

Levercirrose

Flemming Bendtsen¹, Fin Stolze Larsen², Peter Ott³ & Hendrik Vilstrup³



STATUSARTIKEL

- 1) Gastroenheden, Hvidovre Hospital
- 2) Hepatologisk Klinik, Rigshospitalet
- 3) Medicinsk Afdeling V, Aarhus Universitets-hospital

Ugeskr Læger
2014;176:V02130126

Komplikationer i forbindelse med kronisk leversygdom i form af levercirrose er den ottendehyppigste dødsårsag på verdensplan og fører også i Danmark til hyppig kontakt til sundhedsvæsenet. Alle kliniske arbejdende læger kommer således ud for at skulle træffe alvorlige og vanskelige beslutninger i disse sygdomsforløb. Det er vi godt rustede til i Danmark pga. vores betydelige videnskabelige indsats vedrørende cirrose.

DIAGNOSE

Cirrose er en klinisk diagnose, der ofte er baseret på karakteristiske manifestationer som *spider*-naevi, hepatomegali, ascites, dårlig muskelfylde, dårlig almentilstand samt nedsatte koagulationsfaktorer og P-albumin. Ved UL-skanning er de validerede diagnostiske fund puklet leveroverflade og portosystemiske shunter samt splenomegali. Selv om fundene er observatørafhængige, giver kombinationen af kliniske fund og UL-fund en diagnostisk sikkerhed på tæt ved 90%. Diagnosen kan bekræftes ved leverbiopsi med fund af fibrose og regenerationsknuder, som er patognomoniske læsioner, og leverbiopsi er fortsat guldstandard. Elastografi, hvormed man kan påvise øget stivhed i levervævet, anvendes i stigende grad ved screening for cirrose ved kronisk hepatitis. Mere avancerede billedteknikker bidrager sjældent til diagnosen.

ÆTIOLOGI

Cirrosediagnosen skal suppleres med en ætiologisk diagnose. I Danmark er alkohol den primære ætiologi i 60% af tilfældene [1] og koætiologi i mange af de øvrige tilfælde. Der er ikke positive diagnostiske kriterier, så der kræves bekræftet vanemæssigt alkoholforbrug over to genstande dagligt for kvinder og tre genstande dagligt for mænd, og de fleste har et betydeligt større forbrug. Næsthypigst er uklassificeret cirrose, som ofte er associeret med det metaboliske syndrom og antagelig er et resultat af fedtleversygdom, heraf betegnelsen »fedtcirrose«, selvom den cirrotiske lever kan være uden fedt. Ved de autoimmune cirroseformer (autoimmun hepatitis, primær biliær cirrose og primær skleroserende kolangitis) er der karakteristiske biokemiske forandringer og autoantistoffer. Ved de virale posthepatitiske cirroser er der diagnostiske serologiske fund. Diagnostik af de

sjældne genetisk betingede cirroser (hæmokromatose, alfa-1-antitrypsinmangel og Wilsons sygdom) er baseret på blod- og urinprøver samt genetisk testning. Den ætiologiske diagnose er vigtig for at vurdere prognosen og for overvejelser vedrørende kausal behandling.

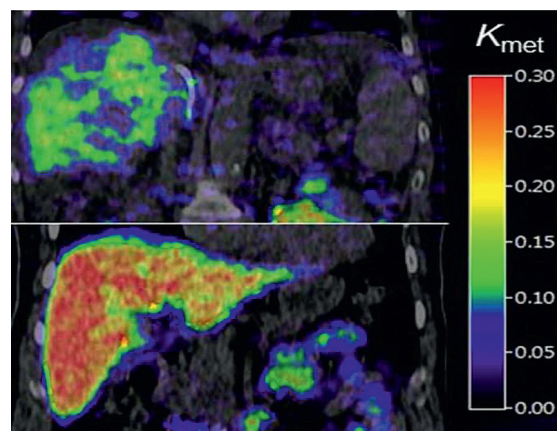
EPIDEMIOLOGI

Prævalensen i Danmark er ca. 12.000 tilfælde, incidensen ca. 2.000 og medianlevetiden efter diagnose-tidspunktet er 4-6 år, afhængigt af ætiologien [1]. Levetiden lader til at være stigende som resultat af målrettet terapeutisk indsats mod komplikationerne, så både sygdommens prævalens og dens belastning af sundhedsvæsenet er stigende.

