

Hepatorenalt syndrom: diagnose, behandling og forebyggelse

Mads Egerod Israelsen^{1,2}, Lise Lotte Gluud², Flemming Bendtsen², Søren Møller³ & Aleksander Krag⁴



KLINISK
PRAKSIS

STATUSARTIKEL

1) Medicinsk Afdeling F,

Gentofte Hospital

2) Gastroenheden,

Hvidovre Hospital

3) Klinisk Fysiologi/

Nuklearmedicin,

Afsnit 239 Funktions- og

Billeddiagnostisk Enhed,

Hvidovre Hospital

4) Medicinsk Gastro-

enterologisk Afdeling S,

Odense Universitets-

hospital

I Danmark er alkoholmisbrug den hyppigste årsag til cirrose. Incidensraten for alkoholrelateret cirrose i Danmark er 27/100.000 for mænd og 12/100.000 for kvinder [1]. Inden for en tiårig periode efter at diagnosen er stillet, vil ca. 60% få ascites [2]. Cirrose med ascites er forbundet med mange komplikationer og høj mortalitet.

Det har længe været kendt, at nyresvigt er en af de mest alvorlige af disse komplikationer. Mere end halvdelen af de patienter, der får nyresvigt og cirrose, er døde en måned efter, at diagnosen er stillet [3]. 20% af de indlagte patienter med cirrose og ascites får akut nyrepåvirkning. 20% af disse patienter har hepatorenalt syndrom (HRS) [4], der kun forekommer hos patienter med cirrose og ascites [5]. HRS er karakteriseret ved en prærenal uræmi, som ikke responderer på volumenekspansion. Der skal endvidere udelukkes andre årsager til nyresygdom, såsom indtagelse af nefrotoksiske medicin. I de senere år har man fået en større forståelse for patofysiologien bag HRS, hvilket har ført til en række diagnostiske, terapeutiske og profylaktiske fremskridt. Formålet med denne artikel er at gennemgå evidensen for de inter-

ventioner, der er blevet udviklet til behandling og forebyggelse af HRS.

PATOFYSIOLOGI

De præcise sygdomsmekanismer, som fører til HRS, kendes endnu ikke. De væsentligste faktorer for udvikling af HRS er de hæmodynamiske ændringer, der ses ved portal hypertension sekundært til den udtalte splankniske arterielle vasodilatation.

Det øgede blodvolumen i det splankniske kargebet medfører en reduktion af det effektive arterielle blodvolumen og et fald i middelarterietrykket (MAP). Dermed aktiveres de vasokonstriktoriske systemer inklusive renin-angiotensin-aldosteron-systemet samt det sympatiske nervesystem, og der sker frisættelse af arginivasopressin [6]. Hvis sygdommen progredierer, kan hjertet ikke længere kompensere ved at øge minutvolumen. Den forhøjede aktivitet af disse systemer medfører renal vasokonstriktion samt natrium- og væskeretention. Et reduceret MAP og den renale vasokonstriktion kan føre til hypoperfusion af nyrene og nedsat nyrefunktion. Den samtidige væskeretention vil føre til udvikling af ascites hos langt de fleste af patienterne [7].



TABEL 1

Forslag til primær udredning af patienter med cirrose, ascites og nyrepåvirkning.

<i>Kliniske undersøgelser</i>
Kontrol af volumen status/hydrering
Hæmodynamik/blodtryk og puls
Tegn på infektion
<i>Anamnese</i>
Gennemgang af medicinliste for nefrotoksiske medikamenter
<i>Parakliniske undersøgelser</i>
Bred blodprøvescreening inklusive hæmoglobin, elektrolytter, kreatinin, C-reaktivt protein og differentialetælling
Diagnostisk ascitespunktur med celletælling, proteinmåling og dyrkning
Bloddyrkning
Urinstiks og dyrkning
Evt. ekspektorat
<i>Billeddiagnostiske undersøgelser</i>
Røntgen af thorax ved mistanke om infektion
Ultralydskanning af nyre og urinveje

HÅNTERING AF PATIENTER MED CIRROSE, ASCITES OG NEDSAT NYREFUNKTION

Nyrepåvirkning hos en patient med cirrose og ascites bør udredes hurtigt. Korrekt håndtering er nødvendig for at afværge nyresvigt og død.

