

Prosjektoppgave:

Prognostiske faktorer for mortalitet ved akutt på kronisk leversvikt

Student: Henrik Røkkum

Veileder: Dr. Med. Zbigniew Konopski



**Det medisinske fakultet
Universitetet i Oslo**

Aker Universitetssykehus

I. Sammendrag

Bakgrunn: Leversvikt er en heterogen sykdomsgruppe med varierende etiologi, alvorlighetsgrad, komplikasjonsrate og prognose. Sviktende leverfunksjon i en tidligere frisk lever kalles akutt leversvikt. En kronisk sykdom eller skade i leveren, for eksempel viral eller alkoholisk hepatitt, kan føre til vedvarende inflammasjon, fibrosedannelse og videre utvikling av levercirrhose. Denne sykdommen kan være velkompensert eller minimalt dekompensert og nærmest symptomfri over lang tid. Når en pasient med velkompensert levercirrhose får en akutt dekompenisering av leverfunksjonen, kalles det akutt på kronisk leversvikt. De vanligste utløsende årsaker er infeksjon og gastrointestinal blødning. Det resulterer ofte i et dramatisk sykdomsforløp med alvorlige komplikasjoner og høy mortalitet. Vi ønsket å gjøre en retrospektiv analyse av kliniske og biokjemiske faktorer hos pasienter innlagt med akutt på kronisk leversvikt for å identifisere prognostiske faktorer.

Materiale: Pasienter innlagt på Aker Universitetssykehus i tidsrommet 01.01.04 til 01.03.08 med akutt på kronisk leversvikt.

Resultater: For flere faktorer så vi forskjell mellom dem som døde og dem som overlevde. Infeksjon som utløsende årsak var hyppigere blant dem som døde. En større andel blant dem som døde hadde ved innkomst perifere ødemer, hepatisk encephalopati eller splenomegali. Albumin, bilirubin, INR, kreatinin og trombocytter viste mer patologiske verdier hos dem som døde. De som døde hadde også høyere MELD score.

Fortolkning: Infeksjon som utløsende årsak til akutt på kronisk leversvikt er forbundet med dårlig prognose. Høy MELD score, uttalt og tiltagende syntesesvikt i lever, betydelig koagulopati og stigende kreatinin under innleggelsen var forbundet med økt mortalitet i vårt materiale.

II. Innledning

1. Akutt Leversvikt

Akutt leversvikt er en plutselig og kraftig svekkelse av leverens funksjon med utvikling av hepatisk encephalopati hos tidligere leverfrisk person¹.

Symptomer og funn ved akutt leversvikt er smerter i høyre hypochondrium, raskt utviklende icterus med, foetor hepaticus, muskelsvakhet, kvalme og oppkast. Hepatomegali sees hos noen pasienter. Sent i forløpet kan man finne ascites og perifere ødemer¹.

Hepatisk encephalopati graderes fra grad 1, hvor pasienten har lett redusert konsentrasjonsevne, gjennom grad 2 og 3 med økende grad av forvirring og somnolens til grad 4, hvor pupillenes reaksjon på lys er svekket, og pasienten ikke reagerer på verbale stimuli. Hepatisk encephalopati grad 4 kalles også leverkoma. Andre funn ved hepatisk

encephalopati er asterixis (flapping tremor), hyperrefleksi, altered sleep-wake cycle og langsom rytme på EEG².

Akutte virale hepatitter, spesielt type B og E, er den vanligste etiologiske faktor i Asia, mens medikament-intoksikasjoner med paracetamol og NSAIDs er vanligst i Europa og USA¹⁹.

Ved akutt leversvikt kan nyrenes funksjon svekkes på grunn av massiv utskillelse av vasodilaterende substanser i splanchnicusgebetet og renal hypoperfusjon. Insidensen varierer avhengig av etiologien. Patofysiologisk er dette en funksjonell, prerenal nyresvikt³.

Leverens funksjonsnedsettelse ved akutt leversvikt ansees som potensielt reversibel hvis organet får nok tid til tilheling. Behandling er derfor støtteterapi til affiserte organer i påvente av bedring av leverfunksjonen⁴. Det kan bli aktuelt med levertransplantasjon hvis svikten er svært uttalt¹.

2. Cirrhose og Kronisk Leversvikt

Cirrhose er en kronisk, progredierende leversykdom med irreversible patoanatomiske forandringer. Inflammasjon, celledød og destruksjon av leverens oppbygning fører til dannelse av fibrose og regenerasjonsknuter^{1, 5}. Hvis fibrosen er uttalt kalles dette levercirrhose. I et rolig stadium kan leversykdommen være velkompensert og asymptomatisk, men den kan også gradvis progrediere og føre til kronisk leversvikt. Leveren er da så svekket at den ikke lenger klarer å opprettholde normal funksjon, og funksjonssvikten er som regel irreversibel. Dette medfører både metabolske og sirkulatoriske endringer i kroppen^{1, 2}.

Hepatitter, både virale, autoimmune og toksiske etter inntak av alkohol er hyppige etiologiske faktorer. Videre kan hemokromatose (jernavleiringssykdom), Wilsons sykdom (kobberavleiringssykdom), α 1-antitrypsin-mangel, cystisk fibrose og kroniske sykdommer i galleveiene føre til levercirrhose og utvikling av kronisk leversvikt¹.

Hepatomegali er vanlig i et tidlig stadium, men etter hvert som sykdommen progredierer vil stadig større deler av leveren bli fibrotisk og skrumpe inn. De fibrotiske områdene palperes som harde, uregelmessige og uømme knuter. Tidlig i utviklingen av cirrhose sees palmart erythem, men dette funnet har lav sensitivitet. Spider naevi er et mer sensitivt funn og skyldes dilatasjon av små kar i huden som følge av vasodilatatorer i den systemiske sirkulasjonen¹.

Andre funn er cyanose, økt pigmentering, clubbing av negler og subfebrilia. Manifestasjoner som skyldes endokrine forandringer kan også sees. Eksempler på dette er gynecomasti og testikkelatrofi hos menn og brystatrofi og uregelmessig menstruasjon, eventuelt amenorrhea hos kvinner¹.

Levercirrhose kan føre til komplikasjoner som hepatisk encephalopati, hepatocellulært carcinom og portal hypertensjon. Sistnevnte kan føre til ascites med økt risiko for spontan bakteriell peritonitt⁶ og portosystemisk shunting med voksende og lettblødende øsofagusvaricer¹.

3. Akutt på kronisk leversvikt

Ved akutt på kronisk leversvikt ser man en raskt progredierende leversvikt hos en pasient med levercirrhose i et velkompensert stadium eller med kun minimal dekompensasjon². Mange forskjellige faktorer kan utløse akutt på kronisk leversvikt, for eksempel blødning fra øsofagusvaricer, infeksjon, oppblussing av virale hepatitter, levertoksiske stoffer som alkohol og paracetamol eller dehydrering. I likhet med akutt leversvikt er også den funksjonsnedsettelsen som utgjøres av den akutte delen i akutt-på-kronisk leversvikt potensielt reversibel^{2, 4}.

3.1 Metabolske endringer

En viktig leverfunksjon er produksjon av proteiner, enzymer og koagulasjonsfaktorer. Sviktende produksjon av koagulasjonsfaktorer fører til økt blødningstendens, og redusert produksjon av albumin fører til perifere ødemer. Ascites kan være resultat av hypoalbuminemi eller portal hypertensjon, men kan også skyldes svekket nyrefunksjon som følge av leversvikten eller en kombinasjon av disse. Leverens evne til å metabolisere avfallsstoffer svekkes også. Hyperbilirubinemi manifesterer seg som icterus. Akkumulering av ammonium kan gi hepatisk encephalopati som kan være uttalt i forskjellig grad, og leverkoma sees ved de mest alvorlige tilfellene².