FORLØB

Cirrose er et syndrom, der består af kompromitteret metabolisk funktion og portal hypertension. Forløbet er præget af udvikling af komplikationer, hvoraf de klassiske er ascites, øsofagusvariceblødninger og hepatisk encefalopati. Ofte medregnes hepatisk malnutrition og immuninkompetence. Hvis der tilstøder ikterus, kan det markere overgang i »akut-i-kronisk leversvigt«, altså hurtig forringelse af tilstanden pga. en udløsende faktor, oftest infektion. Cirrose er en

Galaktose-PET/CT af en lever med cirrose (øverst) og en normal lever (nederst). Jo større den metaboliske funktion er, desto »varmere« farve ses der. Figuren viser, at den cirrotiske lever har nedsat metabolisk aktivitet, og at aktiviteten er langt mere heterogen end i en rask lever. Billedtekst fra: *Sørensen M, Mikkelsen KS, Frisch K et al. Regional metabolic liver function measured by 2-[(18)F]fluoro-2-deoxy-D-galactose PET/CT in patients with cirrhosis. J Hepatol 2013;58:1119-24.*



stærk risikofaktor for kræft, specielt hepatocellulært karcinom [2]. Udviklingen af komplikationer følger ikke et forudsigeligt stadieførløb, men optræder i statistisk forstand tilfældigt. 60% har ascites som debut-symptom. En tredjedel får under deres forløb ikke andre komplikationer, end de havde ved diagnosen [3]. Risikoen for en given komplikation kan ikke forudsiges ud fra andre komplikationer, men hyponatriæmi (som altid er af fortyndingstype) er en risikofaktor for, at der udvikles ascites, nedsat metabolisk leverfunktion for at der udvikles encefalopati, og fortsat alkoholforbrug for at der optræder øsofagusvarice-blødning [4].

BEHANDLING

Kausal behandling

Den kausale behandling afhænger af den ætiologiske diagnose. Specielt ved alkoholisk cirrose er alkoholafholdenhed af afgørende positiv betydning for prognosen, uagtet om der er få eller flere komplikationer. Til de autoimmune, virale og genetiske cirroseformer findes der kausal behandling af sygdomsmekanismen, hvilket forbedrer prognosen. Der findes ikke behandling af »fedtcirrose«.

Levertransplantation skal overvejes hos alle patienter, hvor andre behandlinger ikke er effektive, og hvor kræft, svækkelse af andre organsystemer eller manglende kompliance ikke er kontraindikation.

Behandling af komplikationer

Ascites behandles i langt de fleste tilfælde effektivt med diuretika (aldosteronantagonister + loopdiuretika) [5]. Vaptaner (vasopressinreceptor-antagonister) har ingen effekt [6]. I få tilfælde er der brug for gentagen fuldstændig drænage af ascitesvæsken, som altid understøttes med albumininfusion. De sidste resistente tilfælde behandles effektivt med transjugulær intrahepatisk portosystemisk shunt (TIPS), medmindre der er kontraindikationer, specielt hepatisk encefalopati. Spontan bakteriel peritonitis er hyppig ved ascites. Infektionen er ofte symptomfattig, hvorfor alle patienter med ascites bør undersøges med diagnostisk punktur, hvor infektionen er defineret ved neutrofilocyttallet ($< 250/\text{mm}^3$) i ascitesvæsken. Infektionen skal umiddelbart behandles med et bredspekret antibiotikum, som nedsætter dødeligheden. Hepatorenalt syndrom optræder med tiden tiltagende hyppigt blandt patienter med ascites [7] og er forbundet med en dårlig prognose [8]. De hurtigt udviklede tilfælde bør behandles med terlipressin og albumin [9]. TIPS kan i udvalgte tilfælde overvejes, mens hæmodialyse og albumindialyse ikke bedrer prognosen. Den primære profylakse mod øsofagusvarice-blødning er nonselektiv betablokade med proprano-



FAKTABOKS

Der skal altid stilles en ætiologisk cirrosediagnose.