I **Tabel 1** beskrives forslag til primær udredning af patienten, hvis man har mistanke om HRS. Den initiale udredning bør inkludere volumenekspansion med infusion af human albumin og pausering af diuretika og nefrotoksiske lægemidler. En række lægemidler, som anvendes ved cirrose, kan medføre nedsat nyrefunktion [2] (**Tabel 2**). Andre årsager, som kan medføre nyrepåvirkning (f.eks. obstruktiv uropati), bør også udelukkes.

SYGDOMSDEFINITION AF HEPATORENALT SYNDROM

De diagnostiske kriterier for HRS blev defineret i 1996 [5] og revideret i 2007 (**Tabel 3**) [8]. Baseret på sygdomsforløbet kan HRS inddeles i to typer:

HRS type 1 er karakteriseret ved akut nyrepåvirkning med en fordobling af S-kreatininkoncen-



TABEL 2

Liste over lægemidler, som kan påvirke nyrefunktionen ved ascites og derfor bør anvendes med forsigtighed ved cirrose og ascites, samt forslag til, hvorledes lægemidlerne bør anvendes.

Lægemidler	Forslag til anvendelse
Nonsteroid antiinflammatoriske stoffer	Bør helt undgås
AT-konverterende enzymhæmmere, AT-II-receptorantagonister og α 1-adrenerge receptorblokkere	Anvendes med forsigtighed og undgås helt ved forhøjet kreatininniveau
Diuretika	Titres med forsigtighed, og kreatinin- og elektrolytniveau samt hydreringsgrad følges
Laksantia	Vær opmærksom på diare og dehydrering
Aminoglykosider	Bør helt undgås
Kontrastmedier	Bør anvendes med forsigtighed og undgås ved forhøjet kreatininniveau
Betablokkere	Ved forhøjet kreatininniveau og lavt blodtryk bør man titrere med forsigtighed

AT = angiotensin.

tration inden for to uger til > 221 mikromol/l. Tilstanden udvikles oftest sekundært til et blodtryksfald [8] som led i et inflammatorisk respons på spontan bakteriel peritonitis, sepsis, svær alkoholisk hepatitis eller gastrointestinal blødning [9]. Medianoverlevelsen uden behandling er få uger [10].

HRS type 2 er karakteriseret ved langsomt stigende S-kreatininkoncentration til 133-221 mikromol/l. Tilstanden er udtryk for en moderat reduktion af nyrefunktionen som komplikation i forbindelse med terminal leversygdom og behandlingsrefraktær ascites [8, 11]. Medianoverlevelsen er seks måneder [5].

De to typer HRS har forskellige sygdomsmekanismer, hvilket har betydning for valg af behandling. Hvor HRS type 1 ofte udvikles efter en akut reduktion i det effektive arterielle blodvolumen ledsaget af et blodtryksfald, vil HRS type 2 opstå på grund af utilstrækkelig cirkulation relateret til refraktær ascites [11].

EVIDENSBASEREDE INTERVENTIONER TIL BEHANDLING AF HEPATORENALT SYNDROM

I Tabel 4 er der angivet forslag til behandling af HRS.

Vasokonstriktorer og albumin

Behandling med terlipressin og albumin forbedrer MAP og dermed nyreperfusionen. Terlipressin, som er en analog til vasopressin, inducerer vasokonstriktion ved at stimulere vasopressinreceptorerne i glat-



TABEL 3

Diagnostiske kriterier for hepatorenalt syndrom fremsat i 2007 af the International Ascites Club, Acute Kidney Injury Networks klassifikation af akut nyresvigt og Acute Dialysis Quality Initiative Groups klassifikation af *hepatorenal disorder*.