3.2 Endringer i sirkulasjonssystemet

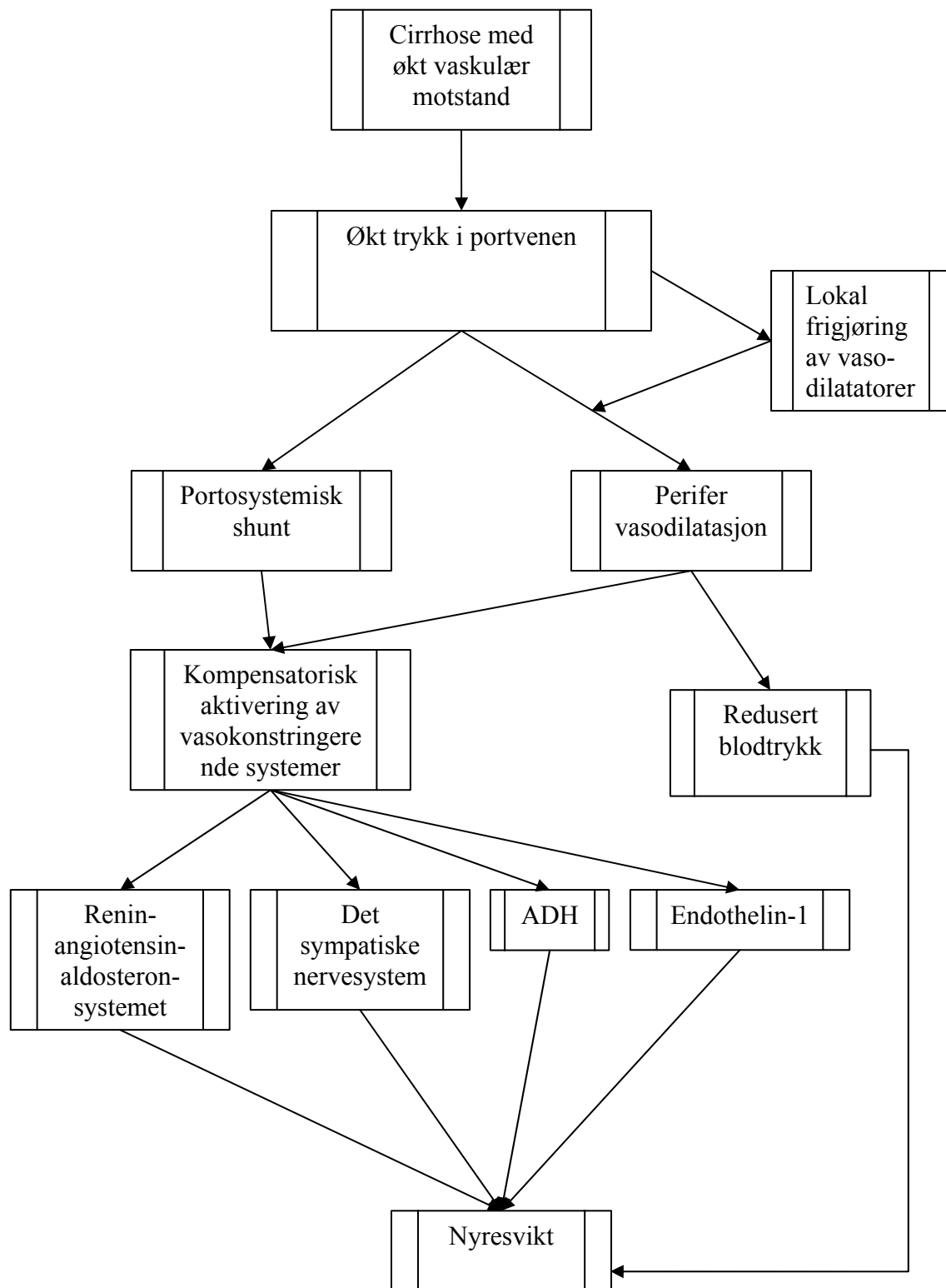
Økt vaskulær motstand gjennom det cirrhotiske levervevet resulterer i økt trykk i portvenen og dermed portosystemisk shunting via venøse forbindelser til den systemiske sirkulasjonen⁴. Kompensatorisk til portal hypertensjon øker den lokale frigjøringen av vasodilatorer i portvenesystemet. Vasodilaterende stoffer føres dermed til den systemiske sirkulasjon og skaper vasodilasjon også her³. Den perifere vasodilasjonen manifesterer seg klinisk som spider naevi. Resultatet er redusert effektivt arterielt blodvolum⁷ og blodtrykksfall, som i seg selv fører til hypoperfusjon av nyrene og begynnende nyresvikt. Vasokonstringerende systemer, både endokrinologiske, sentralnervøse og autoregulatoriske, aktiveres gjennom stimulering av baroreseptorer^{1, 8, 9}. Dette normaliserer den underperforerte perifere sirkulasjonen. Nyrene opprettholder filtrasjonstrykket til tross for redusert nyreperfusjon på grunn av sterk, autoregulatorisk kontroll. Når de vasokonstringerende systemene aktiveres reduseres nyreperfusjonen så mye at filtrasjonstrykket avtar.

Renin-angiotensin-aldosteron-systemet aktiveres og konsentrasjonen av angiotensin II og aldosteron øker². Angiotensin II er en kraftig vasokonstriktor som blant annet øker blodtrykket, stimulerer ADH-sekresjonen og reduserer væskeutskillelsen i nyrene¹. Aldosteron reduserer Na⁺-utskillelsen i nyrene.

Det sympatiske nervesystem stimuleres kraftig av vasodilasjonen forårsaket av frigjøringen av vasodilatorer i portvenesystemet⁴. Økt konsentrasjon av noradrenalin normaliserer arteriell sirkulasjon, men reduserer nyrenes perfusjon^{1, 8, 9}. Noradrenalinkonsentrasjonen korrelerer inverst med Na⁺-utskillelsen i nyrene⁸.

Utskillelsen av antidiuretisk hormon (ADH) øker ved portal hypertensjon og perifer vasodilatasjon. Hormonet virker vasokonstringerende på arterioler og kapillærer, hever blodtrykket og øker reabsorpsjonen av vann i nyrene med fortynning av blodet som resultat¹. Konsentrasjonen av ADH korrelerer inverst med nyreperfusjon og GFR⁸.

Nivået av endothelin-1, en kraftig renal vasokonstriktor som produseres i endothelceller, er økt hos cirrhosepasienter^{2, 8}. Dette bidrar til vasokonstriksjon av nyrenes arterier og renal hypoperfusjon⁴.



Figur 1: Utvikling av nyresvikt ved levercirrhose.

3.3 Nyresvikt ved cirrhose og akutt på kronisk leversvikt

Nyresvikt hos cirrhosepasienter kan ha forskjellige årsaker, for eksempel hypovolemi på grunn av diuretikabehandling av ascites eller variceblødning eller septisk sjokk. Hepatorenalt syndrom, som oppgaven retter fokus mot, har en helt særegen patogenese og må ikke blandes med disse typer av nyresvikt^{8, 10}.

Funksjonsnedsettelsen i nyrene som utløses av levercirrhose med hemodynamiske forandringer deles i tre stadier med tiltagende alvorlighetsgrad. I første stadium reduseres nyrenes evne til å skille ut Na^+ . Andre stadium karakteriseres av vannretensjon, og i siste stadium tilkommer vasokonstriksjon. I dette tredje stadiet, som kalles hepatorenalt syndrom, er prognosen svært dårlig⁸.

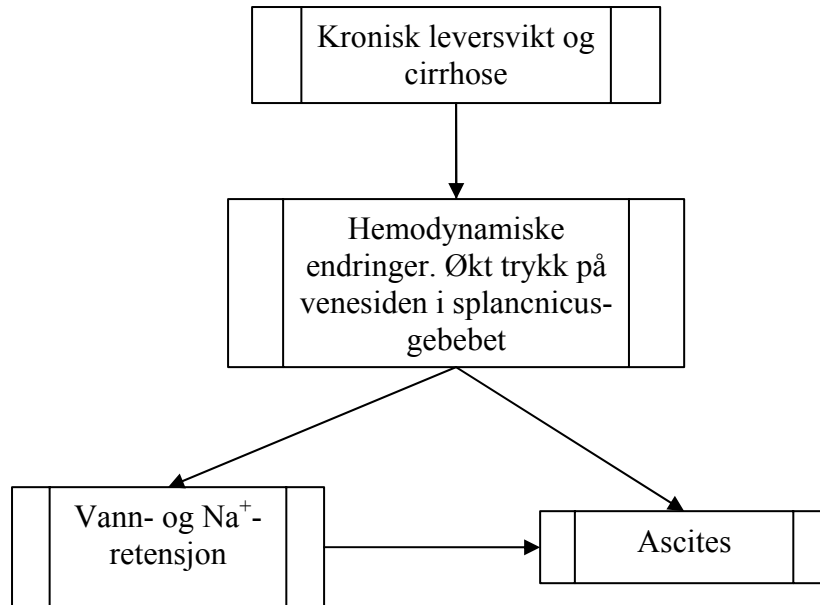
3.3.1 Na^+ -retensjon

Na^+ -retensjon er den første forandringen i nyrefunksjon hos cirrhosepasienter. Ved normal GFR antas det at Na^+ -utskillelsen svekkes på grunn av økt reabsorpsjon av Na^+ i nyretubuli. Hos pasienter med nedsatt GFR kan redusert filtrasjon av Na^+ også spille en rolle. Først ved svært uttalt Na^+ -retensjon blir nyresvikten klinisk manifest med ascitesdannelse som resultat⁸.

3.3.2 Vannretensjon

Utskillelsen av vann i nyrene er som regel redusert hos pasienter med ascites. Ved svært uttalt vannretensjon kan pasienten utvikle fortynningshyponatremi på grunn av økt blodvolum⁸, til tross for Na^+ -retensjon. Dette øker risikoen for renal vasokonstriksjon og utvikling av hepatorenalt syndrom¹¹.

En viktig mekanisme for å opprettholde vannutskillelse hos pasienter med akutt på kronisk leversvikt er den lokale produksjonen av prostaglandiner i nyrene. Det antas at denne produksjonen er redusert hos pasienter med cirrhose, og at dette er med på utviklingen av hepatorenalt syndrom. Man har blant annet funnet at pasienter med hepatorenalt syndrom har redusert utskillelse av prostaglandiner i urinen, og at NSAIDs til pasienter med ascites og Na^+ -retensjon har resultert i hemming av prostaglandinproduksjon, renal vasokonstriksjon og redusert vannutskillelse⁸.



Figur 2: Na^+ - og vannretensjon fører til ascitesdannelse hos pasienter med cirrhose.

3.3.3 Renal vasokonstriksjon og hepatorenalt syndrom

Renal vasokonstriksjon er det siste stadiet i rekken av nyrefunksjonsnedsettelse hos pasienter med cirrhose og kalles hepatorenalt syndrom⁸. Tilstanden kan defineres som en funksjonell nyresvikt med oliguri og redusert Na^+ -konsentrasjon i urin uten patologiske forandringer i nyrene. Risikoen for å utvikle syndromet innen ett år hos en pasient med cirrhose og ascites er 18 %, og den stiger til 39 % innen fem år. Det er et svært alvorlig syndrom med dødelighet oppimot 100 %³.