Diagnosen alkoholisk cirrose kræver som udgangspunkt udelukkelse af andre ætiologier.

Ætiologen skal så vidt muligt fjernes eller dæmpes.

Komplikationer i forbindelse med cirrose er hyppige og farlige. Også disse skal diagnosticeres og behandles.

Der findes evidensbaseret behandling af alle komplikationer i forbindelse med cirrose.

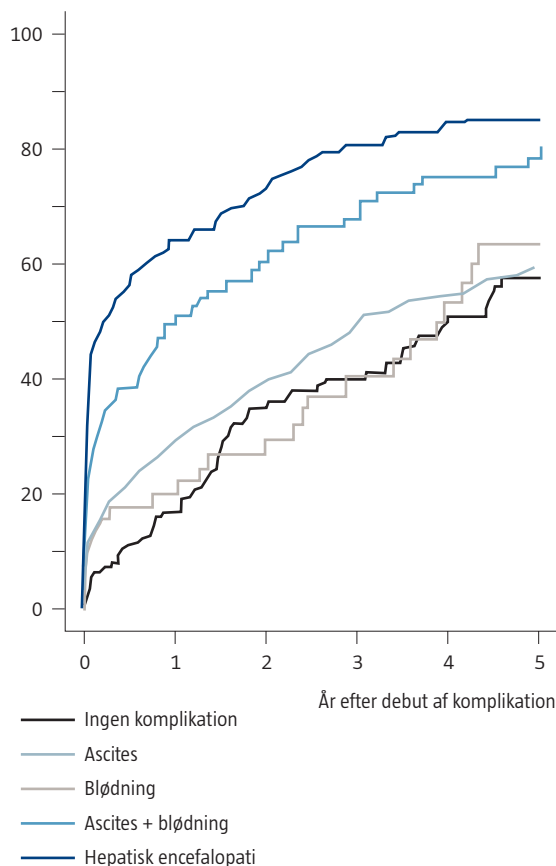
Optimal behandling af patienter med cirrose indebærer behandling af de komorbide sygdomme.

Dansk hepatologi er internationalt fremtrædende og giver et godt grundlag for behandling af høj kvalitet.

lol, som sættes ind, hvis der endoskopisk er påvist tydelige varicer. Behandlingen skal kun opretholdes, hvis levervenekateterisation udført under pause med blokaden viser en blodtryksgradient over leveren på over 12 mmHg [10], og hvis en anden levervenekateterisation viser, at trykket falder under behandlingen. Ca. halvdelen responderer ikke hæmodynamisk på betablokaden, men effekten lader til at være bedre, desto højere perfusionstrykket er. Blokadens effekt på pulsen forudsiger ikke den ønskede effekt. Behandlingen halverer statistisk risikoen for første variceblødning. Muligvis er kombineret alfa-beta-blokade med carvedilol mere effektivt og forbundet med færre bivirkninger [11]. Øsofagusvariceblødning behandles akut med terlipressin og antibiotika, og der udføres snarest muligt endoskopi med *banding*. Hvis der ikke opnås hæmostase, bør TIPS overvejes. Sengstakensonde eller anlæggelse af ekspanderende øsofagusstent kan anvendes som bro til TIPS. Efter den første blødningsepisode er den sekundære profylakse nonselektiv betablokade i kombination med gentagen endoskopisk ligering, indtil varicerne er væk. Recidiverende blødninger kan forebygges med TIPS, som er livsforlængende. Hepatisk encefalopati behandles ud fra antagelsen om ammoniak som *first hit* [12], i den akutte fase med laktulose samt opsporing og behandling af udløsende faktorer. Recidivprofylakse er laktulose, og hvis dette svigter, tillægges rifaximin eller tilskud med forgrenede aminosyrer [13]. Et særligt problem, som forringer livskvaliteten hos patienter med cirrose, er den meget hyppige »minimale« hepatiske encefalopati, som opdages ved måling af reaktionstider [14], og som behandles effektivt med laktulose. Det har ikke prognostisk værdi at screene patienter med alkoholætiologi for primær leverkræft [15]. Hepatisk malnutrition og muskelsvækkelse er hyppig [16] og skal behandles med moderat hyperali-


