

Gammel vin på nye flasker: Laktulose virker ved hepatisk encefalopati

LEDER

Flemming Bendtsen

Ugeskr Læger
2016;178:V68568

Hepatisk encefalopati (HE) er en neuropsykiatrisk tilstand hos leversyge patienter og er karakteriseret ved mentale og motoriske forstyrrelser. Tilstanden er forårsaget af leversvigt, som enten kan være akut, kronisk eller betinget af store portosystemiske shunter sekundært til portal hypertension. De udløsende årsager til hepatisk encefalopati er ofte infektioner, gastrointestinale blødning eller alkoholrecidiv hos patienter med cirrose, og ændringerne i den mentale tilstand kan variere lige fra beskedne forandringer i personens fremtræden til dyb koma. HE's patogenese er kun delvis klarlagt, men det antages, at ammonium, som produceres i tarmen, har en central betydning for udvikling af tilstanden. HE er forbundet med en høj mortalitet, og op til 50% af patienter med cirrose vil i deres forløb udvikle HE. Tilstanden er forbundet med betydelige økonomiske omkostninger og menneskelige belastninger for både patienterne og de pårørende.

Behandling af HE med nonabsorberbare disakkari- der (NAD) i form af laktulose har været standard gennem årtier. Den videnskabelige evidens for denne behandling har imidlertid hidtil været noget begrænset. Det første studie blev publiceret i 1966 [1], og i 2004 blev det konkluderet i en dansk Cochraneanalyse, at det var tvivlsomt, om laktulose havde en gavnlig effekt ved HE [2]. Behandlingen med NAD har til hensigt at reducere produktionen af ammonium, og virkningerne er formentlig multifaktorielle: 1) at forkorte transit- tiden i tarmen og reducere pH i tarmen, hvorved optag af ammonium reduceres, 2) at virke som substrat for bakterier og sekundært hermed øge deres ammonium- optag og 3) at reducere ammoniumproduktionen og muligvis medføre ændring af mikrobiomet til en mere gunstig sammensætning.

Cochranereviewet fra 2004 var i væsentlig grad præget af ældre studier med metodologiske fejl. Siden er der publiceret adskillige studier, som overvejende kommer fra Asien. *Lise Lotte Gluud* har i samarbejde med *Hendrik Vilstrup* og *Marsha Morgan*, der var forfatter på nogle af de første studier, nu opdateret Cochranereviewet, som ligeledes er under publikation i *Hepatology*. Forfatterne har fundet 38 relevante studier, hvori der var inkluderet 1.828 patienter, og de har herefter systematisk gennemgået og valideret de enkelte studier, hvor man så på effekt ved *overt* (åbenlys) HE, og de studier hvor man så på recidivprofylakse, både sekundær og primær [3]. Som noget nyt vurderede de ligeledes effekten af NAD ved minimal HE.

Metaanalysen viste nu, at NAD havde en gavnlig effekt på *overt* HE (relativ risiko (RR) = 0,63; 95% konfidens- interval: (KI) 0,53-0,74; *number needed to treat* (NNT) = 4). Ydermere blev der fundet en gavnlig effekt på dødelighed ved *overt* encefalopati (RR = 0,36; 95% KI = 0,14-0,94).

NAD havde ligeledes en forebyggende effekt som sekundær profylakse, hvad angik både nye tilfælde af HE (RR = 0,47; 95% KI = 0,33-0,68, NNT = 6) og død. Endelig kunne der også dokumenteres en effekt på minimal HE (RR = 0,62; 95% KI = 0,52-0,75). Forfatterne har udført et stort arbejde, som medfører, at man bør have en mere aktiv tilgang til patienterne med HE og generelt til patienter, som har cirrose og dekompen- sation, for at forebygge udvikling af HE, som er forbundet med en høj risiko for udvikling af andre komplikationer. Det er nyt, at der også ses effekt ved minimal HE, dog ikke med signifikant reduktion af mortaliteten.

Metaanalysen viser med al tydelighed, at der er behov for en mere aktiv behandlingsmæssig tilgang til patienter, der har cirrose og er i risiko for eller har ud- viklet HE. Dekompenserede patienter bør udredes for minimal HE, som kan diagnosticeres vha. en lang række neuropsykologiske test [4], eller ved måling af reaktionstid, hvilket er en relativt billig og simpel un- dersøgelsesmetode, der hyppigst anvendes i Danmark [5]. Alle patienter med akut *overt* og recidiverende HE bør behandles med NAD, og behandlingen bør fortsæt- tes i minimum seks måneder. Ved tilstedeværelse af minimal HE påbegyndes der ligeledes behandling med NAD. Ved behandlingssvigt kan der overvejes behan- dling med forgrenede aminosyrer eller rifaximin.

LITTERATUR

1. Bircher J, Muller J, Guggenheim P et al. Treatment of chronic portal-systemic encephalopathy with lactulose. *Lancet* 1966;1:890-2.
2. Als-Nielsen B, Gluud LL, Gluud C. Nonabsorbable disaccharides for hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;2:CD003044.
3. Gluud LL, Vilstrup H, Morgen MY. Non-absorbable disaccharides versus placebo/no intervention and lactulose versus lactitol for the prevention and treatment of hepatic encephalopathy in people with cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;5:CD003044.
4. Weissenborn K. Psychometric tests for diagnosing minimal hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2013;28:227-9.
5. 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.

KORRESPONDANCE:

Flemming Bendtsen,
Gastroenheden,
Medicinsk Sektion,
Hvidovre Hospital.
E-mail: flemming.
bendtsen@regionh.dk

INTERESSEKONFLIKTER:

Forfatterens ICMJE-for- mular er tilgængelig sam- men med lederen på Ugeskriftet.dk