<i>International Ascites Clubs diagnostiske kriterier for hepatorenalt syndrom</i>
Cirrose med ascites
S-kreatininkoncentration $> 133 \mu\text{mol/l}$
Ingen forbedring i S-kreatininkoncentration (dvs. $< 133 \mu\text{mol/l}$) efter mindst 2 døgns pausering af diuretika og volumenekspansion med albumin. Den anbefalede dosis af albumin er 1 g/kg kropsvægt pr. dag (maksimalt 100 g/dag)
Fravær af shock
Ingen igangværende eller nylig behandling med nefrotoksiske lægemidler
Fravær af parenkymatøs nyresygdom vurderet ved proteinuri (< 500 mg protein/døgn), mikro-hæmaturi (< 50 erythrocytter/felt) og/eller patologi ved ultralydskanning af nyre og urinveje
<i>Acute Kidney Networks klassifikation af akut nyresvigt</i>
Grad I: Stigning i S-kreatininkoncentration 3 50-100% fra <i>baseline</i> eller 3 26,4 $\mu\text{mol/l}$ inden for 48 t.
Grad II: Stigning af S-kreatininkoncentration > 100 -200% fra <i>baseline</i>
Grad III: Stigning af S-kreatininkoncentration til $> 200\%$ fra <i>baseline</i> eller akut stigning på 3 44 $\mu\text{mol/l}$ til 3 354 $\mu\text{mol/l}$
<i>Acute Dialysis Quality Initiative Groups klassifikation af hepatorenalt disorder</i>
Stigning i S-kreatininkoncentration 3 50% i forhold til <i>baseline</i> eller 3 26,4 $\mu\text{mol/l}$ inden for 48 t.



TABEL 4

Levertransplantation bør overvejes hos alle patienter med HRS og fremskreden leversygdom

HRS type 1

Terlipressin: Den anbefalede dosis er 1 mg \times 4-6/dagligt. Dosis kan øges ved manglende effekt til maksimalt 2 mg \times 6/dagligt. Behandling fortsættes, til S-kreatininniveau er $< 133 \mu\text{mol/l}$

Albumin: Den anbefalede dosis er 1 g/kg humant albumin på første behandlingsdag efterfulgt af 20-40 g dagligt

HRS type 2

Terapeutisk paracentese: bør tilbydes cirrosepatienter, som har refraktær ascites og ikke er kandidater til behandling med TIPS

TIPS: bør overvejes hos patienter med HRS type 2 og refraktær ascites

TIPS = transjugulær intrahepatisk portosystemisk shunt.

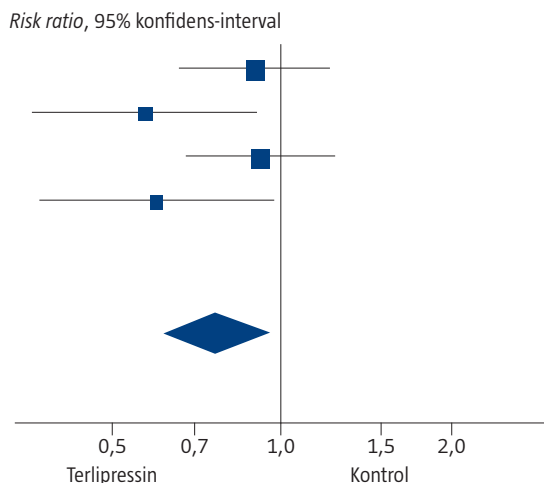
Evidensbaseret behandling af hepatorenalt syndrom (HRS).

muskelcellerne i karvæggen [12]. Albumin administreres intravenøst i kombination med terlipressin for at øge det effektive arterielle blodvolumen og dermed *preload* til hjertet [13]. Behandlingen af HRS type 1 bør påbegyndes hurtigt, da tidlig diagnose og behandling forbedrer prognosen [14].

I flere randomiserede kliniske forsøg med vasokonstriktorer til HRS er effekten af terlipressin plus albumin blevet undersøgt. Når resultaterne samles i en metaanalyse, finder man, at terlipressin kombineret med albumin reducerer mortaliteten og forbedrer ny-


FIGUR 1

Forrest plot på mortaliteten for hepatorenalt syndrom (HRS) ved intervention med terlipressin.