FIGUR 1

År efter debut af den pågældende komplikation uanset hvornår dette sker efter diagnosen af alkoholisk cirrose [3].



mentation, hvilket bedrer prognosen med hensyn til komplikationer, inkl. encefalopati, og livsvarighed. Anvendelsen af albumindialyse hos patienter med hepatiske encefalopati er fortsat ikke fastlagt [17], men bør overvejes hos patienter med »akut-i-kronisk« leversvigt [18].

Behandling af komorbide sygdomme

Halvdelen af patienterne har én eller flere komorbide sygdomme, som forringer prognosen både mht. leverrelateret og ikkeleverrelateret dødelighed [19]. Dødeligheden af komorbide sygdomme stiger med tid efter cirrosediagnosen [1], således at behandlingsindsatsen tiltagende skal rettes mod kardiovaskulære sygdomme, kræft og infektioner.

PROGNOSE

Cirrose er en alvorlig sygdom, hvis prognose er ringere end de fleste kræftsygdommes [1]. Prognosen afhænger bl.a. af den ætiologiske diagnose. Alkoholisk cirrose og »fedtcirrose« er forbundet med en medianlevetid på ca. fire år, for de andre cirroseformer

er overlevelsestiden længere. Specielt i det første år efter diagnosen er dødeligheden høj, hyppigst pga. leverrelaterede problemer. Også under langvarig opfølgning er der overdødelighed, da i tiltagende grad pga. infektioner, kardiovaskulære sygdomme og kræft [1]. Prognosen er i øvrigt afhængig af komplikationerne (**Figur 1**): Hvis retningslinjerne for behandling efterleves [20], og den første øsofagusvariceblødning overleveres, er prognosen ikke forringet [3, 21]. Noget tilsvarende gælder for ascites. Samtidig ascites og variceblødning forringer prognosen mærkbart, og klinisk erkendelig encefalopati er forbundet med særdeles ringe overlevelse [3]. Patienternes status bør beskrives ved etablerede scoresystemer: Child-Pugh, som er en enkel sum, der kan beregnes i hovedet, af graden af encefalopati, ascites, lave koagulationsfaktorer, lav albuminkoncentration og høj bilirubinkoncentration; og Model for End Stage Liver Disease, som er en pragmatisk score, som er beregnet ud fra en formel, hvori der indgår værdier for bilirubinkoncentration, koagulationsfaktorer, kreatinin- og natriumkoncentration. Begge scorere er relateret til prognosen. Som beskrevet er det et gennemgående træk, at prognosen forbedres med behandling, således at prævalensen af cirrosesygdommene er stigende, og populationen af cirrosepatienter er karakteriseret ved hyppige hospitalskontakter, hyppige behandlinger og hyppige procedurer.

