre är prognosen.

### **Klinisk bild**

Allmän sjukdomskänsla, ofta med buksmärta, illamående, matleda och kräkningar samt kroppsvärk som kan föregå ikterus med några dagar till veckor. Trombocytopeni, acidosis, hypoglykemi och hypofosfatemi är prognostiskt ogynnsamt.

### **Utredning**

Utredning syftar till att fastställa etiologin, utesluta kronisk leversjukdom samt att uppskatta graden av lever- och annan organpåverkan.

Blodprover: Blod-, lever- och elektrolytstatus inkl albumin och urea. Glukos, laktat, fosfat, CRP och PK. P-Paracetamol. Arteriell blodgas, speciellt vid paracetamolintoxikation.

Dessa prover kontrolleras vid inkomsten och dagligen därefter (i regel ej P-Paracetamol). Vid instabil klinik mer frekvent provtagning.

Särskilda prover: Virusserologi, eventuellt PCR. Elfores, ANA, AMA, SMA. Ultraljud/DT lever: Leverns storlek och form, öppetstående leverkärl och tecken till portal hypertension?

### **Behandling**

Akut leversvikt är ett tillstånd med mycket hög mortalitet men kan samtidigt vara helt reversibelt. Vården syftar till att förebygga och behandla eventuella komplikationer så att levern hinner återhämta sig. Fastställ etiologi och ge specifik behandling om möjligt.

**Acetylcystein** kan ges även vid annan genes än paracetamol. Starta enligt förgiftningsvårdprogrammet, och fortsätt med den långsamma infusionstakten tills PK <2.

**Antibiotika.** Inj Cefotaxim 1 g x 2 iv profylaktiskt vid tecken på encefalopati eller vid minsta tecken till infektion. Infektionstecken som feber och förhöjt CRP saknas ofta.

**Läkemedel.** Allt utom insulin sätts ut! Ge inj K-vitamin (Konaktion Novum) 10 mg/ml, 1 ml x 3 långsamt iv vid blödning och tabl Omeprazol 20 mg x 1 po som ulcusprofylax. Mixt laktulos (Duphalac) för profylax eller behandling av encefalopati är av tveksamt värde vid akut leversvikt då patienterna ofta har en paralytisk ileus.

Icke-encefalopatiska patienter med stabil klinik kan vårdas på vanlig avdelning.

**Steroider.** Vid biopsiverifierad svår alkoholhepatit överväg tabl Prednisolon 10 mg, 4 x 1 i en månad, därefter nedtrappning av dosen under flera veckor.

**Intensivvård** vid medvetandepåverkan eller vid tecken till multiorgansvikt. Vid encefalopati grad 2 eller mer intubation och kontrollerad ventilation. Vid njursvikt ges tidig dialys. Vid hjärnödem inf Mannitol (enligt FASS) i första hand. Leverdialys kan vara ett behandlingsalternativ.

**Tidig kontakt med transplantationsenhet,** Karolinska, Huddinge (Gastrocentrum). Dagtid leverkonsult, under helgerna kontakt med leverbakjour för diskussion och eventuell övertagning. Det är viktigt att patienter som bedöms som lämpliga kandidater för akut levertransplantation och flyttas till transplantationsenhet så tidigt som möjligt.

## Leversvikt - kronisk

ICD-koder: Kronisk leversvikt K72.1; Alkoholutlöst K70.4; Andra koder i vissa fall.

### **Definition mm**

Tillkomst av särskilda symtom hos en patient med avancerad kronisk leversjukdom. Klassiska symtom är ascites (med eller utan hepatorenalt syndrom), encefalopati och blödande esofagusvaricer. Även återkommande svåra bakteriella infektioner betraktas numera som ett dekompositionssymtom. Levercirrhos innebär en ökad risk för hepatocellulär cancer (3-5 %/år).

### **Etiologi**

Kronisk virushepatit B/C, autoimmuna leversjukdomar (primär biliär cirrhos, primär skleroserande cholangit och autoimmun hepatit), alkohol, metabola sjukdomar (hemokromatos, Wilsons sjukdom och (sannolikt) NASH (non-alcoholic steatohepatitis)) och levervenstrombos. Upp till en tredjedel av fallen är kryptogena, dvs har ingen klart påvisbar orsak.