refunktionen hos patienter med HRS type 1 (**Figur 1**) [15]. Med de nuværende diagnostiske kriterier er behandlingen effektiv hos op til 40% af patienterne [16]. Der foreligger kun sparsom evidens for behandling af HRS type 2. De foreløbige resultater er ikke lovende, men de enkelte forsøg har for få patienter til, at man kan udelukke en sikker gavnlige effekt. I enkelte mindre forsøg har man sammenlignet effekten af terlipressin med effekten af andre vasokonstriktorer, specielt noradrenalin. Da forsøgene har en lav statistisk styrke, er det ikke muligt at vurdere, om andre vasokonstriktorer er lige så effektive som terlipressin. Bivirkninger ved terlipressin ses hos ca. 30% af patienterne og medfører pausering af behandlingen hos 4%. Bivirkningsprofilen afspejler terlipressins vasokonstriktoriske effekt. De fleste patienter oplever milde grader af perifer iskæmi i form af cyanotiske fingre og tæer. Hos enkelte patienter er der imidlertid rapporteret om iskæmisk nekrose. Arytmier, oftest bradykardi, ses hos ca. 7% af patienterne. 16% får mavesmerter og diare, formentlig på grund af splanchnisk iskæmi. Der er registreret et enkelt tilfælde af intestinal iskæmisk nekrose [12]. Kontraindikationer til behandling med terlipressin er iskæmisk hjertesygdom, kardiomyopati, ukontrolleret arytmi, svær arteriel hypertension og svær aterosklerose i ekstremiteter. Terlipressin bør anvendes med forsigtighed hos patienter med astma og kronisk obstruktiv lungelidelse.

Transjugulær intrahepatisk portosystemisk shunt

Patienter kan sekundært til ascites få HRS type 2, som er refraktær over for behandling med diuretika. Terapeutisk paracentese og transjugulær intrahepatisk portosystemisk shunt (TIPS) har derfor været undersøgt som behandlingsmuligheder. Randomiserede,

kontrollerede forsøg tyder på, at TIPS giver bedre overlevelse end terapeutisk paracentese [17]. Anlæggelse af TIPS kan medføre hjertesvigt og øger risikoen for hepatisk encefalopati. Derfor bør patienternes hjertefunktion undersøges inden anlæggelse af TIPS. Ligeledes bør tidligere tilfælde af hepatisk encefalopati medtages i vurderingen af behandlingsstrategi [17, 18].

Levertransplantation

Levertransplantation bør overvejes hos alle patienter med fremskreden leversygdom, hvis der ikke er oplagte kontraindikationer såsom alkoholoverforbrug eller malign sygdom.

NY KLASSEKATION AF NYRESVIGT

S-kreatininkoncentrationen skal overstige 133 mikromol/l for at kriterierne for HRS er opfyldt. Denne praksis kan medføre overestimering af den reelle nyrefunktion, fordi patienter med cirrose ofte har reduceret S-kreatininkoncentration som følge af deres leverlidelse, malnutrition og nedsatte muskelmasse [19]. I 2007 opstillede Acute Kidney Injury Network (AKIN) nye kriterier for klassifikationen af akut nyresvigt [20] (Tabel 3). Det er muligt, at denne klassifikation vil være en forbedring af vurderingen af nyrefunktionen hos patienter med cirrose, da den er mere sensitiv over for små ændringer i S-kreatininkoncentrationen end den tidligere klassifikation. Acute Dialysis Quality Initiative Group foreslår en ny klassifikation, kaldet Hepatorenal Disorder, som er udviklet med udgangspunkt i de kriterier for nyresvigt, som er angivet af AKIN (Tabel 3) [16]. I observationelle studier af patienter med cirrose og ascites



FAKTABOKS

Patienter med cirrose, ascites og påvirket nyrefunktion har en høj morbiditet og mortalitet.

Lægemedler, som kan påvirke nyrefunktionen, bør anvendes med forsigtighed til patienter med cirrose og ascites.

Anvendelse af AKIN klassifikationen giver mulighed for tidlig opsporing af nedsat nyrefunktion hos cirrosepatienter.

HRS type 1 er et akut funktionelt nyresvigt, som ofte udvikles sekundært til infektion. Standardbehandlingen er terlipressin kombineret med albumin.

HRS type 2 karakteriseres ved langsom reduktion af nyrefunktion ved refraktær ascites. Behandlingsmulighederne indbefatter gentagen terapeutisk paracentese eller TIPS behandling.