Hepatorenalt syndrom kan deles inn i to typer avhengig av progresjonshastighet. Type I er en akutt, raskt progredierende form for hepatorenalt syndrom^{11, 12}. Pasienten har i løpet av knapt to uker fordoblet kreatininnivå til over 221 $\mu\text{mol/L}$ eller 50 % reduksjon i kreatinin clearance til under 20 ml/min ⁸. Prognosen er alvorligere enn for type II, hvor utviklingen er langsommere¹¹.

En rekke faktorer kan gi indikasjon på om en pasient er i ferd med å utvikle hepatorenalt syndrom. Som skissert tidligere er Na^+ -retensjon og vannretensjon i nyrene med på utviklingen. Hvis det foreligger fortynningshyponatremi er risikoen enda høyere. Det er også vist at redusert mean arterial pressure, lavt blodtrykk, nedsatt cardiac output og økte nivåer av vasokonstriktorer er risikofaktorer for utvikling av hepatorenalt syndrom^{2, 4, 11}.

Redusert GFR (glomerulær filtrasjonsrate) hos en pasient med levercirrhose er den viktigste diagnostiske faktor ved hepatorenalt syndrom. Som indikator på GFR måles kreatinin i serum og kreatinin clearance. Disse er svært spesifikke, men har lav sensitivitet, det vil si mange falske positive, og de bør derfor brukes i kombinasjon. Kreatinin over 133 $\mu\text{mol/L}$ og kreatinin clearance over 40 ml/min indikerer at hepatorenalt syndrom kan foreligge⁸. Det er viktig å være klar over at cirrhose med svekket leverfunksjon kan føre til lav kreatininverdi på grunn av redusert syntesefunksjon i lever. Hepatorenalt syndrom regnes som en eksklusjonsdiagnose, og prerenal og parenkymatøs nyresvikt må utelukkes før diagnosen kan stilles³.

The International Club for ASCITES er en forening som fokuserer spesielt på sirkulatoriske forandringer og nyresvikt sekundært til leversvikt. De har utarbeidet et sett med diagnostiske kriterier for diagnosen hepatorenalt syndrom (Tabell 1).

Diagnostiske kriterier for hepatorenalt syndrom
<p>Kriterier for hepatorenalt syndrom:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Tilstedeværelse av levercirrhose og ascites 2. S-kreatinin > 133 µmol/L 3. Ingen bedring i s-kreatinin (fall til eller under 133 µmol/L) minst 48 timer etter seponering av diuretika og infusjon av albumin (anbefalt dose: 1 g/kg kroppsvekt per dag opp til maksimalt 100 g albumin/døgn) 4. Fravær av sjokk 5. Ingen pågående eller nylig behandling med nyretoksiske medikamenter 6. Fravær av parenkymatøs nyresykdom indikert ved proteinuri > 500 mg/døgn, mikroskopisk hematuri (> 50 røde blodceller/synsfelt, og/eller nyrepatologi ved ultralydundersøkelse av nyrene)

Tabell 1: The International Club for ASCITES' Diagnostic Criteria of Hepatorenal Syndrome

Pasienter med levercirrhose har som tidligere nevnt en økt risiko for komplikasjoner som variceblødning og sepsis. Disse tilstandene kan føre til sirkulatorisk sjokk, og hypoperfusjon og prerenal nyresvikt kan oppstå som resultat av dette. Fravær av sjokk eller pågående bakteriell infeksjon er derfor et viktig kriterium for diagnosen hepatorenalt syndrom⁸.

En annen type nyresvikt som må ekskluderes er prerenal svikt med hypoperfusjon og redusert GFR som følge av hypovolemi. Væske kan tapes fra gastrointestinalkanalen eller fra nyrene. Diaré, oppkast, variceblødning eller overbehandling med diuretika kan føre til slik svikt. Ved væskebehandling normaliseres nyrefunksjonen raskt, i motsetning til ved hepatorenalt syndrom hvor væskebehandling ikke fører til signifikant bedring av nyrefunksjon⁸.

Medikamentutløst nyresvikt må også utelukkes ved mistanke om hepatorenalt syndrom. NSAIDs til pasienter med levercirrhose kan føre til prerenal nyresvikt gjennom inhibisjon av lokal prostaglandinproduksjon med renal vasokonstriksjon som resultat. Aminoglykosider kan, særlig hos cirrhosepasienter, føre til akutt tubulær nekrose og parenkymatøs nyresvikt⁸.

Proteinuri indikerer skade av nyretubuli, og hepatorenalt syndrom er dermed mindre sannsynlig. Alkoholindusert leversykdom og kronisk hepatitt øker risikoen for tubulusskade på grunn av nedslag av immunkomplekser i glomeruli⁸.

4. Behandling av akutt på kronisk leversvikt med akutt nyresvikt

Initialt behandles potensielt livstruende biokjemiske og sirkulatoriske avvik. Det kan hos disse pasientene foreligge avvik som hyperkalemi, hypoglykemi, blodgassforstyrrelser og koagulasjonsforstyrrelser. Prinsippet for behandling av ascites er å oppnå negativ saltbalanse i kroppen¹³. Hvis saltrestriksjon alene ikke er tilstrekkelig, kan det bli aktuelt med diuretikabehandling. Disse medikamentene kan utløse nyresvikt hos pasienter med levercirrhose. Nyrefunksjonen vil imidlertid raskt normaliseres hvis diuretika seponeres. I de få tilfeller hvor diuretikabehandling heller ikke gir tilfredsstillende resultat, kan man tappe

ascitesvæske gjennom ved paracentese. Det er da viktig å gi pasienten albumin intravenøst for å unngå postparacentese-ascites og sirkulatorisk dysfunksjon. I sjeldne tilfeller kan intervensjonsradiologisk stenting med transjugulær intrahepatisk portosystemisk shunt (TIPS) avlaste portvenen og redusere ascitesmengden^{6, 8}.

Medikamenter som påvirker nyrene, for eksempel diuretika eller potensielt nyretoksiske medikamenter, bør seponeres. Dialysebehandling må vurderes fortløpende. Ved gastrointestinal blødning kan pasienten trenge plasma- og fullblodtransfusjon. Sepsis behandles med bredspektret antibiotika som ikke har nyretoksisk effekt.

Den eneste behandlingen som har vist å bedre overlevelsen ved hepatorenalt syndrom er levertransplantasjon. Alkoholiserter pasienter må ha vært avholdene i 6 måneder før de kan settes på venteliste. Dette praktiseres for best mulig å sikre at de levertransplanterte har et så ordnede sosiale forhold som mulig for å kunne følge opp den postoperative behandlingen, i tillegg til å forsøke å hindre at de ødelegger sin nye lever med alkohol.

Behandling med vasokonstriktorer har som mål å skape vasokonstriksjon i portvenen og dermed øke perfusjonstrykket i nyrene. Medikamentene som brukes er vasopressin-analoger (terlipressin og desmopressin), somatostatin-analoger (oktreotid) og α -adrenerge agonister (noradrenalin). Terlipressin i kombinasjon med albumininfusjon har særlig god effekt på nyrefunksjonen ved hepatorenalt syndrom type 1³.

Intervensjonsradiologisk stenting, transjugulær intrahepatisk portosystemisk stent, gjøres for å senke trykket i portvenen⁴. Dermed reduseres stimuleringen av de kompensatoriske vasokonstringerende systemene, og nyrenes perfusjon tiltar¹⁴.

5. Prognose ved akutt på kronisk leversvikt

Prognosen hos pasienter med akutt på kronisk leversvikt er dårlig. Spesielt dårlig er prognosen når akutt på kronisk leversvikt er kombinert med ascites og spontan bakteriell peritonitt eller hepatorenalt syndrom⁶. Siden levertransplantasjon er den eneste behandlingen som bedrer overlevelsen hos pasienter med hepatorenalt syndrom, er det viktig å tidlig kunne anslå om pasienten har hepatorenalt syndrom og å kunne forutse korttids overlevelse for den enkelte pasient⁹. Flere scoring-systemer er utviklet for anslå overlevelse. De mest brukte er Child Pugh score og MELD score (Mayo End-Stage Liver Disease).

Child Pugh score er spesielt godt egnet til å anslå langtids overlevelse. Den tar hensyn til graden av ascites og hepatisk encephalopati, INR og serumkonsentrasjonen av bilirubin og albumin. Hver parameter scorer ett til tre poeng, slik at minimumsscore blir 5 og maksimumsscore blir 15.

Når det gjelder å anslå korttids overlevelse har MELD score vist seg å være et godt egnet hjelpemiddel. En komplisert formel beregner en verdi på bakgrunn av bilirubin, kreatinin og INR. Det er dermed ingen minimum- eller maksimumsverdi i dette scoring-systemet.

III. Materiale og metode

Retrospektiv gjennomgang av journalene til pasienter innlagt på Aker Universitetssykehus i tidsrommet 01.01.04 til 01.03.08 med diagnosen akutt på kronisk leversvikt. Søk i DIPS på diagnoser som sorterte under ICD-10-kodene K70-77 Sykdommer i lever. Søket viste seg å være ufullstendig, slik at flere pasienter ikke ble fanget opp og inkludert. Det ble dermed gjennomgått loggbok på medisinsk post 4 over innleggelser på gastromedisinsk avdeling fra mai 2007 til 07.03.08.

Inklusjonskriterier: Pasientene måtte ha en kjent, etablert cirrhose av leveren. I tillegg måtte den aktuelle innleggelsen skyldes en akutt på kronisk leversvikt, men det var ikke et krav at utløsende faktor kunne identifiseres.

Om lag 300 pasienter ble gjennomgått. Av disse oppfylte 25 pasienter inklusjonskriteriene og ble inkludert i oppgaven. Med utgangspunkt i disse pasientene ble det lagd en database. Vi ønsket å kartlegge parametere som kunne predikere tidlig mortalitet, og registrerte derfor biokjemiske og kliniske data ved dag 1 (dag 1-3), dag 7 (dag 4-10) og dag 14 (dag 11-18).