KONKLUSION

Cirrose er en klinisk udfordring pga. sygdommens forskelligartede ætiologi, fænomenologi og kliniske forløb, samt de høje krav til de ansvarlige kliniske afdelinger om både hurtig, målrettet og kvalificeret indsats mod de akutte problemer samt fastholdt opmærksomhed på de senere problemer pga. associerede sygdomme og komorbiditet. Leverrelateret mortalitet og morbiditet er et stigende problem i de lande, hvor det er opgjort systematisk, til forskel fra den faldende mortalitetsrate af næsten alle andre sygdomsgrupper over de sidste 30 år. Dansk hepatologisk forskning er på mange områder i den internationale frontlinje og bidrager både til patogenetisk og -fysiologisk forståelse og til at fastlægge evidensen for behandlingen af cirrose og dens komplikationer. Nylige eksempler er, at dansk forskning er afgørende i udredningen af mekanismerne for kredsløbsforstyrrelser ved cirrose [22], har påvist de hepatiske makrofagers (Kupffers cellernes) primære rolle ved portal hypertension [23] og har afklaret klassiske spørgsmål om dynamikken for hjernens optagelse af ammoniak [12]. Mht. behandling kan nævnes, at dansk forskning er central for anvendelsen af »liver assist« [17], farmakologisk behandling af portal hy-

pertension [10], anvendelsen af aquaretika mod ascites [6] og af forgrenede aminosyrer mod hepatisk encefalopati [13].

KORRESPONDANCE: Hendrik Vilstrup, Medicinsk Afdeling V, Aarhus Universitetshospital, Nørrebrogade 44, 8000 Aarhus C. E-mail: hendrik.vilstrup@aarhus.rm.dk

ANTAGET: 23. april 2013

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 22. juli 2013

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Sørensen HT, Thulstrup AM, Mellekjær L et al. Long-term survival and cause-specific mortality in patients with cirrhosis of the liver: a nationwide cohort study in Denmark. *J Clin Epidemiol* 2003;56:88-93.
2. Sørensen HT, Friis S, Olsen JH et al. Risk of liver and other types of cancer in patients with cirrhosis: a nationwide cohort study in Denmark. *Hepatology* 1998;28:921-5.
3. Jepsen P, Ott P, Andersen PK et al. Clinical course of alcoholic liver cirrhosis: a Danish population-based cohort study. *Hepatology* 2010;51:1675-82.
4. Jepsen P, Ott P, Andersen PK et al. The clinical course of alcoholic cirrhosis: effects of hepatic metabolic capacity, alcohol consumption, and hyponatremia. *BMC Res Notes* 2012;5:509-15.
5. Møller S, Henriksen JH, Bendtsen F. Ascites: pathogenesis and therapeutic principles. *Scand J Gastroenterol* 2009;44:902-11.
6. Wong F, Watson H, Gerbes A et al. Satoravaptan for the management of ascites in cirrhosis. *GUT* 2012;61:108-16.
7. Krag A, Bendtsen F, Henriksen JH et al. Low cardiac index predicts renal failure and survival in patients with cirrhosis and ascites. *GUT* 2010;59:105-10.
8. Krag A, Møller S, Bjerregaard-Pedersen E et al. Impaired free water excretion in Child C cirrhosis and ascites: relations to distal tubular function and the vasopressin system. *Liver International* 2010;30:1364-70.
9. Krag A, Møller S, Henriksen JH et al. Terlipressin improves renal function in patients with cirrhosis and ascites without hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2007;46:1863-71.
10. Hobolth L, Bendtsen F, Møller S. Indications for portal pressure measurement in chronic liver disease. *Scand J Gastroenterol* 2012;9:887-92.
11. Hobolth L, Møller S, Grønbaek H et al. Carvedilol or propranolol in portal hypertension? *Scand J Gastroenterol* 2012;47:467-74.
12. Sørensen M, Keiding S, Bender D et al. Brain metabolism of ¹³N-ammonia during acute hepatic encephalopathy in cirrhosis measured by positron emission tomography. *Hepatology* 2006;43:42-50.
13. Gluud LL, Dam G, Borre M et al. Oral branched amino acids for chronic hepatic encephalopathy: systematic review of randomized clinical trials. *J Nutrition* 2013;143:1263-8.
14. Lauridsen MM, Thiele M, Kimer N et al. The continuous reaction times method for diagnosing, grading, and monitoring minimal/covert hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2013;28:231-4.
15. Jepsen P, Ott P, Andersen PK et al. Risk of hepatocellular carcinoma in patients with alcoholic cirrhosis – a Danish nationwide cohort study. *Ann Int Med* 2012;156:841-8.
16. Andersen H, Borre M, Andersen PH et al. Decreased muscle strength in patients with alcoholic liver cirrhosis in relation to nutritional status, alcohol abstinence, liver function and neuropathy. *Hepatology* 1998;27:1200-06.
17. Hassanein TI, Tofteng F, Brown RS Jr et al. Randomized controlled study of extrahepatic albumin dialysis for hepatic encephalopathy in advanced cirrhosis. *Hepatology* 2007;46:1853-62.
18. Bañares R, Nevens F, Larsen FS et al. Extracorporeal albumin dialysis with the molecular adsorbent recirculating system in acute-on-chronic liver failure: The RELIEF trial. *Hepatology* 2013;57:1153-62.
19. Jepsen P, Vilstrup H, Andersen PK et al. Comorbidity and survival of Danish cirrhosis patients – a nationwide population-based cohort study. *Hepatology* 2008;48:214-20.
20. Hobolth L, Krag A, Malchow-Møller A et al. Adherence to guidelines in bleeding oesophageal varices and the effect on outcome: comparison between a specialized unit and a community hospital. *Eur J Gastroenterol* 2010;22:1221-7.
21. Hobolth L, Krag A, Bendtsen F. The recent reduction in mortality from bleeding oesophageal varices is primarily observed from day 1 to 5. *Liver Int* 2009;30:455-62.
22. Møller S, Hobolth L, Winkler C et al. Determinants of the hyperdynamic circulation and central hypovolaemia in cirrhosis. *Gut* 2011;60:1254-9.
23. Holland-Fischer P, Grønbaek H, Sandahl TD et al. Kupffer cells are activated in cirrhotic portal hypertension and not normalised by TIPS. *GUT* 2011;60:1389-93.