Risikoen for HRS type 1 kan reduceres ved at forebygge udvikling af spontan bakteriel peritonitis, tidlig opsporing og behandling af infektioner, anvendelse af pentoxifyllin ved svær alkoholisk hepatitis og albumin til risikopatienter ved spontan bakteriel peritonitis.

har man fundet, at beskedne ændringer i nyrefunktionen vurderet ved AKIN-klassifikationen ofte progredierer og prædikerer mortalitet, infektion og muligvis HRS [21-24]. Der er dog endnu ikke studier, som viser, om anvendelse af AKIN-kriterierne forbedrer patienternes samlede prognose.

BEHANDLING AF UDLØSENDE FAKTORER

Spontan bakteriel peritonitis, svær alkoholisk hepatitis, gastrointestinal blødning og volumendepletering kan udløse HRS type 1.

Forebyggelse og behandling af disse tilstande kan forhindre udvikling af HRS type 1 [2, 25]. Spontan bakteriel peritonitis (SBP) er infektion i ascitesvæsken, som normalt er steril. Patienter med cirrose og ascites har et svækket immunforsvar og risiko for translokation af tarmbakterier, hvilket kan udvikle sig til SBP. Inflammationen forårsager frigivelse af vasoaktive cytokiner og medfører blodtryksfald i det systemiske kredsløb. Dette medfører udvikling af HRS hos ca. 30% [26]. SBP er defineret som > 250 neutrofile granulocytter pr. mikroliter ascitesvæske. Ved forhøjet celledtælling i ascitesvæsken behandles der med antibiotika.

Der er ofte tale om gramnegative aerobe bakterier. Førstevalgsbehandlingen er enten cefotaxim eller tiperacillin/tazobactam [26]. Ved mistanke om manglende behandlingsrespons gentages ascitespunktur efter 2-3 dage. Ved samtidig forhøjet kreatinin eller bilirubin bør antibiotisk behandling suppleres med albumin [26]. Patienter med lavt proteinindhold i ascitesvæsken (< 15 g/l) eller med tidligere tilfælde af spontan bakteriel peritonitis bør behandles profylaktisk med ciprofloxacin 500 mg dagligt for at forebygge spontan bakteriel peritonitis.

Alkoholisk hepatitis

Alkoholisk hepatitis opstår efter et massivt alkoholoverforbrug over en længere periode (> 100 g/dag) og oftest efter nedtrapning af alkoholindtaget. Symptomerne er ikterus, feber, ascites og proksimalt muskeltab. Svære tilfælde er ofte associeret med stigende S-kreatininniveau og udvikling af HRS type 1 [27]. Som standardbehandling anvendes prednisolon eller pentoxifyllin. Randomiserede studier tyder på, at pentoxifyllin reducerer incidensen og mortaliteten af HRS [28].

Gastrointestinale blødninger

Gastrointestinale blødninger med store blodtab behandles efter kliniske retningslinjer. Ved blødende øsofagusvaricer er rutinemæssig administration af terlipressin og antibiotika både centrale i behandlingen og vigtige elementer i forebyggelsen af HRS [29].

Paracentese

Paracentese med store mængder ascitesvæske kan påvirke hæmodynamikken og dermed resultere i udvikling af HRS. I en metaanalyse har man påvist, at albuminbehandling reducerer mortaliteten og risikoen for postparacentesecirkulatorisk dysfunktion [30].

KONKLUSION

HRS er en hyppig og alvorlig komplikation i forbindelse med cirrose og ascites. Selv små ændringer i S-kreatininniveau kan være væsentlige og have stor betydning for udvikling af HRS og død. En række velkendte faktorer kan udløse HRS. Forebyggelse og korrekt behandling af disse reducerer risikoen for udvikling af HRS. Til HRS type 1 er den bedst dokumenterede behandling kombinationen af terlipressin og albumin. Ved HRS type 2 med gentagne behov for paracentese bør patienten vurderes med henblik på TIPS-anlæggelse eller levertransplantation.