IV. Resultater

1. Pasientkarakteristikk ved innkomst

1.1 Populasjon

Gjennom søkene våre endte vi opp med om lag 300 pasienter. Av disse oppfylte 25 pasienter inklusjonskriteriene. I denne gruppen var det en overvekt av menn. Gjennomsnittsalderen ved innleggelse var 55 år, og sykehusoppholdet varte i gjennomsnitt 25 dager med korteste og lengste innleggelse på 3 og 93 dager (Tabell 2).

Av etiologiske faktorer var alkoholisk hepatitt overrepresentert. Det var en overvekt av sigarettbruk i det totale pasientmaterialet.

Kjønn (K/M)	9/16
Gjennomsnittsalder (år)	55 (38-71)
Gjennomsnittlig varighet innleggelse (dager)	25 (3-93)
Etiologi (n (%))	
Alkoholisk	16 (64)
Alkoholisk + hepatitt C	1 (4)
Alkoholisk + hepatitt B + hepatitt C	1 (4)
Hepatitt C	1 (4)
Hepatitt B + hepatitt C	1 (4)
Autoimmun hepatitt	2 (8)
Kryptogen	3 (12)
Røyk (n (%))	16 (64)

Tabell 2: Populasjon og stimulantia blant de inkluderte pasientene. n=25.

1.2 Utløsende årsaker til akutt på kronisk leversvikt

Det ble registrert flere forskjellige årsaker til innleggelse. Noen pasienter ble registrert med flere sameksisterende årsaker. De hyppigste årsakene var gastrointestinal blødning og infeksjon i form av spontan bakteriell peritonitt, sepsis eller infeksjon fra andre foci. En vesentlig andel av pasientene innkom etter en periode med øket alkoholinntak og redusert allmenntilstand (Tabell 3).

Innleggingsårsak	n (%)
Infeksjon	8 (32)
Gastrointestinal blødning	11 (44)
Øket alkoholinntak og redusert allmenntilstand	15 (60)
Medikamentoverforbruk	4 (16)

Tabell 3: Årsak til innleggelse blant de inkluderte pasientene. Flere pasienter hadde flere sameksisterende årsaker. n=25.

1.3 Kliniske funn ved innkomst

Ved innleggelsen hadde flertallet av pasientene ascites, icterus, hepatomegali og/eller palpasjonsømt abdomen. Under en tredjedel hadde dehydrering, perifere ødemer, hepatisk encephalopati og/eller splenomegali (Tabell 4).

Klinikk ved innkomst	n (%)
Ascites	19 (76)
Icterus	16 (64)
Hepatomegali	13 (52)
Palpasjonsøsm abdomen	14 (56)
Dehydrert	6 (24)
Perifere ødemer	7 (28)
Hepatisk encephalopati	5 (20)
Splenomegali	4 (16)

Tabell 4: Klinikk ved innkomst blant de inkluderte pasientene. n=25.

Puls, blodtrykk og temperatur viste verdier innenfor normalområdet med unntak av en mild takykardi (Tabell 5).

Vitale parametere	Ved innkomst
Puls (slag/minutt)	97
Systolisk blodtrykk (mmHg)	119
Diastolisk blodtrykk (mmHg)	70
Temperatur (°C)	37,3

Tabell 5: Vitale parametere (gjennomsnittsverdier) ved innkomst blant de inkluderte pasientene. n=25.

1.4 Biokjemiske parametere ved innkomst

Flere biokjemiske markører avvek fra referanseområdet ved innkomst. Dette gjaldt blant andre trombocytter, CRP, INR, kreatinin og bilirubin. Albumin lå under nedre referansegrense hos 21 av de 25 inkluderte pasientene. Leverprøvene ASAT og ALAT var begge tresifrede.

Måling av diuresevolum, U-Na⁺ og U-K⁺ var til dels fraværende. Vi ser allikevel en trend til Na⁺-retensjon og redusert diuresevolum ved innleggelse. Hemofec-prøve ble ved innkomst utført på kun 10 pasienter, hvorav seks pasienter hadde positivt utslag.

n=25	Dag 1	Referanse*
Trombocytter	142	♀: 165-387 ♂: 145-348
CRP (mg/L)	33	< 5
INR	1,7	**
Kreatinin (µmol/L)	108	♀: 45-90 ♂: 60-105
eGFR	86	♀: > 56*** ♂: > 62***
Albumin (g/L)	27	36-47
Bilirubin (µmol/L)	114	< 26
ASAT	222	♀: < 35 ♂: < 45
ALAT	131	♀: < 45 ♂: < 70

Tabell 6: Biokjemiske markører ved innkomst blant de inkluderte pasientene. *: Referanseverdier hentet fra www.furst.no. **: Avhengig av indikasjon. ***: Alder 50-59 år.

2. Analyse av overlevelse og prognostiske faktorer

Ni av pasientene (36 %) døde under innleggelsen. Alle pasientene døde mellom 13 og 44 dager etter innleggelse. Av de 16 som overlevde (64 %) hadde tre pasienter dødd utenfor sykehuset da oppgaven ble skrevet. Alle disse tre døde innen 64 dager etter utskrivelsen (64, 51 og 45).

Det var omtrent like stor andel kvinner som menn som døde. Av de overlevende var flertallet menn. I begge gruppene var det overvekt av alkoholmisbruk og røyking.

	MORS (n=9)	Overlevende (Nn16)
Alder (år)	60	53
Kjønn (K/M)	4/5	5/11
Alkoholisme (n (%))	6 (67)	13 (81)
Røyking (n (%))	6 (67)	10 (63)

Tabell 7: Diskrepans i populasjon og stimulantia mellom dem som døde og dem som overlevde.

2.1 Overlevelse og utløsende årsaker

Flertallet av pasientene som døde ble innlagt på grunn av infeksjon og/eller dehydrering. Den dominerende innelggelsesårsaken blant dem som overlevde var gastrointestinal blødning. Ved gastroscopi hadde alle som ble undersøkt i MORS-gruppen øsofagusvaricer, mens drøyt halvparten av de undersøkte blant de overlevende hadde øsofagusvaricer (Tabell 8).

Over halvparten av pasientene i begge gruppene hadde en periode før innleggelsen med øket alkoholkonsum og redusert allmenntilstand. En større andel av dem som døde var dehydrerte

ved innkomst enn blant dem som overlevde. De pasientene som før innleggelsen hadde overforbruk av paracetamol (to pasienter) og NSAIDs (en pasient) overlevde, mens pasienten som innkom med overforbruk av diuretika døde (Tabell 8).

Innleggelsesårsak	MORS (n=9)	Overlevende (n=16)
	n (%)	
Infeksjon	7 (67)	2 (13)
Gastrointestinal blødning	2 (22)	9 (56)
Øket alkoholinntak og redusert allmenntilstand	5 (56)	10 (63)
Dehydrering	5 (56)	2 (13)

Tabell 8. Forskjell mellom dem som døde og dem som overlevde.

2.2 Overlevelse og kliniske funn ved innkomst

Klinikken ved innkomst hadde likhetstrekk i gruppen av dem som døde og av dem som overlevde. Omtrent like stor andel i begge gruppene hadde ascites, icterus og palpasjonsøm abdomen. Om lag halvparten i begge gruppene hadde hepatomegali. Andelene med leverstigmata som spider naevi og palmart erythem var også tilnærmet like i begge gruppene, men andelen som ble undersøkt for dette var lav. Det var en overvekt av dehydrering, perifere ødemer og/eller splenomegali blant dem som døde. Denne gruppen hadde også en stor overvekt av hepatisk encephalopati ved innkomst (Tabell 9).

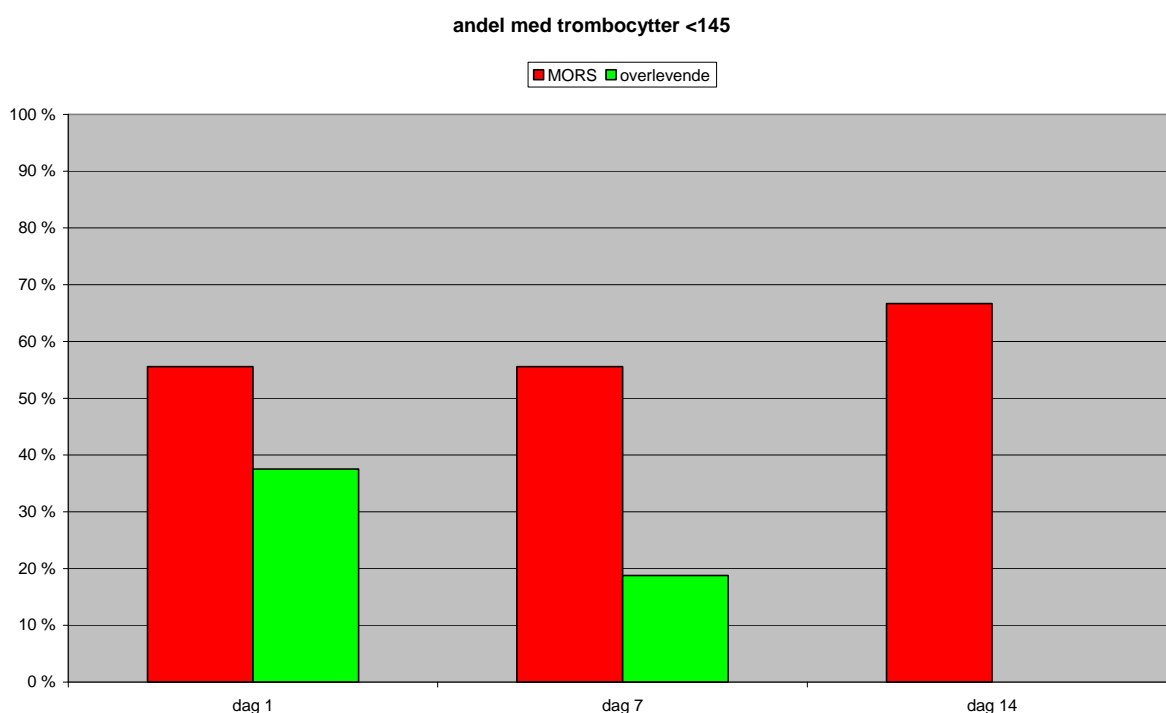
Klinikk ved innkomst	MORS (n=9)	Overlevende (n=16)
	n (%)	
Ascites	7 (78)	12 (75)
Icterus	7 (67)	10 (63)
Palpasjonsøm abdomen	4 (44)	10 (63)
Hepatomegali	4 (44)	10 (63)
Spider naevi	4 (44)	6 (38)
Palmart erythem	2 (22)	3 (19)
Dehydrering	3 (33)	3 (19)
Perifere ødemer	4 (44)	3 (19)
HE	4 (44)	1 (6)
Splenomegali	3 (33)	1 (6)

Tabell 9: Forskjell i klinikk ved innkomst mellom dem som døde og dem som overlevde.