Mulig sammenhæng mellem restless legs syndrome og ADHD

Jørgen Tilma¹, Per Hove Thomsen² & John R. Østergaard¹

Der er i de senere år fremkommet studier, hvor man har påpeget en sammenhæng mellem *restless legs syndrome* (RLS) og *attention deficit hyperactivity disorder* (ADHD) [1-3]. RLS er en neurologisk lidelse, der er karakteriseret ved en uimodståelig trang til at bevæge benene og ledsaget af eller forårsaget af en ubehagelig følelse i benene. Symptomerne forværrer eller opstår ved hvile og kan mindskes eller ophøre helt ved bevægelse. Symptomerne er værst om aftenen og natten [4]. Ubehandlet fører tilstanden til ubehag, uro og søvnforstyrrelse, hvilket kan have konsekvenser for livskvaliteten hos både børn og voksne [4, 5].

ADHD er en hjerneorganisk lidelse, der ofte medfører en kognitiv, social og emotionel funktionsned-

sættelse, og som karakteriseres af en manglende evne til planlægning og koncentration samt til at holde fokus. Tilstanden er desuden præget af hyperaktivitet/rastløshed og impulsivitet [6].

Klinisk er begge lidelser karakteriseret ved søvnforstyrrelse og motorisk uro. Patofysiologisk er begge tilstande associeret til forstyrrelse i det dopaminerge system og synes at være associeret til lave jerndepoter [1, 7]. Endelig er visse gener tilsyneladende relevante for både RLS og ADHD [8, 9].

FORMÅL

Formålet med denne artikel er ud fra litteraturstudier at beskrive de eventuelle kliniske og ætiologiske sammenhænge mellem RLS og ADHD.

STATUSARTIKEL

1) Pædiatrisk Afdeling A, Aarhus Universitetshospital, Skejby
2) Børne- og Ungdomspsykiatrisk Regionscenter, Risskov

Ugeskr Læger
2014;176:V1120672