KORRESPONDANCE: Aleksander Krag, Medicinsk Gastroenterologisk Afdeling S, Odense Universitetshospital, Sdr. Boulevard 29, 5000 Odense.
E-mail: aleksanderkrag@hotmail.com

ANTAGET: 3. december 2012

FØRST PÅ NETTET: 11. februar 2013

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

LITTERATUR

1. Jepsen P, Vilstrup H, Sørensen HT. Alcoholic cirrhosis in Denmark – population-based incidence, prevalence, and hospitalization rates between 1988 and 2005: a descriptive cohort study. *BMC Gastroenterol* 2008;8:3.
2. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 2010;53:397-417.
3. Fede G, D'Amico G, Arvaniti V et al. Renal failure and cirrhosis: a systematic review of mortality and prognosis. *J Hepatol* 2012;56:810-8.
4. Garcia-Tsao G, Parikh CR, Viola A. Acute kidney injury in cirrhosis. *Hepatology* 2008;48:2064-77.
5. Arroyo V, Gines P, Gerbes AL et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 1996;23:164-76.
6. Gines P, Schrier RW. Renal failure in cirrhosis. *New Engl J Med* 2009;361:1279-90.
7. Møller S, Bendtsen F, Henriksen JH. Pathophysiological basis of pharmacotherapy in the hepatorenal syndrome. *Scan J Gastroenterol* 2005;40:491-500.
8. Salerno F, Gerbes A, Gines P et al. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 2007;56:1310-8.
9. Arroyo V, Fernandez J, Gines P. Pathogenesis and treatment of hepatorenal syndrome. *Sem Liver Dis* 2008;28:81-95.
10. Gines A, Escorsell A, Gines P et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology* 1993;105:229-36.
11. Salerno F, Guevara M, Bernardi M et al. Refractory ascites: pathogenesis, definition and therapy of a severe complication in patients with cirrhosis. *Liver Int* 2010;30:937-47.
12. Krag A, Borup T, Møller S et al. Efficacy and safety of terlipressin in cirrhotic patients with variceal bleeding or hepatorenal syndrome. *Advances Therap* 2008;25:1105-40.
13. Sort P, Navasa M, Arroyo V et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *New Engl J Med* 1999;341:403-9.
14. Sanyal AJ, Boyer T, Garcia-Tsao G et al. A randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled trial of terlipressin for type 1 hepatorenal syndrome. *Gastroenterology* 2008;134:1360-8.
15. Gluud LL, Christensen K, Christensen E et al. Systematic review of randomized trials on vasoconstrictor drugs for hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2010;51:576-84.
16. Wong F, Nadim MK, Kellum JA et al. Working Party proposal for a revised classification system of renal dysfunction in patients with cirrhosis. *Gut* 2011;60:702-9.
17. Salerno F, Camma C, Enea M et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites: a meta-analysis of individual patient data. *Gastroenterology* 2007;133:825-34.

18. Rossle M, Gerbes AL. TIPS for the treatment of refractory ascites, hepatorenal syndrome and hepatic hydrothorax: a critical update. *Gut* 2010;59:988-1000.
19. Sherman DS, Fish DN, Teitelbaum I. Assessing renal function in cirrhotic patients: problems and pitfalls. *Am J Kidney Dis* 2003;41:269-78.
20. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007;11:R31.
21. Tsien CD, Rabie R, Wong F. Acute kidney injury in decompensated cirrhosis. *Gut* 2013;62:131-7.
22. Ferreira CN, Rodrigues T, Cortez-Pinto H et al. The new definition of acute kidney injury in patients with cirrhosis: a critical look. *Gut* 2012;61:1513.
23. Belcher JM, Garcia-Tsao G, Sanyal AJ et al. Association of AKI with mortality and complications in hospitalized patients with cirrhosis. *Hepatology* 27. mar 2012 (epub ahead of print).
24. Altamirano J, Fagundes C, Dominguez M et al. Acute kidney injury is an early predictor of mortality for patients with alcoholic hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:65-71e3.
25. Møller S, Aagaard NK, Schmidt L et al. Treatment of the hepatorenal syndrome and hyponatremia in cirrhosis – part II. *Dan Med J* 2012;59:(1)C4372.
26. Wiest R, Krag A, Gerbes A. Spontaneous bacterial peritonitis: recent guidelines and beyond. *Gut* 2012;61:297-310.
27. European Association For The Study Of The Liver. Clinical practical guidelines: management of alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2012;57:399-420.
28. Mathurin P, Lucey MR. Management of alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2012;56(suppl 1):S39-S45.
29. Krag AA, Møller S, Bendtsen F. Behandling af øsofagusvaricer hos patienter med cirrose. *Ugeskr Læger* 2007;169:2753-8.
30. Bernardi M, Caraceni P, Navickis RJ et al. Albumin infusion in patients undergoing large-volume paracentesis: a meta-analysis of randomized trials. *Hepatology* 2012;55:1172-81.