2.3 Overlevelse og biokjemiske nøkkelparametere i forløpet: dag 1, dag 7 og dag 14

Trombocytter

Trombocyttnmålingene viste tydelig diskrepans mellom MORS-gruppen og dem som overlevde. Verdiene i MORS-gruppen var lavere og avtagende under innleggelsen, mens de blant de overlevende var høyere og stigende i verdi. Da vi så spesielt etter hvor mange som hadde trombocyttnall under 145 så vi også store forskjeller. Blant dem som døde var andelen større ved dag 1, 7 og 14 enn blant dem som overlevde. I tillegg økte andelen fra innleggelse til dag 14 blant dem som døde, mens andelen avtok blant de overlevende (Figur 3).



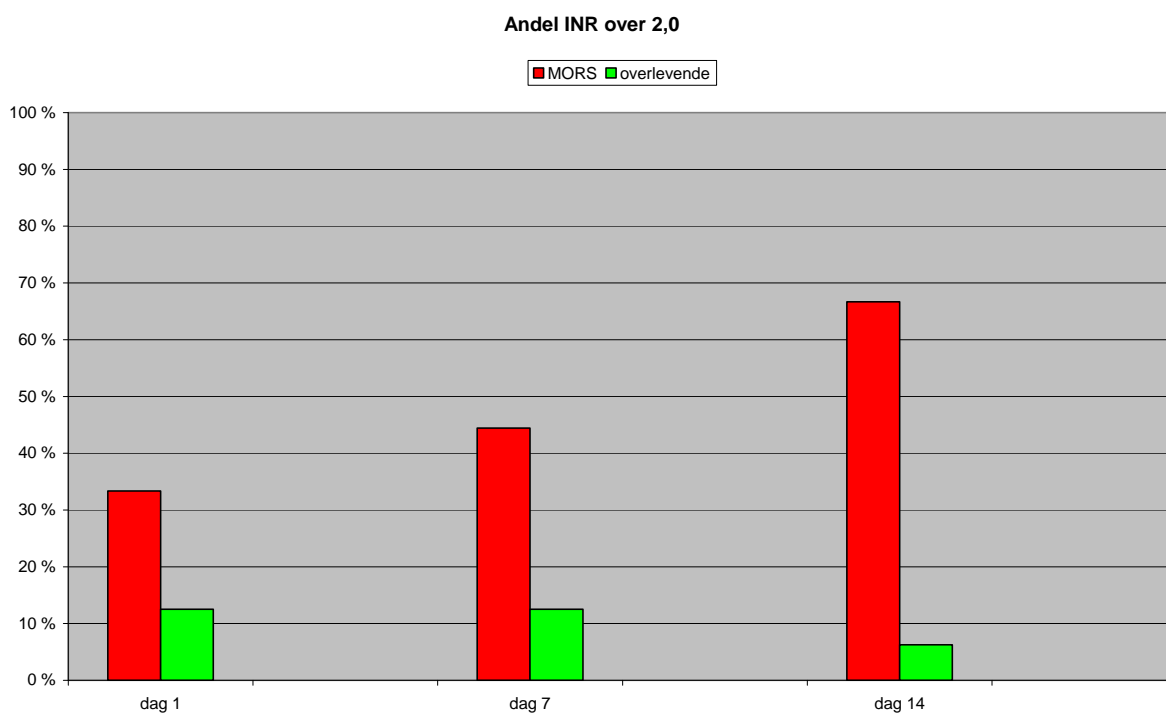
Figur 3: Andel av pasientene blant henholdsvis dem som døde og dem som overlevde med trombocytter over 145 ved henholdsvis dag 1, dag 7 og dag 14.

CRP

CRP-verdiene lå gjennomsnittlig noe høyere hos pasientene som døde enn hos dem som overlevde. Vi så hos de fleste en økning i CRP fra innkomst til dag 7. Trenden hos de overlevende var deretter en avtagende CRP-verdi, mens de som døde hadde en ytterligere stigning.

INR

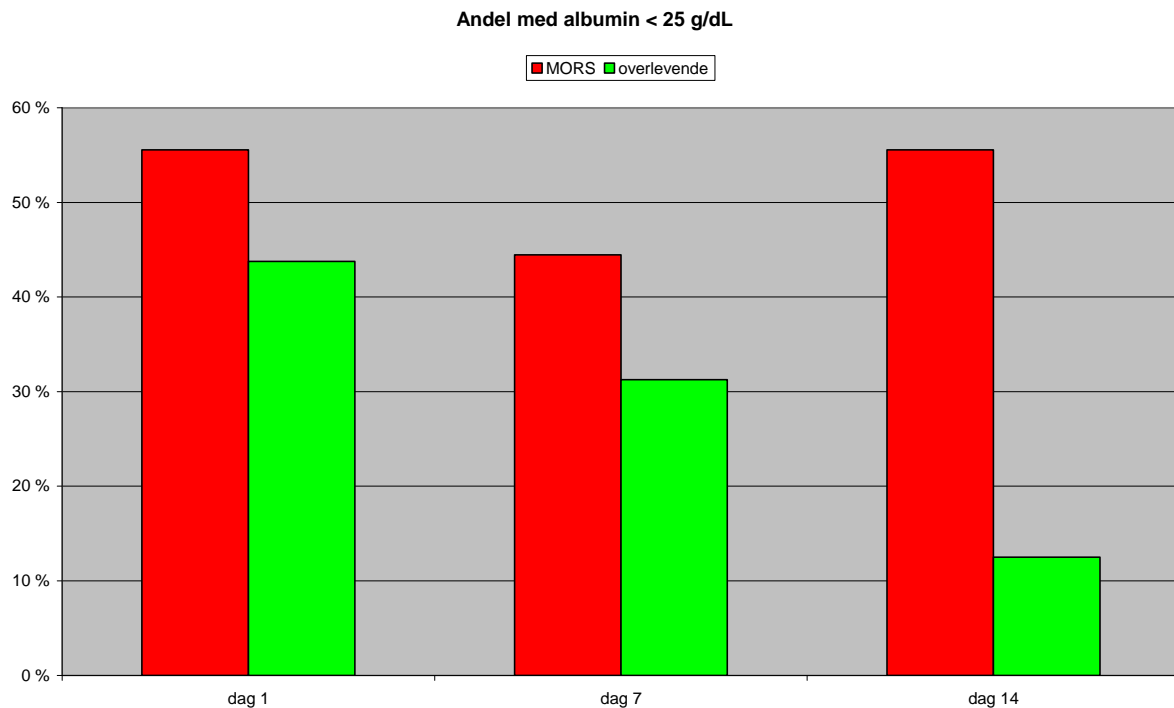
Måling av INR viste generelt høyere verdier hos dem som døde enn hos dem som overlevde. Ved dag 1, dag 7 og dag 14 var andelen av pasientene som døde med INR over 2,0 økende og høyere enn hos dem som overlevde, hvor andelen var avtagende (Figur 4).



Figur 4: Andel av pasientene blant henholdsvis dem som døde og dem som overlevde med INR over 2,0 ved henholdsvis dag 1, dag 7 og dag 14.

Albumin

Albumin målt i serum var under nedre referanseverdi (36 g/dL) hos flertallet i begge gruppene. Andel med albumin under 25 g/dL viste tydelig forskjell mellom gruppene med høyre andel blant dem som døde. Gjennomsnittsverdiene under innleggelsen var lave for begge gruppene (Figur 5).



Figur 5: Andel av pasientene blant henholdsvis dem som døde og dem som overlevde med albumin under 25 g/dL ved henholdsvis dag 1, dag 7 og dag 14.

Transaminaser og bilirubin

ASAT og ALAT var begge beskjedent forhøyet. De overlevende hadde generelt høyere verdier, dog avtagende under innleggelsen, enn dem som døde (Tabell 10).