ACE-inhibitorer er fortsat førstevalg ved behandling af hjertesvigt – en gennemgang af et Cochranereview

Niels Gadsbøll¹ & Christian Torp-Pedersen²

EVIDENSBASERET MEDICIN

1) Medicinsk Afdeling, Køge Sygehus
2) Kardiologisk Afdeling P, Gentofte Hospital

Hvilket middel er bedst til behandling af patienter med hjertesvigt? Angiotensinkonverterende enzym-inhibitorer (ACE-I) eller angiotensin-II-receptorblokkere (ARB)? ACE-I hæmmer ikke kun dannelsen af angiotensin-II, men også nedbrydning af det potentielt nyttige bradykinin [1]. ARB blokerer virkningen af angiotensin-II, hvorimod ACE-I ikke fuldstændigt hæmmer dannelsen og dermed virkningen af dette peptidhormon.

Det er 25 år siden, at det første gang blev påvist, at tillæg af en ACE-I til konventionel behandling af patienter med svært hjertesvigt medfører en reduktion i patienternes mortalitet [2]. Studiet var epokegørende, og dets resultater blev i de følgende år bekræftet i flere store internationale multicenterundersøgelser.

Store var derfor forventningerne, da den første ARB (losartan) blev udviklet i starten af 1990'erne og snart fik følgeskab af en hel serie af disse nye specifikke hæmmere af angiotensin-II's virkning.

ARB-lægemidlerne blev introduceret på et tidspunkt, hvor ACE-I var en etableret behandling af patienter med systolisk hjertesvigt, og der er derfor blot udført en enkelt større undersøgelse, hvor ARB er testet mod placebo i en hjerterinsufficienspopulation [3]. Undersøgelsen inkluderede mere end 2.000 patienter, der ikke tålte ACE-I, og man fandt ingen overlevelsesgevinst af behandling med candesartancilex-

til sammenlignet med placebo, men derimod en mindre reduktion i forekomsten af hospitalsindlæggelser som følge af hjertesvigt. Tilsvarende er der kun udført et enkelt regulært mortalitets- og morbiditetsstudie, hvor ARB er sammenlignet direkte med ACE-I. I ELITE II-studiet [4] inkluderede man over 3.000 patienter, der havde systolisk hjertesvigt og blev randomiseret til behandling med losartan eller captopril. Der blev ikke fundet nogen signifikant forskel i den totale mortalitet eller i det kombinerede sekundære endepunkt total mortalitet eller hospitalsindlæggelser for hjertesvigt, men man fandt en tendens i captoprils favør. Studiet er med rette blevet kritiseret for den beskedne maksimale losartandosis (50 mg dagligt), og i et senere studie har man påvist, at en losartandosis på 150 mg en gang dagligt er at foretrække frem for en dosis på 50 mg [5].

I en tredje kategori af undersøgelser blev kombinationsbehandling med ACE-I og ARB sammenlignet med ACE-I-monoterapi. Langt de største undersøgelser er ValHEFT [6] og CHARM-added [7], hvor der tilsammen var inkluderet mere end 7.000 patienter. I ValHEFT-studiet fandt man, at tillæg af valsartan til ACE-I-behandlingen ikke medførte nogen reduktion i den totale mortalitet sammenlignet med monoterapi med ACE-I. Derimod havde kombinationsbehandlingen en mindre effekt på patienternes morbiditet. I CHARM-added-studiet [7] var det primære ende-