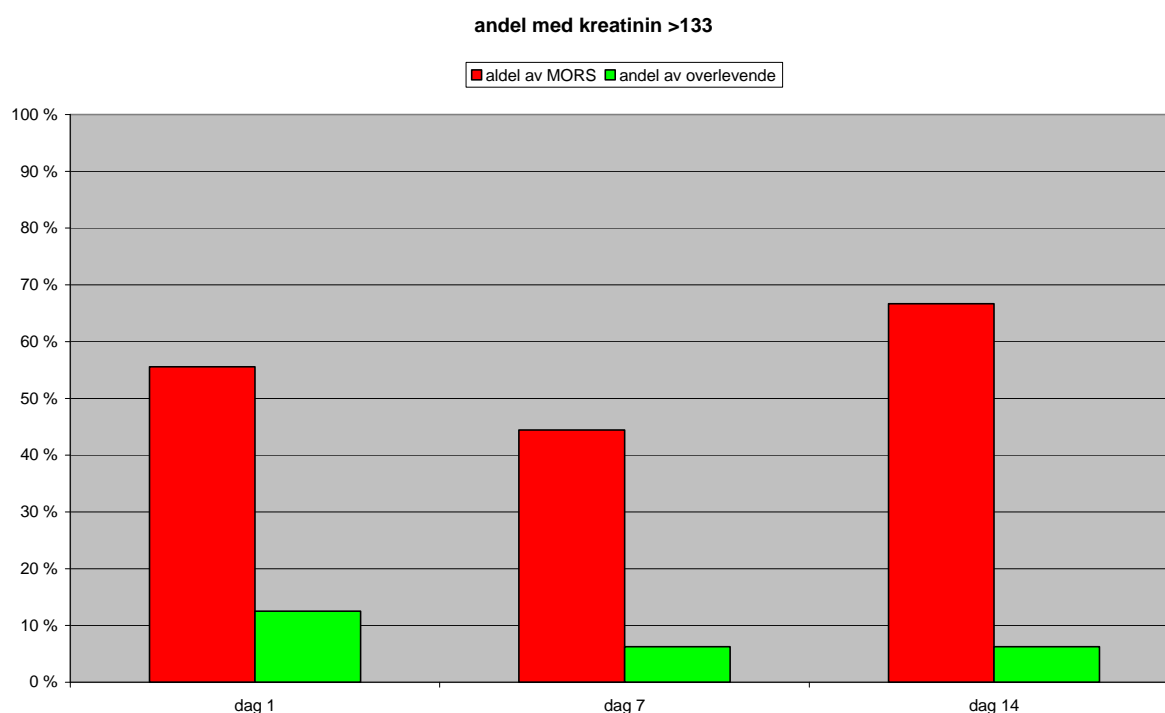
Bilirubin, som stort sett korrelerte godt med icterus som symptom ved innkomst, var forhøyet i begge gruppene. De som overlevde hadde en stabilt forhøyet bilirubinverdi gjennom innleggelsen, mens de som døde hadde en ytterligere økning gjennom sykehusoppholdet (Tabell 10).

Hemofec

Hemofec-prøve ble utført på kun tre pasienter i MORS-gruppen og 7 pasienter blant de overlevende. Prosentvis så man at flere blant de overlevende enn blant dem som døde hadde positiv prøve (Tabell 10).

2.4 Overlevelse og nyrefunksjon

Nyrefunksjonen ble målt med kreatinin, diuresevolum og $U\text{-Na}^+$ samt beregning av glomerulær filtrasjonsrate (eGFR). Kreatininverdiene varierte mellom de to gruppene, med en klar økning under sykehusoppholdet for dem som døde og en nedgang for dem som overlevde. Andelen av pasienter med kreatinin over 133, som er et av kriteriene for hepatorenalt syndrom, var også forskjellig mellom de to gruppene, med betydelig høyere andel i MORS-gruppen. Diuresevolum og $U\text{-Na}^+$ var, som tidligere nevnt, svært mangelfullt dokumentert. Vi så allikevel en antydning til lavere og avtagende diuresevolum i MORS-gruppen i forhold til gruppen av overlevende. Na^+ -konsentrasjonen i urin virket også å være lavere blant dem som døde enn blant dem som overlevde (Tabell 10, Figur 9).



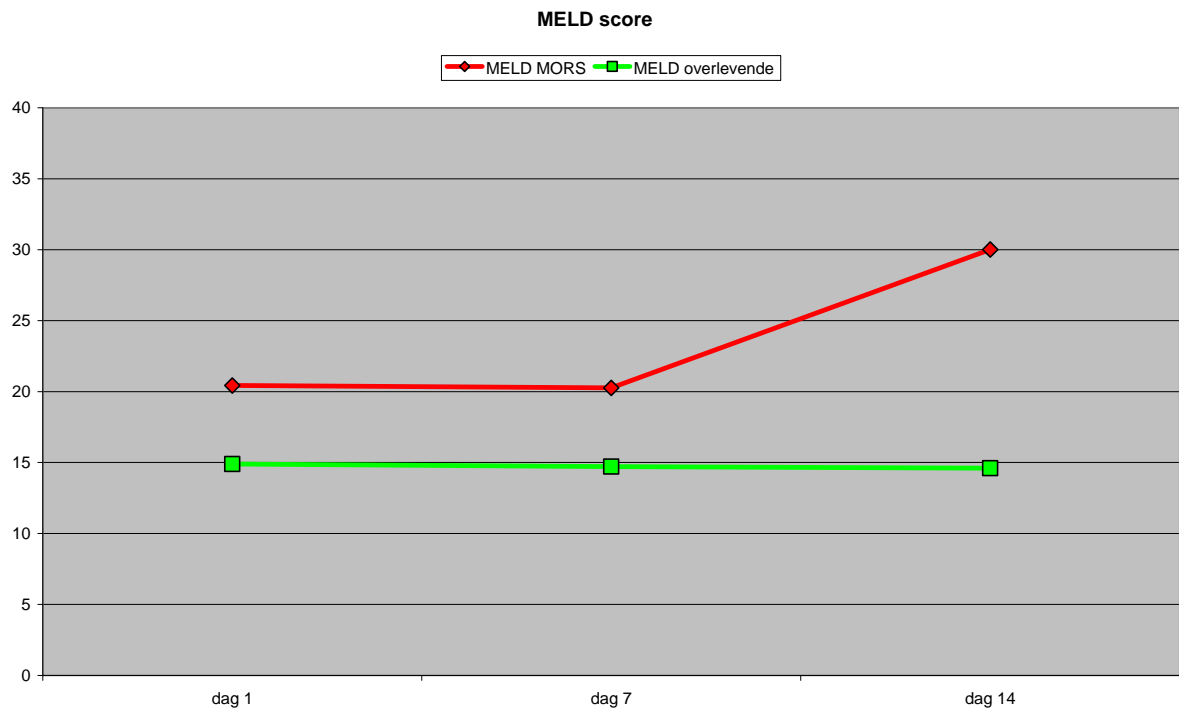
Figur 9: Andel av pasientene blant henholdsvis dem som døde og dem som overlevde med kreatinin over 133 $\mu\text{mol/L}$ ved henholdsvis dag 1, dag 7 og dag 14.

Biokjemi (N=25)	MORS			Overlevende			Referanse*
	Dag 1	Dag 1	Dag 14	Dag 1	Dag 1	Dag 14	
Trombocytter (x 10 ⁹ /L)	154	114	117	135	125	249	♀: 165-387 ♂: 145-348
CRP (mg/L)	39	61	65	30	56	38	< 5
INR	1,74	1,93	2,44	1,66	1,66	1,95	**
Kreatinin (µmol/L)	154	120	211	83	71	70	♀: 45-90 ♂: 60-105
eGFR	63	90	48	100	112	112	♀: > 56*** ♂: > 62***
Albumin (g/L)	26	27	26	28	26	27	36-47
Bilirubin (µmol/L)	102	130	167	121	128	124	< 26
ASAT (U/L)	84	78	83	299	159	96	♀: < 35 ♂: < 45
ALAT (U/L)	39	40	42	184	120	50	♀: < 45 ♂: < 70
Diuresevolum	1110	1267	744	1438	1354	935	-
Hemofec (%-andel med positiv prøve)	11			31			-

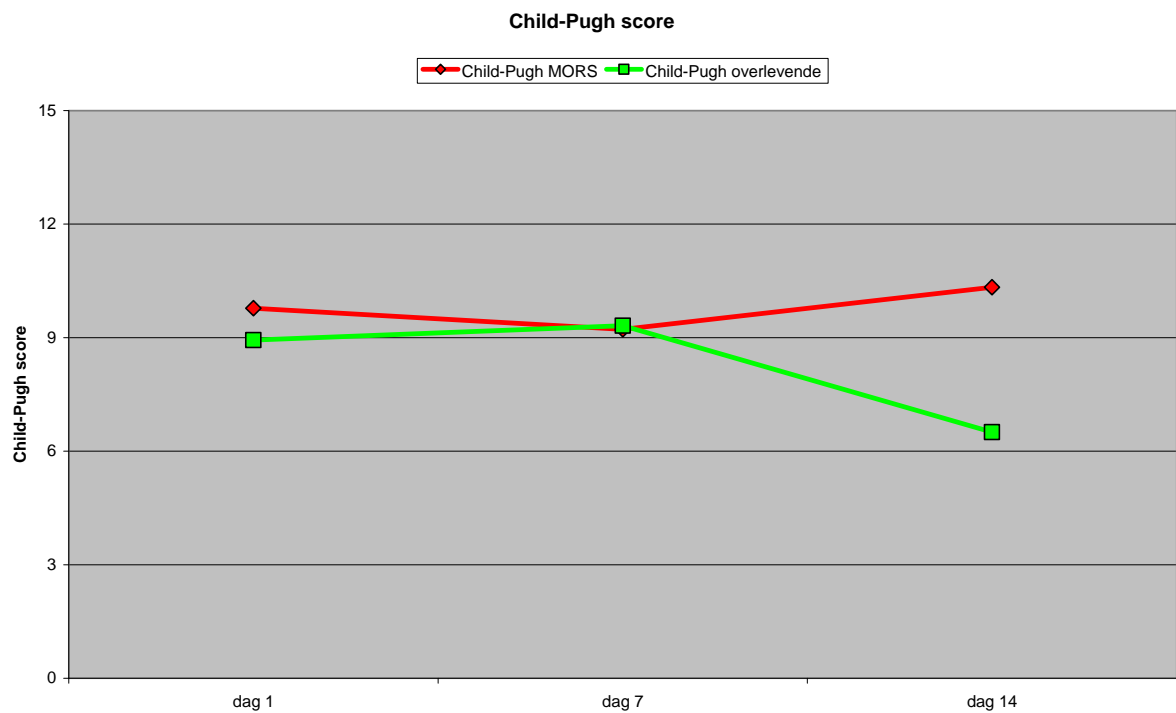
Tabell 10: Biokjemiske parametere, gjennomsnittsverdier ved dag 1, dag 7 og dag 14 blant dem som døde og blant dem som overlevde. *: Referanseverdier hentet fra www.furst.no. **: Avhengig av indikasjon. ***: Alder 50-59 år. n=25.

2.5 Prognostiske scoring-systemer

Vi beregnet så MELD score og Child-Pugh score. Begge systemene ga høyere verdier blant dem som døde i forhold til de overlevende. De som døde hadde også økende verdier under oppholdet, mens Child-Pugh score blant de overlevende avtok og MELD score holdt seg på et stabilt nivå (Figur 7 og 8).



Figur 7: Gjennomsnittlig MELD score ved dag 1, dag 7 og dag 14 blant dem som døde og dem som overlevde.



Figur 8: Gjennomsnittlig Child-Pugh score ved dag 1, dag 7 og dag 14 blant dem som døde og dem som overlevde.

3. Gastrointestinal blødning versus infeksjon som utløsende årsaker til akutt på kronisk leversvikt:

Pasientene som ble innlagt med infeksjon var som oftest menn og i gjennomsnitt noe eldre enn dem som ble innlagt med gastrointestinal blødning. Det var omtrent like mange kvinner som menn som hadde gastrointestinal blødning, mens det var en større andel alkoholmisbrukere blant pasientene med gastrointestinal blødning. Begge gruppene var overrepresentert med ascites ved innkomst (Tabell 11).

	Gastrointestinal blødning (n=10)	Infeksjon (n=5)
Alder	57,4	61,2
Kjønn (K/M)	4/6	1/4
MORS (n (%))	2 (20)	4 (80)
Alkoholmisbruk (n (%))	9 (90)	3 (60)
Ascites (n (%))	7 (70)	4 (80)

Tabell 11: Populasjon, stimulantia og klinikk ved innkomst blant pasienter innlagt med gastrointestinal blødning og pasienter innlagt med infeksjon.

3.1 Scoring-systemer og vitale parametere

Scoringssystemene for prognose ved akutt på kronisk leversvikt ga høyere verdier hos pasientene med infeksjon enn hos pasientene med gastrointestinal blødning. Særlig tydelig viste MELD score en høyere og stigende tendens hos pasientene med infeksjon (Tabell 12).

Begge gruppene hadde ved innkomst forhøyet puls. Pasientene med blødning hadde avtagende puls, mens pasientene med infeksjon hadde økende puls i løpet av innleggelsen. Det var kun små forskjeller i temperatur, men en tendens til høyere temperatur hos dem med infeksjon (Tabell 12).

	Gastrointestinal blødning (n=10)	Infeksjon (n=5)
MELD score (dag 1 – 7 – 14)	16 – 14 – 16	14 – 17 – 24
Child-Pugh score (dag 1 – 7 – 14)	10 – 10 – 7	9 – 9 – 9
Puls (slag/min) (dag 1 – 7 – 14)	108 – 87 – 85	92 – 93 – 99
Temperatur (°C) (dag 1 – 7 – 14)	37,2 – 36,8 – 37,7	37,4 – 38,3 – 38,3

Tabell 12: Scoring-systemer og vitale parametere blant pasienter innlagt med gastrointestinal blødning og pasienter innlagt med infeksjon.

3.2 Biokjemiske nøkkelparametere

Trombocyttallet var lavere blant pasientene med blødning enn blant pasientene med infeksjon ved dag 1. Ved dag 7 og dag 14 falt trombocyttallet i infeksjonsgruppen. Pasientene med blødning hadde avtagende trombocyttall til dag 7 og deretter en stigning til dag 14. CRP og kreatinin var forhøyet i begge gruppene, men gjennomgående høyere og infeksjonsgruppen

enn blant pasientene med blødning. Pasientene med infeksjon hadde tydelig tendens til stigende CRP- og kreatininverdier under oppholdet. Denne tendensen fant man ikke like tydelig hos pasientene med blødning. Ved innkomst var INR høyest hos pasientene med blødning. Ved dag 7 og 14 hadde pasientene med infeksjon høyere og stigende verdier, mens de avtok hos pasienten med blødning. Begge gruppene hadde lavt albumin og forhøyet og stigende bilirubin. Blødningsgruppen hadde de høyeste bilirubinverdiene. Leverprøvene ASAT og ALAT var mest forhøyet hos pasientene med blødning. De hadde til gjengjeld et raskere konsentrasjonsfall enn pasientene med infeksjon. Blødningsgruppen hadde et diuresevolum innenfor normalområdet. Blant pasienten med infeksjon var diuresevolumet lavt ved innkomst, stigende til dag 7 og deretter avtagende til dag 14. Natrium målt i urin var også lavere i infeksjonsgruppen enn i blødningsgruppen (Figur 13).

Biokjemi (N=25)	Gastrointestinal blødning (n=10)			Infeksjon (n=5)			Referanse*
	Dag 1	Dag 7	Dag 14	Dag 1	Dag 7	Dag 14	
Trombocytter (x 10 ⁹ /L)	137	104	261	167	144	121	♀: 165-387 ♂: 145-348
CRP (mg/L)	20	48	25	46	77	92	< 5
INR	1,9	1,8	1,6	1,7	1,9	2,0	**
Kreatinin (µmol/L)	79	63	83	98	106	169	♀: 45-90 ♂: 60-105
eGFR	94	120	87	102	113	73	♀: > 56*** ♂: > 62***
Albumin (g/L)	25,4	23,7	26,0	25,4	26,0	24,0	36-47
Bilirubin (µmol/L)	81,8	105,7	113,3	44,8	67,0	88,0	< 26
ASAT (U/L)	209,4	113,7	61,0	146,8	136,6	109,0	♀: < 35 ♂: < 45
ALAT (U/L)	126,6	93,1	35,7	62,2	77,2	48,8	♀: < 45 ♂: < 70
Diuresevolum	1613	1951	1483	510	1070	873	♀: ♂:
U-Na ⁺ (mmol/L)	61	59	55	-	28	35	30-100

Tabell 13: Biokjemiske parametere, gjennomsnittsverdier ved dag 1, dag 7 og dag 14 blant dem som ble innlagt med gastrointestinal blødning og blant dem som ble innlagt med infeksjon. *: Referanseverdier fra www.furst.no. **: Avhengig av indikasjon. ***: Alder 50-59 år.

V. Diskusjon

Alle leversykdommer kan føre til levercirrhose. Av pasientene inkludert i vår analyse var alkoholisme hovedårsaken, og 64 % hadde en ren, alkoholisk cirrhose. Levercirrhose utvikles langsomt, og leversvikt ved levercirrhose ser man ofte først i 50- til 70-års alder. I vårt materiale var gjennomsnittsalderen ved innleggelse på grunn av akutt på kronisk leversvikt 55 år (38-71 år). Dette er noe lavere enn gjennomsnittsalderen som ble funnet i en studie fra Aker Universitetssykehus, Incidence rates and causes of cirrhosis in a Norwegian population¹⁵. Forklaringen kan være at flere av pasientene i vår undersøkelse hadde drukket fra ung alder

og dermed fått en tidligere debut av levercirrhose og svikt enn ved autoimmune hepatitter.

Det er i vårt materiale overvekt av menn. Den tradisjonelle oppfatningen om at det er en overvekt av menn blant alkoholmisbrukere og blant pasienter med alkoholisk betinget levercirrhose er godt dokumentert¹⁶. Det er derfor interessant at de nyeste observasjonene tyder på at det er en sterk økning i andelen kvinner blant pasienter med levercirrhose. Samtidig er det en økende andel alkoholmisbrukere i samfunnet generelt, og en økende andel kvinner blant alkoholmisbrukere spesielt¹⁷. Dette indikerer at det i nærmeste framtid kommer det til å være økende insidens av cirrhose i Norge, og årsaken vil ligge i alkoholmisbruk alene. I tillegg vil økt forbruk av alkohol hos pasienter med levercirrhose med annen etiologi enn alkohol føre til raskere utvikling av leversviktsvikt.

Pasienter med avansert levercirrhose utvikler hyppig komplikasjoner som portal hypertensjon med øsofagusvaricer, splenomegali med hypersplenisme, koagulopati, ascites, encephalopati, nyresvikt og ikke minst alvorlige infeksjoner. Det har tidligere vært dokumentert at blødning fra øsofagusvaricer og alvorlige infeksjoner har vært de hyppigste utløsende årsaker til akutt på kronisk leversvikt hos pasienter med levercirrhose⁴. Dette er også tilfelle i vårt materiale.

Mange av pasientene i vår undersøkelse hadde ved innkomst kliniske funn forenelig med avansert leversykdom med komplikasjoner. De hyppigste funnene var ascites og icterus. Vi fant også forskjeller i tilstedeværelsen av enkelte kliniske funn med tanke på overlevelse. Blant pasientene som døde under innleggelsen var det flere som hadde perifere ødemer, hepatisk encephalopati eller splenomegali enn blant pasientene som overlevde.

23 av de 25 inkluderte pasientene hadde ved innkomst albumin under referanseområdet. Gjennomsnittlig bilirubinverdi ved innkomst var 114 µmol/L, og gjennomsnittlig INR-verdi var 1,7. Dette tyder også på at mange pasienter hadde alvorlig leversykdom med sviktende leverfunksjon ved innkomst.

Ved uttalt leversvikt er det også svikt i immunforsvaret. Man ser blant annet svekket fagocytffunksjon, svekket komplementsystem og svekket CRP-respons¹⁸. Pasienter med akutt på kronisk leversvikt er derfor spesielt utsatt for infeksjon. Dette indikerer at infeksjon hos pasienter med leversvikt kan medføre mer uttalt leversvikt. I tillegg bidrar infeksjon til utvikling av multitorgansvikt. Ved sepsis eller infeksjon utvikler pasientene raskere hepatisk encephalopati. Denne tilstanden er vist å være en spesielt alvorlig prognostisk faktor⁴. I vårt materiale hadde 5 av de 25 inkluderte pasientene hepatisk encephalopati ved innkomst. 4 av disse pasientene døde i løpet av innleggelsen. Dette utgjorde en andel på 44 % av alle som døde.

Av dem som hadde infeksjon ved innkomst var det flere som døde enn som overlevde. Svekket immunforsvar kan dermed tenkes å være en risikofaktor for død ved akutt på kronisk leversvikt. Når vi sammenlikner dem som kom inn med gastrointestinal blødning som utløsende årsak og dem med infeksjon som utløsende årsak, viser det seg at mortaliteten er 4 ganger så høy for dem innlagt med infeksjon. Dette er også rapportert tidligere². På bakgrunn av dette blir nå pasienter med levercirrhose og gastrointestinal blødning satt på antibiotika ved innkomst. Ved Aker Universitetssykehus starter man med ciproxin eller pentrexyl kombinert med flagyl. Det er vist at overlevelsen bedres hos pasienter med akutt på kronisk leversvikt hvis de får antibiotikabehandling⁴.

Svekket nyrefunksjon er en kjent og alvorlig komplikasjon til akutt på kronisk leversvikt. Markører for nyresvikt er stigende kreatinin, redusert diuresevolum og lav $U-Na^+$. Ved innleggelse var de fleste pasienten i vårt materiale innenfor referansegrensene for kreatinin, men vi så en mye kraftigere økning blant pasienten som døde enn blant dem som overlevde i løpet av de første to ukene. Det er kjent fra litteraturen at infeksjon i større grad enn gastrointestinal blødning påvirker nyrefunksjon og bidrar til utvikling av hepatorenalt syndrom. Både nyresvikt og infeksjon var i mitt materiale også hyppigere hos dem som døde enn hos dem som overlevde.

Det kan være flere årsaker til nyresvikt hos pas med cirrhose, for eksempel infeksjon, primær nyresykdom, prerenale årsaker og hepatorenalt syndrom. Vi ønsket i utgangspunktet å fokusere på den sistnevnte årsaken til nyresvikt hos pas med akutt på kronisk leversvikt. I vårt pasientmateriale var det dessverre svært ofte vanskelig å finne ut om kriteriene for hepatorenalt syndrom var oppfylt eller ikke. Alle pasientene vi fant hvor kriteriene for hepatorenalt syndrom var oppfylt døde. Dette indikerer at hepatorenalt syndrom er en svært alvorlig tilstand og en alvorlig prognostisk faktor.

Nyrefunksjon gjenspeiles godt i MELD score, som delvis baseres på kreatininverdi. Vi fant at MELD score hos pasienter innlagt med infeksjon som utløsende årsak steg fra 14 ved dag 1 til 24 ved dag 14. Dette taler for noe som allerede er godt dokumentert, nemlig at MELD score er velegnet til å predikere korttids mortalitet hos pasienter med akutt på kronisk leversvikt. Child-Pugh score viste ingen ikke stor forskjell mellom dem som døde og dem som overlevde. Det er også godt kjent fra tidligere at dette scoringsystemet er best egnet til å predikere langtidsoverlevelse².

Vi har analysert nøkkelparametere for å se om noen av dem kunne predikere tidlig død hos pasienter med akutt på kronisk leversvikt. Vi så på parametere som indikerte syntesesvikt. Pasienter som i ut i fra bilirubinverdi, albuminverdi og INR hadde en uttalt syntesesvikt, hadde høyere mortalitet enn pasienter med en mildere syntesesvikt. Parallelt med tiltagende syntesesvikt fikk pasientene også økende nyresvikt med økende kreatinin. Vi satte kreatinin cut-off-verdi til 133 $\mu\text{mol/L}$ da dette er et av de diagnostiske kriteriene for hepatorenalt syndrom. Vi så tydelig en høyere mortalitet blant pasientene som hadde kreatinin over cut-off-verdi enn blant dem som hadde kreatinin under cut-off-verdi.

Koagulopati er en annen kjent komplikasjon som predikerer dårlig prognose. INR er en parameter for denne komplikasjonen, og vi så i vårt materiale en klar sammenheng mellom denne og mortalitet. Trombocyttopeni er en annen markør for koagulopati. Dette kan hos pasienter med levercirrhose være en følge av hypersplenisme. I vårt materiale var hypersplenisme et hyppigere funn blant pasientene som døde enn blant dem som overlevde. Hos pasienter med alkoholisk betinget levercirrhose, vil trombocyttopeni også kunne være et uttrykk for alkohol sin toksiske effekt på benmarg.

Akutt på kronisk leversvikt sees hyppig hos pasienter med avansert levercirrhose og er en tilstand med høy mortalitet. Pasientene som ble innlagt med infeksjon som utløsende årsak hadde høyere mortalitet enn dem som hadde gastrointestinal blødning som utløsende årsak. Kliniske og biokjemiske faktorer som predikerte mortalitet i vårt materiale var først og fremst høy MELD score, uttalt og stigende syntesesvikt, betydelig koagulopati samt stigende kreatinin under innleggelsen.

VI. Litteraturhenvisning

- ¹ Haslett C, Chilvers ER, Boon NA, Colledge NR, Hunter JAA. Davidson's Principles and Practise of Medicine. 2002, Elsevier Limited.
- ² Sen S, Williams R, Jalan R. The patophysiological basis of acute-on-chronic liver failure. *Liver* 2002;22(Suppl. 2): 5-13
- ³ Betrosian AP, Agarwal B, Douzinas EE. Acute renal dysfunction in liver diseases. *World J Gastroenterol* 2007 November 14;13(42):5
- ⁴ Jalan R, Williams R. Acute-on-Chronic-Liver Failure: Patophysiological Basis of Therapeutic Options. *Blood Purif* 2002;20:252-261
- ⁵ Cárdenas A, Ginès P. Dilutional hyponatremia, hepatorenal syndrome and liver transplantation. *Gastroenterol Hepatol*. 2008 Jan;31(1):29-36
- ⁶ Kupier JJ, de Man RA, van Buuren HR. Review article: Management of ascites and associated complications in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007 Dec;26 Suppl 2:183-93
- ⁷ Gentilini P, Vizzutti F, Gentilini A, Zipoli M, Foschi M, Romanelli RG. Update on ascites and hepatorenal syndrome. *Dig Liver Dis*. 2002 Aug;34(8):292-605
- ⁸ Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, Reynolds TB, Ring-Larsen H, Schölmerich J. Definition and Diagnostic Criteria of Refractory Ascites and Hepatorenal Syndrome in Cirrhosis. *Hepatology* 1996;23(1):164-176
- ⁹ Cárdenas A, Arroyo V. Hepatorenal syndrome. *Ann Hepatol*. 2003 Jan-Mar;2(1):23-9
- ¹⁰ Gill RQ, Sterling RK. Acute liver failure. *J Clin Gastroenterol*. 2001 Sep;3(3):191-8
- ¹¹ Cárdenas A, Glinès P. Therapy insight: Management of hepatorenal syndrome. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2006 Jun;3(6):338-48
- ¹² Mijac D, Kezic A, Stojimirovic B. Hepatorenal syndrome. *Srp Arh Celok Lek*. 2007 Jan-Feb;135(1-2):98-104
- ¹³ Kashani A, Landaverde C, Medici V, Rossaro L. Fluid retention in cirrhosis, pathophysiology and management. *QJM*. 2008 Jan 9 [Epub ahead of print]
- ¹⁴ Stadlbauer VP, Wright GA, Banaji M, Mukhopadhyaya A, Mookerjee R, Moore K, Jalan R. Relationship between activation of the sympathetic nervous system and renal blood flow autoregulation in cirrhosis. *Gastroenterology* 2008 Jan;134(1):111-9
- ¹⁵ John W. Haukeland, Inger Lorgen, Linn Therese Schreiner, Svien-oskar Frigstad, Bjørn Brandsæter, Kristian Bjørø, Christina Bang, Nils Raknerud, Zbigniew Konopski.

Incidence rates and causes of cirrhosis in a Norwegian population. [Scand J Gastroenterol.](#) 2007 Dec;42(12):1501-8

¹⁶ Strand B, Steiro A. Alkoholbruk, inntekt og utdanning i Norge 1993 – 2000. Tidsskr Nor Lægeforen 2003; 123:2849-53

¹⁷ Statistisk sentralbyrå: ssb.no

¹⁸ Iwarson-Norrby (red.). Infektionsmedicin. 2007. Sæve Förlag.

¹⁹ Lee WM. Etiologies of acute liver failure. Semin Liver Dis. 2008 May;28(2):142-52